



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

DATOS PERSONALES

Apellidos: Lahoz Molina

Nombre: Francisco

DNI: 17.457.017 – Z

Dirección: P/ Sixto Celorrio N° 47, 3° B. C.P. 50300 Calatayud (Zaragoza)

Teléfono: 606 75 12 78

Email: fran.lahoz@gmail.com

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
1. Abstract.....	2
2. Introducción.....	3
1. ¿Qué es la dieta cetogénica?.....	3
2. ¿Qué relación tiene con las enfermedades mitocondriales?.....	4
3. Posibles causas de las enfermedades mitocondriales.....	5
4. Funcionamientos de la dieta cetogénica.....	6
5. Tipos de dieta cetogénica.....	8
1. Dieta de triglicéridos de cadena media.....	8
2. Dieta modificada de Atkins.....	9
3. Dieta de bajo índice glucémico.....	10
3. Justificación y Objetivos.....	11
4. Metodología.....	12
5. Resultados y Discusión.....	14
1. La dieta cetogénica en enfermedades neurodegenerativas.....	14
1. Epilepsia.....	15
2. Enfermedad de Alzheimer.....	18
3. Enfermedad de Parkinson.....	19
4. Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa (GLUT1).....	21
5. Esclerosis lateral amiotrófica.....	22
2. Cáncer.....	24
3. Otras enfermedades relacionadas con la dieta cetogénica.....	27
6. Conclusiones.....	30
1. Conclusions.....	31
7. Aportaciones en materia de aprendizaje.....	32
8. Bibliografía.....	33

1. Resumen

La dieta cetogénica es una dieta que se caracteriza por el bajo consumo de carbohidratos, una cantidad adecuada de proteínas y una ingente cantidad de grasas. Este tipo de dieta imita el estado de inanición, donde al haber bajos niveles de glucosa en sangre, se fuerza al metabolismo a usar la grasa como fuente primaria de energía. Esta grasa se transforma en el hígado en cuerpos cetónicos, que se distribuirán a través de la sangre por todo el cuerpo y, una vez en la mitocondria del tejido diana, estos actuarán como combustible para la adquisición de ATP a partir del ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Además de suministrar energía al metabolismo, los cuerpos cetónicos poseen otras cualidades que les permiten actuar como moduladores de los niveles hormonales, modificar los niveles de neurotransmisores, así como la capacidad de regular otros procesos metabólicos.

Dadas estas propiedades, se buscó la inclusión de esta dieta en el ámbito médico para el tratamiento de enfermedades en cuya etiología están implicadas las mitocondrias: epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, síndrome de deficiencia del transportador de glucosa, síndrome de ovario poliquístico, diabetes, autismo, obesidad y depresión. Por ello, no es de extrañar la creciente aparición de estudios para dar explicación a los distintos mecanismos sobre los que puede actuar la dieta cetogénica.

Este trabajo es una revisión bibliográfica con la intención de esclarecer y poner a disposición una gran cantidad de información en relación con el efecto de una dieta rica en grasas y baja en carbohidratos, y su consecuencia en las enfermedades de carácter mitocondrial.

1.1 Abstract

The ketogenic diet is based in low carbohydrate intake, an adequate intake of protein and high intake of fat. This diet mimics the metabolic state of starvation, in which low glucose levels force the metabolism to utilize fat as its primary source of energy. The fat is transformed in the liver into ketone bodies, which will be distributed through the blood, and therefore throughout the body. Once the ketone bodies are in the mitochondria of the target tissue, they will be transformed into ATP by the tricarboxylic acid cycle. In addition, ketone bodies have other qualities that allow them to act as modulators of hormone levels, modify levels of neurotransmitters, as well as the ability to regulate other metabolic processes.

Due to these properties, several studies have sought the inclusion of this diet in the medical field for the treatment of diseases in which mitochondria are implicated in their etiology: epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, cancer, glucose transporter deficiency syndrome, polycystic ovary, diabetes, autism, obesity and depression. Therefore, it is not surprising the increasing appearance of studies to explain the different mechanisms on which the ketogenic diet can act.

This work is based on a bibliographical review that will focus on the compilation of studies worldwide, with the aim of clarifying and making available a large number of studies related to the effects and consequences of a diet rich in fat and low in carbohydrates

2. Introducción

La nutrición está pasando a un primer plano como determinante importante de enfermedades, ya que no cesan de crecer las evidencias científicas en apoyo del criterio de que el tipo de dieta tiene una gran influencia en la salud a lo largo de la vida. Lo que es más importante, los ajustes alimentarios no solo influyen en la salud del momento, sino que pueden determinar que un individuo padezca o no enfermedades tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares y diabetes en etapas posteriores de la vida (OMS/FAO, 2003).

Junto a esto, se ha observado un gran avance en el ámbito de la medicina debido, principalmente, a la necesidad de encontrar soluciones al creciente número de enfermedades. Esta necesidad ha llevado al estudio del papel que tienen los alimentos en el metabolismo y al efecto positivo de estos en pacientes enfermos, dando como resultado la implementación de dietas como tratamiento médico.

Estas dietas juegan con las características nutricionales, restringiendo o incrementando la ingesta de determinados nutrientes, lo que permite un cambio deseado en el funcionamiento del metabolismo que ayuda a un mejor tratamiento de la enfermedad.

2.1 ¿Qué es la dieta cetogénica?

La dieta cetogénica (DC) nació como una estrategia para imitar los efectos bioquímicos del ayuno (Wheless, 2004) y ha usado como tratamiento para la epilepsia resistente a fármacos por más de 90 años (Avoli, 2012). La DC consiste en la ingesta de alimentos con un alto contenido en grasas, una cantidad moderada de proteínas y un reducido contenido en carbohidratos, en una proporción en peso de 3:1 o 4:1 de grasa frente a carbohidratos + proteínas y con una distribución de energía del 8% para las proteínas, un 2% para los carbohidratos y un 90% para la grasa (Allen *et al.*, 2014). Los alimentos pueden ser muy apetecibles: tocino, huevos, atún, salchichas, camarones, mayonesa, mantequilla, carne de vacuno... (Avila, 2006).

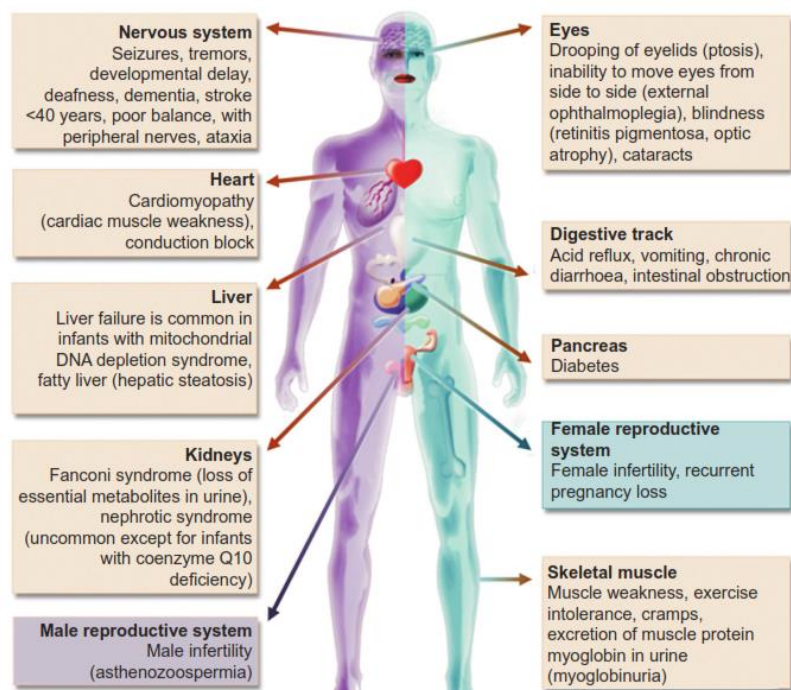
Esta dieta permite imitar el estado metabólico de la inanición, forzando al cuerpo a usar la grasa como fuente primaria de energía (Vidali *et al.*, 2015).

2.2 ¿Qué relación tiene con las enfermedades mitocondriales?

Se ha demostrado que las DC también son beneficiosas en el tratamiento de pacientes con defectos en el transporte de glucosa y en otros trastornos metabólicos congénitos, favorece el retraso en la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), reduce el crecimiento de tumores y son beneficiosas para enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Además, hay estudios que indican una mejoría en los pacientes con autismo, depresión, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y diabetes mellitus tipo 2 (Allen *et al.*, 2014).

Este grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes características clínicas se asocia a disfunciones mitocondriales (Khan *et al.*, 2015) (Figura 1). Donde las mitocondrias son descendientes de las bacterias simbióticas que residen en el citoplasma de prácticamente todas las células eucariotas (Lennarz, 2013). Es el orgánulo encargado de la producción de energía que implica la oxidación del piruvato, la oxidación de los ácidos grasos, el ciclo de Krebs y los cinco complejos de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) para la síntesis de ATP. También está implicada en las rutas metabólicas y catabólicas, la homeostasis del calcio, en el balance REDOX y la regulación de la apoptosis

(Vidali *et al.*,



2015).

Figura 1. Características clínicas y órganos afectados por las enfermedades mitocondriales (Khan *et al.*, 2015)

Prácticamente, todo el flujo de energía en las células eucariotas pasa a través de la mitocondria y es controlado por el ADN mitocondrial (Lennarz, 2013).

2.3 Posibles causas de las enfermedades mitocondriales

Dichas disfunciones pueden ser debidas a mutaciones en el ADN mitocondrial, y cuya gravedad dependerá del porcentaje de los genomas mutados y su distribución en los diversos órganos (DiMauro *et al.*, 2006).

Hasta la fecha, se han descrito más de 300 mutaciones, conocidas por causar una gran variedad de enfermedades mitocondriales. La principal razón para la mayoría de estas patologías es la producción insuficiente de energía o ATP, resultando en trastornos multisistémicos. Las manifestaciones clínicas son extremadamente graves en tejidos que necesitan una alta cantidad de energía, como el músculo esquelético, el sistema nervioso central y los músculos del corazón, sin embargo, la disfunción mitocondrial puede afectar a cualquier órgano (Khan *et al.*, 2015).

Existen 3 tipos de mutaciones que afectan al ADN mitocondrial: mutaciones puntuales, reordenaciones a gran escala (deleciones y duplicados) y disminución de los niveles del ADN (depleción) (DiMauro *et al.*, 2006). Dicho ADN, está formado por 16.569 pares de bases y aparece formando una doble cadena superenrollada con forma circular, que codifica 37 genes necesarios para la producción de energía. Trece genes codifican proteínas que son necesarias para la cadena de transporte de electrones, o la OXPHOS. Los 24 genes restantes codifican 22 ARN de transferencia (ARNt) y 2 ARN ribosómico (ARNr) (Young & Copeland, 2016). La presencia de mutaciones en genes que codifican proteínas encargada de la OXPHOS, provoca una deficiencia bioquímica aislada en ese complejo en particular, mientras que mutaciones en el ARNt y en el ARNr, causan deficiencias en todos los complejos, debido a la falta de disponibilidad de ARN funcional a la hora de la traducción (Khan *et al.*, 2015), lo que deriva en una producción de energía insuficiente.

2.4 Funcionamiento de la dieta cetogénica

Estos problemas energéticos pueden ser solventados con una dieta que cambie la fuente de energía, como es la DC, que provoca un aumento de los niveles de cuerpos cetónicos obtenidos de la grasa, debido a la disminución de glucosa en sangre procedente de los hidratos de carbono. Esta falta de glucosa es la causante del estado de cetosis en el cuerpo, donde la fuente principal de energía es obtenida mediante el uso de los cuerpos cetónicos (Branco *et al.*, 2016), procedentes de las mitocondrias de las células del hígado. Estos cuerpos cetónicos son transportados a través de la sangre para cubrir la demanda de energía (Vidali *et al.*, 2015).

El término “cuerpos cetónicos” se refiere a tres compuestos: acetoacetato (AcAc), D- β -hidroxibutirato (β OHB; no es estrictamente una cetona, sino más bien un ácido graso hidroxilado) y acetona. Los niveles de cuerpos cetónicos dependen tanto de su tasa de producción (cetogénesis) como de su tasa de utilización (cetolisis). La acetona resultante se forma por la descarboxilación espontánea de AcAc, y da un olor característico en la respiración de los sujetos cetóticos (Sumithran & Proietto, 2008).

En el proceso de la cetogénesis los cuerpos cetónicos se generan de la lipólisis del tejido adiposo liberando ácidos grasos mediante lipasas. La lipólisis de los adipocitos se produce durante el ayuno o el estrés adrenérgico y es estimulada por catecolaminas β -adrenérgicas y el glucagón, y está fuertemente inhibida por la insulina (Sumithran & Proietto, 2008). Los ácidos grasos resultantes se metabolizan a acetyl-CoA (Ac-CoA) a través de la β -oxidación (Newman & Verdin, 2014). Tras una secuencia de reacciones cetogénicas catalizadas por β cetotiolasa, 3-hidroxi-3-metilglutarato-CoA sintetasa 2 (HMGCS2) y hidroximetilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA) se obtiene AcAc (Chikahisa *et al.*, 2014). El AcAc es el precursor común de los otros dos cuerpos cetónicos, acetona y β OHB. La mayoría del AcAc se metaboliza por β -hidroxibutirato deshidrogenasa para dar β OHB, el más abundante de los cuerpos cetónicos que entran en la circulación (Figura 2).

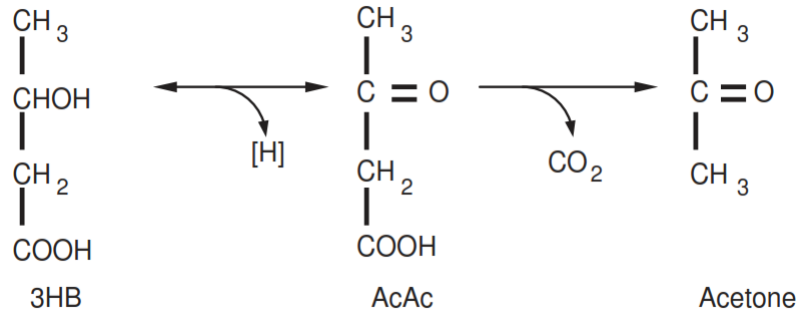


Figura 2. Cuerpos cetónicos (Fukao, Lopaschuk & Mitchell, 2004)

Por otro lado, la cetolisis ocurre en tejidos extrahepáticos mediante dos reacciones reversibles que median la activación de AcAc libre a acetoacetato-CoA (AcAc-CoA) y a la creación de Ac-CoA (Fukao, Lopaschuk & Mitchell, 2004). Una vez que el β OHB llega al tejido objetivo, en la membrana de la mitocondria, este se oxida en AcAc mediante la enzima β -hidroxibutirato deshidrogenasa (Newman & Verdin, 2014). El AcAc es activado por la enzima succinil-CoA-3-oxoacido CoA transferasa (SCOT) que dona su CoA para dar AcAc-CoA (Fukao, Lopaschuk & Mitchell, 2004). La conversión de AcAc-CoA a dos Ac-CoA está catalizada por la enzima metilacetoacetilo CoA tiolasa (MAT) (Sumithran & Proietto, 2008). El Ac-CoA producido entra en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA; ciclo de Krebs) para proveer al tejido de ATP, que será la energía que sustente al organismo (Figura 3).

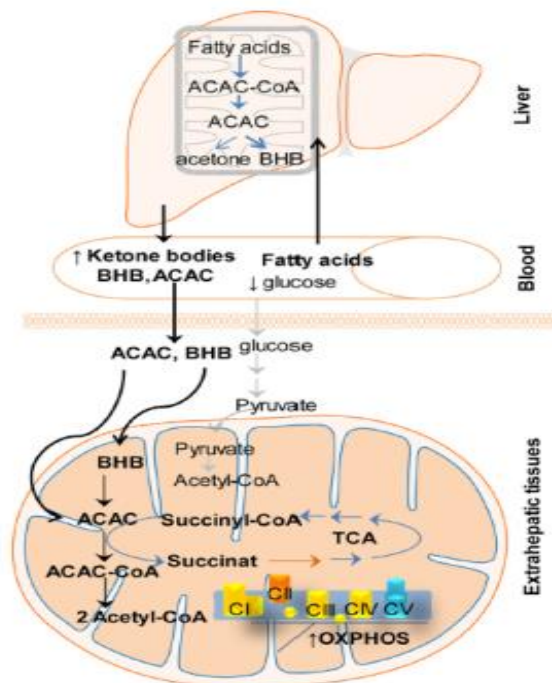


Figura 3. Creación y metabolización de los cuerpos cetónicos por el metabolismo (Vidali *et al.*, 2015).

2.5 Tipos de dieta cetogénica

Conocido ya el mecanismo de los cuerpos cetónicos, es de interés conocer los distintos tipos de DC, que pueden variar en los nutrientes y en la química de los alimentos que se ingieren.

Actualmente, hay cuatro variedades importantes de la DC: la dieta de triglicéridos de cadena media (DTCM), la dieta modificada de Atkins (DMA), la dieta de bajo índice glucémico (DBIG) y la dieta cetogénica clásica (DCC), de la cual ya se ha hablado más arriba. Estas variedades surgieron como alternativas para solventar la dificultad de la implementación de la DCC por causas como la palatabilidad o la preocupación sobre las consecuencias a largo plazo debido al aumento de los triglicéridos y el colesterol (Gano, Patel & Rho, 2014).

2.5.1 Dieta de los triglicéridos de cadena media

La DTCM, como su nombre implica, utiliza los triglicéridos de cadena media como componente graso y se describió por primera vez en 1971, informándose de que tenía efectos anticonvulsivos similares a la DCC (Gano, Patel & Rho, 2014). Se desarrolló para conseguir una mayor palatabilidad permitiendo una mayor ingesta de carbohidratos y proteínas para mejorar el sabor. La DTCM produce más cuerpos cetónicos por caloría de energía que los triglicéridos de cadena larga ingeridos en la DCC, además de requerir menor cantidad de grasa para producir la cetosis debido a que los triglicéridos de cadena media se metabolizan más rápido (Reid *et al.*, 2014) por su mejor absorción y su facilidad de ser transportados al hígado por la albúmina. Mientras que los triglicéridos de cadena larga requieren de carnitina como transportador, lo que hace que su absorción sea más lenta (Giordano *et al.*, 2014).

También hay un efecto positivo en los niveles lipídicos, con una significativa disminución del colesterol frente al ratio de lipoproteínas de alta densidad en comparación con la DCC (Reid *et al.*, 2014).

La dieta consiste en un 71% de grasas, un 18% de hidratos de carbono y un 10% de proteínas, con un ratio cetogénico de 1,2:1 (Figura 4). El contenido de TCM

inicialmente suponía un 60% del aporte calórico total (Lambruschini & Gutiérrez, 2012), pero fue modificada a un 30-45%, ya que causaba problemas gastrointestinales como diarrea, vómitos y dolor abdominal (Freeman *et al.*, 2006).

Esta dieta permite un aumento en los niveles en sangre de ácido octanoico (AO) y ácido decanoico (AD) presentes en los TCM con una composición del 81% para el AO y un 16% de AD (Chang *et al.*, 2015). Estos ácidos tienen un efecto directo (AD) e indirecto (AO) en la inhibición de las convulsiones procedentes de la epilepsia, aunque su funcionamiento para la inhibición no está muy claro todavía (Chang *et al.*, 2013), por lo que no se profundizará en él.

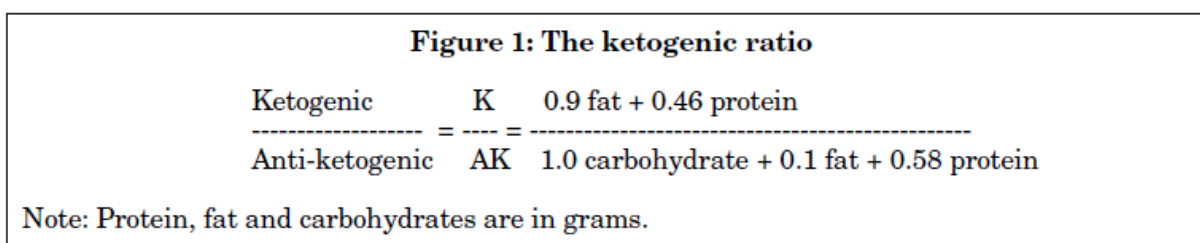


Figura 4. Fórmula para calcular el ratio cetogénico (McDonald, 1998).

2.5.2 Dieta modificada de Atkins

La DMA fue introducida en el hospital John Hopkins para restringir el contenido de grasa de la DCC permitiendo la ingesta de más carbohidratos y, específicamente, proteínas, sin limitar la ingesta total calórica. La DMA se basa en la popular dieta de pérdida de peso descrita en 1972 por Robert Atkins (Giordano *et al.*, 2014), diferenciándose en que en la DMA se limita la ingesta de hidratos de carbono manteniéndola indefinidamente y el objetivo no es la pérdida de peso sino el aumento de las cetonas (Reid *et al.*, 2014). Esta dieta fue adaptada a una ingesta de carbohidratos con un máximo de 10-30 g/día y permite una ingesta más liberalizada de proteínas, fluidos y calorías. Posee un ratio de 1:1 en la ingesta de grasas frente a carbohidratos/proteínas, por lo que es menos restrictiva que el ratio 3:1 o 4:1 de la DCC (Schoeler & Cross, 2016).

Los efectos secundarios de esta dieta son menores que los de la DCC, teniendo efectos adversos como la elevación de la concentración de colesterol total y colesterol LDL y en ocasiones hay un ligero aumento de la urea (Kossof & Dorward, 2008).

2.5.3. Dieta de bajo índice glucémico

El índice glucémico o índice glicémico es un sistema que permite cuantificar la respuesta glucémica de un alimento que contiene la misma cantidad de hidratos de carbono que un alimento de referencia, que generalmente suele ser glucosa o pan blanco y que se le suele asignar arbitrariamente un índice de 100 (Lambruschini & Gutiérrez, 2012).

La DBIG descrita por Pfeifer and Thiele, es una dieta menos restrictiva que la DCC ya que permite la ingesta de alimentos con bajo índice glucémico. Un índice glucémico bajo causa una menor elevación de la glucosa en sangre y de la insulina tras las comidas, por lo que dicha dieta admite una mayor cantidad de carbohidratos (Reid *et al.*, 2014).

Esta dieta permite una ingesta de unos 40 a 60 g/día de carbohidratos, restringiendo aquellos con un índice glucémico mayor de 50. La ingesta total calórica se determina en base a las necesidades de los pacientes, pero en general ronda el 20-30% de las calorías en forma de proteínas y un 60% en forma de grasas, el resto han de proceder de los carbohidratos (Gano, Patel & Rho, 2014)

3. Justificación y Objetivos

Como se ha mencionado anteriormente, la medicina está en constante avance con el propósito de mejora. Por ello, se implementó la alimentación como método de tratamiento para los pacientes dando resultados positivos, como fue el caso de la epilepsia tratada con la DC, basada en la ingesta de alimentos con elevada cantidad de grasas y poco contenido en carbohidratos.

Pese a ser usada durante más de 90 años, esta dieta fue perdiendo importancia con el pasar de los años, y no fue hasta 1995 que volvió a tener importancia en el ámbito científico. Este hecho se pudo observar con las publicaciones en PubMed entre 1966 y 1995 donde se publicaron 93 artículos sobre la DC, mientras que de 1996 a 2003 se llegaron a publicar 172, casi el doble de artículos (Wheless, 2004). Desde el 2003 hasta hoy, estos datos se han incrementado exponencialmente, habiendo una ingente cantidad de artículos relacionados con el tema tratado.

Visto el creciente interés despertado por la DC en las dos últimas décadas y sus efectos positivos sobre el organismo, producto del cambio en el mecanismo de las mitocondrias, se pensó en la elaboración de una revisión bibliográfica que englobase esta temática. El desarrollo de este Trabajo Fin de Grado se centrará en la recopilación de información y su estructuración para permitir una mejor disposición de ella y, a la vez, una recopilación de estudios donde se aprecie el avance y la efectividad de dicha dieta sobre el metabolismo.

4. Metodología

Para la realización de este Trabajo Fin de Grado, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos, informes de organismos oficiales, enciclopedias y trabajos académicos. Las fuentes bibliográficas se han referenciado mediante el gestor bibliográfico ofrecido por la Universidad de Zaragoza, Mendeley. Para la búsqueda de información, se han usado varias bases de datos, entre las que caben destacar: *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Scopus* y *Google Académico*.

- *Pubmed*: Motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. La cual recoge referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 5.500 revistas médicas que cubren áreas de biomedicina y salud. Actualmente posee más de 24 millones de citas.
- *ScienceDirect*: Motor de búsqueda bajo suscripción producido por el proveedor de información científica, técnica y médica, Elsevier. Posee unas 12 millones de citas procedentes de 3.500 revistas académicas y 34 e-books.
- *Scopus*: Base de datos bibliográfica que reúne resúmenes y citas de artículos de revistas científicas. Cubre 18.000 títulos de más de 5.000 editores internacionales, incluyendo la cobertura de 16.500 revistas de ciencia, tecnología, medicina, ciencias sociales y artes y humanidades. Producida por Elsevier.
- *Google Académico*: Motor de búsqueda producido por Google, enfocado en el mundo académico que se especializa en literatura científica-académica. Jerarquiza los resultados usando un algoritmo similar al que utiliza Google para búsquedas generales, usando también como señal de “calidad” la revista en la que se ha publicado.

Para la búsqueda inicial de los artículos, se han usado palabras claves relacionadas con la temática del Trabajo Fin de Grado: *Ketogenesis*, *Ketone bodies*, *Mitochondrial diseases*, *Ketogenic diet*, *Ketosis*, *Hig-fat diet*, *Mitochondrial disorders*, *Mitochondrial dysfunction*.

Tras la recopilación de información de la búsqueda principal, se ha procedido a realizar una búsqueda en profundidad relacionando la DC con las enfermedades objetivo. Para ello se ha usado la palabra *Ketogenic* y palabras que comparten idéntica raíz (utilizando *) más el nombre de las enfermedades (utilizando “and”): *Epilepsy, Alzheimer, Parkinson, GLUT1, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Cancer*.

Se probó la búsqueda de artículos en español, pero dada la poca cantidad de artículos encontrados, se pasó a una búsqueda en inglés donde sí se pudo observar una mayor disponibilidad de artículos. En cuanto al año de publicación de estos, no ha habido restricción alguna.

5. Resultados y Discusión

5.1 La dieta cetogénica en enfermedades neurodegenerativas

La DC es comúnmente usada en pacientes que sufren trastornos neurológicos, principalmente epilepsia, pero se está introduciendo cada vez más en enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, ELA, síndrome de deficiencia de GLUT1... (Branco *et al.*, 2016). Estudios señalan que la disfunción mitocondrial ha sido reconocida como un mecanismo que subyace a muchos trastornos neurológicos. El papel de la mitocondria como fuente energética y como mediador de la muerte neuronal, evidencia el rol de estas en las disfunciones mitocondriales (Johri & Beal, 2012).

Los cambios patológicos específicos en las disfunciones incluyen la reducción de ATP mediante la OXPHOS o la inhibición directa de complejos específicos de la cadena de transporte de electrones y elevaciones en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Figura 5) que pueden alterar la señalización celular. Además, dado que los mecanismos de las enfermedades neurodegenerativas son similares, la aplicación de la DC y el uso de los cuerpos cetónicos para el tratamiento de las enfermedades anteriormente nombradas, pueden ser beneficiosos (Paoli *et al.*, 2014).

También se ha estudiado el efecto neuroprotector de la DC para poder prevenir futuras enfermedades (Guzmán & Blázquez, 2004; Maalouf, Rho & Mattson, 2009; Maalouf *et al.*, 2007).

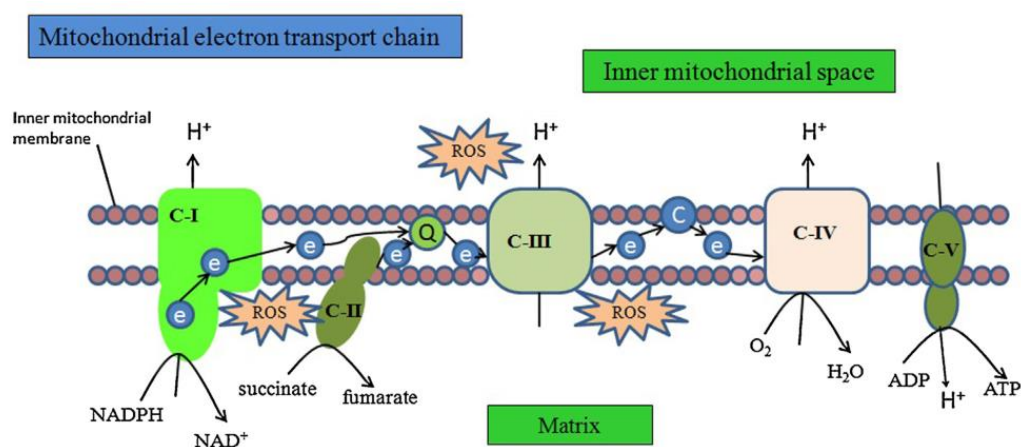


Figura 5. Formación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Bhat *et al.*, 2015)

5.1.1 Epilepsia

Como ya se ha mencionado anteriormente, la DC tiene efectos anticonvulsivos frente a la epilepsia. La epilepsia es un trastorno neurológico crónico caracterizado por convulsiones repetidas debido a descargas eléctricas anormales en las neuronas, que afecta alrededor de 65 millones de personas en todo el mundo (Mantis *et al.*, 2014). La epilepsia forma un amplio grupo de más de 50 síndromes que abarcan enfermedades con múltiples etiologías y manifestaciones clínicas muy variadas, siendo un problema importante para la salud. Pese a haber una gran variedad de convulsiones, generalmente se dividen en dos grupos: focales, que afectan a una región cerebral, o generalizadas, que involucran a redes bilaterales distribuidas por el cerebro (Reid *et al.*, 2014).

Las causas metabólicas que pueden desencadenar epilepsia pueden ser debidas a distintos factores como el desequilibrio entre la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria, que conduce a un aumento de la neurotransmisión excitatoria mediada por el glutamato (Rho, 2015), cambios estructurales en las neuronas o a la disfunción metabólica que afecta a la producción de energía. Esta última puede dividirse en tres clases: trastornos mitocondriales, déficit de creatina y deficiencia en el transporte de glucosa (Reid *et al.*, 2014).

Para explicar el funcionamiento de la DC en pacientes con epilepsia se han propuesto cuatro mecanismos: reducción de carbohidratos, activación de los canales de potasio sensibles al ATP por el metabolismo mitocondrial, inhibición de la diana de rapamicina en células de mamífero e inhibición de la transmisión sináptica glutamatérgica (Danial *et al.*, 2013).

- Reducción de carbohidratos: Este mecanismo propone la limitación de la ingesta de carbohidratos para la actuación de la molécula 2-dexosi-D-glucosa (2DG), análoga a la glucosa, que inhibe la glicolisis disminuyendo la captación de glucosa y compitiendo por la fosfoglucoisomerasa (Lutas & Yellen, 2013). La 2DG es capaz de disminuir la progresión de las convulsiones como se comprobó en el modelo de convulsiones de roedores (Garriga-Canut *et al.*, 2006). Este efecto anticonvulsivo resulta de los cambios debidos a la 2DG en la expresión del factor neurotrófico derivado del

cerebro (FNDC), responsable del factor de crecimiento nervioso, y del receptor de FNDC, TrkB, ambos regulados por la actividad de transcripción del factor de silenciamiento neuronal restrictivo (FSNR), el cual reprime la transcripción mediante la unión de la proteína CtBp con el elemento silenciador restrictivo de neuronas (ESRN) (Rho, 2015). Existen varios paralelismos anticonvulsivantes entre el tratamiento con 2DG (Garriga-Canut *et al.*, 2006) y el tratamiento con DC (Bough, Schwartzkroin & Rho, 2003). Ambos retrasaron la progresión de la epileptogénesis en modelos de epilepsia *in vivo*, disminuyeron la hiperexcitabilidad hipocampal causante de convulsiones y ambos elevaron el umbral de convulsión electrográfica *in vivo*. Estos resultados sugieren que las acciones anticonvulsivas de la DC pueden funcionar mediante la inhibición de la glucólisis (Bough & Rho, 2007).

- Activación de los canales de potasio sensibles al ATP por el metabolismo mitocondrial: Recientemente se ha encontrado en la sustancia negra pars reticulata (SNr, una estructura subcortical que influye en la propagación de las convulsiones) de la rata que el AcAc y β OHB reducen el disparo espontáneo de las neuronas GABAérgicas, secretoras de GABA (el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central), mediante la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP unidos a la membrana celular y, por lo tanto, la reducción de las convulsiones (Ma, Berg & Yellen, 2007). Los canales de potasio son un tipo de canal que se activa cuando caen los niveles intracelulares de ATP, y durante mucho tiempo se consideró el candidato lógico para vincular los cambios metabólicos a la excitabilidad de las neuronas. A pesar de la apelación intuitiva de esta observación, queda por reconciliarse una discrepancia inherente. Y es que los estudios han demostrado que la DC aumenta los niveles de ATP y otros sustratos bioenergéticos a través de la respiración mitocondrial. Debido a que los altos niveles de ATP bloquean la actividad del canal de potasio, no está claro cómo se consigue la apertura de los canales mediante los cuerpos cetónicos en el SNr (Avoli, 2012).

- Inhibición de la diana de rapamicina en células de mamífero: La diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) es una proteína quinasa que ejerce múltiples efectos sobre el metabolismo energético a través de las acciones de dos complejos, mTOR complejo 1 (mTORC1) y mTOR complejo 2 (mTORC2). mTOR se activa cuando hay mucha energía, resultando en la inducción de la

síntesis de proteínas y la traducción de mRNA, entre otras acciones, que promueven el crecimiento y la proliferación celular (Gano, Patel & Rho, 2014). La rapamicina puede implicar cambios estructurales, alterar la liberación de neurotransmisores o alterar la expresión del canal iónico sugiriendo que la diana de rapamicina promueve la epileptogénesis (Danial *et al.*, 2013). Por ello, se propone que la inhibición de la diana de rapamicina en células de mamíferos, mediante el uso de la DC que disminuye la señalización de mTOR consiguiendo así unos efectos antiepilépticos. Esta inhibición se obtiene por el incremento de un complejo enzimático denominado AMPK (proteína quinasa activada por AMP) inducido por la DC, que inhibe el complejo mTORC1 a través de la fosforilación directa (Gano, Patel & Rho, 2014).

- Inhibición de la transmisión sináptica glutamatérgica: Se cree que existe una conexión entre las cetonas AcAc y β OHB y la transmisión sináptica glutamatérgica, debido a la inhibición de la absorción de glutamato en las vesículas sinápticas, por la competencia con el cloruro en la zona alostérica de los transportadores de glutamato vesicular en las neuronas presinápticas, lo que resulta en una liberación menor de glutamato y, por lo tanto, en la reducción de las convulsiones. Sin embargo, es necesario investigar más a nivel clínico la relación entre el metabolismo del glutamato y el control de las crisis mediadas por las cetonas (Branco *et al.*, 2016). Hasta ahora hay controversia entre algunos estudios, como en el modelo in vivo en ratas, donde el acetato fue capaz de bloquear la liberación de glutamato de las neuronas del hipocampo (Juge *et al.*, 2010) y en modelos in vitro en los cuales no se mostraron efectos del AcAc y β OHB sobre la función del receptor de glutamato y la transmisión sináptica excitatoria. (Danial *et al.*, 2013). Por lo que sería conveniente el desarrollo de más estudios sobre los efectos que puedan tener las cetonas en la liberación del glutamato, y el efecto de este sobre los efectos anticonvulsivos.

5.1.2 Enfermedad de Alzheimer

El Alzheimer es una patología progresiva e irreversible que afecta a millones de personas en todo el mundo, y que representa la forma más común de demencia entre las personas de elevada edad. El Alzheimer ha atraído la atención de la comunidad científica y del gobierno, debido a su creciente impacto social y a su coste. Para el año 2050, se estima que el 50% de las personas mayores de 85 años padezcan esta enfermedad (De Castro, Martins & Tufi, 2010).

Los síntomas producidos por esta enfermedad, van desde un deterioro cognitivo con déficits de memoria progresiva hasta cambios de personalidad. Las causas de tal deterioro se atribuyen a una disfunción sináptica progresiva y a la subsiguiente pérdida de neuronas. Esta pérdida parece estar localizada en muchas regiones vulnerables del cerebro: principalmente en el neocortex, el sistema límbico y las regiones subcorticales. (Paoli *et al.*, 2014). Aproximadamente, el 20-30% de los casos de Alzheimer son dados a defectos en 6 genes específicos, resultando en una acumulación excesiva de la proteína amiloide. El 70-80% restante tiene efectos patológicos similares (Veech, 2004), acumulación de ovillos neurofibrilares y de placas amiloides compuestas de enrollamientos erróneos de proteína tau y β -amiloide (β A), resultando en la muerte neuronal (Mattson, 2012).

Otro problema que puede surgir del Alzheimer, es el desarrollo de epilepsia y enfermedades neurológicas en personas mayores debido a déficits en el metabolismo energético mitocondrial y a elevaciones en el estrés oxidativo. Por lo tanto, existe un creciente interés en el uso de la DC para retrasar la progresión de estas enfermedades (Gano, Patel & Rho, 2014).

La acumulación de β A y sus características neurotóxicas son las responsables de la aparición del Alzheimer. Dicha acumulación, origina unos eventos neurotóxicos como la formación de ovillos neurofibrilares, respuestas inflamatorias crónicas y un aumento del estrés oxidativo, que desencadenan en unas disfunciones mitocondrial y metabólicas (Paoli *et al.*, 2014) (Figura 6). Estas disfunciones, sugieren que podría haber una razón para el uso de la DC. Un ejemplo es el estudio *in vitro* que demuestra

que la adición de β OHB protege las neuronas del hipocampo de la toxicidad de β A (Kashiwaya *et al.*, 2013).

El funcionamiento de esta toxicidad es debido a que β A estimula la fosforilación de la subunidad E1 α del piruvato deshidrogenasa (PDH) por la glucógeno sintasa quinasa 3 β . La fosforilación de la PDH bloquea la conversión del piruvato en Ac-CoA, el cual es necesario para alimentar el ciclo de los TCA, que proporciona el NADH mitocondrial, necesario para impulsar el transporte de electrones. Para contrarrestar esta inhibición, se propone la DC donde las cetonas (AcAc y sobretodo β OHB) proporcionan la única fuente alternativa de Ac-CoA para el cerebro. Para comprobar esta hipótesis, se inoculó 5 μ M de A β en las neuronas del hipocampo de ratas, a las que posteriormente se les inoculó 4mM de β OHB para contrarrestar los efectos tóxicos del A β (Kashiwaya *et al.*, 2000).

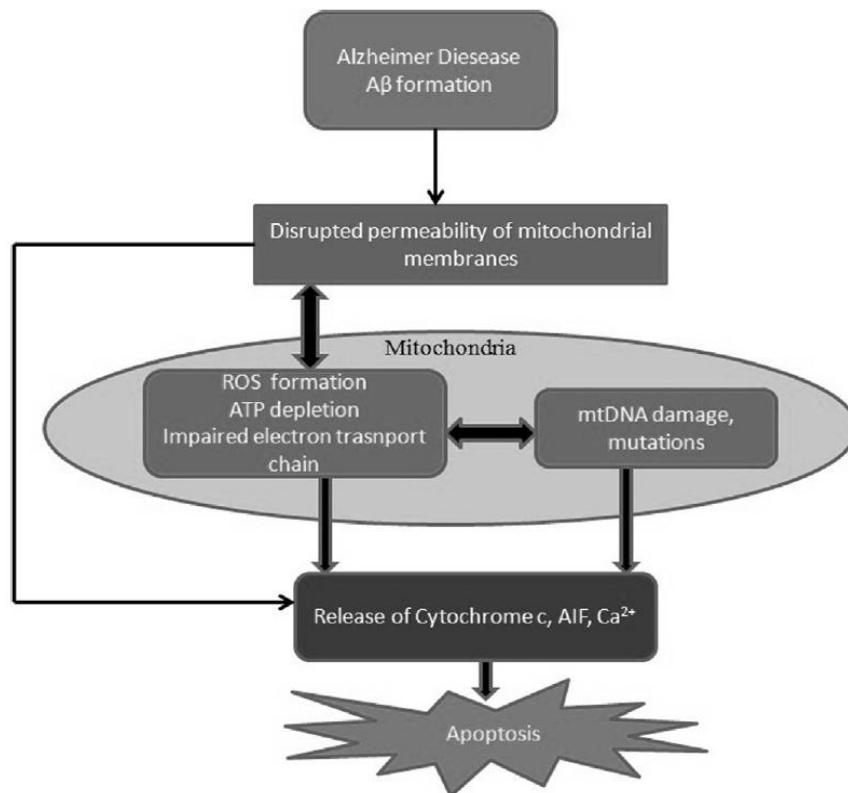


Figura 6. Rol de la mitocondria y el estrés oxidativo en el Alzheimer (Bhat *et al.*, 2015)

5.1.3 Enfermedad de Parkinson

El Parkinson es uno de los trastornos neurodegenerativos más común, que afecta aproximadamente al 2% de la población mayor de 60 años, y al 4% de los mayores de

80 años. El sistema nervioso central es muy susceptible a los daños inducidos por las ROS, debido a diversas causas: el elevado consumo de oxígeno, el alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados de membrana susceptibles al ataque de radicales libres, al déficit de las defensas oxidativas y al alto contenido en hierro y ascorbato que se puede encontrar en algunas regiones del sistema nervioso, lo que permite la creación de más radicales libres a través de la reacción Fenton/Haber Weiss (Bhat *et al.*, 2015). La enfermedad de Parkinson puede ser causada por anomalías genéticas, toxinas ambientales o infecciones, y clínicamente se caracteriza por la rigidez muscular, temblores en las extremidades distales y bradicinesia. El signo patológico de la enfermedad es la acumulación de depósitos fibrosos llamados cuerpos de Lewy, que están compuestos por la nucleoproteína α -sinucleína y por ubiquitina, y por la muerte de importantes neuronas dopaminérgicas situadas en la sustancia negra del mesencéfalo (Kashiwaya *et al.*, 2000).

Durante las últimas décadas, se ha evidenciado que la disfunción mitocondrial puede estar implicada con el Parkinson. El descubrimiento de una deficiencia en la actividad de la cadena NADH deshidrogenasa (Complejo I) mitocondrial en la sustancia negra de pacientes con Parkinson llevó al estudio de este acontecimiento, con el consiguiente hallazgo de que se encontraron los mismos déficits en plaquetas, linfocitos y en tejido muscular (Johri & Beal, 2012).

A partir de dicho descubrimiento, surgieron algunos estudios que arrojaron luz al asunto. Experimentalmente se administró un análogo de la heroína 1-metil-4fenilpiridinio, MPP, que tiene la capacidad de inducir un síndrome indistinguible del Parkinsonismo. Este análogo es absorbido por el transportador de dopamina de las neuronas dopaminérgicas, donde inhibe la actividad de la NADH deshidrogenasa (Kashiwaya *et al.*, 2000). Como método para contrarrestar esta inhibición, aparece un estudio que propone a la cetona β OHB como protectora del efecto neurodegenerativo procedente de la toxicidad de 1-metil-4fenilpiridinio y de la rotenona, otro inhibidor del Complejo mitocondrial I (Maalouf, Rho & Mattson, 2009).

β OHB es transformada en AcAc, que es usado para el ciclo TCA, incrementando los niveles de succinato intermediario. El succinato se oxida por la succinato deshidrogenasa, que es parte del Complejo mitocondrial II y que, por lo tanto, puede

suministrar oxígeno cuando el Complejo I está bloqueado. Así, los cuerpos cetónicos pueden considerarse una fuente de energía alternativa en el Parkinson (Tieu *et al.*, 2003).

Además, otros estudios han demostrado que la DC protege las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra frente a la neurotoxicidad de 6-hidroxidopamina en un modelo de rata con Parkinson (Cheng *et al.*, 2009). VanItallie *et al.*, demostraron que 5 de 7 voluntarios con Parkinson mejoraron su puntuación en la Escala Unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson tras seguir una DC durante un periodo de 28 días (VanItallie *et al.*, 2005).

5.1.4 Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa (GLUT1)

La deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) es una de las causas menos conocidas de retraso mental evitable, resultante de un suministro reducido de glucosa al cerebro (Gordon & Newton, 2003). Esta deficiencia es debida a un error innato en el transporte de glucosa causado por una mutación en el gen SLC2A1 que fue identificado en 1998. Esta mutación puede comprometer el transporte de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica desencadenando en la deficiencia de la glucosa subministrada al cerebro de los nonatos (Ramm-Petersen *et al.*, 2014). En consecuencia, se origina una hipogluorraquia debida a la baja concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo y que es indicativa de esta enfermedad. Como resultado del fracaso en el suministro de energía al cerebro, los pacientes suelen presentar convulsiones que no responden a los anticonvulsivos durante la infancia, que viene seguido por el retraso del desarrollo y en un trastorno motor complejo con elementos espásticos (contracción de los músculos), atáxicos (descoordinación del sentido del equilibrio) y distónicos (movimientos involuntarios).

Los síntomas más comunes son: epilepsia infantil con sus respectivas convulsiones, trastornos en el movimiento, retrasos del desarrollo y microcefalia. En los casos graves, se puede desarrollar microcefalia secundaria, sin que se originen anomalías en la estructura del cerebro (Klepper *et al.*, 2004).

La DCC se postula como uno de los tratamientos más importantes para la deficiencia del transportador GLUT1 (Klepper *et al.*, 2004). Pero no es la única, ya que estudios han demostrado que la DTCM (Ito *et al.*, 2005) y la DMA (Klepper, 2008) también sirven como tratamiento para el déficit GLUT1.

Este tratamiento en contra de la hipoglucorraquia, funciona manteniendo un estado anabólico mediante el aporte de cuerpos cetónicos gracias al transportador de monocarboxilato (MCT1) que permite el paso de las cetonas al cerebro, donde se usan como combustible alternativo (Klepper *et al.*, 2004) (Figura 7).

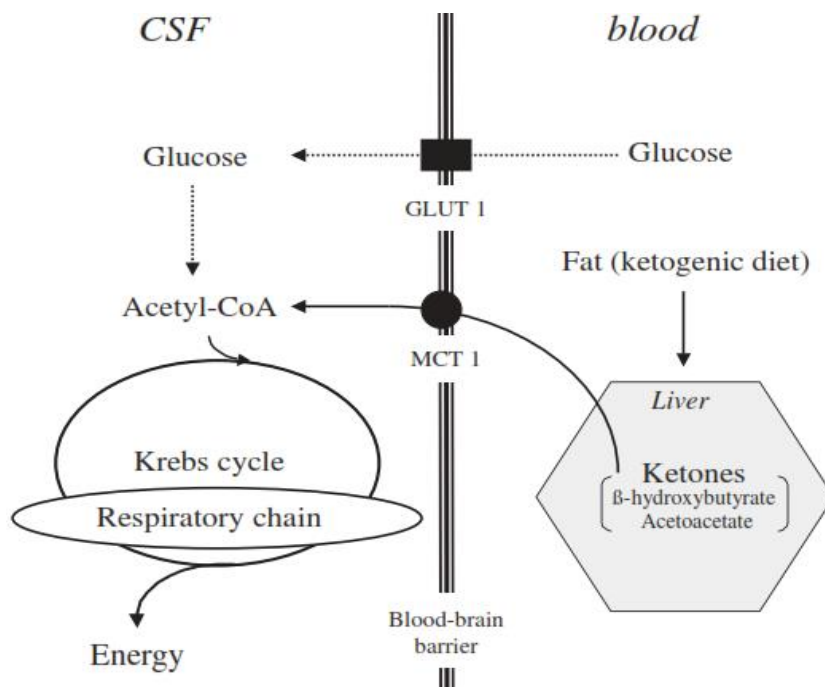


Figura 7. La dieta cetogénica en el síndrome de deficiencia del transporte de glucosa (Klepper *et al.*, 2003)

5.1.5 Esclerosis lateral amiotrófica

La ELA es un trastorno neurodegenerativo en el que las neuronas motrices vertebrales y corticales mueren, originando una debilidad y un desgaste progresivo en los músculos esqueléticos en todo el cuerpo. Los individuos afectados por la ELA tienen una esperanza de vida de unos 3 a 5 años desde la primera aparición de los síntomas (Zhao *et al.*, 2006). La muerte suele ser debida generalmente a una parálisis respiratoria y por el momento no existen tratamientos específicos para la ELA. La ELA

puede ser una enfermedad hereditaria y, en el 20% de los casos de ELA hereditario, la enfermedad se asocia con una o más mutaciones en el gen SOD1 que codifica la enzima Cu/Zn. También se han observado mutaciones dominantes en dos proteínas de unión ADN/ARN, TDP-43 Y FUS/TLS que representan el 5 y el 4% de casos de ELA (Johri & Beal, 2012).

Las causas de la muerte neuronal son complejas y multifactoriales, abarcando factores genéticos y ambientales: daño oxidativo, acumulación de neurofilamentos, excitotoxicidad (sobreactivación de receptores del neurotransmisor excitatorio del glutamato) y disfunción en la membrana mitocondrial son algunas de las posibles causas de la muerte neuronal (Paoli *et al.*, 2014).

Como otros trastornos neurodegenerativos, la DC se plantea como una herramienta prometedora para el tratamiento de ELA. Además, la mutación del gen SOD1 está ligada a la actividad mitocondrial, ya que este gen se encuentra localizado en la proteína antiapoptótica bcl2, que está vinculada con la mitocondria (Zhao *et al.*, 2006). Los cuerpos cetónicos actúan bloqueando la activación de la proteína fosfatasa 2A, desencadenante de la apoptosis por la inactivación de la proteína bcl2 (Maalouf, Rho & Mattson, 2009).

También se ha encontrado una disminución de la actividad del Complejo I mitocondrial en las plaquetas, el músculos biopsados y en la médula espinal de pacientes con ELA. Estudios sobre los cuerpos cetónicos mostraron que estos pueden actuar sobre agentes farmacológicos que hayan bloqueado el Complejo I mitocondrial permitiendo su funcionamiento (Zhao *et al.*, 2006).

En ratones transgénicos con el gen SOD1 modificado se comprobó que la función motora mejoraba mediante el uso de la DC. En otros estudios en ratones transgénicos con ELA, la adición de β OHB in vitro aumentó la producción de ATP en presencia del inhibidor del Complejo I, rotenona, pero no sucedía lo mismo con el inhibidor del Complejo II, malonato (Zhao *et al.*, 2006) (Figura 8).

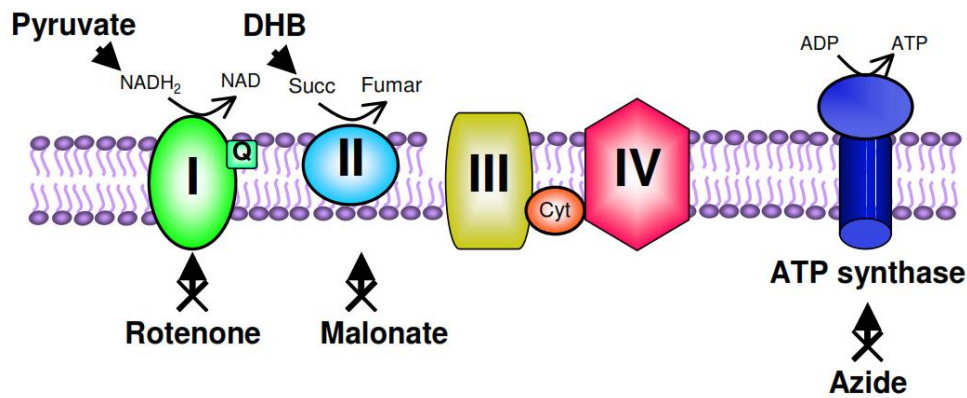


Figura 8. Complejo enzimático mitocondrial de la cadena respiratoria y las zonas de inhibición

Se conoce poco sobre el mecanismo de la ELA y sobre el efecto de la nutrición en él, por ello es necesaria una mayor investigación del efecto de las dietas como método de tratamiento.

5.2 Cáncer

Pese a no ser una enfermedad mitocondrial como tal, se hablará sobre este conjunto de enfermedades debido a la importancia que tiene la mitocondria en él.

El cáncer es el resultado de múltiples cambios en el equilibrio del funcionamiento celular. La raíz de esta transformación neoplásica todavía es objeto de estudio, por ello hay una gran variedad de teorías: el cáncer es principalmente una enfermedad genética, es una enfermedad del metabolismo anormal debido a una disfunción respiratoria de las mitocondrias, el cáncer se debe a la sobreproducción de ROS, así como una ingente cantidad de teorías (Kapelner & Vorsanger, 2015).

Independientemente de la causa, la mayoría de las células neoplásicas presentan un metabolismo anormal descubierto por Warburg *et al.* en 1924, este mecanismo es conocido por el nombre de “el efecto Warburg” (Kapelner & Vorsanger, 2015). Se basa en el cambio de las células cancerosas de la OXPHOS a la glicólisis, ya que en las células cancerosas, la glicólisis aeróbica convierte la mayor parte de la glucosa en lactato en lugar de metabolizar el piruvato a través de la OXPHOS. La producción de ATP por glicólisis puede ser más rápida que por OXPHOS, pero es menos eficiente en términos de moléculas de ATP generadas por unidad de glucosa. Por lo tanto, las

células tumorales deben incrementar la tasa de captación de glucosa (Vidali *et al.*, 2015). Dado que las células tumorales utilizan preferentemente la glucosa para la energía, y la DC reduce el flujo glicolítico y mejora el metabolismo oxidativo (Seyfried *et al.*, 2003) que, sumado a la creencia de que las células tumorales carecen de enzimas capaces de oxidar los cuerpos cetónicos y transformarlos en energía (De Feyter *et al.*, 2016), la DC de alto contenido en grasa puede representar un tratamiento potencialmente viable para la oncogénesis (Seyfried *et al.*, 2003).

Para entender mejor el funcionamiento de la DC, Allen *et al.*, 2014 proponen que se puede aprovechar la dependencia de la glucosa por parte de las células tumorales para generar en estas un estrés oxidativo originado por la restricción del metabolismo de la glucosa por el uso de la DC, consiguiendo así disminuir la reproducción celular e incluso favorecer la muerte de la célula tumoral. Este estrés oxidativo se cree que se debe a que las células cancerígenas poseen una cadena de transporte de electrones disfuncional, que resulta en la reducción de oxígeno conduciendo a la producción de ROS que originan el estrés oxidativo (Allen *et al.*, 2014) (Figura 9).

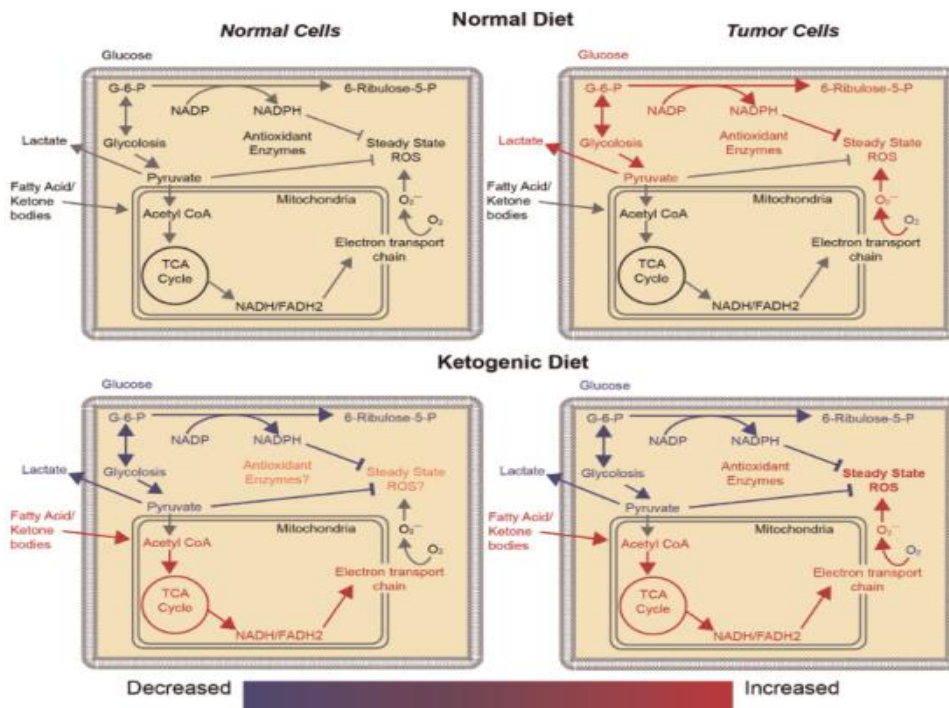


Figura 9. Comparación del metabolismo entre una célula normal y una célula tumoral en una dieta normal y en una dieta cetogénica (Allen *et al.*, 2014)

Hay un gran interés en el uso de la DC como una terapia metabólica para los tumores. Este interés nace de lo ya explicado con anterioridad, la dependencia de

glucosa por parte de las células tumorales, dada su limitación a la hora de oxidar cuerpos cetónicos. Esto ha llevado a numerosos estudios del efecto de la DC en modelos animales y a estudios en pacientes con diversos tipos de cáncer (Tabla 1). La gran mayoría han mostrado efectos positivos sobre el crecimiento y la supervivencia tumoral (De Feyter *et al.*, 2016).

Estudios en ratones con células tumorales procedentes de cáncer de colon, mostraron que una DTCM tenía un efecto retardante en el crecimiento tumoral y dio lugar a áreas necróticas de mayor tamaño dentro de los tumores (Otto *et al.*, 2008). También se observó el crecimiento de neuroblastomas (tumor desarrollado a partir de tejido nervioso) en presencia y ausencia de glucosa (usando una DC), dando como resultado que las células del neuroblastoma no prosperaban en un ambiente con cetonas, postulándose como causa el aumento de ROS en las células tumorales (Skinner *et al.*, 2009).

Table 1
Summary of studies of the KD as adjuvant therapy for cancer in mouse models.

Cancer	Mouse strain	Diet/Outcome	PMID*
Malignant brain	C57BL/6J and BALBc/J-(SCID) (orthotopic)	KD 4:1; two types of brain tumors injected in mice, tumor growth retardation of 35 and 65% in KD-treated mice	17313687
Glioma	C57BL/6 (intracranial)	KD (78.8% fat); tumor growth reduction and prolonged median survival; modified expression of genes involved in oxidative stress; reduced expression of growth factor genes known to be involved in glioma growth	20831808 22019313
Glioma	Foxn1nu (orthotopic)	KD (fat:carbohydrate, protein = 2.7:1); no improvement of survival; no effect on blood glucose	21791085
Glioma	C57BL/6-cBrd/cBrd/Cr (albino C57BL/6) (orthotopic)	KD 4:1; increased ketone bodies and median survival; radiation therapy in combination with KD led to total loss of tumors	22563484
Glioma	athymic nude Foxn1nu (stereotactical implantation)	KD (56.1% fat) alone or in addition to bevacizumab. Pronounced ketosis; KD alone had no significant effect on survival; KD in combination with bevacizumab prolonged survival and showed smaller tumor size compared to bevacizumab alone	24728273
Astrocytoma	C57BL/6J (syngeneic orthotopic)	KD (fat: carbohydrate, protein = 5.48:1); 48–80% reduction in tumor weight	19032781
Malignant astrocytoma	C57BL/6J (intracerebral)	KD-CR (fat: protein and carbohydrate = 5.48:1); reduction of tumor growth by 80%	14520474
Pancreas	Athymic nude (orthotopic)	Three weeks of KD (81% fat) ad libitum; reduced tumor weight and volume	25228990
Prostate	nu/nu (subcutaneous)	45% fat, 45% protein, 10% carbohydrate; significantly reduced tumor volume after 5 and 9 weeks of treatment	18042933
Prostate	SCID (subcutaneous)	no-carbohydrate KD or 40% fat Western diet; both resulted in longer survival, 33% reduction in tumor size	17999389
Prostate	CB.17 scid/scid (subcutaneous)	10% or 20% carbohydrate diets; both show no effects on survival	20716631
Prostate	Fox Chase/SCID (subcutaneous)	Low-fat high-carbohydrate diet (LFD) (12% fat, 71% carbohydrates), moderate-carbohydrate diet (MCD) (40% fat, 42.8% carbohydrate) or no-carbohydrate ketogenic diet (NCKD) (82.8% fat); no significant differences in tumor growth and survival between LFD and NCKD diet; MCD showed increased tumor growth and decreased survival	19470786
Breast	MMTV-PyMT oncomouse	KD (54.8%); tumor mass decreased by 65%; no change in mouse body weight	25304261
Colon	NMR1 (implanted)	Medium chain triglyceride (MCT)-based KD (80% of the metabolizable energy from MCTs); ketone bodies increased; blood glucose and insulin decreased; significant reduction in tumor size	3620317
Colon	NMR1 (implanted)	MCT based KD (80% fat); significantly reduced tumor weight	2736199
Colon	C57BL/6 (subcutaneous)	High-fat diet (HF) (60% fat, 20% carbohydrate), low-carbohydrate diet (LC) (60% fat, 5% carbohydrate), high-carbohydrate diet (HC) (10% fat, 70% carbohydrate), HC-calorie restricted (HC-CR) (70% average calories consumed per day of the HF group); tumor latency in HC-CR group was more than 60% longer than in the other groups and mice displayed the smallest final tumor size	18444137
Gastric	NMR1 (subcutaneous)	KD (35.5% fat) enriched in MCTs and omega-3 fatty acids; larger necrotic areas; inhibition of tumor angiogenesis; inhibition of growth	18447912
Lung	nu/nu (subcutaneous)	KD 4:1; potentiation of growth inhibitory effect by combination of KD and radiation;	23743570
Systemic metastatic	VM/Dk (subcutaneous)	decreased tumor volume compared to the untreated combination of KD and hyperbaric oxygen therapy; decreased blood glucose, slowed tumor growth; increased mean survival time	23755243
Systemic metastatic	VM/Dk (subcutaneous)	Standard diet supplemented with ketone ester (KE) or 1,3-butanediol (BD). Survival prolonged by 69% and 51%, respectively	24615175

Tabla 1. Estudios de la dieta cetogénica como terapia contra el cáncer en modelos de ratones (Vidali *et al.*, 2015)

Otros estudios realizados en ratones proponen la aplicación de la DC junto a otras terapias como la oxigenoterapia hiperbárica o la ya conocida quimioterapia, para

aumentar las probabilidades de erradicación del tumor por actuación sinérgica entre ambas (Abdelwahab *et al.*, 2012; Allen *et al.*, 2013).

En lo referente a ensayos con personas, informes preliminares de la Universidad de Würzburg, Alemania, indican que los pacientes que habían fallado en la terapia de cáncer tradicional y que se enrolaron en el ensayo y mantuvieron la dieta durante más de 3 meses, mostraron una mejoría con condición física estable, encogimiento del tumor o ralentización del crecimiento (Allen *et al.*, 2014).

5.3 Otras enfermedades relacionadas con la dieta cetogénica

Aparte de las enfermedades ya nombradas, también hay estudios sobre el efecto de la DC en otras enfermedades que involucran alteraciones mitocondriales (Branco *et al.*, 2016) como la obesidad, la diabetes, SOP, autismo o la depresión. Pero dada la menor cantidad de estudios realizados sobre esas enfermedades en comparación con las otras, se agruparán en este grupo.

Obesidad: DC puede ser usada como método de pérdida de peso (McDonald, 1998), por ello estudios plantean la DC como método de tratamiento para la obesidad. La obesidad es un problema creciente al que hay que ponerle solución. Se ha investigado el efecto beneficioso de una dieta rica en ácidos grasos insaturados como forma de reducir la obesidad (Dashti *et al.*, 2006). Además la obesidad está relacionada con desórdenes metabólicos como la diabetes, hipertensión, infartos... y dado el efecto protector de los cuerpos cetónicos en estos desórdenes, se plantea la correlación de la obesidad con los cuerpos cetónicos y su efecto positivo (Alexandre, 2013). Pese a no haber un mecanismo de actuación claro (Sumithran & Proietto, 2013), se observó que el uso de la DMA en ratones tenía un efecto reductor de la obesidad (Mobbs *et al.*, 2009), mientras que en otros estudios se observó que la DC tenía efectos positivos en el colesterol reduciendo el LDL (Dashti *et al.*, 2006) y aumentando el HDL (Gutiérrez *et al.*, 2013).

Diabetes: La diabetes es un problema de salud universal, que se caracteriza por la insuficiencia de insulina en el metabolismo de los pacientes (diabetes tipo I) o la resistencia a la insulina (diabetes tipo II) con elevados niveles de glucosa en sangre, esta

última más común (Al-Khalifa *et al.*, 2009). La mayoría de estudios se centran en el efecto de la DC en el tratamiento de diabetes tipo II, señalando que previene o retrasa la pérdida de masa magra corporal total y la sarcopenia que se asocia al envejecimiento debido a un balance proteico positivo (Nuttal & Gannon, 2012). Un estudio en ratones con diabetes tipo II demostró la reducción de los niveles de glucosa en sangre llegando a los niveles normales (Al-Khalifa *et al.*, 2009). También se observó que después de 12 meses del uso de la DC, hubo una reducción de la hipoglucemia en la diabetes tipo I (Dressler *et al.*, 2010).

Síndrome de ovario poliquístico (SOP): El SOP es el trastorno endocrino más frecuente entre las mujeres en edad reproductiva, y se suele asociar con síntomas de exceso de testosterona: menstruación irregular o ausente, exceso de vello corporal o infertilidad. El estudio realizado por John C Mavropoulos *et al.* demostró que siguiendo una DC baja en carbohidratos, se mejoraba el peso corporal, el porcentaje de testosterona libre, la insulina en ayunas y los síntomas en mujeres diagnosticadas con el SOP (Mavropoulos *et al.*, 2005).

Autismo: El autismo es un trastorno neurológico complejo caracterizado por una interacción social anormal, escasa comunicación verbal y no verbal, y un limitado interés en el ambiente circundante. Se han hecho avances científicos limitados con respecto a las causas del autismo, con el acuerdo general de que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen a este trastorno (Napoli, Dueñas & Giulivi, 2014). Se han realizado diversos estudios sobre la DC en esta enfermedad, pero su mecanismo de acción es desconocido. Un estudio realizado en niños con autismo mostró que los pacientes con menor puntuación en la escala de CARS respondían mejor a la dieta. Este estudio se debe considerar con gran cautela (Lambruschini & Gutiérrez, 2012). Otro modelo de autismo inducido por ácido valproico demostró que los ratones que se alimentaron con grasas mostraron un interacción social mayor que los que no (Castro *et al.*, 2016).

Depresión: La DC también se ha ensayado en un modelo animal de depresión. Murphy utilizó el test de Porsolt para su evaluación. Este estudio sugiere que la DC puede producir cambios de conducta similares a los producidos por los fármacos antidepressivos (Evangelidou *et al.*, 2003).

6. Conclusiones

Las principales conclusiones obtenidas con la realización de esta revisión bibliográfica son las siguientes:

1. Una gran cantidad de estudios demuestran en distintos modelos la efectividad de la DC como método de tratamiento para una gran variedad de enfermedades relacionadas con las disfunciones mitocondriales, sobre todo para las enfermedades de carácter neurológico.
2. Pese a llevar casi un siglo usándose como tratamiento frente a la epilepsia resistente a fármacos, el mecanismo de acción de la DC no está claro todavía. De los estudios realizados hasta el momento, cuatro mecanismos se postulan como los responsables de los efectos anticonvulsivos: reducción de carbohidratos, activación de los canales de potasio sensibles al ATP por el metabolismo mitocondrial, inhibición de la diana de rapamicina en células de mamífero e inhibición de la transmisión sináptica glutamatérgica.
3. Los cuerpos cetónicos tienen efectos neuroprotectores sobre las enfermedades neurodegenerativas. Esta neuroprotección proviene del uso de otras vías metabólicas para el aporte de energía y de la interacción de los cuerpos cetónicos con otros componentes metabólicos.
4. La DC es efectiva frente al tratamiento de tumores dada su capacidad para reducir la velocidad de crecimiento e incluso reducir el tamaño del tumor. Esto es debido a la dependencia de glucosa por parte de las células tumorales, algo que no pueden conseguir en un ambiente cetótico, y a la creación de ROS en las células tumorales.
5. Se ha observado un creciente aumento de los estudios acerca del efecto de la DC en enfermedades en las que anteriormente no se había probado esta dieta, pudiendo observarse efectos positivos en la obesidad, diabetes, SOP, autismo y depresión.
6. Es necesario una mayor investigación para aclarar completamente los mecanismos de actuación que puede tener la DC en el metabolismo y, por consiguiente, en las enfermedades mitocondriales.

6.1 Conclusions

The main conclusions reached after completion of this bibliographical review are the following:

1. A large number of studies demonstrate in different models the effectiveness of the ketogenic diet as a treatment method for a wide variety of diseases related to mitochondrial dysfunctions, especially for neurological diseases.
2. Although it has been used for almost a century as a treatment against drug-resistant epilepsy, the mechanism of action of the ketogenic diet is not yet clear. Four mechanisms are postulated to be responsible for the anticonvulsive effects: reduction of carbohydrates, activation of potassium channels sensitive to ATP by mitochondrial metabolism, inhibition of the target of rapamycin in mammalian cells and inhibition of glutamatergic synaptic transmission.
3. Ketone bodies have neuroprotective effects on neurodegenerative diseases. This neuroprotection comes from the use of other metabolic pathways for the energy supply and the interaction of them with other metabolic components.
4. The ketogenic diet is effective for treatment of tumors due to its potential to slow down growth and even reduce tumor size. This is because of the reliance on glucose by tumor cells, something that they cannot achieve in a ketotic environment. The creation of reactive oxygen species in tumor cells is another cause of slow down growth and reduction of tumor size.
5. It has been noted a growing increase in studies on the effect of the ketogenic diet on diseases in which this diet hasn't previously been tested, with positive effects on obesity, diabetes, polycystic ovarian syndrome, autism and depression.
6. Further research is needed to fully elucidate the mechanism of action that the ketogenic diet may have on metabolism and consequently on mitochondrial diseases

7. Aportaciones en materia de aprendizaje

Las aportaciones de este Trabajo Fin de Grado han sido varias y muy beneficiosas para mi propia autonomía. Entre esas aportaciones cabe destacar:

- Búsqueda, análisis y síntesis de información relacionada con la aplicación de dietas en el ámbito médico.
- Uso de gestores bibliográficos.
- Perfeccionamiento de un inglés más técnico en relación con el tema tratado.
- Mejora en la redacción y estructuración de informes científicos.
- Ampliación de los conocimientos adquiridos en asignaturas como Bioquímica, Fisiología general y de la nutrición, Química y Bioquímica de los alimentos y Nutrición y Dietética, entre otras.
- Capacidad de resolución de distintos problemas surgidos a lo largo de su realización.
- Gestión del trabajo de manera autónoma.
- Realización de una revisión bibliográfica extensa.

8. Bibliografía

- Abdelwahab, M. G., Fenton, K. E., Preul, M. C., Rho, J. M., Lynch, A., Stafford, P., & Scheck, A. C. (2012). The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma. *PLoS ONE*, 7(5), e36197. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0036197>
- Alexandre, A. (2013). Suggested involvement of ketone bodies in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Medical Hypotheses*, 80(5), 578–581. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.01.029>
- Al-Khalifa, A., Mathew, T. C., Al-Zaid, N. S., Mathew, E., & Dashti, H. M. (2009). Therapeutic role of low-carbohydrate ketogenic diet in diabetes. *Nutrition*, 25(11–12), 1177–1185. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2009.04.004>
- Allen, B. G., Bhatia, S. K., Anderson, C. M., Eichenberger-Gilmore, J. M., Sibenaller, Z. A., Mapuskar, K. A., ... Fath, M. A. (2014). Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biology*, 2(1), 963–970. <http://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.002>
- Allen, B. G., Bhatia, S. K., Buatti, J. M., Brandt, K. E., Lindholm, K. E., Button, A. M., Szweda, L. I., Smith, B. J., Spitz, D. R., and Fath, M. A. (2013). Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(14): 3905-39
- Avila, E. R. (2006). La Dieta Cetogénica. *Revista Chilena De Epilepsia*, 1(7), 25–33.
- Avoli, M. (2012). Mechanisms of Ketogenic Diet Action. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, (4), 1–16. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02793.x>
- Bhat, A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., & Ganie, S. A. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother*, 74, 101–110. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025>

- Bough, K. J., & Rho, J. M. (2007). Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, *48*(1), 43–58. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00915.x>
- Bough, K. J., Schwartzkroin, P. A., & Rho, J. M. (2003). Calorie restriction and ketogenic diet diminish neuronal excitability in rat dentate gyrus in vivo. *Epilepsia*, *44*(6), 752–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12790887>
- Branco, A. F., Ferreira, A., Simões, R. F., Magalhães-Novais, S., Zehowski, C., Cope, E., ... Cunha-Oliveira, T. (2016). Ketogenic diets: From cancer to mitochondrial diseases and beyond. *European Journal of Clinical Investigation*, *46*(3), 285–298. <http://doi.org/10.1111/eci.12591>
- Castro, K., Baronio, D., Perry, I. S., Riesgo, R. D. S., & Gottfried, C. (2016). The effect of ketogenic diet in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Nutritional Neuroscience*, *8305*(April). <http://doi.org/10.1080/1028415X.2015.1133029>
- Chang, P., Terbach, N., Plant, N., Chen, P. E., Walker, M. C., & Williams, R. S. B. (2013). Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids. *Neuropharmacology*, *69*, 105–114. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.11.004>
- Chang, P., Zuckermann, A. M. E., Williams, S., Close, A. J., Cano-Jaimez, M., McEvoy, J. P., ... Williams, R. S. B. (2015). Seizure control by derivatives of medium chain fatty acids associated with the ketogenic diet show novel branching-point structure for enhanced potency. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *352*(1), 43–52. <http://doi.org/10.1124/jpet.114.218768>
- Cheng, B., Yang, X., An, L., Gao, B., Liu, X., & Liu, S. (2009). Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Research*, *1286*, 25–31. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.060>
- Chikahisa, S., Shimizu, N., Shiuchi, T., & Séi, H. (2014). Ketone body metabolism and sleep homeostasis in mice. *Neuropharmacology*, *79*, 399–404. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.12.009>

- Danial, N. N., Hartman, A. L., Stafstrom, C. E., & Thio, L. L. (2013). How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms. *Journal of Child Neurology*, 28(8), 1027–1033. <http://doi.org/10.1177/0883073813487598>
- Dashti, H. M., Al-Zaid, N. S., Mathew, T. C., Al-Mousawi, M., Talib, H., Asfar, S. K., & Behbahani, A. I. (2006). Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 286(1–2), 1–9. <http://doi.org/10.1007/s11010-005-9001-x>
- De Castro, I. P., Martins, L. M., & Tufi, R. (2010). Mitochondrial quality control and neurological disease: an emerging connection. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 12(April), e12. <http://doi.org/10.1017/S1462399410001456>
- De Feyter, H. M., Behar, K. L., Rao, J. U., Madden-Hennessey, K., Ip, K. L., Hyder, F., ... Rothman, D. L. (2016). A ketogenic diet increases transport and oxidation of ketone bodies in RG2 and 9L gliomas without affecting tumor growth. *Neuro-Oncology*, 18(8), 1079–1087. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nov088>
- DiMauro, S., Hirano, M., Naini, A. B., Tanji, K., Schon, E. A., & Nagy, P. L. (2006). The Diagnosis of Mitochondrial Diseases The Diagnosis. *Columbia University Medical Centre*. <http://columbiamitodiagnosics.org/shipping.html>
- Dressler, A., Reithofer, E., Trimmel-Schwahofer, P., Klebermasz, K., Prayer, D., Kasprian, G., ... Feucht, M. (2010). Type 1 diabetes and epilepsy: Efficacy and safety of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 51(6), 1086–1089. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02543.x>
- Evangelidou, A., Vlachonikolis, I., Mihailidou, H., Spilioti, M., Skarpalezou, A., Makaronas, N., ... Smeitink, J. (2003). Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *Journal of Child Neurology*, 18(2), 113–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12693778>
- Freeman, J., Veggiotti, P., Lanzi, G., Tagliabue, A., & Perucca, E. (2006). The ketogenic diet: From molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Research*, 68(2), 145–180. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.10.003>

- Fukao, T., Lopaschuk, G. D., & Mitchell, G. A. (2004). Pathways and control of ketone body metabolism: On the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(3), 243–251. <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.11.001>
- Gano, L. B., Patel, M., & Rho, J. M. (2014). Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *Journal of Lipid Research*, 55(11), 2211–28. <http://doi.org/10.1194/jlr.R048975>
- Garriga-Canut, M., Schoenike, B., Qazi, R., Bergendahl, K., Daley, T. J., Pfender, R. M., ... Roopra, A. (2006). 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nature Neuroscience*, 9(11), 1382–1387. <http://doi.org/10.1038/nm1791>
- Giordano, C., Marchiò, M., Timofeeva, E., & Biagini, G. (2014). Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets. *Frontiers in Neurology*, 5 APR(April), 1–14. <http://doi.org/10.3389/fneur.2014.00063>
- Gordon, N., & Newton, R. W. (2003). Glucose transporter type1 (GLUT-1) deficiency. *Brain and Development*, 25(7), 477–480. [http://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00058-5](http://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00058-5)
- Gutiérrez, C., Galván, A., & Orozco, S. (2013). Dietas cetogénicas en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. *Nutr. Clín. Diet. Hosp.*, 33(2), 98–111. <http://doi.org/10.12873/332cetogenicas>
- Guzmán, M., & Blázquez, C. (2004). Ketone body synthesis in the brain: Possible neuroprotective effects. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(3), 287–292. <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.05.001>
- Ito, Y., Gertsen, E., Oguni, H., Nakayama, T., Matsuo, M., Funatsuka, M., ... Osawa, M. (2005). Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain and Development*, 27(4), 311–317. <http://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.09.010>
- Johri, A., & Beal, M. F. (2012). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 342(3), 619–30. <http://doi.org/10.1124/jpet.112.192138>

- Juge, N., Gray, J. A., Omote, H., Miyaji, T., Inoue, T., Hara, C., ... Moriyama, Y. (2010). Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. *Neuron*, 68(1), 99–112. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.002>
- Kapelner, A., & Vorsanger, M. (2015). Starvation of cancer via induced ketogenesis and severe hypoglycemia. *Medical Hypotheses*, 84(3), 162–168. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.11.002>
- Kashiwaya, Y., Bergman, C., Lee, J.-H., Wan, R., King, M. T., Mughal, M. R., ... Veech, R. L. (2013). A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(6), 1530–1539. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.023>
- Kashiwaya, Y., Takeshima, T., Mori, N., Nakashima, K., Clarke, K., & Veech, R. L. (2000). D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(10), 5440–4. <http://doi.org/97/10/5440> [pii]
- Khan, N. A., Govindaraj, P., Meena, A. K., & Thangaraj, K. (2015). Mitochondrial disorders: Challenges in diagnosis & treatment. *Indian Journal of Medical Research, Supplement*, 141(JAN 2015), 13–26. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604093813> \n <http://sfx.aub.aau.dk/sfxaub?sid=EMBASE&issn=03679012&id=doi:&atitle=Mitochondrial+disorders%3A+Challenges+in+diagnosis+%26+treatment&stitle=Indian+J.+Med.+Res.+Suppl.&ti>
- Klepper, J. (2008). Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*, 49, 46–49. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01833.x>
- Klepper, J., Diefenbach, S., Kohlschütter, A., & Voit, T. (2004). Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(3), 321–327. <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.07.004>
- Kossoff, E. H., & Dorward, J. L. (2008). The Modified Atkins Diet. *Epilepsia*, 49, 37–41. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x>

- Lambruschini Ferri, N. and Gutiérrez Sánchez, A. (2012). *Dieta cetogénica*. 1st ed. Madrid: Spanish Publishers Associates.
- Lennarz, W. (2013). *Encyclopedia of biological chemistry*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier, p.36. ISBN: 978-0-12-378631-9
- Lutas, A., & Yellen, G. (2013). The ketogenic diet: Metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends in Neurosciences*, 36(1), 32–40. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2012.11.005>
- Ma, W., Berg, J., & Yellen, G. (2007). Ketogenic Diet Metabolites Reduce Firing in Central Neurons by Opening KATP Channels. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3618–3625. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0132-07.2007>
- Maalouf, M., Rho, J. M., & Mattson, M. P. (2009). The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Research Reviews*, 59(2), 293–315. <http://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.09.002>
- Maalouf, M., Sullivan, P. G., Davis, L., Kim, D. Y., & Rho, J. M. (2007). Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience*, 145(1), 256–264. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.065>
- Mantis, J. G., Meidenbauer, J. J., Zimick, N. C., Centeno, N. A., & Seyfried, T. N. (2014). Glucose reduces the anticonvulsant effects of the ketogenic diet in EL mice. *Epilepsy Research*, 108(7), 1137–1144. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.05.010>
- Mattson, M. P. (2012). Energy Intake and Exercise as Determinants of Brain Health and Vulnerability to Injury and Disease. *Cell Metabolism*, 16(6), 706–722. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.08.012>
- Mavropoulos, J. C., Yancy, W. S., Hepburn, J., & Westman, E. C. (2005). The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutrition & Metabolism*, 2, 35. <http://doi.org/10.1186/1743-7075-2-35>
- McDonald, L. (1998). *The ketogenic diet*. 1st ed. [Austin, TX]: [The Author].

- Mobbs, C. V, & *et al.* (2009). Reverse Obesity: a Metabolic Mechanism Resolving The Paradox. *National Institute of Health*, 48(2), 135–138. <http://doi.org/10.1016/j.appet.2006.06.007>.
- Napoli, E., Dueñas, N., & Giulivi, C. (2014). Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. *Frontiers in Pediatrics*, 2(June), 69. <http://doi.org/10.3389/fped.2014.00069>
- Newman, J. C., & Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25(1), 42–52. <http://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.002>
- Nuttall, F. Q., & Gannon, M. C. (2012). Effect of a LoBAG30 diet on protein metabolism in men with type 2 diabetes. A Randomized Controlled Trial. *Nutrition & Metabolism*, 9(1), 43. <http://doi.org/10.1186/1743-7075-9-43>
- OMS/FAO. (2003). Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas, Informe de una Consulta Mixta de Expertos. *Serie de Informes Técnicos 916, 1*, 1–152. ISBN 92 4 3209167 ISSN 0509-2507
- Otto, C., Kaemmerer, U., Illert, B., Muehling, B., Pfetzer, N., Wittig, R., ... Coy, J. F. (2008). Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer*, 8, 122. <http://doi.org/10.1186/1471-2407-8-122>
- Paoli, A., Bianco, A., Damiani, E., Bosco, G., Paoli, A., Bianco, A., ... Bosco, G. (2014). Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *BioMed Research International*, 2014, 474296. <http://doi.org/10.1155/2014/474296>
- Ramm-Petersen, A., Nakken, K. O., Haavardsholm, K. C., & Selmer, K. K. (2014). Occurrence of GLUT1 deficiency syndrome in patients treated with ketogenic diet. *Epilepsy and Behavior*, 32, 76–78. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.01.003>
- Reid, C. A., Mullen, S., Kim, T. H., & Petrou, S. (2014). Epilepsy, energy deficiency and new therapeutic approaches including diet. *Pharmacology and Therapeutics*, 144(2), 192–201. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.06.001>

- Rho, J. M. (2015). How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neuroscience Letters*, 1–7. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.07.034>
- Schoeler, N. E., & Cross, J. H. (2016). Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol*, 16, 208–214. <http://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001288>
- Seyfried, T. N., Sanderson, T. M., El-Abbadi, M. M., McGowan, R., & Mukherjee, P. (2003). Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *British Journal of Cancer*, 89(7), 1375–82. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601269>
- Skinner, R., Trujillo, A., Ma, X., & Beierle, E. A. (2009). Ketone bodies inhibit the viability of human neuroblastoma cells. *Journal of Pediatric Surgery*, 44(1), 212–216. <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.042>
- Sumithran, P., & Proietto, J. (2008). Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy. *Obesity Research and Clinical Practice*, 2(1), 1–13. <http://doi.org/10.1016/j.orcp.2007.11.003>
- Tieu, K., Perier, C., Caspersen, C., Teismann, P., Wu, D.-C., Yan, S.-D., ... Przedborski, S. (2003). D-β-Hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation*, 112(6), 892–901. <http://doi.org/10.1172/JCI18797>
- VanItallie, T., Nonas, C., Di Rocco, a, Boyar, N., Hymans, K., & Heymsfield, S. B. (2005). Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia : A. *Neurology*, 64, 728–730.
- Veech, R. L. (2004). The therapeutic implications of ketone bodies: The effects of ketone bodies in pathological conditions: Ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(3), 309–319. <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.09.007>
- Vidali, S., Aminzadeh, S., Lambert, B., Rutherford, T., Sperl, W., Kofler, B., & Feichtinger, R. G. (2015). Mitochondria: The ketogenic diet - A metabolism-based therapy.

International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 63, 55–59.
<http://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.01.022>

Wheless, J. W. (2004). History and Origin of the Ketogenic Diet. *Epilepsy and the Ketogenic Diet*, 31(9), 31–50. http://doi.org/10.1007/978-1-59259-808-3_2

Young, M. J., & Copeland, W. C. (2016). Human mitochondrial DNA replication machinery and disease. *The Effects of Brief Mindfulness Intervention on Acute Pain Experience: An Examination of Individual Difference*, 38, 52–62.
<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Zhao, Z., Lange, D. J., Voustantiounk, A., MacGrogan, D., Ho, L., Suh, J., ... Pasinetti, G. M. (2006). A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neuroscience*, 7, 29. <http://doi.org/10.1186/1471-2202-7-29>