

Terapia Cetogénica

¿Qué debemos saber los
licenciados en nutrición?

Elaborado por el grupo de estudio de terapia cetogénica
del Colegio de Nutricionistas de la Provincia de Buenos Aires
Diciembre 2020

Colegio de Nutricionistas de la Provincia de Buenos Aires

Presidente: Paula das Neves

Vicepresidente: María Laura Klappenbach

Secretaria: María Laura Chiormi

Prosecretaria: Rocío Laura Sosa

Tesorera: Leticia Barcellini Ordoñez

Protesorera: Miriam Inés Cabral

Vocal Titular 1: Ximena Barcia

Vocal Titular 2: Andrea Baistrocchi

Vocal Titular 3: Nadia Attie

Vocal suplente 1: Andrea Delledonne

Vocal suplente 2: María Laura Sansalone

Vocal suplente 3: Vilma Estela Tapia

Grupo de estudio de Terapia Cetogénica

Lic. Graciela Mestre

Lic. Mariana Diz

Lic. Eugenia Caballero

Lic. Rocio Viollaz

Índice

¿Qué es la terapia cetogénica?	5
Cuerpos cetónicos	6
Regulación hormonal de los cuerpos cetónicos	6
Utilización de los cuerpos cetónicos	7
Tipos de terapias cetogénicas	8
¿Cómo actúa la terapia cetogénica?	9
Efectos de neuroprotección	9
Efectos metabólicos	9
Relevancia clínica de la terapia cetogénica	10
Terapia Cetogénica en epilepsia refractaria y enfermedades metabólicas	11
Terapia Cetogénica en Trastorno del Espectro Autista	11
Terapia Cetogénica en enfermedades neurodegenerativas	11
Terapia Cetogénica en cáncer	12
Terapia Cetogénica en obesidad y Síndrome metabólico	12
Efectos adversos	13
Rol del licenciado en nutrición	13
Conclusiones	13
Bibliografía	14

¿QUÉ ES LA TERAPIA CETOGÉNICA?

La terapia cetogénica (TC) tiene base en una alimentación normocalórica, alta en grasas, adecuada en proteínas y baja en carbohidratos.

La TC proporciona suficiente proteína para el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de tejidos pero cantidades insuficientes de carbohidratos para cubrir las necesidades metabólicas, representando menos del 10% de la energía consumida. Por lo tanto, la energía se deriva principalmente de la grasa suministrada en la dieta.

El objetivo de la TC es crear un estado de Cetosis Nutricional, imitando las condiciones metabólicas ocurridas durante el ayuno, donde el organismo deja de utilizar glucosa como principal combustible para usar cuerpos cetónicos producidos a partir del metabolismo de las grasas.

Al tratarse de una dieta que difiere ampliamente del patrón de alimentación saludable, el abordaje debe realizarse por un equipo especializado, donde el licenciado en nutrición tiene un rol fundamental.

Si bien existen diferentes definiciones de lo que es una TC o Dieta Cetogénica, el criterio principal para su definición es el de lograr valores de cetonas en sangre mayores a 0,5 mmol/l. Este umbral se ha utilizado como punto de corte para entrada en cetosis por Guerci y sus colegas ⁽¹⁾. Según el objetivo terapéutico buscado, el valor de cetonemia a alcanzar puede ser mayor, como en el caso de su implementación para el control de crisis epilépticas, donde se requieren niveles por encima de 2,5mmol/l.

Muchos investigadores consideran que la cetosis es un marcador que indica que el cuerpo ha realizado el cambio metabólico buscado, pero no creen necesariamente que la cetosis sea la única razón por la que la TC funcione. ⁽²⁾

El término de Cetosis Nutricional no debe confundirse con el de Cetoacidosis Diabética, la cual refiere a un estado de hipercetosis patológica. (CUADRO 1)

Cuadro 1

VALORES EN SANGRE	DIETA NORMAL	DIETA CETOGÉNICA	CETO ACIDOSIS DBT
Glucosa (mg/dl)	80 - 120	65 - 89	>300
Insulina (uU/l)	6 - 23	6,6 - 9,4	-
BHB (mMol/L)	0,1	2,5 - 7	>25
pH	7,5	7,4	<7,3

Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. Eur J Clin Nutr. 2013 Aug;67(8):789-96. doi: 10.1038/ejcn.2013.116. Epub 2013 Jun 26. Erratum in: Eur J Clin Nutr. 2014 May;68(5):641. PMID: 23801097; PMCID: PMC3826507

CUERPOS CETÓNICOS

La modificación en la alimentación generada con la TC desencadena un cambio sistémico desde el metabolismo de la glucosa hacia el metabolismo de los ácidos grasos produciendo cetonas o cuerpos cetónicos (CC), las cuales son compuestos orgánicos producidos principalmente por las mitocondrias de los hepatocitos y en menor medida, en el corazón, el intestino, riñones y cerebro.

Los tres CC principales son acetoacetato (AcAc), b-hidroxibutirato (BHB) y acetona. Como utilización de sustrato energético, el AcAc y BHB son los principales, de los cuales el último es el más abundante en la sangre. En cambio, la acetona es eliminada por medio de la exhalación a través de los pulmones o metabolizada a piruvato, lactato y acetato. Como mencionamos previamente, para la síntesis de cetonas, cetogénesis, se utilizan los ácidos grasos predominantemente, y en pequeña proporción la leucina y el metabolismo de la fenilalanina-tirosina. (4)

Regulación hormonal de los cuerpos cetónicos

Existen una serie de reguladores de la cetogénesis: insulina, glucagón, hormonas sensibles lipasa, acetil-CoA-carboxilasa, HMG-CoA, entre otras. Las funciones de insulina y glucagón son antagónicas. La insulina inhibe la cetogénesis, mientras que el glucagón la estimula.

La insulina reduce la lipólisis mediante la inhibición de la lipasa sensible a hormonas y disminuye la cantidad de ácidos grasos libres, el sustrato de la cetogénesis. Estimula la acetil-CoA-carboxilasa que controla la lipogénesis e inhibe la HMG-CoA sintasa mitocondrial, que es el paso limitante de la velocidad en la cetogénesis.

Por otro lado, el efecto catabólico del glucagón se asocia con la movilización de glucosa de los recursos hepáticos, con la inhibición de la glucogénesis y la generación por β -oxidación de los CC.

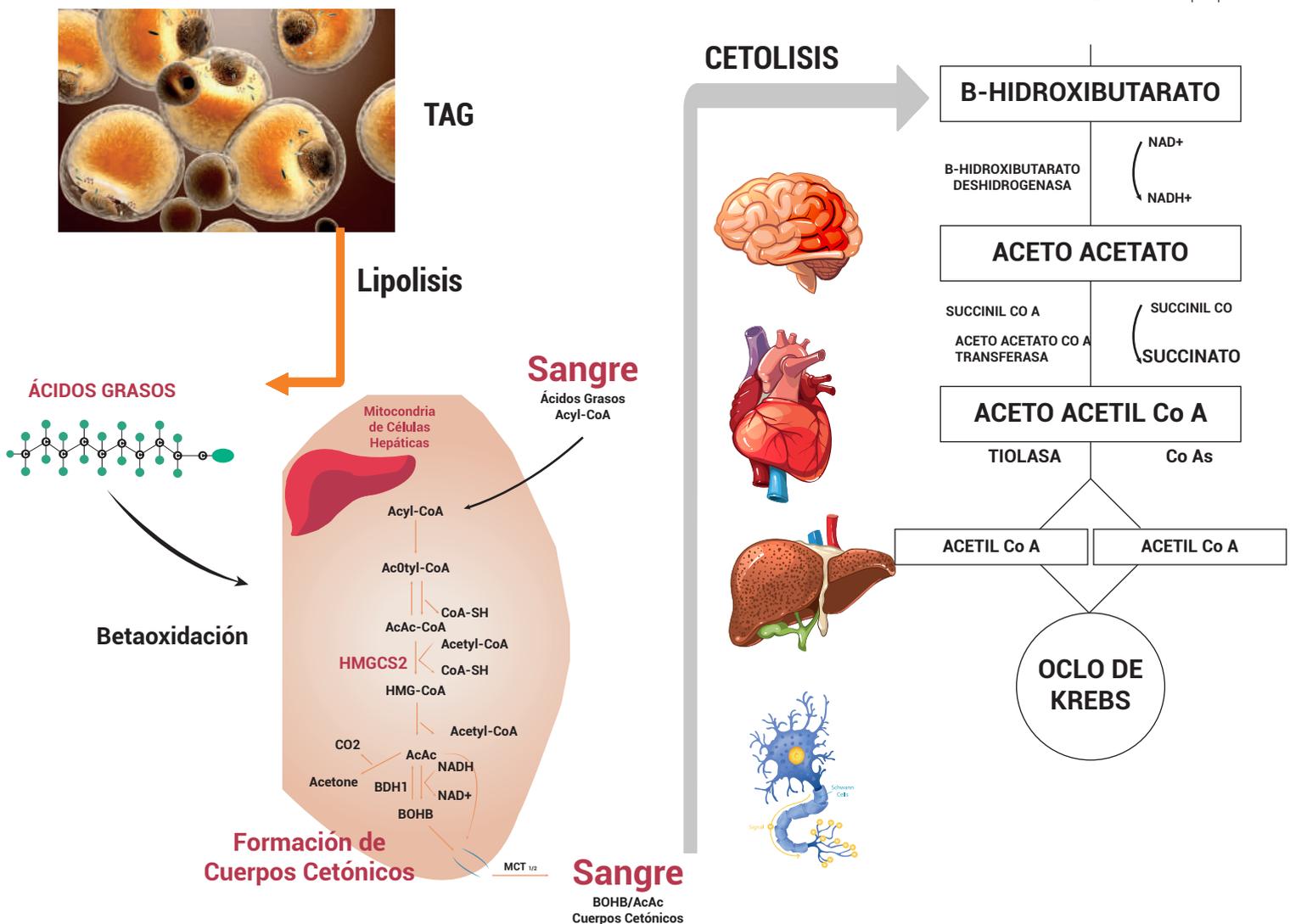
Con el inicio de TC se observan cambios en los niveles plasmáticos tanto de CC como de glucosa, insulina, glucagón y ácidos grasos; dando como resultado una disminución de concentración de glucosa en sangre y de la relación insulina / glucagón.

En condiciones de niveles bajos de glucosa, el acetil-CoA generado a partir del aumento de la oxidación de ácidos grasos se acumula y modifica la capacidad de procesamiento del ciclo del Acido Tricarboxílico (ATC). En estas circunstancias, la actividad del ciclo del ATC es baja debido al bajo número de intermediarios. En consecuencia, las moléculas de acetil-CoA son utilizadas por la vía de síntesis de cetonas. (3,4)

Utilización de los cuerpos cetónicos

Los CC producidos en las mitocondrias de los hepatocitos ingresan al torrente sanguíneo, quedando disponibles para el cerebro, músculos y el corazón, entre otros tejidos extrahepáticos. El β -OHB y AcAc pueden cruzar la barrera hemato encefálica. Dentro de las mitocondrias de estos órganos, mediante el proceso de cetolisis, se obtendrá la energía de los CC. (IMAGEN 1)

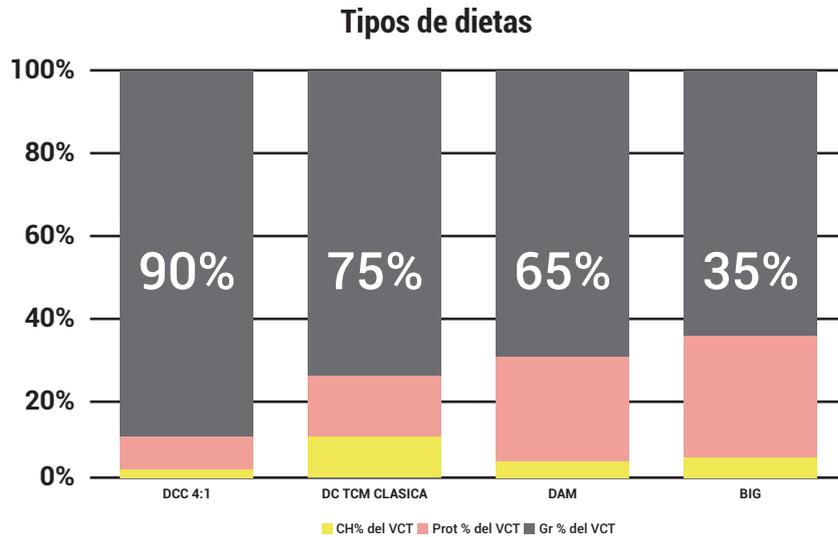
Imagen 1:
Elaboración propia



TIPOS DE TERAPIA CETOGENICA

Existen diferentes protocolos para llevar a cabo la TC. Las formas clásicas 4:1 y 3:1 (este ratio significa que hay 4 o 3 gramos de grasas por cada gramo de hidratos de carbono + proteínas, lo que equivale al 90-87% de grasas del VCT, respectivamente) son las más tradicionales, las que se han utilizado en mayor cantidad de centros en todo el mundo y las que reúnen más publicaciones; incluso fue implementada durante años con restricción calórica e hídrica, porque se consideraba que de esta manera se obtenían mejores resultados. En las últimas dos décadas, con el objetivo de posicionar este tipo de tratamiento comprobadamente efectivo en epilepsias, se ensayaron variantes que resultaron igualmente efectivas como la Dieta de triglicéridos de cadena media (DTCM) (5) y Dieta de Atkins modificada (DAM) (6). A partir de estas surgen una gran variedad de formas de lograr los resultados de cetosis nutricional. Hoy en el mundo se dispone también de las dietas cetogénicas modificadas: 2.5:1, 2:1, 1.5:1, 1.1; dieta de bajo índice glicémico (BIG), y todas ellas pueden incorporar TCM en diferentes proporciones. De modo que, en búsqueda de mayor efectividad, tolerancia y adherencia y considerando los recursos disponibles, el requerimiento terapéutico y las necesidades de los pacientes y sus familias, la individualidad en la terapéutica cetogénica surge como el sello de oro, de la mano del licenciado en nutrición entrenado, en contención de un equipo multidisciplinario reconocido. (IMAGEN 2 y 3)

Imagen 2:
Elaboración propia



DCC Modificadas

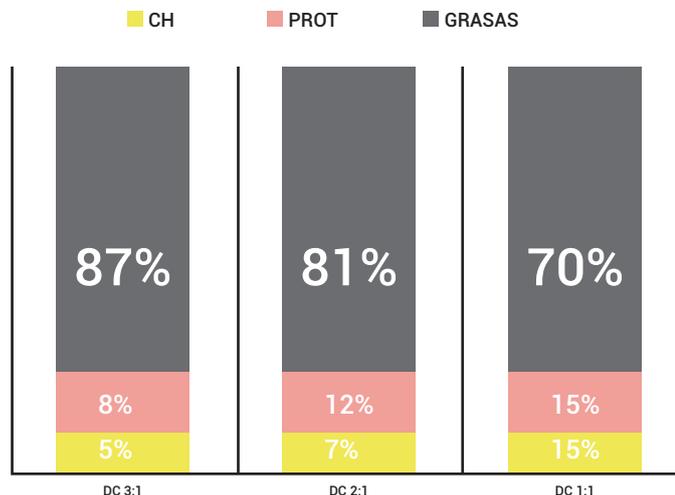


Imagen 3:
Elaboración propia

¿CÓMO ACTUA LA TERAPIA CETOGÉNICA?

Como mencionamos anteriormente, el funcionamiento de la TC estaría dado por una multiplicidad de mecanismos de acción, con efectos que involucran variedad de sistemas, lo que le otorga aplicabilidad en diferentes situaciones terapéuticas. Principalmente podemos hablar de efectos de neuro protección y efectos metabólicos.

Efectos de neuroprotección:

Los CC presentan un amplio efecto neuroprotector, este beneficio no ha sido aclarado por completo, existiendo bibliografía de los últimos años que proporciona pruebas que los CC afectan positivamente a través de posibles mecanismos de estrés antioxidante, optimización del suministro de energía y modulación de la respuesta inflamatoria.

También para explicar el efecto neuroprotector y anticonvulsivo de la TC, la disminución de la glucosa del metabolismo con un aumento de la oxidación de lípidos, una reducción en la producción de ROS, un aumento de ATP, modulaciones de excitabilidad de la membrana neuronal, inflamación, estrés oxidativo, y función mitocondrial, serían algunos de los mecanismos funcionantes. (7)

Otro impacto incluye la estabilización de la actividad sináptica entre neuronas a través del aumento de los niveles de intermediarios del ciclo de Krebs, el aumento de la relación GABA-glutamato y la activación de los canales de potasio sensibles al ATP. Sobre esta base, la dieta cetogénica se ha implementado con éxito como segunda línea de tratamiento en enfermedades neurológicas como la epilepsia refractaria. También se sugiere un posible beneficio en enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer, y en TEA y tumores cerebrales.

Efectos metabólicos:

La cetosis nutricional busca restringir los hidratos de carbono en la dieta para acelerar la producción de cuerpos cetónicos e inducir a un efecto metabólico que regule los niveles de glucosa en sangre, minimice la liberación de insulina y de ese modo mitigar los efectos anabólicos de la resistencia a la insulina. Existe evidencia científica que intenta explicar el efecto supresor de hambre que tiene la TC, asociándolo a la presencia de CC en el cerebro que actuarían directamente inhibiendo la secreción de NPY y ghrelina (fuerte estimulador del apetito). A la vez, se describe que la cetosis mantiene una secreción post-prandial de CCK (depresor del apetito).

Sumado a esto, durante los primeros días de cetosis nutricional, hay un aumento de BHB y adiponectina. Esta última se une a su receptor AdipoR1, proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

El aumento de AMPK en hipotálamo puede aumentar la ingesta, pero, en hígado y músculo aumenta la oxidación de los ácidos grasos y disminuye las concentraciones de malonil coA, que es el primer intermediario de la vía lipogénica. (8)

La insulina estimula directamente a HMG coA reductasa, enzima encargada de la síntesis de colesterol endógeno. En situaciones de insulina baja y abundancia de acetil coA, la HMG coA liasa mitocondrial es capaz de desviar HMG coA hacia la producción de CC en lugar de síntesis de colesterol. Sumado a esto, HMG coA es intermediario en la síntesis de cetonas de acetil coA. Durante el aumento de cetonas, se activa la HMG coA sintasa que a su vez disminuye la cantidad de HMG coA disponible para la vía de síntesis del colesterol a través de HMG coA reductasa. (9)

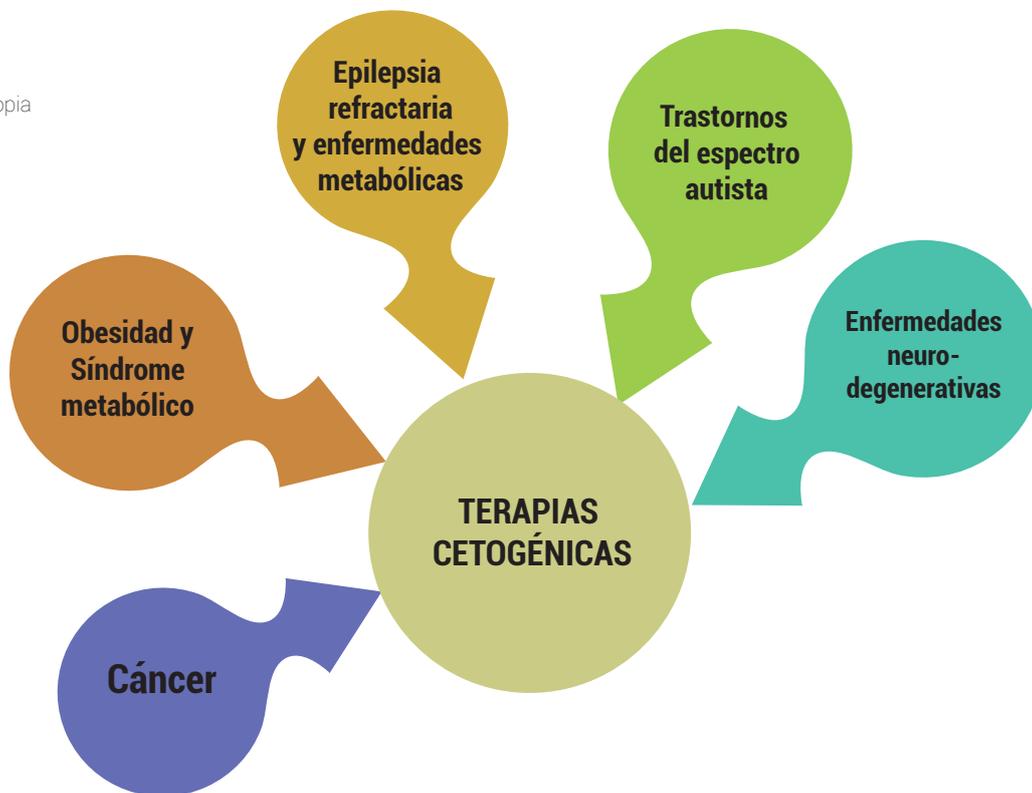
Además, la inhibición por retroalimentación negativa que proporciona el colesterol de la dieta y las grasas, pueden ser los mecanismos por lo cual la cetosis nutricional mejore el perfil de lípidos en sangre.

Por esto la TC puede considerarse una herramienta terapéutica para el sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LA TC

Existen diversas patologías sobre las cuales la evidencia científica es fuerte para la recomendación de la TC. (IMAGEN 4)

Imagen 4:
Elaboración propia



Mecanismos de acción sugeridos:

- Influencia en la actividad de los neurotransmisores
- Efecto neuroprotector de los ácidos grasos
- Efecto anticonvulsivante directo de los cuerpos cetónicos
- Modulación de la excitabilidad de la membrana neuronal
- Inhibición de la vía de la rapamicina (Mtor)



Mecanismos de acción sugeridos:

- Reducción de la acción de la HMGCoA reductasa
- Efecto neuroprotector
- Mejora en la función mitocondrial
- Posible efecto antiinflamatorio



Mecanismos de acción sugeridos:

- Reducción del apetito
- Disminución de la lipogénesis
- Aumento del costo metabólico de la glucogénesis y del efecto térmico de las proteínas
- Reducción de la insulinemia
- Incremento de la mitocondriogénesis
- Reversión de la resistencia a la insulina hepática



Mecanismos de acción sugeridos:

- Influencia en la actividad de los neurotransmisores y bioenergética mitocondrial



Mecanismos de acción sugeridos:

- Reducción de los niveles de insulina en sangre
- Reducción de glucosa sanguínea
- Posible efecto antiinflamatorio

TC en epilepsia refractaria y enfermedades metabólicas

La TC alcanzó por primera vez validez científica en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado su eficacia para reducir las convulsiones en niños y adultos con epilepsia refractaria debido a sus efectos, antes mencionados, de neuroprotección.

Por ello es el tratamiento dietético recomendado en pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Asimismo es el tratamiento indicado en dos trastornos neurometabólicos específicos: síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1-DS) y deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDH), en los cuales los CC producidos por la TC representan una fuente de energía alternativa, siendo que se ve afectado el metabolismo de la glucosa. (10)

En Argentina hay una vasta experiencia en el manejo de la epilepsia refractaria con TC, desde el año 1987, habiendo equipos especializados en todo el país. La indicación de la TC es del neurólogo, y el tratamiento debe llevarse a cabo con un equipo multidisciplinario, donde el Licenciado en Nutrición tiene un rol fundamental.

La búsqueda de cetosis elevadas (BHB entre 2.6 a 6 mml/l) es uno de puntos a considerar cuando se utilizan las TC con estos fines terapéuticos, es por ello que las principales variantes usadas son la DCC, las modificadas y DAM, siendo la incorporación de TCM una práctica frecuente y favorecida por la amplia disponibilidad de fórmulas y productos cetogénicos que los contienen.

TC en Trastorno del Espectro Autista (TEA)

El TEA es un síndrome complejo de neurodesarrollo, con inicio antes de los tres años y se caracteriza por déficits generalizados en la interacción social, deficiencias en la comunicación y patrones estereotipados de intereses y actividades. Según los investigadores, en relación a TC en TEA debemos distinguir dos subgrupos: los niños con TEA con epilepsia y TEA con descargas subclínicas. Los niños con TEA y epilepsia tienen discapacidad intelectual más graves, trastornos de socialización e hiperactividad más severos, en comparación con aquellos con niños con sintomatología subclínica. El TEA y la epilepsia comparten anomalías en la neurotransmisión GABA. (11)

Si bien algunos informes de casos clínicos, demuestran la eficacia clínica de una TC (las mejoras conductuales, intelectuales y en la sintomatología) sigue habiendo pruebas limitadas para respaldar las recomendaciones para el uso clínico de la TC en niños con TEA. (12,13)

El uso de las mismas debería formar parte de protocolos que contemplen pruebas semiestructuradas (por ejemplo, ADOS), con un seguimiento pre-establecido y una evaluación clínica más precisa de los cambios de sintomatología durante el tratamiento. (11)

Las TC ensayadas han sido la DCC, la DAM y la BIG.

TC en enfermedades neurodegenerativas

La terminología "enfermedades degenerativas" hace referencia a una serie de padecimientos que puede afectar a una persona, donde se ve principalmente disminuidas las neuronas del cerebro. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más importante de demencia que afecta a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo. Es un trastorno heterogéneo y multifactorial, caracterizado por deterioro cognitivo progresivo de la memoria, desorientación, deterioro del autocuidado y cambios de personalidad. Su etiología no se explica completamente, pero se ha propuesto que están involucrados factores de riesgo tanto genéticos como ambientales.

Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para prevenir el riesgo de desarrollo de EA o modificar

su evolución. Por lo tanto, los resultados emergentes de estudios preclínicos y clínicos muestran que los cambios en la dieta y las modificaciones del estilo de vida pueden tener un interés potencial en el tratamiento de la EA.

El objetivo principal del tratamiento de la EA es la prevención de daños neuropatológicos específicos, asociados con la acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares. También se describe a partir de investigaciones, que en la EA existiría una desregulación del metabolismo cerebral, de la señalización neuronal y la homeostasis mitocondrial.

La presencia de CC tiene un impacto neuroprotector sobre el envejecimiento de las células cerebrales. Su producción puede mejorar la función mitocondrial, reducir la expresión de mediadores inflamatorios y apoptóticos, es por esto que la TC ha ganado interés como una potencial terapia para trastornos neurodegenerativos como la EA. (14)

TC en cáncer

En las células cancerosas, la mayor parte de la energía proviene de la glucosa, aun en presencia de oxígeno. Este cambio de la fosforilación oxidativa a la glucólisis se denomina efecto Warburg. El aumento de la glucólisis y la disminución de la actividad del ciclo del ácido tricarbóxico y fosforilación oxidativa ocurren muy temprano en la tumorigénesis y constituyen uno de los sellos distintivos de cáncer.

Las TC han sido implementadas como tratamiento coadyuvante en cánceres neurológicos (glioma y glioblastoma), ginecológicos (mama, ovario, endometrio), gastrointestinales (colon, páncreas) y otros (pulmón). Investigaciones recientes in vitro y in vivo, muestran que las TC parecen crear un ambiente metabólico desfavorable para la proliferación de las células tumorales, que involucraría el metabolismo tumoral, la expresión génica y el microambiente tumoral, protegiendo a las células sanas del daño por quimioterapia o radiación, acelerando la toxicidad quimioterapéutica de la quimioterapia hacia las células cancerosas y reduciendo la inflamación. Por ello, representa un adyuvante prometedor para una terapia multifactorial específica del paciente. Ninguno de los estudios informó eventos adversos graves o toxicidad relacionada la TC, lo que respalda la seguridad de las intervenciones. (4,15,16)

Si bien diferentes tipos de TC han sido ensayados con este objetivo terapéutico, se observó que pueden lograrse niveles de cetosis estables en la mayoría de los pacientes con cáncer con TC modificada 2:1, lo que indica que dietas más estrictas como la TC clásica 4: 1 no serían necesarias en estos pacientes. Eso habilita un aporte proteico mayor ayudando al efecto anticaquéctico que algunos autores observaron con la TC.

TC en obesidad y Síndrome metabólico

Existe evidencia acerca de la efectividad de la TC para el tratamiento de la obesidad y sus respectivas comorbilidades, sin embargo los mecanismos por los cuales funcionaría se encuentran en debate. Si resumimos de acuerdo a la evidencia (3,17,18), las principales hipótesis son:

- 1) Reducción del apetito debido al efecto saciante de las proteínas, los efectos sobre el control hormonal previamente descrito, y el propio efecto supresor directo sobre el apetito de los CC. (8,18,19)
 - 2) Reducción de la lipogénesis e incremento de la lipólisis. (8)
 - 3) Mayor eficiencia metabólica en el consumo de las grasas debido a la reducción del cociente respiratorio en reposo. (20,21)
 - 4) Aumento del gasto metabólico de la gluconeogénesis y el efecto térmico de las proteínas. (22,23)
- Están documentados los beneficios del uso de dietas bajas en hidratos de carbono a mediano y corto

plazo para la reducción de peso rápida y corrección de factores de riesgo cardiovascular. Dos revisiones sistemáticas (18,24) y meta análisis de trials randomizados (25) estudiaron pacientes con obesidad o sobrepeso los cuales se sometieron a dietas muy bajas en hidratos de carbono, en comparación con otro grupo que realizó dieta baja en grasas durante el mismo período. En todos los casos, la reducción de la masa corporal fue mayor en aquellos individuos que realizaron dieta baja en hidratos de carbono. Lo mismo respecto a circunferencia de cintura, triglicéridos, aumento de HDL y LDL, y reducción de la presión diastólica. En cuanto a los valores de glucemia en ayunas, HbA glicosilada y proteína C reactiva, no se encontraron diferencias significativas.

Si bien hay muchos protocolos definidos como dieta cetogénica, algunos sólo enfocan el concepto en la cantidad de hidratos de carbono que se brindan por día. En este caso, ambas revisiones consideran: terapia cetogénica baja en hidratos de carbono (<50 g/día), haciendo la aclaración que los mismos debe ser reemplazada por grasa, ya que, si la dieta es hiperproteica, estas últimas generan gluconeogénesis. De esta manera, se formula e implementa una dieta baja en hidratos de carbono, normoproteica y alta en grasas.

Los resultados indican que es una terapia con mucho potencial, pero debe continuar evaluándose en el uso prolongado, considerando aspectos de seguridad, efectos adversos a largo plazo, adherencia y protocolo a implementar.

EFFECTOS ADVERSOS

La TC, al igual que otros tratamientos médicos, puede generar efectos adversos. Dado que se trata de un plan alimentario desequilibrado tanto en macro como en micronutrientes, puede causar déficits nutricionales en energía, proteínas, minerales y vitaminas, con riesgo de ocasionar efectos secundarios no deseados, si no es adecuadamente planificada e implementada.

Algunos efectos no deseados pueden ser la acidosis metabólica, litiasis renal, constipación, incluso cuadros clínicos más complejos asociados al déficit de vitaminas o minerales como cardiomiopatía por déficit de selenio. (10,26)

La TC debe realizarse bajo estricto control médico nutricional, individualizando cada caso, con suplementación de vitaminas y minerales, hidratación adecuada y controles de laboratorio específicos.

ROL DEL LICENCIADO EN NUTRICIÓN

Se destaca el rol protagónico de los licenciados en nutrición en las TC ya que son intervenciones específicas, alejadas de las pautas de alimentación saludable y de los patrones socioculturales de la población argentina. Su implementación requiere de un diseño individualizado y ajustes durante todo el seguimiento que permita un justo equilibrio entre resultados, tolerancia y adherencia, manteniendo un adecuado estado nutricional y en los niños un normal desarrollo y crecimiento.

CONCLUSIONES

La TC tiene un gran potencial clínico, es necesario especificar las funciones de los cuerpos cetónicos-sus opciones terapéuticas y vías de acción para optimizar la estrategia y la eficacia de la terapia con dieta cetogénica en el futuro.

Entendido correctamente el metabolismo cetogénico, puede considerarse una intervención eficaz a ser propuesta en pacientes debidamente seleccionados como parte de una estrategia multidisciplinaria y bajo estricto control médico.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Guerci B, Benichou M, Floriot M, et al.: 2003, Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 26:1137–1141.
Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, Drouin P. 2003.
- (2) Treatment for Epilepsy and other disorders. Fifth edition. Kossoff, Freeman. 2011.
- (3) Paoli, A., Rubini, A., Volek, J S. and Grimaldi, KA. "Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets." *European Journal of Clinical Nutrition* (2013), 1–8
- (4) Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab.* 2020 Mar;33:102-121. Epub 2019 Jul 27.
- (5) Neal E, Lawson M, Edwards N, Cross H, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*, 50(5):1109–1117, 2009
- (6) Kossoff E, Dorward J. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia*, 49(suppl. 8):37–41, 2008
- (7) How Can a Ketogenic Diet Improve Motor Function? Charlotte Veyrat-Durebex, Pascal Reynier, Vincent Procaccio, Rudolf Hergesheimer, Philippe Corcia, Christian R. Andres and Hélène Blasco. Enero. 2018.
- (8) Paoli, A., Bosco, G., Camporesi, E M. and Mangar, D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front. Psychol.*, 02 February 2015
- (9) Gershuni, V.M., Yan, S.L. & Medici, V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Curr Nutr Rep* 7, 97–106 (2018).
- (10) Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio S, et al. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol* 2014; 59: 213-23.
- (11) Ketogenic diet and childhood neurological disorders other than epilepsy: an overview A Verrotti, G Iapadre, S Pisano & G Coppola.
- (12) Żarnowska I, Chrapko B, Gwizda G, Nocuń A, Mitosek-Szewczyk K, Gasior M. 2018. Therapeutic use of carbohydraterestricted diets in an autistic child; a case report of clinical and 18FDG PET findings. *Metabolic Brain Disorders* 33(4): 1187-1192.
- (13) Ryan W.Y. Lee , Michael J. Corleye, Alina Pange, Gaye Arakakif , Lisa Abbottc , Michael Nishimotoa, Rob Miyamoto , Erica Lee, Susan Yamamoto , Alike K. Maunakeae, Annette Lum-Jonese, and Miki Wong. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav* . 2018 May 01; 188: 205–211.
- (14) Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, Jones JJ, Costantini LC. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab.* (2009) 6:31.
- (15) Kirsty J. Martin-McGill ,Anthony G. Marson,Catrin Tudur Smith &Michael D. Jenkinson.The Modified Ketogenic Diet in Adults with Glioblastoma: An Evaluation of Feasibility and Deliverability within the National Health Service. *Journal Nutrition and Cancer* Volume 70, 2018 - Issue 4.Pages 643- 649 | Received 23 Jun 2017, Accepted 26 Feb 2018, Published online: 18 Apr 2018

- (16) Klement RJ, Brehm N, Sweeney RA. Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Med Oncol*. 2020 Jan 11;37(2):14.
- (17) Paoli, A. "Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe?". *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014, 11, 2092-2107
- (18) Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, Mariani S, Lubrano C, et al; Cardiovascular Endocrinology Club of the Italian Society of Endocrinology. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2019 Nov;42(11):1365-1386. Epub 2019 May 20.
- (19) Sumithran, P.; Proietto, J. The defence of body weight: A physiological basis for weight regain after weight loss. *Clin. Sci*. 2013, 124, 231–241.
- (20) Paoli A, Grimaldi K, Bianco A, Lodi A, Cenci L, Parmagnani A. Medium term effects of a ketogenic diet and a mediterranean diet on resting energy expenditure and respiratory ratio. *BMC Proceedings* 2012 ; 6(Suppl 3): P37.
- (21) 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; e-pub ahead of print 1 May 2013.
- (22) Feinman RD, Fine EJ. Nonequilibrium thermodynamics and energy efficiency in weight loss diets. *Theor Biol Med Model* 2007; 4: 27.
- (23) Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: A scientific review. *Obes Res* 2001; 9(Suppl 1): 1S–40S.
- (24) Castellana, M., Conte, E., Cignarelli, A. et al. Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 21, 5–16 (2020).
- (25) Bueno, N.B.; de Melo, I.S.; de Oliveira, S.L.; da Rocha Ataíde, T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. Low-fat diet for long-term weight loss: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2013, 110, 1178–1187.
- (26) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018 May 21;3(2):175-192. eCollection 2018 Jun.



www.nutricionistaspba.gob.ar