



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS  
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS  
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

**CAMBIOS METABÓLICOS Y  
HORMONALES ASOCIADOS A LA  
CETOSIS MODERADA INDUCIDA  
POR UNA DIETA HIPOCALÓRICA  
CETOGENICA**

Diego Eduardo Gómez Arbeláez

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN ENDOCRINOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA  
2018





## DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

### **Cambios metabólicos y hormonales asociados a la cetosis moderada inducida por una dieta hipocalórica cetogénica**

D. Diego Eduardo Gómez Arbeláez

*Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:*

- 1. La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2. En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3. La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4. Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

*En Santiago de Compostela, Marzo de 2018*

Fdo. D. Diego Eduardo Gómez Arbeláez





## AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

### **Cambios metabólicos y hormonales asociados a la cetosis moderada inducida por una dieta hipocalórica cetogénica**

D. Felipe Casanueva Freijo

D. José Patricio López Jaramillo

INFORMAN:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por **D. Diego Eduardo Gómez Arbeláez**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

*En Santiago de Compostela, Marzo de 2018*

Fdo. Felipe Casanueva Freijo

Fdo. José Patricio López Jaramillo



## **DEDICATORIA**

A las tres personas más importantes de mi vida:  
Mi amada esposa, Dorita, y mis padres, Carlos y Tita.









# ÍNDICE

---



# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>19</b>
<b>2. ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS .....</b>	<b>23</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>29</b>
3.1. Composición de macronutrientes de las dietas cetogénicas.	31
3.2. Pérdida de peso inducida por la dieta .....	34
3.3. Efectos de la dieta sobre la composición corporal .....	36
3.4. Efectos de la dieta sobre el gasto metabólico basal.....	39
3.5. Cetosis inducida por la dieta .....	42
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>49</b>
<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>53</b>
5.1. Disposiciones éticas .....	53
5.2. Conflictos de interés .....	53
5.3. Diseño del estudio .....	53
5.4. Población de estudio.....	54
5.5. Intervención nutricional .....	55
5.6. Calendario de visitas .....	58
5.7. Evaluación antropométrica.....	59
5.8. Fuerza de empuñadura.....	59
5.9. Composición corporal total y análisis selectivo de masa grasa visceral .....	60
5.9.1. Absorciometría de rayos X de doble energía.....	60
5.9.1.1. Masa corporal total .....	60

5.9.1.2. Masa grasa visceral .....	61
5.9.2. Bioimpedancia eléctrica multifrecuencia.....	61
5.9.3. Pletismografía por desplazamiento de aire .....	62
5.10. Gasto metabólico basal .....	63
5.11. Gasometría en sangre venosa.....	66
5.12. Determinación de los niveles de cuerpos cetónicos.....	67
5.13. Parámetros bioquímicos.....	68
5.14. Casos reportados de cetoacidosis inducida por la dieta .....	69
5.15. Cetoacidosis diabética.....	70
5.16. Cetosis inducida por la dieta en condiciones de vida real ....	71
5.17. Análisis estadístico .....	71
5.18. Reporte de datos.....	73
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
6.1. Características basales de los participantes .....	77
6.2. Cambios en los parámetros antropométricos y la composición corporal.....	79
6.3. Estimación de la composición corporal entre los diferentes métodos.....	88
6.4. Cambios en el gasto metabólico basal .....	92
6.5. Determinantes del gasto metabólico basal.....	98
6.6. Cambios en los parámetros del equilibrio ácido-base .....	101
6.7. Cetosis inducida por la dieta vs. cetoacidosis diabética .....	106
6.8. Cetosis inducida por la dieta en condiciones de vida real ..	107
6.9. Casos reportados de cetoacidosis inducida por la dieta.....	108
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>113</b>
7.1. Dieta cetogénica y composición corporal .....	113
7.2. Dieta cetogénica y gasto metabólico basal .....	120

7.3. Dieta cetogénica y equilibrio ácido-base.....	127
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>137</b>
<b>9. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>141</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>145</b>
<b>11. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....</b>	<b>177</b>
11.1. Publicaciones realizadas en el periodo del estudio .....	177
11.1.1. Gomez-Arbelaez D et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:488-498.....	177
11.1.2. Gomez-Arbelaez D et al. Nutr Metab (Lond). 2018;15:18.....	189
11.1.3. Gomez-Arbelaez D et al. Endocrine. 2017;58:81-90.	199





## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b>	Composición de macronutrientes de algunas dietas cetogénicas. ....	33
<b>Tabla 2.</b>	Características basales de la población de estudio. ....	78
<b>Tabla 3.</b>	Evolución durante el estudio de la composición corporal determinada por DXA, BIA-MF y PDA. ....	81
<b>Tabla 4.</b>	Mediciones de la composición corporal durante todo el estudio: Comparación de bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (BIA-MF) y pletismografía por desplazamiento de aire (PDA) con absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). ....	90
<b>Tabla 5.</b>	Cambios en el gasto energético durante el estudio. ....	94
<b>Tabla 6.</b>	Análisis del metabolismo proteico durante el estudio. ....	96
<b>Tabla 7.</b>	Efectos independientes de la masa libre de grasa y el beta-hidroxiacetato en el gasto metabólico basal en cada una de las visitas. ....	99
<b>Tabla 8.</b>	Efectos independientes de la masa libre de grasa, triyodotironina libre (T3-L), catecolaminas, leptina y beta-hidroxiacetato en el gasto metabólico basal en cada una de las visitas. ....	100
<b>Tabla 9.</b>	Cambios en los gases sanguíneos venosos y parámetros bioquímicos relacionados con el equilibrio ácido-base durante el estudio. ....	103
<b>Tabla 10.</b>	Comparación de los parámetros bioquímicos entre nuestra población de estudio (VLCKD) y la cohorte de pacientes con cetoacidosis diabética. ....	107
<b>Tabla 11.</b>	Casos reportados de cetoacidosis durante el curso de una dieta cetogénica en individuos no diabéticos. ....	109

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Programa de intervención nutricional y esquema de visitas.....	56
<b>Figura 2.</b> Análisis de Bland-Altman para la concordancia entre FitMate y Deltatrac en la determinación del gasto metabólico basal (GMB). .....	65
<b>Figura 3.</b> Cambios en el peso corporal total y su relación con los niveles de cuerpos cetónicos.....	80
<b>Figura 4.</b> (A) Cambios en la masa grasa total en relación a la línea de base según determinaciones por DXA, BIA-MF y PDA. (B) y (C) Cambios en el tejido adiposo visceral según determinaciones por DXA y BIA-MF, respectivamente. ....	84
<b>Figura 5.</b> (A) Cambios en la masa libre de grasa en relación a la línea de base según determinaciones por DXA, BIA-MF y PDA. (B) Cambios en el agua corporal evaluado por BIA-MF. (C) Cambios en la fuerza muscular evaluados por dinamometría. ...	87
<b>Figura 6.</b> Análisis de Bland-Altman representando el porcentaje de masa grasa en comparación con DXA. (A) Concordancia entre DXA y BIA-MF. (B) Concordancia entre DXA y PDA....	91
<b>Figura 7.</b> Cambios en el gasto metabólico basal (GMB) durante el estudio.....	92
<b>Figura 8.</b> Niveles de Hormonas tiroideas (A), Catecolaminas (B), y Leptina (C) durante el estudio. ....	97
<b>Figura 9.</b> Cambios en IMC, glucosa, pH sanguíneo venoso y beta-hidroxiacetilacetato durante el estudio.....	104
<b>Figura 10.</b> Cambios en los parámetros de gases venosos durante el estudio.....	105
<b>Figura 11.</b> Niveles de BHB capilar durante diferentes pasos de una VLCKD en condiciones de vida real. ....	108





# 1. RESUMEN

---



## 1. RESUMEN

Antecedentes y Objetivos: Las dietas cetogénicas muy bajas en calorías (VLCKD) han demostrado ser un tratamiento eficaz de obesidad. Sin embargo, existe cierta preocupación por la posible reducción de la masa libre de grasa, principalmente la masa muscular, que se produciría junto con la pérdida de masa grasa durante el adelgazamiento. Además, la evidencia actual en relación a sus efectos sobre el gasto metabólico basal (GMB) y la seguridad ácido-base es limitada. Los principales objetivos de la presente tesis doctoral fueron evaluar los cambios en la composición corporal inducidos por una VLCKD en pacientes obesos, determinar los efectos inducidos sobre el GMB y las alteraciones hormonales asociadas, y evaluar la seguridad ácido-base durante el curso de la dieta.

Materiales y Métodos: Veinte pacientes obesos siguieron una VLCKD durante 4 meses. Se realizaron análisis antropométricos, de composición corporal (determinada por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (BIA-MF) y pletismografía por desplazamiento de aire (PDA)), además de fuerza muscular, calorimetría indirecta, parámetros bioquímicos y gases venosos. Las mediciones se realizaron en 4 visitas: visita C-1 (línea de base); visita C-2, (1-2 meses), cetosis máxima; visita C-3 (2-

3 meses), disminución de cetosis; y visita C-4 a los 4 meses, sin cetosis.

Conclusiones: La pérdida de peso inducida por la VLCKD fue principalmente a expensas de masa grasa y grasa visceral, preservando la masa y la fuerza muscular. La pérdida rápida y sostenida de peso y masa grasa inducida por la VLCKD en sujetos obesos no indujo la reducción esperada en el GMB, probablemente debido a la preservación de la masa magra. Finalmente, durante el curso de la dieta no hubo cambios significativos en la glucosa, el pH sanguíneo, la brecha aniónica y el bicarbonato plasmático. Por lo tanto, la VLCKD puede considerarse una intervención nutricional segura para el tratamiento de la obesidad en términos de equilibrio ácido-base.





## **2. ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS**

---



## 2. ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS

AcAc:	Acetoacetato
ATP:	Adenosín trifosfato
BA:	brecha aniónica
BHB:	Beta-hidroxibutirato
BIA-MF:	Bioimpedancia eléctrica multifrecuencia
CC:	Cuerpos cetónicos
CH:	Carbohidratos
cm:	Centímetros
CO <sub>2</sub> :	Dióxido de carbono
Cols:	Colaboradores
DE:	Desvio estándar
Dieta HC:	Dieta hipocalórica
DXA:	Absorciometría de rayos X de doble energía
EB:	Exceso de base
FEM:	Fuerza de empuñadura máxima
GMB:	Gasto metabólico basal
g:	Gramos

HbA1c:	Hemoglobina glucosilada
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> :	Bicarbonato
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA-IR:	Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina
IMC:	Índice de masa corporal
kcal:	Kilocalorías
kg:	Kilogramos
l:	Litro
LCHF:	Dieta baja en calorías y alta en grasas
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad
M:	Mujer
m:	Metros
mg:	Miligramo
MG:	Masa grasa
MG%:	Porcentaje de masa grasa
MLG:	Masa libre de grasa
MM:	Masa muscular
MMA:	Masa magra apendicular
MMAS:	Masa magra apendicular suave



MMC:	Masa magra corporal
mmol:	Milimol
pCO <sub>2</sub> :	presión parcial de CO <sub>2</sub>
PDA:	Pletismografía por desplazamiento de aire
RCC:	Relación cintura / cadera
SNC:	Sistema nervioso central
TAV:	Tejido adiposo visceral
TGF:	Tasa de filtrado glomerular
TSH:	Hormona estimulante de la tiroides
T3-L:	Triyodotironina libre
T4-L:	Tiroxina libre
V:	Varón
VLCKD:	Dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico





## **3. INTRODUCCIÓN**



### 3. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la prevalencia de la obesidad se ha incrementado de manera considerable a nivel mundial y ahora alcanza proporciones de epidemia [1-3], lo cual implica consecuencias potencialmente graves para la salud de la población y la economía [4-6]. Esta situación está siendo impulsada por estilos de vida modernos con cambios socioeconómicos y ambientales asociados que modifican los hábitos alimenticios, desalientan la actividad física y fomentan comportamientos sedentarios [7,8]. Por lo tanto, encontrar tratamientos efectivos y seguros a corto y largo plazo para esta patología es una prioridad. En este sentido, las dietas cetogénicas pueden ser una interesante alternativa a considerar.

Las dietas cetogénicas se caracterizan por inducir una producción incrementada de cuerpos cetónicos, lo cual se logra ya sea mediante la disminución en el consumo de carbohidratos, usualmente a menos de 50 g/día [9,10], o por una ingesta calórica muy baja, comúnmente menor a 800 kcal por día [11]. Los cuerpos cetónicos son productos de la oxidación de ácidos grasos en el hígado y son transportados a los tejidos extra-hepáticos en la sangre para proveer un sustrato alternativo a la glucosa para la utilización energética [9,12]. De esta manera, las dietas cetogénicas inducen una condición

metabólica que ha sido denominada como “cetosis fisiológica” por Hans Krebs [13] y que ha sido descrita como un mecanismo evolutivo adaptativo conservado dentro de todos los organismos de orden superior para asegurar la supervivencia durante periodos de hambruna, enfermedad o estrés energético [14].

Las dietas cetogénicas han sido utilizadas satisfactoriamente en el tratamiento de la epilepsia fármaco-resistente por más de 90 años [15,16], y durante los años 70's se hicieron populares como terapia para la pérdida de peso [17]. Más recientemente, también se ha estudiado el uso terapéutico de las dietas cetogénicas en otras enfermedades y condiciones patológicas, como lo son la disrupción de los transportadores GLUT-1 y la baja actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa (E1), con resultados positivos y prometedores [18,19]. Aunque hay gran cantidad de estudios científicos que indican que las dietas cetogénicas pueden llevar a la mejoría de diversas vías metabólicas y por lo tanto tener beneficios potenciales en diferentes enfermedades [20], la importancia de la cetosis en el mecanismo de acción de este tipo de dieta aun es un tema controvertido. Además, las dietas cetogénicas también generan algún grado de preocupación entre el personal sanitario en relación a su seguridad debido a algunos efectos adversos potenciales que han sido descritos [21,22].

### 3.1. Composición de macronutrientes de las dietas cetogénicas

Las principales características de la mayoría de dietas cetogénicas actualmente empleadas en el tratamiento de la obesidad son probablemente un contenido reducido de carbohidratos y un contenido relativamente alto de grasas y/o proteínas [10,20], pero cabe señalar que existe una amplia variedad de posibilidades. Considerando su contenido reducido de carbohidratos, las dietas cetogénicas se clasifican como bajas o muy bajas en carbohidratos [10,22]. Sin embargo, se han descrito diferentes tipos de dietas cetogénicas reducidas en carbohidratos ofreciendo un rango amplio de alternativas de acuerdo a la modulación y distribución de los otros macronutrientes, es decir proteínas y grasas: dietas altas/bajas en proteínas, dietas altas/bajas en grasas, y sus posibles combinaciones [17,23-29]. Adicionalmente, las dietas cetogénicas de muy bajo aporte calórico (en inglés *very low calorie ketogenic diets*, VLCKD), las cuales proveen aproximadamente 60 g de carbohidratos en la dieta y menos de 800 kcal por día [11,25], también se caracterizan por inducir el estado de cetosis (Tabla 1). Lo anterior evidencia que son variadas las composiciones en relación a los macronutrientes de las dietas que pueden inducir el estado de cetosis, sin embargo, es de esperar que los niveles circulantes de cuerpos cetónicos sean considerablemente mayores en aquellas dietas cetogénicas con una mayor restricción en la ingesta de carbohidratos [10,30].

Teniendo en cuenta los aspectos mencionados anteriormente, sería esperable que todos los diferentes tipos de dietas cetogénicas induzcan efectos metabólicos comunes, pero debido a las variaciones en los macronutrientes, también es de esperar que tengan algunos otros efectos o eventos adversos desiguales. En este sentido, muchos profesionales sanitarios generalizan erróneamente los efectos de las diferentes dietas cetogénicas y no hacen una adecuada prescripción de las mismas, pues no tienen en cuenta las características individuales de cada paciente ni las indicaciones particulares de cada tipo de dieta. Probablemente, esta circunstancia es uno de los factores que está generando controversia y desinformación en relación al uso de las dietas cetogénicas. Consideramos pertinente la realización de más estudios de investigación que ayuden a definir las indicaciones, resultados beneficiosos, desenlaces y eventuales efectos adversos de los diferentes tipos de dietas cetogénicas.



**Tabla 1.** Composición de macronutrientes de algunas dietas cetogénicas.

Dieta	Composición de macronutrientes							Tipo de dieta cetogénica
	Carbohidratos		Grasa		Proteínas		Energía total	
	g/día	%	g/día	%	g/día	%	kcal/día	
<b>Dietas cetogénicas populares para la pérdida de peso: Libros, revistas, programas comerciales</b>								
Nueva Dieta Atkins - Fase de inducción [23]	<20	6	75	59	102	35	1152	Muy baja en carbohidratos
<i>Protein Power</i> - Fase de inducción [24]	<30	≈10	NR	≈50	100-120	≈40	NR	Muy baja en carbohidratos
Método PNK - Paso 1 [25]	<50	--	10	--	75-90	--	600-800	VLCKD
<b>Dietas cetogénicas empleadas en algunos estudios nutricionales previos</b>								
Yudkin y cols. [26]	43	12	96	62	80	23	1383	Muy baja en carbohidratos
Rickman y cols. [27]	7	1	73	50	160	48	1325	Muy baja en carbohidratos
Larosa y cols. [28]	6	1.6	108	66	107	29	1461	Muy baja en carbohidratos
Shai y cols. [29]	<20	--	NR	--	NR	--	NR	Muy baja en carbohidratos

Fuente: Elaboración propia. VLCKD: Dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico; NR: No reportado.

### **3.2. Pérdida de peso inducida por la dieta**

A la fecha, son muchos los estudios que han mostrado resultados muy positivos de las dietas cetogénicas como terapia de adelgazamiento [28-32]. Por ejemplo, recientemente nuestro grupo de investigación llevo a cabo un ensayo clínico de intervención nutricional usando un diseño abierto controlado (dieta hipocalórica estándar vs. VLCKD), el cual fue prospectivo, con seguimiento a un año, y los resultados fueron concordantes con los estudios previamente referenciados [31]. En este estudio, todos los análisis mostraron que la dieta cetogénica indujo a una mayor reducción de peso de más de 10 kg de diferencia en comparación con la dieta hipocalórica estándar. Estos efectos beneficiosos de las dietas cetogénicas también se han obtenido incluso al ser comparadas con medicamentos anti-obesidad. Yancy y cols. [33] condujeron un ensayo clínico aleatorizado que comparó una dieta cetogénica baja en carbohidratos con una terapia combinada de orlistat y una dieta baja en grasas y encontraron que la dieta cetogénica llevo a una ligera mayor reducción en el peso de los participantes asignados a esta intervención (-9.5% y -8.5%, respectivamente).

Por otra parte, el éxito de cualquier intervención nutricional ha sido definido por Wing y Hill como “la perdida intencional de al menos el 10% del peso corporal inicial con un mantenimiento

posterior de este nuevo peso por al menos 1 año” [34]. En este sentido, algunos contradictores de las dietas cetogénicas sugieren que los efectos de adelgazamiento de este tipo de dieta son solo temporales. No obstante, en nuestro estudio previo, el efecto de adelgazamiento fue persistente en el tiempo y se obtuvo una pérdida de peso total de -19.9 kg a los 12 meses de estudio, una vez las fases cetogénicas ya habían culminado y los pacientes se encontraban en la etapa de adaptación fisiológica y siguiendo una dieta de mantenimiento [31]. Nuestros resultados están en sintonía con otro estudio reciente, en el cual se logró una pérdida de peso satisfactoria a largo plazo después de dos periodos breves de dieta cetogénica separados por largos periodos de mantenimiento con una dieta mediterránea [35]. Cabe señalar que algunos autores proponen que el éxito en el mantenimiento de la pérdida de peso depende más de la educación y las modificaciones conductuales que se hagan, que de la estrategia de adelgazamiento empleada en si misma [36]. Sin embargo, el rápido adelgazamiento que se alcanza con el uso de las dietas cetogénicas puede mejorar la adherencia y de esta manera facilitar el mantenimiento a largo plazo.

Desde nuestro punto de vista, hay suficiente evidencia sólida que soporta el uso de las dietas cetogénicas como una intervención de adelgazamiento efectiva, independientemente de su composición de macronutrientes (grasas/proteínas) y su contenido calórico. De hecho, algunos estudios con dietas cetogénicas *ad libitum*, en las cuales

únicamente se controló la cantidad y el tipo de carbohidratos consumidos, demostraron una mayor pérdida de peso que las dietas equilibradas [10,37]. A pesar de los múltiples estudios realizados hasta la fecha, los mecanismos a través de los cuales las dietas cetogénicas inducen el adelgazamiento siguen siendo controvertidos y parecen ser multifactoriales. En este sentido, algunos estudios previos han sugerido que las dietas cetogénicas no tienen ninguna ventaja metabólica en relación a otros tipos de dietas y proponen que la pérdida de peso es producida exclusivamente por la restricción calórica en la ingesta. Por ejemplo, una revisión sistemática reciente mostró que la pérdida de peso obtenida con diferentes dietas bajas en carbohidratos estuvo asociada con la duración de la dieta y la restricción energética, pero no con la cantidad de carbohidratos ingeridos [38]. Por el contrario, algunos otros grupos académicos promueven la hipótesis de que las dietas cetogénicas ciertamente tienen una ventaja metabólica distintiva en la inducción de la pérdida de peso [39]. Como consecuencia, varios mecanismos han sido propuestos y algunos de ellos son objeto de estudio en el presente trabajo de investigación.

### **3.3. Efectos de la dieta sobre la composición corporal**

Ciertamente, todas las dietas bajas en calorías resultan en una pérdida de peso y de masa grasa (MG), pero sus efectos en la

composición corporal general deben ser tenidos en cuenta. Una intervención nutricional óptima para la pérdida de peso es aquella que maximice la pérdida de MG y minimice la pérdida de masa magra corporal (MMC). Como se describió previamente, las dietas cetogénicas evidentemente alcanzan reducciones considerables en el peso corporal. Sin embargo, existe evidencia muy limitada en relación a como se distribuyen estas pérdidas entre los diferentes compartimentos corporales (ej. masa muscular, MG corporal total, grasa visceral) [31,40]. Importantemente, existen una gran cantidad de mecanismos por los cuales las dietas cetogénicas pueden inducir la pérdida de peso, y por lo tanto son varios los compartimentos corporales que pueden ser modificados por su uso.

Como mencionábamos con anterioridad, recientemente nuestro equipo de trabajo encontró que en personas obesas una intervención nutricional con una VLCKD acompañada con la ingesta de proteínas de alto valor biológico (75 g por día) reduce principalmente la MG y no afecta a la MMC [31]. Estos efectos beneficiosos sobre la MMC han sido confirmados por otros varios estudios [40,41]. Es de resaltar que el mantenimiento de la masa muscular y su funcionalidad, es decir la fuerza muscular, es un aspecto crítico en la prevención de la regainancia de peso, conservación de las funciones físicas, mejoría de los factores de riesgo cardiovascular y reducción de los desenlaces cardiovasculares [42,43]. Aunque se ha documentado ampliamente que las dietas con alto contenido relativo de proteínas contribuyen a la

preservación de la MMC total, el efecto regional (ej. región apendicular) ha sido estudiado menos exhaustivamente. Adicionalmente, de nuestro conocimiento, los efectos de las dietas cetogénicas sobre la fuerza muscular han sido evaluados solo en atletas, y en muy pocos estudios [44,45].

Una gran cantidad de estudios también han confirmado que las dietas cetogénicas reducen la grasa corporal total, pero su distribución regional tampoco ha sido bien establecida. Por ejemplo, la cuantificación precisa de las pérdidas de grasa subcutánea y visceral no se ha llevado a cabo durante el transcurso de una dieta cetogénica. Es de destacar que la distribución regional del tejido adiposo tiene probablemente un mayor impacto que el volumen total de MG corporal en la predicción de complicaciones cardio-metabólicas asociadas con la obesidad [46].

Además, algunos investigadores han atribuido parte de las pérdidas de peso inducidas por las dietas cetogénicas a una depleción importante del agua corporal. Se ha planteado la hipótesis que, como resultado del consumo de glucógeno, las dietas cetogénica inducen una diuresis significativa. Lo anterior debido a que 1 g de glucógeno es usualmente almacenado acompañado por 3 g de agua [22,47]. De manera similar, las pérdidas de agua pueden estar asociadas con la cetonuria debido a que los cuerpos cetónicos incrementan el sodio renal y como consecuencia las pérdidas de agua [22]. No obstante, esta hipótesis no ha sido evaluada usando métodos específicos para la

estimación del agua corporal total y el balance de agua corporal, es decir el agua intra- y extra-celular. También se ha descrito que la pérdida de peso acelera la disminución de la densidad mineral ósea, lo cual se asocia con un incremento del riesgo de osteoporosis [48]. En este sentido, New y cols. [49,50], basados en estudios previos que encontraron que la acidificación incrementa la actividad de los osteoclastos y reduce la de los osteoblastos, determinaron que una dieta alta en proteínas con bajo contenido en frutas (como es el caso de algunas dietas cetogénicas) podría conducir a la pérdida de masa ósea. Sin embargo, de nuestro conocimiento, se han llevado a cabo investigaciones muy limitadas que directamente evalúen el impacto de las dietas cetogénicas en la densidad ósea durante el proceso de adelgazamiento.

#### **3.4. Efectos de la dieta sobre el gasto metabólico basal**

El gasto energético total diario tiene tres componentes principales: el gasto metabólico basal (GMB), el efecto térmico de los alimentos o termogénesis inducida por la dieta, y el gasto energético relacionado con la actividad física [51]. En general, dentro del ámbito académico es ampliamente aceptado el hecho de que durante periodos de déficit o restricción energética (ej. dietas de adelgazamiento), el cuerpo humano tiende a reservar energía a través de la disminución del GMB e incrementando la eficiencia en la utilización de la escasa

energía disponible [52]. Esta disminución en el GMB conlleva a una ralentización en la tasa de pérdida de peso durante el transcurso de una dieta hipocalórica. Sin embargo, algunos estudios sugieren que las dietas cetogénicas podrían incrementar el gasto energético, otorgando de esta manera una potencial ventaja metabólica a este tipo de dieta [39,53,54].

Se han propuesto varios mecanismos para explicar este posible incremento en el gasto energético que se le ha atribuido a las dietas cetogénicas. En primer lugar, durante el curso de una dieta cetogénica, se requiere un aumento de la gluconeogénesis y, además, la proteína de desacoplamiento mitocondrial esta sobreexpresada, lo cual causa la pérdida de adenosín trifosfato (ATP) en forma de calor [54]. Debido a que el costo energético de la gluconeogénesis ha sido estimado en torno a 400-600 kcal/día [39,53], se ha propuesto que este proceso bioquímico podría incrementar el consumo de energía asociado al curso de una dieta cetogénica. A pesar de esto, hasta ahora no existe evidencia experimental directa durante el estado de cetosis que soporte esta interesante hipótesis.

Por otra parte, también se ha descrito que las dietas cetogénicas con alta proporción de proteínas podrían atenuar la reducción en el compartimento corporal de masa magra durante el proceso de adelgazamiento [31,41]. La MMC, y específicamente su componente de musculo esquelético, juegan un papel importante en la regulación del GMB debido a que este es el compartimento corporal



con la mayor actividad metabólica [55]. En este sentido, se ha propuesto que mientras se avanza en el curso de una dieta cetogénica alta en proteínas el mantenimiento de un mayor GMB debido a la preservación de la MMC podría inducir a un mayor déficit de energía y por lo tanto inducir una mayor pérdida de peso y de MG como consecuencia [42]. Varios estudios también han mostrado que el alto consumo proporcional de proteínas puede incrementar la termogénesis inducida por la dieta (~15-30%) [56-58]. Adicionalmente, es interesante la propuesta de que los cuerpos cetónicos puedan tener un efecto directo e incrementar el GMB a través de la estimulación de vías metabólicas aun no establecidas.

En sentido opuesto a las hipótesis expuestas, un estudio reciente reportó que no hubo cambios en el gasto energético corporal tras una dieta cetogénica [59]. Won y cols. describieron en modelos animales que el beta-hidroxibutirato (BHB) suprime la actividad simpática al antagonizar al receptor 3 de ácidos grasos libres (FFAR3, por sus siglas en inglés), y a consecuencia de esto se produce una disminución en la tasa metabólica global [60]. De esta manera, aún no está claro si de hecho hay una modificación del gasto energético asociado al seguimiento de dietas cetogénicas en humanos, y si este eventual incremento en el gasto energético es un efecto directo de la cetosis o en cambio es un efecto mediado por el alto consumo relativo de proteínas en la dieta.

### **3.5. Cetosis inducida por la dieta**

La cetosis es un mecanismo fisiológico que a través de los tiempos ha permitido a los humanos y a diferentes especies animales la supervivencia a condiciones extremas, tales como la inanición y la restricción energética [13,14]. Bajo condiciones estándar las reservas corporales de glucosa constituyen el principal sustrato para suplir de energía al sistema nervioso central (SNC) y para la producción de oxalacetato, el cual se requiere para la oxidación normal de la grasa en el ciclo de Krebs. Pero, durante el curso de una dieta cetogénica, el bajo consumo de carbohidratos lleva a la depleción de estas reservas de glucosa mediante la promoción de la glucogenólisis [61-63]. Es de resaltar que el SNC no usa a los ácidos grasos como fuente de energía porque estos no cruzan la barrera hemato-encefálica [64], y, además, se ha propuesto que el metabolismo energético cerebral rechaza los ácidos grasos como combustible debido a su mitotoxicidad inherente y capacidad potencial para inducir la neurodegeneración [65]. Por consiguiente, después de unos pocos días de dieta cetogénica, el SNC requiere un sustrato energético alternativo [62].

Simultáneamente, las dietas cetogénicas conducen a una menor relación plasmática de insulina/glucagón, lo cual promueve un incremento de la lipólisis y una disminución de la lipogénesis [66]. Por lo tanto, abundantes ácidos grasos libres plasmáticos estarán circulando, y estos serán usados para la oxidación. Este proceso lleva

a una sobreproducción de acetil-CoA, lo cual deriva en una producción incrementada de cuerpos cetónicos [12,13,63,67]. Bajo condiciones normales, la acetil-CoA puede entrar al ciclo de Krebs, pero si el aporte de oxalacetato es inadecuado, tal como sucede durante el transcurso de una dieta cetogénica, el hígado convertirá al acetil-CoA en cuerpos cetónicos [63]. Este proceso de cetogénesis ocurre principalmente en la matriz mitocondrial del hígado [12]. Sin embargo, debido a que el hígado es incapaz de utilizar a los cuerpos cetónicos como fuente de energía, estos serán transportados a tejidos extra-hepáticos en la sangre [9,12,68].

Las tres moléculas denominadas como cuerpos cetónicos son el BHB, el acetoacetato (AcAc) y la acetona [12,13]. Sin embargo, el AcAc es el principal de estos cuerpos cetónicos debido a que es la molécula producida y utilizada durante el metabolismo intermediario. Además, el BHB y la acetona son derivados del AcAc. La acetona es producida a partir de la descarboxilación del AcAc, mientras que el BHB se produce a través de la reducción del AcAc [12,69]. La acetona es un compuesto muy volátil que se exhala rápidamente, y de esta manera es la responsable del clásico “aliento afrutado” de la cetosis, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas [67,68]. Aunque el AcAc es el principal cuerpo cetónico producido en el hígado, el cuerpo cetónico circulante primario es el BHB [12,63,69]. El BHB es un compuesto bioquímicamente estable que es transportado por la sangre a los diferentes tejidos, pero especialmente

al cerebro, corazón y corteza renal, donde es reconvertido en AcAc [10,70]. En estos tejidos periféricos, el AcAc es transformado en acetacetil-CoA y oxidado en el ciclo de Krebs para satisfacer la mayoría de los requerimientos de energía en remplazo de la glucosa que está agotada [64].

Interesantemente, la glucosa plasmática se disminuye durante el periodo de una dieta cetogénica, pero permanece dentro de límites normales. Esto debido a que los cuerpos cetónicos promueven un enlentecimiento de la glucolisis y un incremento de la gluconeogénesis, la cual utiliza dos fuentes como sustrato: aminoácidos glucogénicos y glicerol que es liberado vía lisis de los triglicéridos [22,47,71]. Adicionalmente, es de resaltar que la inducción usual del estado de cetosis (cuerpos cetónicos plasmáticos  $> 0.3$  mmol/l) por las dietas cetogénicas puede no ser igual en todos los pacientes porque cada individuo tiene una cantidad diferente de glucógeno almacenado y sus requerimientos exógenos de carbohidratos pueden variar [53].

Considerando los mecanismos fisiológicos descritos anteriormente, teóricamente la cetonemia alcanza niveles máximos de 7-8 mmol/l durante el curso de una dieta cetogénica, y el riesgo de acidosis patológica es virtualmente inexistente en sujetos con funcionamiento normal de la insulina [72,73]. Por el contrario, en la cetoacidosis diabética no controlada, los cuerpos cetónicos se

acumulan y exceden la capacidad de extracción del cuerpo. Además, los cuerpos cetónicos se acompañan de iones de hidrogeno, los cuales son producidos tras la lipólisis de los triglicéridos en ausencia o déficit de insulina [74]. De esta manera, la cetonemia puede sobrepasar los 20 mmol/l y puede progresar rápidamente a una acidosis metabólica grave que comprometa seriamente la vida.

Así pues, el estado médico de cetosis inducida por la dieta se considera una respuesta fisiológica a un consumo reducido de carbohidratos, y en teoría, bajo condiciones de funcionamiento insulínico normal, no tiene relación con la cetoacidosis patológica. Como aspecto importante, en la literatura mundial se han descrito solo algunos pocos casos de cetoacidosis inducida por una dieta [75-79]. No obstante, entre los profesionales sanitarios todavía existe cierta falta de conocimiento y un ligero temor en relación a este estado de cetosis. Algunas personas tienden a relacionar la cetosis fisiológica inducida por la dieta con la cetoacidosis patológica que se observa en la diabetes no controlada. Además, de nuestro mejor conocimiento, a la fecha se han llevado muy pocos estudios que evalúen directamente el balance ácido-base durante el curso de una dieta cetogénica [73]. Por lo tanto, en la presente tesis doctoral nos planteamos como uno de los objetivos evaluar la seguridad ácido-base de las dietas cetogénicas.





## **4. OBJETIVOS**

---





## 4. OBJETIVOS

Los objetivos propuestos en la presente tesis doctoral son los siguientes:

1. Estudiar los efectos en el peso corporal inducidos por una dieta hipocalórica cetogénica en el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesidad.
2. Evaluar los cambios en el compartimento de masa grasa total y masa grasa visceral inducidos por la dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD).
3. Evaluar los cambios en el compartimento de masa libre de grasa inducidos por la dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD).
4. Evaluar los cambios en la masa y la fuerza muscular inducidos por la dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD).
5. Comparar diferentes técnicas de medición de la composición corporal, evaluando la precisión de la bioimpedancia eléctrica multifrecuencia y la pletismografía por desplazamiento de aire en

relación a la técnica de referencia (absorciometría de rayos X de doble energía).

6. Investigar los efectos de la dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) y el estado de cetosis sobre el gasto metabólico basal (GMB).
7. Evaluar el papel de la masa libre de grasa (MLG), triyodotironina libre (T3-L), catecolaminas, leptina y beta-hidroxibutirato (BHB) como potenciales factores predictores del gasto metabólico basal (GMB).
8. Investigar los efectos de la dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) y el estado de cetosis sobre el equilibrio ácido-base.
9. Describir las eventuales diferencias y similitudes metabólicas entre el estado de cetosis inducida por la dieta y la cetoacidosis diabética.
10. Comparar los cambios en el equilibrio ácido-base inducidos por la dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) con los experimentados por una cohorte de pacientes con cetoacidosis diabética.



## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

---



## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1. Disposiciones éticas**

El protocolo del estudio fue elaborado acorde a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia, en Santiago de Compostela, España (registro 2010/119). Los participantes otorgaron su consentimiento antes de que cualquier intervención relacionada con el estudio fuera realizada. Los participantes no recibieron ningún incentivo económico por su participación en el estudio.

### **5.2. Conflictos de interés**

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación a la presente tesis doctoral.

### **5.3. Diseño del estudio**

Este estudio consistió en un ensayo clínico de intervención nutricional, abierto, no controlado, prospectivo a 4 meses de seguimiento, y llevado a cabo en un único centro.

#### **5.4. Población de estudio**

Todos los pacientes atendidos en la unidad de obesidad del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España, en perspectiva de recibir tratamiento para la obesidad fueron invitados consecutivamente a participar en este estudio.

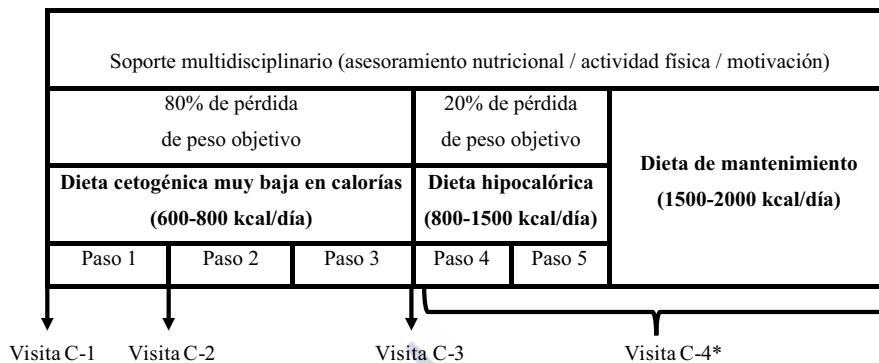
Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 65 años, índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , peso corporal estable durante los 3 meses previos al inicio del estudio, deseo manifiesto de adelgazar, y una historia de esfuerzos dietéticos fallidos. Los principales criterios de exclusión fueron: diabetes mellitus, obesidad inducida por otros desordenes endocrinológicos o por medicamentos, y haber participado en cualquier programa activo de adelgazamiento en los 3 meses previos. Adicionalmente, también fueron excluidos aquellos pacientes con cirugía bariátrica previa, abuso conocido o sospechado de alcohol o sustancias psicoactivas, depresión severa o cualquier otro tipo de enfermedad psiquiátrica, insuficiencia hepática severa, cualquier tipo de insuficiencia renal o episodios de gota, nefrolitiasis, neoplasia, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares previos, hipertensión arterial no controlada, hipotensión ortostática, y aquellos con alteraciones electrocardiográficas o electrolíticas. También se excluyeron del estudio a aquellas mujeres que estuvieran embarazadas o lactando, o con intención de quedar embarazadas. Las mujeres en edad fértil que no estuvieran usando métodos anticonceptivos adecuados también fueron excluidas del estudio. A

parte de obesidad y síndrome metabólico, los participantes del presente estudio fueron en general individuos sanos.

### **5.5. Intervención nutricional**

Todos los pacientes siguieron una dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) de acuerdo a un programa comercial de adelgazamiento (método PNK®), el cual incluye medidas de soporte para la modificación conductual y del estilo de vida. La intervención incluyó evaluaciones periódicas por el médico especialista responsable del estudio y por dietistas expertas. Todos los participantes fueron sometidos además a un programa estructurado de ejercicio físico [25]. Este método se basa en preparados de proteínas de alto valor biológico las cuales se obtienen a partir de leche de vaca, soja, huevos de aves, guisantes y cereales. Cada preparado contiene 15 g de proteína, 4 g de carbohidratos, 3 g de grasa, y 50 mg de ácido docosahexaenoico, y provee entre 90 y 100 kcal [25].

**Figura 1.** Programa de intervención nutricional y esquema de visitas.



Modificada de [122]. Licencia Creative Commons. \* La visita C-4 se realizó al final del estudio de acuerdo con cada caso, una vez que el paciente alcanzó el peso objetivo o máximo a los 4 meses de seguimiento.

El programa de adelgazamiento tiene 5 pasos (Figura 1) y se adhiere a las más recientes Directrices de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (2015) sobre la ingesta total de carbohidratos [80]. Los primeros tres pasos consisten en una VLCKD (600 a 800 kcal/día), que es baja en carbohidratos (< 50 g por día obtenidos a partir de los vegetales) y lípidos (solo 10 g de aceite de oliva al día). La cantidad diaria de proteína de alto valor biológico estuvo entre 0.8 y 1.2 g por kg de peso corporal ideal para asegurar el cumplimiento de los requerimientos corporales mínimos y para intentar prevenir la pérdida de masa magra. En el paso 1, los pacientes consumieron preparados de proteína de alto valor biológico 5 veces al día, y vegetales con bajo índice glucémico. En el paso 2, una de estas porciones de proteína fue reemplazada por proteína natural (ej. carne o



pescado) bien fuera a la comida o a la cena. En el paso 3, una segunda porción de proteína natural baja en grasa reemplazó a otra porción de proteína biológica. A lo largo de las fases cetogénicas, se administraron suplementos de vitaminas y minerales, tales como K, Na, Mg, Ca, y ácidos grasos omega -3 de acuerdo con las recomendaciones internacionales [81]. Estos tres primeros pasos fueron mantenidos hasta que el paciente perdió cierta cantidad de peso marcada como objetivo desde el inicio del estudio, idealmente el 80% del exceso de peso. Por lo tanto, los pasos cetogénicos fueron variables en su duración, dependiendo de cada individuo y su objetivo de pérdida de peso.

En los pasos 4 y 5, las fases cetogénicas fueron terminadas por el médico a cargo del paciente teniendo en cuenta la cantidad de peso perdido, y los pacientes dieron inicio a una dieta hipocalórica (800 a 1500 kcal/día). En este punto, los pacientes se sometieron a una reincorporación progresiva de los diferentes grupos alimenticios y participaron en un programa de re-educación alimentaria para garantizar el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. La dieta de mantenimiento consistió en un plan de alimentación que fue balanceado en relación a los carbohidratos, proteínas y grasas. Dependiendo de cada individuo, las calorías consumidas oscilaban entre 1500 y 2000 kcal/día, y el objetivo fue mantener la pérdida de peso y promover un estilo de vida saludable.

Durante el estudio, los pacientes progresaron a través de los diferentes pasos del método hasta alcanzar el objetivo de peso o hasta completar un tiempo de seguimiento máximo de 4 meses, no obstante, los pacientes permanecieron bajo supervisión médica por los meses siguientes.

### **5.6. Calendario de visitas**

A través del estudio, los pacientes completaron un máximo de 10 visitas presenciales con el equipo investigador (cada  $15 \pm 2$  días), de las cuales 4 fueron para una evaluación física, antropométrica y bioquímica completa; las visitas restantes fueron para control de adherencia al tratamiento y valoración de potenciales efectos adversos. Las 4 visitas “completas” se realizaron de acuerdo a la evolución de cada paciente a lo largo de los pasos de cetosis de la siguiente manera: Visita C-1 (basal), niveles normales de cuerpos cetónicos; Visita C-2, máxima cetosis; Visita C-3, reducción del estado cetónico debido a la reintroducción parcial de una nutrición normal; Visita C-4, no cetosis (Figura 1). El estado de cetosis duró únicamente entre 60 y 90 días. En todas las visitas, los pacientes recibieron instrucciones nutricionales, asesoramiento individual de apoyo y fueron motivados para ejercitarse de manera regular usando un programa formal de ejercicios. Adicionalmente, se instauró un programa de refuerzo telefónico, y se

habilito una línea telefónica para que los participantes pudieran resolver cualquier inquietud que tuvieran en relación a la dieta.

### **5.7. Evaluación antropométrica**

Todas las mediciones antropométricas fueron tomadas tras un ayuno nocturno de 8 a 10 horas, bajo condiciones de reposo, por duplicado, y realizadas por personal sanitario adecuadamente capacitado. El peso corporal de los participantes se midió durante todo el estudio en el mismo dispositivo electrónico calibrado (Seca 220, Medical Resources, EPI Inc OH, USA), en ropa interior y sin zapatos y se aproximó al 0.1 kg más cercano. El IMC se calculó dividiendo el peso corporal por el cuadrado de la altura ( $IMC = \text{peso (kg)}/\text{Talla}^2$  (m)). La circunferencia abdominal fue medida con una cinta métrica flexible, no elástica, en el punto medio entre el borde inferior de las costillas y la espina iliaca anterior. Esta medición fue hecha al final de una espiración normal mientras el paciente estaba de pie.

### **5.8. Fuerza de empuñadura**

La fuerza muscular de empuñadura se midió con un dinamómetro Jamar (Instrumentos Lafayette, Lafayette, IN). La prueba se llevó a cabo en posición de pie con la muñeca en posición neutra y el codo flexionado a 90 grados, y tras una breve demostración

e instrucciones verbales de cómo proceder. A los pacientes se les dio estímulo verbal para que apretaran lo más fuerte posible y para que aplicaran el máximo esfuerzo durante al menos 3 segundos. Se realizaron dos mediciones en la extremidad dominante, y se registró al mayor valor obtenido como la fuerza de empuñadura máxima (FME) (kg). Considerando las posibles influencias de los cambios en la composición corporal sobre la fuerza muscular, la FME se dividió por la masa magra apendicular (MMA) determinada por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) (FEM/MMA) y por la masa magra apendicular suave (MMAS) determinada por bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (BIA-MF) (FEM/MMAS).

## **5.9. Composición corporal total y análisis selectivo de masa grasa visceral**

### **5.9.1. Absorciometría de rayos X de doble energía**

#### **5.9.1.1. Masa corporal total**

La composición corporal total se midió primero por DXA (GE Healthcare Lunar, Madison, WI). Durante todo el periodo de estudio, se obtuvieron diariamente análisis de control de calidad. No se hicieron cambios en el hardware o software del equipo durante el curso del proyecto. Los participantes fueron escaneados siguiendo protocolos estándar de imagen y posicionamiento, mientras vestían

solo ropa ligera. Son varios los parámetros medidos directamente por el DXA, pero para objeto del presente estudio solo se usaron la densidad mineral ósea, la masa magra corporal (MMC), y la masa grasa (MG). Algunos valores derivados, tales como el contenido mineral óseo, la masa magra regional, la MMA, la masa libre de grasa (MLG), y el porcentaje de masa grasa (MG%), también fueron considerados. El escáner se calibró diariamente tomando como referencia el bloque de calibración suministrado por el fabricante.

#### 5.9.1.2. Masa grasa visceral

La grasa visceral se determinó empleando un software recientemente desarrollado (Core Scan; GE Healthcare), el cual fue previamente validado en relación a la tomografía computarizada en una población de pacientes con un amplio rango de IMC [82,83]. Los datos de grasa visceral obtenidos mediante el DXA fueron transformados en volumen de tejido adiposo usando un factor constante de corrección ( $0.94 \text{ g/cm}^3$ ).

#### 5.9.2. Bioimpedancia eléctrica multifrecuencia

La BIA-MF (InBody 720; Biospace, Tokio, Japón) también se usó para determinar la composición corporal en términos de MG, MG%, MLG, agua corporal total, agua intra- y extracelular, masa de musculo esquelético, y MMAS. Esta tecnología no invasiva emplea 8 electrodos de contacto, los cuales se posicionan en la palma y el

pulgar de cada mano y en la parte delantera de los pies y en los talones. Adicionalmente, la BIA-MF usa las propiedades eléctricas corporales y la oposición al flujo de una corriente eléctrica por los diferentes tejidos del cuerpo. El analizador mide la resistencia a frecuencias específicas (1, 5, 50, 250, 500, y 1000 kHz) y la reactancia también a frecuencias específicas (5, 50, y 250 kHz). Los participantes fueron examinados mientras vestían ropa ligera, y cada medición tomó menos de 2 minutos y requirió únicamente una posición de pie sobre el equipo. La validez de esta tecnología ha sido documentada en estudios previos [84,85]. También se calcularon los valores del área de grasa visceral en  $\text{cm}^2$  por el BIA-MF. De manera importante, estos valores están correlacionados significativamente con aquellos generados por la tomografía computarizada [85,86]. El cálculo de los diferentes compartimentos corporales se llevó a cabo de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Biospace).

### **5.9.3. Pletismografía por desplazamiento de aire**

La última técnica usada para determinar la composición corporal en los participantes del presente estudio fue la pletismografía por desplazamiento de aire (PDA) (BodPod; Life Measurements Instruments, Concord, Canadá), la cual es aceptada como una alternativa conveniente al método de inmersión en agua para la evaluación de la composición corporal. Se siguió el protocolo estándar del BodPod, y se realizó una prueba de control de calidad semanal

durante el periodo de estudio; inmediatamente antes de la medición de cada uno de los participantes también se realizaba una segunda calibración del equipo. La PDA determina el volumen corporal usando la ley de Boyle de la relación presión/volumen. Por lo tanto, el volumen corporal es equivalente a la disminución de volumen en la cámara con la entrada del paciente en condiciones isotérmicas. Los participantes fueron instruidos para usar un traje de baño apretado al cuerpo y una gorra de baño durante la prueba para disminuir el aire acumulado y evitar las discrepancias de volumen. El volumen de gas torácico se midió conectando el sujeto a un circuito de respiración. El procedimiento se repitió hasta que se obtuvo una medición consistente. La densidad corporal se calculó como la masa dividida por volumen y corregida para el volumen pulmonar. La fórmula de Siri se utilizó para calcular MG, MG%, y MLG [87,88].

#### **5.10. Gasto metabólico basal**

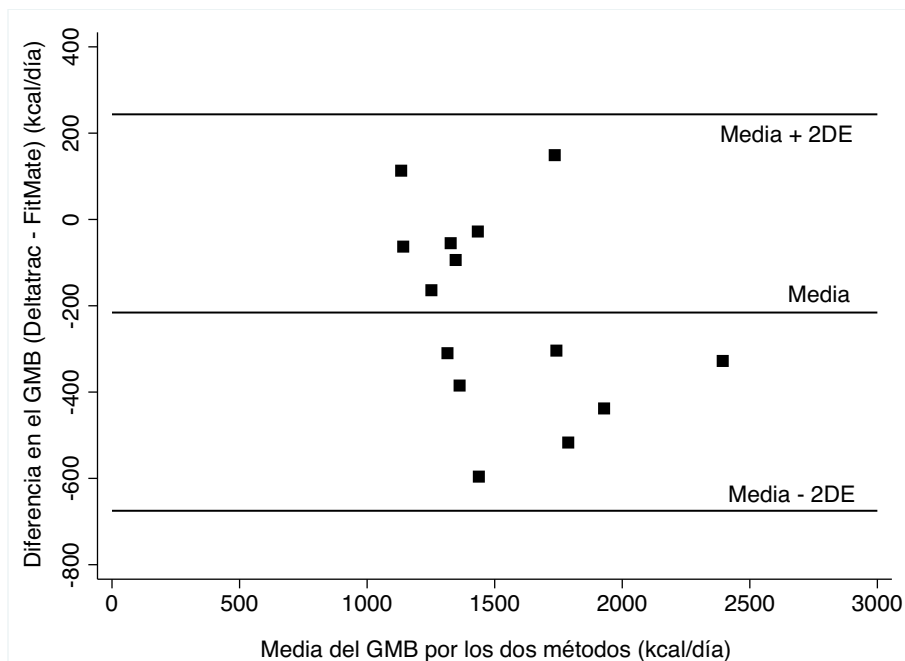
El gasto metabólico basal (GMB) se midió mediante calorimetría indirecta utilizando un sistema metabólico portátil de escritorio (FitMate PRO, Cosmed, Roma, Italia) y bajo condiciones de ayuno nocturno (8 a 10 horas). A los participantes se les dieron instrucciones de llegar al hospital en coche, minimizar la actividad física vigorosa durante las 24 horas anteriores a la medición, y evitar beber bebidas con cafeína por lo menos 12 horas antes de la prueba.

Todos los participantes descansaron en decúbito supino durante al menos 20 minutos mientras se realizaban las pruebas para determinar la composición corporal y luego descansaron en posición sentada en una habitación silenciosa y oscura durante 15 minutos más antes de la prueba.

Inicialmente, se llevaron a cabo pruebas de validación con el método test-re-test y después de reposar, se midió el consumo de oxígeno continuamente durante 15 minutos en condiciones termoneutras, y los últimos 10 minutos de estos datos fueron los utilizados para calcular el GMB. El FitMate utiliza un medidor de flujo de turbina para medir la ventilación y un sensor de oxígeno galvánico para determinar la fracción de oxígeno en los gases expirados. Además, cuenta con sensores para la medición de temperatura, humedad y presión barométrica para su uso en cálculos internos. El FitMate utiliza fórmulas metabólicas estándar para estimar el consumo de oxígeno, y el GMB se calcula utilizando un cociente respiratorio predeterminado de 0,85. Durante el período de medición, los participantes permanecieron sentados, respiraron con normalidad y se les indicó que permanecieran despiertos y evitaran hablar, inquietarse e hiperventilar. La fiabilidad de la medición del GMB con el sistema metabólico Cosmed FitMate se ha determinado en varios estudios anteriores [89-91], y además se realizaron controles internos en relación a un método de referencia (Figura 2).



**Figura 2.** Análisis de Bland-Altman para la concordancia entre FitMate y Deltatrac en la determinación del gasto metabólico basal (GMB).



Modificada de [122]. Licencia Creative Commons. GMB: gasto metabólico basal.

Para los propósitos de este estudio el GMB-medido correspondió a los valores brutos proporcionados por el dispositivo (FitMate); mientras el GMB-esperado fue determinado mediante cálculos matemáticos y se definió como la variación en el gasto energético que podría explicarse por los cambios observados en la MLG, lo anterior teniendo en cuenta que la MLG es el principal determinante del GMB [55,92]. En primer lugar, se determinó la equivalencia energética por kilogramo de MLG basal en nuestra población de estudio. Luego, este cociente fue multiplicado por la

diferencia en la MLG entre la línea de base y cada visita completa posterior. Finalmente, este producto fue adicionado al GMB-medido basal, y de esta manera se obtuvo el GMB-esperado para cada visita completa. Este proceso se resume en la siguiente ecuación:

$$\text{GMB-esperado} = \text{GMB-medido}_{\text{basal}} + [(\text{GMB-medido}_{\text{basal}} / \text{MLG}_{\text{basal}}) \times \Delta \text{MLG}_{\text{visita-basal}}]$$

Por otra parte, la adaptación metabólica se ha descrito como el cambio en el GMB que no se justifica por los cambios en la MLG [93,94], y se calcula como la diferencia entre el GMB-medido en cada visita completa y el GMB-esperado para esa visita, es decir:

$$\text{Adaptación metabólica} = \text{GMB-medido} - \text{GMB-esperado}$$

### 5.11. Gasometría en sangre venosa

Se tomaron muestras de sangre venosa periférica de cualquier vena periférica de fácil acceso y estas fueron analizadas inmediatamente. El analizador tiene capacidad de realizar varias mediciones, pero para el presente estudio sólo se consideraron los siguientes parámetros: acidez (pH), presión parcial de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>), concentración de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), exceso de base (EB - cantidad de H<sup>+</sup> requerido para retornar el pH al valor de referencia) y ácido

láctico. La presión parcial de oxígeno no se informa en este trabajo ya que los análisis de gasometría sanguínea venosa no son una buena referencia de la oxigenación debido a que el oxígeno ya ha sido extraído por los tejidos cuando la sangre llega a la circulación venosa. Sin embargo, este parámetro no se consideró necesario a los efectos del presente análisis.

Se prefirió realizar gases en sangre venosa, dado que las punciones arteriales son más dolorosas y tienen un mayor riesgo de complicaciones en comparación con las punciones venosas. Además, los gases en sangre venosa han demostrado ser una técnica adecuada para el diagnóstico de trastornos en el equilibrio ácido-base [95].

### **5.12. Determinación de los niveles de cuerpos cetónicos**

El estado de cetosis fue determinado a través de la medición de los cuerpos cetónicos, específicamente del BHB, en sangre capilar, empleando un medidor portátil (GlucoMen LX Sensor, A. Menarini Diagnostics, Neuss, Alemania) y al inicio de cada una de las visitas realizadas por el médico a cargo del paciente. Al igual que con las valoraciones antropométricas, todas las determinaciones de la cetonemia capilar fueron hechas después de un periodo de ayuno nocturno de 8 a 10 horas. A su vez, estas mediciones también fueron realizadas diariamente por cada paciente durante todas las fases cetogénicas de la dieta, y los valores correspondientes fueron

revisados en la memoria de la máquina por el equipo de investigación para controlar la adherencia al tratamiento. Las mediciones reportadas por la maquina como “valor bajo” ( $< 0.2$  mmol/l) fueron asumidas como valor cero en perspectiva de los análisis estadísticos.

### **5.13. Parámetros bioquímicos**

Durante el estudio todos los pacientes fueron estrictamente controlados con una amplia batería de análisis bioquímicos. Sin embargo, para los fines de este trabajo sólo se informan ciertos valores. La determinación en suero de proteínas totales, albúmina, prealbúmina, proteína ligadora de retinol, recuento de glóbulos rojos y de glóbulos blancos, ácido úrico, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, glucosa y urea urinaria se realizó utilizando un analizador químico automatizado (Dimension EXL con LM Integrated Chemistry System, Siemens Medical Solutions Inc., USA). La hormona estimulante de la tiroides (TSH), la tiroxina libre (T4-L), la triyodotironina libre (T3-L), la insulina y el péptido C se midieron por quimioluminiscencia usando el ADVIA Centaur (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA).

Los niveles plasmáticos de leptina en ayunas se midieron usando kits de ELISA comercialmente disponibles (Millipore, MA, USA). Los niveles plasmáticos en ayunas de las catecolaminas fraccionadas (dopamina, adrenalina y noradrenalina) se evaluaron mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC, Laboratorio de

Referencia, Barcelona, España). Todos los parámetros bioquímicos se midieron en las 4 visitas completas.

La brecha aniónica (o *anion gap* en inglés) se calculó a partir de las mediciones de electrolitos en suero de la siguiente manera:

$$\text{Brecha aniónica} = (\text{sodio}) - (\text{cloruro} + \text{bicarbonato medido})$$

Mientras que la osmolaridad se estimó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad} = (2 \times \text{sodio}) + (\text{potasio}) + (\text{glucosa} / 18) + \\ + (\text{nitrógeno ureico en sangre} / 2,8)$$

Por último, el índice HOMA-IR se calculó de la siguiente manera:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulina} \times \text{glucosa}) / 405$$

#### 5.14. Casos reportados de cetoacidosis inducida por la dieta

Para encontrar todos los casos reportados en la literatura de cetoacidosis inducida durante el curso de una dieta cetogénica, en pacientes obesos no diabéticos, se realizó una búsqueda en la base de

datos PubMed utilizando los términos de búsqueda "cetoacidosis y (dieta cetogénica o dieta baja en carbohidratos)". La búsqueda se limitó a artículos en inglés, sujetos "humanos" y publicaciones hechas antes del 28 de febrero de 2017.

Se identificaron un total de 344 artículos a partir de la búsqueda inicial en PubMed. Después de revisar todos los artículos y excluir artículos sobre otras enfermedades (por ejemplo, epilepsia y diabetes) y artículos que no informaban sobre las alteraciones del equilibrio ácido-base, se detectaron un total de 4 casos de cetoacidosis. Posteriormente se realizó una revisión manual de la base de datos PubMed y se detectó un caso adicional, resultando en un total de 5 casos identificados de cetoacidosis inducida por la dieta [75-79]. En el presente trabajo también trataremos de describir las posibles causas que condujeron a la aparición de cetoacidosis en estos pacientes no diabéticos.

### **5.15. Cetoacidosis diabética**

Dado que el estado médico de cetosis inducida por la dieta puede confundirse con el estado patológico y potencialmente mortal de la cetoacidosis diabética, se ha incluido un subanálisis en el que se compara a nuestros participantes (VLCKD) con una cohorte de pacientes con cetoacidosis diabética de otro de nuestros centros aliados. Esto con el fin de encontrar las posibles diferencias y

similitudes entre ambos estados metabólicos. Esta cohorte de pacientes está formada por todos los pacientes con diabetes de cualquier tipo que fueron ingresados consecutivamente a la sala de urgencias del Hospital del Mar, Barcelona, España, con diagnóstico de cetoacidosis diabética entre enero de 2010 y diciembre de 2011.

### **5.16. Cetosis inducida por la dieta en condiciones de vida real**

Para mostrar el comportamiento de la cetosis inducida por la dieta en un entorno de vida real, se han incluido los resultados de 460 determinaciones en sangre capilar de cuerpos cetónicos correspondientes a 163 pacientes durante diferentes etapas de una VLCKD según el mismo programa comercial de pérdida de peso (método PNK®) que hemos utilizado para el presente estudio. Todos estos pacientes estaban siendo tratados por tener sobrepeso u obesidad en el Centro Médico Bellón, Madrid, España.

### **5.17. Análisis estadístico**

Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar), mientras que las variables categóricas se presentan como frecuencias (porcentajes). Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico Stata, versión 12.0 (Stata, College Station, TX). Un valor de  $P < 0.05$  fue considerado como

estadísticamente significativo. Inicialmente, se evaluó la normalidad para establecer la distribución de frecuencias por la prueba de Shapiro-Wilk y por métodos gráficos; todas las variables de interés tuvieron una distribución normal. Cada sujeto actuó como su propio control (visita basal). Los cambios en las diferentes variables de interés durante las visitas de seguimiento del estudio y en relación a la visita basal se analizaron siguiendo un diseño de medidas repetidas. Se utilizó la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas para evaluar las diferencias entre los diferentes tiempos de medición, seguido de análisis post hoc con el ajuste de Tukey para comparaciones múltiples.

En el apartado de composición corporal, se utilizaron análisis de regresión lineal para evaluar la exactitud de la BIA-MF y la PDA en comparación con DXA, ya que DXA es considerada la técnica de referencia en la estimación de la composición corporal en investigación clínica [96]. También se utilizó el enfoque de Bland-Altman para evaluar la exactitud de la BIA-MF y la PDA en relación al DXA en la estimación del MG%.

Además, se ajustaron modelos de regresión lineal multivariante para evaluar los potenciales factores predictivos del GMB en cada visita completa. Los modelos de regresión incluyeron MLG, T3-L, catecolaminas (es decir, noradrenalina, adrenalina y dopamina), leptina y BHB, los cuales se han descrito en la literatura



como determinantes plausibles del GMB.

Por último, se utilizó la prueba t de Student para dos muestras suponiendo igualdad de varianzas para evaluar las diferencias entre la población de nuestro estudio (pacientes en una VLCKD) y la cohorte de pacientes con cetoacidosis diabética.

### **5.18. Reporte de datos**

Tanto en las abreviaturas, como en las unidades y en el sistema de puntuación en los decimales se ha seguido en esta Tesis el sistema anglosajón con objeto de mantener una coherencia con las publicaciones realizadas y permitir una amplia comprensión de los datos de este trabajo tras su distribución internacional.





## **6. RESULTADOS**

---



## 6. RESULTADOS

Todos los datos continuos se presentan como media (desviación estándar), mientras que los datos categóricos se presentan como frecuencias (porcentajes).

### 6.1. Características basales de los participantes

Inicialmente, 23 participantes fueron reclutados en el estudio, pero 3 de ellos abandonaron voluntariamente durante la primera semana de intervención por razones no relacionadas con la dieta, y por lo tanto fueron excluidos de los análisis. Los 20 pacientes que completaron el estudio presentaron las siguientes características basales: edad media,  $47.2 \pm 10.2$  años; índice de masa corporal (IMC),  $35.5 \pm 4.4$ ; y circunferencia de cintura,  $109.4 \pm 12.8$  cm; 12 (60%) eran mujeres (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características basales de la población de estudio.

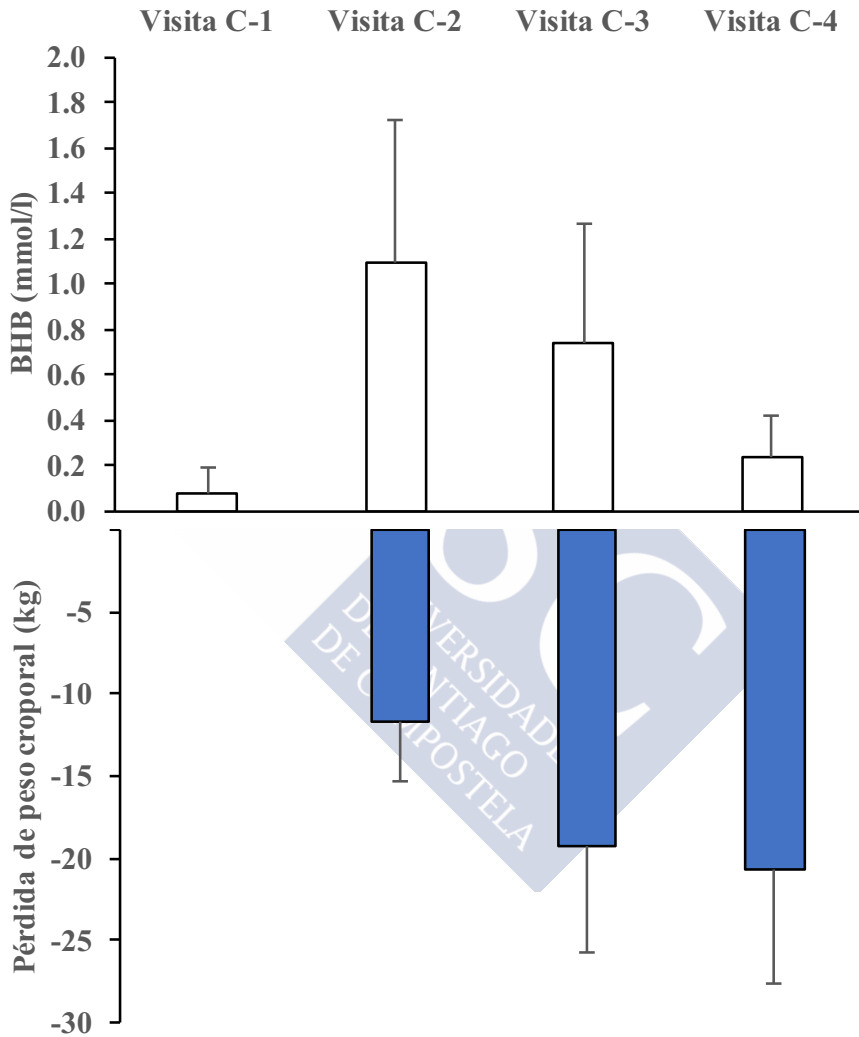
Variable	
Número de participantes	20
Género (varón/mujer)	8/12
Mujeres post-menopáusicas (%)	50
Edad (años)	47.2 ± 10.2
Peso (kg)	95.9 ± 16.3
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	35.5 ± 4.4
Circunferencia de cintura (cm)	109.4 ± 12.8
Presión arterial sistólica (mmHg)	125.6 ± 12.5
Presión arterial diastólica (mmHg)	86.1 ± 7.6
Glucosa en ayunas (mg/dl)	96.0 ± 11.7
HbA1c (%)	5.7 ± 0.4
Insulina (mUI/l)	20.4 ± 10.7
HOMA-IR	5.0 ± 2.8
Colesterol total (mg/dl)	214.2 ± 39.9
Colesterol-LDL (mg/dl)	144.7 ± 36.6
Colesterol-HDL (mg/dl)	46.9 ± 15.1
Triglicéridos (mg/dl)	112.4 ± 42.0

Modificada de [98]. Con permiso de Oxford University Press, número de licencia 4307050525883. HbA1c: Hemoglobina glucosilada; HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

## 6.2. Cambios en los parámetros antropométricos y la composición corporal

Aunque los pacientes fueron seguidos en un total de 10 visitas, los análisis completos de la composición corporal se sincronizaron con los niveles de beta-hidroxibutirato (BHB) en 4 visitas (Tabla 3, Figura 3). La visita C-1 fue la visita inicial, antes de iniciar la dieta, sin cetosis ( $0.0 \pm 0.1$  mmol/l) y un peso corporal de  $95.9 \pm 16.3$  kg. La visita C-2 fue en el momento del nivel máximo de cetosis ( $1.0 \pm 0.6$  mmol/l), con un peso corporal de  $84.2 \pm 18.0$  kg. En la visita C-3 (después de  $89.7 \pm 19.1$  días de dieta), los pacientes comenzaron el regreso a una dieta normal y mostraron una reducción en los niveles de BHB ( $0.7 \pm 0.5$  mmol/l) y un peso corporal de  $76.6 \pm 11.1$  kg. Por último, en la visita C-4, los pacientes estaban fuera de cetosis ( $0.2 \pm 0.1$  mmol/l) y mostraron un peso corporal de  $75.1 \pm 11.8$  kg. Todos los pesos fueron estadísticamente diferentes en comparación con los niveles basales ( $P < 0.05$ , Figura 3, Tabla 3).

**Figura 3.** Cambios en el peso corporal total y su relación con los niveles de cuerpos cetónicos.



Modificada de [98]. Con permiso de Oxford University Press, número de licencia 4307050525883. BHB: beta-hidroxibutirato.



**Tabla 3.** Evolución durante el estudio de la composición corporal determinada por DXA, BIA-MF y PDA.

Variable	Visita C-1	Visita C-2	Visita C-3	Visita C-4	Valor P
Tiempo de dieta (días)	0	39.2 ± 8.4	89.7 ± 19.1	123.3 ± 17.6	
Beta-hidroxibutirato (mmol/l)	0.0 ± 0.1	1.0 ± 0.6 <sup>a</sup>	0.7 ± 0.5 <sup>a,b</sup>	0.2 ± 0.1 <sup>b,c</sup>	<0.001
Mediciones antropométricas					
Peso (kg)	95.9 ± 16.3	84.2 ± 13.0 <sup>a</sup>	76.6 ± 11.1 <sup>a,b</sup>	75.1 ± 11.8 <sup>a,b</sup>	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	35.5 ± 4.4	31.2 ± 3.3 <sup>a</sup>	28.4 ± 2.6 <sup>a,b</sup>	27.8 ± 2.9 <sup>a,b</sup>	<0.001
Circunferencia de cintura (cm)	109.4 ± 12.8	98.0 ± 11.0 <sup>a</sup>	90.0 ± 9.3 <sup>a,b</sup>	88.6 ± 10.1 <sup>a,b</sup>	<0.001
RCC	0.96 ± 0.10	0.92 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.89 ± 0.08 <sup>a,b</sup>	0.89 ± 0.08 <sup>a,b</sup>	<0.001
DXA					
Masa grasa (kg)	42.2 ± 9.1	35.0 ± 7.8 <sup>a</sup>	27.8 ± 5.7 <sup>a,b</sup>	25.7 ± 5.8 <sup>a,b,c</sup>	<0.001
Porcentaje de masa grasa (%)	45.6 ± 5.4	43.1 ± 6.1 <sup>a</sup>	37.9 ± 5.8 <sup>a,b</sup>	35.7 ± 5.9 <sup>a,b,c</sup>	<0.001
Masa grasa visceral (kg)	2.1 ± 1.2	1.4 ± 0.8 <sup>a</sup>	1.0 ± 0.5 <sup>a,b</sup>	0.9 ± 0.6 <sup>a,b</sup>	<0.001
Volumen de grasa visceral (cm <sup>3</sup> )	2313.6 ± 1358.0	1551.8 ± 912.3 <sup>a</sup>	1062.9 ± 612.9 <sup>a,b</sup>	1008.4 ± 659.2 <sup>a,b</sup>	<0.001
Masa libre de grasa (kg)	52.8 ± 10.2	48.5 ± 9.2 <sup>a</sup>	48.3 ± 9.1 <sup>a</sup>	49.0 ± 9.7 <sup>a</sup>	<0.001
Masa magra (kg)	50.2 ± 9.9	46.0 ± 8.8 <sup>a</sup>	45.8 ± 8.7 <sup>a</sup>	46.5 ± 9.3 <sup>a</sup>	<0.001
Contenido mineral óseo (kg)	2.59 ± 0.49	2.59 ± 0.48	2.57 ± 0.49 <sup>a,b</sup>	2.55 ± 0.48 <sup>a,b</sup>	<0.001
Densidad mineral ósea (g/cm <sup>2</sup> )	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.663
Masa magra apendicular (kg)	23.5 ± 5.7	21.4 ± 5.0 <sup>a</sup>	20.8 ± 4.6 <sup>a,b</sup>	21.0 ± 4.8 <sup>a</sup>	<0.001

Variable	Visita C-1	Visita C-2	Visita C-3	Visita C-4	Valor P
<b>BIA-MF</b>					
Masa grasa (kg)	40.0 ± 10.0	31.4 ± 8.4 <sup>a</sup>	23.5 ± 6.8 <sup>a,b</sup>	21.7 ± 6.6 <sup>a,b</sup>	<0.001
Porcentaje de masa grasa (%)	41.6 ± 6.4	37.3 ± 7.5 <sup>a</sup>	30.8 ± 7.5 <sup>a,b</sup>	29.0 ± 7.4 <sup>a,b,c</sup>	<0.001
Área de grasa visceral (cm <sup>2</sup> )	154.1 ± 31.9	126.8 ± 30.9 <sup>a</sup>	99.3 ± 26.7 <sup>a,b</sup>	93.3 ± 28.2 <sup>a,b</sup>	<0.001
Masa libre de grasa (kg)	55.8 ± 11.0	52.7 ± 10.6 <sup>a</sup>	53.0 ± 10.5 <sup>a</sup>	53.4 ± 11.0 <sup>a</sup>	<0.001
Agua corporal total (kg)	41.0 ± 8.1	38.7 ± 7.8 <sup>a</sup>	38.9 ± 7.7 <sup>a</sup>	39.1 ± 8.1 <sup>a</sup>	<0.001
Agua intracelular (kg)	25.5 ± 5.1	24.0 ± 4.9 <sup>a</sup>	24.1 ± 4.8 <sup>a</sup>	24.2 ± 5.1 <sup>a</sup>	<0.001
Agua extracelular (kg)	15.5 ± 3.0	14.6 ± 2.9 <sup>a</sup>	14.8 ± 2.9 <sup>a</sup>	14.9 ± 3.0 <sup>a</sup>	<0.001
Masa de musculo esquelético (kg)	31.2 ± 6.6	29.3 ± 6.4 <sup>a</sup>	29.4 ± 6.3 <sup>a</sup>	29.6 ± 6.6 <sup>a</sup>	<0.001
Masa magra apendicular suave (kg)	23.0 ± 5.0	21.7 ± 4.7 <sup>a</sup>	21.4 ± 4.7 <sup>a</sup>	21.3 ± 4.9 <sup>a</sup>	<0.001
<b>PDA</b>					
Masa grasa (kg)	44.0 ± 11.1	36.1 ± 11.4 <sup>a</sup>	27.9 ± 7.4 <sup>a,b</sup>	26.3 ± 8.5 <sup>a,b</sup>	<0.001
Porcentaje de masa grasa (%)	45.9 ± 8.5	42.6 ± 9.4	36.9 ± 10.3 <sup>a</sup>	34.7 ± 8.3 <sup>a,b</sup>	<0.001
Masa libre de grasa (kg)	51.8 ± 12.3	48.0 ± 10.8	48.6 ± 12.1	48.8 ± 9.5	0.124
<b>Fuerza muscular</b>					
Fuerza de empuñadura máxima (kg)	35.0 ± 9.9	35.5 ± 8.9	34.3 ± 11.2	34.1 ± 10.5	0.417
FEM / MMA	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.2 <sup>a</sup>	1.6 ± 0.3 <sup>a</sup>	1.6 ± 0.2 <sup>a</sup>	0.001
FEM / MMAS	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.2	0.056

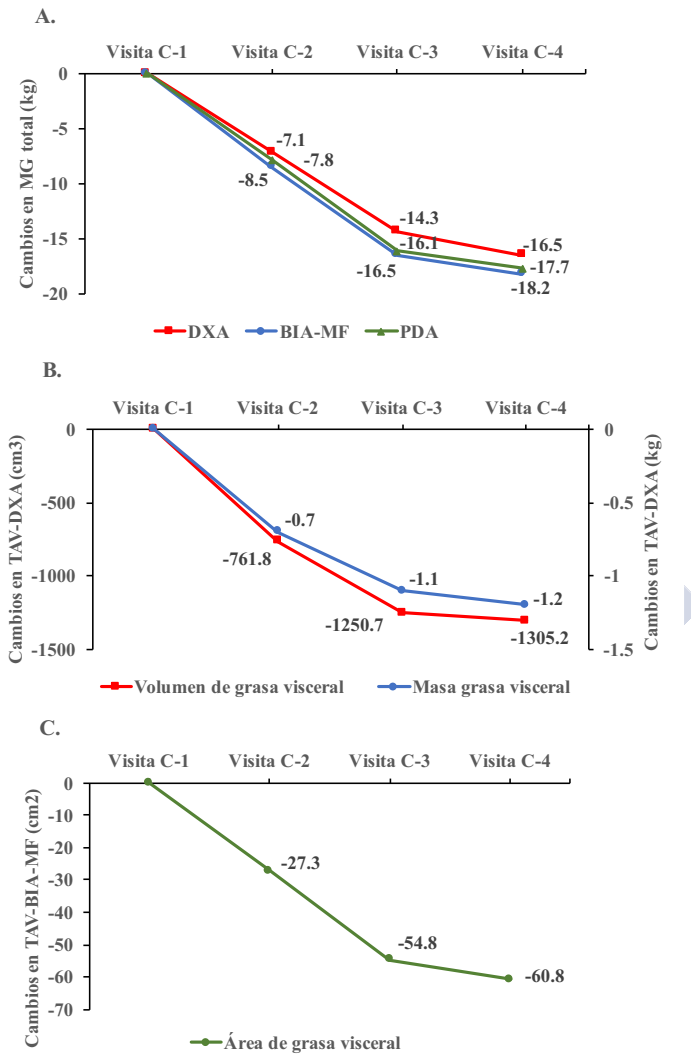
Modificada de [98]. Con permiso de Oxford University Press, número de licencia 4307050525883. DXA: absorciometría de rayos X de doble energía; BIA-MF: bioimpedancia eléctrica multifrecuencia; PDA: pletismografía por desplazamiento de aire; RCC: relación cintura/cadera; FEM: fuerza de empuñadura máxima; MMA: masa magra apendicular; MMAS: masa magra apendicular suave. MMA fue medido con DXA. MMAS fue medido con BIA-MF.

<sup>a</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-1; <sup>b</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-2; <sup>c</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-3 (análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con ajuste de Tukey para comparaciones múltiples).

La considerable reducción en el peso corporal fue principalmente como resultado de la importante reducción de la masa grasa (MG), según lo evaluado por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA); los -20.2 kg de reducción de peso al final del estudio se debieron en gran parte a la reducción de -16.5 kg de MG. Cuando el compartimiento de MG fue evaluado por bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (BIA-MF), el resultado fue muy similar (-18.2 kg) y se corroboró adicionalmente mediante el análisis por pletismografía por desplazamiento de aire (PDA) (-17,7 kg; Figura 4A), sin diferencias estadísticas entre los resultados. Es notable que 3 métodos de evaluación de la composición corporal, que operan a través de diferentes principios, produjeran resultados similares. La pérdida de MG representa casi el 85% del total de la pérdida de peso lograda a través del estudio.

Debido a que desde el punto de vista clínico y fisiológico la grasa visceral es más relevante que la grasa total, se hizo especial hincapié en su análisis. La VLCKD condujo a una reducción significativa de la grasa visceral, esto se evidencia tanto en la evaluación por el nuevo software del DXA ( $-1.2 \pm 0.7$  kg) como por la BIA-MF ( $-60.8 \pm 20.7$  cm<sup>2</sup>; Figuras 4B y 4C). Por lo tanto, al ser evaluada mediante diferentes métodos, la VLCKD demostró inducir una reducción significativa del peso corporal a expensas principalmente de la MG total y la masa grasa visceral (Figuras 4A - C).

**Figura 4.** (A) Cambios en la masa grasa total en relación a la línea de base según determinaciones por DXA, BIA-MF y PDA. (B) y (C) Cambios en el tejido adiposo visceral según determinaciones por DXA y BIA-MF, respectivamente.



Modificada de [98]. Con permiso de Oxford University Press, número de licencia 4307050525883. DXA: absorciometría de rayos X de doble energía; BIA-MF: bioimpedancia eléctrica multifrecuencia; PDA: pletismografía por desplazamiento de aire; MG: masa grasa; TAV: tejido adiposo visceral.

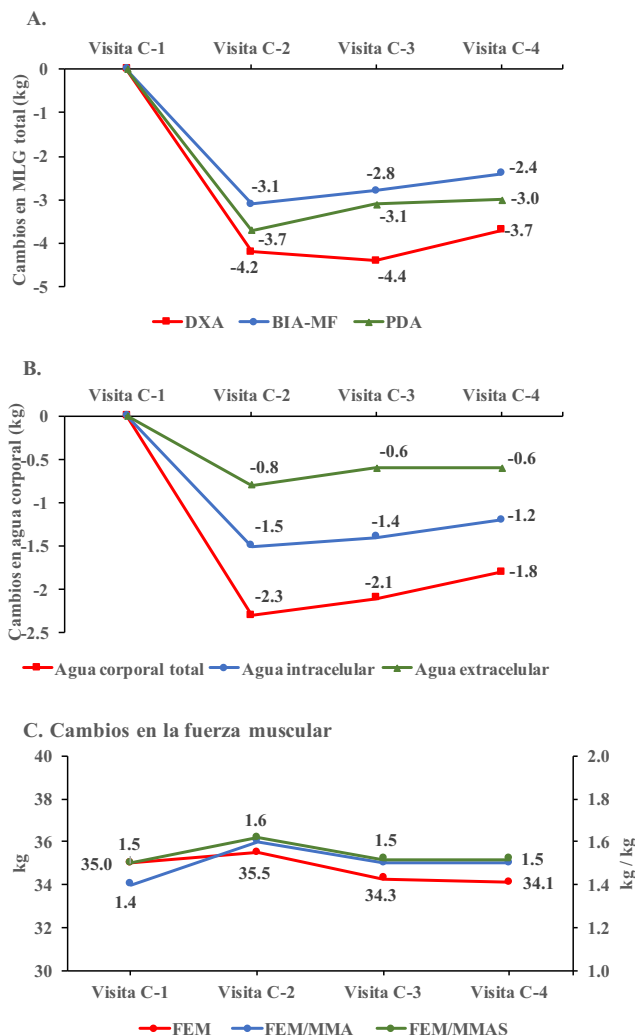
La preocupación existente con respecto a la posible pérdida de masa muscular se abordó mediante un análisis estricto del componente de masa libre de grasa (MLG) utilizando DXA, BIA-MF y PDA, y se observaron reducciones leves pero significativas en relación con la línea de base (Figura 5A). La mayor disminución de la MLG ocurrió en la visita de cetosis máxima (visita C-2), con recuperación parcial de este compartimento a partir de entonces (Figura 5A). Las pérdidas de MLG determinadas por las diferentes técnicas en este punto fueron de  $-4.2 \pm 1.8$  kg (DXA),  $-3.1 \pm 1.5$  kg (BIA-MF) y  $-3.7 \pm 7.6$  kg (PDA). Al final del estudio (visita C-4), estas pérdidas de MLG habían disminuido a  $-3.7 \pm 2.0$  kg,  $-2.4 \pm 1.8$  kg y  $-3.0 \pm 8.0$  kg, respectivamente.

Al discriminar los componentes de la MLG según lo determinado por DXA, se observó que estas variaciones se debían principalmente a cambios en la masa magra, mientras que el contenido mineral óseo permaneció sin cambios desde la línea de base ( $0.003 \pm 0.066$  kg en la visita C-2,  $-0.018 \pm 0.066$  kg en la visita C-3 y  $-0.028 \pm 0.066$  kg en la visita C-4,  $P > 0.05$ ). Dado que la técnica DXA es incapaz de discriminar la composición de la masa magra, se planteó la cuestión de si las reducciones observadas en la masa magra fueron a expensas de la masa muscular o del contenido de agua corporal. Por lo tanto, el análisis posterior fue realizado por BIA-MF, que es capaz de discriminar estas 2 variables. Notablemente, las mediciones realizadas por BIA-MF mostraron que la pérdida inicial de MLG en la visita C-2

( $-3.1 \pm 1.5$  kg) se debió principalmente a la pérdida de agua corporal total ( $-2.3 \pm 1.1$  kg), tanto intra- ( $-1.5 \pm 0.7$  kg) como extracelular ( $-0.8 \pm 0.5$  kg; Figura 5B), probablemente debido a la diuresis intensa que se produce en la primera fase de cualquier dieta cetogénica. En las visitas posteriores, se observó una ligera recuperación del agua intra y extracelular, similar a la recuperación observada en la MLG total. Esto significa que las reducciones atribuibles específicamente a la masa muscular fueron, dependiendo del método utilizado, alrededor de tan solo 1 kg durante los 4 meses de estudio; además, sólo el 5% del total de los 20.2 kg de peso perdido fue a expensas de MLG.

La observación de que la VLCKD redujo considerablemente la masa grasa manteniendo la masa muscular fue reforzada por el mantenimiento de su acción fisiológica (es decir, la fuerza muscular). A pesar de una ligera reducción en la MMA y la MMAS, según lo determinado por DXA y BIA-MF, respectivamente, la FEM cruda permaneció sin cambios durante el estudio (Tabla 3). Además, la FEM/MMA y la FEM/MMAS mostraron un aumento moderado en comparación con la línea de base (Figura 5C).

**Figura 5.** (A) Cambios en la masa libre de grasa en relación a la línea de base según determinaciones por DXA, BIA-MF y PDA. (B) Cambios en el agua corporal evaluado por BIA-MF. (C) Cambios en la fuerza muscular evaluados por dinamometría.



Modificada de [98]. Con permiso de Oxford University Press, número de licencia 4307050525883. DXA: absorciometría de rayos X de doble energía; BIA-MF: bioimpedancia eléctrica multifrecuencia; PDA: pletismografía por desplazamiento de aire; MLG: masa libre de grasa; FEM: fuerza de empuñadura máxima; MMA: masa magra apendicular; MMAS: masa magra apendicular suave.

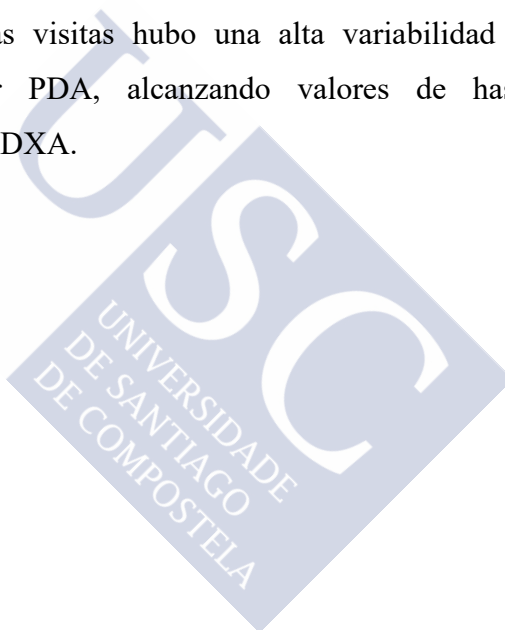
### 6.3. Estimación de la composición corporal entre los diferentes métodos

La exactitud de la BIA-MF y la PDA en la estimación de la composición corporal se estudió en relación con DXA. Como se muestra en la Tabla 4, los coeficientes de regresión no ajustados para MG, porcentaje de masa grasa (MG%) y MLG fueron consistentemente mayores con BIA-MF en comparación con la PDA a lo largo del estudio. Específicamente, los coeficientes de regresión para BIA-MF fueron altos ( $r^2 > 0.8$ ) para MG y MLG, mientras que los coeficientes de regresión para el MG% fueron ligeramente inferiores ( $r^2 < 0,7$ ). Sin embargo, la mayoría de los coeficientes de regresión utilizando la PDA fueron bajos ( $r^2 < 0.7$ ) para MG, MG% y MLG. Un patrón similar se observó al ajustar por edad y sexo. Los coeficientes de regresión para ambas técnicas (BIA-MF y PDA) disminuyeron con la pérdida de peso.

Los resultados del enfoque de Bland-Altman con respecto al MG% se muestran en la figura 6. La BIA-MF subestima el porcentaje de MG durante todas las visitas, aunque con el aumento de la grasa corporal hay una tendencia hacia una mejor concordancia (Figura 6A). Esta pendiente negativa fue significativa en las visitas C-2 ( $P = 0.015$ ), C-3 ( $P = 0.003$ ) y C-4 ( $P = 0.005$ ). Importantemente, la BIA-MF tuvo una variabilidad consistente de aproximadamente 5% en la determinación del MG% cuando se comparó con DXA.



Por su parte, la concordancia entre DXA y la PDA se muestra en la Figura 6B. En las visitas C-1 ( $P = 0.005$ ), C-2 ( $P = 0.010$ ) y C-3 ( $P = 0.004$ ) se observaron pendientes negativas significativas, lo que indica una subestimación de la PDA a niveles inferiores del MG%, aunque la PDA parece sobreestimar el MG% con el aumento de la grasa corporal. Durante la visita C-4, se observó un patrón similar, aunque la pendiente no alcanzó significación estadística ( $P = 0.093$ ). Durante todas las visitas hubo una alta variabilidad en el MG% determinado por PDA, alcanzando valores de hasta 20% en comparación con DXA.

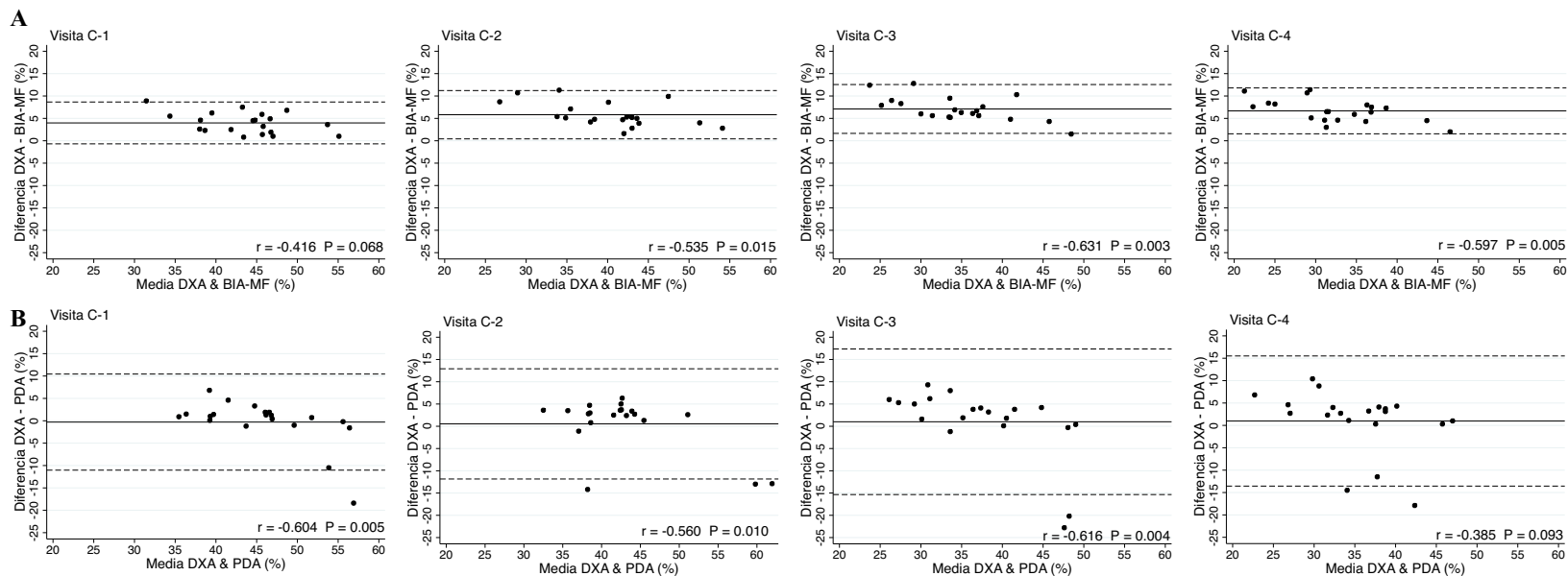


**Tabla 4.** Mediciones de la composición corporal durante todo el estudio: Comparación de bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (BIA-MF) y pletismografía por desplazamiento de aire (PDA) con absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

Método Variable	Visita C-1			Visita C-2			Visita C-3			Visita C-4		
	R <sup>2</sup>	95% IC	Valor P	R <sup>2</sup>	95% IC	Valor P	R <sup>2</sup>	95% IC	Valor P	R <sup>2</sup>	95% IC	Valor P
<b>Modelo 1: No ajustado</b>												
BIA-MF Masa grasa (kg)	0.89	0.80 - 0.99	<0.001	0.88	0.76 - 1.01	<0.001	0.79	0.64 - 0.93	<0.001	0.82	0.68 - 0.97	<0.001
Porcentaje de masa grasa (%)	0.79	0.64 - 0.94	<0.001	0.76	0.63 - 0.89	<0.001	0.73	0.61 - 0.85	<0.001	0.75	0.63 - 0.87	<0.001
Masa libre de grasa (kg)	0.91	0.80 - 1.01	<0.001	0.84	0.75 - 0.94	<0.001	0.84	0.75 - 0.93	<0.001	0.86	0.79 - 0.94	<0.001
PDA Masa grasa (kg)	0.74	0.56 - 0.92	<0.001	0.61	0.47 - 0.76	<0.001	0.52	0.24 - 0.80	0.001	0.49	0.26 - 0.72	<0.001
Porcentaje de masa grasa (%)	0.50	0.31 - 0.69	<0.001	0.49	0.28 - 0.70	<0.001	0.34	0.12 - 0.56	0.004	0.37	0.07 - 0.66	0.017
Masa libre de grasa (kg)	0.76	0.60 - 0.93	<0.001	0.72	0.50 - 0.95	<0.001	0.67	0.51 - 0.84	<0.001	0.82	0.52 - 1.12	<0.001
<b>Modelo 2: Ajustado por edad y sexo</b>												
BIA-MF Masa grasa (kg)	0.90	0.81 - 1.00	<0.001	0.95	0.84 - 1.05	<0.001	0.86	0.73 - 0.99	<0.001	0.86	0.74 - 0.98	<0.001
Porcentaje de masa grasa (%)	0.77	0.57 - 0.96	<0.001	0.81	0.62 - 1.00	<0.001	0.73	0.57 - 0.89	<0.001	0.76	0.59 - 0.93	<0.001
Masa libre de grasa (kg)	0.89	0.71 - 1.07	<0.001	0.84	0.66 - 1.02	<0.001	0.79	0.63 - 0.94	<0.001	0.82	0.67 - 0.97	<0.001
PDA Masa grasa (kg)	0.75	0.55 - 0.94	<0.001	0.61	0.46 - 0.76	<0.001	0.59	0.26 - 0.91	0.001	0.55	0.27 - 0.82	0.001
Porcentaje de masa grasa (%)	0.40	0.20 - 0.61	0.001	0.35	0.15 - 0.56	0.002	0.15	-0.12 - 0.42	0.271	0.36	0.08 - 0.63	0.013
Masa libre de grasa (kg)	0.57	0.37 - 0.76	<0.001	0.37	0.07 - 0.66	0.016	0.42	0.17 - 0.66	0.002	0.45	0.19 - 0.71	0.002

Modificada de [98]. Con permiso de Oxford University Press, número de licencia 4307050525883. Los coeficientes de correlación (R<sup>2</sup>), intervalos de confianza (95%IC), y los valores P están dados para cada uno de los métodos en comparación con DXA.

**Figura 6.** Análisis de Bland-Altman representando el porcentaje de masa grasa en comparación con DXA. (A) Concordancia entre DXA y BIA-MF. (B) Concordancia entre DXA y PDA.

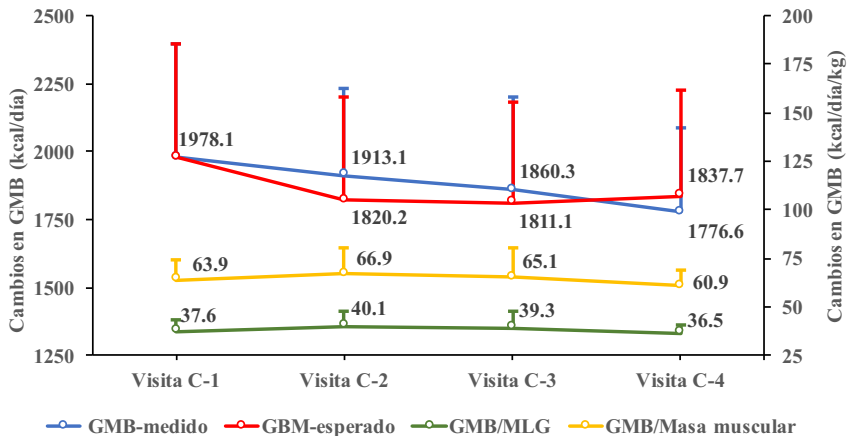


Modificada de [98]. Con permiso de Oxford University Press, número de licencia 4307050525883. DXA: absorciometría de rayos X de doble energía; BIA-MF: bioimpedancia eléctrica multifrecuencia; PDA: pletismografía por desplazamiento de aire; MG%: porcentaje de masa grasa.

### 6.4. Cambios en el gasto metabólico basal

El GMB-medido no fue significativamente diferente en relación a la línea de base en ningún momento durante el estudio, aunque se observó una tendencia a la baja en estos valores (Figura 7). En comparación con la línea base, en las visitas C-2, C-3 y C-4 el GMB-medido varió  $-1.0 \pm 18.8 \%$ ,  $-2.4 \pm 25.6 \%$  y  $-8.3 \pm 15.0 \%$ , respectivamente.

Figura 7. Cambios en el gasto metabólico basal (GMB) durante el estudio.



Modificada de [122]. Licencia Creative Commons. GMB: gasto metabólico basal; MLG: masa libre de grasa. El GMB-esperado hace referencia al cambio en el gasto energético explicado por cambios en la MLG o en la masa muscular.

Con el propósito de determinar cuánto de esta disminución leve y no significativa en el GMB podría ser justificada por el cambio

en la MLG, utilizamos los datos del GMB basal para generar una ecuación que permitiera calcular el GMB-esperado de acuerdo con las variaciones en la MLG (Tabla 5). La diferencia entre el GMB-medido y el GMB-esperado definió el grado de adaptación metabólica. En la visita C-2 (cetosis máxima), el GMB-medido fue  $92.8 \pm 339.5$  kcal/día más alto que el GMB-esperado. En la visita C-3, el GMB-medido fue  $49.1 \pm 470.5$  kcal/día mayor que el GMB-esperado. Por último, en la visita C-4, el GMB-medido fue  $61.0 \pm 298.9$  kcal/día inferior al GMB-esperado. Ninguna de las diferencias entre el GMB-medido y el GMB-esperado fue estadísticamente significativa (Figura 7 y Tabla 5), lo que indica que el fenómeno de adaptación metabólica no estuvo presente en nuestra población de estudio.



Tabla 5. Cambios en el gasto energético durante el estudio.

	VLCKD			Dieta hipocalórica
	Visita C-1	Visita C-2	Visita C-3	Visita C-4
<b>Gasto energético</b>				
GMB-medido (kcal/d)	1978.1 ± 415.7	1913.1 ± 317.2 <sup>ns</sup>	1860.3 ± 341.9 <sup>ns</sup>	1776.6 ± 309.3 <sup>ns</sup>
Cambios en GMB-medido (kcal/d)		-65.0 ± 343.7 <sup>ns</sup>	-117.8 ± 489.3 <sup>ns</sup>	-201.5 ± 313.5 <sup>ns</sup>
Cambios en GMB-medido (%)		-1.0 ± 18.8 <sup>ns</sup>	-2.4 ± 25.6 <sup>ns</sup>	-8.3 ± 15.0 <sup>ns</sup>
GMB-esperado <sub>MLG-DXA</sub> (kcal/d)		1820.2 ± 379.9	1811.1 ± 369.4	1837.7 ± 389.3
Adaptación metabólica <sub>MLG-DXA</sub> (kcal/d)		92.8 ± 339.5 <sup>ns</sup>	49.1 ± 470.5 <sup>ns</sup>	-61.0 ± 298.9 <sup>ns</sup>
GMB/MLG <sub>DXA</sub> (kcal/d/kg)	37.6 ± 5.5	40.1 ± 7.6 <sup>ns</sup>	39.3 ± 8.7 <sup>ns</sup>	36.5 ± 4.6 <sup>ns</sup>
GMB-esperado <sub>MM-BIA-MF</sub> (kcal/d)		1856.1 ± 409.0	1863.1 ± 402.8	1873.6 ± 410.8
Adaptación metabólica <sub>MM-BIA-MF</sub> (kcal/d)		56.9 ± 355.0 <sup>ns</sup>	-2.8 ± 504.4 <sup>ns</sup>	-96.9 ± 320.8 <sup>ns</sup>
GMB/Masa muscular <sub>BIA-MF</sub> (kcal/d/kg)	63.9 ± 10.5	66.9 ± 13.2 <sup>ns</sup>	65.1 ± 15.2 <sup>ns</sup>	60.9 ± 8.3 <sup>ns</sup>

Modificada de [122]. Licencia Creative Commons. VLCKD: dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico; GMB: gasto metabólico basal; MLG: masa libre de grasa; MM: masa muscular; DXA: absorciometría de rayos X de doble energía; BIA-MF: bioimpedancia eléctrica multifrecuencia.

GMB-esperado<sub>MLG</sub> = GMB-medido<sub>basal</sub> (kcal/día) + ((GMB-medido<sub>basal</sub> (kcal/día) / MLG<sub>basal</sub> (kg)) × Δ MLG<sub>visita-basal</sub> (kg)).

GMB-esperado<sub>MM</sub> = GMB-medido<sub>basal</sub> (kcal/día) + ((GMB-medido<sub>basal</sub> (kcal/día) / MM<sub>basal</sub> (kg)) × Δ MM<sub>visita-basal</sub> (kg)).

Adaptación metabólica = GMB-medido - GMB-esperado.

<sup>a</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-1; <sup>b</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-2; <sup>c</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-3 (análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con ajuste de Tukey para comparaciones múltiples); <sup>d</sup> P < 0.05 cambio significativamente diferente a cero (prueba t de Student); ns: no significativo.

La observación de que la VLCKD logra preservar el GMB de acuerdo con las variaciones en la MLG, evitando así el fenómeno de adaptación metabólica fue reforzada por el mantenimiento del cociente GMB/MLG durante el estudio (Tabla 5 y Figura 7). Cuando en el análisis se empleó la masa muscular evaluada por BIA-MF, en lugar de la determinación por DXA, los resultados en el GMB-medido y el GMB-esperado fueron similares (Tabla 5 y Figura 7).

La preocupación con respecto a la posible preservación del GMB como consecuencia de la presencia de factores de estrés inducidos por la dieta cetogénica y la rápida pérdida de peso fue evaluada con un estricto análisis del metabolismo proteico. Aunque hubo algunas diferencias en el estado de las proteínas, la función renal y los parámetros relacionados con el balance del nitrógeno, ninguno de ellos se consideró como clínicamente relevante (Tabla 6). Cabe destacar que, a pesar de la considerable pérdida de peso inducida por la VLCKD, hubo un balance de nitrógeno positivo a lo largo de todo el estudio. En la visita C-2, el balance de nitrógeno positivo fue de  $1.0 \pm 2.4$ , mientras que en las visitas C-2 y C-3 fue  $2.1 \pm 3.8$  y  $1.2 \pm 3.6$ , respectivamente. No fue posible calcular el balance de nitrógeno en la línea de base ya que la ingesta de proteínas no fue evaluada en esa visita.

**Tabla 6.** Análisis del metabolismo proteico durante el estudio.

	VLCKD			Dieta HC
	Visita C-1	Visita C-2	Visita C-3	Visita C-4
<b>Estatus proteico</b>				
Proteínas totales (g/dl)	7.2 ± 0.4	7.2 ± 0.4	7.1 ± 0.4	7.0 ± 0.4
Albumina (g/dl)	3.8 ± 0.2	4.1 ± 0.1 <sup>a</sup>	3.9 ± 0.1 <sup>a,b</sup>	3.8 ± 0.2 <sup>b</sup>
Pre albumina (mg/dl)	26.6 ± 3.7	19.4 ± 3.2 <sup>a</sup>	20.6 ± 3.5 <sup>a</sup>	24.0 ± 3.6 <sup>a,b,c</sup>
Proteína ligadora de retinol (mg/dl)	4.7 ± 0.9	3.3 ± 0.7 <sup>a</sup>	3.5 ± 0.7 <sup>a</sup>	4.1 ± 0.7 <sup>a,b,c</sup>
Linfocitos (X10 <sup>3</sup> /ul)	1.9 ± 0.4	1.4 ± 0.5 <sup>a</sup>	1.6 ± 0.5 <sup>a</sup>	1.8 ± 0.5 <sup>b</sup>
<b>Función renal</b>				
Ácido úrico sérico (mg/dl)	5.1 ± 1.1	5.4 ± 0.9	5.4 ± 0.8	5.0 ± 0.8
Urea sanguínea (mg/dl)	34.3 ± 10.0	26.3 ± 6.1 <sup>a</sup>	34.1 ± 7.8 <sup>b</sup>	33.1 ± 8.5 <sup>b</sup>
Creatinina (mg/dl)	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	129.7 ± 65.3	128.4 ± 46.5	118.6 ± 35.6	110.2 ± 24.2
<b>Balance nitrogenado</b>				
Urea urinaria (g/día)	27.4 ± 9.7	23.4 ± 5.2	31.3 ± 8.2 <sup>b</sup>	33.2 ± 7.7 <sup>a,b</sup>
Nitrógeno de urea urinaria (g/día)	12.8 ± 4.5	10.9 ± 2.4	14.6 ± 3.8 <sup>b</sup>	15.5 ± 3.6 <sup>a,b</sup>
Ingesta proteica (g nitrógeno/día)*	--	12	16.8	16.8
Balance nitrogenado	--	1.0 ± 2.4	2.1 ± 3.8	1.2 ± 3.6

Modificada de [122]. Licencia Creative Commons. VLCKD: dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico; Dieta HC: dieta hipocalórica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

\* Hace referencia a la cantidad de proteínas prescritas en cada paso de la dieta.

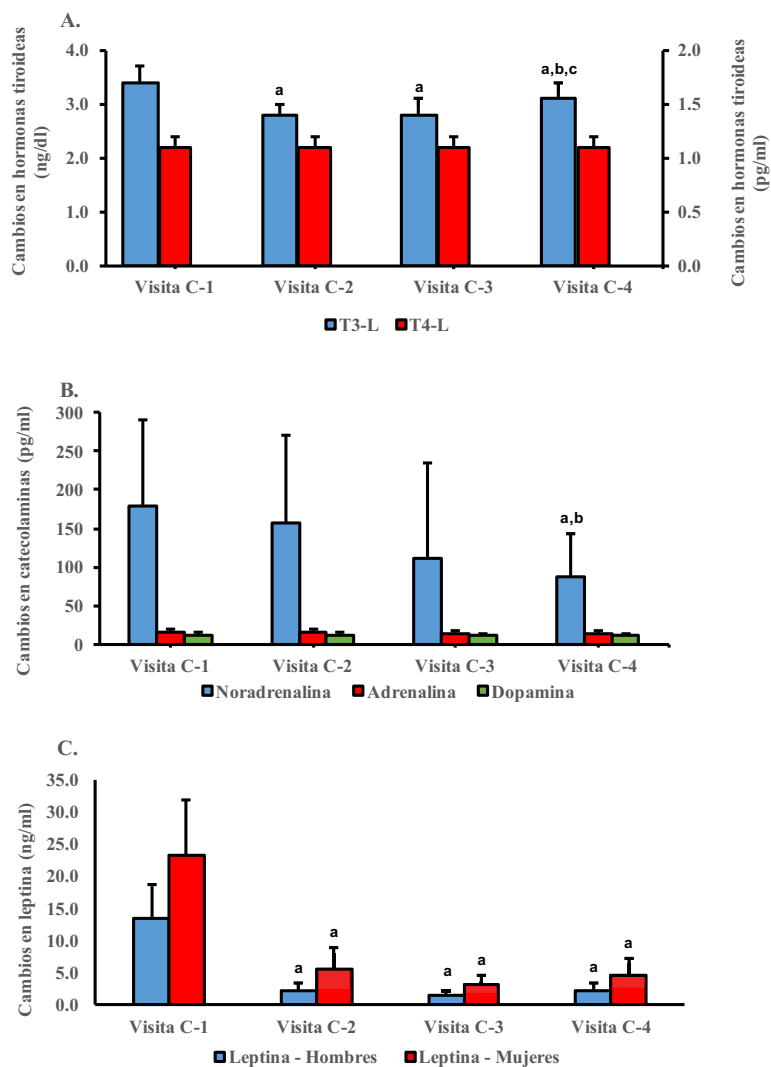
TFG = 175 x (creatinina) - 1.154 x (edad) - 0.203 x 0.742 (si mujer) x 1.21 (si afro-americano) (MDRD-IDMS).

Balance nitrogenado = Ingesta proteica (g nitrógeno/día) - Nitrógeno de urea urinaria.

<sup>a</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-1; <sup>b</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-2; <sup>c</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-3 (análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con ajuste de Tukey para comparaciones múltiples).



**Figura 8.** Niveles de Hormonas tiroideas (A), Catecolaminas (B), y Leptina (C) durante el estudio.



Modificada de [122]. Licencia Creative Commons. T3-L: triyodotironina libre; T4-L: tiroxina libre.

<sup>a</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-1; <sup>b</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-2; <sup>c</sup> P < 0.05 en comparación con la Visita C-3 (análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con ajuste de Tukey para comparaciones múltiples).

## 6.5. Determinantes del gasto metabólico basal

Además de la MLG, que es considerada como el principal factor contribuyente, varias variables han sido descritas como determinantes positivos del GMB, incluyendo hormonas tiroideas, catecolaminas, leptina y los cuerpos cetónicos. En este estudio, el nivel de influencia de estos factores mencionados en el GMB-medido se determinó durante el estudio. Como muestra la Figura 8A, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la tiroxina libre (T4-L) no cambiaron significativamente, mientras la triyodotironina libre (T3-L) tuvo una disminución significativa, aunque esperada, en la visita C-2 y de ahí en adelante. La adrenalina y la dopamina no cambiaron significativamente durante el estudio, pero la noradrenalina tuvo una disminución progresiva en sus niveles plasmáticos que alcanzaron diferencias significativas en la visita C-4 (Figura 8B). De forma similar, los valores de leptina se redujeron drásticamente en las visitas C-2, C-3 y C-4 de acuerdo con la reducción de la MG (Figura 8C).

Los modelos de regresión lineal revelan que cuando se ajustó por BHB, la MLG fue el mejor predictor del GMB (coeficiente  $\beta = 20\text{-}31$ ;  $P < 0.05$ , Tabla 7) explicando más del 40% de la variabilidad del GMB (Tabla 8).

**Tabla 7.** Efectos independientes de la masa libre de grasa y el beta-hidroxiacetato en el gasto metabólico basal en cada una de las visitas.

	Ecuaciones de regresión	R <sup>2</sup> Corregido	Coefficientes B	95% IC	Valor P
<b>Visita C-1</b>					
	Masa libre de grasa <sub>DXA</sub>	---	30.7	18.4 - 43.0	<0.001
	Beta-hidroxiacetato	---	-791.7	-1925.6 - 342.2	0.159
		<b>0.64</b>			<b>&lt;0.001</b>
<b>Visita C-2</b>					
	Masa libre de grasa <sub>DXA</sub>	---	20.0	6.0 - 34.0	0.008
	Beta-hidroxiacetato	---	183.1	-23.1 - 389.3	0.078
		<b>0.38</b>			<b>0.015</b>
<b>Visita C-3</b>					
	Masa libre de grasa <sub>DXA</sub>	---	14.8	-3.5 - 33.3	0.108
	Beta-hidroxiacetato	---	146.2	-172.4 - 464.9	0.346
		<b>0.15</b>			<b>0.239</b>
<b>Visita C-4</b>					
	Masa libre de grasa <sub>DXA</sub>	---	25.1	14.3 - 35.8	<0.001
	Beta-hidroxiacetato	---	9.9	-586.5 - 606.3	0.972
		<b>0.62</b>			<b>&lt;0.001</b>

Modificada de [122]. Licencia Creative Commons. DXA: absorciometría de rayos X de doble energía. 95%IC: intervalo de confianza 95%. Análisis de regresión multivariable.

**Tabla 8.** Efectos independientes de la masa libre de grasa, triyodotironina libre (T3-L), catecolaminas, leptina y beta-hidroxibutirato en el gasto metabólico basal en cada una de las visitas.

Ecuaciones de regresión	R <sup>2</sup> Corregido	Coefficientes B	95% IC	Valor P
<b>Visita C-1</b>				
Masa libre de grasa <sub>DXA</sub>	---	32.2	6.3 - 58.0	0.020
Masa grasa <sub>DXA</sub>	---	-21.4	-52.6 - 9.7	0.154
T3-L	---	277.1	-267.6 - 821.9	0.280
Noradrenalina	---	1.2	-1.3 - 3.9	0.301
Adrenalina	---	-7.4	-74.3 - 59.4	0.807
Dopamina	---	62.9	-55.8 - 181.6	0.261
Leptina	---	-2.5	-30.4 - 25.3	0.841
Beta-hidroxibutirato	---	-1294.1	-2733.5 - 145.3	0.072
	<b>0.76</b>			<b>0.036</b>
<b>Visita C-2</b>				
Masa libre de grasa <sub>DXA</sub>	---	17.7	-9.3 - 44.8	0.175
Masa grasa <sub>DXA</sub>	---	-2.6	-46.2 - 40.9	0.896
T3-L	---	95.3	-633.9 - 824.5	0.777
Noradrenalina	---	-0.1	-1.8 - 1.5	0.840
Adrenalina	---	11.4	-47.9 - 70.8	0.676
Dopamina	---	-18.6	-83.0 - 45.8	0.534
Leptina	---	-13.6	-134.9 - 107.7	0.808
Beta-hidroxibutirato	---	184.5	-161.3 - 530.4	0.262
	<b>0.43</b>			<b>0.503</b>
<b>Visita C-3</b>				
Masa libre de grasa <sub>DXA</sub>	---	47.9	18.7 - 77.1	0.006
Masa grasa <sub>DXA</sub>	---	36.2	-4.2 - 76.8	0.072
T3-L	---	-910.7	-1700.3 - -121.1	0.029
Noradrenalina	---	0.3	-0.7 - 1.5	0.454
Adrenalina	---	-34.5	-92.9 - 23.7	0.204
Dopamina	---	8.8	-47.1 - 64.8	0.720
Leptina	---	161.5	8.0 - 315.1	0.042
Beta-hidroxibutirato	---	86.8	-280.2 - 453.9	0.593
	<b>0.85</b>			<b>0.021</b>

Ecuaciones de regresión	R <sup>2</sup> Corregido	Coefficientes B	95% IC	Valor P
<b>Visita C-4</b>				
Masa libre de grasa <sub>DXA</sub>	---	25.8	5.8 - 45.8	0.016
Masa grasa <sub>DXA</sub>	---	14.6	-15.4 - 44.8	0.304
T3-L	---	-209.4	-785.1 - 366.2	0.437
Noradrenalina	---	0.3	-2.4 - 3.1	0.797
Adrenalina	---	12.3	-43.0 - 67.7	0.630
Dopamina	---	3.2	-55.1 - 61.6	0.903
Leptina	---	-9.6	-105.6 - 86.4	0.828
Beta-hidroxitirato	---	-28.5	-935.5 - 878.3	0.945
	<b>0.66</b>			<b>0.084</b>

Modificada de [122]. Licencia Creative Commons. DXA: absorciometría de rayos X de doble energía. T3-L: Triyodotironina libre. 95%IC: intervalo de confianza 95%. Análisis de regresión multivariable.

## 6.6. Cambios en los parámetros del equilibrio ácido-base

El pH sanguíneo medido durante las visitas de seguimiento no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación a la línea de base, y sus valores estuvieron siempre dentro del rango de normalidad (Tabla 9 y Figura 9). Al inicio del estudio, el pH sanguíneo fue de  $7.37 \pm 0.03$ , en la visita C-2 después de cerca de 40 días de dieta y en el punto de máxima cetosis el pH fue de  $7.37 \pm 0.02$ , en la visita C-3 el pH venoso permaneció sin cambios ( $7.36 \pm 0.02$ ), así como en la visita final ( $7.37 \pm 0.02$ ). En la literatura se utiliza un nivel de pH sanguíneo de  $\leq 7.30$  como límite para definir la cetoacidosis diabética, pero en nuestro estudio ningún individuo tuvo una medición por debajo de este nivel en ningún momento (Figura 9). La acidosis metabólica también puede manifestarse como una disminución en los niveles de

bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) plasmático, ya que este se utiliza como tampón para compensar los metabolitos ácidos. En el presente estudio, no hubo variaciones significativas en los valores de  $\text{HCO}_3^-$  (mmol/l) durante la VLCKD ( $24.7 \pm 2.5$  (línea de base),  $23.6 \pm 2.4$  (visita C-2),  $24.1 \pm 2.4$  (visita C-3), y  $25.8 \pm 2.0$  (visita C-4)). Es de resaltar que estos valores permanecieron sin cambios y dentro de los rangos de normalidad incluso en la visita correspondiente con los niveles más altos de BHB (Tabla 9 y Figura 10A).

Adicionalmente, el ácido láctico no mostró variaciones significativas durante el estudio, y la brecha aniónica calculada siempre estuvo en el rango de referencia (Tabla 9 y Figura 10B-C). Es importante destacar que los niveles de albúmina sérica también estuvieron dentro de los límites de normalidad durante todo el estudio. Aunque hubo algunas diferencias significativas en términos estadísticos en los electrolitos y el nitrógeno ureico en sangre durante los 4 meses de dieta, ninguna de estas diferencias se consideró como clínicamente relevante (Tabla 9).

La hipótesis sobre la posible asociación entre la cetoacidosis y la función alterada de la insulina se evaluó mediante un estricto análisis del metabolismo de la glucosa. Se observó una mejora considerable en la sensibilidad a la insulina de acuerdo con la reducción de peso corporal [97] (Tabla 9). Esta observación coincide con la idea de que en pacientes con una función de insulina aceptable una dieta cetogénica induce una cetosis bien tolerada en lugar de la cetoacidosis patológica.

**Tabla 9.** Cambios en los gases sanguíneos venosos y parámetros bioquímicos relacionados con el equilibrio ácido-base durante el estudio.

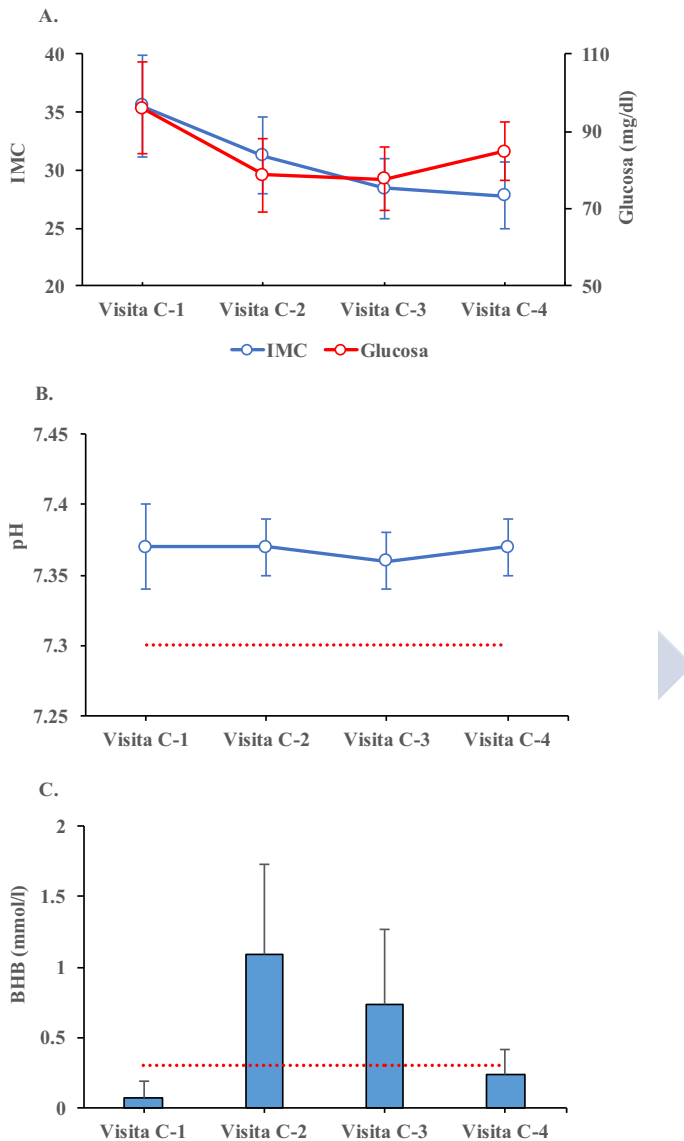
	VLCKD			Dieta HC
	Visita C-1	Visita C-2	Visita C-3	Visita C-4
<b>Gases venosos</b>				
pH	7.37 ± 0.03	7.37 ± 0.02	7.36 ± 0.02	7.37 ± 0.02
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	44.3 ± 6.7	41.6 ± 5.5	42.8 ± 5.4	45.3 ± 4.8
Bicarbonato medido (mmol/l)	24.7 ± 2.5	23.6 ± 2.4	24.1 ± 2.4	25.8 ± 2.0 <sup>b,c</sup>
Exceso de base (mmol/l)	-0.7 ± 1.7	-1.4 ± 1.7	-1.2 ± 1.9	0.2 ± 1.6 <sup>b,c</sup>
Ácido láctico (mmol/l)	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.4
<b>Parámetros bioquímicos</b>				
Sodio (mmol/l)	141.0 ± 1.4	142.0 ± 2.0	141.2 ± 1.6	141.5 ± 2.6
Potasio (mmol/l)	4.3 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.1 ± 0.3
Cloro (mmol/l)	105.1 ± 1.7	104.8 ± 1.8	105.1 ± 1.6	106.1 ± 2.3 <sup>b</sup>
Brecha aniónica	10.9 ± 2.7	13.5 ± 2.2 <sup>a</sup>	11.9 ± 2.3	9.5 ± 2.2 <sup>b,c</sup>
Osmolaridad (mOsm/l)	304.0 ± 5.4	302.0 ± 5.6	303.1 ± 5.0	303.7 ± 6.2
Glucosa (mg/dl)	96.0 ± 11.7	78.7 ± 9.5 <sup>a</sup>	77.6 ± 8.1 <sup>a</sup>	84.8 ± 7.5 <sup>a,b,c</sup>
HbA1c (%)	5.7 ± 0.4	5.3 ± 0.3 <sup>a</sup>	5.1 ± 0.2 <sup>a,b</sup>	5.2 ± 0.2 <sup>a</sup>
Albúmina (gr/dl)	3.8 ± 0.2	4.1 ± 0.1 <sup>a</sup>	3.9 ± 0.1 <sup>a,b</sup>	3.8 ± 0.2 <sup>b</sup>
Creatinina (mg/dl)	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	34.3 ± 10.0	26.3 ± 6.1 <sup>a</sup>	34.1 ± 7.8 <sup>b</sup>	33.1 ± 8.5 <sup>b</sup>
Insulina (mUI/l)	20.4 ± 10.7	8.3 ± 3.4 <sup>a</sup>	7.3 ± 2.9 <sup>a</sup>	9.2 ± 5.2 <sup>a</sup>
Péptido-C (ng/ml)	2.2 ± 0.7	1.2 ± 0.4 <sup>a</sup>	1.0 ± 0.2 <sup>a</sup>	1.3 ± 0.4 <sup>a</sup>
HOMA-IR	5.0 ± 2.8	1.5 ± 0.4 <sup>a</sup>	1.4 ± 0.6 <sup>a</sup>	1.9 ± 1.1 <sup>a</sup>
<b>Cuerpos cetónicos</b>				
Beta-hidroxiacetato (mmol/l)	0.0 ± 0.1	1.0 ± 0.6 <sup>a</sup>	0.7 ± 0.5 <sup>a,b</sup>	0.2 ± 0.1 <sup>b,c</sup>
Sujetos en cetosis (n-%)*	2 (10)	20 (100)	19 (95)	9 (45)

Modificada de [149]. Licencia Creative Commons. pCO<sub>2</sub>: presión parcial de CO<sub>2</sub>; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina.

Brecha aniónica = (sodio) - (cloruro + bicarbonato medido).

a P < 0.05 en comparación con la Visita C-1; b P < 0.05 en comparación con la Visita C-2; c P < 0.05 en comparación con la Visita C-3 (análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con ajuste de Tukey para comparaciones múltiples).

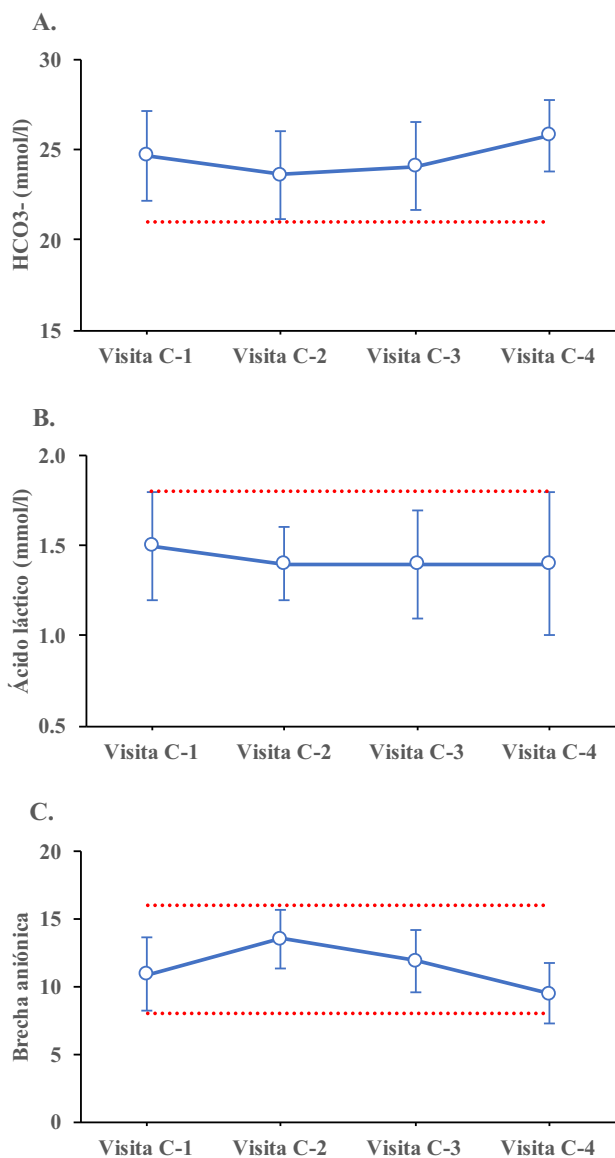
**Figura 9.** Cambios en IMC, glucosa, pH sanguíneo venoso y beta-hidroxiacetato durante el estudio.



Modificada de [149]. Licencia Creative Commons. IMC: índice de masa corporal; BHB: beta-hidroxiacetato. La línea punteada representa el nivel al cual se define la existencia de cetosis (B) y cetosis (C).



Figura 10. Cambios en los parámetros de gases venosos durante el estudio.



Modificada de [149]. Licencia Creative Commons. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Bicarbonato. La línea punteada representa el nivel al cual se define la existencia de hipobicarbonatemia (A) y lactiemia (B), y el rango normal de la brecha aniónica (C).

Brecha aniónica = (sodio) - (cloruro + bicarbonato medido).

### **6.7. Cetosis inducida por la dieta vs. cetoacidosis diabética**

Con el fin de investigar las similitudes y diferencias entre los dos estados metabólicos (es decir, la cetosis inducida por la dieta y la cetoacidosis diabética), comparamos nuestra muestra de estudio y una cohorte de pacientes diabéticos con cetoacidosis. El pH sanguíneo fue significativamente menor en los pacientes diabéticos con cetoacidosis que en la muestra de nuestro estudio ( $7.16 \pm 0.12$  frente a  $7.37 \pm 0.02$ ,  $P < 0.001$ ) (Tabla 10). El  $\text{HCO}_3^-$  sérico también fue significativamente inferior en la cohorte de diabéticos ( $12.3 \pm 5.7$  vs.  $23.6 \pm 2.4$ ,  $P < 0.001$ ). Además, también hubo diferencias significativas en los valores de electrolitos, incluyendo la brecha aniónica que fue significativamente mayor en la cohorte de pacientes diabéticos ( $30.3 \pm 7.9$  vs.  $13.5 \pm 2.2$ ,  $P < 0.001$ ). Finalmente, los niveles de glucosa plasmática y BHB fueron significativamente mayores en los pacientes diabéticos, lo que refuerza la idea de que las alteraciones subyacentes en el metabolismo de la glucosa juegan un papel esencial en la patogénesis de la cetoacidosis.

**Tabla 10.** Comparación de los parámetros bioquímicos entre nuestra población de estudio (VLCKD) y la cohorte de pacientes con cetoacidosis diabética.

	VLCKD	Cetoacidosis diabética	Valor P
Número de pacientes	20	51	
Edad (años)	47.2 ± 10.2	39.0 ± 13.5	0.016
Gases sanguíneos venosos			
pH	7.37 ± 0.02	7.16 ± 0.12	<0.001
Bicarbonato medido (mmol/l)	23.6 ± 2.4	12.3 ± 5.7	<0.001
Exceso de base (mmol/l)	-1.4 ± 1.7	-18.1 ± 14.8	<0.001
Parámetros bioquímicos			
Sodio (mmol/l)	142.0 ± 2.0	133.8 ± 6.3	<0.001
Potasio (mmol/l)	4.2 ± 0.2	5.0 ± 0.7	<0.001
Cloro (mmol/l)	104.8 ± 1.8	94.9 ± 6.9	<0.001
Brecha aniónica	13.5 ± 2.2	30.3 ± 7.9	<0.001
Glucosa (mg/dl)	78.7 ± 9.5	545.5 ± 245.9	<0.001
Cuerpos cetónicos			
Beta-hidroxibutirato (mmol/l)	1.0 ± 0.6	5.4 ± 1.2	<0.001

Modificada de [149]. Licencia Creative Commons. Los datos del grupo sometido a una VLCKD son correspondientes a la visita de máxima cetosis (C-2), mientras los datos de los pacientes con cetoacidosis diabética corresponden al momento de ingreso hospitalario.

Brecha aniónica = (sodio) - (cloruro + bicarbonato medido).

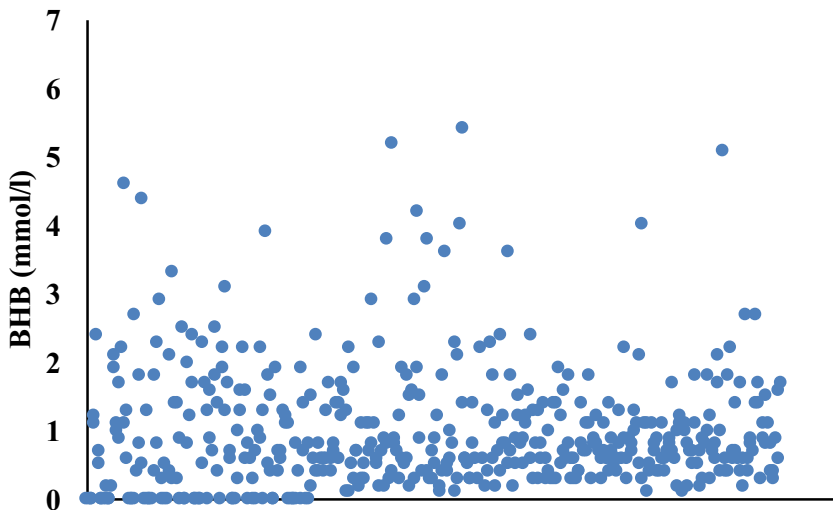
Valor P: prueba t de Student para dos muestras suponiendo igualdad de varianzas.

## 6.8. Cetosis inducida por la dieta en condiciones de vida real

Con el propósito de confirmar la producción moderada de cuerpos cetónicos durante el curso de una dieta cetogénica, aquí reportamos varias determinaciones capilares de BHB hechas durante

diferentes etapas de una VLCKD y correspondientes a una cohorte de pacientes sometidos a tratamiento para la obesidad en un entorno de vida real. De manera interesante, ninguno de los pacientes alcanzó valores superiores a 6 mmol/l en ningún punto de la dieta y la mayoría de las determinaciones fueron menores de 3 mmol/l (Figura 11).

Figura 11. Niveles de BHB capilar durante diferentes pasos de una VLCKD en condiciones de vida real.



Modificada de [149]. Licencia Creative Commons. BHB: beta-hidroxibutirato; VLCKD: dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico.

## 6.9. Casos reportados de cetoacidosis inducida por la dieta

Las principales características de los casos de cetoacidosis inducida por la dieta que han sido reportados en la literatura hasta la fecha se sintetizan en la tabla 11.

**Tabla 11.** Casos reportados de cetoacidosis durante el curso de una dieta cetogénica en individuos no diabéticos.

	Tipo dieta	CH (gr/día)	Duración dieta	Edad (años)	Género	Antecedentes importantes	Síntomas	pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	EB	BA	Glucosa (mg/dl)	CC
Caso 1 [75]*	LCHF	<20	4 años	51	M	Esteatosis hepática	Vómito	6.9 a 7.2	---	---	26 a 35	103 a 275	Altos**
Caso 2 [76]	Atkins	<20	1 mes	40	M	---	Disnea, vómito	7.19	8	---	26	75.6	3.7 mmol/l
Caso 3 [77]	South Beach	<20	3 semanas	30	V	Historia familiar de DM2	Vómito, dolor abdominal	7.34	12	---	21	267	Positivos***
Caso 4 [78]	Dukan	≈35	2 días	42	M	Ninguno	Vómito	7.21	9	-18	25****	99	>150**
Caso 5 [79]	LCHF	<20	10 días	32	M	Lactancia, hipotiroidismo	Vómito, temblor, espasmos	7.20	---	-19	---	68.4	7.1 mmol/l

Modificada de [149]. Licencia Creative Commons. CH: carbohidratos; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato; EB: exceso de base; BA: brecha aniónica; CC: cuerpos cetónicos; LCHF: dieta baja en calorías y alta en grasas; M: mujer; V: varón; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

\* Caso 1 presento 4 episodios of cetoacidosis durante 4 años de dieta LCHF. \*\* Mediciones semi-cuantitativas de cuerpos cetónicos en orina. \*\*\* Medición cualitativa de cuerpos cetónicos en orina y sangre. \*\*\*\* Valor calculado de acuerdo a los datos reportados. (---) Datos no reportados.





## **7. DISCUSIÓN**

---





## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Dieta cetogénica y composición corporal

En este estudio, inicialmente se determinaron los efectos sobre la composición corporal y la fuerza muscular inducidos por una dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) en pacientes obesos durante un período de intervención de hasta 4 meses. Este trabajo evaluó la composición corporal durante y después de una severa pérdida de peso mediante el uso de tres técnicas diferentes, altamente sofisticadas y ampliamente validadas (absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (BIA-MF) y pletismografía por desplazamiento de aire (PDA)), lo cual permitió una evaluación precisa de los cambios corporales durante la dieta. En este sentido, los principales hallazgos del presente trabajo fueron: 1) hubo una pérdida muy significativa de peso a lo largo de todo el estudio (4 meses), que se explicó principalmente por las reducciones en la masa grasa (MG) total y el tejido adiposo visceral; 2) hubo tan solo una leve pérdida inicial de masa libre de grasa (MLG) que estuvo seguida por una recuperación parcial posterior de este compartimento corporal, y que fue principalmente resultado de cambios en el agua corporal; 3) una fuerza muscular adecuada fue preservada durante todo el curso de la dieta; y 4) la BIA-MF, que es

una técnica poco costosa y muy conveniente, mostró un nivel de concordancia aceptable con DXA en la estimación de la composición corporal [98].

La VLCKD fue utilizada en el presente trabajo debido a su capacidad para producir una pérdida rápida y bien tolerada de peso con una fase cetogénica que dura entre 60 y 90 días y un resultado final de 20 kg de reducción de peso a los 4 meses. La rápida reducción de peso es una probable explicación para los efectos positivos de este enfoque dietético, los cuales son evidentes incluso 1 y 2 años después de la intervención [31,99]. Con la VLCKD que fue utilizada se produjeron cuatro etapas diferentes: una etapa basal con peso corporal en rango de obesidad y sin cetosis, una segunda etapa con cetosis máxima y una marcada pérdida de peso corporal, una tercera etapa con pérdida de peso corporal y cetosis decreciente, y una cuarta etapa con una ligera reducción de peso y sin cetosis. La composición corporal se estudió con las 3 técnicas en cada una de estas etapas.

La medición exacta de los cambios en la composición corporal es relevante para evaluar la contribución de la intervención dietética, no sólo en relación al peso corporal total, sino también respecto a los cambios producidos en la MG, la MLG, el tejido grasa visceral y el agua corporal total [88,100]. Para obtener esta información, se pueden utilizar modelos multi-compartimentales que integran la información obtenida de una sola medición (densidad corporal, masa mineral total, agua corporal total) y así reducen el número de suposiciones hechas

sobre la estabilidad de las características corporales [101]. Sin embargo, estos modelos son de aplicación limitada en la práctica clínica, ya que no proporcionan resultados inmediatos, son caros y requieren una experiencia analítica avanzada [102,103]. Por estas razones, en el presente trabajo se emplearon las tres técnicas de análisis de la composición corporal más ampliamente utilizadas. DXA es la técnica más validada y comúnmente utilizada para analizar la composición corporal en pacientes obesos y se basa en la atenuación de un haz de rayos X de baja energía, dependiendo de la densidad del tejido y la composición química de este. Además, DXA es considerada como la técnica de referencia (estándar de oro) por la mayoría de los grupos que trabajan con composición corporal y por lo tanto fue utilizada como el método de referencia en el presente trabajo.

Por su parte, las técnicas de impedancia bioeléctrica son de bajo costo y fácilmente disponibles, y se basan en el uso de ecuaciones específicas para cada población para evaluar la distribución de agua intracelular y extracelular. El sistema de BIA-MF utilizado en este estudio es una versión recientemente desarrollada que no se basa en datos estadísticos poblacionales y que es capaz de evaluar con precisión sujetos con diferentes composiciones corporales y también sujetos obesos. Por último, la PDA mide la densidad corporal y tiene un uso más sencillo que otros sistemas más complejos que también miden este parámetro, tales como la densitometría por

inmersión en agua, y proporciona resultados comparables en los sujetos obesos. Por lo tanto, el uso de 3 métodos validados que utilizan diferentes principios es un aspecto relevante en la evaluación de pacientes en diferentes etapas de un programa de reducción de peso corporal.

Estudios previos han demostrado que las dietas cetogénicas reducen preferentemente la MG total en pacientes obesos [31,41,99,104]. Sin embargo, la distribución precisa de estas pérdidas no había sido determinada. En este estudio se confirmó que este tipo de dieta induce en un corto tiempo (4 meses) una caída muy considerable en el peso corporal, que se produce principalmente a expensas de reducciones en la MG total y específicamente en el tejido adiposo visceral, el cual tiene un mayor impacto en la predicción de complicaciones cardiometabólicas asociadas con la obesidad que el que tiene el volumen total de adiposidad corporal [46,105]. Es de resaltar que el presente trabajo es el primero en demostrar los importantes efectos beneficiosos de una VLCKD sobre el tejido adiposo visceral.

Adicionalmente, el mantenimiento de la masa muscular y su funcionalidad (es decir, la fuerza muscular) tiene un papel importante en la prevención de la reganancia de peso, el mantenimiento de la funcionalidad física, la mejoría de los factores de riesgo cardiometabólico y en la reducción de los eventos cardiovasculares [43,106-111]. Se asume comúnmente, e incluso se afirma en varios

libros de texto sobre obesidad, que la pérdida de peso se asocia de manera indefectible con una importante pérdida de la masa muscular que ocurre en paralelo con la reducción de la grasa. Algunas guías de manejo nutricional han sugerido incluso que las dietas que inducen una rápida pérdida de peso, como las dietas cetogénicas, crean un mayor déficit energético y contienen menores cantidades de proteína y, por lo tanto, aumentan el riesgo de reducciones en la masa muscular en comparación con otras intervenciones que producen pérdidas más graduales del peso corporal [112,113]. No obstante, en el presente trabajo se demuestra que las reducciones observadas en la masa magra fueron en su mayor parte resultado de la pérdida de agua corporal, tanto intra como extracelular. La combinación de la información aportada por los métodos DXA y BIA-MF permite tal diferenciación entre masa muscular y agua corporal [101,114-116]. En el presente estudio, de la considerable pérdida de peso obtenida tan solo una pequeña parte correspondió a masa magra (aproximadamente 3 a 4 kg), y como aspecto muy importante la pérdida atribuible a la masa muscular fue mínima ( $\approx 1$  kg), y se observó una preservación absoluta de la fuerza de empuñadura, lo cual representa un hecho notable si se tiene en cuenta que los pacientes han experimentado una reducción de peso de alrededor de 20 kg.

Varios mecanismos pueden explicar las variaciones en el agua corporal. Por ejemplo, el agotamiento del glucógeno inducido por las dietas cetogénicas podría causar un aumento marcado en la diuresis, lo

anterior dado que el glucógeno se almacena normalmente junto con agua [22,117]. La pérdida de agua también puede estar asociada con la cetonuria, ya que los cuerpos cetónicos aumentan el sodio renal y la pérdida de agua como resultado [117,118]. Estos supuestos parecen razonables considerando que el pico de pérdida de agua coincide con la fase de cetosis máxima. Sin embargo, los mecanismos exactos que explican la diuresis observada con la VLCKD y con la mayoría de las dietas hipocalóricas no se conocen con exactitud en la actualidad [103]. Por otro lado, y en sentido contrario a observaciones hechas en estudios anteriores [42,119], el análisis con el DXA evidenció un mantenimiento en la densidad mineral ósea en el presente estudio.

Aunque en la mayoría de los contextos clínicos, el IMC y la circunferencia de cintura son parámetros ampliamente utilizados debido a su bajo gasto y conveniencia, es evidente que no son capaces de determinar con precisión el exceso de grasa y sus variaciones durante el tratamiento de adelgazamiento [120]. Así pues, se necesitan técnicas más precisas para evaluar la composición corporal en entornos clínicos especializados y con fines de investigación. Por lo tanto, otro objetivo de este trabajo fue comparar la exactitud de la información proporcionada por el DXA, que, aunque actualmente es considerado el patrón de oro, es una técnica más costosa y menos conveniente, con la BIA-MF que es una técnica más barata y más conveniente, así como con la PDA, que sólo se utiliza en centros altamente especializados debido a su alto costo [121]. Los resultados

obtenidos muestran que la BIA-MF se correlaciona muy bien con DXA, aunque con una tendencia a subestimar ligeramente el porcentaje de masa grasa (MG%). Estos resultados son consistentes con un trabajo anterior que encontró que la BIA-MF puede sobrestimar la MLG, y, por lo tanto, producir una subestimación de la MG y el MG% [121]. La BIA-MF proporcionó información altamente relevante sobre el componente de agua corporal durante la dieta. Por otra parte, el instrumento de PDA mostró una menor correlación con DXA y una mayor variabilidad en la estimación del MG%. En comparación con el DXA, la PDA subestima el MG% en los pacientes más delgados y sobreestima dicho parámetro en los pacientes con una mayor grasa corporal. Las 3 técnicas se correlacionaron notablemente bien, aunque la técnica menos costosa (BIA-MF) evidenció una alta precisión. Teniendo en cuenta que el DXA es una técnica muy costosa, hoy en día muy pocos centros hacen composición corporal, de esta manera al nosotros demostrar que el BIA-MF es un instrumento eficaz abrimos la puerta a que otros servicios se doten de estos aparatos y mejoren la valoración de sus pacientes durante el proceso de adelgazamiento.

Una fortaleza importante de este estudio fue el uso de 3 técnicas diferentes para determinar la composición corporal en diferentes contextos, es decir, obesidad y no cetosis, marcada reducción en el peso corporal con alta cetosis y, finalmente, una reducción sustancial del peso corporal sin cetosis. El control estricto

de la adherencia a la intervención nutricional mediante la medición diaria de beta-hidroxibutirato (BHB) es otra fortaleza relevante de este trabajo. Una posible limitación de nuestro estudio podría ser el tamaño de la muestra; sin embargo, el hecho de que cada sujeto se haya sometido a 4 evaluaciones, permitiendo comparar los resultados propios de cada individuo, agrega poder estadístico al estudio y permite obtener diferencias reales entre los puntos experimentales.

En conclusión, este estudio evaluó exhaustivamente los cambios en la composición corporal durante el proceso de reducción de peso inducido por una VLCKD. Esta evaluación se realizó mediante 3 técnicas complementarias: DXA, BIA-MF y PDA. La VLCKD indujo una marcada pérdida de peso que se logró principalmente a expensas de la MG total, y también de grasa visceral, con una preservación óptima de la masa y la fuerza muscular. Además, se demostró que la BIA-MF es una alternativa eficaz y conveniente para medir la composición corporal en la práctica clínica debido a su carga mínima para el paciente, facilidad de operación, bajo costo y alta precisión.

## **7.2. Dieta cetogénica y gasto metabólico basal**

De acuerdo a nuestro mejor conocimiento, este estudio es el primero en evaluar el efecto de una VLCKD en el gasto metabólico basal (GMB) de pacientes obesos. Los principales hallazgos al



respecto de este trabajo fueron: 1) la rápida y sostenida reducción del peso corporal inducida por la dieta cetogénica no indujo la caída esperada en el GMB; 2) esta observación no se debió a una respuesta del tono simpático a través del aumento de catecolaminas, leptina u hormonas tiroideas; y 3) la causa más plausible de la no reducción del GMB es la preservación de la masa magra (masa muscular) observada con este tipo de dieta [122].

El mayor desafío en el tratamiento de la obesidad es evitar la recuperación del peso en cualquier momento después de la reducción alcanzada. De hecho, después de uno o pocos años, una gran proporción de pacientes obesos recuperan o incluso aumentan más su peso, el cual previamente habían reducido por cualquiera de los tratamientos existentes: dietéticos, farmacológicos o conductuales [94,123,124], siendo la cirugía bariátrica probablemente la terapéutica anti obesidad con menores índices de reganancia de peso [125]. Dado que la reducción de la obesidad se suele acompañar de una disminución del gasto energético en los individuos sedentarios, en su mayoría a expensas del GMB, se ha atribuido a este hecho los resultados negativos a largo plazo de los tratamientos basados en intervenciones nutricionales [126-130]. El GMB es reconocido como el principal componente del gasto energético total, siendo responsable de alrededor del 75% del gasto diario total de energía en las sociedades occidentales [55,128]. Por lo tanto, cualquier reducción en el GMB después de un tratamiento anti obesidad, se traduce en un

gran impacto en el equilibrio energético, haciendo a los sujetos más propensos a recuperar su peso con el paso del tiempo [131]. Este fenómeno se ha denominado como adaptación metabólica o termogénesis adaptativa, indicando que el GMB se reduce después de una pérdida de peso, y además que esta reducción suele ser mayor de lo esperado o fuera de proporción en relación a la disminución de la masa magra o la MLG [130,132,133]. Por lo tanto, la preservación del GMB inicial después de la pérdida de peso podría desempeñar un papel crítico en la facilitación de una pérdida adicional de peso y en la prevención de la reganancia de peso a largo plazo [129,134].

Nuestro grupo de trabajo ha observado que la reducción de peso obtenida por una VLCKD se mantuvo 1 y 2 años después de finalizada la intervención nutricional [31,99]. Aunque este seguimiento puede no ser lo suficientemente extenso, el hallazgo puede ser de particular importancia en perspectiva de efectos a largo plazo. El presente trabajo muestra que, en un grupo de pacientes obesos tratados con una VLCKD, el GMB se mantuvo relativamente conservado, permaneciendo dentro de los límites esperados para las variaciones en la MLG, y se evitó el fenómeno de adaptación metabólica. Debido a que la MLG incluye agua corporal total, minerales óseos y proteínas [135], los resultados fueron corroborados analizando la MLG sin minerales óseos y sin agua corporal total, es decir solo incluyendo la masa muscular.

Teniendo en cuenta que los mecanismos que soportan el fenómeno de adaptación metabólica no son bien conocidos, desentrañar las razones detrás de los presentes hallazgos es una situación bastante difícil en sí misma. Una explicación obvia para la ausencia de reducción en el GMB sería un aumento concomitante en la actividad del sistema simpático, directa o indirectamente. No obstante, se descartó un eventual aumento en las hormonas tiroideas como consecuencia de la dieta cetogénica ya que la triyodotironina libre (T3-L) experimentó la bien descrita reducción en sus niveles después de una pérdida de peso [5,136,137], y no hubo alteraciones en los niveles sanguíneos de la tiroxina libre (T4-L) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Estos datos también son apoyados por una publicación previa en el que el bloqueo de la síntesis de T3-L no tuvo efectos sobre el GMB [131]. Como la termogénesis en los seres humanos es en gran medida una función de la actividad del sistema nervioso simpático [138], y que se ha descrito que dicha actividad disminuye en respuesta a la pérdida de peso [139], los resultados aquí presentados podrían ser el resultado neto de un mantenimiento o aumento relativo de los niveles de catecolaminas plasmáticas [140]. Sin embargo, se encontró que la adrenalina y la dopamina permanecieron sin cambios durante todo el estudio, mientras que la noradrenalina disminuyó considerablemente descartando de esta manera su eventual contribución a cualquier aumento en la actividad del sistema nervioso autónomo. Por su parte,

la leptina suele experimentar una rápida disminución en sus niveles circulantes ante situaciones de reducción de peso, aunque la reducción observada en los estados de restricción energética suele ocurrir antes de que se perciba cualquier cambio en el peso corporal [94,141-144]. Por otro lado, la leptina ha sido asociada positivamente con la actividad del sistema nervioso simpático en los seres humanos [145], y los cambios en el GMB y la oxidación de grasas asociados con la pérdida de peso han sido previamente relacionados con cambios en los niveles de leptina [146]. De esta manera, si la leptina es sensible al flujo de energía y activa el sistema nervioso autónomo, la ausencia de adaptación metabólica aquí observada podría deberse a un aumento de los niveles circulantes de leptina o al mantenimiento de sus niveles basales. Sin embargo, en este trabajo los niveles de leptina disminuyeron de acuerdo con la reducción de peso.

Basado en lo anterior, en este trabajo se descartó un eventual aumento de las hormonas tiroideas, las catecolaminas o los niveles de leptina como posible explicación de la reducción menor o ausente observada en el GMB. Estos hallazgos también fueron respaldados por los análisis de regresión múltiple (Tablas 7-8). En estos análisis sólo la MLG (DXA) o la masa muscular (BIA-MF) aparecen como una explicación plausible para el mantenimiento de la actividad en el GMB. De hecho, en el presente estudio se encontró una clara preservación de la MLG en sujetos obesos sometidos a una VLCKD, en los que la reducción de 20 kg de peso corporal después de 4 meses

de tratamiento fue acompañada por una pérdida de menos de 1 kg de masa muscular [98]. Estos resultados de los análisis de regresión son perfectamente plausibles basados en la observación de los datos sobre la función renal (Tabla 6), los cuales demuestran que no sólo no se alteró la función renal como se ha informado en otros estudios previos [142,147], sino que incluso el balance de nitrógeno fue positivo.

La principal fortaleza de este estudio, en relación a esta temática, es su diseño longitudinal que permite la evaluación en el tiempo de los cambios en el GMB durante una VLCKD, comparando cada sujeto con él mismo, como su propio control. La corta duración de este estudio podría ser una limitante, ya que no se pueden hacer afirmaciones sobre el estado del GMB a largo plazo después de la finalización de la dieta. Sin embargo, en estudios previos que también han utilizado una VLCKD no se han observado variaciones significativas en el peso corporal después de los 4 meses [31,99], lo cual indirectamente orientaría a que tampoco serían esperables mayores variaciones en el GMB después de este tiempo. Además, aunque a los participantes se les indicó que hicieran ejercicio de forma regular utilizando un programa de ejercicios formal, no estuvimos en capacidad de verificar la adhesión a esta instrucción, lo que impide determinar si los cambios en los patrones de actividad física pudieron afectar los resultados del estudio. Por otra parte, los resultados aquí mostrados difícilmente pueden ser comparados con otros estudios, ya que los estudios disponibles con dietas cetogénicas se han realizado en

tiempos más cortos, no midiendo el GMB, utilizando dietas hipercalóricas con alto contenido graso o se han realizado en animales de experimentación [35,142,148]. Cabe destacar que en el trabajo actual se empleó un dispositivo portátil (FitMate) que permite una medición más fácil del GMB y con un menor coste. Este enfoque puede conducir a errores cuando se compara con el patrón de oro, es decir el Deltatrac, pero tiene la ventaja de ser un sistema metabólico fácil de usar en la práctica clínica para la determinación del GMB y el volumen de oxígeno consumido ( $VO_2$ ), y con una mayor precisión que las ecuaciones predictivas [89,91]. El dispositivo Deltatrac es costoso y requiere una cuidadosa calibración. El FitMate ha sido previamente validado como una alternativa adecuada a la calorimetría indirecta tradicional tanto por análisis internos (Figura 2) como por estudios previos [89-91]. A pesar de no medir la producción de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) este sistema metabólico es muy conveniente en el entorno clínico suponiendo un error mínimo en los análisis.

En conclusión, este estudio muestra que el tratamiento de pacientes obesos con una VLCKD favorece el mantenimiento del GMB dentro del rango esperado para los cambios en la MLG y evita el fenómeno de adaptación metabólica. Este hallazgo podría explicar los efectos positivos a largo plazo de este tipo de dieta sobre la pérdida de peso. Aunque, los mecanismos por los cuales este efecto podría ser justificado no son claros, los determinantes clásicos del

gasto energético, como las hormonas tiroideas, las catecolaminas, así como la leptina fueron descartados. La buena preservación de la MLG (masa muscular) observada con este enfoque dietético podría ser la causa de la ausencia de adaptación metabólica.

### **7.3. Dieta cetogénica y equilibrio ácido-base**

En relación a los efectos de la dieta cetogénica sobre el equilibrio ácido-base, los principales hallazgos de este trabajo fueron los siguientes: 1) la VLCKD aparece como una intervención nutricional segura, induciendo una reducción severa del peso corporal sin alterar el equilibrio ácido-base; 2) ninguno de los parámetros medidos, incluidos los cuerpos cetónicos, alcanzó o incluso se acercó a los puntos de corte comúnmente aceptados para la cetoacidosis diabética; y 3) los resultados en los pacientes siguiendo una VLCKD estuvieron claramente alejados de los observados en pacientes que tuvieron un episodio de cetoacidosis diabética [149].

Varios estudios han demostrado el alto valor que tienen las dietas cetogénicas como terapéutica de adelgazamiento [31,99,150,151], pero su teórica seguridad ácido-base no había sido estudiado en profundidad. Teóricamente, en los pacientes con función de insulina normal o casi normal, la concentración plasmática de BHB debe alcanzar niveles similares a los aquí descritos durante el curso de una dieta cetogénica o durante el ayuno debido a que la tasa de

síntesis hepática de cuerpos cetónicos es compensada por la tasa de utilización de cetonas en el cuerpo, más un pequeño grado de pérdida de cetonas en la orina [62,63,72]. Por lo tanto, es de esperar que no existan alteraciones del equilibrio ácido-base durante la dieta.

Los resultados del presente estudio corroboraron estas hipótesis planteadas ya que no se detectaron cambios patológicos en el pH sanguíneo ni en el bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) plasmático durante el curso de la dieta, y los niveles máximos de BHB fueron de 2.9 mmol/l. En concordancia con estos resultados, la mayoría de los pacientes obesos no diabéticos que estaban siendo tratados con una VLCKD en condiciones de vida real también alcanzaron niveles de BHB inferiores a 3.0 mmol/l y ninguno alcanzó niveles superiores a 6 mmol/l. Cabe destacar que en el presente estudio la fase de cetosis fue más larga de lo que ha sido en muchos otros estudios, lo que refuerza la seguridad ácido-base de este tipo de dieta. Los otros parámetros de relevancia clínica como la glucosa, el ácido láctico, la osmolaridad y la brecha aniónica no se modificaron de manera significativa con respecto a sus valores basales.

Teniendo en cuenta que la generación hepática de cuerpos cetónicos es estimulada por la combinación de bajos niveles de insulina y altos niveles de glucagón (es decir, por un bajo cociente insulina/glucagón) [152], y a que esta síntesis hepática de cuerpos cetónicos se produce a tasas proporcionales con la oxidación de los ácidos grasos [153], el mantenimiento del BHB dentro de un rango de



normalidad que evite el desarrollo de la cetoacidosis durante una dieta cetogénica podría estar mediado por varias vías metabólicas. Inicialmente, las cetonas pueden ralentizar la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo mediante tres mecanismos diferentes: estimulando la producción de insulina a pesar de bajos niveles de glucosa en plasma [154], mejorando la sensibilidad del tejido adiposo al efecto inhibitor de la insulina en la liberación de ácidos grasos [155], y un efecto inhibitor directo de la lipólisis por parte de las mismas cetonas [155]. Además, el sistema nervioso central (SNC) aumenta su tasa de absorción de cuerpos cetónicos, pues debido a la disminución de las reservas de glucosa del cuerpo el cerebro utiliza a las cetonas como su fuente de energía [62,72].

Hasta donde sabemos, sólo un estudio previo ha evaluado la seguridad ácido-base durante el curso de una dieta cetogénica [73]. En ese estudio anterior, los autores encontraron que una dieta cetogénica baja en carbohidratos indujo una leve acidosis metabólica compensada, a diferencia de nuestro estudio en el que no encontramos ninguna variación patológica en los parámetros relacionados con el equilibrio ácido-base. Sin embargo, ese estudio previo tenía algunas limitaciones, principalmente que había altas tasas de pacientes fuera de cetosis durante la dieta y que las mediciones se hicieron con poca frecuencia. En el presente estudio, durante la cetosis máxima hubo una tasa de adherencia del 100%; además, las visitas fueron programadas de acuerdo con las diferentes etapas de cetosis, asegurando de esta

manera una evaluación adecuada de la relación entre la cetosis y la acidosis.

Dados los argumentos anteriores, parece razonable afirmar que la cetosis inducida por la dieta y la cetoacidosis diabética son dos procesos diferentes. De hecho, los criterios diagnósticos más utilizados para definir la cetoacidosis diabética incluyen glucosa plasmática  $> 250$  mg/dl, pH sanguíneo  $< 7.3$ ,  $\text{HCO}_3^-$  sérico  $< 15$  mEq/l y un grado moderado a alto de cetonemia [156], y ciertamente ninguna de estas características estuvo presente en nuestros pacientes. Del mismo modo, al comparar nuestra población de estudio con la cohorte de pacientes diabéticos con cetoacidosis, el comportamiento metabólico de las dos poblaciones fue claramente diferente.

La razón de ser del presente subanálisis fue tratar de eliminar la alarma que genera la palabra cetosis en el personal médico. Este sentimiento también ha sido alimentado por algunos reportes de caso de cetoacidosis inducida por dietas hipocalóricas, aunque ciertamente estos casos han sido muy pocos [75-79]. Un análisis detallado de estos reportes de caso podría ayudar a aclarar la incertidumbre. Cualquier dieta con restricción calórica severa debe ser evitada en una mujer gestacional o lactante como fue el caso de uno de los reportes [79]. Los altos requerimientos de glucosa y la tendencia a la cetosis durante la lactancia pueden explicar fácilmente los efectos negativos de una dieta muy baja en calorías y con alto contenido de grasas en este tipo de pacientes, por otra parte, la obesidad no es una situación de

emergencia, entonces cualquier dieta puede ser evitada hasta que el período de lactancia haya terminado [79]. En esta misma línea, la prescripción de dietas muy bajas en calorías y alto contenido de grasas en un sujeto no obeso (es decir, IMC de 26.7) y con cuatro años de dieta hiperproteica [75], o en pacientes no obesos y solo con sobrepeso moderado después del Ramadán o tras consumo de alcohol [77,78], también podrían ser situaciones que expliquen la severa descompensación observada en el equilibrio ácido-base; y más aún cuando en un caso la dieta se llevó a cabo después de un episodio gastrointestinal intercurrente, como lo es una pancreatitis moderada [76]. En todos los casos publicados de cetoacidosis inducida por una dieta, se informó que la dieta era de contenido muy bajo en carbohidratos, es decir menor de 20 g/día, y con altas cantidades de grasa [76]. Lo anterior refuerza el mensaje de que este tipo de dieta sólo debe ser prescrito por médicos bien entrenados ya que las dietas con menos de 20 g de consumo diario de carbohidratos también podrían contribuir al desarrollo de la cetoacidosis [75,77,79].

Por el contrario, la dieta seguida en el presente trabajo es baja en carbohidratos (< 50 g) y grasa, y moderadamente aumentada en proteínas de acuerdo con las recomendaciones internacionales (ver sección de materiales y métodos). Bajo condiciones de disponibilidad de carbohidratos, la glucólisis genera citrato que inhibe al complejo de carnitina palmitoiltransferasa I, el cual limita la beta-oxidación de ácidos grasos y reduce así la cetogénesis [75]. Además, la

deshidratación [156] y una predisposición enzimática a la condición también podrían estar implicadas como causas de la cetoacidosis en ciertas personas [75]. Por lo tanto, se podría esperar que una producción exacerbada de cuerpos cetónicos y el posterior desarrollo de cetoacidosis aparezcan en ausencia de carbohidratos y bajo una condición completamente deficitaria de insulina en sujetos predispuestos [157,158].

En conclusión, este estudio demuestra que la VLCKD es una intervención nutricional segura para el tratamiento de la obesidad en términos del equilibrio ácido-base. Aparte de los niveles de cuerpos cetónicos y el consecuente estado de cetosis, tanto en este ensayo clínico como en la situación de vida real, todos los parámetros bioquímicos relevantes en relación al equilibrio ácido-base no fueron alterados significativamente por la dieta cetogénica.

En resumen, hemos conducido un ensayo clínico de intervención nutricional, abierto, no controlado, prospectivo a 4 meses de seguimiento, en el cual estudiamos los efectos metabólicos y hormonales de la cetosis en una población con exceso de peso sometida a una dieta hipocalórica cetogénica. Demostramos que este tipo de dieta induce en muy poco tiempo una caída muy considerable en el peso corporal con una pérdida de masa magra muy pequeña (aproximadamente 3-4 kg) y sobre todo a expensas de masa grasa. De igual manera, demostramos que se produce una importante reducción en el tejido adiposo visceral, y como aspecto notable somos el primer

grupo de trabajo en demostrar este hecho. En términos médicos una pérdida de 3-4 kg de masa magra es considerada como aceptable, no obstante, nosotros hemos demostrado por primera vez que la mayor parte de esta pérdida es a base de agua sin apenas disminuir la masa muscular (aproximadamente 1 kg) y esto se corrobora por la preservación de la fuerza muscular.

Adicionalmente, demostramos que el proceso de adelgazamiento inducido por esta dieta no asocia la reducción esperada en el GMB y evita el fenómeno de adaptación metabólica, lo cual no se explica por variaciones en el tono simpático y parece estar en relación a la conservación de la masa magra (masa muscular). Finalmente, demostramos que la VLCKD es una intervención nutricional segura en términos del equilibrio ácido-base. De esta manera, demostramos la diferencia entre la "cetosis terapéutica" inducida por la dieta y la "cetoacidosis como complicación metabólica" que aparece en pacientes diabéticos o en sujetos predispuestos bajo condiciones de déficit de carbohidratos e insulina.





## **8. CONCLUSIONES**





## 8. CONCLUSIONES

1. La dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) induce una pérdida muy significativa de peso corporal (aproximadamente 20 kg) en un corto periodo de tiempo (4 meses).
2. La reducción en el peso corporal inducida por la VLCKD se explica principalmente por reducciones en la masa grasa total y el tejido adiposo visceral.
3. Las pérdidas asociadas en el compartimento de masa libre de grasa fueron leves (aproximadamente 3-4 kg) y en su mayoría explicadas por cambios en el segmento de agua corporal.
4. La pérdida atribuible a la masa muscular fue mínima (aproximadamente 1 kg), y esto fue corroborado por la preservación de la fuerza muscular (fuerza de empuñadura máxima).
5. La bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (BIA-MF), que es una técnica poco costosa y muy conveniente para el paciente, mostró un nivel de concordancia aceptable con DXA en la estimación de la composición corporal, y de esta manera se constituye en una alternativa válida en la práctica clínica.
6. La considerable y rápida reducción del peso corporal que ha sido inducida por la dieta cetogénica (VLCKD) no indujo la reducción en el gasto metabólico basal (GMB) que ha sido descrita con otras intervenciones de adelgazamiento.

7. La conservación o no reducción significativa del gasto metabólico basal (GMB) no se debió a una respuesta del tono simpático a través del aumento de catecolaminas, leptina u hormonas tiroideas. La causa más plausible de la no reducción del gasto metabólico basal (GMB) es la preservación de la masa magra (masa muscular) observada con este tipo de dieta.

8. La dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) aparece como una intervención nutricional segura, induciendo una reducción severa del peso corporal sin alterar el equilibrio ácido-base.

9. Ninguno de los parámetros medidos en relación al equilibrio ácido-base, incluidos los cuerpos cetónicos, alcanzó o incluso se acercó a los puntos de corte comúnmente aceptados para la definición de cetoacidosis diabética. En el caso de los cuerpos cetónicos, incluso en condiciones de vida real.

10. El comportamiento metabólico de los pacientes siguiendo una dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) fue claramente diferente al observado en pacientes que tuvieron un episodio de cetoacidosis diabética. Así, podemos afirmar que la "cetosis terapéutica" inducida por la dieta y la "cetoacidosis como complicación metabólica" son entidades completamente diferentes.



## **9. AGRADECIMIENTOS**



## 9. AGRADECIMIENTOS

A mis mentores, los Dres. Felipe Casanueva y Patricio López-Jaramillo, por inculcarme el amor a la ciencia y orientarme en esta tesis doctoral.

A todo el equipo de profesionales que aportaron su conocimiento y trabajo para llevar adelante este proyecto, en especial a los Dres. Ana Belén Crujeiras, Diego Bellido, Ana Castro y Cristóbal Galbán, y a la Enfermera Lucia Ordóñez Mayán.

A Los Drs. Albert Goday y Ana Bellón, y sus equipos de trabajo, quienes compartieron con nosotros su trabajo dando mayor solidez científica a nuestro estudio.

Al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS) del gobierno de Colombia por la beca otorgada que soportó mi trabajo durante estos años.

Al Grupo Pronokal ® por proveer la dieta a todos los participantes sin costo alguno y por dar soporte al desarrollo del estudio.

A Menarini Diagnostics ® por suministrar libres de costos los medidores portátiles de cuerpos cetónicos para todos los participantes del estudio.





## **10. BIBLIOGRAFÍA**





## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:342-362.
2. Han TS, Correa E, Lean ME, Lee DM, O'Neill TW, Bartfai G, et al. Changes in prevalence of obesity and high waist circumference over four years across European regions: the European Male Ageing Study (EMAS). *Endocrine.* 2017;55:456-469.
3. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med.* 2017;376:254-266.
4. Crujeiras AB, Cobia B, Carreira MC, Amil M, Cueva J, Andrade S, et al. Secreted factors derived from obese visceral adipose tissue regulate the expression of breast malignant transformation genes. *Int J Obes (Lond).* 2016;40:514-523.
5. Van Gaal LF, Maggioni AP. Overweight, obesity, and outcomes: fat mass and beyond. *Lancet.* 2014;383:935-936.

6. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378:815-825.
7. Gómez-Arbeláez D, Camacho PA, Cohen DD, Rincón-Romero K, Alvarado-Jurado L, Pinzón S, et al. Higher household income and the availability of electronic devices and transport at home are associated with higher waist circumference in Colombian children: the ACFIES study. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:1834-1843.
8. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaez D, Sotomayor-Rubio A, Mantilla-Garcia D, Lopez-Lopez J. Maternal undernutrition and cardiometabolic disease: a Latin American perspective. *BMC Med*. 2015;13:41.
9. Veech RL. 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 Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70:309-319.
10. Sumithran P, Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy. *Obes Res Clin Pract*. 2008;2:I-II.

11. Mulholland Y, Nicokavoura E, Broom J, Rolland C. Very-low-energy diets and morbidity: a systematic review of longer-term evidence. *Br J Nutr.* 2012;108:832-851.
12. Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004;70:243-251.
13. Krebs HA. The regulation of the release of ketone bodies by the liver. *Adv Enzyme Regul.* 1966;4:339-354.
14. McCue MD. Starvation physiology: reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2010;156:1-18.
15. Cooder HR. Epilepsy in children: with particular reference to the ketogenic diet. *Cal West Med.* 1933;39:169-173.
16. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol.* 2009;24:979-988.
17. Atkins RC. *Dr. Atkins' diet revolution*, David McKay Inc. Publishers: New York 1972.

18. Ramm-Pettersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:440-447.
19. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology.* 1997;49:1655-1661.
20. 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;67:789-796.
21. Blackburn GL, Phillips JC, Morreale S. Physician's guide to popular low-carbohydrate weight-loss diets. *Cleve Clin J Med.* 2001;68:761-774.
22. Frigolet ME, Ramos Barragán VE, Tamez González M. Low-carbohydrate diets: a matter of love or hate. *Ann Nutr Metab.* 2011;58:320-334.
23. Atkins R. *Dr Atkins' new diet revolution*, Harper Collins; New York 2002.

24. Eades MR, Eades MD. Protein power, Bantam Books: New York 1996.
25. Dieta Método Pronokal para perder peso y mantenerlo. <http://www.pronokal.com>. Acceso Agosto 10, 2016.
26. Yudkin J, Carey M. The treatment of obesity by the "highfat" diet. The inevitability of calories. *Lancet*. 1960;2:939-941.
27. Rickman F, Mitchell N, Dingman J, Dalen JE. Changes in serum cholesterol during the Stillman diet. *JAMA*. 1974;228:54-58.
28. Larosa JC, Fry AG, Muesing R, Rosing DR. Effects of high-protein, low-carbohydrate dieting on plasma lipoproteins and body weight. *J Am Diet Assoc*. 1980;77:264-270.
29. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359:229-241.
30. Johnstone AM, Horgan GW, Murison SD, Bremner DM, Lobley GE. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:44-55.

31. Moreno B, Bellido D, Sajoux I, Goday A, Saavedra D, Crujeiras AB, et al. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. *Endocrine*. 2014;47:793-805.
32. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA*. 2007;297:969-977.
33. Yancy WS Jr, Westman EC, McDuffie JR, Grambow SC, Jeffreys AS, Bolton J, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med*. 2010;170:136-145.
34. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:323-341.
35. Paoli A, Bianco A, Grimaldi KA, Lodi A, Bosco G. Long term successful weight loss with a combination biphasic ketogenic Mediterranean diet and Mediterranean diet maintenance protocol. *Nutrients*. 2013;5:5205-5217.

36. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g2646.
37. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:285-293.
38. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD, et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA*. 2003;289:1837-1850.
39. Feinman RD, Fine EJ. Nonequilibrium thermodynamics and energy efficiency in weight loss diets. *Theor Biol Med Model*. 2007;4:27.
40. Paoli A, Cenci L, Grimaldi KA. Effect of ketogenic Mediterranean diet with phytoextracts and low carbohydrates/high-protein meals on weight, cardiovascular risk factors, body composition and diet compliance in Italian council employees. *Nutr J*. 2011;10:112.

41. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression 1. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:260-274.
42. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:475-482.
43. Lopez-Jaramillo P, Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Bosch J, Dyal L, Yusuf S, et al. Association of handgrip strength to cardiovascular mortality in pre-diabetic and diabetic patients: a subanalysis of the ORIGIN trial. *Int J Cardiol.* 2014;174:458-461.
44. Rhyu HS, Cho SY. The effect of weight loss by ketogenic diet on the body composition, performance-related physical fitness factors and cytokines of Taekwondo athletes. *J Exerc Rehabil.* 2014;10:326-331.
45. Paoli A, Grimaldi K, D'Agostino D, Cenci L, Moro T, Bianco A, et al. Ketogenic diet does not affect strength performance in elite artistic gymnasts. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9:34.
46. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93:359-404.



47. Vazquez JA, Kazi U. Lipolysis and gluconeogenesis from glycerol during weight reduction with very-low-calorie diets. *Metabolism*. 1994;43:1293-1299.
48. Zibellini J, Seimon RV, Lee CM, Gibson AA, Hsu MS, Shapses SA, et al. Does diet-induced weight loss lead to bone loss in overweight or obese adults? a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res*. 2015;30:2168-2178.
49. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1831-1839.
50. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr*. 2000;71:142-151.
51. Psota T, Chen KY. Measuring energy expenditure in clinical populations: rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:436-442.

52. Donahoe CP Jr, Lin DH, Kirschenbaum DS, Keesey RE. Metabolic consequences of dieting and exercise in the treatment of obesity. *J Consult Clin Psychol.* 1984;52:827-836.
53. Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obes Rev.* 2006;7:49-58.
54. DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB Jr. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol.* 1978;3:331-337.
55. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest.* 1986;78:1568-1578.
56. Veldhorst M, Smeets A, Soenen S, Hochstenbach-Waelen A, Hursel R, Diepvens K, et al. Protein-induced satiety: effects and mechanisms of different proteins. *Physiol Behav.* 2008;94:300-307.
57. Pesta DH, Samuel VT. A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutr Metab (Lond).* 2014;11:53.

58. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab (Lond)*. 2004;1:5.
59. 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:P37.
60. Won YJ, Lu VB, Puhl HL 3rd, Ikeda SR.  $\beta$ -Hydroxybutyrate modulates N-type calcium channels in rat sympathetic neurons by acting as an agonist for the G-protein-coupled receptor FFA3. *J Neurosci*. 2013;33:19314-19325.
61. Felig P, Owen OE, Wahren J, Cahill GF Jr. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest*. 1969;48:584-594.
62. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF Jr. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest*. 1967;46:1589-1595.
63. Owen OE, Felig P, Morgan AP, Wahren J, Cahill GF Jr. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest*. 1969;48:574-583.

64. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2007;36:281-292.
65. Schönfeld P, Reiser G. Brain energy metabolism spurns fatty acids as fuel due to their inherent mitotoxicity and potential capacity to unleash neurodegeneration. *Neurochem Int.* 2017;109:68-77.
66. Fery F, Bourdoux P, Christophe J, Balasse EO. Hormonal and metabolic changes induced by an isocaloric isoproteinic ketogenic diet in healthy subjects. *Diabete Metab.* 1982;8:299-305.
67. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, Robert MF, Wang SP, Ashmarina L, et al. Medical aspects of ketone body metabolism. *Clin Invest Med.* 1995;18:193-216.
68. Manninen AH. Metabolic effects of the very-low-carbohydrate diets: misunderstood "villains" of human metabolism. *J Int Soc Sports Nutr.* 2004;1:7-11.
69. Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:2092-2107.

70. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Principles of Biochemistry, Worth. 3th ed. New York 2005.
71. Veldhorst MA, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:519-526.
72. Cahill GF Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:1-22.
73. Yancy WS Jr, Olsen MK, Dudley T, Westman EC. Acid-base analysis of individuals following two weight loss diets. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:1416-1422.
74. Misra S, Oliver NS. Utility of ketone measurement in the prevention, diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2015;32:14-23.
75. Shah P, Isley WL. Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. *N Engl J Med.* 2006;354:97-98.
76. Chen TY, Smith W, Rosenstock JL, Lessnau KD. A life-threatening complication of Atkins diet. *Lancet.* 2006;367:958.

77. Chalasani S, Fischer J. South Beach Diet associated ketoacidosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:45.
78. Freeman TF, Willis B, Krywko DM. Acute intractable vomiting and severe ketoacidosis secondary to the Dukan Diet©. *J Emerg Med.* 2014;47:e109-112.
79. von Geijer L, Ekelund M. Ketoacidosis associated with low-carbohydrate diet in a non-diabetic lactating woman: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:224.
80. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the essential composition of total diet replacements for weight control. *EFSA J.* 2015;13:3957.
81. SCOOP-VLCD. Reports on tasks for scientific cooperation. Collection of data on products intended for use in very-low-calorie-diets. Report Brussels European Comission; 2002.
82. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:1313-1318.

83. Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1109-1114.
84. Buchholz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. *Nutr Clin Pract*. 2004;19:433-446.
85. Ward LC. Bioelectrical impedance validation studies: alternative approaches to their interpretation. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67 Suppl 1:S10-13.
86. Ogawa H, Fujitani K, Tsujinaka T, Imanishi K, Shirakata H, Kantani A, et al. InBody 720 as a new method of evaluating visceral obesity. *Hepatogastroenterology*. 2011;58:42-44.
87. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:453-467.
88. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition*. 1993;9:480-491.

89. Lupinsky L, Singer P, Theilla M, Grinev M, Hirsh R, Lev S, et al. Comparison between two metabolic monitors in the measurement of resting energy expenditure and oxygen consumption in diabetic and non-diabetic ambulatory and hospitalized patients. *Nutrition*. 2015;31:176-179.
90. Nieman DC, Austin MD, Benezra L, Pearce S, McInnis T, Unick J, et al. Validation of Cosmed's FitMate in measuring oxygen consumption and estimating resting metabolic rate. *Res Sports Med*. 2006;14:89-96.
91. Stewart CL, Goody CM, Branson R. Comparison of two systems of measuring energy expenditure. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:212-217.
92. Müller MJ, Bosy-Westphal A, Kutzner D, Heller M. Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies. *Obes Rev*. 2002;3:113-122.
93. Rosenbaum M, Leibel RL. Adaptive thermogenesis in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34 Suppl 1:S47-55.
94. Knuth ND, Johannsen DL, Tamboli RA, Marks-Shulman PA, Huizenga R, Chen KY, et al. Metabolic adaptation following



- massive weight loss is related to the degree of energy imbalance and changes in circulating leptin. *Obesity* (Silver Spring). 2014;22:2563-2569.
95. Gokel Y, Paydas S, Koseoglu Z, Alparslan N, Seydaoglu G. Comparison of blood gas and acid-base measurements in arterial and venous blood samples in patients with uremic acidosis and diabetic ketoacidosis in the emergency room. *Am J Nephrol*. 2000;20:319-323.
  96. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol*. 2016;85:1461-1468.
  97. Crujeiras AB, Gomez-Arbelaez D, Zulet MA, Carreira MC, Sajoux I, de Luis D, et al. Plasma FGF21 levels in obese patients undergoing energy-restricted diets or bariatric surgery: a marker of metabolic stress? *Int J Obes (Lond)*. 2017;41:1570-1578.
  98. Gomez-Arbelaez D, Bellido D, Castro AI, Ordoñez-Mayan L, Carreira J, Galban C, et al. Body composition changes after very-low-calorie ketogenic diet in obesity evaluated by 3 standardized methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:488-498.
  99. Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, Sajoux I, Casanueva FF. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two

- years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine*. 2016;54:681-690.
100. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab*. 2016;23:591-601.
  101. Heymsfield SB, Ebbeling CB, Zheng J, Pietrobelli A, Strauss BJ, Silva AM, et al. Multi-component molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. *Obes Rev*. 2015;16:282-294.
  102. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23:1430-1453.
  103. Le Carvenec M, Fagour C, Adenis-Lamarre E, Perlemoine C, Gin H, Rigalleau V. Body composition of obese subjects by air displacement plethysmography: The influence of hydration. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:78-84.
  104. Jabekk PT, Moe IA, Meen HD, Tomten SE, Høstmark AT. Resistance training in overweight women on a ketogenic diet

- conserved lean body mass while reducing body fat. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:17.
105. Casanueva FF, Moreno B, Rodríguez-Azaredo R, Massien C, Conthe P, Formiguera X, et al. Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidaemia in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:35-40.
106. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old swedish men-a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:33-37.
107. Han TS, Lee DM, Lean ME, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, et al. Associations of obesity with socioeconomic and lifestyle factors in middle-aged and elderly men: European Male Aging Study (EMAS). *Eur J Endocrinol*. 2015;172:59-67.
108. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386:266-273.

109. Kim TN, Choi KM. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *J Cell Biochem.* 2015;116:1171-1178.
110. Lopez-Lopez J, Lopez-Jaramillo P, Camacho PA, Gomez-Arbelaez D, Cohen DD. The Link between Fetal Programming, Inflammation, Muscular Strength, and Blood Pressure. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:710613.
111. Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Camacho PA, Pinzon S, Hormiga C, Trejos-Suarez J, et al. Low muscle strength is associated with metabolic risk factors in Colombian children: the ACFIES study. *PLoS One.* 2014;9:e93150.
112. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:899-917.
113. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. In: Puo C, ed. NICE Clinical Guidelines. Available at:

<http://www.nice.org.uk/guidance/CG189>. Accessed 10 April, 2016.

114. Bedogni G, Agosti F, De Col A, Marazzi N, Tagliaferri A, Sartorio A. Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in morbidly obese women. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:1129-1132.
115. Jiménez A, Omaña W, Flores L, Coves MJ, Bellido D, Perea V, et al. Prediction of whole-body and segmental body composition by bioelectrical impedance in morbidly obese subjects. *Obes Surg.* 2012;22:587-593.
116. Johnstone AM, Faber P, Gibney ER, Lobley GE, Stubbs RJ, Siervo M. Measurement of body composition changes during weight loss in obese men using multi-frequency bioelectrical impedance analysis and multi-compartment models. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8:e46-54.
117. Darnton SJ. Glycogen metabolism in rabbit kidney under differing physiological states. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1967;52:392-400.

118. Kolanowski J, Bodson A, Desmecht P, Bemelmans S, Stein F, Crabbe J. On the relationship between ketonuria and natriuresis during fasting and upon refeeding in obese patients. *Eur J Clin Invest.* 1978;8:277-282.
119. Bielohuby M, Matsuura M, Herbach N, Kienzle E, Slawik M, Hoefflich A, et al. Short-term exposure to low-carbohydrate, high-fat diets induces low bone mineral density and reduces bone formation in rats. *J Bone Miner Res.* 2010;25:275-284.
120. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:286-294.
121. Frisard MI, Greenway FL, Delany JP. Comparison of methods to assess body composition changes during a period of weight loss. *Obes Res.* 2005;13:845-854.
122. Gomez-Arbelaez D, Crujeiras AB, Castro AI, Martinez-Olmos MA, Canton A, Ordoñez-Mayan L, et al. Resting metabolic rate of obese patients under very low calorie ketogenic diet. *Nutr Metab (Lond).* 2018;15:18.

123. Dulloo AG, Jacquet J, Girardier L. Poststarvation hyperphagia and body fat overshooting in humans: a role for feedback signals from lean and fat tissues. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:717-723.
124. Weiss EC, Galuska DA, Kettel Khan L, Gillespie C, Serdula MK. Weight regain in U.S. adults who experienced substantial weight loss, 1999-2002. *Am J Prev Med.* 2007;33:34-40.
125. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med.* 2016;374:113-123.
126. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, Leibel RL. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:906-912.
127. Müller MJ, Bosy-Westphal A. Adaptive thermogenesis with weight loss in humans. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:218-228.
128. Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM. Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:72-92.

129. Bosy-Westphal A, Kossel E, Goele K, Later W, Hitze B, Settler U, et al. Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:993-1001.
130. Doucet E, St-Pierre S, Alméras N, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Evidence for the existence of adaptive thermogenesis during weight loss. *Br J Nutr.* 2001;85:715-723.
131. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med.* 1988;318:467-472.
132. Prentice AM, Goldberg GR, Jebb SA, Black AE, Murgatroyd PR, Diaz EO. Physiological responses to slimming. *Proc Nutr Soc.* 1991;50:441-458.
133. Wadden TA, Foster GD, Stunkard AJ, Conill AM. Effects of weight cycling on the resting energy expenditure and body composition of obese women. *Int J Eat Disord.* 1996;19:5-12.
134. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24:1612-1619.



135. Müller MJ, Braun W, Pourhassan M, Geisler C, Bösy-Westphal A. Application of standards and models in body composition analysis. *Proc Nutr Soc.* 2016;75:181-187.
136. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 2011;365:1597-1604.
137. Acheson KJ, Burger AG. A study of the relationship between thermogenesis and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:84-89.
138. Saris WH. Effects of energy restriction and exercise on the sympathetic nervous system. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19 Suppl 7:S17-S23.
139. Arone LJ, Mackintosh R, Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss. *Am J Physiol.* 1995;269:R222-225.
140. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1421-1432.

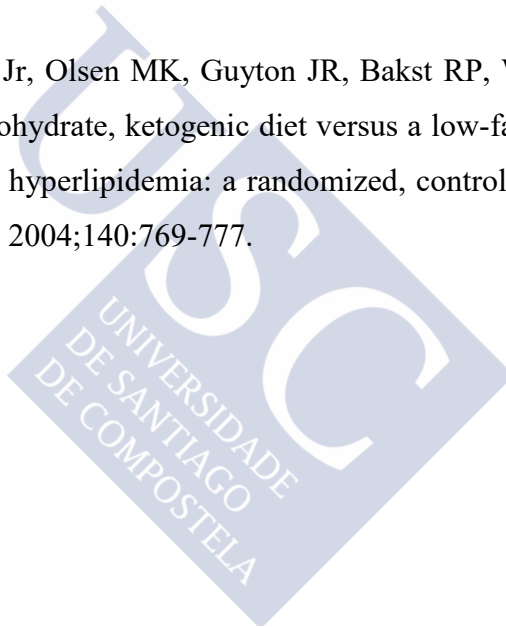
141. Snitker S, Pratley RE, Nicolson M, Tataranni PA, Ravussin E. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration. *Obes Res.* 1997;5:338-340.
142. Wadden TA, Considine RV, Foster GD, Anderson DA, Sarwer DB, Caro JS. Short- and long-term changes in serum leptin dieting obese women: effects of caloric restriction and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:214-218.
143. Wisse BE, Campfield LA, Marliss EB, Morais JA, Tenenbaum R, Gougeon R. Effect of prolonged moderate and severe energy restriction and refeeding on plasma leptin concentrations in obese women. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:321-330.
144. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18:37-45.
145. Doucet E, St Pierre S, Alméras N, Mauriège P, Richard D, Tremblay A. Changes in energy expenditure and substrate oxidation resulting from weight loss in obese men and women: is there an important contribution of leptin? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1550-1556.

146. Levine AS, Billington CJ. Do circulating leptin concentrations reflect body adiposity or energy flux? *Am J Clin Nutr.* 1998;68:761-762.
147. Tagliabue A, Bertoli S, Trentani C, Borrelli P, Veggiotti P. Effects of the ketogenic diet on nutritional status, resting energy expenditure, and substrate oxidation in patients with medically refractory epilepsy: a 6-month prospective observational study. *Clin Nutr.* 2012;31:246-249.
148. Kennedy AR, Pissios P, Otu H, Roberson R, Xue B, Asakura K, et al. A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E1724-1739.
149. Gomez-Arbelaez D, Crujeiras AB, Castro AI, Goday A, Mas-Lorenzo A, Bellon A, et al. Acid-base safety during the course of a very low-calorie-ketogenic diet. *Endocrine.* 2017;58:81-90.
150. Merra G, Gratteri S, De Lorenzo A, Barrucco S, Perrone MA, Avolio E, et al. Effects of very-low-calorie diet on body composition, metabolic state, and genes expression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:329-345.

151. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1617-1623.
152. R.T.W.P Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed ed. New York: McGraw-Hill.
153. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:395-420.
154. Madison LL, Mebane D, Unger RH, Lochner A. The hypoglycemic action of ketones. II. Evidence for a stimulatory feedback of ketones on the pancreatic beta cells. *J Clin Invest.* 1964;43:408-415.
155. Balasse EO, Féry F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev.* 1989;5:247-270.
156. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a

consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29:2739-2748.

157. Hayami T, Kato Y, Kamiya H, Kondo M, Naito E, Sugiura Y, et al. Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet. *J Diabetes Investig*. 2015;6:587-590.
158. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:769-777.







## **11. MATERIAL SUPLEMENTARIO**

---





## **11. MATERIAL SUPLEMENTARIO**

### **11.1. Publicaciones realizadas en el periodo del estudio**

**11.1.1. Gomez-Arbelaez D et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:488-498.**

<https://academic.oup.com/jcem/article/102/2/488/2972058>



**11.1.2. Gomez-Arbelaez D et al. Nutr Metab (Lond). 2018;15:18.**

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12020-017-1405-3>



**11.1.3. Gomez-Arbelaez D et al. Endocrine. 2017;58:81-90.**

<https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-018-0249-z>

