



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

“ACEPTACIÓN Y EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO CORPORAL Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE RATONES OBESOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO II”

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN

P R E S E N T A:

L. N. RICARDO GÓMEZ TELLO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN JOSÉ ACEVEDO FERNÁNDEZ

CODIRECTOR DE TESIS:

DRA. GABRIELA CASTAÑEDA CORRAL

COMITÉ TUTORAL:

DRA. DELIA VANESSA LÓPEZ GUERRERO

DRA. OLLÍN CELESTE MARTÍNEZ RAMÍREZ

CUERNAVACA MORELOS

MAYO, 2023

Agradecimiento de financiamiento

Para la realización del presente proyecto se contó con el apoyo de la beca de maestría n ° 741811 otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Dedicatoria

A mi familia que me apoyo en este largo proceso, a mi persona por superar muchas etapas y crecer. Dedicada al Dr. José Ángeles Chimal que en paz descansa lo recordare siempre por su apoyo incondicional, siempre un gran mentor.

Agradecimientos

A la Dra. Celeste Ollín que me otorgó la oportunidad de cambiar mi proyecto y poder concluir con la maestría.

Al Dr. Acevedo por apoyarme en este cambio de proyecto y aceptarme para poder concluir y aprender diferentes perspectivas de la vida y de la ciencia.

Al Dr. Amed por darme buenos consejos y escuchar mis quejas, además de su largo trabajo en el seguimiento de nuestros procesos y tramites.

A la Maestra Elizabeth Negrete que siempre estuvo escuchándome en los peores momentos y dando los mejores consejos.

A mis compañeros de maestría, en especial a Antares Jiménez que siempre tuvo un apoyo incondicional y por todas las enseñanzas nuevas y divertidas “Besto frendo” a Cesar González un gran amigo y compañero, a Karina Reyes por ser una gran compañera y amiga. Aquellas personas que me encontré en el camino y me apoyaron con sus sabias palabras, la maestría no está hecha para cualquiera, sino serían muchos los que podrían terminarla, esas palabras me abrieron los ojos y me dieron parte del empujón para poder terminar. A mi amigo Mario Catalán que siempre me apoyo, si se pudo. A Luz Piedra que estuvo apoyándome para poder terminar y seguir adelante.

Gracias a mis padres Miriam Tello y Ricardo Gómez por su apoyo, a mis hermanos Samuel y Benjamín, a mis Abuelas Yolanda Hernández y María de la Luz, a mis tías Diana Gómez, Patricia Tello, Jessica Vázquez y Ana Tello.

Contenido

CAPÍTULO 1	1
1.1 DEFINICIÓN DE LA OBESIDAD	1
1.2 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD	2
1.2 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA OBESIDAD.....	2
1.4 CAUSAS DE LA OBESIDAD.....	4
1.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD.....	6
1.6 COMPLICACIONES DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD	6
1.6.1 DIABETES MELLITUS: CLASIFICACIÓN.....	7
1.6.2 DIAGNÓSTICO DE LA DMT2	8
1.7 TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.....	10
1.8 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	12
1.8.1 DIETA CETOGÉNICA	12
1.8.2 TIPOS DE DIETA CETOGÉNICA	12
1.8.2.1 DIETA CLÁSICA (KD).....	14
1.8.2.2 DIETA TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA (TCM).....	14

1.8.2.3 DIETA ATKINS MODIFICADA	15
1.8.2.4 DIETA BAJO ÍNDICE GLUCÉMICO.....	16
1.8.3. EFECTOS ADVERSOS DE LA K.....	17
1.8.3.1 EFECTOS DE LA KD EN PACIENTES OBESOS Y DIABÉTICOS	18
1.8.3.2 EFECTO DE LA KD EN ROEDORES	26
CAPÍTULO 2	39
2.1 JUSTIFICACIÓN	39
CAPÍTULO 3	40
3.1 HIPÓTESIS	40
CAPÍTULO 4	40
4.1 OBJETIVO GENERAL	40
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	40
CAPÍTULO 5	41
5. MATERIALES Y MÉTODOS	41
5.1 ANIMALES.....	41
5.2 FÁRMACOS Y SUSTANCIAS.....	41

5.3 INDUCCIÓN DE LA OBESIDAD	41
5.4 INDUCCIÓN DE DMT2	42
5.5 SEGUIMIENTO DE PESO CORPORAL E IMC	44
5.6 SEGUIMIENTO DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE.....	45
5.7 CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (CTOG)	45
5.8 SEGUIMIENTO DE LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS EN SANGRE	46
5.9 EVALUACIÓN DE LA ORINA EN RATONES	46
5.10 PESO DE ÓRGANOS Y GRASA VISCERAL.....	46
5.11 PAN CETOGÉNICO PROPORCIÓN 1:1:1.....	47
5.12 DISEÑO EXPERIMENTAL	49
5.13 RECETA DEL PAN CETOGÉNICO	52
5.14 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
CAPÍTULO 6	54
6.1 RESULTADOS	54
6.1.1 EVALUACIÓN DE LA ACEPTACIÓN DE LA DIETA CETOGÉNICA 1:1:1 ..	54

6.1.2 EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO E IMC	57
6.1.3 EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LOS NIVELES DE GLUCOSA Y TRIGLICÉRIDOS EN RATONES C57 NAÏVE, OBESO Y DMT2	60
6.1.4 EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN RATONES C57BL/6J EN LAS CONDICIONES NAÏVE, OBESO Y DMT2.....	64
6.1.5 EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO DE LA GRASA VISCERAL Y LOS ÓRGANOS (BAZO, HÍGADO Y RIÑONES) DE LOS RATONES EN LAS CONDICIONES NAÏVE, OBESO Y DMT2.....	68
CAPITULO 7	71
7.1 DISCUSIÓN	71
EVALUACIÓN DE LA ACEPTACIÓN DE LA DIETA CETOGÉNICA 1:1:1	71
CAPITULO 8	75
8.1 CONCLUSIONES.....	75
REFERENCIAS.....	76

ABREVIATURAS

UAEM	Universidad Autónoma del Estado de Morelos
DM	Diabetes Mellitus
DMT1	Diabetes Mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
GDM	Diabetes Gestacional
g	Gramos
Kg	Kilogramos
L	Litros
mg	Miligramos
ml	Mililitros
IG	Índice glucémico
SNC	Sistema Nervioso Central
TG	Triglicéridos
HDL	Lipoproteína de alta densidad
LDL	Lipoproteína de baja densidad
Mmol	Milimol
IMC	Índice de Masa Corporal
KD	Dieta cetogénica clásica
DK2	Dieta cetogénica
DC	Dieta de cafetería
m ²	Metros cuadrados
OMS	Organización Mundial de la Salud

CTOG	Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa
OECD	Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ADA	Agencia Americana de Diabetes
IGF-I	Factor de crecimiento insulínico tipo I
TCM	Triglicéridos de cadena media
TCL	Triglicéridos de cadena larga
AMD	Dieta Atkins Modificada
LCK	Dieta baja en calorías cetogénica
LC	Dieta baja en calorías
LFD	Dieta baja en grasas
CH	Carbohidratos
VLCK	Dieta muy baja en calorías cetogénica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
ITT	Prueba de tolerancia a la insulina
AST	Aspartato aminotransferasa
ALT	Alanina aminotransferasa
SD	Dieta estándar
STZ	Estreptozotocina
HFD	Dieta alta en grasas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de las categorías del IMC en hombres y mujeres.....	3
Figura 2. Inducción a diabetes mellitus tipo II por medio de la dieta de cafetería.	43
Figura 3. Diseño experimental de la dieta cetogénica 1:1:1.....	49
Figura 4. Seguimiento de peso corporal e IMC.....	50
Figura 5. Diseño experimental de la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG).....	50
Figura 6. Seguimiento de los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre...	51
Figura 7. Obtención de órganos y peso de bazo, hígado, riñones y grasa visceral.....	52
Figura 8. Curso temporal del consumo de alimento, agua y kcal de los ratones en condición naïve, obeso y DMT2.....	56
Figura 9. Curso temporal del peso corporal e IMC de los ratones en las diferentes condiciones	59
Figura 10. Curso temporal de los parámetros bioquímicos en las diferentes condiciones con tratamiento de la dieta cetogénica	63
Figura 11. Curso temporal de la CTOG pre y post-tratamiento de la dieta cetogénica.....	67
Figura 12. Evaluación de los pesos de los órganos de los ratones y la grasa visceral en las diferentes condiciones.....	70

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la obesidad de acuerdo con el IMC según la OMS...	2
Tabla 2. Causas primarias y secundarias de la obesidad.....	5
Tabla 3. Criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus	9
Tabla 4. Complicaciones de la Diabetes Mellitus.	10
Tabla 5. Tipos de dieta cetogénica.	13
Tabla 6. Efecto de la KD en pacientes obesos y diabéticos.....	19
Tabla 7. Efecto de la KD en el peso corporal y parámetros bioquímicos de ratones normales, obesos y diabéticos	27
Tabla 8. Composición de la dieta comercial Lab Diet 5001	42
Tabla 9. Composición del menú semanal de la dieta de cafetería	43
Tabla 10. Cuadro dieto sintético del pan cetogénico.....	47
Tabla 11. Cuadro dieto sintético del pan cetogénico en 100 g de cada nutriente	48
Tabla 12. Ingredientes del pan cetogénico 1:1:1	48
Tabla 13. Tabla de ingredientes del pan cetogénico 1:1:1.....	49

CAPITULO 1

1.1 DEFINICIÓN DE LA OBESIDAD

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (1). Estadísticas recientes indican que la obesidad y el sobrepeso continúan en ascenso a nivel mundial. Actualmente el IMC es el criterio con el cual podemos distinguir si el peso de una persona es saludable o no saludable. El IMC es una función del peso y la altura ($\text{peso}/\text{talla}^2$) que se utiliza para identificar una adecuada aproximación de los porcentajes de grasa en el cuerpo (2). Si una persona tiene un IMC de 30 a 34.9 se considera obesidad leve, mientras que si tienen de 35 a 39.9 se considera obesidad moderada y si es superior a los 40 kg/m^2 se considera grave o mórbida. Sin embargo, el IMC no informa sobre la distribución de la masa grasa ya que no puede diferenciar entre masa magra o masa grasa. Pero además, si los hombres presentan un porcentaje de masa grasa mayor a 25% y las mujeres un porcentaje mayor al 33% se consideran personas obesas (3). Por otra parte, debido a que la obesidad representa un factor de riesgo para otras enfermedades, la federación mundial de la obesidad declaró a la obesidad como una enfermedad crónica, progresiva y recurrente (4).

1.2 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

El IMC establece los rangos para considerar a una persona con obesidad, pero, existen más categorías, según la organización mundial de la salud (OMS), los valores del índice de masa corporal (IMC) nos permiten clasificar a las personas en seis categorías. En donde si los valores del IMC se encuentran entre 18.5 y 24.9 se considera normo peso, mientras que valores de IMC entre 25 a 29.9 indican que la persona tiene sobrepeso y valores mayores a 30 se consideran con obesidad (Tabla1).

Tabla 1. Clasificación de la obesidad de acuerdo con el IMC según la OMS

Valor de IMC (Kg/m ²)	Categoría
<18.5	Peso bajo
18.5 a 24.9	Peso normal
25.0 – 29.9	Sobrepeso
30.0 – 34.9	Obesidad grado I
35.0 – 39.9	Obesidad grado II
>40.0	Obesidad grado III

1.2 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA OBESIDAD

El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) ha destacado que en los últimos 30 años la obesidad se ha convertido en una epidemia que afecta a uno de cada 3 adolescentes y niños, y a 7 de cada 10 adultos en nuestro país. Esto desemboca en un problema de salud pública, debido a su alta prevalencia generando altos

costos en los sistemas de salud y sus complicaciones a largo plazo. Para el 2014 se estimó que el 10.8% de los hombres eran personas obesas y 14.9% eran mujeres obesas. En el 2015, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD) reconoció que los países con mayor prevalencia (>30%) fueron Estados Unidos, México y Nueva Zelanda (5). En México, gracias a los resultados obtenidos en la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT 2018), el 36.1% de la población mayor a 18 años presentan obesidad, en donde la mayor frecuencia fue

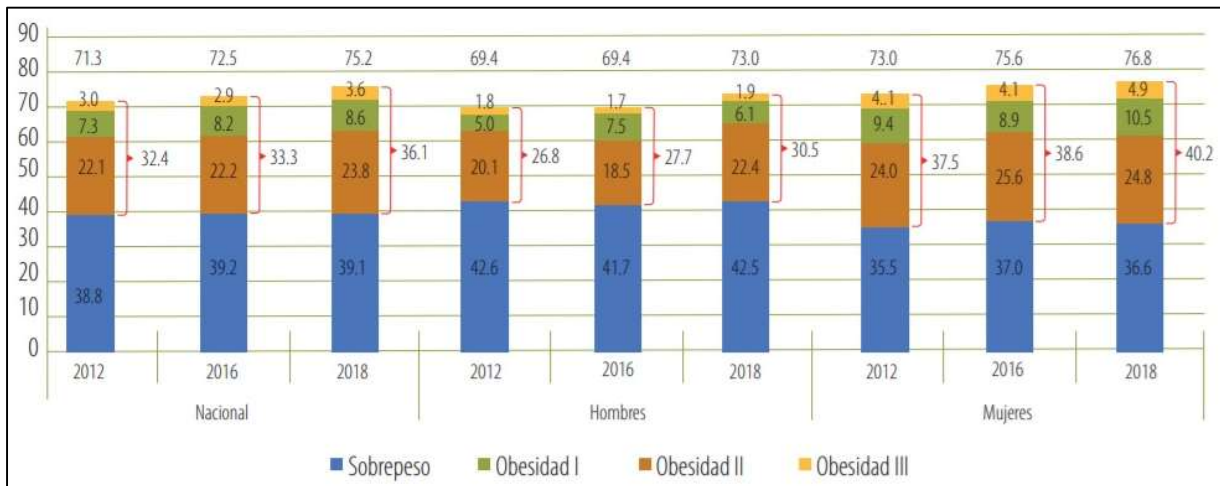


Figura 1. Prevalencia de las categorías del IMC en hombres y mujeres. Tomado de Ensanut 2012, Ensanut MC 2016 y Ensanut 2018-2019.

en mujeres (40.2%) en comparación con los hombres (30.5%)(6). México es de los países con mayor prevalencia de obesidad en adultos, ocupando el segundo lugar a nivel mundial. Además, cabe mencionar que se ha observado un incremento de aproximadamente el 4% del año 2012 al 2018 (Figura 1). En el 2018, la ENSANUT reportó que en el estado de Morelos la prevalencia del sobrepeso y obesidad fue de 66.3% y 27.4% en hombres y de 72.9% y 32.6% en mujeres, respectivamente.

1.4 CAUSAS DE LA OBESIDAD

La etiología de la obesidad es compleja, ya que involucra factores emocionales, ambientales y estilo de vida (7). El desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético resultan en la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (8). Además existe una compleja relación entre elementos biológicos y psicosociales, en los que influyen componentes genéticos, socioeconómicos y costumbres (9). Las causas de la obesidad se pueden clasificar como primarias y secundarias (Tabla 2).

Tabla 2. Causas primarias y secundarias de la obesidad (9).

Causas de la obesidad
Causas primarias
▪ Causas genéticas
▪ Desordenes monogenéticas
• Mutación del receptor Melanocortina 4
• Deficiencia de leptina
• Deficiencia de proopiomelanocortina
▪ Síndromes
• Prader-Willi
• Bardet-Biedl
• Cohen
• Alström
• Froehlich
Causas secundarias
▪ Neurológicas
• Lesión cerebral
• Tumor cerebral
• Consecuencias de la irradiación craneal
• Obesidad hipotalámica
▪ Endócrinas
• Hipotiroidismo
• Síndrome de Cushing
• Deficiencia de hormona de crecimiento
• Pseudohipotiroidismo
▪ Psicológicas
• Depresión
• Desórdenes alimenticios
▪ Inducción por medicamentos
• Antidepresivos tricíclicos
• Anticonceptivos orales
• Antipsicóticos
• Anticonvulsivos
• Glucocorticoides
• Sulfonilureas
• Glitazonas
• β -bloqueadores

1.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Actualmente, la OMS ha atribuido mucha importancia al factor ambiental en el desarrollo de obesidad, en virtud de la forma en que los aspectos socioculturales y socioeconómicos influyen en su desarrollo. Se caracteriza por la alta disponibilidad de alimentos hipercalóricos, debido a que son de bajo costo y resultan fácil de adquirir, además de una nula ingesta de micronutrientes como vitaminas y minerales, aunado con un estilo de vida sedentaria (4). Como tal, las causas son múltiples y están entrelazadas, tanto la dieta, estilo de vida sedentario, factores psicológicos, genéticos, socioeconómicos y biológicos, influyen al desarrollo de la obesidad, siendo de gran importancia crear estrategias para combatirla y aplicar tratamientos adecuados (10).

1.6 COMPLICACIONES DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

La obesidad contribuye de manera importante al desarrollo de síndrome metabólico, trastornos ventilatorios, diabetes, hipertensión, esteatosis hepática y cáncer (11). Esto afecta la salud a través de los niveles elevados e irregulares de ácidos grasos libres, que llegan a acumularse tanto en tejidos periféricos como en órganos como el hígado, corazón y páncreas provocando dislipidemias, que se caracterizan en la disminución de la lipoproteína de alta densidad y el aumento del colesterol y triglicéridos en sangre, aumentando el riesgo de una enfermedad cardiovascular o padecer cardiopatía coronaria. La obesidad contribuye al aumento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), ya que los pacientes obesos tienen resistencia a la insulina, lo que puede inducir una secreción excesiva de insulina por parte de las células β

de los islotes de Langerhans para mantener niveles normales de glucosa. Este proceso puede generar una disfunción de las células β -pancreáticas, ya que son incapaces de compensar las altas concentraciones de glucosa (hiperglucemia) (12).

1.6.1 DIABETES MELLITUS: CLASIFICACIÓN

Diabetes mellitus (DM) es un término que se utiliza para referirse a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica, debido a defectos en la secreción o acción de la insulina. La hiperglucemia se define como un incremento de los niveles de glucosa en sangre por arriba de 126 mg/dL tras ocho horas de ayuno (13). Las principales manifestaciones clínicas de la DM, además de la hiperglucemia, son poliuria (micción excesiva), polifagia (hambre excesiva) y polidipsia (sed excesiva) (14).

La DM se clasifica en las siguientes categorías:

1. Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1): se caracteriza por destrucción inmunológica de las células β pancreáticas, que conduce a una deficiencia parcial o absoluta de insulina.
2. Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2): se caracteriza por una alteración progresiva en la secreción, acción de la insulina o ambas que conduce a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia secundaria.
3. Diabetes mellitus gestacional (GDM): se presenta como intolerancia a la glucosa durante el embarazo con inicio o primer reconocimiento durante el tercer trimestre.
4. Diabetes debidas a otras causas que son menos comunes: síndromes de diabetes monogénica (diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exócrino (fibrosis quística y pancreatitis) diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (por

ejemplo glucocorticoides, o antivirales utilizados en el tratamiento del VIH/SIDA)(15).

Debido a estas diferentes clasificaciones es importante poder determinar el tipo de DM e identificar la etiología y así determinar el manejo terapéutico.

1.6.2 DIAGNÓSTICO DE LA DMT2

Este se realiza utilizando los criterios diagnósticos emitidos por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA), a través de pruebas de laboratorio para medir los niveles de glucosa plasmática (Tabla 3). Principalmente se utiliza una prueba bioquímica para medir la concentración de glucosa en plasma en ayuno de ocho horas, o la prueba de tolerancia oral a la glucosa tras una carga de 75 g de glucosa anhidra. Adicionalmente, se miden los niveles de hemoglobina glucosilada fracción A1C, así como la presencia de síntomas clásicos en conjunto con la medición de glucosa casual (Tabla 3). Sin embargo, para confirmar un diagnóstico de DM, la ADA establece que en ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales de la misma muestra o dos muestras de pruebas diferentes para poder confirmar si nuestro paciente presenta DM (16).

Tabla 3. Criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus ADA 2020 (17).

<ul style="list-style-type: none">• Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Con ayuno de 8 horas.
<ul style="list-style-type: none">• Glucosa plasmática de 2 horas ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/mol) durante una curva de tolerancia la glucosa de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
<ul style="list-style-type: none">• Hemoglobina glucosilada (A1C) $\geq 6.5\%$ (48 mmol/L).
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia, una glucosa casual ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/mol).

La diabetes no es una enfermedad única, al contrario, es un conjunto de condiciones que se caracterizan por un único criterio como podemos observar en la tabla 3. Pero la condición más establecida es la hiperglicemia que converge en la degeneración metabólica. Las complicaciones de la diabetes son complejas y multifactoriales, en mayor parte por el entorno y los factores genéticos (18). Algunas de estas complicaciones se describen en la tabla 4. Tantos problemas cardiovasculares, renales, degeneración neurológica entre otras, son algunas de las complicaciones mas comunes.

Tabla 4. Complicaciones de la Diabetes Mellitus

Complicación	Consecuencia
Cardiovascular	Aumento de la presión arterial, enfermedad isquémica cardíaca y del cerebro.
Renales	Causa más frecuente de insuficiencia renal crónica, presencia de microalbuminuria y disminución en la filtración glomerular.
Oculares	Primera causa de nuevos casos de ceguera adquirida en adultos y retinopatía diabética.
Neurológicas	Presencia de neuropatía diabética entre el 50 y 70% de los pacientes.
Amputaciones no traumáticas de miembros inferiores	Consecuencia de la neuropatía periférica, evitando la detección de heridas, necrosis y gangrena.
Baja testosterona en hombres	Es necesario medir los niveles de testosterona para determinar si existe hipogonadismo primario o secundario.
Enfermedad periodontal	Daño a las encías, sangrado e inflamación en las mismas.

1.7 TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Debido a los efectos deletéreos que tiene la obesidad en la salud del individuo, es importante encontrar tratamientos eficaces. En este contexto se han evaluado diversas estrategias para reducir la adiposidad corporal que incluyen dieta junto con ejercicio para incrementar el gasto de energía, fármacos y cirugía bariátrica como último recurso. Actualmente la primera línea de tratamiento es el cambio en los hábitos alimenticios junto con un aumento de la actividad física. Los objetivos del

tratamiento de la obesidad son la reducción de peso y mantenimiento de este a largo plazo y la mejora de las comorbilidades asociadas. Como se mencionó, las aproximaciones dietéticas juegan un papel central siendo un enfoque terapéutico eficaz para promover la pérdida de peso. Sin embargo, este es uno de los temas más controvertidos, ya que existen diversos tipos de dietas que se sugiere son útiles para la pérdida de peso, pero hay poca evidencia científica que sustente recomendar una dieta sobre otra (11). Además, tampoco existen datos definitivos sobre qué protocolos dietéticos son más efectivos tanto a corto como a largo plazo (19) o incluso cuál es el enfoque nutricional correcto. Otro problema es que, en general, las personas obesas prefieren alimentos altamente procesados que contienen azúcares simples en lugar de carbohidratos complejos, por lo que una dieta baja en grasas podría fomentar el consumo de azúcares y carbohidratos refinados que pueden agravar los problemas de peso y también favorecen la dislipidemia, especialmente en individuos con resistencia a la insulina.

La estrategia dietética más comúnmente aceptada se basa en niveles relativamente altos de carbohidratos y bajo contenido de grasa, pero de acuerdo con algunos estudios estas dietas bajas en grasas solo producen pérdidas de peso modestas, el paciente tiene poco apego a largo plazo y causan complicaciones a largo plazo (20).

Como consecuencia de la eficacia debatible de este tipo de dietas, en los últimos años ha aumentado el interés en la dieta cetogénica baja en carbohidratos o simplemente dieta cetogénica (KD) (21).

1.8 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

1.8.1 DIETA CETOGÉNICA

La KD se ha utilizado como terapia para una gran variedad de enfermedades neurológicas en humanos, pero principalmente en epilepsia, así como para trastornos metabólicos como la DM2. Estas dietas generalmente producen un perfil metabólico más favorable que las dietas bajas en grasas. En particular, se ha demostrado que las KD disminuyen el IGF-I y la glucosa en plasma de 24 horas, y aumenta la sensibilidad a la insulina (22).

La KD se caracteriza por ser una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos, además de tener un adecuado aporte de proteínas, en donde la grasa se usa como sustrato preferente energético por parte de todos los órganos, incluyendo el cerebro.

1.8.2 TIPOS DE DIETA CETOGÉNICA

Existen diferentes tipos de dieta cetogénica que se describen en la Tabla 5, en ella se describe la composición de los macronutrientes de cada uno de los tipos de dieta cetogénica.

Tabla 5. Tipos de dieta cetogénica

Dieta	Composición
Clásica (KD)	Cualquier proporción, pero la común es 3:4:1 o 4:1 90% Lípidos 4% Carbohidratos 6% Proteínas
Triglicéridos de cadena media (TCM)	Cualquier proporción, basado en 4:1 10% TCC, 60% TCM, 20% Carbohidratos, 10% Proteínas
Atkins modificada	Proporción aproximada 1:1:1 65% Lípidos 10% Carbohidratos 25% Proteínas
Bajo índice glucémico	Proporción aproximada 0:6:1 60% Lípidos 10% Carbohidratos 30% Proteínas

1.8.2.1 DIETA CLÁSICA (KD)

Esta dieta es calculada en una proporción de gramos entre lípidos y carbohidratos, sumando proteínas. La proporción más común para esta dieta es 3:1 o 4:1, en donde 90% de la energía proviene de los lípidos, 10% proviene de los carbohidratos combinado con proteínas. Las calorías son restringidas entre un 80 a 90% de las recomendaciones diarias.

En el año 1998 se realizó un estudio multicéntrico por parte de la fundación Charlie, se utilizaron 51 niños que tenían 230 convulsiones al mes antes del inicio de la dieta. Aproximadamente el 47% de estos niños se mantuvo con la dieta más de un año y el 43% de estos niños presentaron un control en las convulsiones liberándose de las mismas.

A pesar de que la dieta KD tiene un gran efecto en la epilepsia, esta dieta también genera efectos adversos como: letargo, deshidratación severa, acidosis, cambios de humor, incremento en infecciones, constipación y vómito. Por lo que seguir la dieta puede ser complicado y se debe tener en cuenta estos síntomas.

1.8.2.2 DIETA TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA (TCM)

La dieta TCM se desarrolló para que la dieta KD fuera más deliciosa, además de proporcionar mayor cantidad de carbohidratos y proteínas. Los TCM producen mayor cantidad de cetonas por calorías en comparación con los triglicéridos de cadena larga que se ocupan en la dieta KD, otra ventaja es que se requiere menor consumo de grasas para producir cetosis comparado con la dieta KD ya que los

TCM se metabolizan más rápido. Otro beneficio de esta dieta es que los pacientes consumen una mayor variedad de alimentos. Se observa una diferencia significativa en la acumulación de lípidos en comparación con la dieta KD.

Inicialmente esta dieta otorga 60% de energía que proviene de TCM, sin embargo, también presenta efectos como diarrea, vómito, inflamación y dolor abdominal. Para otorgar una mejor tolerancia a los síntomas, se realizó una modificación en donde se propuso que 30% de la energía fuera por parte de los TCM y el otro 30% proviniera de los triglicéridos de cadena larga (TCL).

1.8.2.3 DIETA ATKINS MODIFICADA

La dieta Atkins modificada (AMD) cuenta con una proporción de 1:1:1 (Carbohidratos, lípidos y proteínas), el 65% de las calorías provienen de los lípidos, y se inicia con 15 g/día de carbohidratos, y se va incrementando a 20-30 g/día después del primer mes. Todos los carbohidratos son permitidos en esta dieta.

Fue diseñada por el Dr. Johns Hopkins en el año 2003, demostrando que la epilepsia refractaria se podía controlar con los cambios de esta dieta. A diferencia de la dieta KD, los carbohidratos no son tan limitados, el uso de los lípidos es obligatorio (23).

1.8.2.4 DIETA BAJO ÍNDICE GLUCÉMICO

Nos proporciona una menor restricción que la dieta KD, ya que permite el consumo de alimentos con bajo índice glucémico. El índice glucémico (GI) es la tendencia que tienen los alimentos de elevar la glucosa sanguínea, al usar los alimentos con bajo índice glucémico se causa una menor elevación en las glucosas postprandiales y los niveles de insulina. Esto permite una mayor cantidad de consumo de carbohidratos. Al iniciar el tratamiento se les indica a los pacientes de excluir todos los alimentos con alto índice glucémico (IG >50), y se limita de 40-60g/día de carbohidratos. El resto se divide entre lípidos y proteínas (24).

Existe evidencia que sugiere que la KD lleva a una depleción de carbohidratos que activa el proceso de cetogénesis por parte del hígado que promueve el rompimiento de los enlaces lipídicos y convirtiendo la grasa en ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Esto debido a que existe una insuficiencia en la producción de oxaloacetato, lo que evita la obtención de glucosa para el sistema nervioso central (SNC) mediante el ciclo de Krebs. El SNC no es capaz de usar los ácidos grasos como fuente de energía debido a que los ácidos grasos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, al paso de 3 a 4 días se necesita optar por una alternativa energética. Esto provoca una gran sobreproducción de acetil-CoA, que a su vez desencadena en la producción de los cuerpos cetónicos. Estos cuerpos cetónicos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica logrando proveer de energía al SNC (25).

Aunque no se conocen con certeza los mecanismos a través de los cuales las KD producen pérdida de peso existen varias hipótesis al respecto (11).

1. Reducción del apetito debido al mayor efecto de saciedad de las proteínas, efectos sobre las hormonas que controlan el apetito, y una posible acción directa supresora del apetito de los cuerpos cetónicos.
2. Reducción de la lipogénesis e incremento de la lipólisis.
3. Mayor eficiencia metabólica en el consumo de grasas destacada por la reducción del cociente respiratorio en reposo.
4. Aumento de los costos metabólicos de la gluconeogénesis y el efecto térmico de las proteínas.

1.8.3. EFECTOS ADVERSOS DE LA KD

Debido al amplio uso de las KD ha surgido la preocupación acerca de los efectos deletéreos de este tipo de planes nutricionales. La principal preocupación es la concentración de lípidos en sangre. A este respecto, la opinión general es que una dieta baja en carbohidratos y alta en proteínas y grasas es potencialmente insalubre ya que puede causar un aumento en el colesterol LDL y los TG. Esto es un problema de especial importancia en personas obesas. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que una reducción en el consumo de carbohidratos conduce a una reducción de colesterol total y triglicéridos, así como a un incremento de colesterol HDL (26). Otra preocupación del tratamiento con KD son los posibles negativos a nivel renal. Esto se debe a que la excreción de niveles altos de nitrógeno durante el

metabolismo de las proteínas puede provocar un aumento de la presión glomerular y una hiper filtración (27).

Otra señal de alarma es el riesgo de acidosis, sin embargo, la concentración de cetonas no se eleva a valores mayores a 8 mmol/L, por lo que el riesgo parece ser inexistente en individuos con función normal de la insulina.

1.8.3.1 EFECTOS DE LA KD EN PACIENTES OBESOS Y DIABÉTICOS

A la fecha existen diversos estudios en donde se ha evaluado el efecto de la dieta cetogénica en pacientes obesos (28-37) y en pacientes diabéticos obesos (37-40). El plan nutricional más utilizado es una KD muy baja en carbohidratos compuesta por 4 g de carbohidratos, 15 g de proteínas y 3 g de lípidos. Se encontró que en pacientes obesos la dieta produjo una pérdida de peso en un porcentaje entre 7 y 28.8% (28-37) y en pacientes diabéticos entre el 10 y el 22.6% (37-40). La pérdida de peso se acompañó de una disminución de la concentración de la glucosa sérica del 20.4-58% en pacientes diabéticos (37-40) y del 7-31% en pacientes obesos (28, 30, 31, 34, 37). Cabe destacar que en los pacientes diabéticos también se observó una disminución del 13-40% en los valores de hemoglobina glucosilada (38, 40). Adicionalmente a esto, se encontraron cambios en el perfil lipídico, reportándose mayoritariamente una disminución en los triglicéridos en pacientes obesos del 34.4-59% (28, 30, 31, 34, 36, 37) y en pacientes diabéticos del 23.8-79% (37, 38), también se encontró una disminución del colesterol total entre el 7 y 20% (28, 30, 34) en pacientes obesos y del 6.3-28.8% en diabéticos (37, 38, 40). Un hallazgo que es importante destacar es que en diversos estudios se comparó la dieta cetogénica

contra una dieta baja en calorías y en estos estudios se concluyó que la KD posee mayores beneficios tanto en el peso como en perfil bioquímico de pacientes obesos (30, 34, 37) y diabéticos (37, 38, 40). Estos datos sugieren que la dieta cetogénica es una buena aproximación para el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades asociadas (Tabla 6). Sin embargo, es importante notar que en la mayoría de los estudios se utilizó una muestra pequeña y solo dos estudios implementan esta dieta por periodos prolongados. Adicionalmente, no se reportan posibles efectos adversos debidos a la dieta.

Tabla 6. Efecto de la KD en pacientes obesos y diabéticos.

Pacientes	Componentes de la dieta	Duración del tratamiento con dieta cetogénica (KD)	Parámetros evaluados	Resultados	Ref.
Pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 (n=13)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta cetogénica alta: CH: 20% Prot: 55% Lip: 25% • Dieta cetogénica baja: CH: 78% Prot: 71% Lip: 0% 	3 semanas con la dieta cetogénica alta y 3 semanas con la dieta cetogénica baja	Peso corporal	• Pérdida del 10% del peso corporal basal	(39)
			Glucosa	• Disminuyó la [glucosa] entre el 48-58% con respecto a la basal	
			CTOG	• Mejoró la tolerancia a la glucosa	
			Insulina sérica	• Disminución del 56.2% de la [insulina] basal	
			Cetonas	• Sin cambios	

Pacientes obesos con IMC de 30-60 kg/m ² (LKD n=59; LFD n=60)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta cetogénica (LKD): Restricción de azúcares al día <20 g • Dieta baja en grasa (LFD): <30% de grasas en la dieta 	24 semanas	Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • LKD: Pérdida del 12.3% del peso corporal basal • LFD: Pérdida del 7.2% del peso corporal basal 	(36)
			Cetonas	<ul style="list-style-type: none"> • LKD: Sin cambios • LFD: Sin cambios 	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • LKD: Disminución del 47% con respecto a la medición basal • LFD: Disminución del 14.4% con respecto a la medición basal 	
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • LKD: Aumento del 64% con respecto a la medición basal • LFD: Disminución del 6% con respecto a la medición basal 	
			Urea	<ul style="list-style-type: none"> • LKD: Aumento del 17.6% con respecto a la medición basal • LFD: Sin cambios 	
Pacientes obesos con IMC >30 kg/m ²	Dieta cetogénica: Restricción de azúcares al día <20 g/día, proteínas 80-100 g/día y 5 cucharadas de aceite de olivo/día	56 semanas	Peso corporal	• Pérdida del 25% del peso corporal basal	(30)
			Glucosa	• Disminución del 31% con respecto al basal	
			Triglicéridos	• Disminución del 59% con respecto a la medición basal	
			Colesterol total	• Disminución del 20% con respecto a la medición basal	
			Urea	• Disminución del 33.3% con respecto a la medición basal	
Pacientes obesos		56 semanas	Peso corporal	• GI: Pérdida del 22.6% del peso corporal basal	(37)

con IMC >30 kg/m ² con glucosa >120 (GI) y con glucosa normal (GII) (n=66)				<ul style="list-style-type: none"> • GII: Pérdida del 28.8% del peso corporal basal
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • GI: Disminución del 53.5% con respecto al basal • GII: Disminución del 7.8% con respecto al basal
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • GI: Disminución del 79% con respecto a la medición basal. • GII: Disminución del 52.7% con respecto a la medición basal.
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • GI: Disminución del 28.8% con respecto a la medición basal • GII: Disminución del 16% con respecto a la medición basal
			Urea	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 16% con respecto a la medición basal en el GI
Pacientes obesos con IMC >30 kg/m ² (n=20)	Dieta cetogénica (LKD): CH: 4% Prot:30% y Lip: 66%	9 semanas	Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del 7% del peso corporal basal
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 12% con respecto al basal
			Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 40% con respecto al basal
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 44% con respecto a la medición basal
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 8% con respecto a la medición basal
			Urea	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del 4% con respecto a la medición basal

(31)

Pacientes obesos con IMC >25 kg/m ² Diabéticos (n=102) o no diabéticos (n=261)	Dieta cetogénica (LKD): Restricción de azúcares al día <20 g/día Dieta baja en calorías (LC): 2200 cal/día	24 semanas	Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del 12.5% del peso corporal basal en diabéticos y no diabéticos con LKD. Y en los tratados con LC hubo una disminución del 6.2% 	(40)
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 33% en pacientes diabéticos con LKD y del 22.2% en diabéticos con LC, con respecto al basal. 	
			Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 40% únicamente en diabéticos con LKD con respecto al basal 	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 12.2% únicamente en diabéticos con LKD con respecto al basal 	
			Urea	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del 21% con respecto a la medición basal 	
			HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 20% con respecto a la medición basal en los diabéticos tratados con LKD 	
			Ácido úrico	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
			Creatinina	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento 10% en los pacientes tratados con LC 	
Pacientes obesos con IMC >30 kg/m ² (n=79)	Dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCK): Suplemento	53 semanas	Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • VLCK: Pérdida del 12.6% del peso corporal basal • LC: Pérdida del 8% del peso corporal basal 	(34)
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • VLCK: Disminución del 13% con respecto al basal 	

	comercial (CH:4 g Prot:15 g Lip: 3 g) más dieta baja en calorías (600- 800 kcal/día) y baja en CH <4 g Dieta baja en calorías (LC): 1400- 1800 kcal/día (CH: 45-55%; Prot: 15-25%; Lip: 25-35%)			• LC: Sin cambios	
			Triglicéridos	• VLCK: Disminución del 36% con respecto a la medición basal • LC: Sin cambios	
			Colesterol total	• VLCK: Disminución del 7% con respecto a la medición basal • LC: Sin cambios	
			Urea	• Sin cambios	
			HbA1	• Sin cambios	
Pacientes diabético s, con obesidad (IMC 30- 35 kg/m ²) (n=89)		16 semanas	Peso corporal	• VLCK: Disminución del 16% con respecto al basal • LC: Disminución del 5.6% con respecto al basal	(30)
			Glucosa	• VLCK: Disminución del 20.4% con respecto al basal • LC: Disminución del 12.2% con respecto al basal	
			Cetonas	• VLCK: Aumento del >100% con respecto al basal • LC: Sin cambios	
			Triglicéridos	• VLCK: Disminución del 23.8% con respecto al basal • LC: Disminución del 11% con respecto al basal	
			Colesterol total	• VLCK: Disminución del 6.3% con respecto al basal • LC: Disminución del 4% con respecto al basal	
			HbA1c	• VLCK: Disminución del 13% con respecto al basal	

				<ul style="list-style-type: none"> • LC: Disminución del 6% con respecto al basal 	
Pacientes obesos con IMC >30 kg/m ² (n=45)		106 semanas	Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del 12.6% del peso corporal basal en los pacientes tratados con la VLCK y del 8% en los pacientes con LC 	(35)
Pacientes obesos con IMC >25 kg/m ² (n=30)	Dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCK): CH: 15%; Prot: 35-45%; Lip: 45-50%		Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del 4.72% del IMC 	(33)
			Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
Pacientes obesos con IMC >30 kg/m ² (n=12)	Dieta cetogénica: Restricción de azúcares al día <50 g/día, proteínas 80-100 g/día y 5 cucharadas de aceite de oliva/día	12 semanas	Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del 22% del peso corporal basal 	(29)
			Cetonas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento 100% 	
Pacientes obesos con IMC 30-50 kg/m ² (n=95)	Dieta cetogénica: CH: 42%; Prot: 36%; Lip: 45-18%, fibra: 4%	8 semanas	Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del 17% del peso corporal basal 	(32)
			Cetonas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de <100% durante las primeras semanas, pero al final del experimento están en valores basales 	

Obesos con falla renal leve (n=92)	Dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCK): CH: 20-50 g/día; Lípidos y proteínas 1-1.4 g/Kg	15 semanas	Peso corporal	• Disminución del 16.8% con respecto al basal	(28)
			Glucosa	• Disminución del 7.4% con respecto al basal	
			Triglicéridos	• Disminución del 34.4% con respecto al basal	
			Colesterol total	• Disminución del 10.8% con respecto al basal	
			HbA1c	• Disminución del 5.7% con respecto al basal	
			AST	• Sin cambio	
			ALT	• Sin cambio	
			Creatinina	• Sin cambio	
			Ácido úrico	• Disminución del 7.6% con respecto al basal	
			Masa grasa	• Disminución del 31.5% con respecto al basal	
			Masa muscular	• Disminución del 9% con respecto al basal	

IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glucosilada

1.8.3.2 EFECTO DE LA KD ROEDORES

A la fecha existen 13 estudios donde se evaluó el efecto de la dieta KD, en ratones normales (41-45), ratones obesos (46-48) y ratones diabéticos (49-53). En estos estudios la proporción de KD más utilizada fue contenido de carbohidratos 0.4%, proteínas 4.5% y lípidos 95.1%. Se encontró que en ratones normales el tratamiento nutricional con KD por 6-8 semanas produce una disminución del peso del 15 al 25% con respecto al grupo control alimentado con dieta estándar (SD) (41-45). Por otro lado, en ratones obesos en dos estudios se encontró que la KD no disminuye el peso corporal de los animales (46, 48). En contraste, en otro estudio se encontró que la KD disminuyó el peso corporal en aproximadamente el 10% con respecto al grupo control (47). Por otro lado, en ratones diabéticos se encontró que la KD produce un aumento de peso del 24-37% (50-52). Adicionalmente se observó que, en todas las condiciones, la KD disminuye los niveles de glucosa sérica entre un 25 y 77% con respecto al grupo control, dependiendo de la duración del tratamiento (41-43, 45, 46, 48-53). Además, se ha reportado que la disminución de glucosa sérica va acompañada de la disminución del porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en ratones diabéticos (49, 50, 53). Otro hallazgo relevante es que en ratones obesos y en ratones diabéticos se encontró una disminución de las concentraciones séricas de insulina del 21.4-91%, comparados con el grupo alimentado con dieta estándar (46, 48, 50) o con dieta alta en grasa (49, 53). También se ha reportado un aumento en las concentraciones séricas de triglicéridos de aproximadamente 55% en ratones normales (44) y diabéticos (51). Finalmente,

en ratones normales (41, 45) y obesos (46) se reportó un aumento de las concentraciones de cetonas (Tabla 7).

Tabla 7. Efecto de la KD en el peso corporal y parámetros bioquímicos de ratones normales, obesos y diabéticos

Especie/cepa/ género/ condición	Componentes de la dieta	Duración de la KD	Parámetros evaluados	Resultados	Ref.
Ratón, macho C57, DMT2 + HFD DMT2 + KD	<ul style="list-style-type: none"> • HFD: CH: 44.6% Prot: 22.3% Lip: 19.8% Otros: Fibra 5.5% • KD: CH: 0% Prot: 20% Lip: 70% Otros: Fibra 5.5% 	8 semanas	Peso corporal	<p>La KD produjo con respecto al grupo con DMT2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin cambio 	(53)
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 82.6% en los niveles de glucosa 	
			CTOG	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoró la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina 	
			ITT		
			HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 71.4% 	
			Insulina (péptido c)	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 46.6% 	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 65.5% 	
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 29.8% 	

			ALT	• ↑ del 113%	
			AST	• ↑ del 300	
			Creatinina	• ↑ del 115%	
			Consumo de alimento	• ↓ el consumo de alimento en el grupo con KD	
		6 semanas	Peso corporal	La KD produjo: • ↓ de 1 g de peso con respecto al basal	
			Glucosa	• ↓ del 77.8% en la [glucosa], con respecto al basal	
			CTOG	• ↓ de la tolerancia a la glucosa y de la resistencia a la insulina	
			ITT		
			HbA1c	• ↓ del 60% en los valores de HbA1c, con respecto al grupo control	
					(49)

			Insulina sérica	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 21.4% en la [insulina], con respecto al grupo control 	
			Consumo de alimento	El grupo tratado con KD consumió 54.5% menos calorías que el grupo control	
<p>Ratón, C57, macho db/db</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabético + dieta estándar (SD) <p>Diabético + KD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • KD: CH: 0% Prot: 10% Lip: 90% 	8 semanas	Peso corporal	<p>La KD produjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 24% con respecto al grupo tratado con SD 	(50)
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de 33.3% de la [glucosa] con respecto al grupo control 	
			Insulina sérica	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la [insulina] en un 50% con respecto al 	

				grupo tratado con SD	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 15% comparado con el grupo con SD 	
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 4% comparado con el grupo con SD 	
			Glucagón sérico	Sin cambio	
<p>Ratón, C57</p> <p>Normal + SD</p> <p>Normal + HFD</p> <p>Normal + KD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HFD: CH: 23.2% Prot: 23.9% Lip: 35% • KD: CH: 0.6% Prot: 15.3% Lip: 67.4% 	3 días		<p>La KD produjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin cambio 	
			Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambio 	
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 25% en la [glucosa], con respecto al grupo alimentado con SD y HFD 	
			Insulina sérica	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 50% en la [insulina], con respecto al grupo alimentado con HFD 	
					(41)

			Triglicéridos	Sin cambio	
			Colesterol total		
			Cetonas	<ul style="list-style-type: none"> ↑ del 71% con respecto a los grupos tratados con SD y HFD 	
			Consumo de alimento	<ul style="list-style-type: none"> ↑ del 25% en el consumo de alimento con respecto al grupo tratado con SD 	
<p>Ratón, macho C57,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal + SD • Normal + KD 	<ul style="list-style-type: none"> • KD: CH: 1.8% Prot: 4.7% Lip: 93.4% 	4 semanas	Peso corporal	<p>La KD produjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 21% del peso corporal 	
			Consumo de alimento	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 50% del consumo de alimento con respecto al grupo alimentado con SD 	(42)

			Masa magra	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 28.2% de la masa magra 	
			Masa grasa	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 24% de la masa grasa 	
Ratón, Akita, macho Diabéticos + SD Diabéticos + KD	<ul style="list-style-type: none"> • KD: CH: 16% Prot: 40% Lip: 44% 	7 semanas	Peso corporal	La KD produjo: <ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 36.8% del peso corporal 	(51)
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 50% de la [glucosa] en comparación con el grupo tratado con SD 	
			HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 40% en comparación con grupo tratado con SD 	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 55% en comparación con el grupo control 	
			Consumo de alimento	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 20% en el consumo de alimento en 	

				comparación con el grupo control	
<p>Ratón, macho C57,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal + SD • Normal + KD 	<ul style="list-style-type: none"> • KD: CH: 0.4% Prot: 4.5% Lip: 95.1% 	<p>5 semanas</p>		<p>La KD produjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 15% 	<p>(43)</p>
			Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 37.4% con respecto al grupo control 	
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 50% con respecto al grupo control 	
			Insulina sérica	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 22.7% con respecto al grupo control 	
			Glucagón	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 300% con respecto al grupo control 	
			ALT	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
			AST	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
Masa magra	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 				

			Masa grasa	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 39% de la masa grasa 	
<p>Ratón, macho C57,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal + SD • Normal + KD 		22 semanas	Peso corporal	<p>La KD produjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ de 5 g de peso en las primeras 4 semanas del experimento, posterior a esto, la ganancia de peso fue igual al grupo control 	
			CTOG	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ la tolerancia a la glucosa a partir de la semana 12 	
			ITT	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 52.5% con respecto al grupo control 	
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 52.4% con respecto al grupo control 	

(44)

			ALT	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 157.5% con respecto al grupo control 	
			AST	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 74% con respecto al grupo control 	
<p>Ratón, C57, macho ob/ob</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obeso + SD • Obeso + KD 		8.3 semanas	Peso corporal	<p>La KD produjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 31% con respecto al grupo diabético tratado con SD 	
			Insulina sérica	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 27.5% con respecto al control 	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 14% con respecto al control 	
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 7% con respecto al control 	

(46)

			Glucagón	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 25% con respecto al control 	
			Beta-Hidroxi butirato	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 50% con respecto al control 	
<p>Ratón, C57, macho ob/ob</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obeso + SD • Obeso + KD 		12 semanas	Peso corporal	<p>La KD produjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 10% con respecto al grupo de SD 	(47)
			Consumo de alimento	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 25% con respecto al control de SD 	
			Triglicéridos hepáticos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ 700% con respecto al control de SD 	
<p>Ratón, C57, Hembra ob/ob</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obeso + SD • Obeso + KD 	<ul style="list-style-type: none"> • KD: CH: 3.2% Prot: 8.4% Lip: 78.8% Otros: Fibra 5% 	7 semanas	Peso corporal	<p>La KD produjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ningún cambio 	(48)
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios 	
			Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 91% con respecto al 	

				grupo control	
Ratón, macho CD1, <ul style="list-style-type: none"> • Normal + SD • Normal + KD 	<ul style="list-style-type: none"> • KD: CH: 0.73% Prot: 8.3% Lip: 73.9% 	2 semanas	Peso corporal	La KD produjo: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 25% con respecto al basal 	(45)
			Glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 70% con respecto al grupo control 	
			Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 91% con respecto al grupo control 	
			Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ del 13% con respecto al grupo control 	
			Cetonas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ del >1000% con respecto al grupo control 	
Ratón, macho C57, db/db <ul style="list-style-type: none"> • Diabético + SD 	<ul style="list-style-type: none"> • KD: CH: 5% Prot: 8% Lip: 87% 	8 semanas	Peso corporal	La KD produjo: <ul style="list-style-type: none"> • ↑ del 37% con 	(52)

Diabético + KD				respecto al grupo diabético tratado con SD	
				Glucosa	

SD: dieta estándar; HFD: dieta alta en grasas.

CAPITULO 2

2.1 JUSTIFICACIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica no trasmisible que genera diversos problemas de salud a nivel global, esto debido a la alta prevalencia en el mundo. De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS), la obesidad es una de las enfermedades crónicas no transmisibles que genera diversos problemas de salud a nivel global provocando riesgo para padecer otras enfermedades crónicas no transmisibles como la Diabetes Mellitus tipo 2 o la hipertensión. Por ello es indispensable tener un tratamiento que sea efectivo para prevenir y tratar esta patología. Con base en los estudios anteriores, el uso de la dieta cetogénica es un tratamiento que aporta grandes beneficios para perder peso de manera efectiva, ayudando en la regulación del metabolismo de carbohidratos, disminuyendo la secreción de insulina y usando como sustrato a los cuerpos cetónicos, llevando a la disminución de niveles de lípidos en el cuerpo y contrarrestando los síntomas de la obesidad. Sin embargo, la evidencia que soporta los beneficios y efectos deletéreos de la dieta cetogénica en individuos obesos y diabéticos es controvertida. Con base en lo anterior en el presente proyecto se evaluará el efecto de una dieta cetogénica en ratones obesos y en ratones con DMT2.

CAPITULO 3

3.1 HIPÓTESIS

La dieta cetogénica disminuirá el peso corporal y el IMC en ratones obesos o con DMT2 y mejorará los parámetros bioquímicos en sangre (glucosa, colesterol total y triglicéridos)

CAPITULO 4

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la aceptación y el efecto de la dieta cetogénica en el peso corporal y parámetros bioquímicos de ratones obesos y con diabetes mellitus tipo II

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Evaluar la aceptación de una dieta cetogénica preparada en una proporción 1:1:1 de carbohidratos, lípidos y proteínas en ratones C57 obesos o con DMT2.
2. Evaluar el efecto de la dieta cetogénica en el peso corporal y el IMC de ratones C57 obesos o con DMT2.
3. Evaluar el efecto de la dieta cetogénica en los niveles de glucosa, colesterol total y triglicéridos en ratones C57 obesos o con DMT2.
4. Evaluar el efecto de la dieta cetogénica en la tolerancia a la glucosa en ratones C57 con DMT2.
5. Determinar el efecto de la dieta cetogénica en el peso de grasa corporal y el peso de órganos como hígado, páncreas y riñón.

CAPÍTULO 5

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 ANIMALES.

Se utilizaron ratones hembra de la cepa C57BL/6J con un peso corporal de 20 g previo al inicio del experimento. Los animales se mantuvieron con libre acceso al agua y alimento, en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. Todos los experimentos se realizaron bajo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana para el cuidado y manejo de animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999) (54). El protocolo se sometió a evaluación por el comité para el cuidado y uso de animales de la Facultad de Medicina de la UAEM (CCUAL-FM-UAEM). Al finalizar los ensayos los ratones fueron perfundidos por vía intracardiaca para la obtención de los tejidos.

5.2 FÁRMACOS Y SUSTANCIAS

Para la inducción a diabetes mellitus tipo 2 se utilizó estreptozotocina (Sigma-Aldrich No. Lote WXBC874V). Para la prueba de tolerancia a la glucosa oral se utilizó sacarosa comercial. Para realizar la perfusión por vía intracardiaca se utilizó formaldehído al 4% (J.T. Baker No. Lote V22C13).

5.3 INDUCCIÓN DE LA OBESIDAD

Para la inducción de la obesidad se formaron dos grupos de ratones de la cepa C57BL/6J. El primer grupo que nos sirvió como control recibió dieta estándar (Tabla 8) equivalente a 4.09 Kcal/Kg (Rodent Diet® 5001) y agua de beber *ad libitum*.

Tabla 8. Composición de la dieta comercial Lab Diet 5001

Alimento de roedor (Equivalente a 4.09 Kcal/g)	
Contenido	Calorías (%)
Proteína	28.50
Grasas (extractos)	13.49
Carbohidratos	57.99

Por otro lado, el segundo grupo fue alimentado con una dieta de cafetería equivalente a 8.24 Kcal/g. La dieta de cafetería está compuesta por alimentos procesados ricos en grasas y carbohidratos. Los ratones recibieron cada día de la semana diferentes alimentos de la dieta de cafetería, que son pesados, con base en el siguiente menú semanal (Tabla 9). Los ratones recibieron los componentes de la dieta de cafetería durante un periodo de 32 semanas.

5.4 INDUCCIÓN DE DMT2

Para la inducción de diabetes mellitus tipo 2, se utilizaron ratones hembra de la cepa C57BL/6J de 8 semanas, que fueron alimentados por un periodo de 8 semanas con dieta de cafetería, siguiendo el protocolo antes mencionado. Con esto se buscó que los ratones tengan una ganancia de 10 g de peso corporal con respecto al valor inicial. Transcurrido este tiempo los ratones recibieron cuatro inyecciones consecutivas de STZ a una dosis de 30 mg/Kg (i.p., una inyección por día). Posteriormente estos ratones continuaron siendo alimentados con la dieta de cafetería durante 24 semanas más, culminando con un total de 32 semanas de dieta

de cafetería. Cabe destacar que los animales que fueron considerados como diabéticos mostraron glucosas casuales arriba de 200 mg/dL, tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina a las 24 semanas post-STZ.

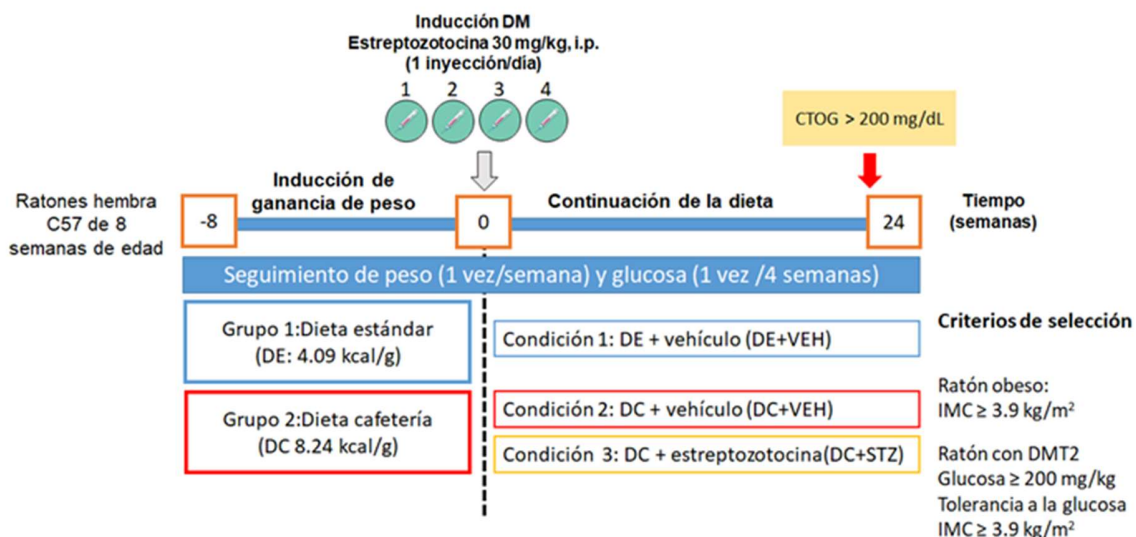


Figura 2. Inducción a diabetes mellitus tipo II por medio de la dieta de cafetería.

Tabla 9. Composición del menú semanal de la dieta de cafetería

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes/sábado/Domingo
Jamón de pavo FUD®	Salchicha de pavo FUD®	Jamón de pavo FUD®	Salchicha de pavo FUD®	Salchicha de pavo FUD®
Chocolate Carlos V®	Papas fritas Sabritas®	Crema de avellana Nutella®	Chocolate Carlos V®	Papas fritas Sabritas®

Ruffles queso Sabritas®	Ruffles queso Sabritas®	Ruffles queso Sabritas®		Galletas Oreo®
Pallets LabDiet®	Pallets LabDiet®	Pallets LabDiet®	Pallets LabDiet®	Pallets LabDiet®
Malvavisco Great Value®	Galletas Oreo®			Malvavisco Great Value®
(Refresco de naranja/Agua purificada) Mirinda® /Ciel®	(Refresco de naranja/Agua purificada) Mirinda® /Ciel®	(Refresco de naranja/Agua purificada) Mirinda® /Ciel®	(Refresco de cola/Agua purificada) Coca-Cola®/ Ciel®	(Refresco de cola/Agua purificada) Coca-Cola®/ Ciel®

5.5 SEGUIMIENTO DE PESO CORPORAL E IMC

Para confirmar que los ratones tuvieron una ganancia de peso, se realizó un monitoreo del peso corporal de los ratones una vez por semana. Para ello se utilizó una balanza granataria modelo scout pro SP601 marca OHAUS con capacidad de 300 g, y se pesaron a los ratones previo a la colocación de la dieta de cafetería. El IMC se calculó por medio de una razón matemática que divide el peso corporal del ratón entre la superficie corporal. Para obtener la superficie corporal se utilizó la fórmula de Dubois que multiplica al peso corporal del ratón elevado al factor 0.425

multiplicando la longitud nariz-ano y elevándola al factor 0.725. Para obtener la longitud nariz-ano primero se anestesió a los ratones con isoflurano a una concentración del 3%, posterior a la anestesia se colocó al ratón en posición supina, estirándolo ligeramente y se tomó desde la parte distal del ano del ratón hasta la punta de la nariz con ayuda de un Vernier digital de marca General Ultratech de 150 mm.

5.6 SEGUIMIENTO DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE

Se realizó un seguimiento de la glucosa en sangre con la finalidad de detectar y confirmar el desarrollo de hiperglucemia que es una de las características principales de la DM, para ello se realizó la medición de glucosa en sangre 1 vez por semana durante las 32 semanas del experimento. En donde se realizó un corte de 1 mm de la punta de la cola del ratón y por medio del glucómetro comercial (ACCU-CHEK® Performa, Roche), se colocó la segunda gota de sangre para su medición, siendo la primera gota desechada.

5.7 CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (CTOG)

Se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa para determinar si los ratones desarrollaban tolerancia a la glucosa, esto se realizó a la semana 4 y 24 post-administración de la STZ. Previo al experimento se colocaron a los ratones en ayuno de 12 horas con acceso libre al agua. Posterior a este tiempo de ayuno se realizó la medición de la glucosa basal, después se realizó la administración por vía oral de una carga de sacarosa (al 2 g/Kg). Luego de que se realizó la administración se midió la glucosa en sangre durante los minutos 15, 30, 60 y 120.

5.8 SEGUIMIENTO DE LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS EN SANGRE

Se realizó el seguimiento de los niveles de triglicéridos en sangre con el objetivo de determinar la presencia de triglicéridos elevados en los ratones. Los ratones se colocaron con un ayuno previo de 12 horas con acceso libre al agua. Una vez transcurrido este lapso, se obtuvo una gota de sangre de la cola del ratón realizando un pequeño corte de 1 mm, siendo la primera gota desechada y utilizamos la segunda gota de sangre para su medición por medio del equipo ACCUTREND® PLUS.

5.9 EVALUACIÓN DE LA ORINA EN RATONES

Con la finalidad de determinar los agentes urinarios (cuerpos cetónicos, proteínas, glucosa y pH) se evaluó la orina de los ratones por medio del URITEST que consistió en colocar la orina obtenida de los ratones en tiras reactivas. La recolección de orina se realizó por medio de una micropipeta de 300 uL posterior a la recolección se colocaron gotas de la orina en las tiras reactivas y se dejó reposar 60 segundos, una vez transcurrido el tiempo se utilizó el lector SpinReact U120 para su evaluación e interpretación.

5.10 PESAJE DE ORGANOS Y GRASA VISCERAL

Se realizó el pesaje de los órganos de los animales (Bazo, hígado y riñones) y de la grasa visceral (grasa mesentérica, omental y perirrenal), con la finalidad de evaluar diferencias de peso entre órganos debido a los tratamientos y el aumento o disminución de la grasa visceral de los ratones. Se realizó la perfusión intracardiaca para la obtención de los órganos. Esto consistió en realizar un pequeño corte a la

aurícula izquierda e introducir solución PBS la cual desplazó la sangre del ratón y por medio de un corte en la aurícula derecha para vaciar el contenido sanguíneo, posteriormente se introdujo formaldehído al 4% con la finalidad de conservar los órganos obtenidos. Luego de que se realizó la perfusión intracardiaca se prosiguió a la obtención de los órganos para su pesaje.

5.11 PAN CETOGÉNICO PROPORCIÓN 1:1:1

Se elaboró un pan cetogénico con la relación 1:1:1 de carbohidratos, proteínas y lípidos, para su uso como tratamiento para ratones con obesidad y ratones con DMT2, la proporción es con base a los gramos de cada macronutriente como se observa en la Tabla 10.

Tabla 10. Cuadro dieto sintético del pan cetogénico

Macronutriente	Gramos	Kcal
Carbohidratos	1	4 kcal
Proteínas	1	4 kcal
Lípidos	1	9 kcal

Debido a que las kcal de los lípidos otorgan 9 kcal por 1 gramo, resulta ser el macronutriente de mayor proporción. Para la elaboración del pan cetogénico 1:1:1 se utilizaron 100 g de cada macronutriente.

Tabla 11. Cuadro dieto sintético del pan cetogénico en 100 g de cada nutriente

Macronutriente	Gramos	Kcal
Carbohidratos	100	400
Proteínas	100	400
Lípidos	100	900
Total	300	1700

Los ingredientes que se utilizaron se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Ingredientes del pan cetogénico 1:1:1

Ingrediente	Cantidad
Aceite de olivo	50 mL
Espinaca cruda	240 g
Betabel	129 g
Huevo	6 piezas
Queso panela	200 g
Harina de trigo	100 g

Para el cálculo dietético se utilizó como referencia al sistema mexicano de alimentos (SMAE) y se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13. Tabla de ingredientes del pan cetogénico 1:1:1

Alimento	Porciones	Cantidad	Carbohidratos	Proteínas	lípidos
Huevo	6	1 pieza	0	42	30
Aceite de olivo	10	5 ml	0	0	50
Betabel	3	43 g	12	6	0
Queso	5	200 g	0	35	15
Espinacas	2	120 g	8	4	0
Harina	5	100 g	75	10	0

5.12 DISEÑO EXPERIMENTAL

Se aplicó un tratamiento nutricional basado en la dieta cetogénica 1:1:1 para evaluar la aceptación y efectos en el peso corporal y los parámetros bioquímicos (niveles de glucosa en sangre y niveles de triglicéridos en sangre) de los ratones naïve,

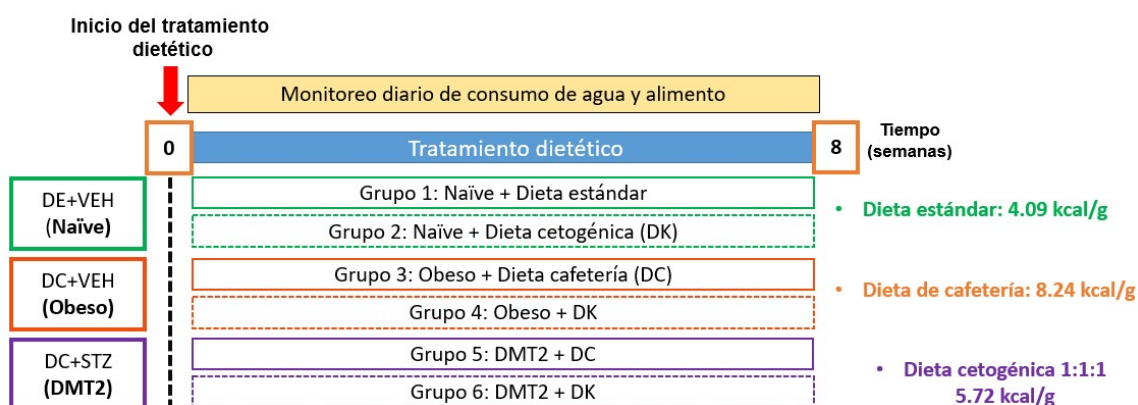


Figura 3 Diseño experimental de la dieta cetogénica 1:1:1

obesos y con DMT2, el tratamiento tuvo una duración de 8 semanas, y se describe en la Figura 3.

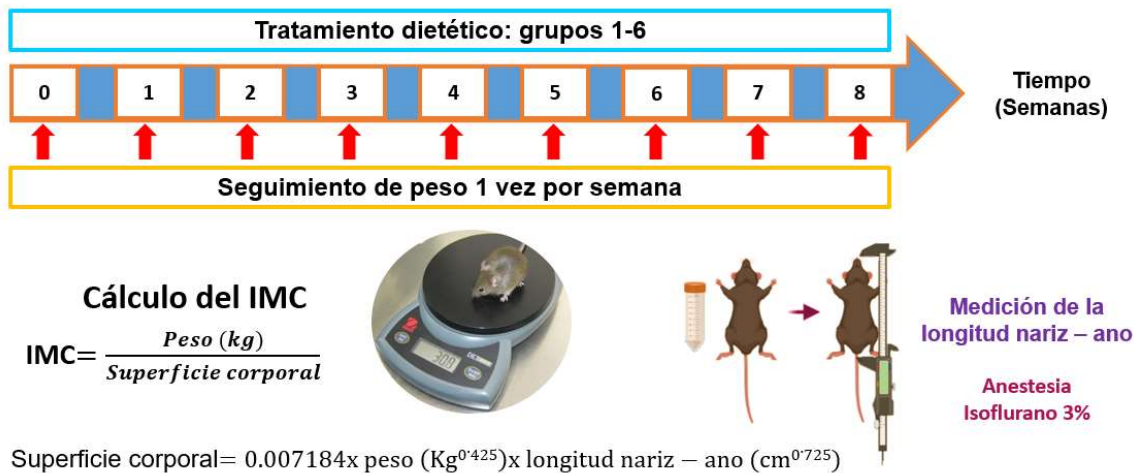


Figura 4. Seguimiento de peso corporal e IMC

Posterior a la inducción de los ratones a un estado de obesidad y de DMT2 se procedió a tomar las mediciones basales de los ratones (peso corporal, IMC, glucosa, triglicéridos y CTOG). Una vez que se tomaron estas mediciones se inició el tratamiento dietético, que constó de otorgar 15 g de dieta cetogénica por ratón a los grupos de tratamiento (Naïve + DK, Obeso + DK, DMT2 + DK) y a los grupos restantes se les otorgó su misma dieta (DE y DC). Se realizó un seguimiento de

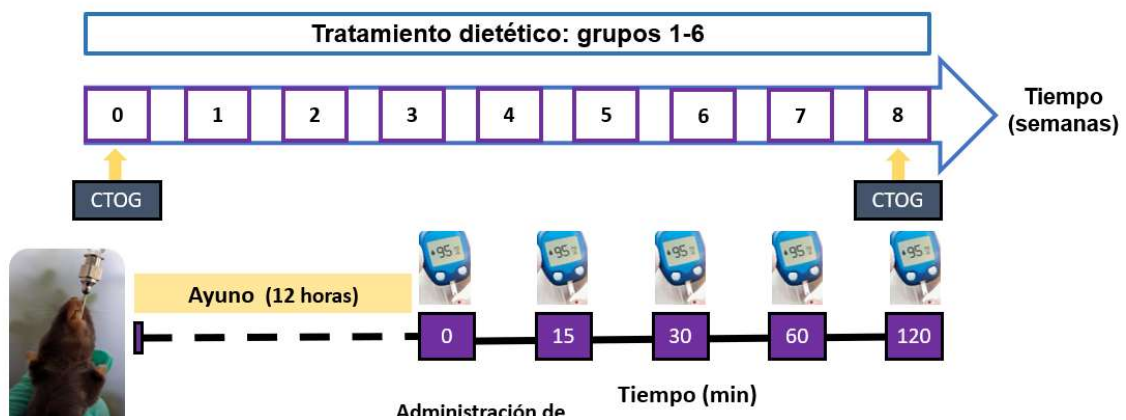


Figura 5. Diseño experimental de la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG)

consumo de agua y alimento durante las 8 semanas de tratamiento. También se llevó a cabo el seguimiento del peso corporal y el IMC de los ratones. Se realizó la medición una vez por semana durante las 8 semanas de tratamiento.



Figura 6. Seguimiento de los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre

La medición de los parámetros bioquímicos se realizó dependiendo su parámetro. Para la medición de los niveles de glucosa se obtuvo una vez por semana durante las 8 semanas de tratamiento. La medición de los niveles de triglicéridos se realizó a la semana 0, 3 y 8 del tratamiento. Se evaluó la tolerancia a la glucosa por medio de la CTOG, se utilizó la CTOG final de la inducción de los ratones a obesidad y DMT2 como medición basal, posterior a las 8 semanas del tratamiento se realizó la CTOG que es nuestra medición final.

Al finalizar el tratamiento se consiguieron los órganos y la grasa visceral de los ratones para su pesaje. A los ratones se les realizó la perfusión intracardiaca para conservar mejor sus órganos. Una vez que se realizó la perfusión se extrajeron los órganos (bazo, hígado y riñones) y grasa visceral para su pesaje.

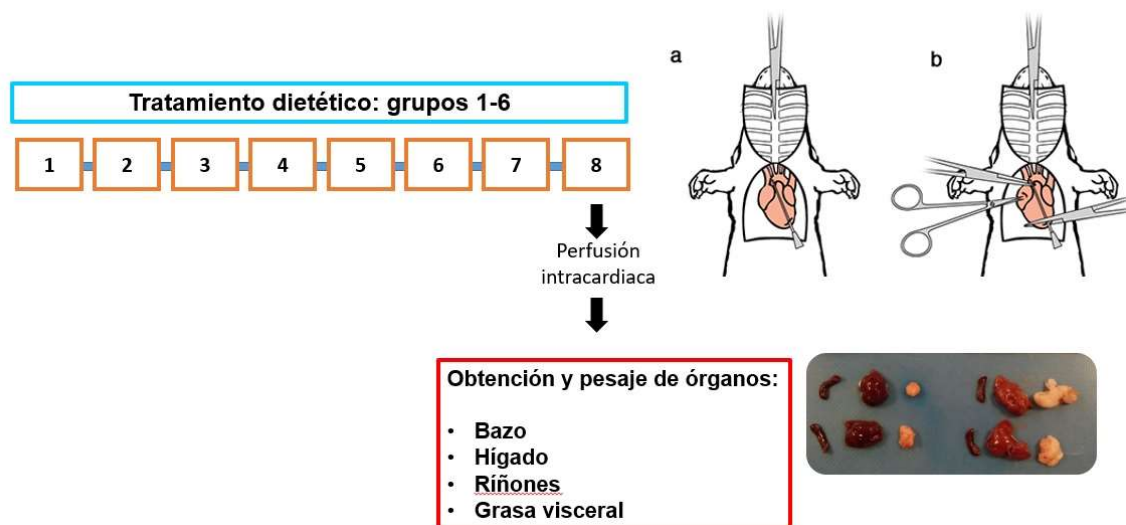


Figura 7. Obtención de órganos por medio de la perfusión intracardiaca, al finalizar el proceso, se realizó el pesaje (bazo, hígado, riñones y grasa visceral)

5.13 RECETA DEL PAN CETOGÉNICO

La elaboración del pan cetogénico se llevó a cabo una vez por semana, en donde se licuaron los ingredientes (espinaca, queso panela, betabel y aceite de olivo), posterior a eso los huevos se dividieron claras y yemas y se montaron por separado. La mezcla se colocó con las claras y se mezclaron, después se colocaron las yemas y se mezclaron agregando la harina. Luego se colocó en el horno a 250°C durante 45 min y después se retiró del horno y se desmontó, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dividió para su distribución, manteniéndolo en el refrigerador.

5.14 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados se expresaron como la media de 10 animales \pm el error estándar de la media (SEM). El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc.).

Para determinar las diferencias estadísticas del consumo de alimento y agua (Naïve, Obeso y DMT2) se realizó un análisis ANOVA de dos vías, seguido de post-prueba Tukey o Bonferroni.

Posteriormente para el análisis de las diferencias de peso corporal se utilizaron las pruebas t-student entre los grupos Naïve + DE contra Naïve + DK, Obeso + DC contra Obeso + DK, DMT2 + DC contra DMT2 + DK y la prueba Tukey. Para el análisis del área bajo la curva (ABC) de la CTOG de igual forma se realizó un análisis ANOVA de dos vías, seguido de post-prueba Tukey.

Para determinar las diferencias de las mediciones de triglicéridos y glucosa se aplicó análisis de ANOVA de dos vías seguido de la post-prueba de Bonferroni.

Por último, para el análisis de las diferencias de los órganos y grasa visceral de igual forma se utilizó un análisis ANOVA de dos vías seguido de la post-prueba Tukey.

CAPITULO 6

6.1 RESULTADOS

6.1.1 EVALUACIÓN DE LA ACEPTACIÓN DE LA DIETA CETOGÉNICA 1:1:1

Con la finalidad de observar la aceptación de la dieta cetogénica 1:1:1, se obtuvieron los datos del consumo de alimento, agua o refresco y kcal de los ratones en sus distintas condiciones experimentales (naïve, obeso y DMT2). En la Figura 8A se muestra el consumo de alimento de los ratones, donde los ratones naïve tuvieron un consumo entre 2.95 ± 0.16 a 3.16 ± 0.14 g por ratón mientras que los ratones obesos consumieron entre 5.67 ± 0.47 a 5.89 ± 0.29 g y los ratones diabéticos consumieron $4.79 \pm .0.62$ a 5.87 ± 0.18 . Por otra parte, los ratones en tratamiento cetogénico naïve tuvieron un consumo de 11.66 ± 0.84 a 9.64 ± 0.51 g. Los ratones obesos con tratamiento tuvieron un consumo de 9.48 ± 0.53 a 10.31 ± 0.64 g mientras que los ratones diabéticos su consumo fue de 8.37 ± 0.91 a 10.13 ± 1.15 g. La comparación entre los grupos de la Figura 8B muestra una diferencia estadísticamente significativa en las diferentes condiciones comparando el tipo de dieta contra el tratamiento DK ($p=0.0001$, $p=0.0480$, $p=0.0168$), se observó que la DK fue 200% mayor en los consumos de alimento de los ratones naïve, mientras que en los ratones obesos se observó un 75% más de consumo y en los ratones diabéticos, su consumo fue 72% mayor.

El consumo de agua o refresco representados en la Figura 8C, indican ingesta de 4.97 ± 0.32 a 5.31 ± 0.45 mL de agua en los ratones naïve, mientras que los ratones obesos consumieron alrededor de 12.56 ± 2.75 a 10.5 ± 1.66 mL de refresco y los

ratones diabéticos consumieron de 14.11 ± 1.56 a 11.64 ± 1.43 mL. Mientras que los ratones con tratamiento naïve tuvieron un consumo de 2.25 ± 0.5 a 1.41 ± 0.24 mL, los ratones obesos consumieron de 1.48 ± 0.61 a 0.95 ± 0.05 y los ratones diabéticos de 1.60 ± 0.95 a 0.84 ± 0.17 mL. Las diferencias estadísticas se muestran en la Figura 8D, donde el consumo de agua de los ratones naïve tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0001$) y el consumo de refresco fue 276% mayor que el consumo de agua. En los ratones obesos se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0042$) y fue 1000% mayor el consumo de refresco que el agua y en los ratones diabéticos el consumo de refresco fue 1285% mayor en comparación al consumo de agua ($p=0.0003$).

En la Figura 8E se observa el consumo de kcal de los ratones y se muestra que los ratones naïve consumieron de 12.97 ± 0.92 a 13.81 ± 0.70 kcal, mientras que los ratones obesos consumieron de 21.62 ± 1.81 a 20.55 ± 2.26 kcal y los ratones diabéticos de 17.78 ± 2.69 a 21.13 ± 1.32 kcal. Sin embargo, los ratones en tratamiento con DK naïve consumieron de 53.04 ± 3.92 a 44.02 ± 2.72 kcal. Los ratones obesos consumieron de 53.94 ± 3.0 a 58.67 ± 3.62 y los ratones diabéticos consumieron de 47.61 ± 5.18 a 57.67 ± 6.52 . En la Figura 8F se muestra una diferencia estadísticamente significativa con los ratones naïve ($p=0.0001$), donde el consumo fue 218% mayor en los ratones con tratamiento DK, en los ratones obesos también se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0048$) donde fue 185% mayor con tratamiento DK, y los ratones diabéticos se también se apreció una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0017$) en donde el consumo de las kcal fue 172% mayor.

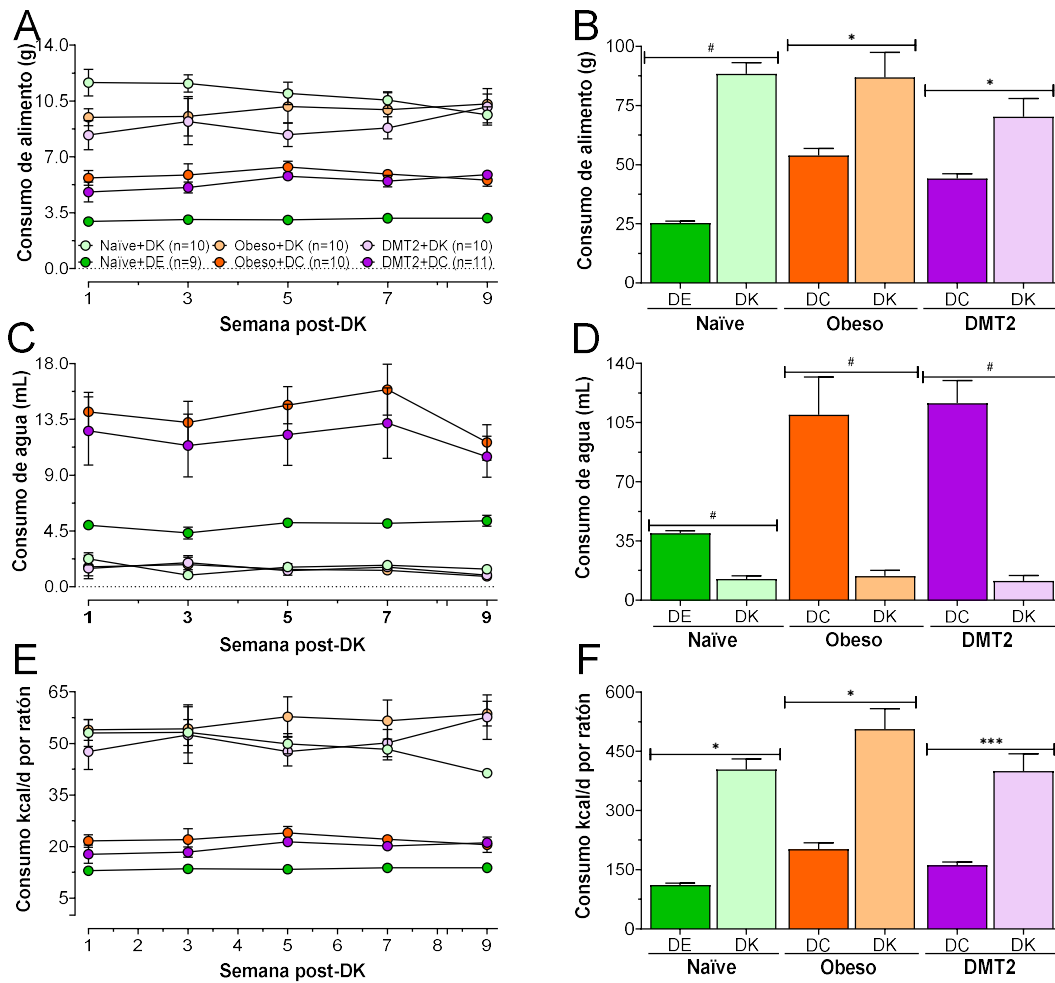


Figura 8. Consumo de alimento, agua y kcal de los ratones en condición naïve, obeso y DMT2. A) Curso temporal del consumo de alimento en g. B) AUC entre los diferentes grupos de tratamiento del consumo de alimento. C) Curso temporal del consumo de agua y refresco en mL de las diferentes condiciones. D) AUC del consumo de agua y refresco entre cada condición contra su control. E) Curso temporal del consumo de las kcal entre las diferentes condiciones. F) AUC del consumo de kcal entre las diferentes condiciones.

6.1.2 EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO E IMC

Se evaluó el peso corporal y el IMC de los ratones en las diferentes condiciones. En la Figura 9A se observa que los ratones naïve mantuvieron un peso promedio de 28.39 ± 0.95 al inicio del tratamiento y un promedio de 28.87 ± 0.86 g al final del experimento, mientras que los ratones naïve con tratamiento DK tuvieron un peso corporal de 25.89 ± 0.81 al inicio y 39.83 ± 1.9 g. En la Figura 9B se compara ambos grupos y se observa que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre el AUC del peso corporal de los ratones en la condición naïve en comparación con los ratones naïve con DK ($p=0.0628$). Los ratones obesos mantuvieron un peso corporal de 52.28 ± 1.3 a 55.88 ± 1.87 g mientras que los ratones con tratamiento DK tuvieron un peso de 53.42 ± 1.77 g a 61.69 ± 2.92 g. Sin embargo, se observó que no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.1229$) entre los ratones obesos en comparación con su tratamiento DK. Por parte de los ratones diabéticos tuvieron un peso corporal de 44.89 ± 2.22 a 49.40 ± 2.47 g mientras que los ratones con tratamiento DK tuvieron un peso de 44.50 ± 1.56 g a 50.33 ± 3.04 g. Al comparar ambos grupos se observó que no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.8877$).

En la Figura 9C se muestra el IMC representado en g/cm^2 , previo al tratamiento (tiempo 0), durante el tratamiento (tiempo 3) y posterior al tratamiento (tiempo 8) donde los ratones naïve tuvieron un valor de 3.54 ± 0.05 de IMC, mientras que los ratones naïve con DK su IMC fue de 3.37 ± 0.05 , sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.2272$) en el tiempo 0. Los ratones obesos tuvieron un IMC de 4.84

± 0.06 en comparación con los ratones en tratamiento con DK que tuvieron un IMC de 4.91 ± 0.08 lo cual no fue estadísticamente significativo ($p= 0.9864$) previo al tratamiento, y los ratones diabéticos tuvieron un IMC de 4.45 ± 0.10 mientras que los ratones diabéticos con tratamiento DK su IMC fue de 4.5 ± 0.07 y tampoco es estadísticamente significativo ($p=0.9977$) previo al tratamiento. En el tiempo 4, el IMC de los ratones naïve fue de 3.56 ± 0.06 mientras que los ratones con tratamiento con DK tuvieron un valor de 3.74 ± 0.10 , sin presentar ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p=0.653$). Los ratones obesos tuvieron un IMC de 4.94 ± 0.07 mientras que los ratones obesos con tratamiento tuvieron un IMC de 5.16 ± 0.10 pero no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.5108$) al compararlos entre ellos. En los ratones diabéticos el IMC fue de 4.50 ± 0.11 mientras que los ratones con DK fue de 4.58 ± 0.16 y no son diferentes estadísticamente ($p=0.9977$) entre sí. Para el tiempo 8, el IMC de los ratones naïve fue de 3.54 ± 0.06 mientras que los ratones naïve con tratamiento con DK fue de 4.19 ± 0.09 , siendo estadísticamente significativo ($p=0.0004$), siendo mayor el valor de los ratones naïve con DK. Por otra parte, los ratones obesos tuvieron un IMC de 5.00 ± 0.07 en comparación con los ratones con tratamiento con DK que tuvieron un valor de 5.24 ± 0.12 de IMC sin presentar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.4958$). Por otra parte, los ratones diabéticos tuvieron un IMC de 4.66 ± 0.11 en comparación con los ratones con tratamiento con DK, que tuvieron un valor de 4.76 ± 0.15 , y no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.9949$) entre ellos.

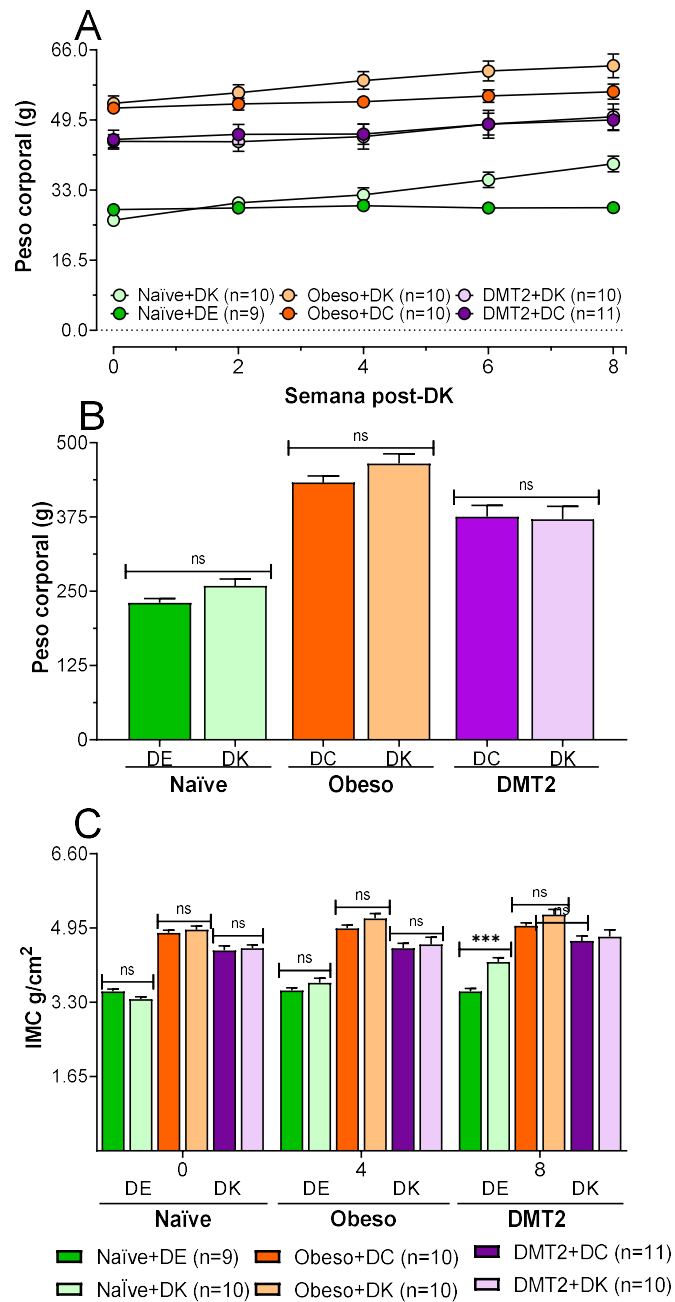


Figura 9. Peso corporal e IMC de los ratones en las diferentes condiciones. A) Peso corporal expresado en g. B) AUC del peso corporal de los ratones en las diferentes condiciones. C) IMC de los ratones en las diferentes condiciones de la semana 0, 4 y 8 de su tratamiento.

6.1.3 EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LOS NIVELES DE GLUCOSA Y TRIGLICÉRIDOS EN RATONES C57 NAÏVE, OBESO Y DMT2

Para evaluar el efecto de la DK en los parámetros bioquímicos (glucosa y triglicéridos) se obtuvieron las mediciones de glucosa en sangre de los ratones en las diferentes condiciones. En la Figura 10A se observa que los ratones naïve tuvieron niveles de glucosa en sangre de 100 ± 7.1 mg/dL al inicio y 111 ± 4.54 mg/dL al final del experimento, mientras que los ratones con tratamiento DK subieron de 111.9 ± 6.13 mg/dL hasta 150.2 ± 4.32 mg/dL. Comparando ambos grupos se observa en la Figura 10B que hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0031$), siendo un 22% más elevados en los ratones con tratamiento DK que los grupos control. Los ratones obesos tuvieron niveles de 177.4 ± 14.3 mg/dL a 153.9 ± 9.56 mg/dL durante las dos semanas de tratamiento, mientras que los ratones con DK tuvieron concentraciones de 151.1 ± 11.63 a 125.1 ± 7.19 mg/dL. La comparación entre estos grupos muestra que sí existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0006$), disminuyendo 18.7% en los ratones obesos con DK. En los ratones diabéticos la concentración de glucosa fue de 192.64 ± 13.95 mg/dL a 188.45 ± 11.58 mg/dL, mientras que los ratones con DK tuvieron niveles de 153.2 ± 6 mg/dL a 155.9 ± 4.46 mg/dL. Al comparar ambos grupos se observa que los ratones con DK presentan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0168$), siendo 17% menor los niveles de concentración de glucosa en sangre.

En la Figura 10C se observan la concentración de triglicéridos en 3 diferentes tiempos: previo al tratamiento (tiempo 0), durante el tratamiento (tiempo 4) y posterior al tratamiento (tiempo 8). Los ratones naïve tuvieron niveles de triglicéridos de 103.56 ± 3.75 mg/dL y los ratones naïve con DK sus niveles fueron de 117.7 ± 5.68 mg/dL al tiempo 0, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.3471$). En los ratones obesos, los niveles de triglicéridos fueron de 217.6 ± 12.35 mg/dL y en los ratones obesos con DK fueron 227.9 ± 17.67 mg/dL, tampoco son diferentes estadísticamente ($p=0.9963$). Los ratones diabéticos tuvieron de 184.73 ± 10.46 mg/dL mientras que los ratones diabéticos con DK sus niveles de triglicéridos fueron de 185.5 ± 12.12 mg/dL, lo que tampoco muestra diferencia estadísticamente significativa ($p=0.9999$) al tiempo 0.

Durante el tratamiento se obtuvieron los niveles de concentración de triglicéridos con la finalidad de comparar si existía algún cambio y se observó que en los ratones naïve los niveles de concentración de triglicéridos fueron de 95.33 ± 4.57 mg/dL y en los ratones naïve con DK sus niveles fueron de 156.1 ± 12.64 mg/dL, siendo 63% mayor los niveles de triglicéridos con DK lo cual representa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0081$). Los ratones obesos presentaron niveles de 180.6 ± 16.91 mg/dL mientras que los ratones obesos con DK su concentración fue de 223.4 ± 19.18 mg/dL. Aunque hubo un aumento, el análisis no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.5645$). Los ratones diabéticos presentaron niveles de 154.27 ± 13.76 mg/dL mientras que los ratones diabéticos con DK fueron de 206.9 ± 27.58 mg/dL, sin presentar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.5497$). Al finalizar el tratamiento (tiempo 8), los ratones naïve

presentaron niveles de concentración de triglicéridos de 85.22 ± 4.31 mg/dL mientras que en los ratones con DK sus valores fueron de 133.5 ± 6.59 mg/dL, siendo 56% mayor los niveles con DK y el análisis mostró que sí fueron estadísticamente significativos ($p=0.0002$). Los ratones obesos tuvieron niveles de 192.1 ± 12.21 mg/dL y en los ratones obesos con DK la concentración fue de 231.2 ± 15.6 mg/dL, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.3952$). Los ratones diabéticos presentaron niveles de 162.27 ± 10.35 mg/dL, mientras que los ratones diabéticos con DK fueron de 218.3 ± 13.35 mg/dL, siendo 34% mayor los niveles de concentración de triglicéridos de los ratones con DK, lo que representa diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0389$).

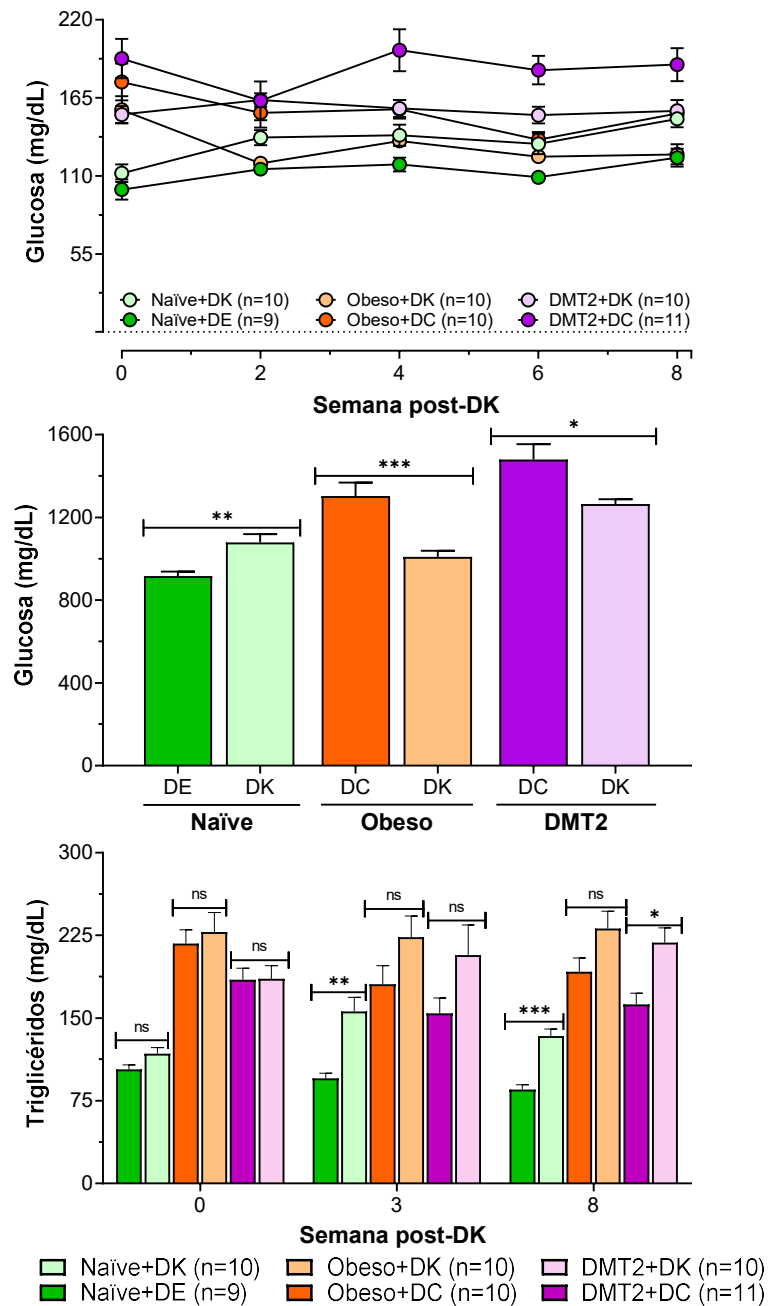


Figura 10. Parámetros bioquímicos en las diferentes condiciones con tratamiento de la dieta cetogénica. A) Concentración de los niveles de glucosa en sangre en mg/dL. B) AUC de los niveles de concentración de glucosa en sangre de las diferentes condiciones. C) Concentración de los niveles de triglicéridos en la semana 0, 4 y 8 de las diferentes condiciones.

6.1.4 EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN RATONES C57BL/6J: NAÏVE, OBESO Y DMT2.

Con la finalidad de evaluar el efecto de la dieta cetogénica en la tolerancia a la glucosa se obtuvieron los niveles de concentración de glucosa de la CTOG previo al tratamiento con DK que se muestran en la Figura 11A. Los ratones naïve tuvieron concentraciones de glucosa de 89 ± 4.71 mg/dL al inicio de la CTOG y en los ratones naïve con DK, sus niveles de glucosa fueron de 91 ± 2.84 mg/dL. El pico de la curva fue a los 15 minutos posterior a la administración y los ratones naïve tuvieron un promedio de 165 ± 10.81 mg/dL mientras que los ratones con DK sus niveles estuvieron en 176 ± 6.81 mg/dL. Después hubo una disminución gradual de ambos grupos hasta llegar a las 2 horas posteriores a la administración. Al final de la curva de tolerancia a la glucosa, los niveles de los ratones naïve fueron de 107 ± 9.5 mg/dL y la concentración de los ratones con DK fueron de 106 ± 4.9 mg/dL. La comparación entre ambos grupos se muestra en la Figura 11B, sin una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.9999$). Los ratones obesos tuvieron sus niveles de glucosa al inicio de la CTOG en 147.2 ± 9.01 mg/dL mientras que los ratones con DK tuvieron niveles de glucosa de 139.2 ± 9.74 mg/dL. En el pico, los niveles de glucosa de los ratones obesos fueron de 253.6 ± 15.07 mg/dL mientras que los ratones con DK sus niveles fueron de 234.1 ± 18.6 mg/dL, posterior a las 2 horas de la administración los niveles de concentración de glucosa de los ratones fueron de 161.9 ± 13.61 mg/dL y en los ratones obesos con DK fueron de 148 ± 12.37 mg/dL, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.9792$). Los ratones diabéticos tuvieron niveles de glucosa de 130 ± 10.33 mg/dL mientras

que los ratones diabéticos con DK tuvieron niveles de 142 ± 12.4 mg/dL, al pico se observó que las glucosas de los ratones diabéticos fueron de 395 ± 26.79 mg/dL mientras que los niveles de glucosa de los ratones con DK fueron de 362 ± 22.78 mg/dL. Al final de la curva, posterior a las dos horas de la administración, los ratones diabéticos tuvieron sus niveles de 307 ± 36.35 mg/dL mientras que los ratones con DK fueron de 251 ± 26.57 mg/dL. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.7732$) entre ambos grupos.

Posterior al tratamiento se realizó una CTOG con la finalidad de observar y evaluar los cambios que provocó la DK. La Figura 11C muestra que los ratones naïve tienen niveles de glucosa al inicio de la CTOG de 99 ± 6.87 mg/dL mientras que los ratones con DK tuvieron 129 ± 8.77 mg/dL. Al pico, los ratones naïve tuvieron niveles de 179 ± 10.88 mg/dL mientras que en los ratones con DK los niveles fueron de 216 ± 13.51 mg/dL. Al final de la curva, dos horas posteriores a la administración, los ratones naïve tuvieron niveles de 118 ± 11.21 mg/dL mientras que en los ratones con tratamiento DK sus niveles fueron de 160 ± 11.24 mg/dL. El análisis comparativo mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0031$). Los ratones con tratamiento DK fueron 35% mayores. Al inicio de la curva, los ratones obesos presentaron niveles de glucosa de 146.3 ± 6.45 mg/dL mientras que los ratones con DK sus niveles de concentración de glucosa fueron de 123.6 ± 6.23 mg/dL. Al pico, los niveles de glucosa de los ratones obesos fueron de 257.7 ± 20.02 mg/dL mientras que los niveles de glucosa de los ratones con DK fueron de 158.3 ± 3.63 mg/dL. Posterior a las dos horas se apreció una disminución en los niveles de glucosa y los obesos tuvieron glucosas de 201.8 ± 19.3 mg/dL mientras que los

ratones en tratamiento con DK tuvieron 127.9 ± 5.95 mg/dL. Al comparar ambos grupos se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0018$) siendo 36.6% menores los niveles de glucosa de los ratones con tratamiento DK. Los ratones diabéticos tuvieron sus niveles de glucosa en 191 ± 16.58 mg/dL al inicio de la CTOG mientras que los tratados con DK tuvieron niveles de 157 ± 7.3 mg/dL. Al pico se observó que los niveles de glucosa fueron de 428 ± 30.83 mg/dL mientras que en los ratones con DK los niveles fueron de 291 ± 22.6 mg/dL. Al final de la curva en ambos grupos se observó una disminución de sus niveles y a las dos horas posteriores de la administración se observó que los ratones diabéticos tuvieron valores de 357 ± 41.58 mg/dL mientras que los ratones con DK tuvieron valores de 175 ± 13.62 mg/dL. La comparación entre ambos grupos resultó ser diferente estadísticamente significativa ($p=0.0030$), siendo 50% menores los valores de los ratones diabéticos tratados con DK.

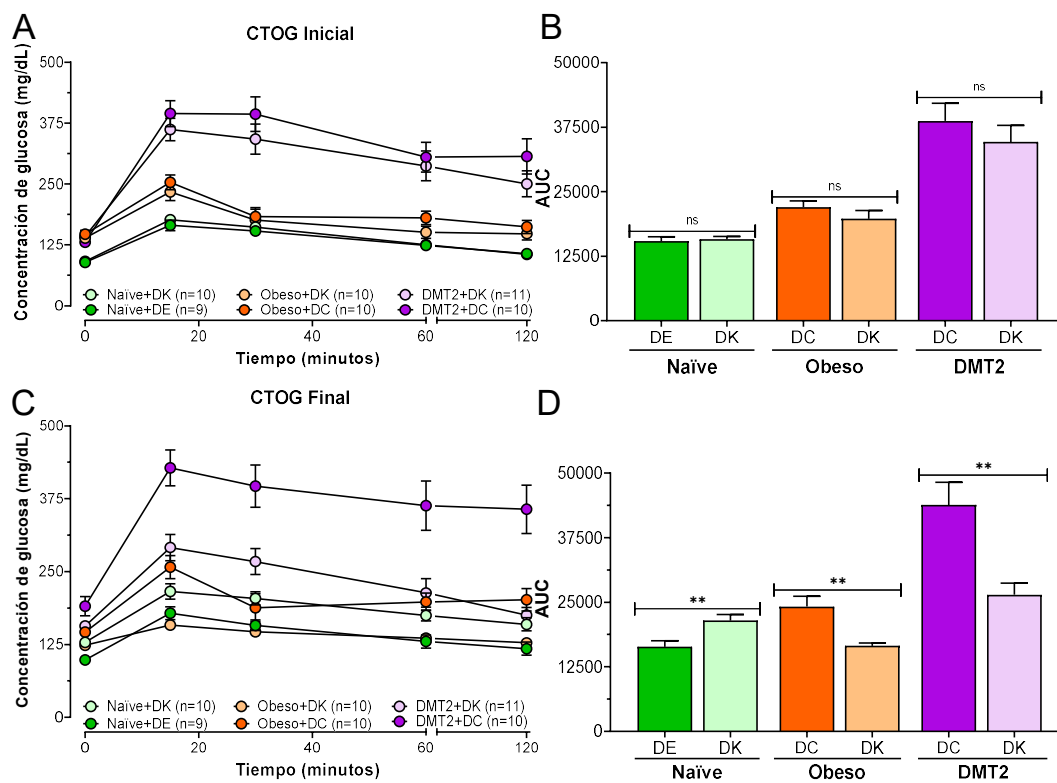


Figura 11. CTOG pre y post-tratamiento de la dieta cetogénica. A) CTOG basal previo al tratamiento de la dieta cetogénica 1:1:1. B) AUC de la CTOG inicial. C) CTOG posterior al tratamiento con dieta cetogénica 1:1:1. D) AUC de la CTOG posterior al tratamiento.

6.1.5 EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO DE LA GRASA VISCERAL Y ÓRGANOS (BAZO, HÍGADO Y RIÑONES) DE RATONES NAÏVE, OBESO Y DMT2

El efecto de la dieta cetogénica en el peso de la grasa visceral y el peso de órganos de los ratones en las diferentes condiciones se muestra en la Figura 12. En la Figura 12A se presenta el peso de la grasa visceral de los ratones en sus diferentes condiciones. Los ratones naïve tuvieron un promedio de grasa visceral de 2 ± 0.56 g mientras que los ratones con DK tuvieron un promedio de grasa visceral de 5.87 ± 0.7 g, y al comparar ambos grupos se observó que sí hay una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0008$), siendo 190% mayor la cantidad de grasa visceral presente en los ratones naïve con DK. Los ratones obesos tuvieron 14.09 ± 1.34 g de grasa visceral mientras que los ratones con DK tuvieron 17.49 ± 1.29 g, al comparar ambos grupos se observa que no son estadísticamente significativos ($p=0.0836$), aunque el grupo con mayor cantidad de grasa visceral fue el de condición obeso con DK. Los ratones diabéticos tuvieron un promedio de grasa visceral de 10.13 ± 13.95 g mientras que los ratones con DK tuvieron un promedio de 12.23 ± 1.46 g. Al comparar ambos grupos se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0.2778$), aunque es mayor el promedio de los ratones diabéticos con DK.

En la Figura 12B se muestra el tamaño de los hígados de los ratones en las diferentes condiciones. Los ratones naïve tuvieron un promedio de 3 ± 0.63 g mientras que los ratones con DK tuvieron un promedio de 2.41 ± 0.28 g, al comparar ambos grupos se observó que no son diferentes estadísticamente ($p=0.3483$). Los

ratones obesos tuvieron promedio de 4.43 ± 0.57 g mientras que los ratones con DK tuvieron un promedio de 3.78 ± 0.22 g y al comparar ambos grupos se observó que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.3035$). En los ratones diabéticos se observó un promedio de 3.45 ± 13.69 g mientras que los ratones con DK, su promedio fue de 3.45 ± 0.28 g, lo que tampoco representa una diferencia estadísticamente significativa.

En la Figura 12C se presenta el tamaño de los bazos de los ratones en las diferentes condiciones, los ratones naïve tuvieron un promedio de 0.30 ± 0.08 g mientras que los ratones con DK mantuvieron un promedio de 0.18 ± 0.03 g, al comparar ambos grupos se observa que no hay una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.1607$). En los ratones obesos el promedio de los bazos fue de 0.24 ± 0.03 g, mientras que los ratones con DK, tuvieron un promedio de 0.26 ± 0.03 g, cuando comparamos ambos grupos se observó que no hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.6696$). Los ratones diabéticos tuvieron un peso promedio de 0.27 ± 0.03 g y los ratones con DK tuvieron un promedio de 0.30 ± 0.05 g, al comparar ambos grupos se observó que no son diferentes estadísticamente ($p=0.6732$).

En la Figura 12D se muestra el tamaño de los riñones derechos de los ratones en las diferentes condiciones. En los ratones naïve, el peso promedio de los riñones fue de 0.17 ± 0.2 g y los ratones naïve con DK tuvieron un promedio de 0.16 ± 0.02 g, al comparar ambos grupos se observó que no hay una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.7946$). Los ratones obesos tuvieron un peso promedio de 0.16 ± 0.01 g, mientras que los ratones con DK tuvieron un promedio

de 0.39 ± 0.13 g, posteriormente al comparar ambos grupos se observó que no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0932$). Por otro lado, los ratones diabéticos tuvieron un peso promedio de 0.16 ± 0.1 g mientras que los ratones con DK tuvieron un promedio de 0.16 ± 0 g, lo que tampoco representa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.6788$) entre los grupos.

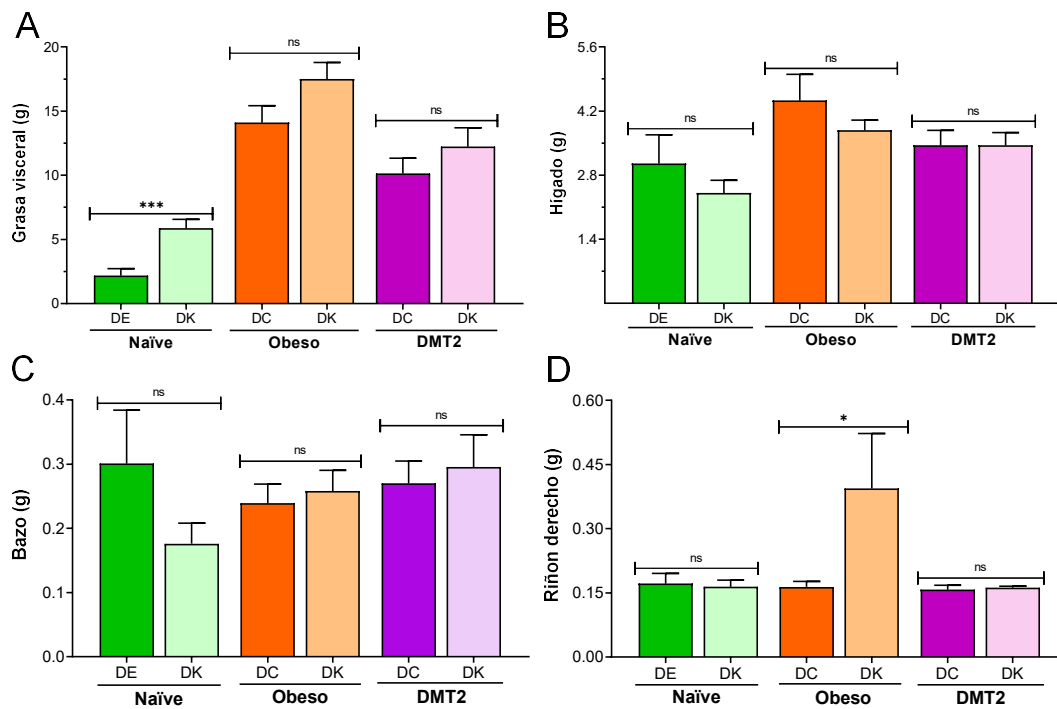


Figura 12. Peso de órganos y grasa visceral en las diferentes condiciones. A) Grasa visceral de los ratones en las diferentes condiciones en gramos. B) Peso de los hígados en gramos de las diferentes condiciones. C) Peso del bazo en gramos. D) Peso del riñón derecho de los ratones en las diferentes condiciones.

CAPITULO 7

7.1 DISCUSIÓN

EVALUACIÓN DE LA ACEPTACIÓN DE LA DIETA CETOGÉNICA 1:1:1

La dieta obtuvo muy buena aceptación ya que los ratones aumentaron su consumo hasta 3 veces mayor a lo habitual, esto debido a que el tipo de dieta podría ser más palatable y generar una mayor sensación al ingerir la dieta. Existe evidencia que muestran que este tipo de alimentos comparten similitudes con algunas sustancias adictivas, lo que ocasiona cambios en el cerebro similar al abuso de drogas. En un estudio se expusieron ratones al consumo de cocaína donde se demostró los efectos impulsivos fuertes de elección, esto es similar a las acciones impulsivas fuertes hacia la comida que causa la adicción a la misma. Es por ello por lo que las personas con obesidad cuentan con grandes índices de impulsos de acción y elección lo que fomenta una adicción hacia la comida, provocando un exceso en el consumo del alimento y así un aumento en el peso de la persona (55). En otro estudio se buscó determinar si una dieta alta en grasas altera los impulsos de elección sin embargo no encontraron cambios en los impulsos de elección mencionando que fue debido al tiempo de exposición de la dieta que solo fue de 2 semanas, comparándolo con nuestro modelo, la exposición a una dieta alta en grasa es de más de 32 semanas, por lo cual también afecta el efecto impulsivo de nuestros ratones (obesos y diabéticos). Sin embargo, en el grupo control (ratones naïve) también hubo un aumento en el consumo de alimento, por lo cual demuestra que nuestra dieta tuvo alta aceptación.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO E IMC

Debido a lo previamente mencionado, por los efectos de la impulsividad, palatabilidad de la dieta, entre otros factores como alta exposición a una dieta de cafetería o el tipo de dieta. El efecto que se obtuvo de la dieta cetogénica fue incrementar el peso de los ratones. Sin embargo, el objetivo de la intervención era lo opuesto ya que se buscaba disminuir el peso. Uno de los factores que influyen en el tratamiento en este tipo de modelo de ratones es el modo *ad libitum* que permite que los ratones consuman su alimento de manera libre y sin control alguno, por lo cual se sugiere que para poder apreciar si la dieta cetogénica tiene un efecto de disminución de peso se debería tener control de las calorías que se consumen. Sin embargo, en algunos estudios sugieren que si hay disminución de peso por la dieta (56). El tipo de dieta cetogénica que utilizaron en el estudio fue una dieta cetogénica clásica donde los lípidos aportan el 94% de la energía, 6% proviene de proteínas y menos del 1% de carbohidratos, diferente a la dieta que se utilizó en este trabajo: 52% de lípidos, 24% de proteínas y 24% de carbohidratos.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LOS NIVELES DE GLUCOSA Y TRIGLICÉRIDOS EN RATONES C57 NAÏVE, OBESO Y DMT2.

La dieta cetogénica reduce significativamente los niveles de glucosa de los grupos obeso y DMT2. En un reporte de la literatura se realizó una evaluación de la dieta cetogénica clásica, contra una dieta baja en carbohidratos y una dieta atkins modificada contra un control de dieta estándar y se observó que la dieta cetogénica disminuyó los niveles de glucosa en los grupos con DK clásica y la dieta LCK. Esto

coincide con los resultados obtenidos en el presente trabajo, demostrando que las DK son efectivas para poder disminuir los niveles de glucosa tanto en ratones obesos como en ratones con DMT2 (57).

Por otra parte, los niveles de triglicéridos mostraron un aumento tanto en el grupo control y el grupo DMT2 al finalizar la intervención. Sin embargo, en la literatura se menciona que existe un cambio en el metabolismo de los lípidos, disminuyendo la inflamación en el hígado de los ratones expuestos a diferentes dietas, desde la dieta DK, LCK y una dieta control (57). Pero en otro estudio se demostró que la expresión de un cofactor NAD⁺ llamado SIRT1, incrementaban su función al estar expuestos a una DK, lo cual demostró que incrementan el tejido adiposo blanco, lo cual podría explicar los resultados del presente trabajo, ya que hubo una diferencia significativa en los ratones Naïve y DK (58).

EFFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN RATONES C57BL/6J EN LAS CONDICIONES NAÏVE, OBESO Y DMT2

Los resultados obtenidos muestran una gran disminución en la tolerancia a glucosa durante el tratamiento con DK, esto está de acuerdo con lo reportes revisados en la literatura. En un estudio se compararon 4 grupos diferentes, dieta DK, dieta control, dieta DK2 y dieta control 2, donde se observó que ambos grupos DK tuvieron disminución en la CTOG aplicada a la semana 2 y semana 5 del tratamiento, pero no encontraron diferencias significativas en comparación con nuestro tratamiento que si tuvo diferencias significativas (59).

EFFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO DE LA GRASA VISCERAL, Y LOS ÓRGANOS (BAZO, HÍGADO Y RIÑONES) DE RATONES NAÏVE, OBESO Y DMT2

Se observó un incremento considerable de la grasa visceral en los ratones Naïve con dieta DK, lo cual concuerda con la literatura, ya que nos menciona que este tipo de dietas aumentan los depósitos de tejido graso (59), por otra parte los órganos obtenidos no muestran una diferencia significativa excepto por el riñón del ratón Obeso con DK, esto es debido a que la dieta es rica en oxalatos, uno de los ingredientes principales es la espinaca y es en gran cantidad 240 g por cada pan elaborado, en la literatura se menciona que el uso de alimentos ricos en oxalatos, aumenta el riesgo de formación de litos en los riñones y uno de los alimentos ricos en oxalatos es la espinaca >200 mg por porción, provocando la inflamación de los riñones, sin embargo al extraer los órganos, se observaron de mayor tamaño pero no se abrieron, probablemente contenían litos, pero no se consideró su disección. Por parte del hígado a pesar de que en la literatura menciona que hay una disminución del mismo aparentemente se observa una disminución del tamaño del órgano sin embargo no es significativo, se necesitaría más tiempo de tratamiento para ver si realmente genera un cambio importante.

CAPITULO 8

8.1 CONCLUSIONES

Los ratones aceptaron la dieta cetogénica, demostrado por el aumento considerable en su consumo.

La dieta DK aumenta el peso e IMC de los ratones, por lo que habría de considerarse el control de las calorías para usar la dieta como tratamiento contra la obesidad.

La dieta DK disminuye la glucosa, pero aumenta los niveles de triglicéridos en ratones con DMT2 y Naïve.

La dieta DK disminuye la tolerancia a la glucosa en ratones Naïve, Obesos y DMT2.

La dieta DK aumenta los depósitos de grasa visceral y aumenta el tamaño del riñón en ratones obesos.

Es necesario más tiempo para estudiar los efectos a mayor exposición a la dieta, así como evaluar los cambios en la alodinia mecánica de los ratones, como su efecto en los huesos entre otras cosas.

La dieta DK es efectiva para disminuir los niveles de glucosa, sin embargo implica otros riesgos a la salud, lo cual es importante tener un criterio específico para aplicar la dieta DK en los pacientes.

REFERENCIAS

1. OMS. Definición de la obesidad. 2021.
2. Gutin I. In BMI We Trust: Reframing the Body Mass Index as a Measure of Health. *Social theory & health : STH*. 2018;16(3):256-71.
3. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017;64:15-22.
4. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(2):681-703.
5. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews Endocrinology*. 2019;15(5):288-98.
6. Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruán MdC, Rivera-Dommarco J, et al. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Pública de México*. 2019;61(6, nov-dic):852-65.
7. Moehlecke M, Canani LH, Silva LO, Trindade MR, Friedman R, Leitão CB. Determinants of body weight regulation in humans. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(2):152-62.
8. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019;92:6-10.
9. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American journal of managed care*. 2016;22(7 Suppl):s176-85.
10. Faucher P, Poitou C. [Physiopathology, causes and complications of obesity]. *Soins*. 2016;61(811):20-5.
11. Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(2):2092-107.
12. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2014;7:587-91.
13. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39 Suppl 1:S13-22.

14. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*. 2014;140(5):579-81.
15. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
16. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*. 2020;43(Suppl 1):S14-s31.
17. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*. 2019;43(Supplement_1):S14-S31.
18. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(7):377-90.
19. 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. *Archives of internal medicine*. 2006;166(3):285-93.
20. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(4):1617-23.
21. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet (London, England)*. 2004;364(9437):897-9.
22. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA, III, Huh WK, et al. A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *The Journal of nutrition*. 2018;148(8):1253-60.
23. Vaccarezza M, Agostinho A, Alberti M, Argumedo L, Armeno M, Blanco V, et al. [National consensus on the modified Atkins diet]. *Revista de neurologia*. 2016;62:371-6.
24. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2016;74(10):842-8.
25. Westman EC, Tondt J, Maguire E, Yancy WS, Jr. Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2018;13(5):263-72.
26. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(8):789-96.

27. Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tomé D, Soenen S, Westerterp KR. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annual review of nutrition*. 2009;29:21-41.
28. Brucci A, Tuccinardi D, Tozzi R, Balena A, Santucci S, Frontani R, et al. Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Safe and Effective Tool for Weight Loss in Patients With Obesity and Mild Kidney Failure. *Nutrients*. 2020;12(2).
29. Castro AI, Gomez-Arbelaez D, Crujeiras AB, Granero R, Aguera Z, Jimenez-Murcia S, et al. Effect of A Very Low-Calorie Ketogenic Diet on Food and Alcohol Cravings, Physical and Sexual Activity, Sleep Disturbances, and Quality of Life in Obese Patients. *Nutrients*. 2018;10(10).
30. Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, et al. Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem*. 2006;286(1-2):1-9.
31. 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(1):44-55.
32. Lyngstad A, Nymo S, Coutinho SR, Rehfeld JF, Truby H, Kulseng B, et al. Investigating the effect of sex and ketosis on weight-loss-induced changes in appetite. *The American journal of clinical nutrition*. 2019;109(6):1511-8.
33. 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(2):329-45.
34. 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(3):793-805.
35. 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(3):681-90.
36. 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(10):769-77.
37. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, et al. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Molecular and cellular biochemistry*. 2007;302(1-2):249-56.
38. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet

interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016;6(9):e230.

39. Gumbiner B, Wendel JA, McDermott MP. Effects of diet composition and ketosis on glycemia during very-low-energy-diet therapy in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(1):110-5.

40. Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*. 2012;28(10):1016-21.

41. Grandl G, Straub L, Rudigier C, Arnold M, Wueest S, Konrad D, et al. Short-term feeding of a ketogenic diet induces more severe hepatic insulin resistance than an obesogenic high-fat diet. *J Physiol*. 2018;596(19):4597-609.

42. Asrih M, Altirriba J, Rohner-Jeanrenaud F, Jornayvaz FR. Ketogenic Diet Impairs FGF21 Signaling and Promotes Differential Inflammatory Responses in the Liver and White Adipose Tissue. *PLoS one*. 2015;10(5):e0126364-e.

43. Jornayvaz FR, Jurczak MJ, Lee H-Y, Birkenfeld AL, Frederick DW, Zhang D, et al. A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure and preventing weight gain. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010;299(5):E808-E15.

44. Ellenbroek JH, van Dijck L, Töns HA, Rabelink TJ, Carlotti F, Ballieux BE, et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced β - and α -cell mass but no weight loss in mice. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2014;306(5):E552-8.

45. Oishi K, Uchida D, Ohkura N, Doi R, Ishida N, Kadota K, et al. Ketogenic Diet Disrupts the Circadian Clock and Increases Hypofibrinolytic Risk by Inducing Expression of Plasminogen Activator Inhibitor-1. 2009;29(10):1571-7.

46. Badman MK, Kennedy AR, Adams AC, Pissios P, Maratos-Flier E. A very low carbohydrate ketogenic diet improves glucose tolerance in ob/ob mice independently of weight loss. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2009;297(5):E1197-204.

47. Garbow JR, Doherty JM, Schugar RC, Travers S, Weber ML, Wentz AE, et al. Hepatic steatosis, inflammation, and ER stress in mice maintained long term on a very low-carbohydrate ketogenic diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(6):G956-G67.

48. Okuda T, Fukui A, Morita N. Altered expression of O-GlcNAc-modified proteins in a mouse model whose glycemic status is controlled by a low carbohydrate ketogenic diet. *Glycoconj J*. 2013;30(8):781-9.

49. Zhang Q, Xu L, Xia J, Wang D, Qian M, Ding S. Treatment of Diabetic Mice with a Combination of Ketogenic Diet and Aerobic Exercise via Modulations of PPARs Gene Programs. *PPAR Res.* 2018;2018:4827643-.
50. Guo Y, Zhang C, Shang F-F, Luo M, You Y, Zhai Q, et al. Ketogenic Diet Ameliorates Cardiac Dysfunction via Balancing Mitochondrial Dynamics and Inhibiting Apoptosis in Type 2 Diabetic Mice. *Aging Dis.* 2020;11(2):229-40.
51. Fujita Y, Atageldiyeva KK, Takeda Y, Yanagimachi T, Makino Y, Haneda M. A Low-Carbohydrate Diet Improves Glucose Metabolism in Lean Insulinopenic Akita Mice Along With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. 2020;11(929).
52. Poplawski MM, Mastaitis JW, Isoda F, Grosjean F, Zheng F, Mobbs CV. Reversal of diabetic nephropathy by a ketogenic diet. *PLoS one.* 2011;6(4):e18604-e.
53. Zhang X, Qin J, Zhao Y, Shi J, Lan R, Gan Y, et al. Long-term ketogenic diet contributes to glycemic control but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice. *Nutrition Research.* 2016;36(4):349-58.
54. Mexicana NO. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. *Diario Oficial de la Federación México;* 1999.
55. Garman TS, Setlow B, Orsini CA. Effects of a high-fat diet on impulsive choice in rats. *Physiology & behavior.* 2021;229:113260.
56. Nasser S, Solé T, Vega N, Thomas T, Balcerczyk A, Strigini M, et al. Ketogenic diet administration to mice after a high-fat-diet regimen promotes weight loss, glycemic normalization and induces adaptations of ketogenic pathways in liver and kidney. *Molecular metabolism.* 2022;65:101578.
57. Yang Z, Mi J, Wang Y, Xue L, Liu J, Fan M, et al. Effects of low-carbohydrate diet and ketogenic diet on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic mice. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif).* 2021;89:111230.
58. Tozzi R, Campolo F, Baldini E, Venneri MA, Lubrano C, Ulisse S, et al. Ketogenic Diet Increases Serum and White Adipose Tissue SIRT1 Expression in Mice. *International journal of molecular sciences.* 2022;23(24).
59. Li Y, Yang X, Zhang J, Jiang T, Zhang Z, Wang Z, et al. Ketogenic Diets Induced Glucose Intolerance and Lipid Accumulation in Mice with Alterations in Gut Microbiota and Metabolites. *mBio.* 2021;12(2).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el alumno Ricardo Gómez Tello, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033872, y que lleva por título “ACEPTACIÓN Y EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO CORPORAL Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE RATONES OBESOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO II” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Gabriela Castañeda Corral
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 19 días del mes de abril de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GABRIELA CASTAÑEDA CORRAL | Fecha:2023-04-19 16:43:15 | Firmante

NSc79/yAPrvuClpVYgFRokY9NcqoZWv+/UfzZhKMIzhwjd15sj2vZMku8tm6XZErFIzeS/D2bLcMwkWtCYps3MY9he2ZCI/rGju67dtU86RYyp3FoEpVgQMhHJ2JFZHHRX9CFKno5/VHJIER9NvHjyCFRntvQIJxoXLTWOLjqxRZZaWugVTiaRASev0o9mIRKfDZBc2SxdBTurTbLnW+qKl41jGeaMBtqutzglff3AS9aTwrR6QzpaHLGWk+LtEIQddLU5mg7LZVJsRnFa5DYZUG8Deh6JJpxh8cfUFsNz1luJf3mMCq+Z0K8hgl2hzN/r7qXV70Gaf7oQsGV8cmdkg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[Nq4d1sgir](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/vYhclSWosjAbz8hlUCVg01UYg57U2uwD>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el alumno Ricardo Gómez Tello, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033872, y que lleva por título “ACEPTACIÓN Y EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO CORPORAL Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE RATONES OBESOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO II” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dr. Juan José Acevedo Fernández
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 18 días del mes de abril de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JUAN JOSE ACEVEDO FERNANDEZ | Fecha:2023-04-18 20:42:41 | Firmante

BBfnlz04GS8yp7YWcfdl4/pi0RxUzDMKnOufY3GDYg+fxmKCEyJ0JkqrKnrucD+8aESW9RVdwtSDelOzPONfQfiCgPClw2keDARpuqN/Irhdn7G9sImzoqqn+6gSs9pMjMl1WaoA9R/a0DSRgYMsmGt1rcB1WOjn81ZOVTVlqIXrkuwO41cVJF7vBl8dXXjM7M4uCaloU9gAWfi58qftPQG6q3O0yh3w2bhiCUXyevS8+THQpa+Vyv4HmXwooQspX0rQbdEHrOCLGfxDIXR2wdb+sAQa+ozDuu9CfB2TXI1SzlHV5QEd6cpbEPaY28JCAiltSmSnDBuZFASchJV4Rg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



dJPI0O4W7

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/CglcyNIMDfe2Eslq5OvGjFYgbTPnWTIQ>





MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el alumno Ricardo Gómez Tello, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033872, y que lleva por título “ACEPTACIÓN Y EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO CORPORAL Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE RATONES OBESOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO II” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Margarita de Lorena Ramos García
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a 04 de mayo de 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARGARITA DE LORENA RAMOS GARCIA | Fecha:2023-05-04 14:57:59 | Firmante

CnEGgxIXxRsgRUcTy+nKO+Chr/LBmp5PVGiQlnY34/eYNp0OZnjCsL7bcsCtrDvkRFGyetzKl5DICXc+eQf9SCoHSjW23wSk5q5fZBHrrN6pGg9c6AeUBWqJmRn88t009aCugM
QsO1MILHICNHfRyWihCvBWMzKVfuiAettciWknKP5Ekdb1zgA2FEbm6O99skSCzL+bsnpXsUTPrfxM6ZLWpePuTrxUqv1JLXG0bfsVwpKVb4aM73ouRBf/3ogaDEgB5y7UAoD
WjaihyKVNMc7KG0eaduVCku2c923sriYFNwg8tBojHzGqWDtp+sSrxuUm5Y18H4pgxjJ7Pgzw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[mjEc8aoFs](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/drtjl54zWK1BhzesulnGbWQHTSjR6TPM>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el alumno Ricardo Gómez Tello, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033872, y que lleva por título “ACEPTACIÓN Y EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO CORPORAL Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE RATONES OBESOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO II” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

Atentamente


Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 04 días del mes de Mayo de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

OLLIN CELESTE MARTINEZ RAMIREZ | Fecha:2023-05-04 13:54:52 | Firmante

XzGoKRk+2ddA3Bi6snraq2ZJtXKyXFjbWxaUdLQF0jr0z/kJgXbpeHJ9t8o14XeQa7XXVZpY6gHqIBQJpXIOzXBLIKLhXK1Q7DL1dbLzj7/1K35r7I6ltr+yXbB3NdnwhR3SFEf0nJ2+2FnOSkqIKch6loPQQffwCAcu+VSpdS/0k4tf4vUHlslUjh4QvBuTNJRvt26rY9zv118spWfY+nQ38/F86XfQ/sbyZF5n5ijkMRO6YjG9H3sttCfntH8QBctj1tuS2DCjUM+ba/4DebHK2jGKMgl24B5lyzXiyhmZjBNHKfZ4Mx9KiMNCxRQonCR/vT/tLAh9lrfXhugCw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[rgauM5vKD](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/NaTG2BYiQK0oJS4PmnesrsaY6GptqdVS>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el alumno Ricardo Gómez Tello, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033872, y que lleva por título “ACEPTACIÓN Y EFECTO DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PESO CORPORAL Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE RATONES OBESOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO II” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dr(a). Dolores Azucena Salazar Piña
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 04 días del mes de mayo de 2023.

Calle Iztaccihuatl Núm. 100 Col. Los Volcanes, Cuernavaca, Mor., C.P. 62350
Tel. (777) 329 70 00, Ext. 7951 315 04 35 / academicanutricion@uaem.mx



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

DOLORES AZUCENA SALAZAR PIÑA | Fecha:2023-05-04 19:09:11 | Firmante

O11jdWPjvMkcUNC4MKt7kDz2nBhPh+WjZtcSt4Y/LLjxcmjnt5LWE+5tKg7RLd2m/T2XWq4EB/HkVwU1JXZrRcYy7R7h33vS5AliyOxCGeghbaY9HxtZS4rCx+X2XRlohc0K7Ei38fDRNbgJijlVg6jGwhiLBccJ1uHVzxKVx2SN1NomFd12s0IEzwl4yXo3CcCyXSy+AYQA6rV+pYbN2GYUqffmnsskjWhMz0oT35b0Vy70QPR4iK+glsMlrxyNFfg6yJ1Xtl4MQJM8ZKD LfAfeDskZ2gJE1bUd0cWvETS4H/Lew5idqsyIY9KIGopzyvq54w5SLTySkiZnDtI0Q==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[zTFyfd1uS](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/BWVYVHevJbBrfplnZek4H8NBBBUkpbA8>



CURRÍCULUM VITAE ÚNICO

Caminati, sVer, or bja, Msc, alit, es, Ap, send, ul, s, O, p, i, em, ul, s, Habl, ul, l, Real, ul, l, Por, ul, l, null, null, null, ¿Ust, ul, l, Por, ul, l, null

CURP: GOTR860628HMSMLC05

Fecha de nacimiento: 28/jun/1986

RFC: GOTR860628C44

Nombre: RICARDO

Primer apellido: GOMEZ

Segundo apellido: TELLO

Sexo: Masculino

Estado conyugal: Soltero(a)

País de nacimiento: México

Entidad federativa: MORELOS

CVU: 736335

Contacto principal: ricogomeztello@gmail.com

Nacionalidad: Mexicana

Identificadores de autor

ORCID ID:

Researcher ID Thomson:

arXiv Author ID:

PubMed Author ID:

Open ID:

Identificación de la población con discapacidad auto reportado

Por una situación de salud o de nacimiento ¿tiene mucha dificultad o no puede realizar alguna de las tareas de la vida diaria?

No

Autoadscripción en la determinación de pertenencia étnica

Por sus costumbres y/o tradiciones ¿usted se considera indígena?

null

¿Usted habla alguna lengua indígena?

null

Por sus antepasados, y de acuerdo con sus costumbres y tradiciones ¿usted se considera afromexicano(a), negro(a) o afrodescendiente?

null