



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

**ROL DE LOS CUERPOS CETÓNICOS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y
SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

NATALIA SAINZ RAMÍREZ

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA
(Curso 2020/2021)

ÍNDICE

1.	<u>RESUMEN:</u> Abreviaturas, resumen y key Words.....	
2.	<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
	a. <u>La enfermedad de Alzheimer</u>	1
	b. <u>Etiopatogenia</u>	2
	i. <u>Alteraciones histopatológicas</u>	2
	ii. <u>Alteraciones moleculares</u>	4
	c. <u>Diagnóstico y tratamiento</u>	6
	d. <u>Cuerpos cetónicos:</u> un excelente combustible con potencial terapéutico.....	8
	i. <u>Cetosis fisiológica y cetoacidosis</u>	10
	ii. <u>Potencial terapéutico de los cuerpos cetónicos</u>	10
3.	<u>OBJETIVOS</u>	11
4.	<u>MÉTODOS</u>	11
	a. <u>Estrategias de búsqueda y criterios de elegibilidad</u>	11
5.	<u>DESARROLLO</u>	13
	a. <u>Ayuno</u>	13
	b. <u>Dieta cetogénica</u>	13
	c. <u>Potencial terapéutico de los triglicéridos de cadena media en la enfermedad de Alzheimer</u>	15
	d. <u>Efectos adversos</u>	19
6.	<u>CONCLUSIONES</u>	20
7.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	20
8.	<u>ANEXO I</u>	25

ABREVIATURAS

EA: Enfermedad de Alzheimer.	PET: Tomografía por emisión de positrones.
DM: Diabetes <i>mellitus</i> .	BDNF: <i>Brain derived neurotrophic factor</i> .
OMS: Organización mundial de la salud.	ATP: Adenosina trifosfato.
PS: Preselina.	MMSE: <i>Mini-mental state examination</i> .
PPA: Proteína precursora de amiloide	ADAS-Cog: <i>Alzheimer's disease assessment</i>
ApoE: Apolipoproteína E.	<i>Scale-cognitive subscale</i> .
SNC: Sistema nervioso central.	DCL: Deterioro cognitivo leve.
AB40: péptido β -amiloide de 40 aminoácidos.	TCM: Triglicéridos de cadena media.
AB42: péptido β -amiloide de 42 aminoácidos.	TCL: Triglicéridos de cadena larga.
LCR: Líquido cefalorraquídeo.	CC: Cuerpos cetónicos.
ROS: <i>Reactive oxygen species</i> .	BHB: β -hidroxibutirato.
RI: Resistencia a la insulina.	UCP: <i>Uncoupling protein</i> .
IGF: <i>Insulin-like grow factor</i> .	MEC-LOBO: Mini-examen cognoscitivo de Lobo.
DM: Diabetes <i>mellitus</i> .	DAM: Dieta Atkins modificada.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en el mundo y afecta a millones de personas hoy en día. Actualmente no existe un tratamiento eficaz que ralentice significativamente el curso de la enfermedad una vez establecida. Sin embargo, en los últimos años, el paradigma de esta enfermedad ha cambiado debido a la estrecha relación que tiene tanto con la diabetes mellitus tipo 2, como con diversas alteraciones del metabolismo energético, la inflamación crónica, la disfunción mitocondrial, y el estrés oxidativo. El objetivo principal de este trabajo es analizar la evidencia disponible sobre el papel de los cuerpos cetónicos en la enfermedad de Alzheimer, así como estudiar las distintas estrategias nutricionales que permiten elevar los niveles de cuerpos cetónicos. Para ello, utilizando las bases de datos PubMed y Cochrane como fuentes principales, se ha realizado una revisión bibliográfica que incluye ensayos clínicos, artículos de revisión y metaanálisis. Los resultados del presente trabajo muestran que la tendencia general de los resultados de los ensayos clínicos es positiva, aunque las evidencias son aún escasas. Así, los cuerpos cetónicos parecen mejorar el metabolismo energético cerebral y, en consecuencia, podrían mejorar el estado cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, sobre todo en estadios tempranos, mientras que los riesgos de la intervención son mínimos. Los ensayos clínicos sugieren, además, que la presencia o no del polimorfismo E4 del gen ApoE condiciona la respuesta a esta intervención.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer, Deterioro Cognitivo, Cuerpos Cetónicos, Cetogénesis, Dieta Cetogénica, Triglicéridos de Cadena Media, Aceite de Coco.

INTRODUCCIÓN

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se estima que aproximadamente 50 millones de personas sufren en la actualidad de demencia a nivel mundial, siendo una de las mayores causas de discapacidad y dependencia, especialmente en los países desarrollados. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad de Alzheimer (EA) y otro tipo de demencias se situaban en 2019 entre las 10 principales causas de muerte en el mundo y la tercera en el continente americano y en Europa [1]. Se calcula que el Alzheimer es responsable de un 60-70% de los de todos los casos reportados de demencia y su incidencia no ha parado de crecer en los últimos años. [2]

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa descrita por primera vez a principios del siglo XX por Alois Alzheimer, un psiquiatra y neurólogo alemán que la describió histopatológicamente y estudió varios casos clínicos de la enfermedad. La EA puede tener su inicio 20 años o más antes de la aparición de los primeros síntomas y cursa con una pérdida progresiva de la función cognitiva, provocando alteraciones en el pensamiento, la memoria, el aprendizaje e incluso alteraciones motoras como dificultad para caminar o deglutir [3]. Esto hace que las personas con EA necesiten de cuidados continuos, en especial en estadios avanzados de la enfermedad e implica que su incidencia repercute también tanto en la salud de los cuidadores de los enfermos como en el gasto sanitario.

Actualmente la EA se clasifica en dos tipos principales: Alzheimer familiar precoz y Alzheimer de aparición tardía. El Alzheimer familiar aparece normalmente antes de los 65 años de edad y está vinculado a mutaciones en los genes de preselina 1 y 2 (PS1 y PS2), situados en los cromosomas 14 y 1, respectivamente, y en el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA), situado en el cromosoma 21. La variante familiar precoz representa solo el 1% de los casos y su progresión es relativamente rápida y agresiva. Por otro lado, el Alzheimer de aparición tardía aparece generalmente a partir los 65 años, cursa con una progresión más lenta, y constituye entorno a un 98% de los casos. Este tipo de Alzheimer también puede tener un componente hereditario asociado a la presencia del polimorfismo E4 del gen ApoE situado en el cromosoma 19 [4]. Aunque la presencia de estos alelos no es necesariamente determinante, puede incrementar hasta 10 veces el riesgo de padecer Alzheimer. Independientemente de su etiología, la EA se caracteriza por dos alteraciones histopatológicas que aparecen recurrentemente en el cerebro y que han dado lugar a dos de las hipótesis más conocidas: la acumulación de placas β -amiloide y la formación de ovillos neurofibrilares de proteínas Tau hiperfosforiladas.

ETIOPATOGENIA

Aunque actualmente las causas de la EA son desconocidas, existen una serie de alteraciones histológicas y moleculares que se correlacionan fuertemente con la enfermedad, siendo complicado discernir entre los mecanismos causales y las alteraciones derivadas de los mismos. La evidencia en conjunto señala que parece haber varios mecanismos patológicos que alimentan un círculo vicioso donde causas tanto genéticas como ambientales provocan neuroinflamación, estrés oxidativo, daño mitocondrial, un metabolismo energético alterado, acumulo de placas de β -amiloide, fallos en el metabolismo del calcio, disfunción de las vías colinérgicas etc [5]. Todo esto descompensa aún más homeostasis del sistema nervioso central (SNC) y provoca finalmente una serie de alteraciones histopatológicas y moleculares cada vez más remarcadas que conllevan a la muerte sináptica y neuronal (Figura 1).

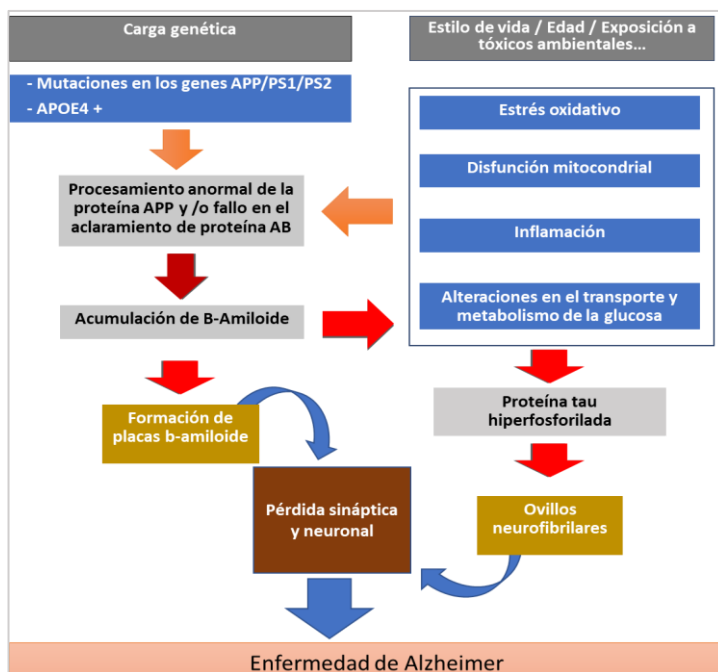


Figura 1. Figura esquemática que explica la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer como un círculo vicioso. Fuente: figura de elaboración propia.

Alteraciones histopatológicas

La hipótesis amiloide

Aunque existe debate al respecto, una de las teorías más aceptadas es la "**Teoría de la cascada amiloide**". Alois Alzheimer fue el primero en describir las placas de proteína amiloide o placas seniles que se acumulan en el cerebro de los pacientes de EA. Estas placas insolubles están formadas por un núcleo constituido por agregados extracelulares de proteína β -amiloide rodeados de restos neuronales, apolipoproteínas, microglía activada y astrocitos reactivos [6]. La proteína precursora del amiloide es una proteína transmembrana tipo 1 que se produce en grandes cantidades en el sistema nervioso central y puede ser escindida secuencialmente por dos vías diferentes. Cuando la PPA es escindida por la γ -secretasa, la proteína sigue una vía no formadora de placas amiloides. Sin embargo, cuando esta es

escindida por la β -secretasa, la vía continua con la formación de placas de β -amiloide. En condiciones fisiológicas, los péptidos derivados de la proteólisis de PPA tienen función protectora a nivel sináptico. Sin embargo, la superproducción de PPA o falta de aclaramiento de los péptidos β -amiloides derivados de la misma (en especial de las variantes más largas AB40 y AB42) provoca su autoensamblaje y precipitación en forma de placas amiloides en el cerebro [4]. La acumulación de estos agregados activa de manera continuada la microglía y la astrogliá que, a su vez, liberan citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*). Como consecuencia, se establece un estado inflamatorio crónico en el cerebro y un elevado estrés oxidativo que genera una alteración en la homeostasis neuronal, desencadenando daño mitocondrial, hiperfosforilación de proteína Tau, alteraciones en la síntesis de neurotransmisores y, muerte neuronal [6]. Este proceso tiene lugar inicialmente en el córtex cerebral, seguido del hipocampo y, finalmente, extendiéndose centripetamente a todo el cerebro. Su acumulación en el cerebro, así como la consecuente disminución de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR) son indicadores diagnósticos de EA, pero no existe una buena correlación con la gravedad de la clínica. Existen varios componentes genéticos que pueden estar implicados en la aparición de estas placas, entre los que destacan las mutaciones en los genes de PPA, PS1 y PS2, que provocan alteraciones en el procesamiento de PPA, y el polimorfismo E4 del gen ApoE, relacionado con fallos en el aclaramiento de los péptidos β -amiloides.

Los ovillos neurofibrilares

La formación de ovillos neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada es otra de las características histopatológicas de la EA. La proteína Tau es una proteína asociada a los microtúbulos que estabilizan el citoesqueleto de las neuronas. Los errores en la fosforilación de esta proteína pueden provocar una falta de afinidad de las proteínas Tau por los microtúbulos, provocando una pérdida de la estabilidad del citoesqueleto neuronal y fallos en las cascadas de señalización tanto a nivel presináptico como postsináptico, en la función mitocondrial y en el transporte axonal. Como consecuencia, se producen alteraciones estructurales y funcionales en las neuronas, acompañadas de la formación de los denominados ovillos neurofibrilares, que conducen a la pérdida de sinapsis e incluso a la muerte neuronal. Este proceso se inicia en el hipocampo (con funciones relacionadas con la memoria y el aprendizaje) y, posteriormente, se extiende a todo el cerebro de forma centrífuga, provocando atrofia y disfunción global. A diferencia de lo que ocurre con las placas amiloide existe una notable correlación entre la aparición de ovillos neurofibrilares y la progresión de los síntomas de la EA [4].

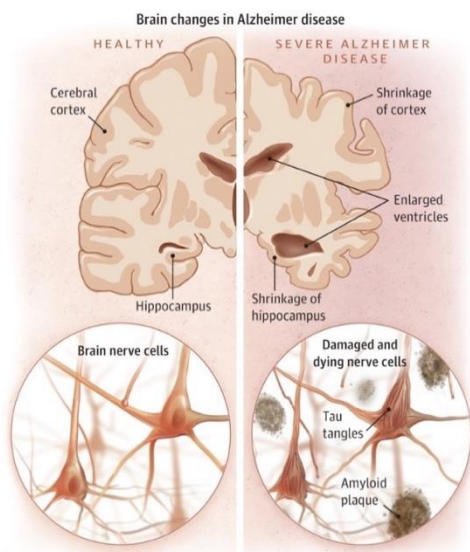


Figura 2. Alteraciones histopatológicas en la EA. Fuente: Jin, 2015 [7].

Alteraciones moleculares

Captación y metabolismo cerebral de la glucosa

Hasta no hace mucho, el cerebro se ha concebido como un órgano insulino independiente debido a que la mayoría de sus transportadores de glucosa no dependen de insulina. Sin embargo, hoy sabemos que el cerebro requiere de esta hormona, no solo para el correcto metabolismo de la glucosa sino también para funciones neuromoduladoras implicadas en la supervivencia neuronal y en la plasticidad sináptica, entre otras. En los últimos años, se ha demostrado que el metabolismo de la glucosa en el cerebro se ve afectado a diferentes niveles en la EA, así como en otras enfermedades neurodege-

nerativas, observándose alteraciones tanto en el transporte de la glucosa como en su metabolismo a nivel intracelular. El cerebro con Alzheimer muestra una resistencia a insulina (RI) local, principalmente en la región cortico-hipocámpal, cuyas neuronas y astrocitos poseen el transportador de glucosa dependiente de insulina GLUT4. Tanto es así que una revisión publicada en 2011 [8] señala a la resistencia cerebral a la insulina como posible mecanismo causal de la EA esporádica. Además, en pacientes de EA, se ha observado una reducción global de la expresión de insulina y de los factores de crecimiento similar a insulina tipo 1 y 2 (IGF1 e IGF2) y sus receptores, junto a una disminución significativa en la expresión de los transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT3 en el córtex cerebral que se correlaciona con una anormal hiperfosforilación de Tau [9]. Esta condición hipometabólica conduce a una deficiencia energética en el cerebro que contribuye a la pérdida sináptica y a la muerte neuronal, dificultando además el aclaramiento de proteínas, cuya acumulación contribuye a generar más inflamación, daño mitocondrial y estrés oxidativo en un círculo vicioso que culmina en muerte neuronal. Por otro lado, cabe mencionar que los niveles elevados de glucosa en plasma pueden llevar a la glicación entre azúcares y grupos amino, dando lugar a la formación de aductos de glicación temprana (o productos de Amadori) tales como la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y fructosamina que, mediante modificaciones químicas lentas pero irreversibles, dan lugar a la formación y acumulación de productos de glicación avanzada (PGAs). Al igual que ocurre en otros tejidos, estos PGAs, pueden dañar proteínas y células del SNC, contribuyendo así a una aceleración de la progresión de la enfermedad. De hecho, los niveles de PGAs se encuentran muy elevados en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA. Entre otras, las proteínas ApoE son vulnerables a este

proceso de glicación, que conduce a la pérdida de su capacidad de suministrar lípidos a los astrocitos y contribuyendo así a un déficit de colesterol y de otros lípidos vitales para las neuronas (Figura 3) [10].

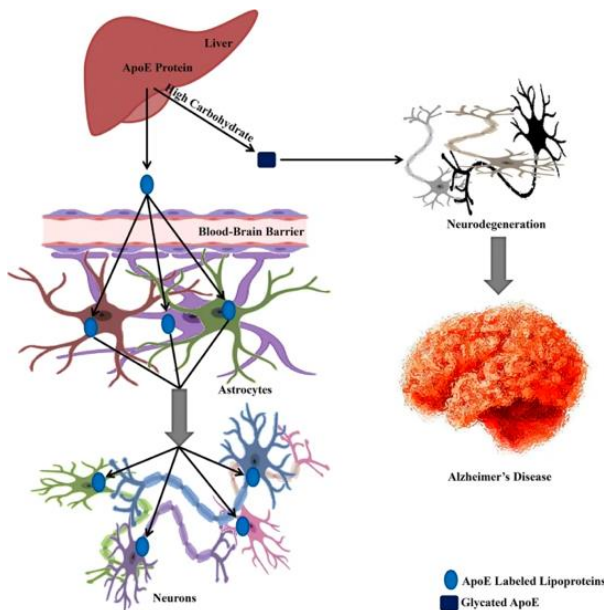


Figura 3. Una dieta o condición patológica que induzca a una elevación constante de la glucemia en plasma puede provocar la glicación de proteínas. Cuando las ApoE sufren esta degradación se bloquea la formación de lipoproteínas encargadas de suministrar lípidos fundamentales al SNC generando una falta de energía en las neuronas y contribuyendo a la muerte sináptica y neuronal. Fuente: Uddin y cols., 2020 [10].

Las evidencias mencionadas ponen de manifiesto que la EA comparte al menos algunos rasgos de la huella bioquímica propia de la DM2 y del síndrome metabólico, lo que ayuda a comprender los estudios que correlacionan la EA con estas condiciones. Así, hay evidencias sólidas de que el riesgo de padecer Alzheimer se duplica en pacientes con DM2 e, inversamente, existe una elevada prevalencia de DM2 en pacientes con Alzheimer [9]. Es tal la relación que algunos investigadores han propuesto el término de “Diabetes tipo 3” para la EA [11], cambiando el paradigma convencional de la enfermedad. Mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET) utilizando F-fluorodeoxiglucosa (FDG) como trazador, que permite estudiar la captación y metabolismo cerebral de la glucosa, se ha observado una correlación positiva entre la disminución de la captación cerebral de glucosa, por un lado, y la progresión de los síntomas en la EA y la reducción en la actividad sináptica en las regiones afectadas, por el otro [10]. Tanto es así que actualmente se utiliza esta técnica como biomarcador en el Alzheimer y podría ser interesante para su diagnóstico precoz, ya que estas alteraciones del metabolismo energético se observan años e incluso décadas antes de que comiencen los síntomas, especialmente en los portadores del polimorfismo E4 [9].

Inflamación

La inflamación también tiene un rol importante en la etiopatogenia de la enfermedad. La microglía es conocida como la parte del sistema inmunitario del SNC con un papel protector relevante. Las células microgliales activadas fagocitan y destruyen microorganismos patógenos y se deshacen de los restos de tejido muerto y de la materia extraña que

encuentran en el medio. Además, contribuyen a mantener la plasticidad neuronal y a la protección y remodelación de sinapsis gracias a la secreción de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *Brain Derived Neurotrophic Factor*). Al parecer, las placas amiloides reclutan la microglía hacia las zonas afectadas, lo que provoca una inflamación crónica, alterando la homeostasis del entorno e induciendo una mayor acumulación de placas amiloide y formación de ovillos neurofibrilares. Como consecuencia, se incrementan también las concentraciones locales de ROS y radicales libres, lo que favorece el deterioro mitocondrial y el consecuente fallo en el metabolismo energético [5].

Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, muy interrelacionados con la inflamación, parecen tener también un papel en la patogénesis de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. Las evidencias en modelos animales de Alzheimer muestran alteraciones tanto en la fisión y la fusión mitocondrial como en la cadena de transporte de electrones, en especial los complejos I y IV, dificultando así el flujo energético e inhibiendo la biogénesis mitocondrial. Siendo la fosforilación oxidativa en la mitocondria lo que permite obtener energía de la glucosa para las células, el daño mitocondrial en la EA puede provocar alteraciones en el metabolismo energético y un consecuente déficit de ATP en las células del cerebro. Esta situación provoca un incremento de ROS que a su vez dañan aún más las mitocondrias, generando un círculo vicioso previo a la formación de las placas seniles. Estudios en humanos y modelos animales han demostrado que la acumulación de péptidos β -amiloides en el interior de las mitocondrias es anterior a su deposición extracelular [9].

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Actualmente no se dispone de pruebas diagnósticas diferenciales para las enfermedades neurodegenerativas que cursan con cuadros de demencia y cambios en la conducta, ya que éstas comparten con frecuencia signos y síntomas, pudiendo aparecer cuadros mixtos. Para aproximarse al diagnóstico, los especialistas recurren a la historia familiar del paciente, a la progresión de signos y síntomas y a biomarcadores como los niveles de proteína β -amiloide y Tau en el líquido LCR, así como a la detección de su acumulación en el cerebro mediante PET. Según la clasificación de Feldman y Woodward (Figura 4), la evolución de la enfermedad se puede definir en tres fases en función de la puntuación obtenida en el test cognitivo Mini-mental state examination (MMSE): ligera, moderada y severa, junto a una preclínica en la que se puede observar un declive cognitivo leve. Aunque hay muchas más, las pruebas MMSE (*Mini-Mental State Examination*) de Folstein y ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*) son comúnmente utilizadas en ensayos clínicos como herramientas de valoración del estado cognitivo de los pacientes. La MMSE es una de las pruebas cognitivas más utilizadas en la práctica para medir el deterioro cognitivo en ancianos

y valora aspectos tales como la orientación espacio temporal, las capacidades de atención, concentración, memoria y abstracción, el lenguaje y la percepción viso-espacial y la capacidad para seguir instrucciones básicas. La evaluación ADAS-Cog es una prueba un poco más completa que se utiliza para evaluar la gravedad de los síntomas cognitivos de la demencia que afectan principalmente al lenguaje y la memoria.

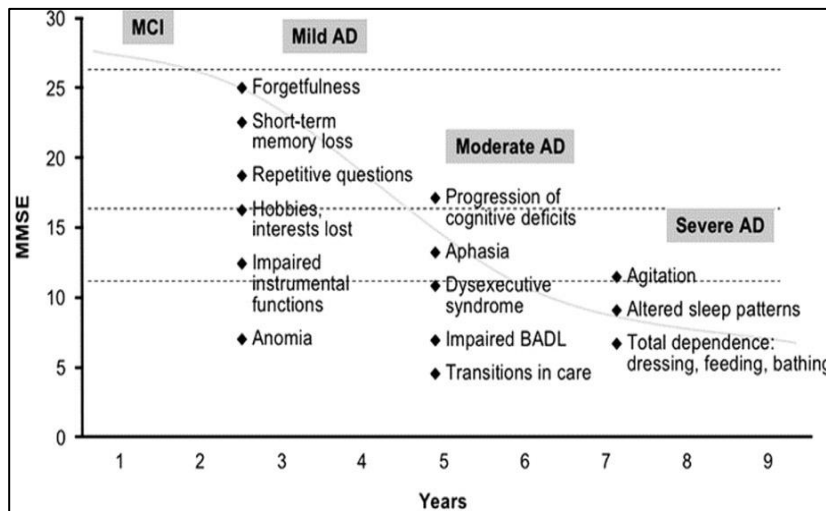


Figura 4. Clasificación de los estadios de la EA. Fuente: Feldman y Woodward [12].

Aunque actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico o no farmacológico que mejore significativamente el pronóstico de los pacientes de EA, existe amplia evidencia que respalda la prevención primaria de la EA con hábitos de vida saludables, como la actividad física y el manejo de factores de riesgo modificables como el consumo de tabaco o el riesgo cardiovascular; evitando en especial alteraciones metabólicas como las dislipidemias, la RI, la DM2 o el síndrome metabólico y, por supuesto, el sobrepeso y la obesidad como principales causas de aquellas. Dichas evidencias refuerzan la hipótesis que sostiene la existencia de una relación causal entre las alteraciones metabólicas y la EA. También, una dieta saludable y el entrenamiento con tareas que requieran esfuerzo cognitivo han demostrado ser un factor protector frente al deterioro cognitivo con que cursa esta enfermedad [13]. Nuevas líneas de investigación en relación con la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas en general, y la EA en particular, ponen el foco el incremento de los niveles de cuerpos cetónicos (CC) derivados del metabolismo lipolítico, cuyas concentraciones plasmáticas se elevan con intervenciones tales como el ayuno, la dieta cetogénica y la suplementación con triglicéridos de cadena media (TCM) o con aceite de coco como fuente dietética de éstos.

LOS CUERPOS CETÓNICOS: UN EXCELENTE COMBUSTIBLE CON POTENCIAL TERAPÉUTICO

Es bien sabido que el combustible de preferencia del organismo e indispensable para la supervivencia es la glucosa. En consecuencia, el ser humano no depende de fuentes exógenas para su obtención, pudiéndola sintetizar endógenamente a partir de otros sustratos

como los ácidos grasos, algunos aminoácidos y una variedad de metabolitos como el lactato, el piruvato, el glicerol o cualquiera de los intermediarios del ciclo de Krebs. Este proceso de síntesis endógena de glucosa se denomina gluconeogénesis e incluye varias vías metabólicas que se dan principalmente en el hígado y también en los riñones, aunque en mucha menor medida. Sin embargo, el organismo humano cuenta con los CC como fuente de energía alternativa a la glucosa, cuya concentración plasmática se eleva en determinadas condiciones. Así, la disminución de los niveles de glucosa que tiene lugar durante el ayuno o el ejercicio físico intenso y prolongado activa la liberación de glucagón mientras que los niveles de insulina descienden, promoviendo un estado en el que predomina la lipólisis y la gluconeogénesis para mantener los niveles plasmáticos de glucosa estables. Esta situación activa en mayor medida la ruta metabólica de la β -oxidación y genera un exceso de Acetil-CoA que se transforman en cuerpos cetónicos (cetogénesis). Este proceso tiene lugar fundamentalmente en la matriz mitocondrial de las células principales del hígado y en menor medida del riñón, aunque también se sintetizan en los astrocitos. Aunque la principal fuente de CC son los lípidos, estos también se pueden producir a partir de algunos aminoácidos como la Leucina, pero los CC así obtenidos contribuyen solo entorno a un 4% del total.

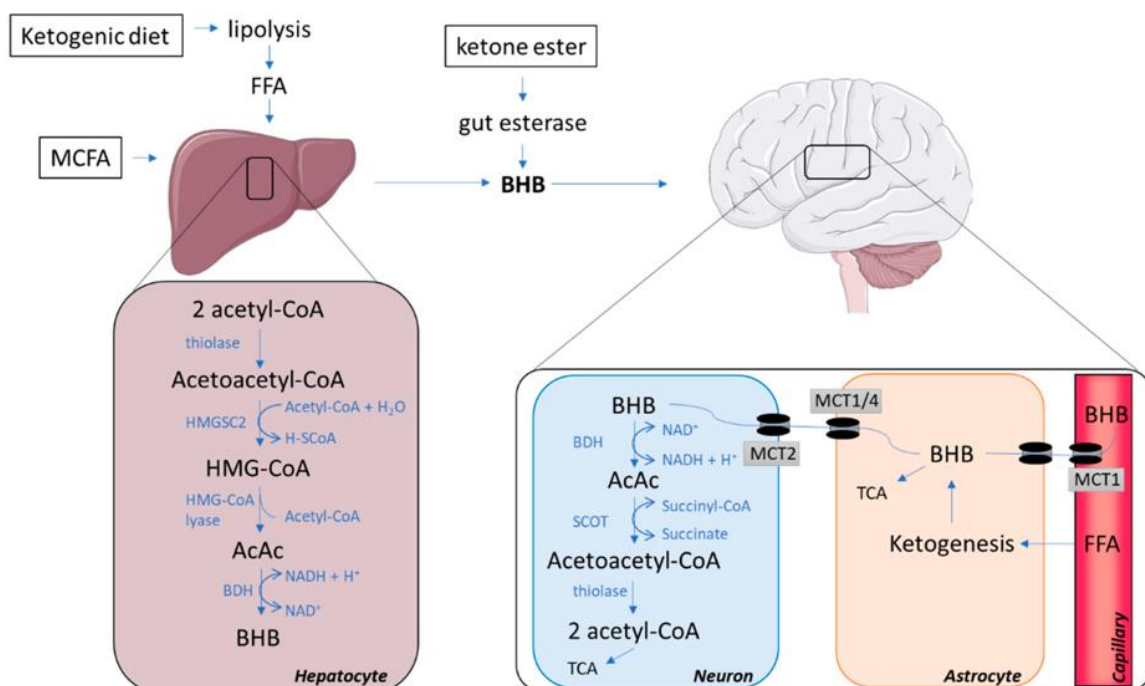


Figura 5. Síntesis y metabolismo de los cuerpos cetónicos. Fuente: Jensen y cols., 2020 [14].

Los principales cuerpos cetónicos son el acetoacetato (AcAc) y el β -hidroxibutirato (BHB). La ruta cetogénica conlleva la formación de acetoacetyl-CoA mediante la condensación de dos moléculas de acetil-CoA por la acción de la enzima β -cetotialasa. Posteriormente, la condensación de acetoacetyl-CoA con otra molécula de acetil-CoA por acción de la enzima HMG-CoA sintasa da lugar a β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) que, finalmente, se hidroliza en una molécula de acetil-CoA y acetoacetato (AcAc). Parte del AcAc se reduce a

BHB mediante una reacción catalizada por la β -hidroxibutirato deshidrogenasa, consumiendo una molécula de NADH. El acetoacetato, mediante descarboxilación no enzimática, se puede también transformar en acetona, otro cuerpo cetónico que no sirve como sustrato energético y se excreta por el aliento en condiciones fisiológicas. Los CC son compuestos solubles en agua y pueden transportarse vía sanguínea a las células para su uso como sustrato energético y producir ATP; esto incluye a neuronas y astrocitos ya que, a diferencia de los ácidos grasos libres, los CC son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (Figura 4).

En función de su disponibilidad, los CC pueden proporcionar al menos un 60% de la energía que el organismo necesita (Tabla 1), y este porcentaje llega hasta el 80% en el cerebro. Muchos autores resaltan que esta ruta metabólica alternativa constituye un mecanismo evolutivamente seleccionado para la supervivencia en situaciones de escasez de alimento, siendo de los CC la fuente principal de energía durante largos periodos de tiempo en la prehistoria [16].

Plasma KB Concentration	Proportion of Brain Energy
0.3–0.5 mM (12–24 h fast)	3–5%
1.5 mM (2–3 day fast)	18%
5 mM (8 day fast)	60%
7 mM (\geq 20 day fast)	>60%

Tabla1. Efecto del ayuno (*fasting*) en los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos (KB) y energía obtenida por el cerebro a partir de los mismos en función de su disponibilidad. Fuente: Hashim y VanItallie, 2014 (15).

Cetosis fisiológica y cetoacidosis

La cetosis es una situación fisiológica, normalmente transitoria, en que la concentración de CC en sangre se eleva más de lo habitual, pero en niveles totalmente seguros y controlados. En condiciones normales y con una dieta abundante en carbohidratos, la concentración plasmática de CC es muy baja (<0.3 mM) comparada con la de la glucosa (4 mM). Durante el ayuno nocturno, los niveles de CC se elevan ligeramente (<0.5 mM), llegando a proporcionar entre un 2-6% de la energía total del cuerpo y menos de un 5% de la energía del cerebro [15]. Se considera que la situación de cetosis tiene lugar en el rango de concentración plasmática de CC entre un mínimo de 0,5 mM (*cetosis suave*) y un máximo de 7-8 mM (*cetosis muy intensa*). En una situación de cetosis fisiológica, los niveles de glucosa y el pH sanguíneos se mantienen constante.

A diferencia de la cetosis fisiológica, la cetoacidosis es una condición patológica donde se producen niveles extremadamente elevados de CC (>20 mM), un descontrol de la glucemia y un descenso del pH sanguíneo por debajo de 7,3 [17]. Esta elevación patológica de la concentración de CC que se produce en determinadas condiciones patológicas como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la DM2 insulino dependiente o la cetoacidosis alcohólica es

responsable de la “mala prensa” de la cetogénesis y los cuerpos cetónicos. Sin embargo, una dieta cetogénica no conlleva riesgo de cetoacidosis en sujetos sanos, ya que la producción endógena de insulina suprime la cetogénesis, lo que evita la acumulación de CC que, por otra parte, son utilizados como una fuente energética excelente por el músculo y por el cerebro para generar ATP.

Blood Levels	Normal Diet	Ketogenic Diet	Diabetic Ketoacidosis
Glucose (mg/dL)	80–120	65–80	>300
Insulin (μ U/L)	6–23	6.6–9.4	\approx 0
KB conc (mmol/L)	0.1	7/8	>25
pH	7.4	7.4	<7.3

Tabla 2. Niveles de glucosa, insulina, cuerpos cetónicos y pH en una dieta normal, cetogénica y en la cetoacidosis diabética [17].

Potencial terapéutico de los cuerpos cetónicos

Más allá actuar como sustrato energético alternativo para el organismo, los cuerpos cetónicos parecen tener un claro papel neuroprotector mejorando la función neuronal, regulando la neurotransmisión, reduciendo la formación de ROS y modulando las vías de inflamación. Lo cierto es que no se conocen bien los mecanismos que producen estos efectos, pero algunos autores apuntan a varios factores. Los CC poseen una relación H:C más alta que el piruvato y, al ser sustratos más reducidos, pueden producir más energía por molécula de oxígeno, lo que implica una menor producción de ROS en la cadena de transporte de electrones en comparación con la oxidación de glucosa y de los ácidos grasos libres. Además, la cetosis incrementa los niveles de proteínas desacopladoras (UCP, *Uncoupling Proteins*) mitocondriales tanto en el cerebro como en el tejido adiposo marrón. Estas proteínas facilitan el flujo energético mitocondrial e incrementan la producción de ATP. Algunos estudios señalan también el efecto antioxidante de los CC debido del incremento en los niveles de glutatión y de manganeso superóxido dismutasa [18]. Por su parte, el BHB actúa como señal en diferentes tejidos para coordinar la respuesta en periodos de ayuno o escasez, incrementa la acetilación de histonas, induce la expresión de genes que inhiben el estrés oxidativo y reduce la inflamación bloqueando el inflamosoma NLRP3 (*NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*) capaz de inducir la secreción de citocinas proinflamatorias. Por otro lado, aunque aún no existe evidencia sólida sobre el efecto de los cuerpos cetónicos sobre la neurogénesis, el incremento en los niveles de CC se correlaciona con mejoras en la plasticidad sináptica y además se sabe que el BHB en concreto favorece la producción de BDNF, un factor de crecimiento cerebral importante que estimula y controla la neurogénesis [19]; y déficits en este factor neurotrófico se han asociado con enfermedades como la depresión o el Alzheimer. Es por todo esto por lo que en los últimos años ha crecido el interés por estudiar el papel de los CC y toda intervención que incremente sus niveles plasmáticos en el tratamiento de diversas

enfermedades tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión es analizar el potencial de los cuerpos cetónicos inducidos por dieta en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente se tratará de estudiar por separado el impacto del ayuno, la dieta cetogénica y los triglicéridos de cadena media en las enfermedades neurodegenerativas, así como la correlación de estas con la Diabetes.

MÉTODOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para realizar la búsqueda de revisiones se ha utilizado la base de datos de Pubmed utilizando la siguiente estrategia de búsqueda (Alzheimer OR Alzheimer's OR Dementia OR neurodegenerative) AND (ketone bodies OR ketosis OR "Medium Chain Triglicerides" OR "Coconut Oil" OR "Ketogenic diet") y acotando a revisiones y metaanálisis publicados desde 2018. La búsqueda de ensayos clínicos se ha realizado mediante la base de datos Cochrane utilizando una estrategia de búsqueda similar (Alzheimer and ("ketogenic diet" OR "Medium Chain Triglycerides" OR "Ketones" OR "Coconut Oil" OR "Dieta cetogénica" OR "Aceite de coco")).

El criterio de elegibilidad de ensayos clínicos ([Tabla 3](#)) se ha realizado utilizando el criterio PICO [20]. Respecto a las revisiones, se descartaron aquellas que no tuvieran en su título "Medium Chain Triglycerides" o "Ketosis" o "ketogenic Diet" o "Ketone bodies" y "Alzheimer" o "enfermedades neurodegenerativas".

Tabla 3. Criterios de elegibilidad de ensayos clínicos PICO.

P	Población	Población con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.
I	Intervención	Cualquier tratamiento nutricional que incremente los niveles de cuerpos cetónicos en plasma. (Ayuno prolongado, dieta cetogénica, TCM, aceite de coco, cetonas exógenas etc.)
C	Comparación	Comparación con grupo control, placebo u otros tratamientos o sin comparación.
O	Outcomes (Resultado)	Mejora en las pruebas de evaluación del rendimiento cognitivo, de funciones motoras o de comportamiento.

Finalmente, se seleccionaron 16 ensayos clínicos, 17 revisiones y 1 revisión con metaanálisis incluido. Por otro lado, se han elaborado tres tablas (adjuntas como [anexo I](#)) en las que se resumen los diseños y resultados de los ensayos clínicos principales que incluyen intervenciones (el aceite de coco, la dieta cetogénica y los triglicéridos de cadena media) capaces de inducir una elevación de CC. A pesar de que la búsqueda de ensayos clínicos con ayuno en pacientes con EA no arrojó ningún resultado se hará una breve mención a dicha intervención al inicio del apartado de desarrollo de este trabajo.

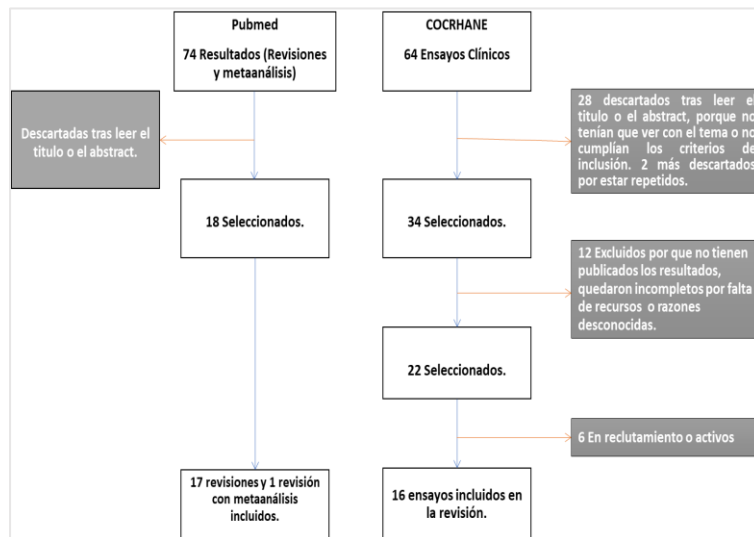


Figura 5. Algoritmo utilizado para la selección de estudios mediante la búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane y posterior aplicación de los criterios de elegibilidad. Fuente: Elaboración propia.

DESARROLLO

AYUNO

El ayuno a diferencia de la inanición hace referencia a una privación voluntaria de alimento y su práctica religiosa o espiritual y curativa se remonta siglos atrás. Hipócrates, considerado por muchos el padre de la medicina moderna occidental, defendió y prescribió esta práctica bajo la conocida frase de *“Comer cuando se está enfermo es alimentar la enfermedad”*. Y no fue el único; también su discípulo Platón, Aristóteles y Plutarco, entre muchos otros, defendían esta práctica. Además de sus numerosas referencias históricas, actualmente existe una amplia evidencia que respalda el uso terapéutico del ayuno en diversas condiciones patológicas. Entre otros efectos, el ayuno mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico, estimula la autofagia, tiene efectos antiinflamatorios y mejora la función mitocondrial. Algunos de los efectos beneficiosos del ayuno, especialmente los que tienen que ver con la inflamación y la salud mitocondrial, podrían estar mediados por el incremento de los niveles de CC que esta práctica conlleva, tal como se ha mencionado anteriormente. Existe evidencia de la aplicación del ayuno como tratamiento de la epilepsia refractaria durante las primeras décadas del siglo XX, aunque su uso como tratamiento de dicha enfermedad se remonta al siglo V a. C. El texto más conocido al respecto es el monográfico sobre epilepsia titulado

“Sobre la enfermedad sagrada” que se atribuye a Hipócrates, en el que se trata el potencial curativo de la abstinencia de alimentos en esa enfermedad.

DIETA CETOGÉNICA

En 1921 el endocrinólogo Rolling Turner Woodyatt se dio cuenta de que los CC se producían en respuesta a una dieta con baja proporción de carbohidratos y alta de grasas, lo que hoy conocemos como una dieta cetogénica. En las siguientes dos décadas, la dieta cetogénica se utilizó con buenos resultados para el tratamiento de la epilepsia y empezó a cobrar especial interés a mitad de los años 90, cuando los medios de comunicación se hicieron eco del éxito de Charlie Abraham, el hijo de un famoso director de cine, que logro controlar su enfermedad con esta dieta [18]. Su principal ventaja frente al ayuno es que permite entrar en cetosis sin recurrir a la privación prolongada de alimentos, simulando así uno de los componentes metabólicos característicos del ayuno.

Llamamos dieta cetogénica a toda aquella capaz de inducir la cetosis mediante la privación del aporte de carbohidratos y se caracteriza principalmente por ser muy baja en carbohidratos (5-10%), moderada en proteínas y alta en grasas. Algunas dietas cetogénicas pueden incluir TCM o aceite de coco, rico en los mismos, para facilitar la instauración y el mantenimiento de la cetosis, permitiendo una ingesta de carbohidratos algo mayor (20%). Otra variante de la dieta cetogénica clásica que también permite entrar en cetosis es la conocida como dieta Atkins, con una proporción más baja en grasas (20%) y más elevada en proteínas.

Tabla 4. Macronutrientes en distintos tipos de dietas cetogénicas. Fuente: Włodarek, 2019 [21].

Macronutrients	Classical Ketogenic Diet	MCT-Based Diet	Modified Atkins Diet
	Energy (%)		
Fat	90	70	70
Protein	7	10	25
Carbohydrates	8	20	5

Centrándonos en los posibles beneficios de la dieta cetogénica en la EA, los estudios en distintos modelos de EA en ratones transgénicos arrojan datos prometedores, aunque con discrepancias en función del modelo animal utilizado [21]. Así, la dieta cetogénica reduce el volumen de β -amiloide en homogeneizados de cerebro de ratones que portan la mutación “London” APP/V717I en el gen de la PPA como modelo de Alzheimer de inicio temprano [22]. Otro interesante estudio en el modelo de ratón de EA 3xTgAD (*triple-transgenic mouse model of AD*), que desarrolla tanto placas β -amiloide como ovillos neurofibrilares de proteínas Tau hiperfosforiladas en edades avanzadas, puso de manifiesto que la administración de un 30% de las calorías totales en forma de ésteres de CC mejoraba significativamente las pruebas cognitivas y reducía los depósitos de β -amiloide de ovillos neurofibrilares en el cerebro de los animales transgénicos [23]. Asimismo, la dieta cetogénica demostró mejoras motoras en modelos animales de deposición de β -amiloide APP/PS1 y de Tau hiperfosforilada

Tg4510, pero sin efecto sobre los depósitos de β -amiloide o de proteína Tau o sobre la función cognitiva [24;25]. Aunque algo más alejado de la EA, pero relacionado con algunos de los factores de riesgo conocidos, se ha observado que la dieta cetogénica [26] mejora la función vascular cerebral, el perfil metabólico (reducción de la glucemia y del peso corporal) e incluso el microbioma intestinal en ratones jóvenes sanos. Por último y en relación directa con el presente trabajo [27], demostraron que una dieta con TCM mejoraba la función mitocondrial en perros seniles, en los que también observaron una tendencia a la disminución de las concentraciones de β -amiloide en el cerebro.

En humanos la evidencia es escasa pero alentadora, al menos en lo que se refiere la prevención y al tratamiento temprano de la EA. En un ensayo clínico en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) que se prolongó durante 6 semanas [28], analizaron el impacto de una dieta muy baja (5-10%) en comparación con una dieta alta en carbohidratos (50%). Los resultados mostraron una mejora de la memoria verbal en el grupo de dieta muy baja en carbohidratos, así como una correlación positiva de dicha mejora con la elevación de los niveles de CC en plasma. En otro estudio en el que se valoró el efecto de una dieta mediterránea cetogénica modificada frente a una baja en grasas sobre parámetros antropométricos y niveles de los péptidos AB40 y AB42 en adultos con DCL, además de una mejora significativa en los parámetros antropométricos, los autores identificaron ligeras mejoras en los niveles de péptidos β -amiloide (AB40, AB42) y Tau hiperfosforilada como marcadores de EA [29]. Otro ensayo clínico aleatorizado en pacientes con DCL o EA en estadio temprano comparó una dieta Atkins modificada (DAM) con la dieta recomendada para personas mayores por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA, *National Institute of Aging*) estadounidense [30]. Aunque las diferencias en la cognición global entre grupos no fueron estadísticamente significativas, en los sujetos del grupo con la DAM en los que se hallaron trazas de cetonas en la orina, se observó un incremento significativo en la prueba de memoria y una tendencia al alza en las puntuaciones de la prueba MMSE. En consonancia con estos resultados, aunque no deja de ser una valoración subjetiva y sesgada, los sujetos que siguieron la DAM reportaron sentirse con más energía.

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA EN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los TCM contienen ácidos grasos de cadena media (6-12 carbonos) que, a diferencia de los ácidos grasos de cadena larga, no se absorben a los vasos quilíferos empaquetados en forma de quilomicrones, sino que se absorben a los capilares de las vellosidades. Como consecuencia, estos ácidos grasos de cadena media viajan a través del sistema porta hepático directamente al hígado, donde son rápidamente metabolizados a través de la β -oxidación. Se generan así niveles elevados de acetil-CoA que exceden la capacidad del ciclo

de Krebs para utilizar dicho sustrato, con la consiguiente desviación del exceso de acetil-CoA para formar CC. Es precisamente éste el fundamento que justifica la suplementación con TCM en muchos protocolos de dieta cetogénica. Adicionalmente, los ácidos grasos de cadena media no metabolizados en el hígado son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar altas concentraciones en el cerebro, constituyendo una buena fuente de energía para neuronas y astrocitos [31,32]. Otra acción relevante de los TCM en el cerebro viene dada por su propiedad inhibitoria sobre los receptores ionotrópicos de glutamato AMPA reduciendo la excitabilidad neuronal, además de promover la biogénesis mitocondrial. Por tanto, los TCM podrían tener interés tanto en combinación con una dieta cetogénica como administrados de forma aislada. En relación al aporte de TCM a lo largo de la vida, es conocido que la leche materna humana es una fuente rica en este tipo de triglicéridos, mientras que en la edad adulta las fuentes exógenas son limitadas, destacando los aceites de coco y de palma entre los alimentos con mayor contenido en estos triglicéridos. Concretamente, casi la mitad de los ácidos grasos del coco son ácidos grasos de cadena media (AGCM). Entre ellos, el ácido láurico constituye un aproximadamente un 33% del total de ácidos grasos, y en cantidades mucho más moderadas, el aceite de coco también es rico en ácido cáprico y caprílico [33]. En este punto, cabe especular que los efectos perniciosos atribuidos a estos alimentos, más que del consumo de la materia prima *per se*, deriva probablemente de su manipulación industrial y/o su incorporación en dietas que incluyen otras grasas y azúcares.

Aunque este trabajo pone el foco principal en los efectos de los TCM en la EA, es inevitable mencionar los estudios en pacientes con DCL, ya que esta condición está estrechamente relacionada con la EA y, de hecho, se estima un entorno a un 15% de los diagnósticos de DCL progresan a Alzheimer anualmente [34]. Uno de los ensayos más antiguos sobre la eficacia de los TCM en el tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo estudió los efectos de la administración oral de TCM en pacientes con amnesia o probable EA. Como cabía esperar, la administración de TCM resultó en la elevación de BHB plasmático, observándose una mejora en la escala ADAS-Cog que se correlacionaba positivamente con los niveles de BHB solo en los sujetos ApoE4 negativo, mientras que los sujetos portadores de la variante ApoE4 mostraban una tendencia no significativa en la misma escala [35]. En otro ensayo clínico aleatorizado, placebo y doble ciego con pacientes con EA en estadio leve-moderado, [36], el tratamiento con una formulación oral patentada (AC-1202, Axona®) consistente en un TCM conteniendo tres unidades de ácido caprílico esterificadas en el esqueleto de glicerol mejoró significativamente la función cognitiva solo en sujetos con genotipo ApoE4 negativo en comparación con placebo. De nuevo, se observó una correlación positiva entre mejora en la escala ADAS-Cog y los niveles de BHB. Notablemente, la mejora revertía transcurridas dos semanas a partir de la interrupción del tratamiento. Otro estudio piloto aleatorizado y doble

ciego que analizó el impacto de la administración del mismo compuesto durante 45 días en sujetos con EA leve-moderada demostró mediante PET que el tratamiento incrementaba el flujo sanguíneo cerebral en el córtex temporal izquierdo solo en los sujetos ApoE4 negativo [37], confirmando de nuevo la importancia del genotipo ApoE en la respuesta a los TCM. El motivo de la falta de respuesta al tratamiento con TCM en los pacientes con genotipo ApoE4 positivo es desconocido. Por último, un ensayo clínico en pacientes con EA leve-moderada tratados con el compuesto AC-1202 mostraron resultados menos robustos, con mejoras cognitivas circunscritas a los sujetos ApoE negativo y con un valor elevado en la escala MMSE al inicio del estudio [38], mientras que otro estudio similar no detectó mejora alguna [39].

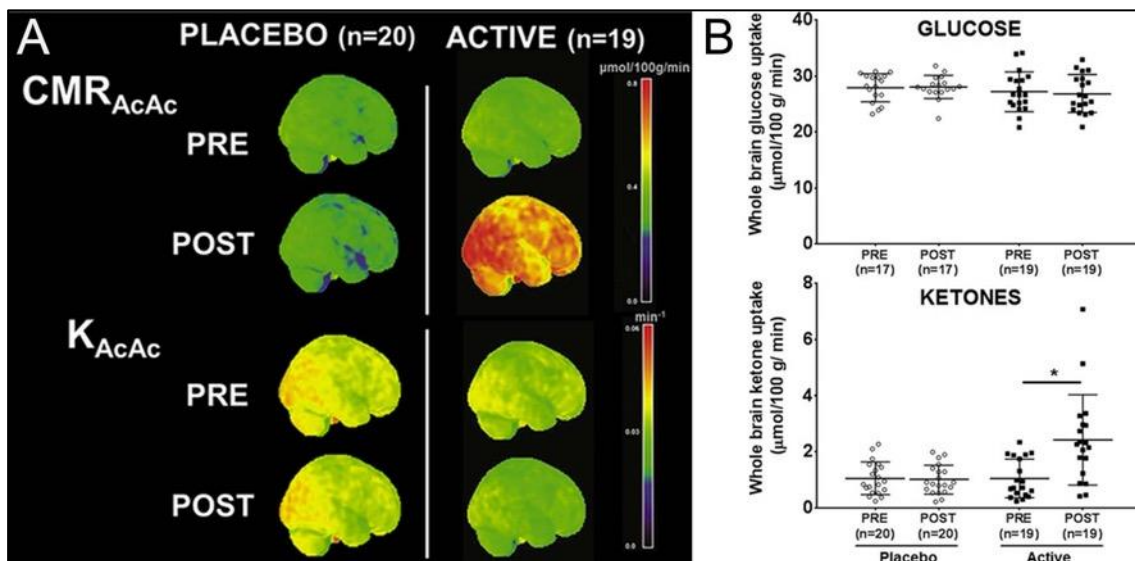


Figura 6. A. Metabolismo (CMR_{AcAc}) y captación (K_{AcAc}) cerebral del acetoacetato en los grupos TCM y placebo, antes y después de la intervención. B. Metabolismo cerebral de la glucosa y de las cetonas en los grupos TCM y placebo, antes y después de la intervención. Fuente: Fortier y cols., 2019 [41].

Un estudio japonés en pacientes con EA leve-moderada analizó el impacto del consumo puntual o crónico de una fórmula cetogénica patentada (Ketonformula®), consistente en una bebida conteniendo 20 g de TCM en emulsión, frente a grupo control, que recibió una bebida isocalórica conteniendo triglicéridos de cadena larga (TCL) como placebo. El estudio mostró un incremento en los niveles de CC tras el consumo puntual de TCM sin mejora en las puntuaciones de los test cognitivos, mientras que el consumo crónico de TCM produjo cambios significativos en las pruebas de memoria lógica inmediata y demorada 8 semanas tras el inicio del tratamiento, así como en las pruebas de codificación de dígitos y símbolos y de memoria lógica demorada a las 12 semanas [40]. En otro ensayo clínico aleatorizado de 6 meses de duración en 52 pacientes con DCL, el consumo de una bebida conteniendo 30 g de TCM produjo un incremento del 230% en metabolismo cerebral de CC (AcAc + BHB) en el grupo TCM frente al grupo placebo (que recibió una bebida isocalórica con aceite de girasol), sin diferencias en el metabolismo de la glucosa (Figura 6). De manera destacable, estos cambios en los niveles de metabolitos cerebrales iban acompañados de mejoras en la

memoria episódica, el lenguaje, la función ejecutora y la velocidad de procesamiento. Por otro lado, la captación neta de energía se incrementó un 3,6% en el grupo que tomó TCM y permaneció estable en el grupo placebo [41]. Otro ensayo más reciente aleatorizado y controlado con una muestra de 83 pacientes con DCL y realizado por los mismos autores arrojó resultados similares en los test de memoria, función ejecutora y el lenguaje tras la administración prolongada de TCM, observándose en este caso una correlación positiva entre los niveles sanguíneos de CC y las mejoras en los test cognitivos [42].

Un estudio reciente en 64 pacientes de una residencia de ancianos de Japón destaca por su diseño experimental que, además de los grupos que recibieron TCM para valorar su eficacia en la mejora cognitiva y TCL como placebo, incluyó un grupo control positivo al que se administró el aminoácido L-leucina y colecalciferol (vitamina D3) junto a TCM. Tres meses tras la administración de TCM (6 g/día), la puntuación en la escala MMSE se incrementó 3,5 puntos, mientras que el grupo placebo (TCL, 6 g/día) empeoró ligeramente con una caída de 0,7 puntos en la escala MMSE. Además, esta respuesta se incrementaba en el tiempo y era reversible, de manera que la puntuación en la prueba MMSE fue 2,1 veces mayor a los tres meses que al mes y medio tras el inicio del tratamiento con TCM, mientras que los valores retornaban a la línea base mes y medio tras interrumpir el tratamiento. De manera destacable, no hubo diferencias entre el grupo que recibió TCM y el que recibió la misma dosis de los mismo acompañada de L-leucina (1,2 g/día) y colecalciferol (20 µg/día), lo que refuerza la implicación de los TCM en los resultados [43].

Concluyendo con los estudios experimentales cabe mencionar este último ensayo [44], cuyos resultados se alejan ligeramente del objetivo de esta revisión, pero vale la pena mencionar. Los resultados demuestran que tanto la suplementación con TCM como caminar entre 15 y 40 minutos al día incrementan el metabolismo de los cuerpos cetónicos, mejorando el metabolismo energético cerebral. Por lo tanto, es posible que parte de los demostrados beneficios cognitivos de realizar actividad física estén mediados por estos compuestos ya que, tal y como se ha explicado antes, los cuerpos cetónicos, el BHB en concreto, son capaces de estimular la expresión hipocámpal de BDNF.

Finalmente, en relación a la eficacia de la suplementación con dosis controladas de TCM en la mejora cognitiva, en 2020 se publicó una potente revisión [45], que incluye un metaanálisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados cuyo objetivo es investigar el efecto de los TCM en los niveles periféricos de CC y en la función cognitiva de sujetos con EA o DCL. Como cabría esperar, el metaanálisis mostró claramente la elevación de BHB en los grupos que recibieron TCM respecto a los grupos placebo. Además, se observó una tendencia a la mejora cognitiva en ADAS-cog y una mejora significativa en la cognición con una medida combinada de ADAS-cog y MMSE.

Aunque mucho más escasos, los estudios en los que se ha utilizado la administración de aceite de coco son también prometedores. Un estudio piloto realizado en la Comunidad Valenciana [46], en el que se administró 40 ml de aceite de coco virgen extra durante 21 días a pacientes de EA, mostro que los sujetos que consumieron aceite de coco evolucionaron positivamente con un incremento significativo en la escala MEC-LOBO (Mini-examen cognoscitivo de Lobo), que consiste en un test de cribado del deterioro cognitivo producto de la adaptación española de la prueba MMSE [47]. En dicho estudio, las mejoras cognitivas se observaron principalmente en mujeres, en pacientes que no padecían DM2 y en pacientes graves. En otro estudio similar [48], realizado con pacientes de EA institucionalizados en la Asociación de Familiares de Alzheimer Valenciana (AFAV), se comparó el impacto de una dieta mediterránea enriquecida con aceite de coco frente a una dieta mediterránea convencional. Tras la intervención, el grupo con suplementación de aceite de coco obtuvo mejoras en la orientación temporal, así como en las memorias episódica y semántica. En este estudio también observaron que los resultados fueron más robustos en mujeres en estadio leve-moderado de la enfermedad. Sin embargo, la evidencia es contradictoria respecto a la eficacia del aceite de coco, y no todos los estudios arrojan resultados positivos. Por ejemplo, en un estudio piloto en el que se administraron 60 ml de aceite de coco a pacientes con EA no se encontraron mejoras en el comportamiento ni en la cognición respecto al grupo placebo [49].

EFFECTOS ADVERSOS

Como se ha comentado en la introducción, la idea de la cetosis como una ruta metabólica patológica está relativamente extendida, fundamentalmente por la elevación de la concentración de CC que conduce a cetoacidosis en determinadas enfermedades crónicas como la DM1 o el alcoholismo. Por extensión, la dieta cetogénica o las intervenciones que estimulen la cetosis suscitan recelos, aunque no exista riesgo demostrado en sujetos sin patologías severas. Así, en un estudio en 83 sujetos obesos que siguieron una dieta cetogénica durante 24 semanas, no se observaron efectos adversos importantes [50]. No obstante, las dietas cetogénicas no están exentas de algunos efectos adversos, siendo los síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos) y el exceso de pérdida de peso debido a su efecto saciante los más comunes. Otro efecto adverso que puede aparecer en las dietas cetogénicas en general es la conocida “*gripe keto*” que cursa con síntomas similares a los de un resfriado si la dieta no se suplementa correctamente con suficiente agua y algunos electrolitos (principalmente Na^+ , K^+ , Mg^{+2}). Por otro lado, respecto a la elevación de los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos que se produce al inicio de la dieta cetogénica, los valores revierten tras un año de tratamiento, mientras que la elevación de los niveles de ácido úrico en los primeros días retorna pronto a sus valores normales. Dado que los pacientes con

EA son mayoritariamente personas de avanzada edad, es prioritaria la valoración metabólica y funcional, junto a un seguimiento que asegure un aporte nutritivo suficiente considerando, al mismo tiempo, sus limitaciones para alimentarse correctamente. Cabe recalcar aquí que los posibles efectos adversos de la dieta cetogénica necesitan ser estudiados teniendo en cuenta la calidad de la misma. Dicho de otro modo, una dieta cetogénica basada en verduras, frutos rojos, frutos secos, carne, pescado, huevo, soja, lácteos, aceite de oliva y cantidades limitadas semillas y legumbres no tendrá nada que ver con una basada en procesados cárnicos, grasas de mala calidad y con escasez o ausencia de verdura. En el caso concreto de la suplementación con TCM, éstos pueden provocar malestar gastrointestinal, que va desde diarrea hasta vómitos y dolor abdominal. Estos síntomas se pueden evitar o disminuir mediante la administración progresiva de TCM en función de la tolerancia del paciente. Como ventaja en relación a los efectos adversos de la dieta cetogénica clásica, la suplementada con TCM podría reducir dichos efectos al ser menos estricta en cuanto a restricción de carbohidratos, lo que facilitaría la adherencia a la misma y abriría un abanico de alimentos más amplio para poder cubrir las necesidades nutricionales más fácilmente. De cualquier manera, se requieren más estudios sobre los efectos a largo plazo de las dietas cetogénicas en personas de edad avanzada para tener datos concluyentes sobre sus efectos secundarios a largo plazo [10;14].

CONCLUSIONES

- La prevención, el diagnóstico y el tratamiento temprano de la EA constituyen medidas eficaces para evitar o atenuar el desarrollo de la EA, con especial atención a los factores de riesgo como sobrepeso, la obesidad y sus comorbilidades. En este sentido, las intervenciones como las dietas cetogénicas o la suplementación con TCM y/o aceite de coco constituyen posibles soluciones terapéuticas con buen balance riesgo/beneficio que podrían coadyuvar al tratamiento de la EA en estadios tempranos.
- A pesar de las limitaciones los ensayos clínicos, debido sobre todo al escaso número de participantes en los mismos, y de algunos resultados contradictorios, la mayoría de los trabajos recogen tendencias positivas en a la mejora cognitiva de pacientes con EA.
- A pesar del potencial papel de los CC en la prevención y el tratamiento precoz de la EA, la evidencia indica que las intervenciones dirigidas a elevar sus niveles no son capaces revertir la enfermedad es sus estadios más graves.
- Diversos trabajos muestran diferencias significativas en la respuesta a los TCM en función de la presencia o no del polimorfismo ApoE4, observándose en general una respuesta positiva en los individuos ApoE4 negativos y una falta de la misma en los portadores de dicha variante.

- Algunos ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis arrojan buenos resultados, especialmente en intervenciones que conllevan administración de TCM o dieta cetogénica en sujetos con DCL o EA en estadios tempranos.
- El riesgo de las diferentes dietas cetogénicas es relativamente bajo, aunque su instauración debe hacerse bajo control facultativo acompañada de un seguimiento por parte de profesionales de la nutrición, habida cuenta del riesgo que conllevan en determinadas condiciones clínicas que comprometen el control de los niveles de CC y de las necesidades nutricionales y limitaciones de cada individuo.

Bibliografía

1. *Las 10 principales causas de defunción.* (2020). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. *Demencia.* (2020). Organización Mundial de la Salud <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
3. Portellano, J. A. (2005). *Introducción A La Neuropsicología.* MCGRAW HILL EDUCATION.
4. DeKosky, S. (2002). Neurobiología y biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 35(08), 752–760. doi:10.33588/rn.3508.2002007
5. Pinto, A., Bonucci, A., Maggi, E., Corsi, M., & Businaro, R. (2018). Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: New perspectives for neuroprotection in alzheimer's disease. *Antioxidants*, 7(5), 63. doi:10.3390/antiox7050063
6. Pérez Arellano, J. L. (2013). SISINIO DE CASTRO. Manual de patología general (7a ed.).
7. Elsevier Gezondheidszorg. Jin J. Alzheimer Disease. *JAMA*. 2015;313(14): 1488. doi:10.1001/jama.2015.2852.
8. Correia, S. C., Santos, R. X., Perry, G., Zhu, X., Moreira, P. I., & Smith, M. A. (2011). Insulin-resistant brain state: The culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing Research Reviews*, 10(2), 264–273. doi:10.1016/j.arr.2011.01.001
9. Chen, Z., & Zhong, C. (2013). Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology*, 108, 21–43. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.06.004
10. Uddin, M. S., Kabir, M. T., Tewari, D., Al Mamun, A., Barreto, G. E., Bungau, S. G., Bin-Jumah, M. N., Abdel-Daim, M. M., & Ashraf, G. M. (2020). Emerging Therapeutic Promise of Ketogenic Diet to Attenuate Neuropathological Alterations in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 57(12), 4961–4977. doi:10.1007/s12035-020-02065-3
11. Steen, E., Terry, B. M., J. Rivera, E., Cannon, J. L., Neely, T. R., Tavares, R., Xu, X. J., Wands, J. R., & de la Monte, S. M. (2005). Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(1), 63–80. doi:10.3233/jad-2005-7107
12. Feldman, H. H., & Woodward, M. (2005). The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*, 65(6). doi:10.1212/wnl.65.6_suppl_3.s10
13. Alzheimer's Association. (2021). *Alzheimer's disease facts and figures.* <https://alzheimers-facts-and-figures.pdf>

14. Jensen, N. J., Wodschow, H. Z., Nilsson, M., & Rungby, J. (2020). Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8767. doi:10.3390/ijms21228767
15. Hashim, S. A., & VanItallie, T. B. (2014). Ketone body therapy: from the ketogenic diet to the oral administration of ketone ester. *Journal of Lipid Research*, 55(9), 1818–1826. doi:10.1194/jlr.r046599
16. Yang, H., Shan, W., Zhu, F., Wu, J., & Wang, Q. (2019). Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms. *Frontiers in Neurology*, 10. doi:10.3389/fneur.2019.00585
17. Paoli, A. (2014). Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(2), 2092–2107. doi:10.3390/ijerph110202092
18. Taylor, M. K., Swerdlow, R. H., & Sullivan, D. K. (2019). Dietary Neuroketotherapeutics for Alzheimer's Disease: An Evidence Update and the Potential Role for Diet Quality. *Nutrients*, 11(8), 1910. doi:10.3390/nu11081910
19. Valenzuela, P. L., Castillo-García, A., Morales, J. S., de la Villa, P., Hampel, H., Emanuele, E., et al. (2020). Exercise benefits on alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Research Reviews*, 62, 101108. doi:10.1016/j.arr.2020.101108.
20. (2021, 16 abril). *Subject and Course Guides: Evidence Based Medicine: PICO*. University Library. <https://researchguides.uic.edu/c.php?g=252338&p=3954402>
21. Włodarek, D (2019). Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*, 11(1), 169. doi:10.3390/nu11010169.
22. Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, Henderson ST (2005). A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr Metab*, 2005, 2: 28. doi: 10.1186/1743-7075-2-28.
23. Kashiwaya Y, Bergman C, Lee JH, Wan R, King MT, Mughal MR, Okun E, Clarke K, Mattson MP, Veech RL (2013). A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 34:1530–1539. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.023.
24. Brownlow ML, Benner L, D'Agostino D, Gordon MN, Morgan D (2013). Ketogenic diet improves motor performance but not cognition in two mouse models of Alzheimer's pathology. *PLoS One*, 8: e75713. doi:10.1371/journal.pone.0075713.
25. Beckett TL, Studzinski CM, Keller JN, Paul Murphy M, Niedowicz DM (2013). A ketogenic diet improves motor performance but does not affect β -amyloid levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1505:61-67. doi:10.1016/j.brainres.2013.01.046.
26. Ma D, Wang AC, Parikh I, Green SJ, Hoffman JD, Chlipala G, Murphy MP, Sokola BS, Bauer B, Hartz AMS, Lin AL (2018). Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci Rep*, 8:6670. doi:10.1038/s41598-018-25190-5.
27. Studzinski CM, MacKay WA, Beckett TL, Henderson ST, Murphy MP, Sullivan PG, Burnham WM (2008). Induction of ketosis may improve mitochondrial function and decrease steady-state amyloid-beta precursor protein (APP) levels in the aged dog. *Brain Res*, 1226:209-217. doi:10.1016/j.brainres.2008.06.005.
28. Krikorian, R., Shidler, M. D., Dangelo, K., Couch, S. C., Benoit, S. C., & Clegg, D. J. (2012). Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 425.e19-425.e27. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.006

29. Brinkley, T. E., Register, T. C., Zetterberg, H., Dahl, D., Neth, B. J., & Craft, S. (2019). P2-026: CHANGES IN ADIPOSITY AND CSF BIOMARKERS FOLLOWING A MODIFIED MEDITERRANEAN KETOGENIC DIET. *Alzheimer's & Dementia*, 15, P581. doi:10.1016/j.jalz.2019.06.1248.
30. Brandt, J., Buchholz, A., Henry-Barron, B., Vizthum, D., Avramopoulos, D., & Cervenka, M. C. (2019). Preliminary Report on the Feasibility and Efficacy of the Modified Atkins Diet for Treatment of Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(3), 969–981. doi:10.3233/jad-180995.
31. Augustin, K., Khabbush, A., Williams, S., Eaton, S., Orford, M., Cross, J. H., Heales, S. J. R., Walker, M. C., & Williams, R. S. B. (2018). Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *The Lancet Neurology*, 17(1), 84–93. doi:10.1016/s1474-4422(17)30408-8.
32. Cunnane, S. C., Trushina, E., Morland, C., Prigione, A., Casadesus, G., Andrews, Z. B., Beal, M. F., Bergersen, L. H., Brinton, R. D., de la Monte, S., Eckert, A., Harvey, J., Jeggo, R., Jhamandas, J. H., Kann, O., la Cour, C. M., Martin, W. F., Mithieux, G., Moreira, P. I., . . . Millan, M. J. (2020). Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(9), 609–633. doi:10.1038/s41573-020-0072-x.
33. Wang, J., Wang, X., Li, J., Chen, Y., Yang, W., & Zhang, L. (2014). Effects of Dietary Coconut Oil as a Medium-chain Fatty Acid Source on Performance, Carcass Composition and Serum Lipids in Male Broilers. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 28(2), 223–230. doi:10.5713/ajas.14.0328.
34. Wang, J., Wang, L., Zhou, X., Wen, X., & Zhen, X. (2019). Risk factors for predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment: protocol for a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ Open*, 9(6), e027313. doi:10.1136/bmjopen-2018-027313.
35. Reger, M. A., Henderson, S. T., Hale, C., Cholerton, B., Baker, L. D., Watson, G., Hyde, K., Chapman, D., & Craft, S. (2004). Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 311–314. doi:10.1016/s0197-4580(03)00087-3.
36. Henderson, S. T., Vogel, J. L., Barr, L. J., Garvin, F., Jones, J. J., & Costantini, L. C. (2009). Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutrition & Metabolism*, 6(1), 31. doi:10.1186/1743-7075-6-31.
37. Torosyan, N., Sethanandha, C., Grill, J. D., Dilley, M. L., Lee, J., Cummings, J. L., Ossinalde, C., & Silverman, D. H. (2018). Changes in regional cerebral blood flow associated with a 45 day course of the ketogenic agent, caprylidene, in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blinded, pilot study. *Experimental Gerontology*, 111, 118–121. doi:10.1016/j.exger.2018.07.009.
38. Ohnuma, T., Toda, A., Kimoto, A., Takebayashi, Y., Higashiyama, R., Tagata, Y., Ito, M., Ota, T., Shibata, N., & Arai, H. (2016). Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study. *Clinical Interventions in Aging*, 29. doi:10.2147/cia.s95362.
39. Henderson, S. T., Morimoto, B. H., Cummings, J. L., Farlow, M. R., & Walker, J. (2020). A Placebo-Controlled, Parallel-Group, Randomized Clinical Trial of AC-1204 in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 75(2), 547–557. doi:10.3233/jad-191302.
40. Ota, M., Matsuo, J., Ishida, I., Takano, H., Yokoi, Y., Hori, H., Yoshida, S., Ashida, K., Nakamura, K., Takahashi, T., & Kunugi, H. (2019). Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic

formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 690, 232–236. doi:10.1016/j.neulet.2018.10.048.

41. Fortier, M., Castellano, C. A., Croteau, E., Langlois, F., Bocti, C., St-Pierre, V., Vandenberghe, C., Bernier, M., Roy, M., Descoteaux, M., Whittingstall, K., Lepage, M., Turcotte, R. E., Fulop, T., & Cunnane, S. C. (2019). A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 15(5), 625–634. doi:10.1016/j.jalz.2018.12.017.
42. Fortier, M., Castellano, C., St-Pierre, V., Myette-Côté, T., Langlois, F., Roy, M., Morin, M., Bocti, C., Fulop, T., Godin, J., Delannoy, C., Cuenoud, B., & Cunnane, S. C. (2020). A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT. *Alzheimer's & Dementia*, 17(3), 543–552. doi:10.1002/alz.12206.
43. Abe, S., Ezaki, O., & Suzuki, M. (2020). Medium-Chain Triglycerides (8:0 and 10:0) Increase Mini-Mental State Examination (MMSE) Score in Frail Elderly Adults in a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*, 150(9), 2383–2390. doi:10.1093/jn/nxaa186.
44. Castellano, C. A., Croteau, E., Bocti, C., Fulop, T., & Cunnane, S. (2017). [IC-P-170]: STRATEGIES TO INCREASE BRAIN ENERGY SUPPLY IN MILD ALZHEIMER'S DISEASE. *Alzheimer's & Dementia*, 13(7S_Part_2), P128. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.2545.
45. Avgerinos, K. I., Egan, J. M., Mattson, M. P., & Kapogiannis, D. (2020). Medium Chain Triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies. *Ageing Research Reviews*, 58, 101001. doi:10.1016/j.arr.2019.101001.
46. Hu Yang, I., Rubia Ortí, José Enrique de la, Selvi Sabater, P., Sancho Castillo, S., Rochina, M. J., Manresa Ramón, N., et al. (2015). Aceite de coco: Tratamiento alternativo no farmacológico frente a la enfermedad de alzheimer. *Nutrición Hospitalaria: Organo Oficial De La Sociedad Española De Nutrición Parenteral Y Enteral*, 32(6), 2822-2827. doi:10.3305/nh.2015.32.6.9707
47. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, Morales Asín F, Fernando Pascual L, Montañés JA, Aznar S (1999). [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clin (Barc)*, 1999 112(20):767-74.
48. de la Rubia Ortí, J. E., García-Pardo, M. P., Drehmer, E., Sancho Cantus, D., Julián Rochina, M., Aguilar, M. A., & Hu Yang, I. (2018). Improvement of Main Cognitive Functions in Patients with Alzheimer's Disease after Treatment with Coconut Oil Enriched Mediterranean Diet: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(2), 577–587. doi:10.3233/jad-180184.
49. Ching, C., Gunaseli, E., Loong, Y., Sugathan, S., & See, C. (2017). Effect of cold compressed coconut oil on cognition and behavior among patients with Alzheimer's disease - A pilot intervention study. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 1. doi:10.5455/njppp.2017.0829311082017.
50. Dashti HM, Mathew TC, Hussein T, et al (2004) Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Exp Clin Cardiol*, 9:200– 205.
51. Kellar, D. A., Lockhart, S. N., Neth, B. J., Whitlow, C. T., Jung, Y., & Craft, S. (2019). IC-P-156: DIET-RELATED ALTERATIONS IN WHITE MATTER MICROSTRUCTURE IN PARTICIPANTS AT RISK FOR AD. *Alzheimer's & Dementia*, 15, P125-P126. doi:10.1016/j.jalz.2019.06.4271.

Tabla 5. Resumen de ensayos clínicos realizados con aceite de coco. (Fuente: tabla de elaboración propia).

Referencias	Tipo de estudio	Duración	n=	Edad (Años)	Enfermedad	Intervención	Grupo control	Resultado
[46]	Estudio prospectivo, longitudinal, analítico y experimental.	21 días	44	65-85	Alzheimer	Administración de 40ml/día aceite de coco virgen extra.	Misma dieta, pero sin el aceite de coco.	Los sujetos que tomaron el aceite de coco mejoraron su estado cognitivo; en especial aquellos que no tenían DM2 y los pacientes graves.
[48]	Estudio piloto (Estudio experimental prospectivo, longitudinal, cualitativo y analítico).	21 días	44	65-68	Alzheimer	Dieta mediterránea enriquecida con aceite de coco.	Dieta mediterránea.	Se observaron mejoras en el grupo experimental en la orientación temporal y episódica, así como en la memoria semántica. Los resultados fueron más significativos en mujeres en estadio de la enfermedad leve-moderado.
[49]	Estudio piloto (Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego).	3-6 meses	40		Alzheimer	Administración de una bebida con 30ml/día de aceite de coco las primeras dos semanas y después con 60ml/día.	Placebo: una bebida del mismo olor y color.	No se hallaron mejoras en el comportamiento ni en la cognición.

Tabla 6. Resumen de los ensayos clínicos con dieta cetogénica. (Fuente: tabla de elaboración propia).

Referencias	Tipo de estudio	Duración	n=	Edad (Años)	Enfermedad	Intervención	Grupo control	Resultado
[30]	Ensayo clínico aleatorizado.	12 semanas	27	>60	Alzheimer o DCL	Dieta Atkins modificada (DAM).	Dieta para mayores, recomendada por el NIA.	En las personas en las que se encontraron trazas de cetonas en orina se halló un incremento en el test de memoria. Los sujetos con dieta DAM reportaron un incremento de la energía. A pesar de la tendencia positiva en el grupo de DAM, las diferencias en la cognición global entre grupos no fueron estadísticamente significativas.
[28]	Ensayo clínico aleatorizado.	6 semanas	23	70.1±6.2	Deterioro cognitivo leve	Dieta baja en carbohidratos: (5-10%).	Dieta alta en carbohidratos: (50%).	Los niveles de cuerpos cetónicos se relacionaron positivamente con una mejora en la memoria. Se encontró una fuerte tendencia a una disminución en los niveles de insulina y una mejora en la memoria en el grupo de dieta baja en carbohidratos.
[29]	Estudio piloto (Ensayo clínico aleatorizado).	18 semanas	15	64.9 ±67.0	DCL o pérdida de memoria subjetiva	6 semanas de dieta mediterránea cetogénica o de dieta baja en grasa. 6 semanas de lavado. 6 semanas de la otra dieta.		Reducciones significativas en el peso corporal y en el tejido adiposo. Mejoras en el ratio cintura/cadera, así como en los marcadores de Alzheimer del LCR.
[51]	Ensayo clínico.	6 semanas	20	64.2 ±6.3	DCL o pérdida de memoria subjetiva	Dieta mediterránea cetogénica.	Dieta baja en grasa.	Los sujetos que siguieron una dieta mediterránea cetogénica presentaron un incremento en la materia blanca del cerebro. También los sujetos con DCL que siguieron la dieta baja en grasa se beneficiaron de la intervención. En ambas dietas los sujetos con E4+ obtuvieron una peor respuesta a la dieta.

Tabla 7. Resumen de los ensayos clínicos con TCM. (Fuente: tabla de elaboración propia).

Referencias	Tipo de estudio	Duración	n=	Edad (Años)	Enfermedad	Intervención	Grupo control	Resultado
[35]	Ensayo clínico doble ciego.	12 semanas	20	74.7 ± 6.7	Alzheimer o DCL	Bebida con 40ml de TCM.	Placebo: bebida isocalórica respecto a la del grupo activo sin TCM.	La administración con TCM resulto en unos niveles más elevados de BHB, sobre todo en sujetos E4-. En el ADAS-Cog los sujetos con el alelo E4- mostraron mejoras, sin embargo, los sujetos con alelo E4+ empeoraron ligeramente sus marcas.
[36]	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.	104 días	152	-----	Alzheimer en fase leve – moderada	20g TCM: AC-1202 (Axona®), 95% ácido caprílico (C:8).	Placebo: formulación isocalórica.	Sujetos E3 (+) demostraron mejoras significativas en comparación con el grupo placebo. Mejoras significativas en la función cognitiva los sujetos con alelo E4(-) pero no en los E4(+) en comparación con el grupo placebo. Las mejoras se revirtieron a las dos semanas tras de dejar el tratamiento.
[37]	Estudio piloto: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.	45 días	16	79,9 ± 9,2	Alzheimer en fase leve – moderada	Formulación con 40g Caprilidina.	Placebo: formulación sin caprilidina.	Los sujetos con el alelo E4- incrementaron significativamente su flujo sanguíneo cerebral en el córtex temporal izquierdo tras el tratamiento los individuos con E4 + no se observaron cambios.
[38]	Estudio prospectivo, observacional.	3 meses	22	63,9 ± 8,5	Alzheimer moderado	AC-1202(Axona®).		No se observaron mejoras en la cognición excepto en algunos pacientes con ApoE- y con un MMSE ≥ 14. Los niveles séricos de cuerpos cetónicos no se correlacionaban con la puntuación de los test cognitivos.
[39]	Ensayo clínico aleatorizado.	26 semanas	360	66-90	Alzheimer en fase leve – moderada	AC-1204 (Tricaprilina).	Placebo.	No se observamos cambios significativos.
[40]	Ensayo clínico doble ciego.	12 semanas	20	73.4 ± 6	Alzheimer moderado	Bebida con 20g de TCM, (Ketonformula®).	Placebo: bebida con TCL.	Tras el consumo de la formula con TCM se incrementaron los niveles de β-hidroxibutirato y acetoacetato en comparación con placebo. No se observaron mejoras en ninguno de los test cognitivos con solo una dosis de la formula. Se identificaron mejoras en las pruebas de memoria lógica inmediata y retrograda a las 8 semanas y en la prueba de codificación de símbolos, memoria lógica inmediata a las 12 semanas.
[41]	Ensayo clínico Aleatorizado.	6 meses	52	≥55	DCL	250ml de bebida con 30g TCM.	250ml de bebida con aceite de girasol.	El metabolismo de los cuerpos cetónicos se incrementó un 230% en los sujetos que tomaron TCM y el metabolismo de la glucosa se mantuvo sin cambios. También se observaron mejoras en la memoria episódica, el lenguaje, la función ejecutora, y la velocidad de procesamiento correlacionándose así con el incremento en la captación de CC.
[42]	Ensayo clínico aleatorizado.	6 meses	83	≥55	DCL	Bebida con 15g TCM dos veces al día.	Placebo: bebida sin TCM isocalórica, visual y organolépticamente indistinguible.	Las puntuaciones de las pruebas de memoria episódica, función ejecutiva y lenguaje mejoraron en el grupo experimental. Estos resultados se correlacionan positivamente con el aumento en la concentración plasmática de cetonas y con el incremento en la captación de las mismas por parte del cerebro.
[43]	Ensayo clínico Aleatorizado. (Placebo y doble ciego).	3 meses	64	85±6,8	Ancianos que requerían atención especial	6g/día TCM.	Control Positivo: 6g/día TCM + 1.2g L-leucina + 20µg colecalciferol. Control negativo: 6g/día TCL	La suplementación con TCM incremento en tres meses la puntuación en el MMSE 3.5 puntos. La respuesta a los TCM fue 2,1 veces mayor a los tres meses que al mes y medio y las puntuaciones en las pruebas cognitivas volvieron a su valor inicial mes y medio después de concluir con la intervención. No hubo diferencias entre el grupo de L-Leucina + Colecalciferol + TCM y el que solo tomo TCM.