



**ARTÍCULO DE REVISIÓN** 

# El potencial terapéutico de la cetosis en la diabetes mellitus tipo 2 The therapeutic potentital of ketosis for type 2 diabetes mellitus

Adrián Soto-Mota\*

Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

#### **RESUMEN**

El interés científico y popular por distintas intervenciones cetogénicas se ha incrementado en los últimos años. Varios estudios recientes han reportado resultados positivos con este tipo de estrategias para las personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 que van desde la reducción en el uso de medicamentos hipoglucemiantes hasta la remisión de la enfermedad. Sin embargo, muchas creencias equivocadas y algunos errores conceptuales persisten entre los profesionales de la salud e, incluso, en la literatura científica. A menudo, se asume que las distintas intervenciones cetogénicas son intercambiables y frecuentemente se ignora o pasa por alto varios conceptos fisiológicos que son relevantes para el manejo clínico y la investigación biomédica. En este texto se exponen las bases fisiológicas que apoyan el uso de intervenciones cetogénicas como parte del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y se expone cuáles son las áreas de incertidumbre con el fin de orientar futuros proyectos de investigación biomédica. En resumen, las intervenciones cetogénicas son un tratamiento adyuvante prometedor para las personas que viven con diabetes mellitus. Sin embargo, se requiere que los profesionales de la salud consideren sus diferencias fisiológicas para poder personalizar sus recomendaciones adecuadamente.

**Palabras clave:** Cetosis. Diabetes. Remisión. Dieta cetogénica.

#### **ABSTRACT**

Scientific and popular interest in various ketogenic interventions has increased in recent years. Multiple studies have reported positive results for people living with type 2 diabetes ranging from allowing medication tapering to the complete remission of the disease. However, many misconceptions and conceptual errors persist among health professionals and even in the scientific literature. It is often assumed that the different ketogenic interventions are interchangeable and many physiological concepts that are relevant for clinical management or biomedical research are frequently ignored or overlooked. This text sets out the physiological bases that support the use of ketogenic interventions as part of the treatment of type 2 diabetes mellitus and describes the areas of uncertainty in order to guide future biomedical research projects. In summary, ketogenic interventions are a promising adjuvant treatment for people living with diabetes mellitus. However, their personalized prescription requires proper understanding of their physiological differences.

**Key words:** Ketosis. Diabetes. Remission. Ketogenic diet.

Correspondencia:

\*Adrián Soto-Mota E-mail: adrian.sotom@incmnsz.mx Fecha de recepción: 22-01-2021 Fecha de aceptación: 23-02-2021

DOI: 10.24875/ALAD.21000003

Disponible en internet: 17-03-2021

Rev ALAD. 2021;11:40-6

### INTRODUCCIÓN

### **Antecedentes**

Previo al desarrollo de la insulina exógena, la restricción estricta de carbohidratos era el tratamiento de elección para los pacientes que vivían con diabetes mellitus<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar de que las recomendaciones colegiadas siempre han promovido reducir el consumo de carbohidratos simples, no fue sino hasta hace muy poco tiempo que las dietas muy bajas en carbohidratos totales volvieron a ser consideradas formalmente<sup>2</sup>.

Aunado a esto, el interés por las dietas cetogénicas ha ido en aumento en los últimos años<sup>3</sup> y estudios recientes han reportado resultados positivos que van desde mejoría en la calidad del sueño<sup>4</sup> hasta la remisión completa de la enfermedad<sup>5</sup>.

En este texto se expondrán las bases fisiológicas que apoyan el uso de intervenciones cetogénicas como parte del tratamiento de la diabetes tipo 2 y las áreas de incertidumbre en este campo para ayudar a guiar futuros proyectos de investigación.

### ¿Qué es la cetosis?

La cetosis se define (de forma un tanto arbitraria) como el estado fisiológico en el que la concentración de beta-hidroxibutirato (el cuerpo cetónico más abundante en sangre) supera los 0.5 mM. Este punto de corte fue propuesto tomando en cuenta que, en condiciones habituales, la concentración de este metabolito es menor a 0.2 mM y que a partir de esa concentración (0.05 mM) se pueden comenzar a observar algunos de los efectos fisiológicos atribuibles a la oxidación de cuerpos cetónicos por parte de algunos tejidos<sup>6</sup>.

En términos generales, hay dos formas de elevar la concentración de beta-hidroxibutirato en la sangre: endógena (por medio del ayuno o de una dieta cetogénica) y exógena (consumiendo sales o ésteres de cetonas). A pesar de que comparten algunas características en común, sería un error asumir que las distintas intervenciones cetogénicas son intercambiables, ya que producen estados fisiológicos claramente diferentes y, por lo tanto, tienen perfiles terapéuticos distintos<sup>7,8</sup>. La tabla 1 resume sus principales similitudes y diferencias.

Por otra parte, vale la pena recalcar las diferencias entre la cetosis y la cetoacidosis. Además de que las concentraciones de cuerpos cetónicos son considerablemente mayores durante la cetoacidosis (~25 mM) que durante la cetosis (~5 mM), la cetosis es un estado fisiológico perfectamente normal en el que no se observa acidosis metabólica, hiperglucemia ni cambios en la osmolaridad de la sangre<sup>9</sup>.

Es importante también recordar que, aunque si bien es cierto que los cuerpos cetónicos son ácidos débiles, dentro de nuestro cuerpo solamente existen como bases conjugadas. Por lo tanto, la acidosis metabólica observada durante la cetoacidosis no puede ser consecuencia de la acumulación de cuerpos cetónicos¹º. En realidad, ambos (la cetosis y la acidosis) son consecuencia del mismo evento fisiopatológico (sepsis, lesión renal por deshidratación, etc.)¹¹.

Exponer los detalles bioquímicos y fisiológicos del metabolismo de los cuerpos cetónicos sale de los objetivos de esta revisión, pero pueden ser consultados en las referencias bibliográficas 12 y 13.

# ¿POR QUÉ PODRÍA SER ÚTIL LA CETOSIS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES?

Es importante distinguir los efectos que son directamente atribuibles a los cuerpos cetónicos (y que por lo tanto son comunes a todas las formas de cetosis) de los que son secundarios a la restricción

TABLA 1. Similitudes y diferencias fisiológicas de las distintas intervenciones cetogénicas

	Ayuno	Dieta cetogénica TCM	Sales de cetonas	Monoéster de βHB
Fuente	Hígado	Hígado	La forma salina de βHB	(R)-3-hidroxibutilo (R)-3-hidroxibutirato
βНВ: АсАс	5:1	3:1	3:1	5:1
Sangre βHB (mM)	6-7	1-4	1-2	3-6
Insulina	Вајо	Bajo	Normal	Normal
Glucosa en sangre	Вајо	Bajo	Baja-Normal	Baja-Normal

TCM: triglicéridos de cadena media; βHB: beta-hidroxibutirato; AcAc: acetoacetato.

del consumo de carbohidratos (que, como consecuencia, induce baja insulinemia, lipólisis aumentada y cetosis endógena). Interesantemente, algunos de estos efectos son independientes de la pérdida de peso y del consumo energético<sup>14</sup>.

Los cuerpos cetónicos son mucho más que un sustrato metabólico<sup>15</sup>. El beta-hidroxibutirato tiene funciones de señalización y autorregulación en todos los tejidos que son comparables a las de cualquier hormona<sup>16</sup> y que son indirecta<sup>17</sup> y directamente<sup>18</sup> capaces de cambiar la expresión génica (por medio de los factores de transcripción HDAC [histonas desacetilasas], SIRT [sirtuinas] y de la beta-hidroxibutirilación directa de la lisina en las histonas, respectivamente). Las consecuencias de esta señalización afectan a todos los tejidos del cuerpo<sup>19-21</sup> (con excepción del hígado) e incluyen desde la regulación de la respuesta inflamatoria<sup>22</sup> (al ser un modulador directo del complejo NLRP3 del inflamasoma) hasta el control de la respuesta autonómica<sup>23</sup> (al regular la respuesta simpática por medio de su interacción con el receptor GPR41).

Una de las consecuencias de la cetosis más relevantes para el tratamiento de la diabetes es el efecto hipoglucemiante de los cuerpos cetónicos. Sin importar el modelo animal estudiado o la forma de cetosis empleada, la concentración de glucosa baja a los pocos minutos de que la concentración de cuerpos cetónicos aumenta<sup>7,24-26</sup>. Los mecanismos

detrás de este fenómeno son tanto dependientes de insulina<sup>27</sup> (al estimular directamente su secreción) como independientes de esta<sup>28,29</sup> (al reducir la gluconeogénesis) y continúan en investigación. Lo más probable es que se trate de un efecto con múltiples mecanismos actuando en coordinación.

A pesar de no inducir cambios significativos en la secreción de insulina, la cetosis exógena reduce el área bajo la curva de la glucosa después de un reto con 75 g de dextrosa. Consistente con esta última observación, la suplementación con precursores de cuerpos cetónicos durante 14 días mejoró la glucosa promedio y la glucosa posprandial cuando fue evaluada con monitores continuos de glucosa<sup>30,31</sup>.

El tratamiento de las personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 tiene objetivos que van más allá del control de la glucosa y está encaminado a prevenir las complicaciones crónicas de esta enfermedad<sup>32</sup>. Así mismo, el potencial terapéutico de los cuerpos cetónicos va más allá de simplemente contribuir a disminuir la glucemia y vale la pena recordar que la mayor parte de las personas que viven con diabetes fallece por complicaciones cardiovasculares<sup>33</sup>.

El miocardio es un tejido particularmente cetolítico<sup>34</sup> y conforme la insuficiencia cardiaca progresa, el miocardio implementa un metabolismo más ceto-lítico que glucolítico<sup>35,36</sup>. Importantemente, esta

adaptación metabólica hacia un metabolismo más cetolítico es aún más pronunciada en personas que viven con diabetes<sup>37</sup>. Sin embargo, la disponibilidad de los cuerpos cetónicos es muy limitada en personas que consumen una dieta occidental típica.

Apoyando la existencia de un efecto cardioprotector de los cuerpos cetónicos en personas que viven con diabetes mellitus, recientemente se observó que los efectos cardioprotectores y nefroprotectores de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa están mediados (al menos parcialmente) por el aumento de beta-hidroxibutirato en estos órganos<sup>38</sup>. Estos beneficios son reproducibles con precursores de beta-hidroxibutirato y desaparecen tras la deleción de uno de los genes indispensables para la síntesis de cuerpos cetónicos (*HMGCS2*).

Por otro lado, una de las principales diferencias entre la cetosis endógena y la exógena es el efecto que tienen en el peso. La dieta cetogénica ha demostrado ser una intervención útil para perder peso<sup>39</sup>, mientras que con la suplementación de cuerpos cetónicos el efecto sobre el peso fue neutro<sup>40</sup>. A pesar de lo anterior, se ha reportado que la cetosis inhibe el apetito<sup>41</sup> (por medio de su efecto modulador en la secreción de grelina) y, por lo tanto, podría ayudar a mejorar la adherencia de los pacientes con diabetes tipo 2 que buscan perder peso.

Adicionalmente, los cuerpos cetónicos regulan su propia producción a partir de un bucle de retroalimentación negativa entre el hígado y el tejido adiposo. El beta-hidroxibutirato inhibe la lipólisis a través del receptor PUMA-G¹6 (y consecuentemente la producción de cuerpos cetónicos al limitar la disponibilidad de ácidos grasos). Esta inhibición podría ser útil en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 que además presenten dislipidemia.

Por último, vale la pena recalcar que la diabetes es un factor de riesgo para presentar enfermedad de Alzheimer<sup>42</sup> y demencia vascular<sup>43</sup>. Además, ambas enfermedades neurodegenerativas frecuentemente coexisten en pacientes que viven con diabetes. Estudios con suplementación de precursores de cuerpos cetónicos reportaron que la cetosis restaura el déficit metabólico del cerebro de pacientes con deterioro cognitivo (porque los cuerpos cetónicos no requieren de transportadores específicos para entrar a las neuronas) y mejora su desempeño en distintas pruebas estandarizadas<sup>44,45</sup>.

# DISCUSIÓN Y ÁREAS DE INCERTIDUMBRE

Como ya se mencionó, no todas las intervenciones cetogénicas son iguales. Sería un error asumir que son intercambiables y debe tomarse en cuenta que algunos de los efectos descritos son directamente secundarios a la elevación de cuerpos cetónicos en la sangre, mientras que otros son secundarios a múltiples mecanismos que pueden estar presentes o no dependiendo de la intervención cetogénica utilizada (como, por ejemplo, la pérdida de peso).

Se desconoce si algunos de esos efectos solamente ocurren por arriba de cierto «umbral» de beta-hidro-xibutirato en la sangre y, de ser así, cuál es ese umbral o rango. Por ejemplo, los efectos agonistas de la cetosis en la secreción de insulina solamente se han observado a partir de concentraciones relativamente altas de beta-hidroxibutirato en sangre<sup>27</sup> (5 mM).

Aunque hasta la fecha ningún estudio con cetosis exógena ha tenido un tiempo de seguimiento comparable a los estudios con dieta cetogénica<sup>5</sup>, ningún estudio con cetosis exógena ha reportado la remisión de la enfermedad en ningún paciente. Se ha observado que para lograr la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 es necesario reducir al mínimo la cantidad de grasa intrahepática e intrapancreática<sup>46</sup>. Esto requiere a su vez disminuir de forma importante la reserva de glucógeno hepático<sup>47</sup> y, por

lo tanto, solo es conseguible con las estrategias de cetosis endógena.

Como ya se mencionó, debido a que la cetosis exógena permite mantener una concentración elevada de insulina<sup>8</sup> e inhibe la lipólisis<sup>16</sup>, podría tener un efecto neutro<sup>40</sup> o incluso opuesto en el peso al que se ha observado con la cetosis secundaria al ayuno o una dieta cetogénica.

En contraparte, uno de los aspectos más controvertidos sobre la dieta cetogénica surge del inherente aumento del consumo de grasas. Primero que nada, hay que recalcar que una dieta cetogénica no deber ser sinónimo de incrementar el consumo de alimentos ultraprocesados altos en grasas o en sodio. En caso de ser prescrita, se debe privilegiar el consumo de fuentes saludables de ácidos grasos, como huevo, pescados y nueces.

Sin embargo, a pesar de que en la mayoría de los pacientes se observa una mejoría en los marcadores lipídicos de riesgo cardiovascular, en algunos otros se observa lo contrario<sup>5</sup> (en concreto, el aumento en la concentración de lipoproteínas de baja densidad). Sigue siendo debatido si esto simplemente es un artefacto de los métodos tradicionales de evaluación de lípidos en la sangre<sup>48</sup> o un efecto real en un subgrupo de pacientes.

Otro punto de debate es el aumento en el consumo de grasas saturadas. Vale la pena añadir que la asociación entre el consumo de grasa saturada y la elevación del riesgo cardiovascular ha sido fuertemente cuestionada en años recientes, hasta el punto de ser refutada<sup>49</sup>. Independientemente de esto, se ha observado que una dieta baja en carbohidratos de hecho disminuye la grasa saturada circulante incluso si el consumo de grasa saturada aumenta<sup>14</sup>.

Un área de incertidumbre adicional (particularmente relevante para personas que viven con diabetes mellitus tipo 2) es la concerniente a la población

con función renal disminuida. Tanto el beta-hidroxibutirato como el acetoacetato se excretan por vía renal<sup>50</sup> y es claro que, en el contexto de una lesión renal aguda, esto puede llevar a una acumulación excesiva de cuerpos cetónicos<sup>11</sup>. No hay evidencia sobre la seguridad y eficacia de las intervenciones cetogénicas en pacientes de larga evolución o con función renal comprometida.

### CONCLUSIÓN

Debido a las cualidades fisiológicas de los cuerpos cetónicos, las intervenciones cetogénicas son una adición atractiva al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. De todas las intervenciones cetogénicas, la dieta cetogénica es la mejor estudiada y la que ha mostrado mejores resultados en personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 hasta ahora.

Al igual que cualquier otra intervención terapéutica, las intervenciones cetogénicas pueden tener perfiles de eficacia y seguridad distintos entre las personas. Por lo tanto, deben ser personalizadas, prescritas y estrechamente vigiladas por profesionales de la salud capacitados.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Expreso mi agradecimiento al Dr. Carlos Aguilar-Salinas por su invitación a colaborar con esta revista.

### **FINANCIAMIENTO**

Este estudio ha sido financiado por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

El autor declara no tener conflictos de intereses relacionados con lo expuesto en este texto.

### **RESPONSABILIDADES ÉTICAS**

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Lennerz BS, Koutnik AP, Azova S, Wolfsdorf JI, Ludwig DS. Carbohydrate restriction for diabetes: rediscovering centuries-old wisdom. J Clin Invest. 2021;131(1):e142246.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, McLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. Diabetes Care. 2019;42(5):731-54.
- 3. Abbasi J. Interest in the ketogenic diet grows forweight loss and type 2 diabetes. JAMA. 2018;319(3):215-7.
- 4. Siegmann MJ, Athinarayanan SJ, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, et al. Improvement in patient-reported sleep in type 2 diabetes and prediabetes participants receiving a continuous care intervention with nutritional ketosis. Sleep Med. 2019;55:92-9.
- Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: A 2-year nonrandomized clinical trial. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:348.
- Akanji AO, Bruce MA, Frayn KN. Effect of acetate infusion on energy expenditure and substrate oxidation rates in non-diabetic and diabetic subjects. Eur J Clin Nutr. 1989;43(2):107-15.
- 7. Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Santer P, Miller JJ, Faull OK, et al. On the metabolism of exogenous ketones in humans. Front Physiol. 2017; 8(OCT):848.
- 8. Soto-Mota A, Norwitz NG, Clarke K. Why a D-β-hydroxybutyrate monoester? Biochem Soc Trans. 2020;48(1):51-9.
- Cahill GF, Herrera MG, Morgan AP, Soeldner JS, Steinke J, Levy PL, et al. Hormone-fuel interrelationships during fasting. J Clin Invest. 1966; 45(11):1751-69.
- Green A, Bishop RE. Ketoacidosis Where do the protons come from? Trends Biochem Sci. 2019;44(6):484-9.
- Adrogue HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: Role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. Kidney Int. 1984;25(4):591-8.
- 12. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. Cell Metab. 2017;25(2): 262-84.
- Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. J Physiol. 2017;595(9):2857-71.

- 14. Hyde PN, Sapper TN, Crabtree CD, LaFountain RA, Bowling ML, Buga A, et al. Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. JCI Insight. 2019;4(12):e128308.
- 15. Newman JC, Verdin E. β-hydroxybutyrate: Much more than a metabolite. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(2):173-81.
- Taggart AKP, Kero J, Gan X, Cai TQ, Cheng K, Ippolito M, et al. (D)-β-hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. J Biol Chem. 2005;280(29):26649-52.
- 17. Ruan H-B, Crawford PA. Ketone bodies as epigenetic modifiers. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018;21(4):260-6.
- Xie Z, Zhang D, Chung D, Tang Z, Huang H, Dai L, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lysine β-hydroxybutyrylation. Molecular Cell. 2016;62(2):194-206.
- 19. Cheng CW, Biton M, Haber AL, Gunduz N, Eng G, Gaynor LT, et al. Ketone body signaling mediates intestinal stem cell homeostasis and adaptation to diet. Cell. 2019;178(5):1115-31.e15.
- Holdsworth DA, Cox PJ, Kirk T, Stradling H, Impey SG, Clarke K. A ketone ester drink increases postexercise muscle glycogen synthesis in humans. Med Sci Sports Exerc. 2017;49(9):1789-95.
- 21. Hawkins RA, Biebuyck JF. Ketone bodies are selectively used by individual brain regions. Science. 1979;205(4403):325-7.
- 22. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. Nat Med. 2015;21(3): 263-9.
- Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(19):8030-5.
- 24. Felts PW, Crofford B, Park CR. Effect of infused ketone bodies on glucose utilization in the dog. J Clin Invest. 1964;43(4):638-46.
- 25. Muller MJ, Paschen U, Seitz HJ. Effect of ketone bodies on glucose production and utilization in the miniature pig. J Clin Invest. 1984;74(1):249-61.
- 26. Ari C, Murdun C, Koutnik AP, Goldhagen CR, Rogers C, Park C, et al. Exogenous ketones lower blood glucose level in rested and exercised rodent models. Nutrients. 2019;11(10):2330.
- 27. Balasse E, Ooms H, Lambilliotte J. Evidence for a stimulatory effect of ketone bodies on insulin secretion in man. Horm Metab Res. 1970; 2(06):371-2.
- 28. Sherwin RS, Hendler RG, Felig P. Effect of diabetes mellitus and insulin on the turnover and metabolic response to ketones in man. Diabetes. 1976;25(9):776-84.
- 29. Beylot M, Chassard D, Chambrier C, Guiraud M, Odeon M, Beaufrère B, et al. Metabolic effects of a D-β-hydroxybutyrate infusion in septic patients. Crit Care Med. 1994;22(7):1091-8.
- 30. Myette-Côté É, Caldwell HG, Ainslie PN, Clarke K, Little JP. A ketone monoester drink reduces the glycemic response to an oral glucose challenge in individuals with obesity: a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2019;110(6):1491-501.
- 31. Walsh JJ, Neudorf H, Little JP. 14-days of ketone supplementation lowers glucose and improves vascular function in obesity: a randomized crossover trial. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 26;dgaa925. doi: 10.1210/clinem/dgaa925. Online ahead of print.
- 32. Riddle MC. Summary of revisions: Standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Supplement 1):S4-S6.
- 33. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Sattar N, Rutter MK, et al. Life expectancy and cause-specific mortality in type 2 diabetes: A population-based cohort study quantifying relationships in ethnic subgroups. Diabetes Care. 2017;40(3):338-45.
- 34. Cuenoud B, Hartweg M, Godin JP, Croteau E, Maltais M, Castellano CA, et al. Metabolism of exogenous d-beta-hydroxybutyrate, an energy substrate avidly consumed by the heart and kidney. Front Nutr. 2020;7(13):13.

- 35. Neubauer S. The failing heart An engine out of fuel. N Engl J Med. 2007;356(11):1140-51.
- 36. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. Circulation. 2016;133(8):698-705.
- 37. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, Morikawa Y, Shono M, Kugimiya F, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. Metabolism. 2017;77:65-72.
- 38. Tomita I, Kume S, Sugahara S, Osawa N, Yamahara K, Yasuda-Yamahara M, et al. SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body-induced mTORC1 inhibition. Cell Metabolism. 2020;0(0):1-16.
- 39. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. J Clin Lipidol. 2019;13(5):689-711.e1.
- 40. Soto-Mota A, Vansant H, Evans RD, Clarke K. Safety and tolerability of sustained exogenous ketosis using ketone monoester drinks for 28 days in healthy adults. Regul Toxicol Pharmacol. 2019;109:104506.
- 41. Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Cyranka M, Clarke K, de Wet H. A ketone ester drink lowers human ghrelin and appetite. Obesity. 2018;26(2):269-73.
- 42. Su M, Naderi K, Samson N, Youssef I, Fülöp L, Bozso Z, et al. Mechanisms associated with type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer-related pathology. Mol Neurobiol. 2019;56(8):5815-34.

- 43. Hughes TM, Craft S. The role of insulin in the vascular contributions to age-related dementia. Biochim Biophys Acta. 2016;1862(5):983-91.
- 44. Fortier M, Castellano CA, Croteau E, Langlois F, Bocti C, St Pierre V, et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. Alzheimers Dement. 2019; 15(5):625-34.
- 45. Newport MT, VanItallie TB, Kashiwaya Y, King MT, Veech RL. A new way to produce hyperketonemia: Use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015;11(1):99-103.
- Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9): 726-36.
- 47. Perry RJ, Peng L, Cline GW, Wang Y, Rabin-Court A, Song JD, et al. Mechanisms by which a very-low-calorie diet reverses hyperglycemia in a rat model of type 2 diabetes. Cell Metabolism. 2017;27(1):210-17. e3.
- Norwitz NG, Loh V. A standard lipid panel is insufficient for the care of a patient on a high-fat, low-carbohydrate ketogenic diet. Front Med. 2020;7:97.
- Astrup A, Magkos F, Bier DM, et al. Saturated fats and health: A reassessment and proposal for food-based recommendations: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(7):844-57.
- Galvin RD, Harris JA, Johnson RE. Urinary excretion of beta-hydroxybutyrate and acetoacetate during experimental ketosis. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci. 1968;53(2):181-93.