

Кето хоолны дэглэм бодисын солилцооны зарим үзүүлэлтэд нөлөөлөх нь

Мөнхцэцэг Ж.¹, Мөнхжаргал Ж.²

¹Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль, Бионагаахын сургууль

²"Рафа" эмнэлэг

Munkhtsetseg.j@mnums.edu.mn

Abstract

Effects of ketogenic diet on some metabolic parameters

Munkhtsetseg J.¹, Munkhjargal J.²

¹Mongolian National University of Medical Sciences, School of Biomedicine

²"Rapha" clinic

Munkhtsetseg.j@mnums.edu.mn

Diets, boosting circulating ketones are used to use for treating some neurological disease. But recent years it's usage in coordinating the weight is becoming more popular among overweight population. Weight loss is being offered as a therapy is aimed to reduce some risk factors of metabolic syndrome. Ketogenic diet offers high amount of fat in food composition and very low amount of carbohydrate. Results regarding the impact of ketogenic diet on cardiovascular risk factors and metabolic parameters are controversial and seem to be limited in time, which means it depends on lasting time of ketogenic diet. Ketogenic diet is not totally safe and can be associated with some beneficial and adverse effects on metabolism.

Key words: ketogenic diet, lipid, carbohydrate, cardiovascular disease, metabolism

Pp. 66-71, Figures 1, References 51

Дэлхий дахинаа хөгжиж буй болон өндөр хөгжсөн улс орнуудад таргалалт, бодисын солилцооны хам шинж (БСХШ), зүрх судасны өвчин, чихрийн шижин хэв шинж 2 зэрэг халдварт бус өвчний эрсдэл болоод өвчний тархалт улам ихсэж байна [1]. Таргалалт нь инсулин дөжрөл болон чихрийн шижин хэв шинж 2-ын гол шалтгаануудын нэг бөгөөд инсулин дөжрөлийн үед элэг болон аргийн булчинд эктопик байдлаар өөх тос хуримтлагддаг. Үүний улмаас үүсэх архины бус шалтгаантай элэг өөхлөх өвчин нь зүрх судасны өвчний биеэ даасан нөлөөлөх хүчин зүйл болдог [2]. Гэхдээ энэ өвчний гол шалтгаан нь архи согтууруулах ундаа их хэрэглэх, вирус, аутоиммуны өвчин, төмрийн илүүдэл зэрэг нь болдоггүй, харин дислипидеми, цусны даралт ихсэлттэй холбоотой байдаг бөгөөд таргалалттай хүмүүсийн бараг 90%-д нь элэг өөхлөлттэй байдаг байна [3-5].

Хэвлэлийн мэдээллээс харахад нүүрсус ихтэй хоол хүнс, ялангуяа боловсруулсан нүүрсус, моносахар ихтэй хоол их хэрэглэх нь бодисын солилцооны хамшинж үүсэлттэй холбоотой байдаг [6] тул жин бууруулах олон төрлийн хоолны дэглэмийг судлаачид санал болгодгоос

нүүрсус бууруулсан, тухайлбал Кето хоолны дэглэм (ketogenic diet) үр дүнтэй гэж судлагдан сүүлийн үед хүмүүсийн дунд өргөн дэлгэрч байна [7-12].

Кето хоолны дэглэмийн үед өдрийн хоолны илчлэгийн 5% хүртэл буюу <20-50г/хон нүүрсуснаас, 70-75%-ийг өөх тосноос, 20-25 %-уургаас авахыг зөвлөдөг. Өөрөөр хэлбэл нүүрсусыг хориглон, өөх тосыг бие махбодын энергийн эх үүсвэр болгон ашигладаг. Ийм хоолны дэглэм баримталснаас хэд хоногийн дараагаар биеийн глюкозын нөөц (элэг болон булчинд хадгалагдсан гликоген) шавхагдан энергээр хангаж чадахгүй болоход гепатоцит эсэд кетоны биес (ацетон, ацетоацетат, бета-окси тосны хүчил) үүсэх нь ялангуяа нүүрсусаар дутагдаж буй төв мэдрэлийн тогтолцоонд энергийн альтернатив зам болдог. Кето хоолны дэглэмийг 1920-иод оны үеэс уналт таталт өвчин болон мэдрэлийн тогтолцооны зарим өвчний үед эмчилгээнд хэрэглэж ирсэн [13]. Гэхдээ сүүлийн үед кето хоолны дэглэм нь зүрх судасны өвчин, халдварт бус өвчний эрсдэлт хүчин зүйлс, таргалалт, инсулин дөжрөл, чихрийн шижин хэв шинж 2, дислипидеми, артерийн даралт ихсэлт

зэрэгт хэрхэн нөлөөлж буй талаар олон тооны судалгаа хийгдэж байгаа ч өнөөдрийн байдлаар NCBI платформд “keto diet” түлхүүр үгээр хайлт хийхэд 1150 өгүүлэл гарч ирж байгаа нь энэ асуудал нь өөрөө шинэлэг, судалгаа цаашид ихээр хийгдэхийг харуулж байна.

Кето дэглэм ба таргалалт

Кето дэглэм (КД) таргалалтын загвар үүсгэсэн мэргэчин амьтдад хэрхэн нөлөөлж буйг олон туршилт судалгаагаар судалсан байна. Garbow нарын судлаачид КД болон ердийн хоол, барууны маягийн нүүрсусаар баялаг хоолоор хулганыг тэжээхэд КД-ийн хоолоор тэжээгдэж байсан хулганад таргалалт бага байсан хэдий ч ердийн хоолоор тэжээсэн хулганатай харьцуулахад булчингийн масс илүү буурсан байгааг илрүүлжээ [14]. Өөр нэг судалгаагаар КД-ээр 4 сар тэжээсэн хулгана болон харханд бусад хоолоор тэжээгдсэн амьтадтай харьцуулахад хэвлийн дотоод өөх хуримтлал илүү (30%-иар) байв [15, 16]. КД-ийн үед өөхний задрал хүчтэй байж, жин буурч байгаа ч жингээ хэр зэрэг удаан барьж байгаа нь бас сонирхол татдаг. Урт хугацааны турш, амьтад дээр хийсэн туршилтаар КД-ээр хооллосон амьтад 22 долоо хоногийн дараа дэглэм барьж эхэлсэн эхний долоо хоногт хаяж байсан жингээс бага хурдаар жин буурч байсан бол 80 долоо хоногийн туршид тэжээхэд 18 долоо хоногийн дараанаас жингийн бууралт зогсож, буцаад анхны жиндээ хүртэл аажим нэмэгдэж байжээ [17-19]. КД-тэй байсан амьтдад энергийн зарцуулалт илүү өндөр, энергийн гол субстрат нь өөхний дээд хүчил байдаг. Гэхдээ энэ дэглэмийн үед аль болох ургамлын гаралтай, дунд гинжит өөхний дээд хүчил бүхий триглицерид (ТГ) агуулсан хоол хэрэглэхийг зөвлөдөг тул урт гинжтэй, ханасан өөхний дээд хүчил бүхий ТГ-ын задралаас үүсэх энерги бага байдаг. Kennedy нарын судлаачид КД-тай хулганы элгэнд өөхний дээд хүчлийн исэлдэлтэнд оролцдог генүүдийн экспресс илүү эрчимтэй, харин өөх тосны нийлэгжилтэнд оролцдог генүүдийн экспресс илүү удааширсан болохыг илрүүлсэн байна [20]. Johanne H Ellenbroek нарын судалгаагаар КД-тэй байсан таргалалттай хулганад урт хугацаанд дислипидеми, үрэвслийн маркерууд ихэссэн (холестерол, триглицерид, лептин, моноцитын хемотаксисийн уураг – 1, IL-1 β , IL-6), элгэнд өөхжилт үүссэн байв. Түүнээс гадна глюкоз үл тэвчил үүсч нойр булчирхайн α -эсээс ялгарах инсулины хэмжээ буурсан, α эсийн масс буурснаас α ба β эсийн харьцаа алдагдсан байв [17].

КД барьж байгаа хүмүүсийн хувьд жин ихтэй байх тусам жин бууралт сайн байдаг (дунджаар 6 сарын турш биеийн жингийн 5%) хэдий ч биеийн өөхөн эдийн хэмжээ буурахаас гадна булчингийн масс ч буурдаг байна. Үүнийг судаачид: хоолоор авч буй илчлэг бага учраас шаардлагатай энергийг өөх тосны задралаас үүсгэдэг, уургийн агууламж өндөр, нүүрсус бага авч байгаагаас болж глюконеогенез идэвхждэг, кетозд орсон үед хоолны дуршил буурснаас бага иддэг мөн грелиний түвшин буурдаг зэргээр тайлбарладаг боловч механизм нь бүрэн тайлбарлагдаагүй байна [21-25].

Кето дэглэм ба элэг өөхжилт

Хулгана дээр хийсэн туршилтаар КД-ийн үед элэгний үрэвсэл болон өөх тосны хуримтлал илүү явагддаг бол цагаан өөхний эдэд үрэвслийн процессбуурдаг [19, 26]. Элэгний эсийн задралын маркерууд болох аланиаминтрансфераза (АлАТ), аспаратаминтрансфераза (АсАТ) хоёр дахин нэмэгдэхийн сацуу элэгний эсийн дотрох ТГ-ын хуримтлал нэмэгдэж байгаа нь судалгаагаар ажиглагдсан бол [17, 19] Holland нарын судалгаагаар эсрэг үр дүн гарсан байна [27]. Үүнийг судлаачид амьтны загвар болон хоолны бүтэц дэх уургийн агууламжтай холбон тайлбарласан байдаг. Архины бус шалтгаантай элэг өөхжилтийн өөр нэг сонирхолтой маркер нь FGF21 (Фибробластын өсөлтийн хүчил зүйл-21) юм. Хүнд, элэгний өөхжилтийн үед FGF21 ихсэхээс гадна ТГ, диацилглицерол, церамидын түвшин мөн элэгний эсэд ихэсдэг [28-33]. КД-тэй хүнийг стандарт нүүрсус бууруулсан дэглэмтэй хүнтэй харьцуулахад элэг хэмжээгээрээ илүү жижгэрсэн байдаг нь элэгний гликогений нөөц их шавхагдсантай холбоотой гэж үзэж байна [34, 35]. Гэхдээ зарим хүмүүст элэг өөхжилт илүү хүчтэй, зарим хүмүүст сул байдаг нь PNPLA3 генийн (адипонутрин) идэвхиэс хамаардаг гэж бас үздэг [36].

Кето дэглэм ба инсулин дөжрөл/чихрийн шижин хэв шинж 2

Хүнд чихрийн шижин 2 хэв шинжтэй эсэхээс хамаараад КД глюкозын гомеостазд нөлөөлөх нь харилцан адилгүй байна. Өөх тос ихтэй, нүүрсус багатай хоол хүнс эрүүл хүнд дотоод глюкоз нийлэгжилтийг бууруулах инсулиний нөлөөг саатуулдаг байна. Чихрийн шижингүй, эрүүл хүмүүст инсулин дөжрөлийг илтгэдэг НОМА-IR индекс болон өлөн үеийн глюкозын түвшинг КД бууруулдаг болох нь ажиглагдсан [37-39]. Forster нарын судалгаагаар КД барьж байхад эхний 6 сард инсулин мэдрэг чанар

сайжирч байсан бол 1 жилийн дараа үр дүнгүй байжээ [40].

Харин чихрийн шижинтэй өвчтөнд КД туршиж үзэхэд ихэнх судалгаагаар цусны глюкозын түвшин (0,5ммоль/л хүртэл), глюкозжсон гемоглобин (HbA1c, 0,3% хүртэл) буурсан, инсулин мэдрэг чанар нэмэгдэж, цусны глюкоз бууруулах эмийн тунг бууруулж байсан боловч зарим тохиолдолд жин буурахгүй байв [41-43]. Ийм хүмүүст дунджаар 12 долоо хоногийн дараанаас өлөн үеийн цусны глюкозын түвшин тогтвортой буураад 56 долоо хоногийн турш тогтвортой барьж байжээ [44].

Эрүүл, 65-аас доош насны хүмүүсийг 20 жил дагаж судалсан проспектив, когорт судалгаагаар нүүрсус багатай, гэхдээ амьтны гаралтай уураг, өөх тос ихтэй хоол хэрэглэдэг хүмүүсийг нүүрсус багатай, ургамлын гаралтай уураг, тос хэрэглэдэг хүмүүстэй харьцуулахад чихрийн шижин хэв шинж 2 үүсэх эрсдэл 2 дахин өндөр байжээ [45, 46]. Тийм учраас нүүрсус бага агуулсан хоолны дэглэмтэй хүмүүс улаан өнгөтэй мах болон боловсруулсан махнаас гадна сүү цагаан идээ болон ургамлын уургаар баялаг хүнс хэрэглэхийг зөвлөдөг.

Чихрийн шижин хэв шинж 2-той, таргалалттай, КД барьсан өвчтөнд цусны кетоны биесийн агууламж болон элэгнээс гарах глюкозын түвшин хоёрын хооронд хүчтэй, урвуу хамаарал ажиглагдсаныг кетоны биес нь кетозын үед гликемийн зохицуулгад эерэг нөлөө үзүүлдэг байж болох юм гэж тайлбарласан байна.

Өөрөөр хэлбэл чихрийн шижинтэй болон эрүүл хүмүүсийн глюкозын гомеостазд кетоз нь өөр өөр замаар нөлөө үзүүлдэг байж болох санааг дэвшүүлсэн байна. Гэхдээ энэ эерэг нөлөө ямар хугацааны турш үргэлжлэх нь одоогоор тодорхойгүй ажээ [47].

Кето дэглэм ба дислипидеми

КД үед хоолоор ихээхэн өөх тос авдаг тул өөх тосны солилцоог илтгэх цусны сийвэнгийн үзүүлэлтүүдийг ихээр өөрчилдөг. Гэхдээ КД үед зарим судалгаагаар дэглэмийн эхний саруудад болон эрчимтэй жин хаях үед нийт холестеролыг бууруулах, ИНЛП-ийн хэмжээг ихэсгэх, ТГ, БНЛП-ийн түвшинг бууруулах нөлөө үзүүлдэг болох тогтоогдсон бөгөөд БНЛП-ХС-ын жижиг хэсгийн хэмжээг томруулснаар атероген чанарыг бууруулж зүрх судасны өвчний эрсдэлийг бууруулдаг болох нь ажиглагдсан байна [48, 49]. КД-ийн хоолны найрлага дахь ханасан тосны хүчлийн агууламж их байх тусам зүрх судасны өвчний дотоод эрсдэлт хүчин зүйлс болох БНЛП, ТГ, НХ зэрэг үзүүлэлт илүү буурдаг. Гэтэл Johnstone нарын судалгаагаар КД-тэй харьцуулахад уургаар баялаг, нүүрсус дунд зэрэг агуулсан дэглэмийн үед БНЛП-ийн түвшин илүү их буурдаг болохыг тогтоожээ [50]. КД үндэстэн ястны онцлогоос хамаарч өөр өөр нөлөө үзүүлж байгаа судалгаа ч байна, жишээ нь цагаан арьстан хүмүүс хар арьстан хүмүүстэй харьцуулахад КД-ийн үед жин бууралт, ТГ-ын бууралт нь илүү байжээ.

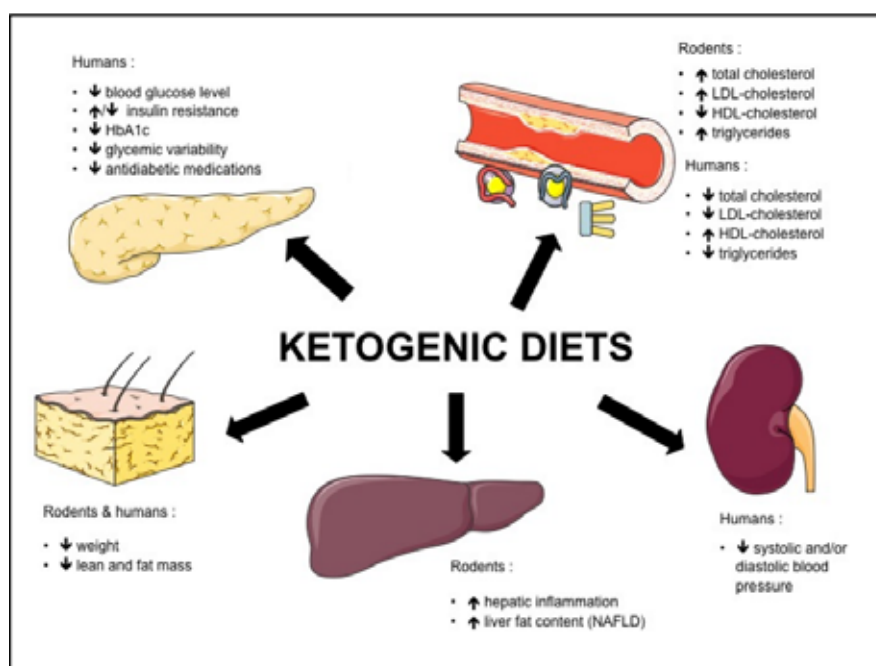


Figure 1. Effects of ketogenic diet

Дээрх судалгаануудын үр дүнгээс харахад КД нь зүрх судасны болон бусад халдварт бус өвчний эрсдэлт хүчин зүйлс болох таргалалт, нийт холестерол, ТГ, БНЛП зэргийг бууруулж байгаа боловч уг дэглэмийг барьсан хугацаанаас хамаарч өөр өөр үр дүн үзүүлж байна. КД барьсан хугацаанаас хамаарч: а) богино хугацаанд: жин буурах, гипогликеми, дегидратаци, цусны өөх тос буурах, хоолны дуршил буурах, анорекси, ходоод, улаан хоолойн сөөргөө, дотор муухайрах, суулгах, өтгөн хатах, хэвлийн өвдөлт, б) урт хугацаанд: өсөлт саарах, гиперлипидеми, бөөр чулуужих өвчин, эрдэс, витамин, электролитийн дутагдал, гипертриглицеридеми, зүрх судасны хүндрэл илэрч болно. Иймд зарим судлаачид КД урт хугацаанд барихад бодисын солилцоонд ямар нөлөө үзүүлэхийг дэлгэрүүлэн судлах шаардлагатай гэж үзэж байна [51].

Ном зүй

1. Ng, M., et al., Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014. 384(9945): p. 766-81.
2. Fabbrini, E., et al., Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(36): p. 15430-5.
3. Chalasani, N., et al., The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 2012. 142(7): p. 1592-609.
4. Gariani, K., J. Philippe, and F.R. Jornayvaz, Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside. *Diabetes Metab*, 2013. 39(1): p. 16-26.
5. Machado, M., P. Marques-Vidal, and H. Cortez-Pinto, Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*, 2006. 45(4): p. 600-6.
6. McKeown, N.M., et al., Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*, 2004. 27(2): p. 538-46.
7. Brietzke, E., et al., Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018. 94: p. 11-16.
8. Castro, A.I., et al., Effect of A Very Low-Calorie Ketogenic Diet on Food and Alcohol Cravings, Physical and Sexual Activity, Sleep Disturbances, and Quality of Life in Obese Patients. *Nutrients*, 2018. 10(10).
9. Cooper, M.A., et al., A ketogenic diet reduces metabolic syndrome-induced allodynia and promotes peripheral nerve growth in mice. *Exp Neurol*, 2018. 306: p. 149-157.
10. Dahlgren, K. and K.J. Gibas, Ketogenic diet, high intensity interval training (HIIT) and memory training in the treatment of mild cognitive impairment: A case study. *Diabetes Metab Syndr*, 2018. 12(5): p. 819-822.
11. Habarou, F., et al., Ketone Bodies as a Possible Adjuvant to Ketogenic Diet in PDHc Deficiency but Not in GLUT1 Deficiency. *JIMD Rep*, 2018. 38: p. 53-59.
12. Hewson, S., et al., Prevalence of Genetic Disorders and GLUT1 Deficiency in a Ketogenic Diet Clinic. *Can J Neurol Sci*, 2018. 45(1): p. 93-96.
13. Kessler, S.K., et al., Dietary therapies for epilepsy: future research. *Epilepsy Behav*, 2011. 22(1): p. 17-22.
14. Garbow, J.R., et al., Hepatic steatosis, inflammation, and ER stress in mice maintained long term on a very low-carbohydrate ketogenic diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011. 300(6): p. G956-67.
15. Renne, U., et al., Lifelong obesity in a polygenic mouse model prevents age- and diet-induced glucose intolerance- obesity is no road to late-onset diabetes in mice. *PLoS One*, 2013. 8(11): p. e79788.
16. Bielohuby, M., et al., Impaired glucose tolerance in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013. 305(9): p. E1059-70.
17. Ellenbroek, J.H., et al., Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced beta- and alpha-cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014. 306(5): p. E552-8.
18. Jornayvaz, F.R., et al., A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure

- and preventing weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010. 299(5): p. E808-15.
19. Douris, N., et al., Adaptive changes in amino acid metabolism permit normal longevity in mice consuming a low-carbohydrate ketogenic diet. *Biochim Biophys Acta*, 2015. 1852(10 Pt A): p. 2056-65.
 20. Kennedy, A.R., et al., A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007. 292(6): p. E1724-39.
 21. Fine, E.J. and R.D. Feinman, Thermodynamics of weight loss diets. *Nutr Metab (Lond)*, 2004. 1(1): p. 15.
 22. Feinman, R.D. and E.J. Fine, Nonequilibrium thermodynamics and energy efficiency in weight loss diets. *Theor Biol Med Model*, 2007. 4: p. 27.
 23. Halton, T.L. and F.B. Hu, The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *J Am Coll Nutr*, 2004. 23(5): p. 373-85.
 24. Veldhorst, M.A., M.S. Westerterp-Plantenga, and K.R. Westerterp, Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr*, 2009. 90(3): p. 519-26.
 25. Sumithran, P., et al., Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr*, 2013. 67(7): p. 759-64.
 26. Asrih, M., et al., Ketogenic Diet Impairs FGF21 Signaling and Promotes Differential Inflammatory Responses in the Liver and White Adipose Tissue. *PLoS One*, 2015. 10(5): p. e0126364.
 27. Holland, A.M., et al., Effects of a ketogenic diet on adipose tissue, liver, and serum biomarkers in sedentary rats and rats that exercised via resisted voluntary wheel running. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016. 311(2): p. R337-51.
 28. Morris-Stiff, G. and A.E. Feldstein, Fibroblast growth factor 21 as a biomarker for NAFLD: integrating pathobiology into clinical practice. *J Hepatol*, 2010. 53(5): p. 795-6.
 29. Dushay, J., et al., Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2010. 139(2): p. 456-63.
 30. Li, H., et al., Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *J Hepatol*, 2010. 53(5): p. 934-40.
 31. Yki-Jarvinen, H. and J. Westerbacka, The fatty liver and insulin resistance. *Curr Mol Med*, 2005. 5(3): p. 287-95.
 32. Westerbacka, J., et al., Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(5): p. 2804-9.
 33. Pietilainen, K.H., et al., Acquired obesity is associated with increased liver fat, intra-abdominal fat, and insulin resistance in young adult monozygotic twins. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005. 288(4): p. E768-74.
 34. Bian, H., et al., Impact of non-alcoholic fatty liver disease on liver volume in humans. *Hepatol Res*, 2015. 45(2): p. 210-9.
 35. Bian, H., et al., Effects of dietary interventions on liver volume in humans. *Obesity (Silver Spring)*, 2014. 22(4): p. 989-95.
 36. Sevastianova, K., et al., Genetic variation in PNPLA3 (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans. *Am J Clin Nutr*, 2011. 94(1): p. 104-11.
 37. Samaha, F.F., et al., A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*, 2003. 348(21): p. 2074-81.
 38. Cicero, A.F., et al., Middle and Long-Term Impact of a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet on Cardiometabolic Factors: A Multi-Center, Cross-Sectional, Clinical Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2015. 22(4): p. 389-94.
 39. Bisschop, P.H., et al., Dietary fat content alters insulin-mediated glucose metabolism in healthy men. *Am J Clin Nutr*, 2001. 73(3): p. 554-9.
 40. Foster, G.D., et al., A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*, 2003. 348(21): p. 2082-90.
 41. Hussain, T.A., et al., Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*, 2012. 28(10): p. 1016-21.

42. Gannon, M.C. and F.Q. Nuttall, Control of blood glucose in type 2 diabetes without weight loss by modification of diet composition. *Nutr Metab (Lond)*, 2006. 3: p. 16.
43. Nuttall, F.Q. and M.C. Gannon, The metabolic response to a high-protein, low-carbohydrate diet in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2006. 55(2): p. 243-51.
44. Dashti, H.M., et al., Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem*, 2006. 286(1-2): p. 1-9.
45. de Koning, L., et al., Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*, 2011. 34(5): p. 1150-6.
46. de Koning, L., et al., Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr*, 2011. 93(4): p. 844-50.
47. Kosinski, C. and F.R. Jornayvaz, Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*, 2017. 9(5).
48. Sharman, M.J., et al., A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. *J Nutr*, 2002. 132(7): p. 1879-85.
49. Volek, J.S., J.L. Vanheest, and C.E. Forsythe, Diet and exercise for weight loss: a review of current issues. *Sports Med*, 2005. 35(1): p. 1-9.
50. Johnstone, A.M., et al., Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am J Clin Nutr*, 2008. 87(1): p. 44-55.
51. Kanikarla-Marie, P. and S.K. Jain, Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med*, 2016. 95: p. 268-77.