

EFFECT OF THE MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDES IN ALZHEIMER'S DISEASE AND EPILEPSY'S PROGRESSION

Trabajo de final de grado

Revisión bibliográfica

Convocatoria Junio 2021

Grado de Nutrición Humana y Dietética

Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Gastronomía

Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación

Universidad de Barcelona

Ferran Soler Altadill

fsoleral8@alumnes.ub.edu



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació



Campus
de l'Alimentació

Universitat de Barcelona



Esta obra está sujeta a una licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Summary

The ketogenic diet is a dietary regime based on the formation of ketone bodies and their health benefits. Over the years, it has been used in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) and epilepsy. There are many different types of ketogenic diet, but are they all as effective in the treatment of these diseases? This review evaluates the effect of diet supplemented with medium-chain triglycerides (MCT) in subjects with AD and epilepsy. AD and epilepsy are diseases in which glucose uptake and metabolism are impaired, so the MCT diet is proposed as an effective treatment. In AD, most studies conclude that MCT supplementation is an effective treatment to prevent further cognitive decline. In epilepsy, however, the evidence consulted does not show significant results and more studies are needed to determine whether or not it really has positive effects. In conclusion, it is recommended that this dietary regime should always be applied under the supervision of a dietician-nutritionist and taking into account possible side effects and nutritional deficiencies.

Resumen

La dieta cetogénica es un régimen dietético basado en la formación de cuerpos cetónicos y sus beneficios para la salud. A lo largo de los años, esta ha sido empleada en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (AD) y la epilepsia. Existen varios tipos de dieta cetogénica, pero ¿son todos tan eficaces en el tratamiento de dichas enfermedades? Esta revisión evalúa el efecto de la dieta suplementada con triglicéridos de cadena media (MCT) en sujetos con AD y epilepsia. AD y epilepsia son enfermedades en las que la captación y metabolización de la glucosa se ven afectadas, por ello, la dieta MCT se propone como un tratamiento eficaz. En AD la mayoría de los estudios concluyen que la suplementación con MCT es un tratamiento eficaz para evitar un mayor deterioro cognitivo. Mientras que, en epilepsia, la evidencia consultada no muestra resultados significativos por lo que es necesaria la aparición de más estudios para determinar si realmente tiene o no efectos positivos. En conclusión, se recomienda que este régimen dietético se aplique siempre bajo supervisión de Dietista-Nutricionista y teniendo en cuenta posibles efectos secundarios y deficiencias nutricionales.

Effect of the medium chain triglycerides supplementation in Alzheimer's Disease and epilepsy progression

Ferran Soler¹, Pharmacy and Food Sciences Faculty, Food Torribera Campus, University of Barcelona, E-08921 Santa Coloma de Gramenet, Spain.

Article information

Article history:
Received on 1st of June, 2021
Accepted on 8th of June, 2021

Keywords

Medium-chain triglycerides
Ketogenic diet
Alzheimer's disease
Epilepsy
Seizure reduction
Cognitive improvement

Summary

The ketogenic diet is a dietary regime based on the formation of ketone bodies and their health benefits. Over the years, it has been used in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) and epilepsy. There are many different types of ketogenic diet, but are they all as effective in the treatment of these diseases? This review evaluates the effect of diet supplemented with medium-chain triglycerides (MCT) in subjects with AD and epilepsy. AD and epilepsy are diseases in which glucose uptake and metabolism are impaired, so the MCT diet is proposed as an effective treatment. In AD, most studies conclude that MCT supplementation is an effective treatment to prevent further cognitive decline. In epilepsy, however, the evidence consulted does not show significant results and more studies are needed to determine whether or not it really has positive effects. In conclusion, it is recommended that this dietary regime should always be applied under the supervision of a dietician-nutritionist and taking into account possible side effects and nutritional deficiencies.

1. Introducción

La OMS determinó el año 2020 que la enfermedad de Alzheimer (AD) era la principal forma de demencia. Esta enfermedad afecta a prácticamente 10 millones de personas cada año y se calcula que entre un 5% y un 8% de la población general de 60 años o más sufre de demencia en un determinado momento (1).

La epilepsia, al igual que la AD, presenta un funcionamiento anormal de las células del sistema nervioso. La epilepsia es una enfermedad que se caracteriza por la producción de convulsiones ocasionales. Las convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios, estas pueden desarrollarse en una parte del cuerpo o en su totalidad (2).

En ambas enfermedades se ha observado una mayor progresión en aquellos sujetos cuya alimentación era alta en hidratos de carbono y es por eso por lo que el tratamiento farmacológico suele ir acompañado de tratamiento dietético. La dieta cetogénica (KD) ha demostrado tener efectos positivos en la reducción de la progresión de estas enfermedades, reduciendo el riesgo de episodios de convulsión en epilepsia y el deterioro cognitivo en AD, esta revisión se centra en la dieta suplementada con triglicéridos de cadena media (MCT) y su posible efecto positivo, ¿es la suplementación con MCT la mejor herramienta nutricional frente la AD y la epilepsia? ¿Qué beneficios aporta la suplementación con MCT's en comparación con otros tipos de dieta KD? ¿Puede producir algún efecto adverso o secundario?

Para dar respuesta a estas preguntas, esta revisión trata lo que hoy en día se conoce como dieta cetogénica y qué tipos de dietas cetogénicas existen, la conceptualización de la AD, la epilepsia y los MCT, y el posterior análisis de la evidencia científica actual. Para finalizar, se realizará una discusión de los resultados y la conclusión de la revisión.

1.1. La dieta cetogénica

Para hablar de lo que hoy en día conocemos como la KD, debemos hablar primero del ayuno. En 1911, en Francia, se realizó el primer estudio moderno en el que 20 sujetos que sufrían epilepsia fueron sometidos a una dieta vegetariana hipocalórica combinada con periodos de ayuno. Cabe destacar que tan solo dos individuos completaron el estudio, ambos con resultados alentadores (3,4). Posteriormente Bernarr Macfadden popularizó el ayuno como tratamiento de la epilepsia (3). Sin embargo, el ayuno no es un tratamiento que se pueda aplicar a largo plazo, y por este motivo, en 1921, el Dr. Wilder propuso por primera vez la KD. La KD estaba diseñada para mimetizar los efectos del ayuno aportando las calorías y proteínas

necesarias para el crecimiento y el mantenimiento a largo plazo del tratamiento, esta consistía en el consumo de 1g proteína/kg de peso corporal, 10-15g de hidratos de carbono/día y el resto de las calorías debían proceder de la grasa (3). Dr. Wilder se basó en el trabajo realizado por el Dr. Woodyatt ese mismo año en el que observó que en sujetos sanos aumentaban los niveles de cetonas y ácido β -hidroxibutírico mediante la reducción del consumo de hidratos de carbono y el aumento de la proporción de grasa dietética. En ese momento, y debido a la poca variedad de fármacos anti convulsionantes, la KD se implementó como uno de los principales tratamientos para la epilepsia. Sin embargo, con la aparición de nuevos fármacos, comenzó a limitarse su uso (3,4).

Entonces, debido a un programa enfocado al tratamiento con KD por parte de la NBC's TV (3), desde entonces se han registrado en Scopus más de 100 publicaciones desde 2007 hasta las 270 publicaciones del año 2020.

1.2. Tipos de dieta cetogénica

Se han definido hasta cuatro tipos de KD, la que conocemos como la dieta clásica, la KD rica en MCT's, la dieta Atkins modificada y la dieta de bajo índice glucémico (3).

La dieta clásica se basa en una proporción fijada aproximadamente en un 90% de las calorías provenientes de los lípidos, un 6% por parte de las proteínas y tan solo un 4% de hidratos de carbono. Esto se consigue reduciendo drásticamente el consumo de alimentos ricos en carbohidratos (4) (Tabla 1).

La dieta MCT es un tanto más permisiva con los alimentos ricos en carbohidratos, puesto que esta se caracteriza por obtener de parte de los aceites MCT aproximadamente el 50% de las calorías totales. En función de los requerimientos totales de grasas determinaremos la cantidad de hidratos de carbono y proteínas. Estos dos macronutrientes se ven más elevados en este tipo de dietas que en las clásicas (4) (Tabla 1).

En la dieta Atkins modificada se permite el consumo de 10-20g/día de carbohidratos, aumenta considerablemente el consumo de proteína respecto a la dieta MCT y la clásica, y no tiene ninguna restricción calórica (4) (Tabla 1).

La dieta de bajo índice glucémico limita tanto el aporte total como el índice glucémico de los alimentos. Solo se pueden incluir alimentos con un índice glucémico inferior a 50. Los hidratos de carbono se ven limitados a 40-60g/día. El consumo de proteína se eleva hasta el 30% del aporte energético total (4) (Tabla 1).

Dieta	Composición	Pros	Contras
KD clásica	Comúnmente se utiliza un ratio de 3-4:1, basándonos en un ratio 4:1, la distribución sería de un 90% grasa, 4% carbohidratos y 6% proteína.	Los padres saben las cantidades totales de comida que deben darle al infante Dieta consistente Fácil de ajustar para el dietista	Es muy saciante Los pacientes tienen que terminarse el plato entero Bajo aporte proteico Hay que controlar y pesar lo que se come
MCT	Se suele utilizar un ratio 4:1. 10% LCT, 60% MCT, 20% carbohidratos y 10% proteína.	Proporciona más proteína Aumenta la variedad en las comidas	Hay que controlar y pesar lo que se come Efectos gastrointestinales
Atkins modificada	Se suele utilizar un ratio 1,1:1. 65% grasa, 25% proteína, 10% carbohidratos.	Más flexibilidad para ajustar las comidas al apetito Proporciona más proteína Menos control de lo que se come	No hay manuales específicos en cuanto a cantidad de grasa Requiere experimentar según tolerancia Mayor seguimiento de la dieta
Bajo índice glucémico	Se suele utilizar un ratio 0,6:1. 60% grasa, 10% carbohidrato, 30% proteína	Más flexibilidad para ajustar las comidas al apetito Proporciona más proteína	Requiere conocimiento en índice glucémico Mayor seguimiento de la dieta

Tabla 1: Tipos de dieta cetogénica. Abreviaciones: KD, dieta cetogénica; MCT, triglicéridos de cadena media; LCT, triglicéridos de cadena larga. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. Can J Neurol Sci. 2013;40(2):158-67.

Comúnmente, las dietas restrictivas como la KD tienen tanto aspectos a favor como en contra. Como se puede ver en la tabla anterior (Tabla 1), según el tipo de dieta observamos diferencias en estos aspectos, algunas de ellas aportan más proteínas, otras son más saciantes y depende de qué tipo de dieta escojamos, deberemos realizar un control más exhaustivo de lo que se come (4). A lo largo de la revisión se trataron tanto aspectos positivos como negativos con más detalle.

2. Materiales y métodos

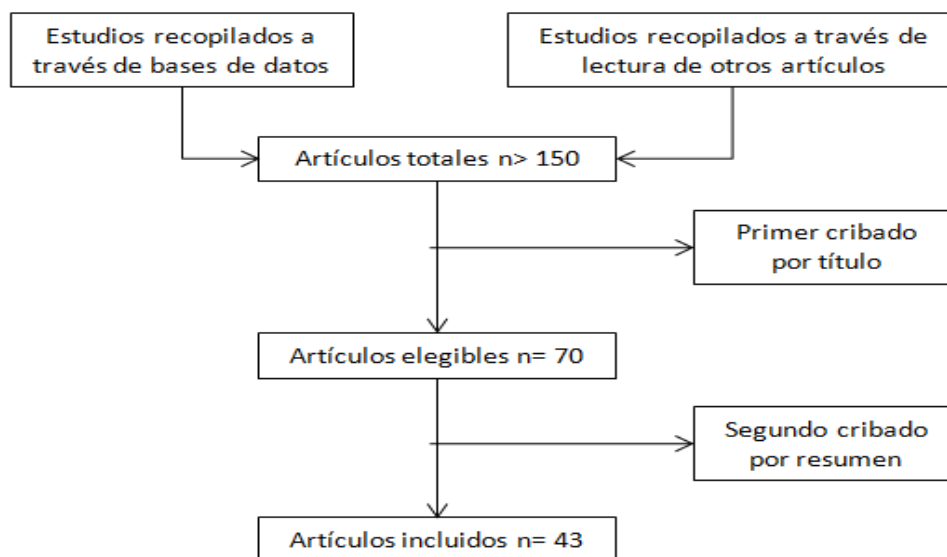
La revisión bibliográfica se ha realizado mediante la búsqueda de artículos y evidencia en tres bases de datos principalmente, Mendeley, Scopus y Pubmed. Para recopilar información relacionada con los antecedentes de la dieta cetogénica, AD o epilepsia se empleó la siguiente búsqueda: "history on ketogenics diets", "alzheimer disease AND glucose metabolism", "epilepsy AND seizure reduction" y "AD OR epilepsy AND energy metabolism", en esta búsqueda no se priorizó que los artículos fueran actuales. Con el objetivo de acceder a evidencia científica referente a la KD suplementada con MCT en AD y en epilepsia se realizaron búsquedas por separado, es decir, cada enfermedad conllevó a búsquedas distintas. Se utilizaron las siguientes palabras clave o *keywords*: "mct AND epilepsy", "mct AND alzheimer disease", "ketone bodies AND seizure reduction", "mct supplementation AND neuroinflammation", "ketogenic diet OR mct AND dementia".



Scopus

Con el fin de acceder a evidencia científica largamente referenciada se consultaron diferentes revisiones y metaanálisis, consultando las referencias bibliográficas citadas en dichas publicaciones. La selección de evidencia se limitó a revisiones, estudios clínicos aleatorizados y metaanálisis, estos se cribaron mediante el título de la publicación y el resumen. El tiempo de publicación se limitó al año 2010 en adelante.

Más de 150 artículos fueron cribados a través del título, de los cuales se hizo una primera selección de 70. Posteriormente, se hizo una selección final. Para ello se llevó a cabo una lectura detallada del resumen de dichos artículos. Finalmente se escogieron 43 artículos.



3. Resultados

3.1 La enfermedad de Alzheimer

Como se ha dicho anteriormente, la AD es la causa más común de demencia (1,5). Además, la Confederación Española del Alzheimer sostiene que es una patología correlacionada con el envejecimiento (5). Diversos estudios han demostrado que, en esta enfermedad, se han identificado procesos de inflamación de las placas amiloides y una disminución de la captación de glucosa por parte del cerebro (6). Este fenómeno hace pensar que la AD no debe ser tratada como una enfermedad *per se*, sino como una enfermedad multifactorial. La inflamación se produce como respuesta a la acumulación de radicales libres de oxígeno (ROS) que promueven la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE's). Estos productos, cuya formación es irreversible, provocan entrecruzamientos peptídicos y proteicos que son inmunes a la acción de las proteasas conduciendo así al depósito de estas y a amiloidosis (7). Además, en 2004, Kuhla y colaboradores demostraron que los AGE disminuían la captación de glucosa en el cerebro (8). En la AD, este fenómeno compromete severamente la respiración celular en las mitocondrias contribuyendo así al aumento en la concentración de AGE's (7,8). Una terapia prometedora es la KD, bajo circunstancias normales, la glucosa es el principal sustrato para el cerebro. Sin embargo, en momentos de ayuno prolongado se producen cuerpos cetónicos en el hígado, que servirán como fuente de energía para tejidos extrahepáticos como el cerebro (9). Los individuos afectados por la AD tienen cierta tendencia a optar por alimentos dulces ricos en carbohidratos (10,11), por ese motivo se ideó la

suplementación con MCT ya que era una manera segura y eficiente de elevar los cuerpos cetónicos en sangre sin modificar drásticamente la dieta de los individuos. Esto se debe a que los MCT se metabolizan de distinta forma que los triglicéridos de cadena larga y tienen una mayor capacidad de aumentar los cuerpos cetónicos en sangre (11).

3.2 Epilepsia

Como determinó el Dr. Hauser WA, 1 de cada 26 individuos van a ser diagnosticados como epilépticos a lo largo de su vida (12). Se conoce que hasta un 30% de los individuos afectados llegan a desarrollar resistencia a los medicamentos, lo que se conoce como epilepsia refractaria (13). Actualmente no se conocen los mecanismos por los cuales la dieta suplementada con MCT es capaz de reducir el número de ataques epilépticos, sin embargo, según la evidencia actual se sugiere que este efecto puede estar relacionado con el aumento de cuerpos cetónicos en sangre, el aumento en el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's), la inhibición de factor pro-apoptóticos, cambios en la microbiota intestinal y cambios en mediadores inflamatorios (13) (Tabla 2). De acuerdo con la literatura científica actual, los pacientes que consumen una KD, suelen mostrar un aumento en la producción de neurotransmisores encargados de la inhibición de convulsiones como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la agmatina, y un descenso excitabilidad de la membrana neuronal (14). Además, durante el tratamiento con KD, se produce una reducción en la concentración de aspartato en sangre, un fuerte inhibidor de la glutamato descarboxilasa, enzima encargado de catalizar las reacciones del α -cetoglutarato, que es precursor de GABA. Como consecuencia, aumenta la síntesis de este neurotransmisor (15). Por lo tanto, existe la hipótesis de que los bajos niveles de aspartato inducidos por la KD, pueden promover la conversión de glutamato a glutamina en los astrocitos, y esta ser utilizada para la síntesis de GABA en las neuronas, reduciendo así las convulsiones en sujetos que sufren epilepsia (16). Según se ha observado, el aumento en el consumo de alimentos ricos en PUFA's se relaciona directamente con la activación de los receptores encargados de la proliferación de peroxisomas (PPAR's). Los PPAR's tienen la capacidad de hacer reducir la cantidad de ROS y por lo tanto, reducir la frecuencia de convulsiones (13) (Tabla 2). En el año 2020, Verroti y colaboradores sugirieron que la KD era capaz de reducir los factores que inducen a la apoptosis, los posibles mecanismos por los cuales se explica este efecto son: aumento de producción de calbindina y la inhibición en la formación de poros en la mitocondria (13) (Tabla 2). Además, observaron que los sujetos que realizaban una KD, mostraban menor producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1b (13).

Alteración fisiológica	Posible mecanismo anticonvulsivo
Aumento de cuerpos cetónicos	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de neurotransmisores de inhibición, menor excitabilidad neuronal. • Mejora de la homeostasis neuronal y mayor producción energética en el cerebro. • Hiperpolarización neuronal por activación de canales de potasio. • Producción de energía sostenida en el tiempo.
Aumento de PUFA's	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de PPAR's. • Disminución de especies reactivas de oxígeno. • Hiperpolarización neuronal por activación de canales iónicos.
Protección frente a apoptosis	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de calbindina. • Inhibición de la formación de poros en la mitocondria. • Inhibición de factores proapoptóticos.
Cambios en la microbiota intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Posible aumento en el umbral de convulsiones
Cambios en la producción de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorio	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción en la producción de interleucina 1b y otras citocinas.

Tabla 2: Efectos fisiológicos de la dieta cetogénica. Abreviaciones: PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; PPAR, receptores encargados de la proliferación de peroxisomas. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Ketogenic Diet in the treatment of epilepsy: What we know so far. *Nutrients*. 2020;12(9):1-19.

3.3 Beneficios de la suplementación con MCT en la enfermedad de Alzheimer

En los últimos años se han publicado diversos estudios y ensayos clínicos que demuestran o pretenden demostrar la eficacia de la suplementación con MCT's en la AD.

Sin ir más lejos, en el año 2004, Regger MA *et al*, realizaron un estudio con 20 sujetos a los cuales se les suministró de forma aleatoria una emulsión de MCT's o de triglicéridos de cadena larga (LCT). Se diferenció a los sujetos en función de si expresaban o no el gen APOE, al finalizar el estudio, se observó que los sujetos negativos para el gen APOE, incrementaban la concentración de β -hidroxibutirato de 0,04 a 0,54 mM y los sujetos APOE+ de 0,08 a 0,43 mM. En cuanto a la función cognitiva, se observó que aquellos sujetos en los que había aumentado la concentración de cuerpos cetónicos mostraban un mayor rendimiento cognitivo que al iniciar el estudio (17) (Tabla 3).

En la misma línea de estudio, Rebello CJ, *et al*, evaluaron al aumento de cuerpos cetónicos en sangre después de la administración de un suplemento de MCT's durante 24 semanas. Aquellos sujetos que fueron intervenidos se diferenciaron según la expresión del gen APOE. Sorprendentemente, los sujetos APOE- mostraron menores niveles de β -hidroxibutirato a la semana 24 que a la primera semana de intervención, los sujetos APOE+ mostraron un aumento de 0,06 a 0,013 mM en ayuno y de 0,32 a 0,54 mM en estado postprandial. Los sujetos intervenidos, mostraron algunas mejoras de rendimiento a nivel cognitivo. Sin embargo, no se pudo determinar si estos resultados eran o no eran significativos debido al tamaño reducido de la muestra (18) (Tabla 3).

En el año 2016, Ohnuma T, *et al*, llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado en el que se realizó una intervención nutricional a 22 sujetos japoneses. En esta intervención los pacientes fueron suplementados con *Axona*, un preparado a base de MCT's. Los resultados del ensayo reportaron que las concentraciones de β -hidroxibutirato aumentaron considerablemente durante el primer mes de intervención (de $0,081 \pm 0,079$ a $0,25 \pm 0,20$ mM). Los sujetos intervenidos mostraron una mejora significativa en los test cognitivos al finalizar la intervención. Sin embargo, estas mejoras no se pudieron relacionar de forma significativa al aumento en la concentración de β -hidroxibutirato (19) (Tabla 3).

Abe S, y colaboradores, realizaron en 2017 un ensayo aleatorizado con 38 sujetos en el que 13 de ellos fueron intervenidos con suplementación a base de MCT's y leucina. En este caso no se tomaron muestras sanguíneas, de modo que no se determinó la concentración de cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato) durante el estudio. Se llevaron a cabo dos pruebas diseñadas

para evaluar el rendimiento cognitivo, el *MMSE* y el *NM scale*. Los sujetos suplementados con MCT's y leucina, mejoraron su puntuación en la prueba *MMSE* y en el *NM scale* por un 10,6% y un 30,6% respectivamente (20) (Tabla 3).

Posteriormente, en 2018, Vandenberghe C, *et al*, trataron de evaluar el efecto del tricaprilin (C8, dentro del grupo de los MCT) por sí solo. En este caso se comparó su efecto junto con el aceite de coco y otras formas de MCT's. Sorprendentemente, los resultados mostraron que el tricaprilin fue, comparado con los demás aceites, el que tuvo una mayor capacidad de elevar los cuerpos cetónicos en sangre, llegando a aumentar de 0.09 ± 0.06 mM a 0.37 ± 0.19 mM su concentración. Los parámetros cognitivos no fueron estudiados en esta intervención (21) (Tabla 3).

En 2019, la Dra. Melanie Fournier *et al*, llevaron a cabo un ensayo aleatorizado con 52 participantes, de los cuales 39 terminaron la intervención. En este ensayo se dividieron a los sujetos en un grupo control (n=20) y un grupo activo/intervención (n=19), los sujetos del grupo intervenido recibieron bebidas cetogénicas a base de MCT's. Se recogieron muestras de sangre al inicio y al final del estudio, y se observó que la concentración de β -hidroxibutirato aumentó más del doble en los sujetos intervenidos, de 0.21 ± 0.13 mM a 0.54 ± 0.32 mM. El grupo intervenido mostró mejores resultados frente al grupo control en las pruebas cognitivas realizadas, esta mejoría, según el análisis estadístico realizado, está directamente relacionada con el aumento de la concentración de cuerpos cetónicos con un p valor de $p < 0,043$ (22) (Tabla 3).

Recientemente, Ota M, *et al*, realizaron en 2020 un ensayo de doble ciego en el que 20 pacientes con AD leve o moderada fueron aleatoriamente asignados a un grupo intervención o control. Los sujetos del grupo intervención recibieron una emulsión de MCT's que debía ser tomada en ayunas. Se tomaron muestras de sangre antes de la suplementación y 120 minutos después del consumo de esta. Los resultados mostraron un claro aumento en la concentración de β -hidroxibutirato, de 0.06 ± 0.05 mM a 0.47 ± 0.29 . Se evidenció significativamente el aumento de la concentración de cuerpos cetónicos. Sin embargo, no hubo evidencia significativa de mejoras cognitivas en ninguno de las pruebas realizadas después de la toma de los suplementos al final del estudio (23) (Tabla 3).

Referencias []	Tipo de estudio	Participantes (n)	Tipo de dieta	Ayuno	Resultados				Poder estadístico	
					KB (β -OHB, mM)		Mejoras cognitivas			
					APOE-		APOE+			
					Pre-	Post-	Pre-	Post-		
Reger MA, et al. 2004 [17]	Aleatorizado de doble ciego	20	Emulsión de MCT	Sí	0.04 \pm 0.02	0.54 \pm 0.32	0.08 \pm 0.08	0.43 \pm 0.16	Sí	P< 0,007
Rebello CJ, et al. 2015 [18]	Aleatorizado de doble ciego	6	Aceite de MCT	Sí	0.19	0.64	0.06	0.32	Sí	No significativo
Ohnuma T, et al. 2016 [19]	Ensayo clínico aleatorizado	22	Axina	No	0.081 \pm 0.079	0.25 \pm 0.20	0.081 \pm 0.079	0.25 \pm 0.20	Sí	P< 0.037
Abe S, et al. 2017 [20]	Ensayo clínico aleatorizado	38	Leucina + MCT	No	NA	NA	NA	NA	Sí	P< 0.001
Vandenberghe C, et al. 2017 [21]	Ensayo clínico aleatorizado	9	Tricaprilin (C8)	No	0.09 \pm 0.06	0.37 \pm 0.19	0.09 \pm 0.06	0.37 \pm 0.19	NA	P< 0.01
Fortier M, et al. 2019 [22]	Ensayo clínico aleatorizado	52	Bebida de MCT	No	0.21 \pm 0.13	0.54 \pm 0.32	0.21 \pm 0.13	0.54 \pm 0.32	Sí	P< 0,034
Ota M, et al. 2019 [23]	Aleatorizado de doble ciego	20	Emulsión de MCT	Sí	0.06 \pm 0.05	0.47 \pm 0.29	0.06 \pm 0.05	0.47 \pm 0.29	No	No significativo

Tabla 3: Análisis de evidencia científica de la suplementación con MCT's en AD. Abreviaciones: KB, cuerpos cetónicos; β -OHB, β -hidroxibutirato; NA, no estudiado.

3.4 Beneficios de la suplementación con MCT's en epilepsia

Desde la introducción de la KD en el tratamiento de la epilepsia, este régimen dietético ha sido ampliamente utilizado en pacientes que sufren de epilepsia refractaria. A lo largo de los últimos años, la eficacia de este régimen dietético frente a la epilepsia ha sido evaluado por varios estudios, sobre todo en población infantil. En la tabla 4 se recogen algunos de estos estudios y se compara la eficacia entre los diferentes tipos de KD en la reducción de convulsiones y el aumento de cuerpos cetónicos en sangre.

En el año 2009, Neal E. G. y colaboradores, aleatorizaron a 145 sujetos en dos tipos de dieta, una KD clásica y una KD MCT. El objetivo de dicho estudio fue determinar qué tipo de dieta era más eficaz en el control de convulsiones. A lo largo del ensayo se recogieron datos a los 3, 6 y 12 meses. A los 3 meses de intervención, un total de 2 sujetos mostraron una reducción del 90% de las convulsiones en el grupo MCT, mientras que en el grupo que seguía una dieta clásica fueron 5 los que redujeron las convulsiones hasta ese porcentaje. Sin embargo, 21 sujetos del grupo MCT redujeron las convulsiones más de un 50% mientras que en el grupo clásico fueron 18. Al final del estudio, a los 12 meses, en ambos grupos hubo 7 sujetos que redujeron hasta un 90% las convulsiones, en el grupo MCT 16 consiguieron reducirlas más de un 50% y en el grupo clásico fueron 13. Ninguno de estos resultados fue significativo y no se pudieron determinar diferencias en la efectividad sobre el control de convulsiones (24) (Tabla 4).

Lambrechts *et al*, trataron de evaluar en el año 2012 la eficacia y tolerancia de la KD en adultos con epilepsia refractaria, para ello, realizaron un estudio prospectivo en el que 15 sujetos adultos fueron incluidos. A los 4 meses de estudio, 3 sujetos mostraron una reducción de las convulsiones inferior al 50%, mientras que un individuo mostró una reducción superior a este porcentaje. Al final del estudio, se mantuvo el número de sujetos que redujeron las convulsiones en un porcentaje menor del 50% mientras que fueron 2 los sujetos que lograron reducir más de un 50% las convulsiones. Sin embargo, no se pudo relacionar de forma significativa la reducción de convulsiones con el tratamiento dietético ($p > 0,05$) (25) (Tabla 4).

Más adelante, en el año 2018 la Dra. Naila Ismayilova y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo en el que se estudió el efecto de la KD clásica, junto con otras modificaciones de esta -entre ellas la dieta MCT-, en epilepsia. Dicho estudio se realizó en población infantil de menos de dos años durante los años 2006 y 2016 en el Hospital infantil Evelina London. Durante estos diez años, 29 infantes fueron elegidos e incluidos en el estudio. Tan solo uno

de los 29 infantes fue sometido a una dieta MCT. La mayoría de los infantes mejoraron el control de convulsiones según la información proporcionada por las familias y las observaciones hospitalarias, se observó una disminución en la frecuencia de las convulsiones en el 52% de los infantes, incluso, 7 de los 29 pacientes tuvieron una disminución de más del 50% de la frecuencia de convulsiones (26) (Tabla 4).

En el año 2014, Nei M. *et al*, evaluaron los efectos de una KD clásica en adolescentes y adultos que sufrían epilepsia. Realizaron un ensayo clínico con un total de 29 pacientes hospitalizados. Los resultados fueron prometedores ya que 15 sujetos mostraron una reducción en la frecuencia de convulsiones, además, en 13/15, la reducción fue superior al 50%, incluyendo 6 sujetos que mostraron porcentajes de reducción de convulsiones superiores al 80% (27) (Tabla 4).

En 2019, Borges K. y colaboradores, realizaron un ensayo aleatorizado de doble ciego en el que 34 sujetos fueron asignados en dos grupos de intervención, un grupo seguiría una dieta MCT y otro grupo tomaría triglicéridos de heptanoato (triheptanoína, triglicéridos de siete carbonos). Algunos sujetos abandonaron el estudio debido a efectos adversos, un total de 20 participaron completaron el ensayo (11 en MCT, 9 en triheptanoína). Los resultados de dicho estudio mostraron una mayor reducción en la frecuencia de convulsiones por parte del grupo MCT (5 de los sujetos mostraron reducciones en la frecuencia de convulsiones mayores al 50%, mientras que en el grupo de triheptanoína solo 1 sujeto llegó a ese porcentaje). Sin embargo, debido al tamaño de la muestra, este resultado no es representativo ya que su valor de significancia es $p > 0,05$ ($p = 0,16$) (28) (Tabla 4).

Lambrechts *et al*, publicaron en 2017 los resultados de un ensayo aleatorizado realizado en 57 sujetos que sufrían epilepsia, 26 de los cuales fueron asignados a una KD MCT en su mayor parte. Los resultados fueron evaluados mensualmente durante cuatro meses. Al primer mes de iniciar la intervención, hubo 9 sujetos que respondieron al tratamiento, 2 sujetos se mostraron libres de convulsiones, mientras que 7 mostraron una reducción en la frecuencia de convulsiones superior al 50%. Al cuarto mes de intervención, 13 de 26 sujetos (50%) se mostraron respondedores a la intervención con KD. Entre estos 13 participantes, se incluyeron 3 sujetos libres de convulsiones, 3 con una reducción en la frecuencia de convulsiones superior al 90% y 7 participantes mostraron una reducción superior al 50%. Además, en el grupo intervenido con KD se observó una correlación entre los niveles de β -hidroxibutirato en sangre y la reducción en la frecuencia de convulsiones, esta correlación se determinó como estadísticamente significativa con un p valor de 0,006 ($p < 0,05$) (29) (Tabla 4).

Referencias []	Tipo de estudio	Participantes (n)	Tipo de dieta	Ayuno	Resultados				Poder estadístico
					Reducción de convulsiones		KB (β -OHB, mM)		
					>50%	>80%	Pre	Post	
Neal, E.G. <i>et al</i> , 2009 [24]	Ensayo aleatorizado	145	MCT vs Clásica	No	16 (22.2%)	7 (9,7%)	0.07 \pm 0.67	3.37 \pm 2.81	No significativo
Lambrechts, <i>et al</i> , 2012 [25]	Prospectivo observacional	15	MCT y Clásica	No	2 (13,3%)	0 (0%)	0.8	1.8	No significativo
Ismayilova, <i>et al</i> , 2018 [26]	Retrospectivo	29	MCT y Clásica	No	7 (24,1%)	0 (0%)	NA	NA	NA
Nei, M. <i>et al</i> , 2014 [27]	Ensayo clínico	29	Clásica	No	13 (45%)	6 (21%)	NA	NA	NA
Borges, K. <i>et al</i> , 2019 [28]	Aleatorizado de doble ciego	20	Triheptanoína vs MCT	No	5 (45%)	0 (0%)	NA	NA	No significativo
Lambrechts, <i>et al</i> , 2017 [29]	Ensayo aleatorizado	57 (26 en KD)	MCT y Clásica	No	7 (27%)	3 (11,5%)	NA	2.2	0.006

Tabla 4: Análisis de evidencia científica de la suplementación con MCT's en epilepsia. Abreviaciones: KB, cuerpos cetónicos; β -OHB, β -hidroxibutirato; NA, no estudiado.

3.5 Posibles efectos secundarios

A lo largo de las revisiones estudiadas, se han identificado diferentes ensayos en los que algunos sujetos tuvieron que abandonar el tratamiento por efectos secundarios y/o inefectividad de este (17-29). Algunos autores, sugieren que estos efectos secundarios pueden estar relacionados con las adaptaciones que produce el cuerpo a la cetosis nutricional (30).

Los efectos secundarios más comunes son tales como: estreñimiento, dolor de cabeza, halitosis, calambres musculares y malestar general (31). Esto se debe al aumento de excreción de sodio, potasio y agua por vía urinaria como respuesta a la disminución de insulina circulante (31, 32). El estreñimiento puede resultar del volumen reducido de comida que se le da al paciente o por la disminución en el consumo de fibra (32). En pacientes hospitalizados, de acuerdo con el Dr. Kang *et al.*, 2004, el estreñimiento puede ser consecuencia de la inmovilización, sobre todo en sujetos jóvenes (33). Los efectos adversos en este tipo de regímenes dietéticos provocan que los diferentes estudios realizados, tengan tasas de abandono superiores a las esperadas o deseables, es por eso por lo que, en el año 2018, Harvey CJC y colaboradores, sugirieron que los MCT junto con la leucina y otros aminoácidos, serían una buena terapia para reducir estos efectos secundarios, sin embargo, todavía no hay evidencia científica suficiente para validar su hipótesis (32).

Cuando hablamos de la inefectividad de un tratamiento, hablamos de sujetos que por alguna razón no han respondido en el tratamiento. No se conoce los mecanismos por los cuales un sujeto responde o no responde al tratamiento con MCT's, sin embargo, cuando comparamos estudios podemos observar que los ratios de respondedores y no respondedores son algo distintos (24, 29). Si nos centramos en los ensayos realizados por Neal, E. G. y Lambrechts en los años 2009 y 2017 respectivamente, podemos identificar que en el estudio del Dr. Neal, hubo un 38% de respondedores mientras que en el estudio del Dr. Lambrechts la tasa aumentó hasta un 50%. Sin embargo, esta diferencia viene marcada por el diseño del estudio ya que según el Dr. Lambrechts, en su ensayo se permitía que aquellos sujetos que no habían asistido a la primera visita fueran excluidos del estudio, reduciendo en gran manera la tasa de no respondedores al tratamiento (29).

Además, debemos tener en cuenta que la KD, al igual que otras dietas, presenta una limitación importante a la hora de mantenerla a largo plazo ya que como se ha observado en diferentes ocasiones, las dietas pobres en hidratos de carbono conllevan una menor palatabilidad de los alimentos y, por lo tanto, menor adherencia (34). Asimismo, hay evidencia científica que

respalda que mantener una dieta pobre en carbohidratos durante más de 3 meses puede conllevar déficit de algunos minerales y vitaminas que afectarán directamente a la salud ósea del individuo, respaldando esta hipótesis, Barber y colaboradores sugirieron este mismo año, que cuando nos encontramos en estado de cetosis (elevación de los cuerpos cetónicos en sangre) se libera calcio del hueso para neutralizar las cetonas (35). Igualmente, las dietas pobres en carbohidratos se asocian con un mayor aporte proteico, y se ha observado que el aumento de proteínas en la dieta puede perjudicar la salud ósea (35).

4. Discusión

4.1 Enfermedad de Alzheimer

Durante el análisis realizado en AD se revisaron un total de siete artículos en los que se evaluó tanto el posible aumento en la concentración de β -hidroxibutirato, como la mejora en las pruebas cognitivas. En algunos de los ensayos consultados no se recogieron muestras de sangre y por lo tanto, se desconoce la variación de cuerpos cetónicos en sangre, es el caso del estudio realizado por Abe S. y colaboradores (20). En un total de 6 artículos sí que se recogieron dichas muestras de sangre, y en todos ellos se observó un aumento en la concentración de β -hidroxibutirato en sangre. Esto concuerda con el artículo publicado en 2020 por Lilamand, M. y colaboradores en el que se observó que los pacientes sometidos a una dieta MCT, lograban rápidamente el estado de cetosis nutricional (36, 37). Apoyando estos resultados, Croteau, E. y colaboradores sugirieron en 2018 que en AD, la captación de glucosa se ve restringida en el cerebro y que los cuerpos cetónicos son capaces de traspasar la barrera hematoencefálica y resultar una buena fuente de energía para el cerebro (38).

En cuanto a las mejoras en las pruebas cognitivas se refiere, tan solo 1 artículo de los 7 consultados no realizó las pruebas correspondientes (21). Entre los 6 restantes, 5 (83,3%) de ellos notificaron mejoras cognitivas al realizar la intervención, estos datos respaldan los resultados obtenidos por Cunnane, SC. y colaboradores en 2016 en los que se observó que la cetosis nutricional era capaz de mejorar el rendimiento cognitivo en sujetos que padecían AD (39).

4.2 Epilepsia

Respecto a la eficacia de la suplementación con MCT's en la enfermedad de la epilepsia, se revisaron un total de 6 artículos en los que se estudiaban el efecto de los diferentes tipos de dietas cetogénicas, entre ellas la suplementada con MCT's, en sujetos que sufrían de epilepsia.

Para evaluar el posible efecto que tuvieron las distintas intervenciones, se han utilizado las siguientes variables: reducción en la frecuencia de convulsiones (>50% y >80%) y aumento en la concentración de β -hidroxibutirato en sangre. En dos de los ensayos consultados se tomaron muestras séricas y por lo tanto se pudo evaluar el último parámetro, del mismo modo que sucedía en Alzheimer, los sujetos sometidos a la intervención con MCT's lograron elevar la concentración de β -hidroxibutirato de forma significativa (24, 25). Respaldando estos resultados, encontramos que, en 2013, Liu Y.M. y colaboradores compararon una KD clásica con una dieta suplementada con MCT's. En dicho estudio se afirmó que, según la evidencia científica actual, la KD clásica y la dieta suplementada con MCT's eran igual de eficaces en el tratamiento de la epilepsia resistente a fármacos. Previamente al estudio se sabía de la eficacia de la KD clásica (40). Además, los autores del estudio sugirieron que la suplementación con MCT's reducía algunos de los efectos adversos que conllevaba la KD clásica ya que no se producía acidosis (40).

En cuanto a la reducción de la frecuencia de convulsiones, en los ensayos consultados se han observado diferencias entre los estudios sin encontrar una tendencia clara. En 4 de los 6 estudios consultados, el % de sujetos que redujeron hasta un 50% la frecuencia de convulsiones es inferior al 30%. Estos datos difieren, por ejemplo, de los resultados obtenidos por la Dra. Yeou Mei y colaboradores en 2008. Dichos resultados reportaban que hasta un 42% de los sujetos intervenidos lograron reducir la frecuencia de convulsiones en más de un 50% (41). Estos resultados son semejantes a los reportados por Borges, K. *et al*, 2019 (28) y Nei, M. *et al*, 2014 (29), que mostraron ambos una reducción de las convulsiones superior al 50% en un 45% de los sujetos intervenidos. Sin embargo, dichos estudios carecen de potencia estadística y no se pudieron establecer los resultados como significativos por lo que en los próximos años será necesario llevar a cabo más investigaciones. Por el momento, y a falta de más investigación, diferentes autores sugieren que una KD clásica e incluso una dieta Atkins modificada, pueden resultar en un mejor tratamiento para aquellos sujetos que sufren epilepsia (42).

No obstante, en 2017, Lambrechts y colaboradores lograron establecer una correlación positiva entre la concentración plasmática de β -hidroxibutirato y la reducción de frecuencia de convulsiones (29). Algunos autores como Wen JF y colaboradores sugieren que los sujetos que sufren de epilepsia tienen una menor capacidad para metabolizar la glucosa y que esta alteración podría ser el origen de las convulsiones (43).

5. Conclusiones

En definitiva, a lo largo de esta revisión se ha observado que en AD y epilepsia se produce en ambas enfermedades una disminución en la capacidad de captar y/o metabolizar la glucosa, es por ello por lo que se sugiere que la KD y sus variantes pueden resultar un tratamiento útil. Se ha constatado que la suplementación con MCT's es una alternativa eficaz para luchar contra el deterioro cognitivo en AD, no obstante, en epilepsia, no se ha logrado determinar un efecto significativo por parte de este régimen dietético a falta de más investigaciones y ensayos en los próximos años. Finalmente, y teniendo en cuenta los posibles efectos adversos, se recomienda siempre aplicar la intervención con MCT's en aquellos sujetos cuya tolerancia sea buena y que no muestren déficits nutricionales a largo plazo y siempre bajo la supervisión de un Dietista-Nutricionista.

Conflictos de interés

El autor ha declarado no tener conflictos de interés.

Financiación

Esta investigación no ha recibido ningún tipo de financiación externa.

Bibliografía:

1. OMS | Dementia [Internet]. Who.int. 2021 [cited 5 May 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. OMS | Epilepsia [Internet]. Who.int. 2021 [cited 5 May 2021]. Available from: <https://www.who.int/topics/epilepsy/es/>
3. JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(SUPPL. 8):3-5.
4. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(2):158-67.
5. L. Alzheimer, la enfermedad [Internet]. Ceafa.es. 2021 [cited 11 May 2021]. Available from: <https://www.ceafa.es/es/el-alzheimer/la-enfermedad-alzheimer>
6. Srikanth V, Maczurek A, Phan T, Steele M, Westcott B, Juskiw D, *et al*. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(5):763-77.
7. Kuhla, B., Loske, C., Garcia De Arriba, S., Schinzel, R., Huber, J., Münch, G. Differential effects of "Advanced glycation endproducts" and beta-amyloid

- peptide on glucose utilization and ATP levels in the neuronal cell line SH-SY5Y. *J. Neural Transm* 2004. 111, 427–439
8. Samuel T Henderson, Janet L Vogel, Linda J Barr, Fiona Garvin, Julie J Jones, Lauren C Costantini. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind placebo-controlled, multicenter trial. *Nutrition & Metabolism* 2009.
 9. Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Levy AP: Sweet cravings and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991, 39:535-536.
 10. Keene JM, Hope T: Hyperphagia in dementia: 2. Food choices and their macronutrient contents in hyperphagia, dementia and ageing. *Appetite* 1997, 28:167-175.
 11. Bach AC, Ingenbleek Y, Frey A: The usefulness of dietary medium-chain triglycerides in body weight control: fact or fancy? *J Lipid Res* 1996, 37:708-726
 12. Hauser WA. *Epilepsy frequency, causes, and consequences*. New York: Demos; 1990.
 13. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the treatment of epilepsy: What we know so far. *Nutrients*. 2020;12(9):1-19.
 14. Wang, Z.J.; Bergqvist, C.; Hunter, J.V.; Jin, D.; Wang, D.J.; Wehrli, S.; Zimmerman, R.A. In Vivo Measurement of Brain Metabolites Using Two-Dimensional Double-Quantum MR Spectroscopy—Exploration of GABA Levels in a Ketogenic Diet. *Magn. Reson. Med*. 2003, 49, 615–619.
 15. Zhang, Y.; Xu, J.; Zhang, K.; Yang, W.; Li, B. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *Curr. Neuropharmacol*. 2018, 16, 66–70.
 16. Yudkoff, M.; Daikhin, Y.; Horyn, O.; Nissim, I.; Nissim, I. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. *Epilepsia* 2008, 49, 73–75.
 17. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS, *et al*. Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging*. 2004;25(3):311-4.
 18. Rebello CJ, Keller JN, Liu AG, Johnson WD, Greenway FL. Pilot feasibility and safety study examining the effect of medium chain triglyceride supplementation in subjects with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *BBA Clin*. 2015;3:123-5.

19. Ohnuma T, Toda A, Kimoto A, Takebayashi Y, Higashiyama R, Tagata Y, *et al.* 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. *Clin Interv Aging.* 2016;11:29-36.
20. Abe S, Ezaki O, Suzuki M. Medium-chain triglycerides in combination with leucine and vitamin D benefit cognition in frail elderly adults: A randomized controlled trial. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2017;63(2):133-40.
21. Vandenberghe C, St-Pierre V, Pierotti T, Fortier M, Castellano CA, Cunnane SC. Tricaprylin alone increases plasma ketone response more than coconut oil or other medium-chain triglycerides: An acute crossover study in healthy adults. *Curr Dev Nutr.* 2017;1(4):6-9.
22. 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. *Alzheimer's Dement.* 2019;15(5):625-34.
23. Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, *et al.* Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2019;690(August 2018):232-6.
24. Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Whitney, A., Cross, J. H.. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009, 50(5), 1109–1117.
25. Lambrechts, D. A. J. E., Wielders, L. H. P., Aldenkamp, A. P., Kessels, F. G. H., de Kinderen, R. J. A., Majoie, M. J. M.. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: Efficacy and tolerability in clinical practice. *Epilepsy and Behavior.* 2012, 23(3), 310–314.
26. Ismayilova N, Leung MA, Kumar R, Smith M, Williams RE. Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy. *Seizure.* 2018;57:5-7.
27. Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure.* 2014;23(6):439-42.
28. Borges, K., Kaul, N., Germaine, J., Kwan, P., O'Brien, T. J.. Randomized trial of add-on triheptanoin vs medium chain triglycerides in adults with refractory epilepsy. *Epilepsia Open.* 2019, 4(1), 153–163.

29. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(2):231-9.
30. A. L. Hartman and E. P. Vining, "Clinical aspects of the ketogenic diet," *Epilepsia*, vol. 48, no. 1, pp. 31–42, 2007.
31. Harvey CJDC, Schofield GM, Williden M, McQuillan JA. The Effect of Medium Chain Triglycerides on Time to Nutritional Ketosis and Symptoms of Keto-Induction in Healthy Adults: A Randomised Controlled Clinical Trial. *J Nutr Metab.* 2018;2018.
32. Harvey CJC, Schofield GM, Williden M. The use of nutritional supplements to induce ketosis and reduce symptoms associated with keto-induction: A narrative review. *PeerJ.* 2018;2018(3).
33. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. O. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004 45(9):1116-1123.
34. Monnier, L.; Schlienger, J.L.; Colette, C.; Bonnet, F. The obesity treatment dilemma: Why dieting is both the answer and the problem? A mechanistic overview. *Diabetes Metab.* 2020.
35. Barber, T. M., Hanson, P., Kabisch, S., Pfeiffer, A. F. H., & Weickert, M. O. (2021). Versus Longer-Term Limitations. 1–15.
36. Lilamand M, Porte B, Cognat E, Hugon J, Mouton-Liger F, Paquet C. Are ketogenic diets promising for Alzheimer's disease? A translational review. *Alzheimer's Res Ther.* 2020;12(1):1-10.
37. Chatterjee P, Fernando M, Fernando B, Dias CB, Shah T, Silva R, et al. Potential of coconut oil and medium chain triglycerides in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2020;186(October 2019):111209.
38. Croteau E, Castellano CA, Fortier M, Bocti C, Fulop T, Paquet N, et al. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2018;107:18-26.
39. Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, Vandenberghe C, St-Pierre V, Fortier M, Hennebelle M, et al. Can ketones help rescue brain fuel supply in later life? Implications for cognitive health during aging and the treatment of alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci.* 2016;9(JUL):1-21.

40. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J.* 2013;36(1):9-15.
41. Liu YMC. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia.* 2008;49(SUPPL. 8):33–6.
42. Lyons L, Schoeler NE, Langan D, Cross JH. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2020;61(6):1261-81.
43. Wen JF, Guo XW, Cao XY, Liao JW, Ma P, Hu XS, et al. A PET imaging study of the brain changes of glucose metabolism in patients with temporal lobe epilepsy and depressive disorder. *BMC Med Imaging.* 2021;21(1):1-9.(1)