

Dieta ketogeniczna - mechanizm działania i perspektywy zastosowania w terapii: dane z badań klinicznych

STRESZCZENIE

Dieta ketogeniczna jest dietą bardzo niskowęglowodanową i wysokotłuszczową, indukującą wzmożoną produkcję ciał ketonowych, które stanowią dodatkowe dla glukozy źródło energii. Od prawie wieku jest ona wykorzystywana w terapii napadów padaczkowych. W ostatnich latach obserwuje się wzrost popularności diety ketogenicznej zarówno wśród środowiska naukowego, jak i ogółu populacji w tym sportowców i osób aktywnych fizycznie. Zainteresowanie naukowców dietą ketogeniczną związane jest z plejotropowym efektem jaki dieta ta wywiera na organizm, w tym na: procesy zapalne, stres oksydacyjny, gospodarkę energetyczną oraz komórkowe szlaki przekaźnictwa sygnału. Prowadzone są badania nad zastosowaniem diety ketogenicznej w terapii m.in. otyłości, cukrzycy typu 2, oraz wspomagająco w leczeniu wybranych typów nowotworów i chorób neurologicznych. W artykule dokonano przeglądu badań klinicznych dotyczących możliwości stosowania diety ketogenicznej w leczeniu wybranych chorób oraz przedstawiono potencjalne mechanizmy warunkujące właściwości terapeutyczne tej diety. Opiszano także procesy metaboliczne charakterystyczne dla stanu ketozy żywieniowej oraz przedyskutowano istotne praktyczne aspekty stosowania diety ketogenicznej.

WPROWADZENIE

Dieta ketogeniczna (ang. ketogenic diet, KD) jest dietą bardzo niskowęglowodanową, wysokotłuszczową oraz zawierającą adekwatną do zapotrzebowania ilość białka. Taki sposób odżywiania prowadzi do zmiany stanu metabolicznego w organizmie w sposób podobny do działania głodówki. Zarówno podczas KD jak i głodówki dochodzi do wzmożonej produkcji ciał ketonowych tj. β -hydroksymaślanu (ang. β -hydroxybutyrate, BHB), acetoctanu (ang. Acetoacetate, AcC) i acetonu, których głównym źródłem są komórki wątroby [1]. Zwiększenie syntezy ciał ketonowych w wyniku stosowania KD zwane jest ketozą żywieniową [2]. W wielu stanach fizjologicznych, włączając w to post, głodówkę, długotrwały wysiłek fizyczny oraz okres noworodkowy, dochodzi do wzmożonej produkcji ciał ketonowych [1]. Są one wykorzystywane jako, dodatkowe, obok glukozy, źródło energii dla komórek [3].

KD od prawie wieku stosowana jest w terapii padaczki u dzieci. Wykorzystywana jest również w leczeniu wrodzonych wad metabolicznych, takich jak zespół niedoboru transportera glukozy 1 czy deficyt dehydrogenazy pirogronianowej [4]. W ostatnich latach zainteresowanie naukowców KD zaczęło stopniowo wzrastać wskutek czego pojawia się coraz więcej doniesień dokumentujących efekty stosowania tej diety wykraczające poza jej działanie przeciwpadaczkowe. Prowadzone są badania nad zastosowaniem KD w terapii np. otyłości [5], cukrzycy typu 2 (ang. type 2 diabetes, T2D) [6], zespołu policystycznych jajników [7] oraz wspomagająco w leczeniu wybranych typów nowotworów [8] i chorób neurologicznych [9,10]. W licznych badaniach zaobserwowano, że stosowanie KD skutkuje obniżeniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w tym hiperглиkemii, hiperlipidemii, hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego czy nadwagi i otyłości [11].

Kolejnym, nowym, a jednocześnie obiecującym, kierunkiem badań jest poznawanie zakresu i mechanizmów oddziaływania ciał ketonowych na organizm. Ciała ketonowe stanowią nie tylko źródło energii. Pełnią one również rolę cząsteczek sygnałowych, uczestniczą w potranslacyjnych modyfikacjach białek oraz wpływają modulująco na procesy zapalne i stres oksydacyjny [1].

W ostatniej dekadzie nastąpiła szczególna intensyfikacja badań wpływu ketozy żywieniowej na procesy fizjologiczne i patologiczne, co najlepiej obrazuje ilość wyników dostępnych w bazie PubMed po wyszukaniu hasła "ketogenic diet" (Ryc. 1).

mgr Natalia Pondel¹,

dr n. med. Arkadiusz Liśkiewicz^{1,2},

dr n. med. Daniela Liśkiewicz^{1,3}✉

¹Laboratorium Badań Molekularnych, Instytut Badawczo – Rozwojowy Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu, Akademia Wychowania Fizycznego im. J. Kukuczki w Katowicach
²Katedra i Zakład Fizjologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
³Centrum Medycyny Doświadczalnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

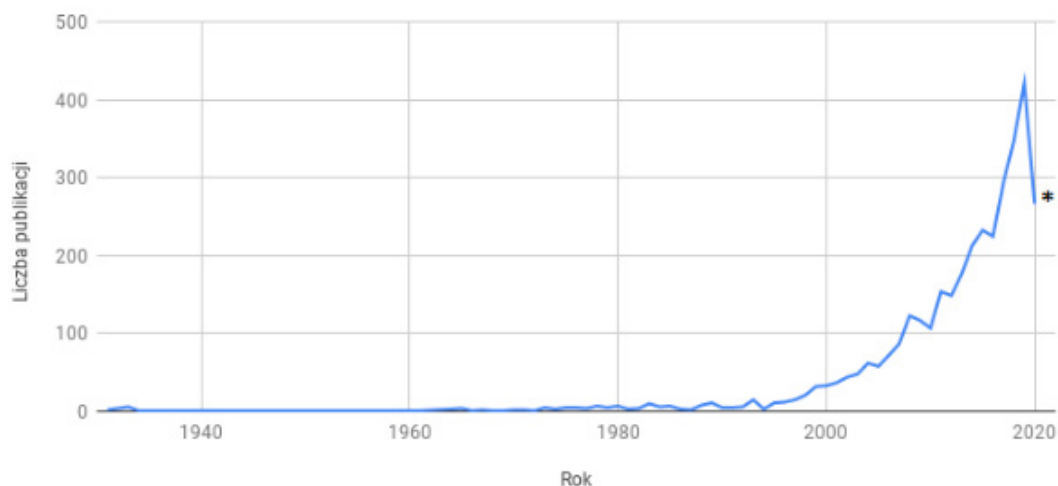
https://doi.org/10.18388/pb.2020_342

✉ autor korespondujący: d.liskiewicz@awf.katowice.pl

Słowa kluczowe: dieta ketogeniczna, ketoza żywieniowa, ciała ketonowe

Wykaz skrótów: AcAc – acetoctan; BHB – β -hydroksymaślan; FFA – wolne kwasy tłuszczowe; HCD – dieta wysokowęglowodanowa; KD – dieta ketogeniczna; LCD – dieta niskowęglowodanowa; LCHF – dieta niskowęglowodanowa, wysokotłuszczowa; LFD – dieta niskotłuszczowa

Finansowanie: Praca finansowana z grantu MNiSW nr 019/RID/2018/19 przyznanego w ramach programu Regionalna Inicjatywa Doskonałości.



Rycina 1. Ilość publikacji dla wyniku "ketogenic diet" w bazie PubMed w okresie od 01.01.1931-08.07.2020. *data wyszukania: 08.07.2020.

W niniejszym opracowaniu opisano dotychczasowe badania kliniczne dotyczące zastosowania KD w leczeniu otyłości, T1D i T2D, wybranych chorób neurologicznych i nowotworów, a także przedstawiono potencjalne mechanizmy działania, które mogą uzasadniać terapeutyczną efektywność tej diety. W większości dostępnych metaanaliz dotyczących leczenia otyłości i T2D, uwzględniono diety niskowęglowodanowe ogólnie, nie analizując odrębnie diet wywołujących ketozę. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy o terapeutycznym potencjale KD, jednak w niektórych rozdziałach uwzględniono również publikacje z zakresu innych diet niskowęglowodanowych.

KD I KETOZA ŻYWIENIOWA - MECHANIZM DZIAŁANIA

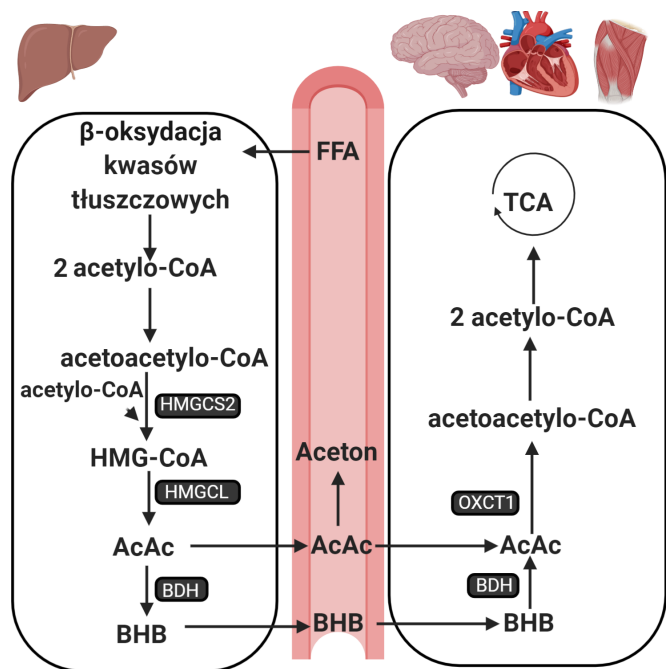
Podczas stosowania KD węglowodany zastępowane są składnikami wysokotłuszczowymi tak, aby ich ilość w trakcie wszystkich przyjmowanych posiłków w ciągu dnia nie przekraczała 50g [12]. W początkowej fazie stosowania KD podaż węglowodanów powinna być jeszcze silniej zredukowana – do ok. 20g na dobę. Podczas tak niskiej dostępności węglowodanów, dochodzi do adaptacji organizmu, wynikiem czego jest przekierowanie metabolizmu na wykorzystanie kwasów tłuszczowych jako wiodącego substratu energetycznego. Dzieje się tak, ponieważ niskie stężenie glukozy we krwi sprawia, że poziom insuliny jest obniżony, to z kolei wraz z wysokim poziomem adrenaliny prowadzi do uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (ang. free fatty acids, FFA) i glicerolu z adipocytów, w skutek działania hormonowrażliwej lipazy [13]. Uwolnione FFA podlegają β -oksydacji w mitochondriach hepatocytów, w wyniku czego powstaje acetylo-CoA, który w standardowych warunkach zostaje włączony za pośrednictwem szczawiooctanu do cyklu Krebsa. Jednak przy małej ilości węglowodanów dostarczanych z pożywieniem, dochodzi do zużywania wątrobowej puli szczawiooctanu na potrzeby syntezy glukozy w procesie glukoneogenezy, a nagromadzony acetylo-CoA jest wykorzystywany do pro-

dukcji ciał ketonowych. Z najnowszych badań, wynika że intensywność ketogenezy nie zależy od działania endokrynnego induktora glukoneogenezy – glukagonu, co wskazuje że ostateczny mechanizm indukcji ketogenezy nie został do końca poznany. Wydaje się, że zainicjowanie tego procesu jest uwarunkowane dostępnością ketogenych substratów energetycznych przy jednoczesnym obniżeniu poziomu insuliny [14]. Najnowsze wyniki z analizy znakowanych metabolitów wskazują, że podczas KD mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy oraz brunatna tkanka tłuszczowa wykorzystują BHB jako główne źródło energii, a wiodącym substratem energetycznym dla wątroby, nerek i mózgu nadal pozostają węglowodany [3].

Ketogeneza zachodzi głównie w wątrobie, a w mniejszym stopniu również i w nerkach. W komórkach produkujących ciała ketonowe dochodzi do wzmożonej ekspresji kluczowego w syntezie ciał ketonowych enzymu - syntazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMGCS2). Pierwszym powstającym ciałem ketonowym, a zarazem prekursorem pozostałych, jest AcAc, który w wyniku spontanicznej dekarboksylacji, tworzy aceton, bądź ulega redukcji do BHB. Należy dodać, że BHB z punktu widzenia chemicznego nie jest ketonem, gdyż nie posiada grupy karbonylowej. Wyprodukowane ciała ketonowe uwalniane są z wątroby do układu krążenia. Aceton jako substancja lotna, w głównej mierze usuwany jest z organizmu przez płuca i nerki, a AcAc i BHB są transportowane do tkanek pozawątrobowych, gdzie w mitochondriach, zostają wykorzystane do odtworzenia cząsteczek acetylo-CoA, włączanych następnie do cyklu Krebsa i produkcji ATP. Hepatocyty nie są zdolne do wykorzystywania ciał ketonowych, gdyż nie produkują enzymu niezbędnego do ketolizy OXCT1 - transferazy bursztynylo-CoA:3-ketokwas-CoA (Ryc. 2) [1].

KD W PRAKTYCE

Diety niskowęglowodanowe (ang. low carbohydrate diets, LCD) polegają na ograniczeniu ilości przyjmowa-



Rycina 2. Ketogeneza w komórkach wątrobowych i ketoliza w tkankach pozawątrobowych. Objasnienia: FFA – wolne kwasy tłuszczowe; HMGCS2 – syntaza 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA; HMG-CoA – 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA; HMGCL – liaza 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA; AcAc – acetoocetan; BDH – dehydrogenaza β -hydroksymasłanowa; BHB – β -hydroksymasłan; OXCT1 – transferaza bursztynnylo-CoA:3-ketokwas-CoA; TCA – cykl kwasów trikarboksylowych.

nych węglowodanów na rzecz białka i tłuszczu. W literaturze naukowej brakuje powszechnie przyjętej klasyfikacji diet, która precyzyjnie wskazywałaby ilości poszczególnych makroskładników. W zależności od udziału węglowodanów w wartości energetycznej diety, zazwyczaj dzieli się je następująco: bardzo niskowęglowodanowe (udział energii z węglowodanów w diecie < 10%), niskowęglowodanowe (udział energii z węglowodanów w diecie < 26%), o średniej zawartości węglowodanów (udział energii z węglowodanów w diecie 26–44%) oraz wysokowęglowodanowe (udział energii z węglowodanów w diecie > 45%) [15]. Dietą ketogeniczną nazywamy dietę, w której dochodzi do takiego obniżenia podaży węglowodanów, które powoduje indukcję wzmożonej produkcji ciał ketonowych. Zazwyczaj wymaga to zredukowania ilości węglowodanów do 10% wartości energetycznej diety, co w przypadku całkowitego zapotrzebowania energetycznego wynoszącego 2000 kcal wymaga spożywania nie więcej niż 50g węglowodanów na dzień.

We krwi zdrowych dorosłych osób stężenie ciał ketonowych oscyluje w granicach 0.05 mM i wykazuje wahania dobowe wzrastając rano, po przerwie nocnej, do ~0.4 mM oraz do ~1 mM po długotrwałym wysiłku fizycznym lub 24 h poście [16, 1]. Głodówka trwająca 1-2 dni doprowadza do łagodnej ketozy na poziomie 1-2 mM, a dłużej utrzymująca się, do 6-8 mM [16]. W warunkach ketozy żywieniowej stężenie ciał ketonowych waha się w zakresie 1–7 mM. W stanach patologicznych, takich jak cukrzyca, może wzrosnąć do około 20 mM, czemu towarzyszy obniżenie pH krwi poniżej 7.3, prowadząc do niebezpiecznej dla

życia kwasicy ketonowej [1]. Ketoza żywieniowa, zwana również ketozą fizjologiczną (termin wprowadzony przez Hansa Krebsa w 1966 r.) [17], nie powoduje zmiany pH krwi i nie ma dowodów na to, żeby mogła przyczynić się do rozwoju kwasicy metabolicznej nawet u pacjentów z T2D [15]. W praktyce KD jest dietą bardzo wymagającą ponieważ nawet niewielkie przekroczenie dopuszczalnej ilości węglowodanów, lub spożywanie zbyt dużej ilości białka, powoduje zahamowanie produkcji ciał ketonowych. U pacjentów cierpiących na napady padaczkowe obserwuje się nawrót objawów choroby w ciągu kilkunastu minut od spożycia większej ilości węglowodanów [18]. Regularne monitorowanie stanu ketozy pozwala kontrolować skuteczność podejmowanych działań i dostosować protokół żywieniowy do indywidualnej odpowiedzi użytkownika.

W zależności od proporcji makroskładników, rodzaju dominujących tłuszczów czy spożywanych produktów wyróżnia się 4 główne rodzaje KD: klasyczna 4:1 KD, dieta MCT (ang. Medium Chain Triglycerides), zmodyfikowana dieta Atkinsa oraz dieta o niskim indeksie glikemicznym. Dla klasycznej 4:1 KD dzienny procentowy udział energii z tłuszczu powinien wynosić 90%, dla diety MCT wynosi on 73%, przy czym 30–60% tłuszczów powinno pochodzić z triglicerydów o średniej długości łańcucha węglowego. W przypadku zmodyfikowanej diety Atkinsa 65% dziennego zapotrzebowania energetycznego pokrywają tłuszcze. Dieta o niskim indeksie glikemicznym pozwala na spożywanie największej ilości innych makroskładników, gdyż tłuszcze powinny stanowić 60% dziennego zapotrzebowania energetycznego, ale dieta ta ograniczona jest do produktów o indeksie glikemicznym mniejszym niż 50 [19]. Uwzględnione w KD produkty spożywcze to m. in.: śmietana, boczek, jajka, majonez, warzywa nieskrobiowe, sery, tłuste mięsa i ryby [20]. Na rynku obecne są gotowe preparaty żywieniowe (KetoCal, Ross CarbohydrateFree), a powszechność informacji i dostęp do aplikacji internetowych (KetoCalculator) ułatwia samodzielne układanie diety [21].

Stosowanie KD wymaga nadzoru medycznego, ponieważ może wiązać się z występowaniem efektów ubocznych. W początkowym okresie, są one związane z zaburzoną pracą układu pokarmowego wynikającą z nadmiernej ilości przyjmowanych tłuszczów i mogą obejmować nudności, wymioty i obstrukcję [22]. W warunkach ketozy żywieniowej obserwuje się również redukcję apetytu. Efekt anoreksygeniczny jest postrzegany jako istotny mechanizm warunkujący skuteczność KD w leczeniu otyłości [23]. Jednak jest on niepożądany u pacjentów narażonych na niedożywienie, w szczególności cierpiących na choroby neurodegeneracyjne [22] lub nowotworowe [24]. Chociaż supresja apetytu wywołana ketozą żywieniową jest prawdopodobnie regulowana przez hormonalne i neuronalne mechanizmy kontroli głodu i sytości, zwraca się uwagę na to, że nieatrakcyjność smakowa i monotoność przyjmowanych pokarmów może dodatkowo potęgować niechęć do jedzenia, przyczyniając się do niedożywienia lub nieprzestrzegania diety. Obawy takie są uzasadnione zwłaszcza w przypadku klasycznej KD. Jednak, zmodyfikowane KD są mniej restrykcyjne i pozwalają na szerszy wybór

produktów żywnościowych, wpływając pozytywnie na walory smakowe i zróżnicowanie diety. Ponadto na rynku dostępnych jest coraz więcej dedykowanych produktów oraz poradników dietetycznych.

Istnieją także obawy związane z wpływem KD na poziom lipidów we krwi, w szczególności cholesterolu LDL. Jednak przegląd systematyczny dotyczący stosowania LCD, wykazał neutralny lub niewielki wzrost poziomu cholesterolu LDL, przy jednoczesnej redukcji poziomu triglicerydów oraz podwyższeniu cholesterolu HDL. Efekt ten był szczególnie widoczny przy dietach bardzo niskowęglowodanowych [15]. Ponadto na podstawie badania ankietowego, przeprowadzonego wśród rodziców dzieci chorych na lekooporną padaczkę, które zakończyły terapię KD, wynika, że poziom lipidów we krwi normalizuje się, a wśród pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia miażdżycy, choroby wieńcowej ani kardiomiopatii [25].

W dostępnym piśmiennictwie często porusza się możliwość wystąpienia niedoborów witamin i składników mineralnych podczas KD. Warto pamiętać, że odpowiedni dobór produktów w diecie, przeciwdziała temu efektowi ubocznemu. Badanie przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów wykazało, że osoby z chorobą Alzheimera, przy wsparciu swoich partnerów, mogą żywić się KD, która jest bogata w składniki odżywcze, czemu towarzyszy wzmożenie spożycia warzyw nieskrobiowych w porównaniu z dietą, która była stosowana u pacjentów sprzed interwencji dietetycznej [26]. Jednak leczeniu KD powinna towarzyszyć suplementacja witamin rozpuszczalnych w wodzie takich jak: tiamina (B1), ryboflawina (B2), niacyna, witamina B6, kwas foliowy, biotyna, kwas pantotenowy, w postaci preparatów bezcukrowych. W praktyce stosuje się również suplementację składnikami mineralnymi: cynkiem, selenem i wapniem [21] oraz karbonylami i kwasami omega-3 [27].

Obawy dotyczą również wpływu KD na funkcjonowanie nerek w związku z możliwym wzrostem spożycia białka podczas stosowania diety. Jednak nie ma danych wskazujących, na to że osoby u których nerki pracują prawidłowo, zwiększone spożycie białka wywołuje negatywny wpływ na ich czynność [28]. Metaanaliza 9 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych wśród osób z nadwagą lub otyłością (u których nerki funkcjonowały prawidłowo) wykazała, że stosowanie LCD poprawia czynność nerek. Należy podkreślić, że we włączonych do metaanalizy badaniach stosowano diety, w których energia pochodząca z węglowodanów stanowiła 4–45% zapotrzebowania energetycznego, nie analizowano odrębnie efektu diety ketogenicznej [29]. Niemniej jednak u osób cierpiących na przewlekłe choroby nerek, zaleca się ograniczenie spożycia białka [28] do 0.6–0.8 g/kg masy ciała w zaawansowanych stadiach choroby [30].

Kolejnym zagrożeniem związanym z KD poruszonym w dostępnym piśmiennictwie jest możliwość zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Jednak w 24-miesięcznym badaniu, w którym dieta LCD (początkowa dzienna ilość węglowodanów < 30g) zastosowana była w leczeniu T2D

[31], zjawiska tego nie obserwowano, podobnie jak w 6-miesięcznym badaniu, w którym oceniano wpływ KD na redukcję masy ciała u otyłych, zdrowych kobiet [32]. Należy podkreślić, że większość analiz oceniających skutki uboczne KD pochodzi z badań dotyczących chorych z napadami padaczkowymi, u których często występują choroby współistniejące, w tym choroby serca. Co więcej badania donoszą, że leki antypadaczkowe oddziałują z KD przyczyniając się do wystąpienia działań niepożądanych [33]. Nasuwa się potrzeba przeprowadzenia badań określających długookresowe skutki stosowania KD, w szczególności zważając na rosnącą popularność tej diety. U pacjentów przed terapią KD powinny być przeprowadzone badania mające na celu wykluczenie chorób metabolicznych, w szczególności: deficytu karboksylazy pirrogonianowej, pierwotnego niedobór karnityny, porfirii, zaburzeń mitochondrialnych oraz defektów związanych z utlenianiem kwasów tłuszczowych [34].

WYKORZYSTANIE KD W LECZENIU OTYŁOŚCI

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) od 1975–2014 r. prawie trzykrotnie zwiększyła się populacja ludzi z nadwagą i otyłością, a w 2016 r. co trzecia osoba dorosła na świecie miała nadwagę (BMI ≥ 25 kg/m²), podczas gdy 13% populacji było otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²). Równie niepokojące dane obserwuje się u dzieci. Otyłość niekorzystnie oddziałuje na zdrowie prowadząc do wzrostu ryzyka zachorowania na schorzenia sercowo-naczyniowe w szczególności miażdżycę, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię i udar, a także zwiększa ryzyko zapadalności na T2D oraz niektóre rodzaje nowotworów [35]. Od wielu lat próbuje się zapobiec rozwojowi otyłości i nadwagi, poprzez edukację dotyczącą zmiany nawyków żywieniowych i stylu życia. W leczeniu otyłości olbrzymiej stosuje się metody zabiegowe (operacje bariatryczne), jednak terapia, przede wszystkim, polega na modyfikacji stylu życia.

Liczne badania potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność stosowania KD w terapii otyłości – ich przykłady opisane są poniżej. W dalszej części podrozdziału omówiono badania porównujące efektywność różnych rodzajów diet: KD, LCD, LFD (ang. low fat diets) w redukcji masy ciała.

W 2019 roku opublikowano metaanalizę i przegląd systematyczny 13 badań oceniających bezpieczeństwo i efektywność stosowania bardzo niskoenergetycznej KD (ang. very low calorie ketogenic diet, VLCKD) u pacjentów z nadwagą i otyłością. Stosowanie VLCKD skutkowało redukcją masy ciała o 10 kg lub o 15.6 kg w badaniach w których faza ketogeniczna trwała odpowiednio do 4 tygodni lub powyżej 4 tygodni. Ponadto stosowanie VLCKD było związane z redukcją obwodu talii, hemoglobiny glikowanej (HbA1c), całkowitego cholesterolu, triglicerydów, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, a także poprawy poziomu markerów wątrobowych – AST, ALT i GGT. W metaanalizie nie zaobserwowano zmian w poziomie cholesterolu LDL i HDL [36]. Efekt stosowania KD na redukcję masy ciała oceniano również w jednoramiennych badaniach klinicznych dotyczących wpływu KD na objawy zespołu metabolicznego i zespół policystycznych

jajników [37,38]. Zastosowanie 12-tygodniowej hiszpańskiej, śródziemnomorskiej KD (ang. Spanish Ketogenic Mediterranean Diet) u 22 otyłych osób z objawami zespołu metabolicznego skutkowało unormowaniem wszystkich ocenianych parametrów (LDL, masa ciała, BMI, obwód talii, poziom glukozy we krwi mierzony na czczo, poziom triglicerydów we krwi, HDL oraz ciśnienie skurczowe i rozkurczowe). Pomimo tego, że ilość i energetyczność spożywanych pokarmów nie była ograniczona obserwowano redukcję masy ciała o ponad 14 kg [37]. W innym badaniu oceniano wpływ diety KEMEPHY (ang. ketogenic Mediterranean with phytoextracts) w terapii zespołu policytycznych jajników, wśród małej grupy kobiet z nadwagą, w wieku rozrodczym. Dieta KEMEPHY jest śródziemnomorską odmianą KD podczas której, obok ketogenicznej żywności, spożywa się suplementy diety i ekstrakty ziołowe, które mają za zadanie poprawiać walory smakowe spożywanych posiłków oraz redukować łagodne efekty uboczne obserwowane podczas KD. Wartość energetyczna diety pokrywała dzienne zapotrzebowanie energetyczne badanych (1600-1700 kcal/dzień). Po 12 tygodniach interwencji u uczestniczek badania doszło do istotnie statystycznej redukcji masy ciała wynoszącej średnio 9,43 kg [38]. KD w ilości pokrywającej 80% całkowitego dziennego wydatku energetycznego zastosowana u kobiet otyłych lub z nadwagą, oprócz zmniejszenia glikemii, insulinemii, HbA1c i poziomu triglicerydów we krwi, prowadziła do redukcji masy ciała, obwodu talii, obwodu bioder oraz obwodu uda po 12 tygodniach stosowania, w stosunku do stanu początkowego [39].

Z metaanalizy z 2006 porównującej *ad libitum* KD (dzienna ilość węglowodanów < 60g) do LFD wynika, że osoby stosujące KD, po 6 miesiącach, wykazywały większą redukcję masy ciała, niż osoby z drugiej grupy, natomiast po 12 miesiącach nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy dietami [33]. W 2013 roku opublikowano przegląd systematyczny i metaanalizę 13 długoterminowych (trwających minimum 12 miesięcy) randomizowanych badań klinicznych porównujących efekt stosowania KD w redukcji masy ciała w stosunku do diet LFD. Łącznie poddano analizie 1415 badanych o BMI > 27,5 kg/m². KD stosowane w poddanych metaanalizie badaniach charakteryzowały się ilością węglowodanów < 50g/dzień lub < 10% wartości energetycznej diety, podczas gdy w dietach LFD < 30% wartości energetycznej pochodziło z tłuszczów. Metaanaliza wykazała, że u osób przypisanych do grup KD w stosunku do uczestników stosujących LFD obserwowano większą redukcję: masy ciała, poziomu triacylogliceroli we krwi i ciśnienia rozkurczowego oraz wzrost poziomu cholesterolu HDL i LDL [40]. Efektywność stosowania KD w leczeniu otyłości w porównaniu do innych diet redukcyjnych była również oceniana w randomizowanych badaniach klinicznych nie uwzględnionych w powyższej metaanalizie. Badanie przeprowadzone wśród dorosłych osób otyłych (BMI 30-60 kg/m²), trwające 24 tygodnie i dotyczące skuteczności stosowania KD (zawartość węglowodanów < 20g) w porównaniu z dietą LFD (< 30% zapotrzebowania energetycznego pochodziło z tłuszczów) wykazało, że osoby stosujące KD uzyskały znacznie większą redukcję masy ciała (średnio 12 kg) niż osoby będące w drugiej grupie (6.5 kg). Szacowana dzienna podaż energii

wynosiła w grupie KD 1461.0 ± 325.7 kcal oraz 1502.0 ± 162.1 kcal w grupie LFD [41]. Podobne wyniki zaobserwowano w randomizowanym badaniu trwającym również 6 miesięcy, przeprowadzonym wśród 53 otyłych kobiet, gdzie porównywano wpływ KD *ad libitum* (początkowa podaż węglowodanów < 20g/dzień, z możliwością zwiększenia ich ilości do 40-60g pod warunkiem utrzymywania stanu ketozy) z LFD o zmniejszonej wartości energetycznej (początkowa średnia wartość energetyczna tej diety wynosiła 1707 kcal, po 3 miesiącach 1245 kcal, a po 6 miesiącach 1247 kcal). Kobiety z pierwszej grupy po 3 miesiącach stosowania diety zmniejszyły masę ciała o średnio 7.6 kg ± 0.7 kg oraz 8.5 kg ± 1.0 kg po 6 miesiącach interwencji dietetycznej, podczas gdy w drugiej grupie redukcja masy ciała wynosiła odpowiednio 4.2 kg ± 0.8 kg i 3.9 kg ± 1.0 kg [32]. Dwuletnie badanie dotyczące stosowania diety LCD, przeprowadzone wśród chorych na T2D, spośród których część osób osiągnęła stan ketozy żywieniowej, wykazało, że średnia redukcja masy ciała wynosiła 10% w porównaniu z początkową masą ciała, a 74% badanych zmniejszyło początkową masę ciała o ≥ 5%, podczas gdy w grupie kontrolnej tylko 14% uczestników osiągnęło ten cel [31].

Co ciekawe metaanaliza, która porównywała efektywność LFD do LCD, w których węglowodany stanowiły 4% - 44% wartości energetycznej diety nie wykazała różnic pomiędzy działaniem tych diet w zakresie redukcji masy ciała oraz obwodu piersi. Do analizy włączono 23 badania, obejmujące 2788 uczestników. Analizowano diety LCD łącznie bez wyodrębnienia KD [42]. Zestawienie wyników tej metaanalizy z powyżej opisanymi badaniami oceniającymi efektywność KD w porównaniu do LFD sugeruje, że diety indukujące ketozę wykazują większą efektywność w redukcji masy ciała w stosunku do LFD czego nie można powiedzieć o dietach LCD ogólnie. Brakuje jednak danych pozwalających wnioskować o efektywności KD w stosunku do LCD o większej zawartości węglowodanów. Porównanie takie przeprowadzone było jedynie na niewielkiej grupie 20 dorosłych osób, które zostały przydzielone do odpowiednich interwencji dietetycznych. Po 6 tygodniach stosowania diet, nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupą KD (ilość energii pochodząca z węglowodanów ≈ 5%, z tłuszczów 60%, z białka ≈ 30%) a nieketogeniczną dietą LCD (ilość energii pochodząca z węglowodanów ≈ 40%, z tłuszczów 30%, z białka ≈ 30%) [43]. Wyniki opisanych powyżej badań dotyczące efektywności stosowania KD w stosunku do innych diet zebrane są w Tabeli 1.

Porównywanie efektywności różnych diet w leczeniu otyłości wiąże się z szeregiem trudności. Brakuje powszechnie przyjętych protokołów określających proporcje makroskładników dla każdego typu diety, co ogranicza możliwość porównywania rezultatów otrzymanych z odrębnych badań. Niejednokrotnie, niedostateczne monitorowanie stanu ketozy badanych, uniemożliwia precyzyjne rozróżnienie pomiędzy KD, a innymi dietami niskowęglowodanowymi. Kolejnym problemem jest energetyczność diety. Z perspektywy oceny efektywności diety w redukcji masy ciała racjonalnym wydaje się porównywanie diet izoenergetycznych. Jednakże ze względu na supresję apetytu diety niskowęglowodanowe mogą

Tabela 1. Zestawienie1 badań oceniających skuteczność oraz porównujących efektywność KD i innych rodzajów diet w leczeniu otyłości

Porównywane diety	Dzienna podaż węglowodanów diety ketogenicznej lub diety niskowęglowodanowej i jej wartość energetyczna, jeśli była dietą niskoenergetyczną	Czas trwania interwencji	Wynik [kg]	Publikacja
Metaanalizy				
Bardzo niskoenergetyczna dieta ketogeniczna vs. dieta bardzo niskoenergetyczna i dieta niskoenergetyczna	Początkowo 30-50g ze stopniowym wzrostem udziału węglowodanów do diety LCD (ilość niesprecyzowana)	3 tygodnie - 2 lata	Średnia z różnic pomiędzy dietami -7,06 dla diety ketogenicznej	[36]
Dieta ketogeniczna vs. dieta niskołuszczowa	< 50g lub < 10% wartości energetycznej diety	Min. 12 miesięcy	Średnia ważona z różnic pomiędzy dietami -0.91 dla diety ketogenicznej	[40]
Dieta niskowęglowodanowa vs. dieta niskołuszczowa	4% - 44% wartości energetycznej diety. Nie wszystkie diety wywoływały ketozę	6-24 miesiące	-6.1 vs. -5.0	[42]
Dieta ketogeniczna ad libitum vs. dieta niskołuszczowa	Węglowodany < 60g	min. 6 miesięcy	Dieta ketogeniczna trwająca 6 miesięcy prowadzi do większej redukcji masy ciała. Po 12 miesiącach brak istotnych statystycznie różnic	[33]
Badania kliniczne				
Dieta ketogeniczna vs. dieta niskołuszczowa, niskoenergetyczna	< 20g	24 tygodnie	-12.0 vs. -6.5	[41]
Bardzo niskowęglowodanowa dieta ad libitum vs. dieta niskoenergetyczna	Początkowo < 20g, później 40-60g (pod warunkiem utrzymania stanu ketozy żywieniowej)	24 tygodnie	-8.5 vs. -3,9	[32]
Dieta niskowęglowodanowa vs. dieta wg. rekomendacji ADA z 2018r.	Początkowo < 30g z możliwością stopniowego zwiększania ich ilości w zależności od założonych celów zdrowotnych	2 lata	-14.0 vs. +4.9	[31]
Niskowęglowodanowa dieta ketogeniczna vs. niskowęglowodanowa dieta nieketogeniczna	< 5% wartości energetycznej diety	6 tygodni	-6.3 vs. -7.2	[43]
Niskoenergetyczna dieta ketogeniczna vs. Western diet	36 ± 3.5 g, dieta o ograniczonej wartości energetycznej do 80%	12 tygodni	-13,72 vs -0,8	[39]
Badania kliniczne jednoramienne				
Hiszpańska, śródziemnomorska dieta ketogeniczna	30 g	12 tygodni	-14.46	[37]
Śródziemnomorska dieta ketogeniczna z fitoekstraktami	20.3 ± 5.2 g	12 tygodni	-9.43	[38]

ułatwiać uczestnikom przestrzeganie diety o zmniejszonej wartości energetycznej. Zagadnienie jeszcze bardziej się komplikuje biorąc pod uwagę zawartość białka w diecie, gdyż w przypadku KD, nadmierne spożycie aminokwasów, nawet przy ograniczeniu węglowodanów, może uniemożliwić osiągnięcie ketozy. Niektóre aminokwasy

(tzw. aminokwasy glukogenne) mogą być substratami dla glukoneogenezy, prowadząc do niezamierzonej produkcji glukozy [36]. W diecie niskowęglowodanowej, wysokobiałkowej ze 100g przyjmowanego białka może powstać aż do 57g glukozy [33]. Co więcej należy podkreślić, że stosunek spożywanych makroskładników umoż-

liwiający uzyskanie stanu ketozy może mieć charakter osobniczy [33].

Mechanizm wyjaśniający w jaki sposób KD wpływa na redukcję masy ciała, nie jest całkowicie wyjaśniony, jednak istnieje kilka hipotez. Wykazano, że całkowity dzienny wydatek energetyczny organizmu podczas stosowania KD, jest nieznacznie podwyższony [44]. Zmniejszenie ilości spożywanych węglowodanów w diecie powoduje wzrost intensywności procesu glukoneogenezy, co z kolei prowadzi do wzrostu zapotrzebowania energetycznego organizmu o 400–600 kcal/dzień [45]. Mechanizmem najczęściej rozważanym w dostępnym piśmiennictwie jest hamowanie apetytu. Zjawisko to zależne jest prawdopodobnie od co najmniej kilku procesów tj. zmian hormonalnych i neuronalnych czynników anoreksygenicznymi i oreksygenicznymi, bezpośredniego efektu działania ciał ketonowych oraz wzrostu poziomu krążących FFA. Podczas stosowania KD obserwuje się zwiększone wydzielanie cholecystokininy oraz ograniczenie uwalniania hormonu głodu - greliny, stymulującej pobór pokarmu [23]. Cholecystokinina produkowana głównie w dwunastnicy i jelicie czczym, jest czynnikiem anoreksygenicznym, który wpływa bezpośrednio na ośrodek kontroli sytości w podwzgórzu. W supresji apetytu podczas stosowania KD może pośredniczyć również leptyna, która łącząc się ze swoim receptorem w podwzgórzu, hamuje działanie oreksygeniczne neuropeptydu Y i AgRP oraz zwiększa uwalnianie działających anoreksygenicznie: peptydu α -melanotropowego oraz transkryptu regulowanego przez kokainę i amfetaminę CART [46]. Jednakże dane dotyczące poziomu tego hormonu w warunkach ketozy żywieniowej są niespójne. Większość badań na zwierzętach pokazuje wzrost poziomu leptyny [47-53] podczas gdy u ludzi obserwuje się zmniejszenie jej poziomu [54-57] lub brak zmian [58]. Co ciekawe w modelu zwierzęcym zaobserwowano, że poziom leptyny jest zależny od długości stosowania diety oraz stężenia BHB we krwi i mózgu [51]. Coraz częściej sugeruje się, że skuteczność diety może być determinowana cechami indywidualnymi. Wykazano, że diety LCHF (z ang. *low-carbohydrate high-fat*), definiowane jako niskowęglowodanowe, wysokotłuszczowe podczas których dochodzi do wzmożonej produkcji ciał ketonowych, są bardziej skuteczne w redukcji masy ciała w przypadku osób w stanie przedcukrzycowym i u osób ze stwierdzoną cukrzycą, natomiast u osób z poziomem glukozy będącym w normie, lepiej działa dieta niskotłuszczowa stosunkowo wysokowęglowodanowa [59].

W ostatnich latach popularność KD, jako diety sprzyjającej redukcji masy ciała, wzrasta. Wyniki badań wskazują na przewagę KD w redukcji masy ciała nad innymi dietami. Jednak dyskusja o zasadności jej stosowania jest nadal otwarta ze względu na brak badań oceniających występowanie skutków ubocznych po długotrwałym zastosowaniu KD. Mechanizm odpowiedzialny za zmniejszenie masy ciała podczas stosowania KD nie został całkowicie wyjaśniony. Prawdopodobnie zależny jest on od współdziałania kilku procesów, spośród których istotne znaczenie wydaje się mieć supresja apetytu.

ZNACZNIE DIET NISKOWĘGLOWODANOWYCH W TERAPII CUKRZYCY

Według danych WHO cukrzyca jest siódmą główną, przyczyną zgonów na świecie. W 2014 r. ilość osób chorych na cukrzycę prawie czterokrotnie się zwiększyła w porównaniu z 1980 r. Chroniczna hiperglikemia będąca efektem niekontrolowanej cukrzycy prowadzi do wielu poważnych, często nieodwracalnych, zmian w organizmie. T2D jest dominującym typem cukrzycy na świecie, a na jej przyczyny mają wpływ czynniki genetyczne jak i środowiskowe, związane z nadwagą lub otyłością oraz siedzącym trybem życia. W celu zapobiegania, a także zahamowania postępu T2D rekomenduje się stosowanie zdrowej diety oraz regularną aktywność fizyczną z osiągnięciem i utrzymaniem prawidłowej masy ciała [60]. Z najnowszego raportu Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. American Diabetes Association, ADA) dotyczącego terapii żywieniowej w zapobieganiu lub leczeniu cukrzycy wynika, że stosowanie LCD korzystnie wpływa na obniżenie poziomu glukozy we krwi i HbA1c, a diety te są rekomendowane przez ADA jako odpowiednie podejście żywieniowe u osób chorych na cukrzycę lub będących w stanie przedcukrzycowym. Rekomendacje ADA nie odnoszą się bezpośrednio do KD, ale ogólnie diet nisko- i bardzo niskowęglowodanowych [61].

Korzystne działanie KD w leczeniu cukrzycy związane jest z obniżoną podażą glukozy i w konsekwencji zmniejszonym poziomem insuliny. Istotna jest również towarzysząca stosowaniu KD redukcja masy ciała. Liczne badania donoszą, że KD poprawia glikemię, poziom HbA1c oraz insulinowrażliwość [62]. W 2017 dokonano metaanalizy porównującej wpływ LCD (w tym KD) z dietą normowęglowodanową lub wysokowęglowodanową u osób ze zdiagnozowaną T2D. Łącznie 9 badań zostało poddanych analizie, obejmujących 734 cukrzyków. Metaanaliza ta wykazała, że diety LCD, w tym KD, mają istotny wpływ na zredukowanie poziomu HbA1c. Co więcej wyniki tej analizy wskazują również, że diety te w sposób znaczący wpływają na redukcję czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zmniejszają stężenie triglicerydów we krwi, a także podnoszą poziom HDL, bez zmiany poziomu LDL i cholesterolu całkowitego [63]. Poniżej opisano kilka wartych uwagi badań dotyczących stosowania KD u pacjentów z T2D nie ujętych w metaanalizie. W małym 12-miesięcznym badaniu klinicznym z udziałem 34 otyłych cukrzyków wykazano, że u wszystkich uczestników badania z grupy KD, którzy na początku interwencji stosowali sulfonilomocznik lub inhibitor DPP-4, zalecono odstawienie tych leków, a 3 osoby spośród 10 zaprzestały stosowania metforminy, podczas gdy w grupie kontrolnej (dieta niskoenergetyczna) wszyscy uczestnicy badania w dalszym ciągu wymagali stosowania farmakoterapii. U pacjentów z grupy stosującej KD zaobserwowano również większą redukcję poziomu HbA1c, w porównaniu do kontroli (z 6.6% do 6.1% vs. z 6.9% do 6.7%). Ponadto w grupie KD zaobserwowano większą redukcję masy ciała [64]. Redukcję ilości przyjmowanych leków obserwowano również w dużym, nierandomizowanym, 24-tygodniowym badaniu klinicz-

nym, w którym brało udział 363 uczestników z nadwagą lub otyłością spośród których 102 osoby miały zdiagnozowaną T2D [65]. W 4-miesięcznym badaniu obejmującym 89 osób chorych na T2D, które losowo zostały podzielone na dwie grupy: stosujące niskoenergetyczną KD (dzienna podaż węglowodanów < 50 g) lub standardową dietę niskoenergetyczną wykazano, że osoby z pierwszej grupy miały istotnie niższy poziom HbA1c i charakteryzowały się lepszą kontrolą glikemii oraz większą redukcją masy ciała [66]. Jednoramienne badanie przeprowadzone pośród 28 otyłych pacjentów z T2D (21 osób ukończyło badanie), którzy przez 16 tygodni stosowali KD (początkowa, dzienna podaż węglowodanów < 20 g, potem możliwość zwiększenia o 5 g tygodniowo pod warunkiem dalszej redukcji masy ciała) wykazało, że poziom HbA1c spadł z $7.5 \pm 1.4\%$ do $6.3 \pm 1.0\%$. Leki na cukrzycę odstawiono u 7 badanych, a u 10 zredukowano ich dawkę [6]. Długoterminowe, trwające 56 tygodni, badanie porównujące wpływ KD (dzienna podaż węglowodanów

< 20 g) u 31 otyłych osób z T2D w stosunku do 33 osób otyłych charakteryzujących się normoglikemią wykazało, że w obydwóch grupach po zakończeniu terapii doszło do redukcji masy ciała, BMI, poziomu glukozy we krwi, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz triglicerydów, a zmiany te były bardziej wyraźne u osób chorych na cukrzycę [67]. Inne badania oceniające wpływ diet bardzo niskowęglowodanowych (zawartość węglowodanów w diecie odpowiednio <40 g oraz <30 g) potwierdzają ich skuteczność w terapii cukrzycy [68,69]. Niedawno przedstawiono wyniki 2-letnich badań, prowadzonych na grupie 348 chorych na T2D, spośród których 262 osobom zalecono stosowanie LCD z osiągnięciem i utrzymaniem stanu ketozy (początkowa dzienna, podaż węglowodanów < 30 g), a pozostałym chorym stosowanie diety według rekomendacji ADA z 2018 r. W przeciągu 2 lat poziom HbA1c poprawił się średnio z 7.7% na początku badania do 6.7% po 24 miesiącach, w grupie stosującej ograniczenie węglowodanów, podczas gdy w drugiej

Tabela 2. Zestawienie badań oceniających skuteczność oraz porównujących efektywność KD i innych rodzajów diet w leczeniu T1D i T2D.

Porównywane diety	Dzienna podaż węglowodanów diety ketogenicznej lub LCD	Czas trwania interwencji	Zmiana poziomu HbA1c	Publikacja
Metaanalizy				
Diety niskowęglowodanowe vs. dieta normowęglowodanowa lub wysokowęglowodanowa	20-130 g lub 5-20% wartości energetycznej diety	3 miesiące - 2 lata	Średnia ważona z różnic pomiędzy dietami -0.44 dla diet niskowęglowodanowych, w tym KD	[63]
Badania kliniczne				
Dieta ketogeniczna vs. umiarkowana w węglowodany, niskoenergetyczna, niskotłuszczowa	20 - 50g	12 miesięcy	-0.5% vs. -0.2%	[64]
Dieta ketogeniczna vs. dieta niskoenergetyczna	~ 20g	24 tygodnie	Znaczący spadek w grupie stosującej KD w porównaniu z grupą kontrolną (niezdefiniowane wartości)	[65]
Bardzo niskoenergetyczna dieta KD vs. standardowa dieta niskoenergetyczna	< 50g	4 miesiące	-0.9% vs. -0.4%	[66]
Dieta niskowęglowodanowa vs. dieta wg. rekomendacji Stowarzyszenia Diabetologicznego UK	≤ 40g	3 miesiące	-0.4% * vs. -0,2% *	[68]
Dieta niskowęglowodanowa vs. dieta wg. rekomendacji ADA z 2018r.	Początkowo < 30g z możliwością stopniowego zwiększania ich ilości w zależności od założonych celów zdrowotnych	2 lata	-1.0% vs. +0.4%	[31]
Badania kliniczne jednoramienne				
Dieta ketogeniczna	początkowo ≤ 20 g	16 tygodni	-1.2%	[6]
Dieta niskowęglowodanowa	30 g	2-79 miesięcy	T1D: -1.3% T2D: -2.6%	[69]

* w grupie osób ze zdiagnozowaną T2D

grupie wzrósł w stosunku do poziomu wyjściowego. Obniżenie poziomu glukozy i insuliny mierzonej na czczo u pacjentów żywiących się LCD, pozwoliło na ograniczenie ilości, a w niektórych przypadkach zaprzestanie, stosowania leków przeciwcukrzycowych. U 46 z nich zaobserwowano częściową lub całkowitą remisję choroby, w porównaniu do kontroli, gdzie 2 osoby osiągnęły częściową remisję [31].

Liczba badań dotycząca przydatności KD w leczeniu T1D jest niewielka, co może być związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia u tych chorych hipoglikemii i kwasicy ketonowej [62]. Jednak z długoterminowego badania obserwacyjnego 11 dorosłych chorych na T1D wynika, że również w tym przypadku KD (dzienna podaż węglowodanów < 55 g) obniża poziom HbA1 i redukuje wahania glikemii. Przez większość czasu badania stężenie glukozy we krwi u pacjentów utrzymywało się w prawidłowym zakresie, jednak zdarzały się epizody hipoglikemii [70]. Wyniki opisanych powyżej badań dotyczących skuteczności stosowania KD w stosunku do innych diet w terapii T1D i T2D zebrane są w Tabeli 2.

Ze względu na to że węglowodany odpowiedzialne są za wzrost poposiłkowej glikemii, redukcja ich ilości w diecie wydaje się być odpowiednim podejściem dla osób cierpiących na T1D i T2D. Ważnym czynnikiem uzasadniającym stosowanie KD w terapii T2D jest redukcja masy ciała chorych, gdyż nadwaga lub otyłość należą do jednej z przyczyn tej choroby. Przedstawione badania potwierdzają to, że KD zmniejsza glikemię oraz w znacznym stopniu przyczynia się do redukcji dawki przyjmowanych leków na cukrzycę, a czasami prowadzi nawet do całkowitego ich odstawiania. Z tego względu osoby chore na cukrzycę stosujące zarówno terapię farmakologiczną jak i KD powinny być pod ścisłą kontrolą lekarza. Umożliwi to dobranie odpowiedniej dawki leku, co szczególnie istotne jest to w przypadku chorych na T1D. Ważnym przeciwwskazaniem do stosowania KD w terapii cukrzycy jest przyjmowanie leków zawierających inhibitory SGLT-2, co związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia u osób je stosujących kwasicy ketonowej [62]. Ponieważ długotrwałe skutki stosowania KD u pacjentów z T1D oraz T2D wciąż są nieznane, powinni oni być pod ciągłym nadzorem lekarza oraz wykonywać badania m.in. w kierunku chorób nerek.

Należy dodać, że wedle rekomendacji ADA nie ma jednego odpowiedniego podejścia żywieniowego dla chorych na cukrzycę, a dieta powinna być dobierana indywidualnie, biorąc pod uwagę najnowsze wskazania oraz osobiste preferencje. Ze względu na to że dostępne piśmiennictwo donosi także o korzystnym wpływie LCD nie wywołujących stanu ketozy, niezbędne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność obu rodzajów diet w kontroli glikemii, co pozwoli również na określenie ewentualnych skutków ubocznych im towarzyszących. Do wyjaśnienia pozostaje także to czy korzystne efekty KD w terapii T1D i T2D są wynikiem bezpośredniego działania diety oraz zmian metabolicznych zachodzących podczas jej stosowania czy też związane są

z redukcją masy ciała. Warto zauważyć, że dane z badań eksperymentalnych pokazują, że poprawa tolerancji glukozy w mysim modelu otyłości może być niezależna od redukcji masy ciała [71].

WŁAŚCIWOŚCI NEUROPROTEKCYJNE ORAZ PERSPEKTYWY WYKORZYSTANIA KD W TERAPII CHORÓB NEUROLOGICZNYCH

Wykorzystanie KD w leczeniu chorób neurologicznych sięga początku XX wieku, kiedy została ona z doskonałym skutkiem zastosowana w terapii padaczki u dzieci [72]. Jednak wraz z opracowaniem leków przeciwpadaczkowych jej stosowanie przestało być powszechne i dopiero na przełomie 80 i 90 lat ubiegłego wieku, ponownie do niej powrócono i zaczęto ją wykorzystywać, w szczególności w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci [4]. KD jest standardową terapią w zaburzeniach metabolicznych związanych z transportem i wykorzystaniem glukozy np. z zespołem niedoboru transportera glukozy 1 [73] oraz deficytem dehydrogenazy pirogronianowej [4]. W ostatnich latach KD jest badana jako potencjalna neuroprotekcjna terapia uzupełniająca w: chorobie Alzheimera (ang. *Alzheimer disease*, AD), chorobie Parkinsona (ang. *Parkinson disease*, PD), udarze, urazach obejmujących nerwy, mózg i kręgosłup, stwardnieniu zanikowym bocznym, bólach głowy i zaburzeniach snu [74]. Zagadnienie stosowania KD w leczeniu padaczki jest niezwykle obszerne, a w piśmiennictwie dostępne są liczne artykuły przeglądowe dotyczące tego tematu [75-78]. Dlatego w niniejszym artykule ograniczono się do opisanego aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania KD w terapii pozostałych zaburzeń neurologicznych.

Wspólną cechą terapii chorób układu nerwowego jest potrzeba włączenia działań neuroprotekcyjnych, które mają spowolnić lub całkowicie zatrzymać proces prowadzący do degeneracji i obumierania neuronów [22]. Mechanizmy neuroprotekcynnego działania KD, nie są dobrze poznane, a wiedza o nich pochodzi głównie z badań eksperymentalnych. Biorąc pod uwagę to, że chorobom neurodegeneracyjnym często towarzyszą zaburzenia w funkcjonowaniu mitochondriów i zmniejszenie ilości produkowanej energii, jednym z mechanizmów działania KD może być poprawa funkcji mitochondriów, będąca wynikiem zwiększenia ich biogenezy, wzrost produkcji ATP, a w konsekwencji stabilizacja aktywności synaptycznej [22,79]. Ciała ketonowe służą jako dodatkowe, obok glukozy, źródło energii [3], a to właśnie wchłanianie, transport i metabolizm glukozy są często zaburzone w chorobach neurologicznych. Badania wskazują na to, że mogą one prowadzić do zmniejszenia ekspresji czynników prozapalnych i proapoptotycznych, a jednocześnie zwiększenia aktywności czynników neurotroficznych takich jak BDNF (ang. *brain derived neurotrophic factor*), GDNF (ang. *glial cell line-derived neurotrophic factor*) czy NT-3 (ang. *neurotrophin-3*) [79]. Dodatkowo ciała ketonowe prowadzą do zmniejszenia produkcji wolnych rodników oraz redukują stres oksydacyjny poprzez zmniejszenie ilości aktywnych form tlenu w wyniku aktywacji czynnika transkrypcyjnego NRF2 (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) odpowiedzialnego za zwiększenie

transkrypcji wielu genów antyoksydacyjnych [2,74]. Zredukowanie ilości reaktywnych form tlenu jest również spowodowane zwiększeniem produkcji mitochondrialnych białek rozprzegających (ang. uncoupling proteins, UCP) [80], a także hiperacetylacją *Foxo3a* (ang. *forkhead box O3*) oraz *Mt2* (ang. *metallothionein-2*), w wyniku działania BHB będącego inhibitorem deacetylaz histonowych [81]. Podczas stosowania KD obserwuje się również zwiększenie biosyntezy kwasu GABA, będącego neurotransmiterem hamującym aktywność neuronów, co może mieć znaczenie przede wszystkim w działaniu przeciwpadaczkowym [82].

CHOROBA ALZHEIMER'A

AD zaliczana jest do chorób demencyjnych, w której obserwuje się odkładanie złogów peptydu β -amyloidu, powstawanie splątków neurofibrylarnych z hiperfosforylowanego białka TAU w cytoplazmie neuronów, obumieranie komórek w hipokampie oraz zaburzony metabolizm glukozy. Choroba ta charakteryzuje się upośledzeniem funkcji poznawczych z postępującą utratą pamięci, dezorientacją, a w późniejszym etapie niemożliwością samodzielnego funkcjonowania [79]. Dieta oparta na produktach o wysokim indeksie glikemicznym sprzyja odkładaniu się β -amyloidu w mózgu. Dlatego postuluje się że właściwości neuroprotektoryjne KD w AD mogą być związane ze zredukowaniem odkładania złogów β -amyloidu [83]. Koncepcja ta została potwierdzona w mysim modelu AD, gdzie myszy karmione KD, po 43 dniach interwencji dietetycznej, charakteryzowały się zmniejszoną o 25% ilością odłożonego β -amyloidu w mózgu w porównaniu do kontroli [84]. Korzystne działanie KD można próbować przypisać również samej ketozie, ponieważ podawanie ciał ketonowych myszom modelowym dla AD również prowadziło do obniżenia poziomu β -amyloidu w mózgu, a także poprawiało funkcje poznawcze [85]. Co więcej, wykazano, że BHB zmniejsza toksyczność wywołaną dodatkami β -amyloidu w hodowli komórkowej neuronów hipokampa szczurów [86].

Dotychczas przeprowadzono kilka badań klinicznych oceniających możliwość zastosowania KD w AD z udziałem małych grup pacjentów [87-91]. W badaniu porównującym 6-cio tygodniowe stosowanie KD u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi – MCI (ang. *mild cognitive impairment*), schorzeniem często poprzedzającym AD, doszło do poprawy funkcji poznawczych [92]. W celu oceny skuteczności KD jako terapii uzupełniającej w leczeniu chorych na AD, przeprowadzono badanie, obejmujące 15 chorych z łagodnymi i umiarkowanymi objawami AD, którzy przez 3 miesiące stosowali KD z suplementacją MCT, po czym przez następny miesiąc odżywiali się w sposób którym żywili się przed zastosowaniem KD. Spośród 10 uczestników, którzy ukończyli interwencje dietetyczną i osiągnęli stan ketozy, po 3-miesiącach stosowania KD u 9 pacjentów wykazano znaczącą poprawę w zakresie funkcji poznawczych, która zanikła po upływie miesiąca od zaprzestania stosowania KD [89]. W innym randomizowanym badaniu klinicznym, 20 pacjentów z AD lub MCI otrzymywało doustną dawkę MCT lub placebo. Badanie wykazało, że u pacjentów przyjmujących MCT,

którzy nie posiadali allelu ApoE4(-) doszło do poprawy funkcji poznawczych w zakresie zdolności językowych i praktycznych, uwagi oraz pamięci. U osób niosących allel ApoE4(+), które charakteryzują się większym prawdopodobieństwem rozwoju AD, nie wykazano poprawy funkcji poznawczych. Badanie wskazuje na to że genotyp ApoE4 może wpływać na odpowiedź wywołaną interwencją dietetyczną [91]. Podobne wnioski płynęły z badania przeprowadzonego przez zespół Henderson'a wśród pacjentów z AD [90] oraz innego badania dotyczącego pacjentów z MCI [93].

CHOROBA PARKINSONA

PD jest drugą najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną na świecie, gdzie na skutek obumarcia neuronów dopaminergicznych w części zbitej istoty czarnej dochodzi do zaburzeń ruchowych [74]. Patomechanizm choroby, tak jak w przypadku AD, nie został ostatecznie wyjaśniony, jednak wydaje się że podłoże rozwoju tych chorób może być wspólne [94]. Możliwość samodzielnego stosowania KD przez pacjentów chorych na PD została zbadana przez VanItallie i współpracowników. Spośród 7 chorych, którzy zostali poproszeni o samodzielne przygotowanie posiłków zgodnie z wytycznymi indukującymi i utrzymującymi stan ketozy, 5 osób przestrzegało diety przez 28 dni, czemu towarzyszyła poprawa symptomów PD [10]. W innym badaniu klinicznym u 47 pacjentów z PD zastosowano KD lub LFD. Po 8-tygodniowej interwencji żywieniowej u obydwóch grup, doszło do poprawy objawów dotyczących pozaruchowych aspektów związanych z czynnościami codziennymi, jednak w grupie stosującej KD poprawa ta była znacznie większa i wynosiła 41% w porównaniu z 11% w grupie LFD. Największe różnice dotyczyły poprawy w zakresie problemów urologicznych, odczucia bólu, zmęczenia, senności w ciągu dnia i funkcji poznawczych [95].

STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE

ALS (ang. amyotrophic lateral sclerosis) jest chorobą, której towarzyszy degeneracja motoneuronów w korze oraz w rogach przednich rdzenia kręgowego, co prowadzi do postępującego osłabienia mięśni, a w konsekwencji do śmierci w wyniku niewydolności oddechowej [80]. Pośród wielu przyczyn, u podłoża choroby leżą czynniki środowiskowe i genetyczne m.in. zaburzone funkcjonowanie mitochondriów, a często także mutacja genu kodującego Cu/Zn dysmutazę ponadtlenkową 1 (ang. superoxide dismutase 1, SOD1), dlatego terapie metaboliczne celujące w gospodarkę energetyczną wydają się obiecujące [96, 97]. Od ponad dekady prowadzone są badania na modelach zwierzęcych, które sugerują, że KD może być korzystną terapią uzupełniającą w leczeniu ALS [98], jednak brak jest badań klinicznych w tym zakresie. W mysim modelu tej choroby, KD prowadziła do opóźnienia degradacji motoneuronów rogu brzuszno-rdzenia kręgowego. W wyniku tego myszy karmione KD zachowały funkcje motoryczne o 25 dni dłużej niż myszy karmione paszą standardową. Nie wykazano w tym badaniu istotnego wpływu KD na przeżywalność. Autorzy wykazali również, że BHB prowadzi do zwiększenia

produkcji ATP w mitochondriach izolowanych z rdzenia kręgowego mysiego modelu ALS w warunkach *in vitro* [99]. W innym eksperymencie, KD również skutkowała poprawą funkcji motorycznych u zwierząt [100]. Zbadano także jaki wpływ, na ALS u myszy, mają triglicerydy MCT kaprylowe metabolizowane do ciał ketonowych i wykazano, że również w tym przypadku dochodzi do zachowania funkcji motorycznych w wyniku zmniejszenia utraty motoneuronów [101].

URAZOWE USZKODZENIE MÓZGU

Mechaniczne uszkodzenie mózgu prowadzi do śmierci neuronów i jakiegokolwiek działania zwiększające przeżywalność komórek mogą wspomagać leczenie. Możliwe jest, że KD spowalnia postęp zmian patofizjologicznych, występujących po TBI (ang. *traumatic brain injury*). Wydaje się, że już samo hamowanie glikolizy działa korzystnie w TBI [102] co uzasadnia stosowanie KD jako wspierającej terapii metabolicznej [103]. Obecnie prowadzone są trzy badania kliniczne oceniające znaczenie KD w TBI [104]. Celem pierwszych dwóch jest zbadanie możliwości stosowania KD oraz określenie wpływu tej diety na bezpieczeństwo u pacjentów po TBI. Kolejne bada wpływ krótkoterminowej, 14-dniowej, KD na kognicję oraz wyniki neurologiczne u pacjentów po umiarkowanym lub ciężkim TBI [104]. Prace z zastosowaniem modeli zwierzęcych TBI sugerują, że KD może prowadzić do neuroprotekcji, zmniejszać zaburzenia motoryczne oraz redukować zachowania lękowe i depresyjne [105]. Wykazano, że u szczurów karmionych KD po wywołaniu urazu wewnątrzczaszkowego w 35 i 45 dniu po urodzeniu niekorzystne zmiany ośrodkowe postępowały wolniej. Zależności tej nie zaobserwowano u młodszych (uraz w 17 dniu) i starszych (uraz w 65 dniu) osobników [106]. Inne badania również wskazują, że skuteczność KD może być zależna od wieku, gdyż u młodszych osobników wywołanie stanu ketozy po urazie prowadzi do silniejszych efektów, poprawiając funkcje motoryczne i poznawcze [107, 108]. W szczurzym modelu TBI, KD zastosowana po urazie prowadziła także do zmniejszenia obrzęku mózgu hamując apoptozę komórek [109]. W innym badaniu autorzy wykazali, że samo podanie BHB natychmiast po urazie usprawnia funkcje metaboliczne komórek mózgowych [110].

Wyniki badań dotyczące skuteczności KD w leczeniu lub wspomaganiu leczenia zaburzeń neurologicznych są obiecujące. Jednak należy zauważyć, że większość z tych badań prowadzona jest na zwierzętach, a badania kliniczne są stosunkowo krótkie i obejmują małą grupę pacjentów. Ze względu na to że osoby starsze, a zwłaszcza te cierpiące na choroby neurodegeneracyjne, zagrożone są niedożywieniem, stosowanie u nich KD budzi wątpliwości, gdyż redukcja apetytu czy obserwowane dolegliwości ze strony układu pokarmowego, mogą przynosić efekt odwrotny do zamieżonego. W celu głębszej analizy wpływu KD w terapii chorób neurologicznych i zbadania długoterminowego efektu tej diety nasuwa się potrzeba przeprowadzenia długookresowych randomizowanych badań klinicznych.

ZASTOSOWANIE KD JAKO TERAPII WSPOMAGAJĄCEJ W CHOROBACH NOWOTWOROWYCH

Nowotwory są drugą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, w wyniku której w samym 2018 roku zmarło 9,6 miliona osób [111].

W licznych badaniach przedklinicznych obserwowano, że KD spowalnia wzrost guzów, wydłuża długość życia, odwraca proces kacheksji i uwrażliwia komórki nowotworowe na chemioterapię i radioterapię, przez co może prowadzić do poprawy skuteczności klasycznej terapii przeciwnowotworowej [8]. Niskoenergetyczna KD redukuje angiogenezę, wykazuje działanie przeciwzapalne i proapoptotyczne u myszy z nowotworem złośliwym mózgu [112]. Niektóre badania sugerują, że KD może mieć wpływ na ograniczanie metastazy [113]. Jednocześnie wyniki wskazują na to, że skuteczność KD zależy od typu, a nawet od podtypu nowotworu oraz czynników genetycznych [8]. Z zeszłorocznego przeglądu literatury dotyczącego zastosowania KD w terapii chorób nowotworowych wynika, że spośród 57 badań przedklinicznych dieta w 60% wykazywała korzystne działanie przeciwnowotworowe. Progresję choroby lub pojawienie się skutków ubocznych związanych ze stosowaniem KD zaobserwowano w 10% badań, natomiast w przypadku 17% KD nie wykazywała wpływu na wzrost guza. W pozostałych badaniach niemożliwe było ocenie efektu KD ze względu na brak odpowiedniej grupy kontrolnej, lub badania nie dotyczyły wpływu KD na wzrost guza, a jej efektu na mikrokrążenie, ekspresję genów czy pobór glukozy przez guza [8]. Zmniejszenie rozmiarów guza i poprawę kacheksji u myszy z gruczolakiem jelita grubego, które były karmione KD zaobserwowano już w 1987 r. [114]. Redukcję wzrostu guza i wzrost przeżywalności na skutek stosowania KD zaobserwowano również w zwierzęcych modelach raka prostaty [115], raka żołądka [116], raka płuc [117] czy glejaka złośliwego [118]. KD w mysich modelach nowotworu trzustki, pęcherza moczowego, endometrium i piersi zwiększa efektywność terapii celowanej – w szczególności działanie inhibitorów PI3K [119]. Wykazano, że stosowanie KD u myszy z nowotworem metastatycznym doprowadziło do zmniejszenia tempa wzrostu guza oraz zwiększenia średniej przeżywalności, w porównaniu do kontroli, a w połączeniu z tlenoterapią hiperbaryczną dało jeszcze lepsze rezultaty [120]. W mysim modelu gwiazdziaka złośliwego CT-2A u którego zastosowano 4 diety: dietę standardową (SD), SD w połączeniu z inhibitorem glikolizy – 2-deoksy-d-glukozą (2-DG), KD oraz KD w połączeniu z 2-DG, wykazano, że KD prowadzi do redukcji masy guza o 48%, a w połączeniu z 2-DG wykazuje działanie synergistyczne i zmniejsza wagę guza o 80%, w porównaniu do odpowiednich kontroli [121]. Połączenie KD z temozolomidem u myszy z glejakiem złośliwym GL-261 prowadziło do wydłużenia życia w porównaniu do kontroli [122], a łączne zastosowanie KD z radioterapią skutkowało całkowitą i długotrwałą, trwającą ponad 200 dni remisją choroby [118]. Wykazano również, że KD prowadzi do zmiany ekspresji genów w mysim modelu glejaka, a w konsekwencji do zmniejszenia transkrypcji genów kodujących IGF-1, Ras-GAP (z ang. *Ras GTPase activating protein*) i MAPK8 (z

ang. *mitogen-activated protein kinase 8*) zaangażowanych w ścieżki signalingowe czynników wzrostu warunkujących wzrost glejaka - IGF-1, PDGF (z ang. *platelet-derived growth factor*) i EGFR (z ang. *epidermal growth factor receptor*) [123]. W innym badaniu nad glejakiem złośliwym, również u myszy, wykazano że KD prowadzi do redukcji mikrokrążenia guza [124]. Nie wszystkie badania przedkliniczne potwierdzają terapeutyczny efekt KD w leczeniu chorób nowotworowych. W mysim modelu czerniaka (BRAF V600E) KD prowadziła do zwiększenia częstotliwości proliferacji komórek nowotworowych, co było wynikiem stymulacji onkogenicznych ścieżek sygnałowych przez AcAc [125]. Stosowanie KD w mysim modelu raka prostaty także nie prowadziło do zahamowania choroby - u wszystkich 23 badanych osobników żyjących się KD doszło do rozwoju nowotworu, podczas gdy w grupie kontrolnej chorobę zaobserwowano u 16 z 20 osobników [126].

Obecnie prowadzone są 42 badania kliniczne oceniające przydatność KD w leczeniu nowotworów [104]. Większość zakończonych badań klinicznych w zastosowaniu KD jako uzupełnienia konwencjonalnej terapii przeciwnowotworowej odnosi się do opisu przypadku lub są to badania pilotażowe, skupiające się głównie na bezpieczeństwie i tolerancji KD wśród pacjentów z nowotworem. Jednak z badań tych wynika, że KD również u ludzi może prowadzić do wzrostu efektywności rutynowej terapii [8]. U pacjentki z glejakiem wielopostaciowym, po częściowej resekcji, obok radioterapii i chemioterapii, stosowano KD ze zmniejszoną wartością energetyczną. Po dwóch miesiącach zaobserwowano całkowity zanik guza. Po kolejnych 5 miesiącach niskoenergetycznej, normalnej diety nie uwidoczono nawrotu choroby, jednak po 10 tygodniach od zaprzestania stosowania ścisłej terapii dietetycznej doszło do nawrotu choroby [127]. Opisano dwa pediatryczne przypadki leczenia nieoperacyjnego gwiaździaka złośliwego w stadium zaawansowanym, u których po 8 tygodniach stosowania KD w badaniu PET wykazano znaczne zmniejszenie (o ponad 21%) poboru glukozy w miejscu usytuowania guza. Choroba u tych pacjentów była w stanie remisji przez okres 4 i 5 lat po diagnozie [128]. U pacjentki z agresywną odmianą raka piersi, połączenie chemioterapii, hipertermii i tlenoterapii hiperbarycznej z KD skutkowało całkowitym ustąpieniem zmian chorobowych [129]. W kolejnym badaniu, opisującym przypadek pacjenta z glejakiem wielopostaciowym, który poddany był terapii łączonej polegającej na częściowej resekcji guza, zastosowaniu niskoenergetycznej KD i terapii tlenowej zaowocowało znaczną, długotrwałą regresją choroby [130]. Badano również wpływ KD na leczenie glejaka jako terapii uzupełniającej - obok leczenia alkoholem perylowym. Po trzech miesiącach terapii łączonej w grupie KD 77.8% pacjentów (spośród 17 w tej grupie) wykazało częściową odpowiedź (zmniejszenie guza o $\geq 30\%$), podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił tylko 25 (spośród 15 osób). Dodatkowo w grupie kontrolnej u 50% pacjentów doszło do progresji choroby (zwiększenie guza o $\geq 20\%$, lub pojawienie się nowych zmian nowotworowych), a w grupie KD u 11.1% [131]. KD oprócz bezpośredniego wpływu na wzrost guza, prowadzi również do ogólnego polepszenia

stanu zdrowia i jakości życia. Wyniki randomizowanego badania klinicznego oceniającego wpływ 12-tygodniowej KD w terapii raka jajników i endometrium wykazały że dieta nie wpływa negatywnie na jakość życia, a także przyczynia się do poprawy sprawności fizycznej u kobiet które nie były poddane chemioterapii [132]. Stosowanie KD przez 3 miesiące u pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworowym dającym przerzuty, u których inne terapie nie przynosiły efektu, poprawia jakość życia oraz nie wywołuje poważnych skutków ubocznych [133]. Podobne wnioski płynęły z badania przeprowadzonego przez Riegera i współpracowników [134] oraz zespół van der Louw'a [135]. Jednak część badań klinicznych pokazuje odmienne wyniki. Z seryjnego badania obrazowego oceniającego rozmiar guza u 5 pacjentów chorych na stwardnienie guzowate wynikało, że dieta nie prowadziła do zmniejszenia wielkości guza, a w 3 przypadkach zaobserwowano zwiększenie jego rozmiaru lub pojawienie się nowych guzów, które w przyszłości mogą przekształcić się w nowotwory [136]. Podobne wyniki uzyskano w eksperymencie z zastosowaniem przedklinicznego modelu stwardnienia guzowatego, gdzie obserwowano silny rozwój guzów nerek po 8 miesiącach stosowania KD [137]. W przypadku pacjentów, u których doszło do nawrotu glejaka zastosowanie KD jako jedynej terapii nie prowadziło do zahamowania rozwoju choroby [134,138].

Terapie nowotworowe oparte są o różnice w metabolizmie pomiędzy komórkami nowotworowymi, a komórkami zdrowymi. W komórkach chorych dochodzi do zwiększonej produkcji ROS czego wynikiem jest większe rozpowszechnienie mutacji w mitochondrialnym DNA [139]. Co więcej metabolizm komórek nowotworowych jest często wysoce zależny od glukozy, gdyż komórki te pozyskują energię głównie na drodze glikolizy, z której powstały pirogronian jest przekształcany do mleczanu, a nie do acetylo-CoA, włączanego następnie do cyklu Krebsa. Zjawisko to zwane jest efektem Warburga [140] i sprzyja uruchomieniu procesów metabolicznych w komórce podlegającej transformacji nowotworowej. KD prowadzi do zmniejszenia podaży glukozy, co wraz z niezdolnością niektórych komórek nowotworowych do wykorzystywania ciał ketonowych jako źródła energii, może wpływać na zahamowanie wzrostu guza lub jego regresję, a także przyspieszać efekt toksyczny terapii standardowych wobec komórek nowotworowych [141]. Dodatkowo podczas KD dochodzi do zmniejszenia poziomu insuliny i IGF-1, co z kolei hamuje ścieżkę sygnałową PI3K/AKT i redukuje oporność na apoptozę, proliferację oraz angiogenezę komórek nowotworowych [142].

Bardzo duża aktywność metaboliczna komórek nowotworowych oparta głównie o glukozę jako źródło energii uzasadnia stosowanie KD w terapii chorób nowotworowych. Wdrożenie KD u pacjentów chorych na nowotwory tym bardziej wydaje się być zasadne, że duża część z nich cechuje się podwyższonym poziomem glukozy we krwi oraz insulinoopornością [143]. Jednak skuteczność KD może być uzależniona od rodzaju lub umiejscowienia nowotworu. Większość badań przedklinicznych, wskazuje na terapeutyczny potencjał KD w leczeniu chorób nowotworowych, a dieta przyczynia się do spowolnienia wzro-

stu guza i wydłużenia przeżywalności, nawet wtedy gdy zastosowana jest jako jedyna terapia. W przypadku badań klinicznych, sprawa wygląda inaczej. Zastosowanie KD jako jedynej terapii najczęściej nie hamuje choroby, jednak w połączeniu z innymi metodami leczenia daje lepsze rezultaty niż zastosowanie tylko tych metod, co związane jest prawdopodobnie z tym, że KD uwrażliwia komórki nowotworowe na chemioterapię i radioterapię. Rozbieżna odpowiedź komórek nowotworowych na KD obserwowana w badaniach przedklinicznych jak i klinicznych, może być związana z tym, że część z nich przypuszczalnie zdolna jest do wykorzystywania ciał ketonowych jako substratu energetycznego. Potwierdzają to wyniki badań opublikowane w 2018 r., podczas których zbadano poziom ekspresji genów kodujących enzymy zaangażowane w ketolizę - dehydrogenazy β -hydroksymaślanowej oraz transferazy bursztynilo-CoA:3-ketokwas-CoA w 33 ludzkich liniach nowotworowych. Wykazano znaczące różnice w poziomie mRNA dla tych markerów ketolizy pomiędzy badanymi liniami. Następnie wybrano dwie linie komórkowe: HeLa, w której poziom ekspresji tych genów był podwyższony oraz PANC-1 z niskim poziomem transkryptów i wykorzystano je w badaniach *in vivo*. Zastosowanie KD u myszy z ksenograftami HeLa prowadziło do wzrostu guza i zmniejszenia przeżywalności, natomiast u myszy z ksenograftami PANC-1 zaobserwowano znaczące zahamowanie wzrostu guza, w porównaniu do odpowiednich kontroli karmionych paszą standardową [144]. Zastosowanie KD u pacjentów chorych na nowotwory, podobnie jak u chorych na choroby neurologiczne, budzi obawy, gdyż dieta przyczynia się do redukcji masy ciała, co nie jest pożądane w ich przypadku. Jednak badania wskazują, że KD może zostać tak skomponowana, aby przeciwdziałać spadkowi masy ciała i prowadzić do jej stabilizacji u chorych na nowotwór mózgu [128]. Obserwowane skutki uboczne związane ze stosowaniem KD u pacjentów z nowotworami, nie różnią się od tych widocznych w przypadku innych jednostek chorobowych i dotyczą przede wszystkim dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Niemniej jednak nieznanne są długotrwałe efekty uboczne. W związku z dużą różnorodnością chorób nowotworowych, niezbędne jest przeprowadzenie badań określających wpływ KD na każdy typ nowotworu.

PODSUMOWANIE

Wykorzystanie KD jest obecnie, szeroko rozważane w terapii wielu schorzeń, a wyniki badań w tym zakresie są obiecujące. Zarówno w leczeniu otyłości jak i T2D jej zastosowanie wydaje się być uzasadnione. Dotychczasowe badania wskazują, że KD przyczynia się do redukcji masy ciała nawet wtedy, gdy energetyczność diety nie jest zredukowana w stosunku do dziennego zapotrzebowania. Zastosowanie KD u pacjentów z T2D prowadzi do normalizacji glikemii umożliwiając ograniczenie farmakoterapii. Coraz więcej badaczy dostrzega możliwość zastosowania KD we wspomaganiu leczenia, innych niż napady padaczkowe, chorób neurologicznych, w tym w terapii dwóch najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych: choroby Alzheimera i choroby Parkinsona. Raporty z badań przedklinicznych wskazują na możliwość stosowania KD w terapii nowotworów.

Jednak wprowadzenie KD do praktyki klinicznej w patologiami innych niż napady padaczkowe i otyłość wymaga przeprowadzenia jeszcze wielu badań. Wynika to z faktu że dotychczas przeprowadzono niewiele długookresowych, dobrze zaprojektowanych, randomizowanych badań klinicznych w tym aspekcie. Ponadto, w przedstawionych badaniach, obserwuje się różny zakres dziennej redukcji węglowodanów w diecie (od 20g do 60g) oraz częsty brak informacji dotyczący zawartości białka. Co więcej, niejednokrotnie opracowania opierają się na deklaracji ich uczestników, dotyczącej kompozycji posiłków, czemu nie zawsze towarzyszy kontrola poziomu ciał ketonowych we krwi lub w moczu. Nie ma przez to pewności, że osiągnęli oni stan ketozy, co uniemożliwia jednoznaczne określenie typu diety i może prowadzić do błędnych interpretacji wyników. KD wywiera plejotropowy efekt na organizm, począwszy od zmiany metabolizmu przekierowanego z cytoplazmatycznej glikolizy w stronę mitochondrialnej ketolizy, poprzez wpływ na komórkowe szlaki sygnalizacyjne i wydzielanie hormonów, redukcję procesów zapalnych oraz stresu oksydacyjnego, po regulację transkrypcji genów. Stąd KD może wywoływać w organizmie liczne zmiany, które mogą zostać niewykryte ze względu na to, że wykraczają poza planowany w badaniu zakres analizy lub możliwości zastosowanych metod badawczych.

PIŚMIENNICTWO

1. Puchalska P, Crawford PA (2017) Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab* 25: 262-284
2. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S (2017) Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med* 63: 242-251
3. Hui S, Cowan AJ, Zeng X, Yang L, TeSlaa T, Li X, Bartman C, Zhang Z, Jang C, Wang L, Lu W, Rojas J, Baur J, Rabinowitz JD (2020) Quantitative Fluxomics of Circulating Metabolites. *Cell Metab* 32: 1-13
4. Barañano KW, Hartman AL (2008) The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol* 10: 410-419
5. Paoli A (2014) Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int J Environ Res Public Health* 11: 2092-2107
6. Yancy WS Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC (2005) A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)* 2: 1-7
7. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC (2005) The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr Metab (Lond)* 2: 1-5
8. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B (2020) Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab* 33: 102-121
9. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP (2009) The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev* 59: 293-315
10. Vanitallie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB (2005) Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology* 64: 728-730
11. Kosinski C, Jornayvaz FR (2017) Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients* 9: 1-16
12. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA (2013) Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* 67: 789-796

13. Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D, Mitro N, De Fabiani E, Crestani M (2019) Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients* 11: 1-22
14. Capozzi ME, Coch RW, Koech J, Astapova II, Wait JB, Encisco SE, Duros JD, El K, Finan B, Sloop KW, Herman MA, D'Alessio DA, Campbell JE (2020) The Limited Role of Glucagon for Ketogenesis During Fasting or in Response to SGLT2 Inhibition. *Diabetes* 69: 882-892
15. Oh R, Gilani B, Uppaluri KR (2020) Low Carbohydrate Diet. W: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
16. Laeger T, Metges CC, Kuhla B (2010) Role of beta-hydroxybutyric acid in the central regulation of energy balance. *Appetite* 54: 450-455
17. Krebs HA (1066) The regulation of the release of ketone bodies by the liver. *Adv Enzyme Regul* 4: 339-354
18. Huttenlocher PR (1976) Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 10: 536-540
19. Neal E (2017) „Alternative“ Ketogenic Diets, W: Masino SA (red) Ketogenic diet and metabolic therapies. Oxford University Press, New York, str. 5-15
20. Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, Lardy HA, Cahill GF Jr (2001) Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB Life* 51: 241-247
21. Freeman JM, Kossoff EH (2010) Ketosis and the ketogenic diet, 2010: advances in treating epilepsy and other disorders. *Adv Pediatr* 57: 315-329
22. Włodarek D (2019) Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients* 11: 1-11
23. Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D (2015) Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol* 6: 1-9
24. Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W (2014) Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9: 1-17
25. Patel A, Pyzik PL, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH (2010) Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia* 51: 1277-1282
26. Taylor MK, Swerdlow RH, Burns JM, Sullivan DK (2019) An Experimental Ketogenic Diet for Alzheimer Disease Was Nutritionally Dense and Rich in Vegetables and Avocado. *Curr Dev Nutr* 3: 1-8
27. Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, Amark P, Dahlin M (2009) Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia* 50: 297-303
28. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR (2005) Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab (Lond)* 2: 1-9
29. Oyabu C, Hashimoto Y, Fukuda T, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, Fukui M (2016) Impact of low-carbohydrate diet on renal function: a meta-analysis of over 1000 individuals from nine randomised controlled trials. *Br J Nutr* 116: 632-638
30. Fouque D, Aparicio M (2007) Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 3: 383-392
31. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, Volek JS, Phinney SD, McCarter JP (2019) Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 1-22
32. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA (2003) A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1617-1623
33. Sumithran P, Proietto J (2008) Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy. *Obes Res Clin Pract* 2: 1-13
34. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM (2002) Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 109: 780-783
35. WHO Obesity and Overweight Fact Sheet Vol. 2018
36. Castellana M, Conte E, Cignarelli A, Perrini S, Giustina A, Giovannella L, Giorgino F, Trimboli P (2020) Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 21: 5-16
37. Pérez-Guisado J, Muñoz-Serrano A (2011) A pilot study of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet: an effective therapy for the metabolic syndrome. *J Med Food* 14: 681-687
38. Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M (2020) Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med* 18:1-11
39. Michalczyk MM, Klonek G, Maszczyk A, Zajac A (2020) The Effects of a Low Calorie Ketogenic Diet on Glycaemic Control Variables in Hyperinsulinemic Overweight/Obese Females. *Nutrients* 12: 1-14
40. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T (2013) Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 110: 1178-1187
41. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC (2004) A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 140: 769-777
42. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS Jr, Kelly TN, He J, Bazzano LA (2012) Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 176: S44-54
43. Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD, White A, Hutchins H, Sears B (2006) Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 83: 1055-1061
44. Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE, Reitman ML, Rosenbaum M, Smith SR, Walsh BT, Ravussin E (2016) Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *Am J Clin Nutr* 104: 324-333
45. Fine EJ, Feinman RD (2004) Thermodynamics of weight loss diets. *Nutr Metab (Lond)* 1: 1-15
46. Golonko A, Ostrowska L, Waszczeniuk M, Adamska, Wilk J (2013) Wpływ hormonów jelitowych i neuroprzekazników na uczucie głodu i sytości. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 4: 90-99
47. Ellenbroek JH, van Dijck L, Töns HA, Rabelink TJ, Carlotti F, Ballieux BE, de Koning EJ (2014) Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced β - and α -cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306: E552-E558
48. Srivastava S, Kashiwaya Y, King MT, Baxa U, Tam J, Niu G, Chen X, Clarke K, Veech RL (2012) Mitochondrial biogenesis and increased uncoupling protein 1 in brown adipose tissue of mice fed a ketone ester diet. *FASEB J* 26: 2351-2362
49. Thio LL (2012) Hypothalamic hormones and metabolism. *Epilepsy Res* 100: 245-251
50. Park S, Kim DS, Kang S, Daily JW 3rd (2011) A ketogenic diet impairs energy and glucose homeostasis by the attenuation of hypothalamic leptin signaling and hepatic insulin signaling in a rat model of non-obese type 2 diabetes. *Exp Biol Med (Maywood)* 236: 194-204
51. Kinzig KP, Honors MA, Hargrave SL, Davenport BM, Strader AD, Wendt D (2010) Sensitivity to the anorectic effects of leptin is retained in rats maintained on a ketogenic diet despite increased adiposity. *Neuroendocrinology* 92: 100-111
52. Kinzig KP, Taylor RJ (2009) Maintenance on a ketogenic diet: voluntary exercise, adiposity and neuroendocrine effects. *Int J Obes (Lond)* 33: 824-830
53. Thio LL, Erbayat-Altay E, Rensing N, Yamada KA (2006) Leptin contributes to slower weight gain in juvenile rodents on a ketogenic diet. *Pediatr Res* 60: 413-417
54. Ratliff J, Mutungi G, Puglisi MJ, Volek JS, Fernandez ML (2009) Carbohydrate restriction (with or without additional dietary cholesterol provided by eggs) reduces insulin resistance and plasma leptin without modifying appetite hormones in adult men. *Nutr Res* 29: 262-268

55. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, Cline GW, Petersen KF, Shulman GI, Yki-Järvinen H (2020) Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117: 7347-7354
56. Gomez-Arbelaes D, Crujeiras AB, Castro AI, Martinez-Olmos MA, Canton A, Ordoñez-Mayan L, Sajoux I, Galban C, Bellido D, Casanueva FF (2018) Resting metabolic rate of obese patients under very low calorie ketogenic diet. *Nutr Metab (Lond)* 15: 1-10
57. Lambrechts DA, Brandt-Wouters E, Verschuure P, Vles HS, Majoie MJ (2016) A prospective study on changes in blood levels of cholecystokinin-8 and leptin in patients with refractory epilepsy treated with the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 127: 87-92
58. De De Amicis R, Leone A, Lessa C, Foppiani A, Ravella S, Ravasenghi S, Trentani C, Ferraris C, Veggiotti P, De Giorgis V, Tagliabue A, Battezzati A, Bertoli S (2019) Long-Term Effects of a Classic Ketogenic Diet on Ghrelin and Leptin Concentration: A 12-Month Prospective Study in a Cohort of Italian Children and Adults with GLUT1-Deficiency Syndrome and Drug Resistant Epilepsy. *Nutrients* 11: 1-15
59. Brouns F (2018) Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr* 57: 1301-1312
60. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
61. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS Jr (2019) Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 42: 731-754
62. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L (2019) Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients* 11: 1-14
63. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L (2017) Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 131: 124-131
64. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, Ploutz-Snyder R, Goldman V, Cox RM, Mason AE, Moran P, Hecht FM (2017) Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* 7: 2-6
65. Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM (2012) Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition* 28: 1016-1021
66. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, Oleaga A, Moreno B, Casanueva FF (2016) Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 6:1-7
67. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, Behbahani AI, Al-Zaid NS (2007) Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Mol Cell Biochem* 302: 249-256
68. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR (2007) A low-carbohydrate diet is more effective in reducing body weight than healthy eating in both diabetic and non-diabetic subjects. *Diabet Med* 24: 1430-1435
69. O' Neill DF, Westman EC, Bernstein RK (2003) The effects of a low-carbohydrate regimen on glycemic control and serum lipids in diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 1:291-298
70. Leow ZZX, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA (2018) The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and. *Diabet Med* 35: 1258-1263
71. Badman MK, Kennedy AR, Adams AC, Pissios P, Maratos-Flier E (2009) A very low carbohydrate ketogenic diet improves glucose tolerance in ob/ob mice independently of weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297: E1197-E1204
72. Wilder RM (1921) The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinic Bulletin* 2: 307
73. Klepper J, Diefenbach S, Kohlschütter A, Voit T (2004) Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70: 321-327
74. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q (2019) Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms. *Front Neurol* 10: 1-11
75. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO (2019) Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci* 13: 1-8
76. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R (2019) Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients* 11: 1-13
77. Goswami JN, Sharma S (2019) Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15: 3273-3285
78. Kim DY, Rho JM (2008) The ketogenic diet and epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11: 113-120
79. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ (2019) Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 20: 1-19
80. Gano LB, Patel M, Rho JM (2014) Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res* 55: 2211-2228
81. Newman JC, Verdin E (2014) Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab* 25: 42-52
82. McDonald TJW, Cervenka MC (2017) Ketogenic Diets for Adults With Highly Refractory Epilepsy. *Epilepsy Curr* 17: 346-350
83. Taylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, Vidoni ED, Morris JK, Mahnken JD, Burns JM (2017) A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr* 106: 1463-1470
84. Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, Henderson ST (2005) A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr Metab (Lond)* 2: 1-8
85. Kashiwaya Y, Bergman C, Lee JH, Wan R, King MT, Mughal MR, Okun E, Clarke K, Mattson MP, Veech RL (2013) A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 34: 1530-1539
86. Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, Nakashima K, Clarke K, Veech RL (2000) D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 5440-5444
87. Newport MT, VanItallie TB, Kashiwaya Y, King MT, Veech RL (2015) A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 11: 99-103
88. Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, Yoshida S, Ashida K, Nakamura K, Takahashi T, Kunugi H (2019) Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 690: 232-236
89. Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, Burns JM, Swerdlow RH (2017) Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)* 4: 28-36
90. Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, Jones JJ, Costantini LC (2009) Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond)* 6: 1-25
91. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS, Hyde K, Chapman D, Craft S (2004) Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging* 25: 311-314
92. Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, Couch SC, Benoit SC, Clegg DJ (2012) Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 33: 1-18
93. Rebello CJ, Keller JN, Liu AG, Johnson WD, Greenway FL (2015) 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* 3: 123-125

94. Xie A, Gao J, Xu L, Meng D (2014) Shared mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Biomed Res Int* 4: 1-8
95. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, Asztely FJS, Lynch CDP (2018) Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord* 33: 1306-1314
96. Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G (2014) Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int* 2014: 1-10
97. Tefera TW, Tan KN, McDonald TS, Borges K (2017) Alternative Fuels in Epilepsy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurochem Res* 42: 1610-1620
98. Siva N (2006) Can ketogenic diet slow progression of ALS?. *Lancet Neurol* 5: 476
99. Zhao Z, Lange DJ, Voustantiyouk A, MacGrogan D, Ho L, Suh J, Humala N, Thiyagarajan M, Wang J, Pasinetti GM (2006) A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci* 7: 1-10
100. Ari C, Poff AM, Held HE, Landon CS, Goldhagen CR, Mavromates N, D'Agostino DP (2014) Metabolic therapy with Deanna Protocol supplementation delays disease progression and extends survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mouse model. *PLoS One* 9: 1-9
101. Zhao W, Varghese M, Vempati P, Dzhun A, Cheng A, Wang J, Lange D, Bilski A, Faravelli I, Pasinetti GM (2012) Caprylic triglyceride as a novel therapeutic approach to effectively improve the performance and attenuate the symptoms due to the motor neuron loss in ALS disease. *PLoS One* 7: 1-8
102. Koenig JB, Cantu D, Low C, Sommer M, Noubary F, Croker D, Whalen M, Kong D, Dulla CG (2019) Glycolytic inhibitor 2-deoxyglucose prevents cortical hyperexcitability after traumatic brain injury. *JCI Insight* 5: 1-19
103. Zhang F, Wu H, Jin Y, Zhang X (2018) Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (H1-MRS) Study of the Ketogenic Diet on Repetitive Mild Traumatic Brain Injury in Adolescent Rats and Its Effect on Neurodegeneration. *World Neurosurg* 120: 1-10
104. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
105. Salberg S, Weerwardhena H, Collins R, Reimer RA, Mychasiuk R (2019) The behavioural and pathophysiological effects of the ketogenic diet on mild traumatic brain injury in adolescent rats. *Behav Brain Res* 376: 1-11
106. Prins ML, Fujima LS, Hovda DA (2005) Age-dependent reduction of cortical contusion volume by ketones after traumatic brain injury. *J Neurosci Res* 82: 413-420
107. Deng-Bryant Y, Prins ML, Hovda DA, Harris NG (2011) Ketogenic diet prevents alterations in brain metabolism in young but not adult rats after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 28: 1813-1825
108. Appelberg KS, Hovda DA, Prins ML (2009) The effects of a ketogenic diet on behavioral outcome after controlled cortical impact injury in the juvenile and adult rat. *J Neurotrauma* 26: 497-506
109. Hu ZG, Wang HD, Jin W, Yin HX (2009) Ketogenic diet reduces cytochrome c release and cellular apoptosis following traumatic brain injury in juvenile rats. *Ann Clin Lab Sci* 39: 76-83
110. Prins ML, Lee SM, Fujima LS, Hovda DA (2004) Increased cerebral uptake and oxidation of exogenous betaHFB improves ATP following traumatic brain injury in adult rats. *J Neurochem* 90: 666-672
111. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
112. Seyfried TN, Marsh J, Shelton LM, Huysentruyt LC, Mukherjee P (2012) Is the restricted ketogenic diet a viable alternative to the standard of care for managing malignant brain cancer?. *Epilepsy Res* 100: 310-326
113. Poff AM, Ward N, Seyfried TN, Arnold P, D'Agostino DP (2015) Non-Toxic Metabolic Management of Metastatic Cancer in VM Mice: Novel Combination of Ketogenic Diet, Ketone Supplementation, and Hyperbaric Oxygen Therapy. *PLoS One* 10: 1-21
114. Tisdale MJ, Brennan RA, Fearon KC (1987) Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet. *Br J Cancer* 56: 39-43
115. Freedland SJ, Mavropoulos J, Wang A, Darshan M, Demark-Wahnefried W, Aronson WJ, Cohen P, Hwang D, Peterson B, Fields T, Pizzo SV, Isaacs WB (2008) Carbohydrate restriction, prostate cancer growth, and the insulin-like growth factor axis. *Prostate* 68: 11-19
116. Otto C, Kaemmerer U, Illert B, Muehling B, Pfetzer N, Wittig R, Voelker HU, Thiede A, Coy JF (2008) Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer* 8: 1-12
117. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, Brandt KE, Lindholm KE, Button AM, Szweida LI, Smith BJ, Spitz DR, Fath MA (2013) Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 19: 3905-3913
118. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, Scheck AC (2012) The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One* 7: 1-7
119. Hopkins BD, Pauli C, Du X, Wang DG, Li X, Wu D, Amadiume SC, Goncalves MD, Hodakoski C, Lundquist MR, Bareja R, Ma Y, Harris EM, Sboner A, Beltran H, Rubin MA, Mukherjee S, Cantley LC (2018) Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature* 560: 499-503
120. Poff AM, Ari C, Seyfried TN, D'Agostino DP (2013) The Ketogenic Diet and Hyperbaric Oxygen Therapy Prolong Survival in Mice with Systemic Metastatic Cancer. *PLoS One* 8: 1-9
121. Marsh J, Mukherjee P, Seyfried TN (2008) Drug/diet synergy for managing malignant astrocytoma in mice: 2-deoxy-D-glucose and the restricted ketogenic diet. *Nutr Metab (Lond)* 5: 1-5
122. Abdelwahab MG, Fenton KE, Stafford P, Eschbacher J, Lynch A, Preul MC, Scheck AC (2011) Efficacy of KetoCal as an adjuvant therapy for malignant gliomas. *Proceedings of the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2011 Apr 2-6; Orlando, FL. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 71 (8 Suppl)
123. Scheck AC, Abdelwahab MG, Fenton KE, Stafford P (2012) The ketogenic diet for the treatment of glioma: insights from genetic profiling. *Epilepsy Res* 100: 327-337
124. Woolf EC, Curley KL, Liu Q, Turner GH, Charlton JA, Preul MC, Scheck AC (2015) The Ketogenic Diet Alters the Hypoxic Response and Affects Expression of Proteins Associated with Angiogenesis, Invasive Potential and Vascular Permeability in a Mouse Glioma Model. *PLoS One* 10: 1-18
125. Xia S, Lin R, Jin L, Zhao L, Kang HB, Pan Y, Liu S, Qian G, Qian Z, Konstantakou E, Zhang B, Dong JT, Chung YR, Abdel-Wahab O, Merghoub T, Zhou L, Kudchadkar RR, Lawson DH, Khoury HJ, Khuri FR, Boise LH, Lonial S, Lee BH, Pollack BP, Arbiser JL, Fan J, Lei QY, Chen J (2017) Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth. *Cell Metab* 25: 358-373
126. Allott EH, Macias E, Sanders S, Knudsen BS, Thomas GV, Hursting SD, Freedland SJ (2017) Impact of carbohydrate restriction in the context of obesity on prostate tumor growth in the Hi-Myc transgenic mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 20: 165-171
127. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, Seyfried TN (2010) Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab (Lond)* 7: 1-7
128. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E (1995) Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr* 14: 202-208
129. İyikesici MS, Slocum AK, Slocum A, Berkarda FB, Kalamian M, Seyfried TN (2017) Efficacy of Metabolically Supported Chemotherapy Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy for Stage IV Triple-Negative Breast Cancer. *Cureus* 9: 1-14
130. Elsakka AMA, Bary MA, Abdelzاهر E, Elnaggar M, Kalamian M, Mukherjee P, Seyfried TN (2018) Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: A 24-Month Follow-Up. *Front Nutr* 5: 1-11
131. Santos JG, Da Cruz WMS, Schönthal AH, et al. Santos JG, Da Cruz WMS, Schönthal AH, Salazar MD, Fontes CAP, Quirico-Santos T, Da Fonseca CO (2018) Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intra-

- nasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncol Lett* 15: 1263-1270
132. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA (2018) Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients* 10: 1-11
 133. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U (2011) Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond)* 8: 1-13
 134. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, Walenta S, Kämmerer U, Coy JF, Weller M, Steinbach JP (2014) ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol* 44: 1843-1852
 135. van der Louw EJTM, Olieman JF, van den Bemt PMLA, Bromberg JEC, Oomen-de Hoop E, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoets CE, Vincent AJPE (2019) Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther Adv Med Oncol* 11 :1-13
 136. Chu-Shore CJ, Thiele EA (2010) Tumor growth in patients with tuberous sclerosis complex on the ketogenic diet. *Brain Dev* 32: 318-322
 137. Liśkiewicz AD, Kasprowska D, Wojakowska A, Polański K, Lewin-Kowalik J, Kotulska K, Jędrzejowska-Szypułka H (2016) Long-term High Fat Ketogenic Diet Promotes Renal Tumor Growth in a Rat Model of Tuberous Sclerosis. *Sci Rep* 6: 1-13
 138. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, Pernicone J, Rhee S, Olson K, Kurniali PC, Hord NG, Noel M. (2015) Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab* 3: 1-10
 139. Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, Eichenberger-Gilmore JM, Si-benaller ZA, Mapuskar KA, Schoenfeld JD, Buatti JM, Spitz DR, Fath MA (2014) Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol* 2: 963-970
 140. Warburg O (1956) On the origin of cancer cells. *Science* 123: 309-314
 141. Klement RJ (2018) Fasting, Fats, and Physics: Combining Ketogenic and Radiation Therapy against Cancer. *Complement Med Res* 25: 102-113
 142. Hyde PN, Lustberg MB, Miller VJ, LaFountain RA, Volek JS (2017) Pleiotropic effects of nutritional ketosis: Conceptual framework for keto-adaptation as a breast cancer therapy. *Cancer Treat Res Commun* 12: 32-39
 143. Klement RJ (2019) The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 22: 129-134
 144. Zhang J, Jia PP, Liu QL, Cong MH, Gao Y, Shi HP, Yu WN, Miao MY (2018) Low ketolytic enzyme levels in tumors predict ketogenic diet responses in cancer cell lines in vitro and in vivo. *J Lipid Res* 59 :625-634

Ketogenic diet – mechanism of action and perspectives for the use in the therapy: data from clinical studies

Natalia Pondel¹, Arkadiusz Liśkiewicz^{1,2}, Daniela Liśkiewicz^{1,3}✉

¹Laboratorium Badań Molekularnych, Instytut Badawczo – Rozwojowy Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu, Akademia Wychowania Fizycznego im. J. Kukuczki w Katowicach

²Katedra i Zakład Fizjologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Centrum Medycyny Doświadczalnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

✉corresponding author: d.liskiewicz@awf.katowice.pl

Keywords: ketogenic diet, nutritional ketosis, ketone bodies

ABSTRACT

Ketogenic diet is a high fat and very low-carbohydrate nutritional approach that induces increased production of ketone bodies, which serve as additional energetic substrates. Since almost a century ketogenic diet has been used in the therapy of refractory epilepsy, especially in children. Popularity of the ketogenic diet has been rising in recent years in the scientific community, but also among the general public including athletes and amateurs of physical activity. Because of the pleiotropic effect of ketogenic diet on physiology, including inflammation, oxidative stress, energy balance and signaling pathways, scientists have been intensively exploring the use of it in the treatment of other diseases. In the present article current clinical studies regarding the possibility of using the ketogenic diet in the treatment of obesity, diabetes, neurological disorders and cancer has been reviewed alongside with potential mechanisms responsible for the therapeutic effect of ketogenic diet in these diseases. The metabolic processes engaged in nutritional ketosis and practical aspects of ketogenic dieting have been also discussed.