

## Ketogenic diet as a tool in the treatment of diseases Zastosowanie diety ketogenicznej w leczeniu

Natalia Ilnicka<sup>1\*</sup>, Leila Abod<sup>2</sup>, Daria Matyja<sup>3</sup>, Maria Sadlik<sup>4</sup>, Patrycja Zuziak<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Regional Specialist Hospital in Wrocław, Research and Development Centre, H. Kaminski Street 73a, 51-124 Wrocław, Poland; [natalia.ilnicka@outlook.com](mailto:natalia.ilnicka@outlook.com); ORCID iD: 0000-0002-7149-8534

<sup>2</sup>Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital Borowska 213, 50-556 Wrocław; [leila.abood@gmail.com](mailto:leila.abood@gmail.com); ORCID iD: 0000-0002-5895-0944

<sup>3</sup>J. Gromkowski Regional Specialist Hospital Koszarowa 5, 51 - 149 Wrocław; [daria.matyja@gmail.com](mailto:daria.matyja@gmail.com); ORCID iD: 0000-0002-9046-7821

<sup>4</sup>Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital Borowska 213, 50-556 Wrocław; [sadlik.maria@gmail.com](mailto:sadlik.maria@gmail.com); ORCID iD: 0000-0001-8255-9200

<sup>5</sup>T. Marciniak Lower Silesian Specialist Hospital - Emergency Medicine Centre, Fieldorfa 2, 54-049 Wrocław; [pat.zuziak@gmail.com](mailto:pat.zuziak@gmail.com); ORCID iD: 0000-0003-3612-0349

\*Corresponding Author

### Abstract

**Introduction and purpose:** Ketogenic diet (KD) is a form of nutrition based on usage of ketone bodies, received from transformation of consumed fats as a main source of energy. Advantages of this type of metabolism are used in treatment of various diseases. Our purpose is to sum up and present what we know about its usage, as a therapeutic tool, so far.

**Description of the state of knowledge:** The use of ketone bodies, instead of glucose, as a main source of energy is more efficient, reduces oxidative stress and inflammation. Furthermore, it modulates gut microbiota. KD is used in the treatment of drug-resistant epilepsy in children and is proved to be useful in the treatment of type 2 diabetes. It can improve health of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), neurodegenerative diseases and psychiatric diseases. The usage in other areas is still under research. It is also necessary to take into consideration adverse effects of KD such as an increase in level of LDL-cholesterol and a potential lack of some macro- and microelements. Additionally, maintaining the diet seems to be difficult, therefore, there is not enough data to fully describe its impact on human health in long-term perspective.

**Conclusions:** The findings presented in this paper suggest that a ketogenic diet can constructively supplement the treatment of drug-resistant epilepsy in children and aid the treatment of type 2 diabetes. Regarding diseases associated with oxidative stress and inflammation, the reviewed data indicates that KD could be of use. However, KD is not recommended to be routinely ordered before further studies have substantiated and observable effect.

**Key words:** ketogenic diet; type 2 diabetes; neuroinflammation; drug-resistant epilepsy; NAFLD

### Abstrakt

**Wprowadzenie i cel pracy:** Dieta ketogeniczna (KD) jest formą żywienia opartą o wykorzystywanie ciał ketonowych, otrzymywanych z przekształceń spożywanych tłuszczów, jako głównego źródła energii dla organizmu. Wykorzystuje się zalety tego odmiennego metabolizmu i znajduje dla niego zastosowanie w leczeniu. Przedstawimy dotychczasowe odkrycia w tym aspekcie.

**Opis stanu wiedzy:** Wykorzystywanie ciał ketonowych, zamiast glukozy jako głównego substratu energetycznego jest wydajniejsze metabolicznie, pomaga w zredukowaniu stresu oksydacyjnego i stanów zapalnych oraz ma wpływ na mikrobiotę jelitową. KD znajduje zastosowanie w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci, wspomaga leczenie cukrzycy typu 2 oraz może przyczynić się do poprawy w przypadku niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, niektórych chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych. Badane jest także zastosowanie KD w innych jednostkach chorobowych. Zwraca się również uwagę na działania niepożądane, takie jak wzrost cholesterolu LDL, niedobory wynikające z restrykcyjności diety, trudność w jej długotrwałym utrzymaniu oraz brak wystarczających danych, co do oceny jej skuteczności w perspektywie długoterminowej.

**Wnioski:** Pamiętając o zagrożeniach związanych ze stosowaniem KD i świadomym komponowaniu posiłków, dieta może być, w konsultacji z lekarzem, wykorzystywana w leczeniu padaczki lekoopornej, wspomaganie leczenia cukrzycy typu 2, zaś w chorobach związanych ze stanami zapalnymi może być wprowadzana, lecz nie można jej rutynowo zalecać jako skutecznego wspomaganie terapii, ze względu na ograniczoną ilość badań i konieczność dalszych dociekań naukowych.

**Słowa kluczowe:** ketogenic diet; type 2 diabetes; neuroinflammation; drug-resistant epilepsy; NAFLD

### Wprowadzenie i cel pracy

Dieta ketogeniczna (KD) powstała ponad 100 lat temu jako środek zaradczy w opornej na leczenie padaczce u dzieci [1]. W ostatnich latach zyskała sławę jako dieta odchudzająca, dająca pożądany spadek masy ciała w krótkim czasie [2]. Jej zasady opierają się o wykorzystywanie ciał ketonowych jako głównego źródła energii. Taki rodzaj przemian energetycznych jest możliwy przez znaczne ograniczenie dostarczanych z pożywieniem węglowodanów i jednocześnie zwiększenie ilości tłuszczów. Wówczas, przy braku glukozy, która jest domyślnym substratem energetycznym, organizm zmuszony jest do wykorzystywania metabolitów kwasów tłuszczowych - ciał ketonowych, jako źródła energii. Ten nietypowy dla współczesnego człowieka sposób pozyskiwania energii ma swoje konsekwencje dla metabolizmu komórek i ogólnego stanu zdrowia [3]. Zbadano i opisano skutki tego odmiennego rodzaju przemian energetycznych oraz starano się znaleźć dla nich zastosowanie w leczeniu niektórych schorzeń. Celem pracy jest przedstawienie jednostek chorobowych, w których terapii dieta ketogeniczna okazała się użyteczna oraz zaznajomienie czytelnika z zasadami diety, jej mechanizmem działania, a także ze związanymi z nią zagrożeniami.

### **Zasady stosowania i mechanizm działania diety ketogenicznej**

Klasyczny stosunek tłuszczów do węglowodanów i białka w diecie ketogenicznej wynosi 3:1 lub 4:1, przy czym 80-90% wszystkich kalorii pochodzi z tłuszczów, 4% z węglowodanów i 6% z białek. Celem stosowania KD jest osiągnięcie ketozy, czyli stanu podwyższonego stężenia ciał ketonowych we krwi. Ciała ketonowe są chemicznie spokrewnionymi, rozpuszczalnymi w wodzie cząsteczkami, generowanymi przez normalny fizjologiczny metabolizm kwasów tłuszczowych na drodze  $\beta$ -oksydacji. Do powstałych ciał ketonowych należą  $\beta$ -hydroksymaślan (BHB), acetoocetan (ACA) i aceton. Stężenie ciał ketonowych we krwi osiąga wartość 100-250  $\mu$ M, podczas gdy ketoza fizjologiczna lub żywieniowa prowadzi do podwyższenia poziomu ciał ketonowych w zakresie 0,5-5 mM. Dla porównania, poziom ketonów w patologicznej kwasicy ketonowej może osiągać wartość 15-25 mM. Stężenie ciał ketonowych we krwi i moczu jest mierzone w celu monitorowania przestrzegania diety. Do ketogenezy dochodzi w warunkach ograniczonej dostępności węglowodanów, co ma miejsce przy stosowaniu KD. Po wyczerpaniu zapasów glukozy, ciała ketonowe syntezowane są w komórkach wątroby z aktywnego octanu (acetylo-CoA), powstającego z kwasów tłuszczowych, dostarczanych z pożywieniem. Powstające w wątrobie ciała ketonowe - BHB i ACA przechodzą do krwioobrotu, a następnie do innych tkanek, gdzie ulegają przekształceniu w acetylo-CoA włączany następnie w cykl kwasów trkarboksylowych, co z kolei skutkuje powstaniem adenozyotrifosforanów (ATP), a więc osiągnięciem zysku energetycznego. W ten sposób ciała ketonowe stają się alternatywnym źródłem energii dla organizmu [4,5], jednocześnie dostarczającym więcej energii od glukozy, a więc wydajniejszym energetycznie [6].

### **Zastosowanie KD w wybranych jednostkach chorobowych**

KD znalazło pierwotnie zastosowanie w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci [7]. Z czasem wykorzystano jej zalety we wspomaganiu terapii innych dolegliwości. Wciąż trwają badania nad jak najszerszym spożytkowaniem tej formy żywienia w lecznictwie. Poniżej przyjrzymy się chorobom, w których skuteczność KD została udowodniona.

#### **Padaczka lekooporna**

Szacuje się, że blisko 30% napadów padaczkowych nie udaje się opanować lekami przeciwdrgawkowymi [7]. U części osób efektywne jest leczenie chirurgiczne. U pozostałych zaś, u których obie formy interwencji nie przynoszą pożądanych rezultatów, może okazać się skuteczne wprowadzenie diety ketogenicznej [5]. W licznych badaniach potwierdzono zmniejszenie ilości napadów drgawkowych lub ich całkowite wyeliminowanie u pacjentów pediatrycznych [7,8,9,10,11]. Skuteczność KD zaobserwowano także w przypadku choroby Westa, czyli napadów zgięciowych u niemowląt i małych dzieci [12,13]. Zastosowanie KD u dorosłych epileptyków również rodzi nadzieję [7,14,15,16]. Wskaźniki skuteczności diety ketogenicznej w trudnej do leczenia padaczce u dorosłych wahały się od 13 do 70%. Przeprowadzona metaanaliza wykazała łączny wskaźnik efektywności KD na poziomie 42% [7,17]. Jednakże, by wprowadzić tę formę pomocy u dorosłych jako standardowe postępowanie, konieczne są dalsze badania. Dieta ketogeniczna jest terapią z wyboru w przypadku zespołu niedoboru transportera glukozy (GLUT-1) i niedoboru dehydrogenazy pirogronianowej [7,18]. W obu chorobach dostarczane ketony omijają defekty metaboliczne i służą jako alternatywne paliwo dla mózgu [7,19]. W przypadku padaczki mioklonicznej, w tym dziecięcej padaczki mioklonicznej (zespół Draveta), a zwłaszcza padaczki mikoloniczno-atonicznej, (zespół Doose'a) obserwuje się, że dieta ketogeniczna skutecznie prowadzi do ustąpienia napadów i powinna być rozważona już na wczesnym etapie leczenia [18,20]. Mechanizmy przeciwpadaczkowe KD nie są w pełni poznane. Na podstawie kilku badań uznano, że mogą koncentrować się one na kwestii metabolizmu energetycznego mózgu, stresu oksydacyjnego, roli neuroprzekazników i kanałów jonowych. Wzmożenie w mózgu metabolizmu energetycznego, który rośnie przy przewlekłym stosowaniu KD, zwiększa ekspresję kilku genów odpowiadających za metabolizm energetyczny, wzmacnia biogenezę i gęstość mitochondriów oraz podnosi rezerwy energii pod postacią fosfokreatyny. Wzmocnienie produkcji energii przez KD zwiększa zdolność neuronów do radzenia sobie z wyzwaniami metabolicznymi. Poprawia się ich funkcja i rośnie odporność na stres metaboliczny, co przyczynia się do podwyższenia progu drgawkowego [21]. Podczas stosowania KD dochodzi również do otwierania kanałów potasowych wrażliwych na ATP, co prowadzi do hiperpolaryzacji błony neuronów. Taki stan zmniejsza pobudliwość elektryczną mózgu i także przyczynia się do wzrostu progu drgawkowego [21,22]. Dodatkowo, sugeruje się, że kanały potasowe o domenach dwuporowych (K2P), które są obecne w neuronach i odpowiadają za wypływ jonów potasu z komórki i jej hiperpolaryzację, mogą być dodatkowo aktywowane przez ciała ketonowe [21,23]. Zaobserwowano, że KD może prowadzić do pobudzenia dekarboksylazy kwasu glutaminowego, co indukuje syntezę kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) [21,24]. GABA jest głównym hamującym neuroprzekaznikiem w mózgu - odpowiada za obniżenie pobudliwości neuronalnej, dlatego odgrywa kluczową rolę w inicjacji i rozprzestrzenianiu się napadów padaczkowych [21,25]. Okazało się również, że KD może zmienić aktywność transaminazy GABA, która hamuje rozkład tego przekaznika [21,26]. Wskazuje się także na potencjalny udział innych neurotransmiterów, m.in. glutaminianu, agmatyny (pochodnej L-argininy), noradrenaliny, serotoniny i dopaminy w efekcie przeciwpadaczkowym KD, jednak w ich wypadku konieczne są dalsze badania [21]. Należy wspomnieć o jeszcze innym, potencjalnie możliwym mechanizmie, odpowiadającym za hamowanie napadów drgawkowych. Odkryto, że przyczyną padaczki lekoopornej może być dysbioza, a przywrócenie właściwej flory jelitowej przy zastosowaniu KD ma szansę stać się nową formą terapii [5].

#### **Cukrzyca typu 2**

Cukrzyca jest poważnym problemem zdrowotnym, któremu towarzyszy długa lista wtórnych powikłań, a diabetycy są narażeni na zwiększone ryzyko mikronaczyniowej patologii siatkówki, kłębuszków nerkowych, neuropatii obwodowej i miażdżycy tętnic. Stany te powiązane są często z długotrwałe utrzymującym się podwyższonym poziomem glukozy [3]. W badaniach nad wpływem diety ketogenicznej u osób otyłych, chorujących na cukrzycę, wykazano, że długotrwałe stosowanie niskowęglowodanowej diety ketogenicznej wpływa istotnie korzystnie na obniżenie poziomu glukozy we krwi, spadek masy ciała, obniżenie triglicerydów i cholesterolu całkowitego oraz wzrost HDL, który jest miarą tak zwanego dobrego cholesterolu [27]. Dowiedziono, że dieta ketogeniczna obniża poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), która jest uważana za złoty standard w diagnostyce i monitorowaniu leczenia cukrzycy. Co więcej, normowanie HbA1c zachodzi skuteczniej niż przy stosowaniu innych diet, zalecanych przy wspomaganiu leczenia cukrzycy, takich jak dieta niskokaloryczna [28] dieta oparta o produkty o niskim indeksie glikemicznym [29], niskotłuszczowa [30] oraz niskokaloryczna niskotłuszczowa o umiarkowanej zawartości węglowodanów [31]. Dowiedziono, że stosowanie diety ketogenicznej, z uwagi na obniżenie glikemii, może prowadzić do znacznego ograniczenia wymaganych jednostek insuliny oraz zmniejszenia dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych. Z tego też powodu wymagana jest ścisła kontrola lekarska cukrzyków rozpoczynających tego rodzaju żywienie [32].

#### **Choroby neurodegeneracyjne**

Dysfunkcje mitochondriów i stres oksydacyjny odgrywają istotną rolę w procesie neurodegeneracji. Odpowiadają one za wzrost stężenia toksycznych dla komórek nerwowych reaktywnych form tlenu [33]. Zaobserwowano, że wykorzystywanie ciał ketonowych, w porównaniu do zużywania glukozy jako substratu, obniża produkcję reaktywnych form tlenu, a także zwiększa wydajność oddychania mitochondrialnego, prowadząc do zwiększonej produkcji mitochondrialnego ATP [34,35]. Co więcej, dieta ketogeniczna, poprzez aktywowany szlak sygnalizacyjny sirtuiny, może zapobiegać apoptozie neuronów [36]. Dodatkowo, przez ograniczenie cukrów, KD wpływa korzystnie na regulację wydzielania insuliny, poprawia wrażliwość komórek na insulinę i tolerancję glukozy, co w konsekwencji opóźnia występowanie chorób związanych z wiekiem, wśród nich chorób neurodegeneracyjnych [37]. W tym miejscu należy ponownie wspomnieć o funkcji mikrobioty jelitowej i jej wpływie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Niedawno zasugerowano, że zmiany profilu mikrobioty jelitowej wywołane przez KD, regulują procesy zapalne w układzie nerwowym [38]. Dysbioza mikrobiomu jelitowego zmniejsza poziom SCFA, który jest korzystnym krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym, mającym działanie neuroprotektyjne. Dysbioza przyczynia się także do zapalenia jelit i dysfunkcji bariery jelitowej, co dalej prowadzi do podwyższonych

poziomów cytokin zapalnych i endotoksyny bakteryjnej - lipopolisacharydu (LPS) w krążeniu. Stosowanie KD zmienia zaś skład mikroflory jelitowej przez rozwój pożytecznych drobnoustrojów (*Lactobacillus* i *Akkermansia muciniphila*) oraz zmniejszenie liczby drobnoustrojów prozapalnych (*Turicibacter* i *Desulfovibrio*) [39]. Konieczne są jednak dalsze badania w celu potwierdzenia przeciwzapalnej roli KD w OUN. Naukowcy badają możliwości zastosowania KD w innych, poza padaczką lekooporną, schorzeniach neurologicznych [4]. Sugeruje się, że stosowanie KD może przynieść korzyść osobom chorującym na stwardnienie rozsiane (SM). Pacjenci z SM, stosujący przez 6 miesięcy KD, nie mieli oznak pogorszenia choroby oraz wykazywali znaczną poprawę pod względem zmniejszenia zmęczenia i objawów depresji. Stwierdzali też poprawę jakości życia i ogólnego stanu zdrowia [40,41]. Badano także zastosowanie KD w chorobie Alzheimer. Kilka opublikowanych raportów wskazuje na łagodną poprawę funkcji poznawczych osób z genotypem ApoE4 [42]. W małej grupie pacjentów, stosującej KD przez 6 tygodni, wykazano poprawę wydajności pamięci werbalnej w porównaniu do osób stosujących dietę wysokowęglowodanową [43]. W kilku badaniach pilotażowych stwierdzono także zmniejszenie objawów choroby Parkinsona w zakresie funkcji poznawczych, ale nie motorycznych [44]. W świetle powyższych doniesień, konieczne wydają się dalsze badania w perspektywie długoterminowej nad użyciem KD w chorobach neurodegeneracyjnych.

#### **Choroby psychiczne**

Stwierdzono, że stres oksydacyjny przyczynia się do wystąpienia chorób przewlekłych, w tym schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej i zaburzeń depresyjnych [45,46]. KD poprzez mechanizmy metaboliczne i sygnalizacyjne zmniejsza stres oksydacyjny, obniżając produkcję reaktywnych form tlenu [34]. Stres oksydacyjny i stan zapalny wzmacniają się wzajemnie. Niedawne badania późniertne i badania *in vivo* potwierdzają związek między zapaleniem toczącym się w mózgu a wystąpieniem choroby psychicznej [47,48]. Dowiedziono, że mikroglej, czyli komórki odpornościowe biorące udział w zapaleniu mózgu, odgrywa znaczącą rolę w patogenezie schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej i zaburzeń depresyjnych. KD może zmieniać stan mikrogleju z prozapalnego na przeciwzapalny i neuroprotektyny [49]. Jednocześnie rośnie liczba przedklinicznych i klinicznych dowodów na skuteczność stosowania KD w wielu chorobach psychicznych [45]. W badaniach na gryzoniach z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) stwierdzono zmniejszenie nadpobudliwości [45,50]. W studiach przypadków i dwóch badaniach klinicznych dotyczących zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) wykazano zmniejszenie objawów u osób z ASD, przede wszystkim usprawnienie komunikacji społecznej [45,51-54]. Dowiedziono także, że dieta ketogeniczna działa przeciwłękowo, co może mieć zastosowanie w leczeniu zaburzeń depresyjnych [45,55,56]. Istnieją także wczesne dowody kliniczne na skuteczność KD w chorobie afektywnej dwubiegunowej [57], w schizofrenii [58-60] i w zaburzeniach z napadami objadania się [61].

#### **Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby**

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest główną przyczyną przewlekłej choroby wątroby, charakteryzującej się akumulacją tłuszczu w wątrobie i możliwym rozwojem zapalenia, zwłóknienia i raka. Istnieją doniesienia wskazujące na korzystny wpływ KD w patologii wątroby z uznaniem ciał ketonowych za skuteczne modulatory zapalenia i włóknienia. NAFLD, będący następstwem nadmiaru tkanki tłuszczowej, został powiązany z insulinoopornością, zwiększonym stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym. KD, dzięki bardzo niskiej ilości węglowodanów, zapobiega nadmiernemu wydzielaniu insuliny, co skutkuje zmniejszeniem lipogenezy i zwiększeniem tempa utleniania kwasów tłuszczowych. Ponadto drastycznie zredukowana ilość węglowodanów w diecie przyczynia się do zmiany mikroflory jelitowej, która produkuje kwas foliowy poprawiający metabolizm lipidów, a także ogranicza stres oksydacyjny i stany zapalne [62]. Dodatkowo ciała ketonowe wywołują uczucie sytości, co prowadzi do ograniczenia ilości przyjmowanych kalorii, a przez to do utraty wagi [63]. Sugeruje się także, że keton -  $\beta$ -hydroksymaślan, może działać uodparniająco na stres oksydacyjny [64]. Oprócz tego opisano jego przeciwzapalną rolę [65]. Wspomniany keton jest endogennym aktywatorem receptora GPR109A, którego ekspresja występuje w dużym stopniu w komórkach układu odpornościowego, w tym w makrofagach i monocytach [66].  $\beta$ -hydroksymaślan powiązano także z hamowaniem inflamazomów, w szczególności NLRP3, kluczowego dla aktywacji cytokin prozapalnych, zwłaszcza interleukin IL-1beta i IL-18, silnie związanych z otyłością i patogenezą insulinooporności i cukrzycy typu 2 [67,68]. Stąd wnioski i sugestie na temat ochronnego działania ketonów w patogenezie NAFLD i związanych z nim powikłań [62].

#### **Inne choroby**

Potencjał diety ketogenicznej i zastosowanie jej w innych schorzeniach są wciąż badane, a dotychczasowe wyniki są niejednoznaczne. Sugeruje się jej użyteczność w chorobach nowotworowych, zespole policystycznych jajników, niedokrwieniach, urazach mózgowia, migrenie, bólach głowy, narkolepsji oraz stwardnieniu zanikowym bocznym [69]. Konieczne są jednak dalsze badania nad jej użytecznością w tych przypadłościach.

#### **Przeciwwskazania i zagrożenia**

Dieta ketogeniczna jest przeciwwskazana u osób z niewydolnością wątroby, zapaleniem trzustki, wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu tłuszczów, pierwotnym niedoborem karnityny, niedoborem palmitoylotransferazy, niedoborem translokazy karnityny, porfirią i niedoborem kinazy pirogronianowej [70]. Częste działania niepożądane, wynikające z rozpoczęcia KD, określa się mianem "ketogrypy", która obejmuje takie objawy jak zmęczenie, ból i zawroty głowy, nudności, wymioty, zaparcia, obniżenie tolerancji wysiłku fizycznego. Objawy te zwykle ustępują po upływie kilku dni, niekiedy tygodni, gdy organizm przystosuje się do niskiego stężenia węglowodanów i stanu ketogenicznego [71]. Tym, co najbardziej zwraca uwagę w związku z działaniami ubocznymi KD, jest zwiększona konsumpcja nasyconych kwasów tłuszczowych i obniżone spożycie błonnika, co przekłada się na wzrost cholesterolu LDL, a przez to zwiększenie ryzyka choroby wieńcowej [72]. Z drugiej strony ostatnie badania podają w wątpliwość związek między zwiększonym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych a wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego kwestia ta pozostaje sporna [73-76]. Zwraca się uwagę na podwyższone ryzyko powstania kamicy nerkowej oraz niedoborów witaminowych. Tym, co często decydowało o zakończeniu stosowania KD u osób, u których okazywała się skuteczna, były objawy niepożądane, do których należały odwodnienie, letarg, senność, ciężkie infekcje, wahania nastroju, wymioty, zaparcia. Oprócz nietolerancji, trudnością okazywało się przestrzeganie zasad diety i jej długotrwałe utrzymywanie [5]. Brakuje więc przekonujących danych co do korzyści płynących z diety w perspektywie długoterminowej [70].

#### **Wnioski**

Wpływ diety ketogenicznej na funkcjonowanie komórek organizmu człowieka jest coraz lepiej poznawany. Sugestia dotycząca zmniejszenia stresu oksydacyjnego i efektu przeciwzapalnego przez wykorzystywanie ciał ketonowych zamiast glukozy jako źródła energii oraz bardziej wydajne pozyskiwanie energii z oddychania mitochondrialnego, wydają się być obiecującym tropem i furtką do plejotropowego zastosowania KD w leczeniu. Dieta ketogeniczna jest z powodzeniem stosowana w leczeniu padaczki lekoopornej, głównie u dzieci. Ma również korzystny wpływ na unormowanie poziomu hemoglobiny glikowanej i regulację wydzielania insuliny, co może pomóc osobom z cukrzycą typu 2 w kontroli choroby. Wpływa także korzystnie na stan zdrowia osób z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Należy szczególnie uważnie przyjrzeć się jej użyteczności w chorobach neurodegeneracyjnych i związanych ze stanem zapalnym występującym w mózgu. Tym, co może budzić sprzeciw wobec zastosowania tej formy wspomagania leczenia lub leczenia, jest wzrost poziomu cholesterolu LDL, choć i ten aspekt budzi kontrowersje co do użyteczności owego markera jako miernika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Podnosi się także kwestię niedoborów wynikających z restrykcyjności diety oraz trudność w jej utrzymaniu. Dieta ketogeniczna na pewno stanowi ciekawy i ważny punkt wyjścia do dalszych badań i prób znalezienia dla niej zastosowań.

#### **Bibliografia:**

1. Wilder R. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. In Mayo Clin Proc. 1921;2:307-308.

2. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):962.
3. Dowis K, Banga S. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13:1654.
4. Gough SM, Casella A, Ortega KJ, Hackam AS. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Front Nutr*. 2021 Nov 23;8:782657.
5. Ułamek-Koziół M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*. 2019;11(10):2510.
6. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*. 2004;70:309–319.
7. Pluta, R. The ketogenic diet for epilepsy therapy in children: Quo vadis? *Nutrition* 2011; 27:615–616.
8. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, Shinnar S, Shuman R, Trevathan E, Wheless JW. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch. Neurol*. 1998;55:1433–1437.
9. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet 1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998;102:1358–1363.
10. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2016;74:842–848.
11. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:500–506.
12. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EPG, Freeman JM. (2002). Efficacy of the Ketogenic Diet for Infantile Spasms. *Pediatrics*. 109;5:780–783.
13. Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P, Auvin S. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first line treatments: An open prospective study. *Epilepsy Res*. 2013;105:189–194.
14. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018;11:CD001903.
15. Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, Zhao Y. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open* 2018;3:9–17.
16. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghadzadeh A, Badv SRS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Neurosci*. 2019;22:317–334.
17. Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: A meta-analysis. *J. Clin. Neurol*. 2015;11:26–31.
18. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev. Med. Child. Neurol*. 2010;52:988–993.
19. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist CAG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross HJ, Dahlin MG, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50:304–317.
20. Laux L, Blackford R. The ketogenic diet in Dravet syndrome. *J. Child. Neurol*. 2013;28:1041–1044.
21. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Khamaneh SR, Raeisi S. Ketogenic diet: Overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr. Neurosci*. 2019 Apr;24(4):307-316.
22. Yellen G. Ketone bodies, glycolysis, and KATP channels in the mechanism of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(s8):80–2.
23. Franks NP, Honoré E. The TREK K2P channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(11):601–8.
24. Cheng CM, Hicks K, Wang J, Eagles DA, Bondy CA. Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and-67 expression. *J Neurosci Res*. 2004;77(2):270–6.
25. Barragan A, Weidner JM, Jin Z, Korpi E, Birnir B. GABAergic signalling in the immune system. *Acta Physiol*. 2015;213(4):819–27.
26. Suzuki Y, Takahashi H, Fukuda M, Hino H, Kobayashi K, Tanaka J, et al.  $\alpha$ -hydroxybutyrate alters GABA-transaminase activity in cultured astrocytes. *Brain Res*. 2009;1268:17–23.
27. Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract* 2021;30:223-235.
28. Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*. 2012 Oct;28(10):1016-21.
29. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC. et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 5, 36 (2008).
30. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013 Oct;110(7):1178-87.
31. 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. 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*. 2017 Dec 21;7(12):304.
32. Yancy WS Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2005 Dec 1;2:34.
33. Lauritzen KH, Hasan-Olive MM, Regnell CE, Kleppa L, Scheibye-Knudsen M, Gjedde A, Klungland A, Bohr VA, Storm-Mathisen J, Bergersen LH. A ketogenic diet accelerates neurodegeneration in mice with induced mitochondrial DNA toxicity in the forebrain. *Neurobiol Aging*. 2016 Dec;48:34-47.
34. Norwitz NG, Hu MT, Clarke K. The Mechanisms by Which the Ketone Body D- $\alpha$ -Hydroxybutyrate May Improve the Multiple Cellular Pathologies of Parkinson's Disease. *Front Nutr*. 2019 May 14;6:63.
35. Cahill GFJ. Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr*. 2006;26:1–22.
36. Scheibye-Knudsen M, Mitchell SJ, Fang EF, Iyama T, Ward T, Wang J, Dunn CA, Singh N, Veith S, Hasan-Olive MM, Mangerich A, Wilson MA, Mattson MP, Bergersen LH, Cogger VC, Warren A, Le Couteur DG, Moaddel R, Wilson DM 3rd, Croteau DL, de Cabo R, Bohr VA. A high-fat diet and NAD(+) activate Sirt1 to rescue premature aging in cockayne syndrome. *Cell Metab*. 2014 Nov 4;20(5):840-855.
37. Fontana L, Ghezzi L, Cross AH, Piccio L. Effects of dietary restriction on neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *J Exp Med*. 2021 Feb 1;218(2):e20190086.
38. Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and Neuroinflammation. *Epilepsy Res*. 2020 Nov;167:106454.
39. Jiang Z, Yin X, Wang M, Chen T, Wang Y, Gao Z, Wang Z. Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Aging Dis*. 2022 Jul 11;13(4):1146-1165.
40. Brenton JN, Banwell B, Bergqvist AGC, Lehner-Gulotta D, Gampper L, Leytham E, Coleman R, Goldman MD. Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Apr 12;6(4):e565.

41. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, Suarez J, Michalsen A, Cross AH, Morgan TE, Wei M, Paul F, Bock M, Longo VD. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep.* 2016 Jun 7;15(10):2136-2146.
42. Pinto A, Bonucci A, Maggi E, Corsi M, Businaro R. Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activity of Ketogenic Diet: New Perspectives for Neuroprotection in Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2018 Apr 28;7(5):63.
43. Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, Couch SC, Benoit SC, Clegg DJ. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2012 Feb;33(2):425.e19-27.
44. Krikorian R, Shidler MD, Summer SS, Sullivan PG, Duker AP, Isaacson RS, Espay AJ. Nutritional ketosis for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A controlled pilot trial. *Clin Park Relat Disord.* 2019 Aug 6;1:41-47.
45. Norwitz NG, Dalai SS, Palmer CM. Ketogenic diet as a metabolic treatment for mental illness. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Oct;27(5):269-274.
46. Morris G, Puri BK, Carvalho A, et al. Induced ketosis as a treatment for neuroprogressive disorders: food for thought? *Int J Neuropsychopharmacol* 2020; 23:366–384.
47. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and postmortem brain tissue. *Brain Behav Immun* 2019;81:24–40.
48. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer FE, Dazzan P, Sommer IEC, Howes OD. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychol Med.* 2019 Oct;49(13):2186-2196.
49. Morris G, Puri BK, Maes M, et al. The role of microglia in neuroprogressive disorders: mechanisms and possible neurotherapeutic effects of induced ketosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020; 99:109858.
50. Murphy P, Burnham WM. The ketogenic diet causes a reversible decrease in activity level in Long-Evans rats. *Exp Neurol* 2006; 201:84–89.
51. Herbert MR, Buckley JA. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2013; 28:975–982.
52. Zarnowska I, Chrapko B, Gwizda G, et al. Therapeutic use of carbohydraterestricted diets in an autistic child; a case report of clinical and 18FDG PET findings. *Metab Brain Dis* 2018;33:1187–1192.
53. Evangeliou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol* 2003;18:113–118.
54. Lee RWY, Corley MJ, Pang A, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav* 2018;188:205–211.
55. Ari C, Kovacs Z, Juhasz G, et al. Exogenous ketone supplements reduce anxiety-related behavior in Sprague-Dawley and wistar albino glaxo/rijswijk rats. *Front Mol Neurosci* 2016;9:137.
56. Kovacs Z, D'Agostino DP, Ari C. Anxiolytic effect of exogenous ketone supplementation is abolished by adenosine A1 receptor inhibition in wistar albino glaxo/rijswijk rats. *Front Behav Neurosci* 2018;12:29.
57. Phelps JR, Siemers SV, El-Mallakh RS. The ketogenic diet for type II bipolar disorder. *Neurocase* 2013;19:423–426.
58. Palmer CM, Gilbert-Jaramillo J, Westman EC. The ketogenic diet and remission of psychotic symptoms in schizophrenia: Two case studies. *Schizophr Res.* 2019 Jun;208:439-440.
59. Sarnyai Z, Kraeuter AK, Palmer CM. Ketogenic diet for schizophrenia: clinical implication. *Curr Opin Psychiatry* 2019;32:394–401.
60. Palmer CM. Ketogenic diet in the treatment of schizoaffective disorder: two case studies. *Schizophr Res* 2017;189:208–209.
61. Carmen M, Safer DL, Saslow LR, et al. Treating binge eating and food addiction symptoms with low-carbohydrate ketogenic diets: a case series. *J Eat Disord* 2020;8:2.
62. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, Spera G, Lubrano C, Gnessi L. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev.* 2020 Aug;21(8):e13024.
63. Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(1):64-76.
64. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science.* 2013;339(6116):211-214.
65. Graff EC, Fang H, Wanders D, Judd RL. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. *Metabolism.* 2016;65(2):102-113.
66. Taggart AK, Kero J, Gan X, et al. (D)- $\beta$ -hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J Biol Chem.* 2005;280(29):26649-26652
67. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med.* 2015;21(3):263-269.
68. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17(2):179-188.
69. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med.* 2017 Oct-Dec;63(4):242-251.
70. Batch JT, Lamsal SP, Adkins M, Sultan S, Ramirez MN. Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus.* 2020 Aug 10;12(8):e9639.
71. Agrawal, Avishkar & Aggarwal, Sunita & Rv, Raghu & Garg, Sandeep & Bharti, Praveen. (2021). Ketogenic Diet -Where are we so far?. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*;22:51-56.
72. Burén J, Ericsson M, Damasceno NRT, Sjödin A. A Ketogenic Low-Carbohydrate High-Fat Diet Increases LDL Cholesterol in Healthy, Young, Normal-Weight Women: A Randomized Controlled Feeding Trial. *Nutrients.* 2021 Mar 2;13(3):814.
73. Chowdhury R., Warnakula S., Kunutsor S., Crowe F., Ward H.A., Johnson L., Franco O.H., Butterworth A.S., Forouhi N.G., Thompson S.G., et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2014;160:398–406.
74. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;5:Cd011737.
75. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010 Mar 23;7(3):e1000252.
76. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010 Mar;91(3):535-46.