

CUBER, Iwona, AGHADI, Artur, BIAŁOWAŚ, Edyta, DYBAŁA, Ewelina, MAZUREK, Magdalena & GÓRNA, Marta. Ketogenic diet - a literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):132-141. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.014> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42438> <https://zenodo.org/record/7657052>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 06.01.2023. Revised: 29.01.2023. Accepted: 20.02.2023.

Ketogenic diet - a literature review

Dieta ketogeniczna - przegląd piśmiennictwa

Iwona Cuber

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0002-0507-0126
<https://orcid.org/0000-0002-0507-0126>
cuber.iwona@gmail.com

Artur Aghadi

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0001-9020-0433
<https://orcid.org/0000-0001-9020-0433>
aghadi.artur1995@gmail.com

Edyta Białowaś

Szpital Miejski im. Jana Pawła II Rycerska 4, 35-241 Rzeszów
ORCID 0000-0001-6002-5689
<https://orcid.org/0000-0001-6002-5689>
edytaacc@interia.pl

Ewelina Dybała

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0001-6285-822X
<https://orcid.org/0000-0001-6285-822X>
ewelina.dybala@gmail.com

Magdalena Mazurek

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0001-8196-3180
<https://orcid.org/0000-0001-8196-3180>
magdalenamazurek.95@gmail.com

Marta Górna

Gdański Uniwersytet Medyczny ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk
ORCID 0000-0002-8329-7019
<https://orcid.org/0000-0002-8329-7019>
marta.gorna90@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: The ketogenic diet, originally used in the treatment of epilepsy, has recently attracted increasing interest from scientists. There are more and more reports about the possible benefits of using KD.

Aim of the study: The aim of the study is to present the assumptions of the ketogenic diet and the effects of its use in weight reduction, treatment of type 2 diabetes and the treatment of cancer and dementia.

Description of the state of knowledge: Beneficial effects of the use of a ketogenic diet related to weight reduction and improvement of the lipid profile have been described. The ketogenic diet also allows to reduce the intake of antidiabetic drugs and reduce or discontinue insulin therapy. Animal studies also suggest benefits of using KD in the treatment of cancer. However, studies involving humans are lacking. There are also reports of the effect of KD on delaying the onset of dementia symptoms.

Summary: Despite very promising scientific reports, there are no long-term studies on the impact of the ketogenic diet on cardiovascular risk. Therefore, it should be used after weighing the pros and cons.

Key words: ketogenic diet; obesity; type 2 diabetes; epilepsy; cancer; dementia

ABSTRAKT

Wprowadzenie: Dieta ketogeniczna pierwotnie stosowana w leczeniu padaczki w ostatnim czasie budzi coraz większe zainteresowanie naukowców. Pojawia się coraz więcej doniesień o możliwych korzyściach zastosowania KD.

Cel pracy: Praca ma na celu przedstawienie założeń diety ketogenicznej oraz efektów jej stosowania w redukcji masy ciała, leczeniu cukrzycy typu 2 oraz terapii chorób nowotworowych i demencji.

Opis stanu wiedzy: Opisano korzystne efekty zastosowania diety ketogenicznej związane z redukcją masy ciała oraz poprawą profilu lipidowego. Dieta ketogeniczna pozwala także na redukcję przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych oraz zmniejszenie bądź zaprzestanie insulinoaterapii. Badaniach na zwierzętach sugerują także korzyści wynikające ze stosowania KD w leczeniu nowotworów. Brakuje natomiast badań z udziałem ludzi. Pojawiają się również doniesienia o wpływie KD na opóźnienie wystąpienia objawów demencji.

Podsumowanie: Mimo bardzo obiecujących doniesień naukowych brak jest długofalowych badań nad wpływem diety ketogenicznej na ryzyko sercowo-naczyniowe. Dlatego powinna być stosowana po rozważeniu za i przeciw.

Słowa kluczowe: dieta ketogeniczna; otyłość; cukrzyca typu 2; epilepsja; nowotwory; demencja

WPTEP

W ujęciu historycznym dieta ketogeniczna po raz pierwszy została zastosowana w 1921 w Mayo Clinic jako alternatywa dla głodówki w leczeniu napadów padaczkowych i była szeroko stosowana w latach 20. i 30. XX wieku. Straciła na znaczeniu po upowszechnieniu się pochodnych hydantoiny. Od dwóch dekad obserwowany jest ponowny wzrost zainteresowania dietą ketogeniczną [1]. Otyłość stanowi obecnie globalną epidemię. Szacuje się, że 2/3 dorosłych Polaków ma nadwagę lub otyłość, które powodują nasilające się w czasie powikłania. Najczęstsze to m. in.: cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia, oddechowego, pokarmowego, a także narządu ruchu. Uzyskanie redukcji masy ciała pozwala w dużej mierze cofnąć lub złagodzić przebieg wielu z tych chorób i poprawić odległe rokowanie [2]. W ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o efektach zastosowania diety ketogenicznej (KD – ketogenic diet) w redukcji masy ciała oraz w leczeniu cukrzycy typu 2. Pojawia się także coraz więcej hipotez na temat zastosowania diety ketogenicznej w terapii nowotworów oraz demencji.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury na temat możliwych korzyści zastosowania diety ketogenicznej w leczeniu otyłości, cukrzycy typu 2 oraz terapii nowotworów i demencji.

OPIS STANU WIEDZY

Ogólne założenia diety ketogenicznej

Obecnie nie obowiązuje ścisła definicja diety ketogenicznej. Podstawowe założenia obejmują obniżone spożycie węglowodanów oraz zwiększone spożycie tłuszczu [2]. Według Accurso i wsp. we wczesnym etapie 10% energii z diety 2000 kcal powinno pochodzić z węglowodanów lub ich spożycie nie powinno przekraczać 50g dziennie. [3]. W trakcie stosowania KD zachodzi proces ketogenezy. Po kilku dniach ograniczonej podaży węglowodanów w wątrobie z kwasów tłuszczowych powstają: acetoocetan (AcAc), β -hydroksymaślan (BHB) oraz aceton [4]. Ciała ketonowe podobnie jak glukoza mają zdolność przenikania przez barierę krew-mózg i stają się źródłem energii dla centralnego układu nerwowego [5]. Ciała ketonowe zostają wykorzystane przez tkanki jako źródło energii po przekształceniu ich w acetylo-CoA i włączeniu w cykl Krebsa [4]. Podczas fizjologicznej ketozy stężenie ketonów we krwi osiąga maksymalny poziom 7/8 mmol/L bez zmiany pH. Natomiast w trakcie kwasicy ketonowej u diabetyków stężenie ciał ketonowych przekracza 20mmol/L przy obniżonym pH [6]. U zdrowych osób ketony nie osiągają tak wysokich stężeń ponieważ są wykorzystywane przez centralny układ nerwowy [4]. Klasyczna dieta ketogeniczna charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu, umiarkowaną do niskiej zawartością białka oraz bardzo niską zawartością węglowodanów. Jadłospis składa się z około 90% tłuszczu, 2% węglowodanów i 8% białka [7]. W klasycznej diecie ketogenicznej stosunek tłuszczów do pozostałych składników odżywczych (węglowodany oraz białka) wynosi 3:1 lub 4:1.

Główne	typy	KD	to:
--------	------	----	-----

1) Bardzo niskokaloryczna dieta ketogeniczna (Very Low-Calorie Ketogenic Diet-VLCD) - jest ograniczona czasowo do ok. 12 tygodni, restrykcyjna kalorycznie (600-800 kcal), charakteryzuje się minimalną zawartością białka (≥ 75 g/dzień), ograniczoną zawartością węglowodanów (30-50 g/dzień) oraz stałą ilością tłuszczu (20 g/dzień, głównie z oliwy z oliwek i kwasów tłuszczowych omega-3).

2) Dieta o niskim indeksie glikemicznym (Low Glycemic Index Diet) - charakteryzuje się przyjmowaniem większej ilości węglowodanów (60-80 g/dzień) ze źródeł o niskim indeksie glikemicznym (np. soczewica, ciecierzycza, otręby zbożowe, marchew). Chociaż dieta o niskim indeksie glikemicznym nie jest strikte dietą ketogeniczną, okazała się skuteczna w leczeniu niektórych postaci epilepsji i bólów głowy [8]. Uważa się, że ta dieta, z większym spożyciem węglowodanów, prawdopodobnie nie będzie miała korzystnego wpływu na raka [9].

Stosowanie diety ketogenicznej wiąże się z tzw. okresem ketoadaptacji związanym z przejściem z diety opartej na węglowodanach, na dietę o niskiej ich zawartości. Występuje wtedy uczucie zmęczenia oraz bóle głowy [10]. Inne skutki uboczne KD obejmują: odwodnienie, dyselektrolitemię oraz hipowitaminozy [11].

Dieta ketogeniczna u dzieci z padaczką lekooporną

Dieta ketogeniczna jest wykorzystywana w leczeniu padaczki lekoopornej od lat dwudziestych XX wieku, była ona szeroko stosowana do czasu odkrycia fenytoiny w 1938 roku [12].

Obecnie zarówno klasyczna KD jak i jej modyfikacje- zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD), leczenie o niskim indeksie glikemicznym (LGIT), dieta ketogeniczna z trójglicerydami o średniej długości łańcucha (MCTKD) są powszechnie stosowane celem poprawy kontroli padaczki [13]. Skuteczność leczenia dietetycznego ocenia się poprzez zmniejszenie ilości napadów. Podkreśla się także wpływ KD na funkcje poznawcze, jakość snu i rozwój neurobehawioralny. Pacjenci pozostający na diecie KD zgłaszali poprawę w zakresie czujności i uwagi [14]. Ponadto KD korzystnie wpływa na jakość snu, poprzez wydłużenie fazy snu REM [15], poprawia zdolności adaptacyjne i interakcje społeczne [16]. Zastosowanie KD wywiera pozytywny wpływ na ocenę jakości życia, nawet jeśli nie obserwuje się radykalnego zmniejszenia ilości napadów [17].

Wykorzystując KD można leczyć padaczkę u osób od niemowlęctwa do dorosłości [18]. Wykazano, że zarówno młodzież jak i dorośli mogą być kandydatami do tej formy terapii, w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w 2016 dostarczono danych na skuteczność KD u osób dorosłych [19]. W rzeczywistości istnieją dowody, że dzieci poniżej 2 roku życia lepiej odpowiadają na leczenie KD [20], prawdopodobnie jest to spowodowane większą ilością enzymów metabolizujących ketony i produkcją transporterów kwasu monokarboksyłowego, co prowadzi do większej ilości ciał ketonowych, które mogą przekroczyć barierę krew-mózg [21].

Jedno z pierwszych prospektywnych badań oceniających skuteczność i tolerancję KD u pacjentów z padaczką było przeprowadzone w John Hopkins Hospital. Analizie poddano 150 dzieci w wieku 1-16 lat, z których praktycznie wszystkie miały więcej niż dwa napady tygodniowo, pomimo odpowiedniej terapii co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. Autorzy odnotowali co najmniej 50% redukcję napadów u 71%, 73% i 90% pacjentów odpowiednio po 3,6 i 12 miesiącach stosowania KD w odniesieniu do pacjentów, którzy pozostali na diecie KD. Natomiast w stosunku do pacjentów, którzy rozpoczęli terapię KD wskaźnik odpowiedzi wyniósł odpowiednio 59%, 50% i 50% [22].

Negatywne skutki leczenia KD są często zgłaszane u dużego odsetka dzieci i stanowią jeden z powodów rezygnacji z tej formy terapii [23v]. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego [24]. Zaparcia, bóle brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty występują u 50% dzieci leczonych dietą KD [18].

U pacjentów pozostających na diecie z wysoką zawartością kwasów tłuszczowych należy zwrócić uwagę na skutki uboczne ze strony układu krążenia, w szczególności na wysoki poziom lipidów w surowicy. Ocenę poziomu lipidów przed i 3 miesiące po wprowadzeniu diety KD analizowano w badaniu opublikowanym w 2019 roku [25]. Odnotowano nieznaczny wzrost stężenia trójglicerydów i cholesterolu całkowitego, poziom HDL był nieco niższy niż przed terapią, ale różnice nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$). Poziom LDL u dzieci po 3 miesiącach leczenia dietą były istotnie wyższe niż przed leczeniem ($p < 0,05$).

Mimo udowodnionej skuteczności, wykorzystanie KD w leczeniu lekoopornej padaczki wymaga współpracy doświadczonego i zaangażowanego zespołu ketonowego (lekarz, psycholog, dietetyk) i rodziców/opiekunów dziecka [26]. Potrzebna jest odpowiednia motywacja pacjentów lub opiekunów, ponieważ terapia KD jest bardzo wymagająca, w której najważniejszym elementem powodzenia leczenia jest przestrzeganie zaleceń przez pacjenta [27].

Zastosowanie diety ketogenicznej w odchudzaniu

Opublikowano wiele badań dotyczących efektywności diety ketogenicznej w odchudzaniu. Opracowana przez Bueno i wsp. (2013) metaanaliza 13 badań klinicznych wykazała, że pacjenci stosujący dietę ketogeniczną

osiągnęli znacznie większą redukcję masy ciała, poziomu trójglicerydów oraz skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z osobami stosującymi dietę z niską zawartością tłuszczu. Jednocześnie wzrost poziomu LDL oraz HDL był wyższy na KD [28]. Ebbeling i wsp. porównali diety niskotłuszczową, o niskim indeksie glikemicznym i dietę o bardzo niskiej zawartości węglowodanów. Wykazali, że poziom leptyny na diecie o bardzo niskiej zawartości węglowodanów był niższy niż na diecie o niskiej zawartości tłuszczu. Natomiast wrażliwość na leptynę kształtowała się odwrotnie. Jednocześnie zaobserwowano, że w przypadku diety o bardzo niskiej zawartości węglowodanów poziom kortyzolu był najwyższy [29]. Wyższe poziomy kortyzolu mogą sprzyjać otyłości, insulinooporności i chorobom układu krążenia [30].

Zastosowanie diety ketogenicznej w cukrzycy typu 2

W badaniu wpływu diety ketogenicznej na osoby otyłe z cukrzycą wykazano, że długotrwałe stosowanie LCKD wykazuje istotne korzystne efekty. We wspomnianym badaniu 64 zdrowych otyłych osób podzielono na dwie grupy. Do badania włączono grupę składającą się z 31 osób z BMI >30, u których stężenie glukozy we krwi wynosiło >6,1 mmol/l oraz 33 osoby z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi. Masę ciała, poziom glukozy we krwi, cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL, trójglicerydy i mocznik oznaczono przed i po 8, 16, 24, 48 i 56 tygodniach po podaniu diety ketogenicznej. Wszystkie 64 osoby stosowały dietę ketogeniczną składającą się z <20 g węglowodanów i 80–100 g białek. Po 12 tygodniach do diety dodano dodatkowo 20 g węglowodanów. Dietę uzupełniono o mikroelementy i 5 łyżek oliwy z oliwek. Uczestnicy stosowali wysiłek fizyczny w postaci co najmniej 45-minutowego spaceru dziennie. Wyniki tego badania wykazały, że stężenie glukozy we krwi, masa ciała, cholesterol całkowity, LDL i trójglicerydy w obu grupach zmniejszyły się istotnie od początku do 56 tygodnia stosowania diety. Po zastosowaniu LCKD u pacjentów z wysokim stężeniem glukozy po 56 tygodniach nastąpiła redukcja masy ciała i poziomu glukozy odpowiednio o $24,4 \pm 6,7\%$ i $50,9 \pm 12,5\%$. Pacjenci należący do prawidłowej glikemii wykazywali również zmniejszenie masy ciała i poziomu glukozy, procentowe zmniejszenie masy ciała i poziomu glukozy po 56 tygodniach wyniosło odpowiednio $27,2 \pm 6,0$ i $7,4 \pm 11,9$. Zmiany poziomu glukozy w obu grupach były istotne statystycznie. Cholesterol HDL znacznie wzrósł. HDL jest miarą dobrego cholesterolu, a LDL jest miarą złego cholesterolu, podczas gdy cholesterol całkowity jest sumą HDL, LDL i VLDL. Ponieważ uczestnicy badania rozpoczęli ćwiczenia przed przystąpieniem do badania zaobserwowane korzystne efekty nie były związane z ćwiczeniami fizycznymi [31]. Obserwowano także zmniejszenie stosowania leków hipoglikemizujących na diecie ketogenicznej. W badaniu Saslow i wsp. 60% badanych mogło odstawić pochodne sulfonilomocznika, natomiast 30% metforminę. W grupie kontrolnej nikt nie mógł odstawić leków przeciwcukrzycowych [32]. W innym badaniu udokumentowano zmniejszenie bądź zaprzestanie insulinoterapii u 94% badanych stosujących dietę ketogeniczną, natomiast pochodne sulfonilomocznika odstawił u 100% osób z grupy badanej. Stosowanie metforminy zmniejszyło się nieznacznie [33]. Obserwowano także zmniejszenie uczucia głodu w trakcie diety ketogenicznej [34]. Niepokojące jest, że wiele dostępnych badań wykazuje wzrost poziomu LDL w surowicy. W jednym z nich zdrowi ochotnicy po trzech tygodniach stosowania diety ketogenicznej mieli o 44% wyższy poziom LDL oraz o 30% mniejszą ekspresję receptorów dla LDL na powierzchni komórek jednojądrzastych krwi [35]. Dostępne są jednak badania pokazujące obniżenie poziomu LDL [36,37]. Pinto i wsp. opisali przeciwwzpalne właściwości KD. β -hydroksymaślan zmniejszał produkcję interleukiny-1beta (IL-1 β) oraz interleukiny 18 [36]. Dieta ketogeniczna stymuluje czynnik transkrypcyjny Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) kontrolujący ekspresję genów działających cytoprotekcyjnie [38]. Aktywacja tej ścieżki sygnalizacyjnej prowadzi do unieszkodliwienia wolnych rodników mogących uszkadzać DNA [39]. Biorąc pod uwagę, że otyłości oraz cukrzyca typu 2 towarzyszy stan zapalny [40] DK może wykazywać działanie kardioprotekcyjne.

Dieta ketogeniczna w terapii nowotworów

Pomimo swojej szybkiej proliferacji komórki nowotworowe zużywają mniej tlenu niż komórki nienowotworowe do celów oksydacyjnych. Natomiast zużywają około 10 razy więcej glukozy i wytwarzają około 70 razy więcej kwasu mlekowego niż normalne komórki. Oznacza to, że nawet przy wystarczającej ilości dostępnego tlenu, większość typów raka czerpie energię z glikolizy beztlenowej [41]. Powód dla którego zdecydowana większość wszystkich nowotworów przechodzi z fosforylacji oksydacyjnej do glikolizy (Efekt Warburga) nie jest znany [42]. Podejrzewa się, że kwas mlekowy jest dobrze tolerowany przez komórki nowotworowe i może sprzyjać dalszemu wzrostowi i rozprzestrzenianiu się nowotworu na inne narządy [43]. W związku z tym, że przejście do glikolizy objawia się na początkowym etapie nowotworzenia, wielu autorów uważa to za jedną z cech charakterystycznych raka [44]. Wspomniany, efekt Warburga pośrednio przyczynił się do obrazowania PET, ponieważ badanie to mierzy usuwanie glukozy przez komórki (komórki rakowe pobierają znacznie więcej glukozy niż komórki otaczające, co pozwala na kontrasty w obrazowaniu). Inne potencjalne szlaki metaboliczne proponowane jako przyczyna, dla której dieta ketogeniczna może przynosić korzyści, obejmują możliwość, że poważne ograniczenie spożycia węglowodanów zmienia funkcję mitochondriów, reguluje ekspresję genów, wpływa na wytwarzanie reaktywnych form tlenu, metabolizm aminokwasów w komórkach nowotworowych, angiogenezę i unaczynienie środowiska guza [45]. Dieta ketogeniczna zwiększa reakcję na stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych poprzez odpowiednio

metabolizm glukozy i metabolizm lipidów. Z jednej strony dieta wysokotłuszczowa i niskowęglowodanowa zmniejsza zdolność komórek nowotworowych do syntezy NADPH na szlaku pentozofosforanowym, z drugiej strony oksydacyjny rozkład kwasów tłuszczowych musi przebiegać przez mitochondrialny szlak fosforylacji oksydacyjnej. Jednak z powodu uszkodzenia lub defektu łańcucha transportu elektronów w mitochondriach komórek nowotworowych więcej elektronów wycieknie, co ułatwi anionom ponadtlenkowym pozyskiwanie elektronów i generowanie reaktywnych form tlenu. Dlatego stężenie reaktywnych form tlenu w komórkach nowotworowych wzrośnie po włączeniu diety ketogenicznej [46]. Komórki nowotworowe są bardzo wrażliwe na reaktywne formy tlenu i mogą ulec uszkodzeniu [47].

Podsumowując, głównym uzasadnieniem proponowania KD w profilaktyce lub leczeniu raka jest pozbawienie komórek nowotworowych ich podstawowego źródła energii, czyli glukozy, a tym samym przerwanie skomplikowanych procesów, które są aktywowane przez obecność glukozy i insuliny oraz wydają się odgrywać ważną rolę rozwoju i proliferacji nowotworów.

Niektóre badania na zwierzęcych modelach raka sugerują, że dieta ketogeniczna może być skuteczną terapią przeciwnowotworową, zarówno gdy jest stosowana samodzielnie lub jako uzupełnienie standardowych terapii [48]. Badania donoszą, że dieta ketogeniczna opóźnia rozwój guza, spowalnia jego wzrost oraz wydłuża czas przeżycia [49,50]. Inne badania pokazują, że dieta ketogeniczna może sprawiać, że komórki nowotworowe staną się bardziej wrażliwe na kombinację chemioterapii i promieniowania. Ponadto również może wzmacniać efekty terapii celowanej w modelach nowotworów [51]. Jednak można znaleźć badania inne mówiące o zwiększonym wzroście guza w szczyrzych modelach raka nerki [52] i mysich modelach czerniaka BRAF V600E-dodatniego [53].

Pomimo obiecujących efektów diety ketogenicznej w badaniach na zwierzętach, przeprowadzono niewiele badań na ludziach, które oceniałyby jej działanie u pacjentów chorujących na nowotwory. Większość dostępnych badań oceniała ewentualnie bezpieczeństwo i tolerancję diety przez pacjentów [54]. Na przykład w 4-tygodniowym badaniu oceniano bezpieczeństwo i wykonalność diety ketogenicznej u 10 pacjentów chorujących na różne nowotwory. Wśród pacjentów, u których choroba pozostała stabilna lub częściowo ustąpiła, poziom ciał ketonowych był średnio trzykrotnie wyższy w porównaniu z pacjentami, u których choroba postępowała [55]. Do tej pory większość zastosowań KD w ludzkich nowotworach dotyczyła terapii wspomagającej w połączeniu ze standardową opieką (chemioterapią, radioterapią).

Dieta ketogeniczna w demencji

Biorąc pod uwagę powodzenie diety ketogenicznej w padaczce i innych stanach, uzasadnione jest rozważenie jej stosowania w demencji, a zwłaszcza w Chorobie Alzheimera. Zaproponowano kilka potencjalnie korzystnych mechanizmów diety ketogenicznej u osób z demencją. Obejmują one zwiększoną funkcję mitochondriów [56], zmiany metaboliczne [57], jak wzrost wrażliwości na insulinę [58], zmiany w przewodnictwie nerwowym [59], zmniejszenie stanu zapalnego [60], zmniejszenie glikacji apolipoproteiny E [61]. Te proponowane mechanizmy dobrze łączą się z obecnym rozumieniem roli metabolizmu i stanu zapalnego w patofizjologii demencji. Ciała ketonowe są głównym źródłem paliwa, gdy osoba jest na diecie ketogenicznej. Ciała ketonowe wykazują działanie przeciwutleniające w komórce i podczas metabolizmu wytwarzają mniej reaktywnych form tlenu niż ich odpowiedniki w postaci kwasów tłuszczowych. [62]Teoretycznie ta funkcja ciał ketonowych odciąża mitochondria, aby skuteczniej uczestniczyły w unieczynnianiu innych toksyn. Ponadto osoby z demencją wykazują zmiany w metabolizmie glukozy w mózgu istotne dla diety ketogenicznej [63]. W szczególności u osób z otępieniem obserwowano ogniskowe zmniejszenie metabolizmu glukozy. [64] Neurony preferencyjnie wykorzystują ciała ketonowe do metabolizmu energetycznego [65], a wychwytywanie ciał ketonowych nie jest zmienione, jak w przypadku glukozy u osób z demencją [66]. Dlatego ketony mogą stanowić alternatywne źródło energii dla mózgu chorego na chorobę Alzheimera zamiast nieefektywnie metabolizowanej glukozy. W kilku badaniach z udziałem ludzi odnotowano poprawę funkcji poznawczych i zapobieganie progresji od łagodnych zaburzeń neuropoznawczych do poważnych zaburzeń neuropoznawczych w demencji [67, 68,69].

PODSUMOWANIE

Pojawia się wiele doniesień na temat stosowania diety ketogenicznej w różnych schorzeniach. Wydaje się, że dieta ketogeniczna może dawać obiecujące efekty w otyłości oraz cukrzycy typu 2. Jednak przed zaleceniem jej pacjentom lekarze powinni dokładnie rozważyć wszystkie za i przeciw. KD wymaga przestrzegania ścisłych zasad i może być trudna w zależności dotychczasowych nawyków żywieniowych oraz osobistej motywacji. Ze względu na ryzyko wystąpienia niedoborów pacjentom należałoby zalecić przyjmowanie suplementacji witamin oraz minerałów. Dodatkowo pacjenci z cukrzycą typu 2 powinni być pod ścisłą kontrolą lekarską ze względu na możliwość znacznego obniżenia poziomu glukozy we krwi. Nadal brakuje jednej definicji KD co stanowi ograniczenie podczas analizy dostępnych badań. Nie są także znane długofalowe skutki zdrowotne stosowania KD. Pewnym rozwiązaniem może być zastosowanie diety ketogenicznej przez pewien okres potrzebny do obniżenia masy ciała, a następnie wdrożenie diety śródziemnomorskiej, która ma udowodnione długofalowe

zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [70]. Obiecujące są także doniesienia dotyczące zastosowania KD w demencji oraz wspomaganiu terapii nowotworowych. Na ten moment potrzebne są jednak dalsze badania, aby móc w pełni ocenić możliwości zastosowania KD w tych schorzeniach.

Disclosures: No disclosures
Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Literatura:

1. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*,49(Suppl. 8):3–5, 2008. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x.
2. Bąk-Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański P, Chomiuk T, Gałązka-Sobotka M, Holecki M, Jarosińska A, Jezierska M, Kamiński P, Kłoda K, Kręgielska-Narożna M, Lech M, Mamcarz A, Mastalerz-Migas A, Matyjaszek-Matuszek B, Ostrowska L, Płaczkiewicz-Jankowska E, Stachowska E, Stelmach-Mardas M, Szeliga J, Szulińska M, Walczak M, Wyleżoł M. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Med. Prakt. wyd. specj.*; maj 2022: 1–87. <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/303527,3-powiklania-otylosci>
3. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, Gleed A, Jacobs DB, Larson G, Lustig RH, Manninen AH, McFarlane SI, Morrison K, Nielsen JV, Ravnskov U, Roth KS, Silvestre R, Sowers JR, Sundberg R, Volek JS, Westman EC, Wood RJ, Wortman J, Vernon MC. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)*.2008 Apr 8;5:9. doi: 10.1186/1743-7075-5-9.
4. Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Feb 19;11(2):2092-107. doi: 10.3390/ijerph110202092
5. Hartman AL, Gasiór M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr. Neurol.* 2007, 36, 281–292. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.02.008.
6. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013, 67, 789–796. doi: 10.1038/ejcn.2013.116.
7. Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, Eichenberger-Gilmore JM, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, Schoenfeld JD, Buatti JM, Spitz DR, Fath MA. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol.* 2014;2:963-70. doi: 10.1016/j.redox.2014.08.002. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25460731; PMCID: PMC4215472.
8. Di Lorenzo C, Ballerini G, Barbanti P, Bernardini A, D'Arrigo G, Egeo G, Frediani F, Garbo R, Pierangeli G, Prudenzianno MP, Rebaudengo N, Semeraro G, Sirianni G, Valente M, Coppola G, Cervenka MC, Spera G. Applications of Ketogenic Diets in Patients with Headache: Clinical Recommendations. *Nutrients*. 2021 Jul 5;13(7):2307. doi: 10.3390/nu13072307. PMID: 34371817; PMCID: PMC8308539.
9. Martuscello RT, Vedam-Mai V, McCarthy DJ, Schmoll ME, Jundi MA, Louviere CD, Griffith BG, Skinner CL, Suslov O, Deleyrolle LP, Reynolds BA. A Supplemented High-Fat Low-Carbohydrate Diet for the Treatment of Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2016 May 15;22(10):2482-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0916. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26631612.
10. Sumithran P, Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: a review of their principles, safety and efficacy. *Obes Res Clin Pract.*2008;2:1–3. doi: 10.1016/j.orcp.2007.11.003.
11. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshe S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1998;39:744–8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01160.x.
12. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*. 2020 Aug 27;12(9):2616. doi: 10.3390/nu12092616. PMID: 32867258; PMCID: PMC7551948.
13. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients*. 2020 Jun 17;12(6):1809. doi: 10.3390/nu12061809. PMID: 32560503; PMCID: PMC7353240.
14. Annemiek A. van Berkel, Dominique M. IJff, Jan Martin Verkuyl, Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview, *Epilepsy & Behavior*, Volume 87, 2018, Pages 69-77, ISSN 1525-5050.
15. Hallböök, T.; Lundgren, J.; Rosén, I. Dieta ketogeniczna poprawia jakość snu u dzieci z padaczką oporną na leczenie. *Padaczka* 2007 , 48 , 59–65.
16. IJff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, de Kinderen RJA, Hendriksen JGM, Evers SMAA, Aldenkamp AP. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and

- adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2016 Jul;60:153-157. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.033. Epub 2016 May 18. PMID: 27206235.
17. Krzyż, JH; Caraballo, RH; Nabbout, R.; Vigevano, F.; Guerrini R.; Lagae, Dravet syndrome. Treatment options and management of prolonged seizures. *Padaczka* **2019** , *60* (Suppl. 3), S39–S48.
 18. Kossoff, EH; Župec-Kania, BA; Auvin, S.; Ballaban-Gil, KR; Bergquist, AGC; Blackford, R.; Buchalter, JR; Caraballo, RH; Krzyż, JH; Dahlin, MG; i in. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group . *Epilepsia Open* 2018, *3*(2) , 175–192. doi: 10.1002/epi4.12225.
 19. Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff EH. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav.* 2016 May;58:61-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.038. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27060389.
 20. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, Kang HC. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2016 Jan;57(1):51-8. doi: 10.1111/epi.13256. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26662710.
 21. Paleologou E, Ismayilova N, Kinali M. Use of the Ketogenic Diet to Treat Intractable Epilepsy in Mitochondrial Disorders. *J Clin Med.* 2017 May 26;6(6):56. doi: 10.3390/jcm6060056. PMID: 28587136; PMCID: PMC5483866.
 22. Freeman, JM; Vining, PE; Pillas, DJ; Pyzik, PL; Casey JC; Kelly, The Efficacy of the Ketogenic Diet-1998. A Prospective Evaluation od Intervention in 150 Children. *Pediatrics* 1998, *102*, 1358-1363.
 23. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 7;11(11):CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 24;6:CD001903. PMID: 30403286; PMCID: PMC6517043.
 24. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, Majoie M. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2020 Jun;36(6):1099-1109. doi: 10.1007/s00381-020-04578-7. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32173786.
 25. Chen H., Chen YH, Liu L., Wang Y. Effects of ketogenic diet on lipid metabolism in children with intractable epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019; *21* :450–453
 26. Howrie DL, Kraisinger M, McGhee HW, Crumrine PK, Katyal N. The ketogenic diet: the need for a multidisciplinary approach. *Ann Pharmacother.* 1998 Mar;32(3):384-5. doi: 10.1345/aph.17201. PMID: 9533070.
 27. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2007 May;36(5):281-92. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.02.008. PMID: 17509459; PMCID: PMC1940242.
 28. 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.*, *110* (2013), pp. 1178-1187. doi: 10.1017/S0007114513000548.
 29. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, Garcia-Lago E, Ludwig DS. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA.* 2012 Jun 27;307(24):2627-34. doi: 10.1001/jama.2012.6607.
 30. Purnell JQ, Kahn SE, Samuels MH, Brandon D, Loriaux DL, Brunzell JD. Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11beta-HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: effect of weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(2):E351-E35719050176. doi: 10.1152/ajpendo.90769.2008.
 31. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, Behbahani AI, Al-Zaid NS. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Mol Cell Biochem.* 2007 Aug;302(1-2):249-56. doi: 10.1007/s11010-007-9448-z. Epub 2007 Apr 20. PMID: 17447017.
 32. 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. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9.
33. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):583–612. doi: 10.1007/s13300-018-0373-9.
 34. Wong K, Raffray M, Roy-Fleming A, Blunden S, Brazeau AS. Ketogenic diet as a normal way of eating in adults with type 1 and type 2 diabetes: a qualitative study. *Can J Diabetes*. 2021;45(2):137–43.e1. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.06.016.
 35. Retterstøl K, Svendsen M, Narverud I, Holven KB. Effect of low carbohydrate high fat diet on LDL cholesterol and gene expression in normal-weight, young adults: a randomized controlled study. *Atherosclerosis*, 279 (2018), pp. 52-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.013.
 36. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Mol Cell Biochem*. 2007;302(1–2):249–56. doi: 10.1007/s11010-007-9448-z.
 37. 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;28(10):1016–21. doi: 10.1016/j.nut.2012.01.016.
 38. 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;7(5). doi: 10.3390/antiox7050063.
 39. Krzysztofiak A, Krajka-Kuźniak V. Kiedy obrona staje się niebezpieczna – czynnik transkrypcyjny Nrf2 a nowotwory. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2015; 69: 140-152. <https://phmd.pl/api/files/view/116224.pdf>
 40. Devaraj S, Dasu MR, Jialal I. Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010;5(1):19–28. doi: 10.1586/eem.09.44.
 41. Otto AM. Warburg effect(s)-a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. *Cancer Metab*. 2016 Mar 8;4:5. doi: 10.1186/s40170-016-0145-9. PMID: 26962452; PMCID: PMC4784299.
 42. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science*. 1956;123:309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
 43. Trabold O., Wagner S., Wicke C., Bs H.S., Hussain M.Z., Rosen N., Bs A.S., Becker H.D., Hunt T.K. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2003;11:504–509. doi: 10.1046/j.1524-475X.2003.11621.x.
 44. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144:646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 45. Vidali S., Aminzadeh S., Lambert B., Rutherford T., Sperl W., Kofler B., Feichtinger R.G. Mitochondria: The ketogenic diet—A metabolism-based therapy. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2015;63:55–59. doi: 10.1016/j.biocel.2015.01.022.
 46. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, Brandt KE, Lindholm KE, Button AM, Szweda LI, Smith BJ, Spitz DR, Fath MA. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 15;19(14):3905-13. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0287. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23743570; PMCID: PMC3954599.
 47. Yang YF, Mattamel PB, Joseph T, Huang J, Chen Q, Akinwunmi BO, Zhang CJP, Ming WK. Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet as an Adjuvant Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021 Apr 21;13(5):1388. doi: 10.3390/nu13051388. PMID: 33918992; PMCID: PMC8142992.
 48. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*. 2020 Mar;33:102-121. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.026. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31399389; PMCID: PMC7056920.
 49. Otto C, Kaemmerer U, Illert B, Muehling B, Pfetzer N, Wittig R, Voelker HU, Thiede A, Coy JF. 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*. 2008 Apr 30;8:122. doi: 10.1186/1471-2407-8-122. PMID: 18447912; PMCID: PMC2408928.
 50. Lussier DM, Woolf EC, Johnson JL, Brooks KS, Blattman JN, Scheck AC. Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet. *BMC Cancer*. 2016 May 13;16:310. doi: 10.1186/s12885-016-2337-7. PMID: 27178315; PMCID: PMC4866042.
 51. 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. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*. 2018

- Aug;560(7719):499-503. doi: 10.1038/s41586-018-0343-4. Epub 2018 Jul 4. Erratum in: *Nature*. 2018 Aug 29;: PMID: 30051890; PMCID: PMC6197057.
52. Liśkiewicz AD, Kasprowska D, Wojakowska A, Polański K, Lewin-Kowalik J, Kotulska K, Jędrzejowska-Szypułka H. Long-term High Fat Ketogenic Diet Promotes Renal Tumor Growth in a Rat Model of Tuberous Sclerosis. *Sci Rep*. 2016 Feb 19;6:21807. doi: 10.1038/srep21807. PMID: 26892894; PMCID: PMC4759602.
 53. 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. Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth. *Cell Metab*. 2017 Feb 7;25(2):358-373. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.010. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28089569; PMCID: PMC5299059.
 54. Talib WH, Mahmood AI, Kamal A, Rashid HM, Alashqar AMD, Khater S, Jamal D, Waly M. Ketogenic Diet in Cancer Prevention and Therapy: Molecular Targets and Therapeutic Opportunities. *Curr Issues Mol Biol*. 2021 Jul 3;43(2):558-589. doi: 10.3390/cimb43020042. PMID: 34287243; PMCID: PMC8928964.
 55. Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD, Herszkopf S, Romano MC, Tomuta N, Bontempo AF, Negassa A, Sparano JA. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition*. 2012 Oct;28(10):1028-35. doi: 10.1016/j.nut.2012.05.001. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22840388.
 56. Noh HS, Lee HP, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Rho JM, Choi WS. A cDNA microarray analysis of gene expression profiles in rat hippocampus following a ketogenic diet. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004 Oct 22;129(1-2):80-7. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.06.020. PMID: 15469884.
 57. 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. doi: 10.1016/j.nut.2012.01.016. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22673594.
 58. Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, Hargreaves IP, Rutherford T, O'Donnell M, Cross JH, Rahman S, Eaton S, Heales SJ. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J Neurochem*. 2014 May;129(3):426-33. doi: 10.1111/jnc.12646. Epub 2014 Jan 25. PMID: 24383952.
 59. Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutrition*. 2019 Apr;60:118-121. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.003. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30554068.
 60. Ruskin DN, Kawamura M, Masino SA. Reduced pain and inflammation in juvenile and adult rats fed a ketogenic diet. *PLoS One*. 2009 Dec 23;4(12):e8349. doi: 10.1371/journal.pone.0008349. PMID: 20041135; PMCID: PMC2796387.
 61. Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Nutrition and Alzheimer's disease: the detrimental role of a high carbohydrate diet. *Eur J Intern Med*. 2011 Apr;22(2):134-40. doi: 10.1016/j.ejim.2010.12.017. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21402242.
 62. Haces ML, Hernández-Fonseca K, Medina-Campos ON, Montiel T, Pedraza-Chaverri J, Massieu L. Antioxidant capacity contributes to protection of ketone bodies against oxidative damage induced during hypoglycemic conditions. *Exp Neurol*. 2008 May;211(1):85-96. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.12.029. Epub 2008 Jan 26. PMID: 18339375.
 63. Ferris SH, de Leon MJ, Wolf AP, Farkas T, Christman DR, Reisberg B, Fowler JS, Macgregor R, Goldman A, George AE, Rampal S. Positron emission tomography in the study of aging and senile dementia. *Neurobiol Aging*. 1980 Winter;1(2):127-31. doi: 10.1016/0197-4580(80)90005-6. PMID: 24279935.
 64. Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology*. 1983 Aug;33(8):961-5. doi: 10.1212/wnl.33.8.961. PMID: 6603596.
 65. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, Paulson OB. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. *Am J Physiol*. 1995 Jun;268(6 Pt 1):E1161-6. doi: 10.1152/ajpendo.1995.268.6.E1161. PMID: 7611392.
 66. Castellano CA, Nugent S, Paquet N, Tremblay S, Bocti C, Lacombe G, Imbeault H, Turcotte É, Fulop T, Cunnane SC. Lower brain 18F-fluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism

in mild Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(4):1343-53. doi: 10.3233/JAD-141074. PMID: 25147107.

67. Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, Dai WK, Wang HP, Li YH, Liao JX, Lu XG, Lin SF, Ye JH, Ma ZY, Wang WJ. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol.* 2017 Sep 7;23(33):6164-6171. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6164. PMID: 28970732; PMCID: PMC5597508.
68. 63. Ota M, Matsuo J, Ishida I, Hattori K, Teraishi T, Tonouchi H, Ashida K, Takahashi T, Kunugi H. Effect of a ketogenic meal on cognitive function in elderly adults: potential for cognitive enhancement. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Oct;233(21-22):3797-3802. doi: 10.1007/s00213-016-4414-7. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27568199.
69. 64. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jan 27;106(4):1255-60. doi: 10.1073/pnas.0808587106. Epub 2009 Jan 26. PMID: 19171901; PMCID: PMC2633586.
70. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, Garcia-Rios A, Ortiz-Morales AM, Gonzalez-Requero AI, Perez-Caballero AI, Yubero-Serrano EM, Rangel-Zuñiga OA, Camargo A, Rodriguez-Cantalejo F, Lopez-Segura F, Badimon L, Ordovas JM, Perez-Jimenez F, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2022 May 14;399(10338):1876-1885. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2.