

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Κετογόνες δίαιτες Ιστορία, φυσιολογία, σύγχρονες προοπτικές

Οι κετογόνες δίαιτες (ΚΤΔ) χρησιμοποιήθηκαν ήδη κατά τη δεκαετία του 1920 ως θεραπεία της επιληψίας. Σήμερα χρησιμοποιούνται σε ορισμένες, ανθεκτικές στα φάρμακα, καταστάσεις επιληψίας. Η κετογόνος διατροφή είναι μια από τις πλέον μελετημένες στρατηγικές για την απώλεια του αυξημένου σωματικού βάρους. Παρά τις συνεχείς συστάσεις των οργανώσεων υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με τη σημασία του ελέγχου του σωματικού βάρους, τα αποτελέσματα είναι, ως γνωστόν, απογοητευτικά. Πολλές μελέτες εξετάζουν τον ρόλο της κετογένεσης ως ένα μέσο διατροφικής παρέμβασης για την επίτευξη αποτελεσματικής απώλειας σωματικού βάρους και ταυτόχρονης βελτίωσης αρκετών παραμέτρων καρδιαγγειακού κινδύνου. Εν τούτοις, υπάρχει σημαντική αμφισβήτηση ιδίως σ' ό,τι αφορά στη μακροχρόνια εφαρμογή τους. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ΚΤΔ ασκούν ευμενείς επίσης επιδράσεις σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, και ορισμένες νευρολογικές παθήσεις. Η πιθανότητα ότι η θεραπευτική εφαρμογή των εν λόγω διαιτών μπορεί να είναι χρήσιμη ως ένα πρόσθετο ή συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων αποτελεί ένα εξελισσόμενο πεδίο έρευνας. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι μηχανισμοί της κέτωσης σε κατάσταση νηστείας και παρέχονται ορισμένα ιστορικά στοιχεία για τις κετογόνες δίαιτες και για την εφαρμογή τους στις προαναφερθείσες καθώς και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κετογόνες δίαιτες (ΚΤΔ) είναι δίαιτες πολύ χαμηλών υδατανθράκων, επαρκούς πρωτεΐνης, με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά που επάγουν την κετογένεση. Αυξανόμενος αριθμός μελετών διερευνούν τις πιθανές θεραπευτικές τους δράσεις σε πολλά νοσήματα. Η κετογένεση είναι ως γνωστόν η βιοχημική διαδικασία μετασχηματισμού του λίπους σε υποστρώματα ενέργειας, που ονομάζονται κετονικά σώματα. Στην εξελικτική ιστορία του ανθρώπινου είδους υπήρξαν περίοδοι περιστασιακής έλλειψης τροφής ή και φυσικής λιμοκτονίας, όπου η επιβίωση μέχρι την ανεύρεση και πάλι τροφής στηρίχθηκε στον μηχανισμό της κετογένεσης. «Ο μεταβολισμός του υποστρώματος στο φυσιολογικό ανθρώπινο σώμα είναι ευέλικτος. Τα σώματά μας έχουν εξελιχθεί ώστε να χρησιμοποιούν διαφορετικές πηγές καυσίμων ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους».<sup>1</sup>

Οι χαμηλές σε υδατάνθρακες «κετογόνες» δίαιτες έχουν προσλάβει ιδιαίτερη δημοτικότητα τα τελευταία έτη ως

μέσο απώλειας σωματικού βάρους. Δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τις συγκεκριμένες δίαιτες είναι εξαιρετικά ετερογενείς και παραμένει ασαφές σε ποιο βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να περιοριστεί η πρόσληψη των υδατανθράκων μέσω της διατροφής για να προκληθεί ο επιθυμητός βαθμός κέτωσης. Το παρόν άρθρο έχει ως σκοπό την παράθεση των ιστορικών στοιχείων και των δεδομένων από τη φυσιολογία, καθώς και τα σημαντικότερα πεδία εφαρμογής των ΚΤΔ στην κλινική πράξη.

### 2. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Ο έλεγχος της διαίτας είναι μια από τις παλαιότερες και πιο συνηθισμένες μορφές ιατρικής θεραπείας. Η τροποποίηση της διατροφής ιστορικά έχει χρησιμοποιηθεί για πολλές διαφορετικές ασθένειες ως θεραπευτική προσέγγιση. Η παρατήρηση ότι η πλήρης νηστεία μπορεί να βελτιώσει τις επιληπτικές κρίσεις περιγράφεται από τον Ιπποκράτη στο κεφάλαιο των έργων του «*Η ιερή νόσος*», όπου αναφέρεται

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(5):611-622  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(5):611-622

Δ. Βλάχος,<sup>1</sup>  
Ν. Κατσιλάμπρος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Γενικός Ιατρός, Αθήνα

<sup>2</sup>Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ερευνητικό Εργαστήριο «Ν.Σ. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Ketogenic diets: History, physiology, current perspectives

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Διαβήτης  
Θεραπευτικές δράσεις  
Κετογόνος διαίτα  
Μεταβολικό σύνδρομο  
Ρύθμιση βάρους

Υποβλήθηκε 16.1.2019  
Εγκρίθηκε 25.1.2019

χαρακτηριστικά ότι «το σώμα είναι μολυσμένο και μπορεί να καθαριστεί με δίαιτα». Στη Βίβλο (Καινή Διαθήκη, κατά Ματθαίον 17:14–21), ο Ιησούς θεραπεύει έναν νέο που «σεληνιάζεται», λέγοντας στους μαθητές του: «Μάθετε δε ότι αυτό το είδος των δαιμονίων δεν εκδιώκεται παρά με προσευχήν και νηστείαν». Τον 13ο αιώνα ο Γάλλος ιατρός Arnold δήλωσε ότι «η διατροφή είναι το μεγαλύτερο μέρος της θεραπείας» για την επιληψία. Η πρώτη σύγχρονη εφαρμογή της ΚΤΔ αναφέρθηκε από δύο ιατρούς στο Παρίσι το 1911, που εφάρμοσαν σε 20 ασθενείς με επιληψία μια μέθοδο «αποτοξίνωσης», με δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων μόνο με λαχανικά, με σποραδικές περιόδους πλήρους νηστείας. Ο όρος «κετογόνος δίαιτα» δημιουργήθηκε από τον Wilder, το 1920, ιατρό στην κλινική Mayo, ο οποίος πρότεινε ένα διαιτολόγιο υψηλό σε λιπαρά και πολύ χαμηλό σε υδατάνθρακες, που μπορεί να μιμηθεί τη φυσιολογία της νηστείας.<sup>2</sup> Μετάξυ 1941 και 1980 ήταν επίσημα καταγεγραμμένη στα εγχειρίδια της θεραπείας της επιληψίας,<sup>3</sup> για να εγκαταλειφθεί σταδιακά μετά την ανάπτυξη αντιεπιληπτικών φαρμάκων, κυρίως του βαλπροϊκού οξέος, το 1967. Χαρακτηριστική είναι η δημοσίευση μόνο 2 έως το πολύ 8 εργασιών το έτος στο PubMed κατά το χρονικό διάστημα 1970–2000. Όλα όμως μεταβλήθηκαν το 1994, όταν το NBC-TV παρουσίασε μια τηλεοπτική σειρά για τη θεραπεία της επιληψίας με την ΚΤΔ. Η τηλεοπτική εκπομπή αναφερόταν σε ένα δίχρονο αγόρι, τον Charlie Abraams, το οποίο είχε γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς, χωρίς κάποια βελτίωση από τα φάρμακα. Ο πατέρας του Charlie βρήκε μια δημοσίευση από το νοσοκομείο Johns Hopkins με εφαρμογή «ειδικής» δίαιτας. Πήγε στο νοσοκομείο και ζήτησε να ενταχθεί το παιδί σε αυτή την «ειδική» διατροφική θεραπευτική. Το παιδί βελτιώθηκε σημαντικά και άμεσα, ενώ σταδιακά απαλλάχθηκε από τις επιληπτικές κρίσεις.<sup>3</sup>

Μετά το 2000 οι σχετικές ερευνητικές εργασίες αυξήθηκαν, και η αποτελεσματικότητα της δίαιτας στην επιληψία είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη. Σήμερα χρησιμοποιείται σε >45 χώρες από παιδονευρολόγους, ως η τελευταία θεραπευτική παρέμβαση στην παιδική επιληψία.<sup>4</sup>

### 3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η πρόσληψη υδατανθράκων και η επακόλουθη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης αναστέλλει τη λιπόλυση και προάγει την αποθήκευση λίπους.<sup>1,5</sup> Η δραστική μείωση των υδατανθράκων σε ≤50 g/ημέρα μειώνει την κυκλοφορούσα ινσουλίνη επιφέροντας το αντίθετο αποτέλεσμα. Μια βιοχημική διαδικασία προσαρμογής της φυσιολογίας στις νέες ενεργειακές συνθήκες ξεκινά, η οποία όσο συνεχίζεται η δίαιτα επιτελείται σταδιακά, ολοκληρώνεται σε 3–4 εβδομάδες και μιμείται τη φυσιολογία της πλήρους νηστείας.<sup>6</sup>

Η φυσιολογία της πλήρους νηστείας καθώς και οι πέντε φάσεις προσαρμογής του οργανισμού έχουν περιγραφεί διεξοδικά τη δεκαετία του 1960 (εικ. 1).<sup>6</sup>

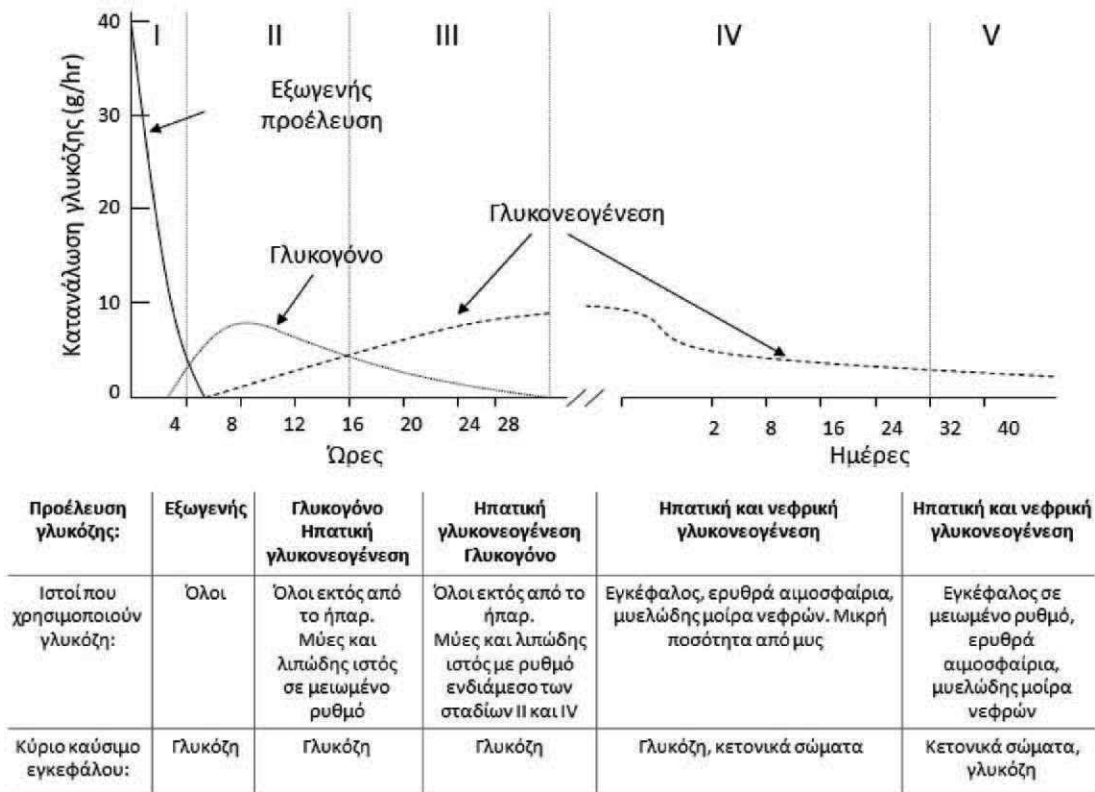
#### 3.1. Φάσεις προσαρμογής

**3.1.1. Φάση I.** Τρεις έως 4 ώρες μετά τη λήψη γεύματος με αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης: Όλοι οι ιστοί χρησιμοποιούν γλυκόζη ως καύσιμο και η περίσσεια εναποθηκεύεται ως γλυκογόνο κυρίως στο ήπαρ και στους σκελετικούς μυς ή μετατρέπεται σε λιπίδια (αύξηση γλυκόζης-ινσουλίνης, μείωση γλυκαγόνης).

**3.1.2. Φάση II.** Η ινσουλίνη μειώνεται και η γλυκαγόνη επανέρχεται στα βασικά της επίπεδα, προάγοντας τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ. Κύριοι καταναλωτές γλυκόζης στην περίοδο αυτή είναι ο εγκέφαλος, τα ερυθροκύτταρα, η μυελώδης ουσία των νεφρών και οι μύες (με μικρότερο όμως ρυθμό απ' ό,τι στη φάση I).

**3.1.3. Φάση III.** Η ταχεία ελάττωση του γλυκογόνου αναγκάζει το ήπαρ να μεγιστοποιήσει τη γλυκονεογένεση. Γλυκογενετικά υποστρώματα είναι κυρίως τα αμινοξέα των πρωτεϊνών των μυών (100 g πρωτεΐνης ημερησίως παρέχουν 57 g γλυκόζης), η γλυκερόλη από τη λιπόλυση (διάσπαση των τριγλυκεριδίων), το γαλακτικό και η αλανίνη (από πυροσταφυλικό με τρανσαμίνωση).

**3.1.4. Φάση περιόδου ενδιάμεσης νηστείας, IV.** Μετά 36 ώρες από τη λήψη του γεύματος και μέχρι την 5η ημέρα νηστείας συνεχίζονται οι διεργασίες της φάσης III. Μετά την 5η ημέρα νηστείας και καθώς οδεύουμε προς τη φάση παρατεταμένης νηστείας, μοναδική πηγή γλυκόζης αίματος παραμένει η ηπατική και η νεφρική γλυκονεογένεση. Η μεγάλη μείωση της ινσουλίνης επιτρέπει τη λιπόλυση, την οποία επάγει η αύξηση της γλυκαγόνης και η αλλαγή του λόγου ινσουλίνης/γλυκαγόνη. Ο αυξημένος ρυθμός υψηλής παραγωγής ακετυλο-συνενζύμου Α (acetyl-CoA) από τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων υπερκαλύπτει την ταχύτητα του κύκλου του Krebs. Το προκύπτον πλεόνασμα γίνεται υπόστρωμα για την παραγωγή των κετονικών σωμάτων. Τα κετονικά σώματα που παράγονται (ακετοξικό [AcAc], β-υδροξυβουτυρικό [bHB]) είναι οργανικά οξέα μικρής αλύσου, με τέσσερα άτομα άνθρακα. Είναι υδατοδιαλυτά και μεταφέρονται χωρίς ενεργειακή δαπάνη στην κυκλοφορία, ενώ περνούν ελεύθερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω των μεταφορέων μονοκαρβοξυλικού οξέος (monocarboxylic acid transporters, MCT).<sup>7</sup> Η «αυθόρμητη» (μη ενζυμική) αποκαρβοξυλίωση του AcAc σχηματίζει την ακετόνη.<sup>8</sup> Το ήπαρ είναι ο κύριος παραγωγός κετονικών σωμάτων.<sup>9</sup> Κετογένεση επίσης, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό, επιτελούν τα αστροκύτταρα, το νεφρικό επιθήλιο, το



**Εικόνα 1.** Προέλευση της γλυκόζης του αίματος και χρησιμοποίησή της σε ένα φυσιολογικό άτομο, το οποίο έλαβε 100 g γλυκόζης και στη συνέχεια υποβλήθηκε σε πλήρη νηστεία 40 ημερών.

επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς και το εντερικό επιθήλιο. Το ήπαρ σε υγιείς ενήλικες που τελούν σε πλήρη νηστεία έχει την ικανότητα σύνθεσης 140–280 g κετονών την ημέρα.<sup>10</sup>

3.1.5. *Φάση παρατεταμένης νηστείας, V.* Μετά από 24 ημέρες νηστείας αρχίζει η περίοδος της προσαρμογής στη νηστεία. Οι συγκεντρώσεις των κετονικών σωμάτων στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αυξάνονται και ο εγκέφαλος προσαρμόζεται σιγά-σιγά στη χρήση των ουσιών αυτών ως καυσίμων υλικών αντί της γλυκόζης,<sup>11</sup> καλύπτοντας έτσι το 70–75% των ενεργειακών του αναγκών. Εξ αιτίας της προσαρμογής του εγκεφάλου, οι απαιτήσεις για παραγωγή γλυκόζης μειώνονται και ο ρυθμός της ηπατικής γλυκονογένεσης ελαττώνεται σχεδόν στο μισό. Οι ημερήσιες ανάγκες σε γλυκόζη κυμαίνονται στο ελάχιστο επίπεδο των 80–90 g, με το 50% να προέρχεται από ανακύκλωση του γαλακτικού και του πυροσταφυλικού οξέος (που παράγεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και σε άλλους ιστούς) και το υπόλοιπο 50% να παράγεται από γλυκερόλη (η οποία προέρχεται από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων) και γλυκογενετικά αμινοξέα (κυρίως την αλανίνη). Η συνολικά παραγόμενη σπλαγχνική γλυκόζη μετά από αρκετές εβδομάδες πλήρους νηστείας ανέρχεται σε περίπου 80 g ημερησίως. Περίπου 10–11 g/ημέρα προέρχονται από τη

σύνθεση της γλυκόζης από τα κετονικά σώματα, 35–40 g από ανακύκλωση του γαλακτικού και του πυροσταφυλικού οξέος, 20 g από γλυκερόλη και τα υπόλοιπα 15–20 g από πρωτεΐνη. Το αποτέλεσμα της προσαρμογής του εγκεφάλου είναι η διαφύλαξη των πρωτεϊνών των μυών σε βάρος των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού, τα οποία παρέχουν τα λιπαρά οξέα για την παραγωγή κετονικών σωμάτων.

Η μυελώδης μοίρα του νεφρικού παρεγχύματος κατά την παρατεταμένη νηστεία αποτελεί σημαντικό γλυκογενετικό όργανο και είναι υπεύθυνη για την παραγωγή περίπου των 2/5 της νεοσχηματιζόμενης γλυκόζης, ενώ τα υπόλοιπα 3/5 της παραγωγής της προέρχονται από το ήπαρ.<sup>6</sup>

Σημειώνεται ότι η κετογένεση είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός και πρέπει να διαχωριστεί απολύτως από την παθολογική κατάσταση της κετοξέωσης. Σημειώνεται επίσης ότι η ανθρώπινη διατροφή αρχίζει με ΚΤΔ: Το πρωτόγαλα είναι κετογόνο και υποστηρίζει πλήρως τις ανάγκες του νεογνού.<sup>6</sup> Τα κετονικά σώματα υπάρχουν συνεχώς σε μικρή συγκέντρωση στην κυκλοφορία (0,1 μm/L), αυξάνονται σε περιόδους μειωμένης σίτισης,<sup>6</sup> μειωμένης πρόσληψης υδατανθράκων και σε έντονη ή παρατεταμένη άσκηση.<sup>12</sup> Σε πλήρη νηστεία μπορεί να φθάσουν σε 7–8 mmol/L, αλλά όχι παραπάνω, γιατί χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά από

τον εγκέφαλο, τους μυς, την καρδιά και τη φλοιώδη μοίρα των νεφρών, και δεν επηρεάζουν το pH, σε αντίθεση με την κετοξέωση όπου μπορεί να φθάσουν τα 25 mmol/L.<sup>6,13</sup>

#### 4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

##### 4.1. Επιληψία

Η πρώτη θεραπευτική εφαρμογή της ΚΤΔ για την επιληψία ανάγεται στο έτος 1921.<sup>2</sup> Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της στην επιληψία των παιδιών είναι σήμερα καλά τεκμηριωμένη σε πολλές μελέτες και ανασκοπήσεις.<sup>14-18</sup>

Στις μέρες μας χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε δύο τουλάχιστον φάρμακα πρώτης γραμμής για την επιληψία.<sup>19,20</sup> Σε αυτές τις περιπτώσεις αναφέρεται μείωση των κρίσεων στο 85% των ασθενών.<sup>19</sup>

Η ΚΤΔ έχει επίσης περιγραφεί ως ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για ορισμένους τύπους επιληψίας και γενετικών συνδρόμων. Συγκεκριμένα, στις μυοκλονικές επιληψίες, περιλαμβανομένης της σοβαρής μυοκλονικής επιληψίας της βρεφικής ηλικίας (σύνδρομο Dravet)<sup>21</sup> και της μυοκλονικής αστατικής επιληψίας (σύνδρομο Doose),<sup>22</sup> αλλά και στο γενετικό σύνδρομο έλλειψης του μεταφορέα γλυκόζης-1 (GLUT-1), υπεύθυνο για τη μεταφορά της γλυκόζης στον εγκέφαλο μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.<sup>23</sup>

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η ΚΤΔ βελτιώνει τις επιληπτικές κρίσεις δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η εφαρμογή της μπορεί να μειώσει άμεσα και δραματικά ή και να εξαλείψει τις επιληπτικές κρίσεις (αντισπασμωδική δράση), αλλά και να προφυλάξει από μελλοντική επανεμφάνισή τους (αντιεπιληπτική δράση). Το τελευταίο επιβεβαιώνεται από μελέτες που δείχνουν ασθενείς ελεύθερους κρίσεων μετά τον τερματισμό της ΚΤΔ<sup>24</sup> και φαίνεται ότι οφείλεται σε επιγενετικές αλλαγές.<sup>25</sup>

Σε πρόσφατη ανασκόπηση έχουν προταθεί τέσσερις πιθανοί μηχανισμοί για τη δράση της ΚΤΔ στην καταστολή της υπερδιεγερσιμότητας της νευρωνικής σύναψης:<sup>26</sup> Η μεγάλη μείωση της γλυκόλυσης λόγω της ελάττωσης πρόσληψης υδατανθράκων, η αύξηση των επιπέδων της εξωκυτταρικής αδενοσίνης που προκαλούν οι κετόνες, η αναστολή της οδού mTOR, και οι μεταβολές των επιπέδων του γλουταμινικού (ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής) και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (gamma-aminobutyric acid, GABA) (ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής). Συζητώνται επίσης και άλλοι μηχανισμοί, που σχετίζονται με τον ρόλο των λιπαρών οξέων στη νευροδιέγερση ή με την αντιοξειδωτική δράση των κετονικών σωμάτων, καθώς και με την άμεση δράση τους ως αντιεπιληπτικών.<sup>27</sup> Πιθανολογείται περαιτέρω ενδεχόμενος ρόλος του μικροβιώματος.<sup>28</sup>

**4.1.1. Παραλλαγές κετογονικού διαιτολογίου για την επιληψία.** Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη είναι η κλασική κετογόνος δίαιτα που σχεδιάστηκε αρχικά από τον Dr Russell Wilder στις αρχές της δεκαετίας του 1920 στην κλινική Mayo.<sup>2</sup> Έχει αναλογία (g) λίπους προς υδατάνθρακα+πρωτεΐνη 4:1. Το 1950 προτάθηκε η εισαγωγή λιπαρών μέσης αλυσού (MCT) σε ποσοστό 50% των προσλαμβανόμενων λιπαρών, προκειμένου να ενταθεί η κετογένεση και να μπορέσει να αναδιαμορφωθεί το διαιτολόγιο με περισσότερους υδατάνθρακες.<sup>29</sup> Η συγκεκριμένη παραλλαγή δεν έγινε ευρέως αποδεκτή λόγω αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως από το πεπτικό (κοιλιακή δυσφορία με πόνο, ναυτία, διάρροια και έμετο).<sup>14</sup> Μια τρίτη παραλλαγή που προτάθηκε από τον Radcliffe (δίαιτα Radcliffe) συνδυάζει την κλασική ΚΤΔ με πρόσληψη MCT (30% των προσλαμβανόμενων λιπαρών ως MCT).<sup>14</sup>

Η χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη δίαιτα συνιστά μια επί πλέον παραλλαγή. Είναι το μοντέλο που επιτρέπει την πρόσληψη περισσότερων υδατανθράκων, αλλά αποτρέπει την πρόσληψη τροφίμων υψηλού ή και μέτριου γλυκαιμικού δείκτη, όπως σακχαρούχα προϊόντα, φρούτα, κατεργασμένα δημητριακά.<sup>30</sup> Λοιπές παραλλαγές των ΚΤΔ αφορούν στην αλλαγή της αναλογίας λίπους προς πρωτεΐνη+υδατάνθρακα (πίν. 1).

##### 4.2. Άλλα νευρολογικά νοσήματα

Η ΚΤΔ θεωρείται ως «το πλέον αξιόπιστο παράδειγμα διατροφικής θεραπείας με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ορισμένες νευρολογικές παθήσεις».<sup>20</sup> Η ΚΤΔ και τα κετονικά σώματα φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση πολλών νευροεγκεφυλιστικών ασθενειών,<sup>31</sup> χωρίς ακόμη όμως οι μηχανισμοί νευροπροστασίας που ασκούν να έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως.<sup>32</sup>

**Πίνακας 1.** Μακροθρεπτικά συστατικά διαφόρων τύπων κετογόνου διατροφής. Ποσοστό % στο σύνολο των θερμίδων.

Σχέση μακροθρεπτικών ουσιών	Λίπος (%)	Πρωτεΐνη (%)	Υδατάνθρακες (%)
Κλασική κέτο (4:1)	90	6	4
Τροποποιημένη κέτο (3:1)	87	10	3
Τροποποιημένη κέτο (2:1)	82	12	6
Τροποποιημένη κέτο (1:1)	70	15	15
Λιπαρών MCT (1,9:1)	*50/21	19	10
LGIT (χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη) (2:3)	60	28	12
MAD (τροποποιημένη Atkins) (0,8:1)	65	29-32	3-6

\*50% MCT/21% LCT: MCT: Λιπαρά μέσης αλυσίδας, LCT: Λιπαρά μακράς αλυσίδας

Σε μια μικρή μελέτη, η βαθμολογία στην ενιαία κλίμακα αξιολόγησης της νόσου Parkinson βελτιώθηκε και στους 5 ασθενείς που ήταν σε ΚΤΔ για 28 ημέρες.<sup>33</sup> Σε μια άλλη πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, 44 ασθενείς συμμετείχαν σε παρέμβαση διατροφής 8 εβδομάδων, ακολουθώντας υποθερμιδική δίαιτα 1.750 θερμίδων, είτε χαμηλή σε λιπαρά είτε ΚΤΔ. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων, αλλά η ομάδα που ακολούθησε την ΚΤΔ παρουσίασε σημαντική βελτίωση στα μη κινητικά συμπτώματα.<sup>34</sup>

Σε άλλη διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με νόσο Alzheimer δείχθηκε ότι η αύξηση των κετονών στο αίμα βελτίωσε σημαντικά τη βαθμολογία της γνωσιακής αξιολόγησης.<sup>35</sup> Σε μελέτη σε ποντίκια, η αύξηση των κετονών συνδυάστηκε με την είσοδο του αμυλοειδούς-β στους νευρώνες, με μείωση της συσσώρευσής του και με βελτίωση της ικανότητας μάθησης και μνήμης.<sup>36</sup> Η βελτίωση, όπως δείχνουν και πρόσφατες μελέτες, είναι σημαντική, αλλά διαρκεί όσο υπάρχει αυξημένη κυκλοφορία κετονών.<sup>37</sup>

Μια άλλη πτυχή του θέματος αφορά στις νεοπλασίες. Ο μεταβολισμός των καρκινικών κυττάρων παρουσιάζει ιδιαιτερότητες και στηρίζεται κατά βάση στην αερόβια γλυκόλυση (φαινόμενο Warburg).<sup>38</sup> Η ΚΤΔ ελαχιστοποιεί την παροχή γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα και φαίνεται ότι έτσι ανοίγει ένας νέος συμπληρωματικός αλλά ίσως σημαντικός δρόμος στη θεραπευτική του καρκίνου,<sup>39</sup> με την έννοια ενός συμπληρώματος στις κλασικές θεραπείες, σε ορισμένους τύπους καρκίνου των οποίων η επιβίωση και η ανάπτυξη εξαρτάται από τη γλυκόλυση,<sup>40</sup> όπως το κακόηθες γλοίωμα.<sup>41</sup>

Το ευρύ πλαίσιο των δυνητικών κλινικών εφαρμογών περιλαμβάνει επίσης τον αυτισμό. Ειδικότερα, σε μια πιλοτική μελέτη 6 μηνών σε αυτιστικά παιδιά υπήρξε βελτίωση κατά 60% στην αυτιστική συμπεριφορά στην κλίμακα αξιολόγησης του αυτισμού. Όμως, μόνο τα μισά παιδιά ολοκλήρωσαν τη μελέτη λόγω δυσανεξίας στην εφαρμογή της.<sup>42</sup> Σημαντικές ανασκοπήσεις και μελέτες δείχνουν επίσης πιθανό όφελος σε νόσο του κινητικού νευρώνα, νευροτραύμα, εγκεφαλικές κακώσεις, σκλήρυνση κατά πλάκας και ημικρανία.<sup>20,43</sup>

#### 4.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες-αντενδείξεις

Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν στο γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν έμετο, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή δυσφορία, έλλειψη ενέργειας ή και πείνα τις πρώτες ημέρες. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί κεφαλαλγία, διάρροια, πόνος στην πλάτη. Υποπρωτεϊναιμία ενδέχεται να εμφανιστεί στην περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης

πρωτεΐνης, καθώς επίσης αύξηση χοληστερόλης (στο 2,6%) λόγω της υψηλής κατανάλωσης λίπους. Σπανιότερες είναι η κετοξέωση (σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1), η νεφρολιθίαση, η χολολιθίαση, η αφυδάτωση, η αύξηση των ηπατικών ενζύμων, η εντεροπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια πρωτεΐνης, η διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας, και ο αιφνίδιος θάνατος λόγω ανεπάρκειας σεληνίου.<sup>44,45</sup> Σε πειραματόζωα, η παρατεταμένη ΚΤΔ μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στην οστεοσύνθεση και σε αύξηση δεικτών φλεγμονής καθώς και ηπατική στεάτωση. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίζονται εύκολα ή και προλαμβάνονται. Η ασφαλής εφαρμογή του ΚΤΔ απαιτεί ιατρική παρακολούθηση, στοιχείο που έχει επισημανθεί στη βιβλιογραφία αρκετά έγκαιρα.<sup>46</sup>

Η ΚΤΔ δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις νόσων του μεταβολισμού των λιπιδίων, σε πορφυρία και σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.

#### 4.4. Κετογονικό διαιτολόγιο και απώλεια σωματικού βάρους

Η παχυσαρκία, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), είναι η πανδημία του 21ου αιώνα, με επιπτώσεις παγκοσμίως.<sup>47</sup> Η μέχρι σήμερα θεώρηση υποστηρίζει ότι η κατανάλωση μειωμένων λιπαρών είναι επωφελής. Σημειώνεται όμως πως παρ'ότι η κατανάλωση λίπους (αλλά και πρωτεϊνών) μειώθηκε στη διατροφή μεταξύ των ετών 1970 και 2000, η μέση κατά κεφαλή πρόσληψη θερμίδων αυξήθηκε, με παράλληλη αύξηση της κατανάλωσης υδατανθράκων.<sup>48</sup> Συνεπώς, η εν λόγω θεώρηση από μόνη της δεν φαίνεται να μπορεί να μειώσει το συνεχώς εξελισσόμενο φαινόμενο της παχυσαρκίας,<sup>49</sup> αλλά ούτε και να ελαττώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>50</sup> Η κατανάλωση πέραν ενός ορίου αναλογικά μεγάλων ποσών υδατανθράκων συνδέεται με αυξημένη συνολική θνητότητα, ενώ η κατανάλωση λιπών σύμφωνα με αρκετές, αλλά μη τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomized controlled trials), δεν φαίνεται να συνδέεται με την καρδιαγγειακή νόσο, εκτός του ότι η κατανάλωση κορεσμένων (ζωικών) λιπών φαίνεται να έχει αντίστροφη σχέση με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>51</sup> Τονίζεται όμως και πάλι ότι οι περισσότερες μελέτες αυτού του είδους είναι μελέτες παρατήρησης και όχι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, που είναι εξ ορισμού πολύ περισσότερο αξιόπιστες. Ποιο είναι το καλύτερο διαιτολόγιο για μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους; Προς το παρόν δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απάντηση. Επί πλέον, νέες φαρμακευτικές αγωγές<sup>52</sup> και στρατηγικές συμμόρφωσης<sup>53</sup> ερευνώνται στην προσπάθεια διαχείρισης του σοβαρότερου προβλήματος υγείας που έχει αντιμετωπίσει ποτέ ο πλανήτης.

Η χρήση ΚΤΔ διαιτών για τη μείωση του σωματικού βάρους χρονολογείται τουλάχιστον από το 1860, και προτείνεται ως θεραπεία επιλογής στο εγχειρίδιο του William Osler<sup>54</sup> στις αρχές του 1900. Τη δεκαετία του 1970, οι ΚΤΔ έγιναν ευρύτερα γνωστές μέσω της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων της ακραίας και μη ευρύτερα παραδεκτής διαίτας Atkins.<sup>55</sup> Εν τούτοις, κατά τα τελευταία 15 έτη, πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες και ανασκοπήσεις επιβεβαιώνουν τη σχετική ασφάλεια, αλλά και την καλή βραχυ- και μεσοπρόθεσμη αποτελεσματικότητά τους.<sup>56,57</sup>

Σε μια μετα-ανάλυση 13 τυχαίοποιημένων μελετών με διάρκεια παρακολούθησης 12 τουλάχιστον μηνών (1.415 ασθενείς), οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα άτομα που ακολούθησαν δίαιτες πολύ χαμηλών θερμίδων και χαμηλών υδατανθράκων (<50 g/ημέρα, δηλαδή κατά βάση λίαν ΚΤΔ) πέτυχαν μεσοπρόθεσμα σε σχέση με ισοενεργητικές δίαιτες χαμηλών λιπαρών αξιοσημείωτα μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους, σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης και των τριγλυκεριδίων, αύξηση της LDL-χοληστερόλης, καθώς και αύξηση της HDL-χοληστερόλης.<sup>58</sup> Παρεμφερή αποτελέσματα παρουσιάζονται και σε ορισμένες άλλες μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις, με στατιστικά σημαντική διαφορά στην απώλεια σωματικού βάρους στους 6 πρώτους μήνες, αλλά ισάξια ή και καλύτερη από τη χαμηλού λίπους δίαιτα στους 12 μήνες, τόσο στη μείωση του σωματικού βάρους όσο και των δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>59,60</sup> Επί πλέον, σύμφωνα με την επίσημη θέση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια Τροφίμων (EFSA), μια ΚΤΔ δίαιτα οδηγεί με ασφάλεια σε ταχεία απώλεια σωματικού βάρους.<sup>61</sup>

Οι μηχανισμοί της αποτελεσματικότητας των ΚΤΔ δεν είναι προς το παρόν πολύ καλά αποσαφηνισμένοι. Με βάση τα ερευνητικά δεδομένα φαίνεται ότι οι ΚΤΔ προκαλούν μείωση της πείνας μέσω μηχανισμών κορεσμού από τις πρωτεΐνες,<sup>62</sup> μέσω επίδρασης στις ορμόνες που ελέγχουν την όρεξη<sup>63</sup> και μέσω άμεσης δράσης των κετονικών σωμάτων.<sup>64</sup> Η αλλαγή της σχέσης ινσουλίνης/γλυκαγόνη που προκαλείται από τη μείωση της κατανάλωσης των υδατανθράκων αναστέλλει τη λιπογένεση και αυξάνει τη λιπόλυση με απ' ευθείας δράσεις στη λιποπρωτεϊνική και στην ορμονοευαίσθητη λιπάση.<sup>5</sup> Η καλύτερη ενεργειακή απόδοση των ΚΤΔ επιβεβαιώνεται από τη μείωση του αναπνευστικού πηλίκου ηρεμίας μέχρι και κατά 30%.<sup>65</sup> Η μεγάλη μείωση της πρόσληψης των υδατανθράκων διατηρεί τον μηχανισμό της γλυκονεογένεσης σε συνεχή λειτουργία, προκειμένου να συμπληρώνονται τα 80–90 g γλυκόζης που είναι απαραίτητα ανά ημέρα για τα γλυκοζοεξαρτώμενα όργανα (ερυθρά αιμοσφαίρια, μυελός) και την κάλυψη του 25% των ενεργειακών αναγκών του κεντρικού νευρικού συστήματος.<sup>6</sup> Το ενεργειακό κόστος της λειτουργίας της γλυκονεογένεσης φθάνει έως και τις

600 θερμίδες ενεργειακής δαπάνης ανά ημέρα.<sup>66</sup> Εκτός αυτών, τα κετονικά σώματα και η γλυκαγόνη αυξάνουν τη θερμογένεση στον φαιό λιπώδη ιστό,<sup>67</sup> που φαίνεται να είναι ένας από τους μηχανισμούς διατήρησης του βασικού μεταβολικού ρυθμού, γεγονός που δεν συμβαίνει στις χαμηλού λίπους δίαιτες.<sup>68</sup> Επί πλέον, η ΚΤΔ διασφαλίζει καλύτερα τη σταθεροποίηση της απώλειας, γιατί μειώνει ελάχιστα την 24ωρη κατανάλωση ενέργειας, σε σχέση με τις χαμηλού λίπους δίαιτες, οι οποίες μπορεί να τη μειώσουν έως και 400 θερμίδες ανά ημέρα.<sup>69</sup> Η αρχική σημαντική μείωση του βάρους που επιτυγχάνουν οι ΚΤΔ στους πρώτους 6 μήνες φαίνεται ότι είναι κύριος καθοριστικός παράγοντας για την καλύτερη μακροπρόθεσμη σταθεροποίηση.<sup>70</sup>

Τα ανωτέρω υποδηλώνουν ότι η εφαρμογή ΚΤΔ σε ασθενείς με παχυσαρκία είναι περισσότερο επωφελής σε σχέση με άλλου τύπου δίαιτες. Ασφαλώς όμως προέχει η συνολική μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας. Πάντως τονίζεται ότι οι πολύ μακροχρόνιες και αυστηρές ΚΤΔ είναι απορριπτέες, επειδή δυνητικά θεωρούνται επικίνδυνες. Οι ΚΤΔ πρέπει να εφαρμόζονται για διάστημα λίγων μηνών. Στη συνέχεια συνιστάται η προοδευτική αύξηση της αναλογίας των υδατανθράκων έως τα επίπεδα του 45–60% του συνόλου των θερμίδων, όπως αναφέρεται από την EFSA<sup>71</sup> (σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται ότι το επίπεδο του 50% είναι το ασφαλέστερο για την υγεία<sup>72</sup>).

#### 4.5. Σακχαρώδης διαβήτης και μεταβολικό σύνδρομο-καρδιαγγειακή νόσος

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2 χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, ινσουλινοαντίσταση, σχετική υπερινσουλιναίμια και προοδευτική βλάβη και απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος.<sup>73</sup> Η φαρμακευτική αγωγή με εκκριταγωγά φάρμακα ή και ινσουλίνη στοχεύει στην αύξηση της κυκλοφορούσας ινσουλίνης, γεγονός που επιδεινώνει την ινσουλινοαντίσταση και οδηγεί σε αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.<sup>74,75</sup> Η έγκαιρη εφαρμογή μιας λελογισμένης υποθερμιδικής ΚΤΔ αλλάζει δραστικά την υπεργλυκαιμία και την ινσουλινοαντίσταση, με εμφανή αποτελέσματα από την πρώτη εβδομάδα εφαρμογής της.<sup>76</sup>

Η λιπώδης διήθηση του ήπατος που συχνά συνοδεύει τον ΣΔ τύπου 2 είναι τεκμηριωμένα συνδεδεμένη με την αύξηση της ινσουλινοαντίστασης, με αποτέλεσμα τη μη ελεγχόμενη καταστολή της γλυκονεογένεσης από την ινσουλίνη, την αύξηση της γλυκαιμίας και της ινσουλιναίμιας, την αύξηση του φορτίου εργασίας των β-κυττάρων και, τελικά, τη σταδιακή απόπτωσή τους, την αύξηση της *de novo* λιπογένεσης, η οποία επιτείνει τη λιπώδη διήθηση στο ήπαρ και στο πάγκρεας. Η σχέση αυξημένης πρόσληψης τροφής/ινσουλινοαντίσταση, λιπώδους διήθησης και ΣΔ περιγρά-

φονται διεξοδικά στη βιβλιογραφία.<sup>73</sup> Εντός 8 εβδομάδων εφαρμογής μιας αυστηρής υποθερμιδικής διαίτας πολύ χαμηλών υδατανθράκων παρατηρείται πλήρης υποστροφή της λιπώδους διήθησης στο ήπαρ και στο πάγκρεας. Αυτό οδηγεί σε μεγάλη βελτίωση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης, αλλά και της συνολικής διαθεσιμότητάς της, ενώ η άμεση μείωση της ινσουλινοαντίστασης παύει την ανεξέλεγκτη γλυκονεογένεση στο ήπαρ.<sup>77</sup>

Πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν τη σημαντική αξία της ΚΤΔ στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2<sup>78-82</sup> ως προς τη βελτίωση της γλυκαιμίας και της ινσουλινοαντίστασης<sup>76</sup> με ασφάλεια, και σαφή υπεροχή στην αποτελεσματικότητα, σε σχέση με τις διαίτες χαμηλών λιπαρών.<sup>58,83,84</sup> Ορισμένοι μάλιστα συγγραφείς προτείνουν τη χρήση της ΚΤΔ ως πρώτη θεραπευτική γραμμή αντιμετώπισης για τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.<sup>78</sup> Οι ίδιοι ερευνητές τονίζουν τη σημασία του περιορισμού των υδατανθράκων στη μείωση της υπεργλυκαιμίας, της HbA<sub>1c</sub> και των τριγλυκεριδίων, καθώς και στην αύξηση της HDL-χοληστερόλης, αλλά και τη μείωση ή και την πλήρη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.<sup>78</sup>

Μια ενδιαφέρουσα κλινική μελέτη<sup>85</sup> που εκπονήθηκε στα Διαβητολογικά Κέντρα του «Τζάνειου» και του «Λαϊκού» Νοσοκομείου στην Αθήνα συμπεριέλαβε 79 διαβητικούς ασθενείς, ηλικίας 18–65 ετών, με διάγνωση ΣΔ τύπου 2 >1 έτος και HbA<sub>1c</sub> >6,5%. Σαράντα ασθενείς εντάχθηκαν σε υποθερμιδική δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (LGID) και 39 εντάχθηκαν σε χαμηλών θερμίδων ΚΤΔ για 8 εβδομάδες και στη συνέχεια για 14 εβδομάδες σε δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου, σταδιακά αυξανόμενου σε τέσσερα στάδια έως την επίτευξη ισοενεργητικής μεσογειακού τύπου διατροφής. Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα της ΚΤΔ σε σχέση με τη μείωση του σωματικού βάρους (kg) (από 131,28±12,70 σε 100,93±13,42, p<0,001), αλλά μη σημαντική στην ομάδα LGID (από 126,66±9,34 σε 114,60±7,79, p=0,186). Επίσης, μόνο στην ομάδα ΚΤΔ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της λιπώδους μάζας του σώματος (kg) (από 47,41±11,35 σε 34,70±10,40, p<0,001), όπως επίσης της ολικής χοληστερόλης (p=0,001), των τριγλυκεριδίων (p=0,014), της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (p=0,041), καθώς και σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης (p=0,036), ενώ η τιμή της LDL-χοληστερόλης δεν είχε σημαντική μεταβολή. Οι αλλαγές ήταν εμφανείς στην ομάδα της ΚΤΔ ήδη από την 9η εβδομάδα εφαρμογής της διαίτας. Το 96,7% των ασθενών της ομάδας ΚΤΔ μείωσαν ή και διέκοψαν τα αντιδιαβητικά δισκία, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα LGID ήταν 46,8%. Στην ομάδα της ΚΤΔ μειώθηκαν σημαντικά οι μονάδες ινσουλίνης (από 60±32 σε 28±12 IU/ημέρα, p=0,022). Συμπερασματικά, η 8 εβδομάδων εφαρμογή της πολύ χαμηλών θερμίδων, επαρκών

πρωτεϊνών, κετογόνου διαίτας ακολουθούμενη από μια σταδιακά αυξανόμενου γλυκαιμικού φορτίου διατροφή έως την τελική εφαρμογή μιας μεσογειακού τύπου διαίτας, αποτελεί πολύ καλή επιλογή με περισσότερα μεταβολικά οφέλη για τους παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς σε σχέση με την εφαρμογή σε αυτούς της μειωμένων θερμίδων μεσογειακής χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη διατροφής.

Η έννοια της μερικής ύφεσης ή και της υποστροφής του ΣΔ ορίστηκε με ακρίβεια το 2009.<sup>86</sup> Σήμερα, η έννοια είναι στο προσκήνιο όσο ποτέ άλλοτε, έχοντας ως βάση την επιθετική απώλεια σωματικού βάρους με χρήση διαιτολογίων πολύ χαμηλών θερμίδων και υδατανθράκων. Έχει μάλιστα δείχθει ότι όσο νωρίτερα γίνει η διατροφική παρέμβαση τόσο καλύτερα φαίνεται να είναι τα αποτελέσματα.<sup>87</sup>

Σ' ό,τι αφορά ειδικότερα στον ΣΔ τύπου 1, αναφέρεται μια πρόσφατη μελέτη σε 147 ασθενείς που ακολούθησαν ΚΤΔ με πρόσληψη 36±15 g υδατανθράκων/ημέρα, για 2,2±3,9 έτη. Τα αποτελέσματα της ρύθμισης του σακχάρου χαρακτηρίστηκαν ως «εξαιρετικά», με HbA<sub>1c</sub> 5,67±0,66%, με πολύ χαμηλές ανεπιθύμητες ενέργειες (1% νοσηλείες για κετοξέωση και 1% για υπογλυκαιμία, αντίστοιχα).<sup>88</sup> Παρ' όλο που οι ενδείξεις είναι πολλά υποσχόμενες, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες προς το παρόν οι οποίες εξετάζουν τη χρήση ΚΤΔ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, ενώ περαιτέρω μελέτες κρίνονται απαραίτητες.<sup>89</sup>

Ο διαβήτης τύπου 2 και το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣΝ) συχνά συνυπάρχουν στους ίδιους ασθενείς. Το ΜΣΝ ορίζεται ως η ύπαρξη τριών τουλάχιστον από τα παρακάτω: αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη HDL-χοληστερόλη, αυξημένο σάκχαρο νηστείας, υπέρταση και αυξημένη περιμετρος μέσης. Η ύπαρξη ΜΣΝ συνεπάγεται διπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ.<sup>90</sup> Η ΚΤΔ φαίνεται να επιδρά πιο σημαντικά από τη χαμηλού λίπους δίαιτα και στις πέντε παραμέτρους του ΜΣΝ, επιτυγχάνοντας δραστική μείωση της μεταγευματικής τριγλυκεριδαίμιας, αύξηση της HDL-χοληστερόλης, μείωση του σπλαγχνικού λίπους, της αρτηριακής πίεσης και της γλυκαιμίας.<sup>91</sup> Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη 12 εβδομάδων 40 υπέρβαρα άτομα με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία ακολούθησαν είτε ένα πολύ χαμηλών υδατανθράκων διαιτολόγιο (υδατάνθρακες %: λίπος %: πρωτεΐνη %=12:59:28) είτε δίαιτα χαμηλών λιπαρών (56:24:20), αντίστοιχα. Αποδείχθηκε ότι τα άτομα που ακολούθησαν τη δίαιτα εξαιρετικά χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες εμφάνισαν μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων των τριγλυκεριδίων νηστείας και μεγαλύτερη αύξηση της HDL-χοληστερόλης, με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται στις γυναίκες.<sup>91</sup>

Η αυξημένη πρόσληψη επεξεργασμένων υδατανθράκων, καθώς και η κυκλοφορία τους σε αυξημένα επίπεδα

στον οργανισμό σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται άμεσα με αυξημένη παραγωγή του υποτύπου των μικρών πυκνών LDL-χοληστερόλης, οι οποίες ως γνωστό σχετίζονται με αυξημένη αθηρογένεση και καρδιαγγειακή νόσο.<sup>92</sup> Παρ' όλο που οι ΚΤΔ περιέχουν πολλά λίπη, δηλαδή έναν παράγοντα που θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αυξάνει την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, εν τούτοις οι μελέτες δείχνουν ότι αυτό τελικά δεν φαίνεται να ισχύει. Αντίστροφα, η εφαρμογή ΚΤΔ επί ένα έτος συνεπάγεται ρύθμιση του ΣΔ αλλά και σημαντική μείωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιοπάθεια.<sup>93</sup> Επί πλέον, η ΚΤΔ φαίνεται να μην επηρεάζει ή και να αυξάνει την LDL. Είναι όμως σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι αυτού του τύπου οι δίαιτες προκαλούν αύξηση των μεγάλων σωματιδίων της LDL-χοληστερόλης, που ως γνωστόν έχουν μειωμένη επίπτωση στην αθηρωμάτωση σε σχέση με τα μικρά σωματίδια LDL.<sup>94</sup>

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης (SGLT2) έχουν δείξει καρδιαγγειακό όφελος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, επάγοντας μια μεταβολική αλλαγή στην αύξηση της χρήσης λιπιδίων αντί γλυκόζης. Οι αναστολείς SGLT2 αυξάνουν την παραγωγή κετονικών σωμάτων στο ήπαρ, αυξάνοντας τα επίπεδα της γλυκαγόνης και μειώνοντας την ινσουλίνη. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς ο οποίος σχετίζεται με τα εξαιρετικά καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που θεραπεύονται με αναστολείς SGLT2 είναι η ήπια κέτωση, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ευαισθησίας στην περιφερική ινσουλίνη, τη μείωση της υπερινσουλιναιμίας και τη μείωση της έκκρισης της ενδογενούς ινσουλίνης. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που λαμβάνουν αναστολείς SGLT2 έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης, σε περίπτωση κατά την οποία ακολουθούν χαμηλής περιεκτικότητας δίαιτα σε υδατάνθρακες. Ως εκ τούτου, η εφαρμογή ΚΤΔ αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν τα συγκεκριμένα φάρμακα.<sup>95</sup>

Μια άλλη ενδιαφέρουσα πτυχή είναι ότι τα κετονικά σώματα έχουν χαρακτηριστεί ως «σούπερ καύσιμα». Ειδικότερα, η ολική καύση 100 g ακετοξικού ή υδροξυβουτυρικού συνεπάγεται την παραγωγή 9.400 g και 10.500 g ATP, αντίστοιχα, ενώ 100 g γλυκόζης μόνο 8.700 g ATP. Σε πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια φαίνεται ότι ο καρδιακός μυς, σε περιπτώσεις υπερτροφικής καρδιακής ανεπάρκειας, μετατοπίζει την ενεργειακή του ομοιοστασία στα κετονικά σώματα, εύρημα το οποίο ανοίγει νέες ερευνητικές προοπτικές.<sup>96</sup>

#### 4.6. Άλλες αναδυόμενες δράσεις

Στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η μείωση της ινσουλिनαιμίας/υπερινσουλιναιμίας που επιτυγ-

χάνεται με την ΚΤΔ έχει κομβικό ρόλο στη μείωση της υπερανδρογοναιμίας, στην αποκατάσταση της ωορρηξίας, στη βελτίωση της συμπτωματολογίας του συνδρόμου και πιθανόν στη βελτίωση της γονιμότητας.<sup>97,98</sup>

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της ΚΤΔ ερευνώνται και στον αθλητισμό. Το μεταβολικό πλεονέκτημα της αποδοτικότερης παραγωγής ενέργειας όταν το σώμα χρησιμοποιεί λίπος ενδεχομένως να είναι επωφελές στην αντοχή αλλά και στην επίδοση των ατόμων που αθλούνται συστηματικά. Σε πρόσφατη μελέτη, η χρήση ΚΤΔ αύξησε σημαντικά (+0,8 watt/kg) τη μέγιστη ισχύ σε δοκιμασία sprint, βελτίωσε τη σύνθεση του σώματος των αθλητών, καθώς και την οξείδωση του λίπους κατά τη διάρκεια της άσκησης.<sup>99</sup> Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να αποδειχθεί αν πρέπει να συστήνεται η χρήση τους σε άτομα που αθλούνται.

Αν και ακόμη οι μελέτες είναι λίγες και περιορίζονται σε πειραματόζωα, μια μελέτη σε ποντίκια έδειξε ότι η ΚΤΔ βελτίωσε τη μνήμη στη χρονική περίοδο της γήρανσης, επιδεικνύοντας προστατευτικά αποτελέσματα στη λειτουργία του εγκεφάλου, στην υγεία και στην παράταση της επιβίωσης. Η ΚΤΔ φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντιγήρανση και στη μακροζωία, δεδομένου ότι αυτή μειώνει την ινσουλιναιμία και αυξάνει τον μεταγραφικό παράγοντα PPAR-α, έναν από τους κύριους ρυθμιστές του οργανισμού για τον αποτελεσματικότερο μεταβολισμό του λίπους.<sup>100</sup>

Η ΚΤΔ βελτιώνει αρκετούς δείκτες φλεγμονής, και έμμεσα ελαττώνει τον ινσουλινοτροπικό παράγοντα-1 (IGF-1) λόγω της μείωσης της ινσουλίνης. Ο IGF-1 διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη σοβαρότητα και στην εξέλιξη της σοβαρής ακμής.<sup>101</sup>

Η σημαντική αρχική απώλεια σωματικού βάρους που μπορεί να επιτευχθεί με την ΚΤΔ δείχνει αξιοσημείωτη βελτίωση στην άπνοια ύπνου σε διάστημα 9 εβδομάδων, η οποία διατηρείται μακροπρόθεσμα και τουλάχιστον για 12 μήνες. Σε μελέτη που συμμετείχαν 63 ασθενείς, οι οποίοι ακολούθησαν πολύ χαμηλών θερμίδων ΚΤΔ για 9 εβδομάδες, το 48% των ασθενών δεν χρειάζονταν συνεχόμενη υποστήριξη με CPAP (continuous positive airway pressure) μετά ένα έτος, ενώ στο 10% των ασθενών παρατηρήθηκε πλήρης υποστροφή της άπνοιας. Αυτοί που έχασαν περισσότερο σωματικό βάρος, ή είχαν πιο σοβαρή άπνοια στην έναρξη, ωφελήθηκαν περισσότερο.<sup>102</sup>

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εφαρμογή ΚΤΔ είναι δυναμικά χρήσιμη σε διάφορες καταστάσεις. Σε αυτές κατ' αρχάς περιλαμβάνεται η διατροφική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, όπου σύμφωνα



με ορισμένες μελέτες βμηνής ή και μεγαλύτερης διάρκειας οι ΚΓΔ υπερέχουν των χαμηλού λίπους διαιτών ως προς την απώλεια σωματικού βάρους. Ασφαλώς απαιτούνται και άλλες μεγάλης διάρκειας μελέτες για να αποσαφηνιστεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους.

Σ' ό,τι αφορά στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στον προδιαβήτη, φαίνεται, με βάση παρατηρήσεις διάρκειας ενός έτους, ότι ο περιορισμός της πρόσληψης υδατανθράκων που μοιραία οδηγεί σε σχετική αύξηση της πρόσληψης λίπους συνδυάζεται με μείωση της γλυκαιμίας, της ινσουλινοαντίστασης και σε βελτίωση της συνοδού δυσλιπιδαιμίας. Βέβαια υπάρχουν σχετικοί περιορισμοί, όπως η εγκυμοσύνη ή η θεραπεία με SGLT2.

Εκτός των πιο πάνω δυνητικών ενδείξεων υπάρχουν και άλλες που αφορούν σε ορισμένες ανθεκτικές στα αντιεπιληπτικά φάρμακα καταστάσεις επιληψίας, καθώς και άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Ομοίως, οι εν λόγω δίαιτες ενδέχεται να είναι ωφέλιμες σε περιπτώσεις πολυκυστικών ωοθηκών, σε μερικούς τύπους καρκίνων συμπληρωματικά με την κλασική θεραπεία, καθώς και σε δερματολογικές παθήσεις.

Οι ασθενείς στους οποίους θα συστηθεί η ΚΓΔ πρέπει να επιλέγονται με προσοχή και να παρακολουθούνται στενά για την αποφυγή τυχόν ανεπιθύμητων συμβαμάτων, αλλά και για την ενδεχόμενη ανάγκη τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής, όπως π.χ. με τη χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων.

## ABSTRACT

### Ketogenic diets: History, physiology, current perspectives

D. VLACHOS,<sup>1</sup> N. KATSILAMBROS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>General Practitioner, Athens, <sup>2</sup>First Department of Propedeutic Medicine, "Laiko" University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, "Christeas Hall" Research Laboratory, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(5):611–622*

Ketogenic diets were used initially in the 1920s for the treatment of epilepsy. Today they are used in cases where the drug treatment of epilepsy has failed. Ketogenic diets also constitute one of the most widely studied strategies for weight loss in recent years. In spite of constant recommendations of healthcare organizations about the importance of weight control, the results in the overweight population are disappointing. Many studies confirm ketogenesis as a nutritional approach which has a solid physiological and biochemical basis and can induce effective weight loss, along with improvement in several cardiovascular risk parameters, although there is considerable doubt about the long-term use of ketogenic diets. Recent evidence has been provided that ketogenic diets may be used as a supplementary/additional therapeutic measure in various different pathological conditions, including diabetes mellitus (DM), metabolic syndrome, polycystic ovarian syndrome, and certain neurological conditions. This review revises the mechanisms of post-starvation ketosis, and provides some historical data on ketogenic diets and analyzes their major fields of application in clinical practice.

**Key words:** Diabetes mellitus, Ketogenic diet, Metabolic syndrome, Therapeutic effects, Weight management

## Βιβλιογραφία

1. RANDLE PJ, GARLAND PB, HALES CN, NEWSHOLME EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963, i:785–789
2. WILDER RM. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921, 2:307–308
3. WHELESS JW. History and origin of the ketogenic diet. In: Stafstrom CE, Rho JM (eds) *Epilepsy and the ketogenic diet*. Humana Press, Totowa, NJ, 2004:31–50
4. KOSSOFF EH, MCGROGAN JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005, 46:280–289
5. BROCKMAN RP. Roles for insulin and glucagon in the development of ruminant ketosis – a review. *Can Vet J* 1979, 20:121–126
6. CAHILL GF Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006, 26:1–22
7. HALESTRAP AP. The monocarboxylate transporter family – structure and functional characterization. *IUBMB Life* 2012, 64:1–9
8. KALAPOUS MP. On the mammalian acetone metabolism: From chemistry to clinical implications. *Biochim Biophys Acta* 2003, 1621:122–139
9. OWEN OE, FELIG P, MORGAN AP, WAHREN J, CAHILL GF. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest*

- 1969, 48:574–583
10. BALASSE EO, FÉRY F. Ketone body production and disposal: Effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev* 1989, 5:247–270
  11. OWEN OE. Ketone bodies as a fuel for the brain during starvation. *Biochem Mol Biol Educ* 2005, 33:246–251
  12. JOHNSON RH, WALTON JL, KREBS HA, WILLIAMSON DH. Post-exercise ketosis. *Lancet* 1969, 2:1383–1385
  13. ROBINSON AM, WILLIAMSON DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev* 1980, 60:143–187
  14. SCHWARTZ RH, EATON J, BOWER BD, AYNLEY-GREEN A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: Short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989, 31:145–151
  15. BARAÑANO KW, HARTMAN AL. The ketogenic diet: Uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol* 2008, 10:410–419
  16. CAI QY, ZHOU ZJ, LUO R, GAN J, LI SP, MU DZ ET AL. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: A systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr* 2017, 13:528–536
  17. REZAEI S, ABDURAHMAN AA, SAGHAZADEH A, BADV RS, 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* 2017:1–18
  18. LEFEVRE F, ARONSON N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000, 105:E46
  19. MARTIN K, JACKSON CF, LEVY RG, COOPER PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 2:CD001903
  20. STAFSTROM CE, RHO JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol* 2012, 3:59
  21. KORFF C, LAUX L, KELLEY K, GOLDSTEIN J, KOH S, NORDLI DR Jr. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): A retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007, 22:185–194
  22. LAUX LC, DEVONSHIRE KA, KELLEY KR, GOLDSTEIN J, NORDLI DR Jr. Efficacy of the ketogenic diet in myoclonic epilepsy of Doose. *Epilepsia* 2004, 45(Suppl 7):251
  23. KLEPPER J, SCHEFFER H, LEIENDECKER B, GERTSEN E, BINDER S, LEFERINK M ET AL. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: A 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics* 2005, 36:302–308
  24. PATEL A, PYZIK PL, TURNER Z, RUBENSTEIN JE, KOSSOFF EH. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia* 2010, 51:1277–1282
  25. BOISON D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol* 2017, 30:187–192
  26. DANIAL NN, HARTMAN AL, STAFSTROM CE, THIO LL. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms. *J Child Neurol* 2013, 28:1027–1033
  27. SIMEONE TA, SIMEONE KA, STAFSTROM CE, RHO JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? *Neuropharmacology* 2018, 133:233–241
  28. OLSON CA, VUONG HE, YANO JM, LIANG QY, NUSBAUM DJ, HSIAO EY. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell* 2018, 173:1728–1741.e13
  29. HUTTENLOCHER PR, WILBOURN AJ, SIGNORE JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971, 21:1097–1103
  30. REZAEI S, HARSINI S, KAVOOSI M, BADV RS, MAHMOUDI M. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: A systematic review. *Acta Neurol Belg* 2018, 118:339–349
  31. McDONALD TJW, CERVENKA MC. Ketogenic diets for adult neurological disorders. *Neurotherapeutics* 2018, 15:1018–1031
  32. KOPPEL SJ, SWERDLOW RH. Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. *Neurochem Int* 2018, 117:114–125
  33. VANITALLIE TB, NONAS C, DI ROCCO A, BOYAR K, HYAMS K, HEYMSFIELD SB. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: A feasibility study. *Neurology* 2005, 64:728–730
  34. PHILLIPS MCL, MURTAGH DKJ, GILBERTSON LJ, ASZTELY FJS, LYNCH CDP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord* 2018, 33:1306–1314
  35. HENDERSON ST, VOGEL JL, BARR LJ, GARVIN F, JONES JJ, COSTANTINI LC. 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)* 2009, 6:31
  36. YIN JX, MAALOUF M, HAN P, ZHAO M, GAO M, DHARSHAUN T ET AL. Ketones block amyloid entry and improve cognition in an Alzheimer's model. *Neurobiol Aging* 2016, 39:25–37
  37. TAYLOR MK, SULLIVAN DK, MAHNKEN JD, BURNS JM, SWERDLOW RH. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)* 2017, 4:28–36
  38. WARBURGO. On the origin of cancer cells. *Science* 1956, 123:309–314
  39. ALLEN BG, BHATIA SK, ANDERSON CM, EICHENBERGER-GILMORE JM, SIBENALLER ZA, MAPUSKAR KA ET AL. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol* 2014, 2:963–970
  40. MACIAS C, SHARPE T. Assessing the role of the ketogenic diet as a metabolic therapy in cancer: Is it evidence based? *Whole Foods Nutr Symp* 2017. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/317415645>
  41. WINTER SF, LOEBEL F, DIETRICH J. Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017, 112:41–58
  42. EVANGELIOU A, VLACHONIKOLIS I, MIHAILIDOU H, SPILIOTI M, SKARPALEZOU A, MAKARONAS N ET AL. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: Pilot study. *J Child Neurol* 2003, 18:113–118
  43. BARBANTI P, FOFIL L, AURILIA C, EGEO G, CAPRIO M. Ketogenic diet in migraine: Rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci* 2017, 38(Suppl 1):111–115
  44. BANK IM, SHEMIE SD, ROSENBLATT B, BERNARD C, MACKIE AS. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pe-*

- diatr Neurol* 2008, 39:429–431
45. FREEMAN J, VEGGIOTTI P, LANZI G, TAGLIABUE A, PERUCCA E; INSTITUTE OF NEUROLOGY IRCCS C. MONDINO FOUNDATION. The ketogenic diet: From molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res* 2006, 68:145–180
  46. LOCKE TJ 3rd. Need for medical supervision with very-low-calorie diets. *Arch Intern Med* 1984, 144:2431–2432
  47. HRUBY A, HU FB. The epidemiology of obesity: A big picture. *Pharmacoeconomics* 2015, 33:673–689
  48. AUSTIN GL, OGDEN LG, HILL JO. Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971–2006. *Am J Clin Nutr* 2011, 93:836–843
  49. NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016, 387:1377–1396
  50. HOWARD BV, VAN HORN L, HSIA J, MANSON JE, STEFANICK ML, WASERTHEIL-SMOLLER S ET AL. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006, 295:655–666
  51. DEHGHAN M, MENTE A, ZHANG X, SWAMINATHAN S, LI W, MOHAN V ET AL. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet* 2017, 390:2050–2062
  52. BONAMICHI BDSF, PARENTE BE, DOS SANTOS BR, BELTZHOVER R, LEE J, ALLES JEN. The challenge of obesity treatment: A review of approved drugs and new therapeutic targets. *J Obes Eat Disord* 2018, 4:2
  53. GIBSON AA, SAINSBURY A. Strategies to improve adherence to dietary weight loss interventions in research and real-world settings. *Behav Sci (Basel)* 2017, 7:E44
  54. OSLER W. *The principles and practice of medicine, designed for the use of practitioners and students of medicine*. 7th ed. Appleton, New York, 1909:1058–1066
  55. ANONYMOUS. A critique of low-carbohydrate ketogenic weight reduction regimens: A review of Dr Atkins' diet revolution. *JAMA* 1973, 224:1415–1419
  56. PAOLI A. Ketogenic diet for obesity: Friend or foe? *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11:2092–2107
  57. ABBASI J. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. *JAMA* 2018, 319:215–217
  58. 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, 110:1178–1187
  59. SACKNER-BERNSTEIN J, KANTER D, KAUL S. Dietary intervention for overweight and obese adults: Comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. A meta-analysis. *PLoS One* 2015, 10:e0139817
  60. HESSION M, ROLLAND C, KULKARNI U, WISE A, BROOM J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009, 10:36–50
  61. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, NUTRITION AND ALLERGIES (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to very low calorie diets (VLCDs) and reduction in body weight (ID 1410), reduction in the sense of hunger (ID 1411), reduction in body fat mass while maintaining lean body mass (ID 1412), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 1414), and maintenance of normal blood lipid profile (1421) pursuant to article 13(1) of Regulation (EC) no 1924/2006: Very low calorie diet (VLCD) related health claims. *EFSA J* 2011, 9:2271
  62. VELDHORST M, SMEETS A, SOENEN S, HOCHSTENBACH-WAELEN A, HURSEL R, DIEPVEN K ET AL. Protein-induced satiety: Effects and mechanisms of different proteins. *Physiol Behav* 2008, 94:300–307
  63. SUMITHRAN P, PRENDERGAST LA, DELBRIDGE E, PURCELL K, SHULKES A, KRICKETOS A ET AL. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr* 2013, 67:759–764
  64. JOHNSTONE AM, HORGAN GW, MURISON SD, BREMNER DM, LOBLEY GE. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:44–55
  65. SCHUTZ Y, RAVUSSIN E. Respiratory quotients lower than 0.70 in ketogenic diets. *Am J Clin Nutr* 1980, 33:1317–1319
  66. FINE EJ, FEINMAN RD. Thermodynamics of weight loss diets. *Nutr Metab (Lond)* 2004, 1:15
  67. SRIVASTAVA S, KASHIWAYA Y, KING MT, BAXA U, TAM J, NIU G ET AL. Mitochondrial biogenesis and increased uncoupling protein 1 in brown adipose tissue of mice fed a ketone ester diet. *FASEB J* 2012, 26:2351–2362
  68. GOMEZ-ARBELAEZ D, CRUJEIRAS AB, CASTRO AI, MARTINEZ-OLMOS MA, CANTON A, ORDOÑEZ-MAYAN L ET AL. Resting metabolic rate of obese patients under very low calorie ketogenic diet. *Nutr Metab (Lond)* 2018, 15:18
  69. EBBELING CB, SWAIN JF, FELDMAN HA, WONG WW, HACHEY DL, GARCIA-LAGO E ET AL. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA* 2012, 307:2627–2634
  70. GREENBERG I, STAMPFER MJ, SCHWARZFUCHS D, SHAI I, DIRECT GROUP. Adherence and success in long-term weight loss diets: The dietary intervention randomized controlled trial (DIRECT). *J Am Coll Nutr* 2009, 28:159–168
  71. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Dietary reference values for nutrients. Summary report. *EFSA Support Publ* 2017, 14:e15121E
  72. SEIDELMANN SB, CLAGGETT B, CHENG S, HENGLIN M, SHAH A, STEFFEN LM ET AL. Dietary carbohydrate intake and mortality: A prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018, 3:e419–e428
  73. TAYLOR R. Pathogenesis of type 2 diabetes: Tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 2008, 51:1781–1789
  74. DESPRÉS JP, LAMARCHE B, MAURIÈGE P, CANTIN B, DAGENAIS GR, MOORJANI S ET AL. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996, 334:952–958
  75. YIP J, FACCHINI FS, REAVEN GM. Resistance to insulin-mediated

- glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:2773–2776
76. BODEN G, SARGRAD K, HOMKO C, MOZZOLI M, STEIN TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005, 142:403–411
  77. LIM EL, HOLLINGSWORTH KG, ARIBISALA BS, CHEN MJ, MATHERS JC, TAYLOR R. Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011, 54:2506–2514
  78. FEINMAN RD, POGOZELSKI WK, ASTRUP A, BERNSTEIN RK, FINE EJ, WESTMAN EC ET AL. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition* 2015, 31:1–13
  79. 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, 2:34
  80. ACCURSO A, BERNSTEIN RK, DAHLQVIST A, DRAZNIN B, FEINMAN RD, FINE EJ ET AL. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)* 2008, 5:9
  81. KHAZRAI YM, DEFEUDIS G, POZZILLI P. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *Diabetes Metab Res Rev* 2014, 30(Suppl 1):24–33
  82. MAEKAWA S, KAWAHARA T, NOMURA R, MURASE T, ANN Y, OEHOLM M ET AL. Retrospective study on the efficacy of a low-carbohydrate diet for impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014, 7:195–201
  83. SHAI I, SCHWARZFUCHS D, HENKIN Y, SHAHAR DR, WITKOW S, GREENBERG I ET AL. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008, 359:229–241
  84. GODAY A, BELLIDO D, SAJOUX I, CRUJEIRAS AB, BURGUERA B, GARCÍA-LUNA PP ET AL. 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* 2016, 6:e230
  85. VLACHOS D, GANOTOPOULOU A, STATHI C, KOUTSOVASILIS A, DIAKOU-MOPOULOU E, DOULGERAKIS D ET AL. A low-carbohydrate protein sparing modified fast diet compared with a low glycemic index reduced calorie diet in obese type 2 diabetic patients. EASD, Lisbon, 2011 (abstract A-11-2443)
  86. BUSE JB, CAPRIO S, CEFALU WT, CERIELLO A, DEL PRATO S, INZUCCHISE ET AL. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009, 32:2133–2135
  87. LEAN ME, LESLIE WS, BARNES AC, BROSNAHAN N, THOM G, McCOMBIE L ET AL. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018, 391:541–551
  88. LENNERZ BS, BARTON A, BERNSTEIN RK, DIKEMAN RD, DIULUS C, HALLBERG S ET AL. Management of type 1 diabetes with a very low-carbohydrate diet. *Pediatrics* 2018, 141:e20173349
  89. TURTON JL, RAAB R, ROONEY KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One* 2018, 13:e0194987
  90. WILSON PW, D'AGOSTINO RB, PARISE H, SULLIVAN L, MEIGS JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005, 112:3066–3072
  91. VOLEK JS, PHINNEY SD, FORSYTHE CE, QUANN EE, WOOD RJ, PUGLISI MJ ET AL. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009, 44:297–309
  92. GERBER PA, BERNEIS K. Regulation of low-density lipoprotein subfractions by carbohydrates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012, 15:381–385
  93. BHANPURI NH, HALLBERG SJ, WILLIAMS PT, MCKENZIE AL, BALLARD KD, CAMPBELL WW ET AL. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: An open label, non-randomized, controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2018, 17:56
  94. VOLEK JS, SHARMAN MJ, FORSYTHE CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr* 2005, 135:1339–1342
  95. KALRA S, JAIN A, VED J, UNNIKRISHNAN AG. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab* 2016, 20:725–729
  96. AUBERT G, MARTIN OJ, HORTON JL, LAI L, VEGA RB, LEONE TC ET AL. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation* 2016, 133:698–705
  97. GUPTA L, KHANDELWAL D, KALRA S, GUPTA P, DUTTA D, AGGARWAL S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med* 2017, 63:242–251
  98. ALWAHAB UA, PANTALONE KM, BURGUERA B. A ketogenic diet may restore fertility in women with polycystic ovary syndrome: A case series. *AACE Clin Case Rep* 2018, 4:e427–e431
  99. McSWINEY FT, WARDROP B, HYDE PN, LAFOUNTAIN RA, VOLEK JS, DOYLE L. Keto-adaptation enhances exercise performance and body composition responses to training in endurance athletes. *Metabolism* 2018, 81:25–34
  100. NEWMAN JC, COVARRUBIAS AJ, ZHAO M, YU X, GUT P, NG CP ET AL. Ketogenic diet reduces midlife mortality and improves memory in aging mice. *Cell Metab* 2017, 26:547–557.e8
  101. PAOLI A, GRIMALDI K, TONIOLO L, CANATO M, BIANCO A, FRATTER A. Nutrition and acne: Therapeutic potential of ketogenic diets. *Skin Pharmacol Physiol* 2012, 25:111–117
  102. JOHANSSON K, NEOVIUS M, LAGERROS YT, HARLID R, RÖSSNER S, GRANATH F ET AL. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: A randomised controlled trial. *Br Med J* 2009, 339:b4609
- Corresponding author:*  
D. Vlachos, 33 El. Venizelou street, 171 23 Nea Smyrni, Greece  
e-mail: vlachos.dion@gmail.com