



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ  
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

## **Πτυχιακή εργασία**

***Κλινικές εφαρμογές της κετογονικής διατροφής και η επίδραση της  
στον ανθρώπινο οργανισμό***

***Clinical applications of the ketogenic diet and effects on the human  
body***

**Ασπρέας Θωμάς (3519139)**

**Ταμισόγλου Ιωακείμ (3519132)**

**Επιβλέπων Καθηγητής**

**Δρ Νικητίδης Νικόλαος**

**Τρίκαλα, 2023**



## **Ευχαριστίες**

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον επιβλέποντα καθηγητή μας, Νικητίδη Νικόλαο, για την καθοδήγηση και τις χρήσιμες συμβουλές που μας παρείχε, ώστε να μπορέσουμε να ολοκληρώσουμε την πτυχιακή εργασίας μας.

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	5
1. Εισαγωγή .....	7
1.1 Κετογονική διαίτα: Τί είναι .....	7
1.2 Κετογονική διαίτα: Ιστορικά στοιχεία .....	7
1.3 Τύποι Κετογονικής διαίτας .....	8
1.3.1 Τροποποιημένη Κετογονική διαίτα .....	8
1.3.2 Τροποποιημένη διαίτα Atkins .....	8
1.3.3 Δίαιτα τριγλυκεριδίων μέσης αλυσίδας .....	8
1.3.4 Διαλείπουσα νηστεία .....	9
1.3.5 Δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη .....	9
1.4 Κετονικά σώματα .....	9
1.5 Θετικές επιδράσεις κετογονικής διαίτας .....	10
1.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες Κετογονικής Δίαιτας .....	11
1.7 Κλινικές εφαρμογές Κετογονικής Δίαιτας .....	11
1.7.1 Κετογονική Δίαιτα και Καρκίνος .....	11
1.7.2 Κετογονική Δίαιτα και Επιληψία .....	15
1.7.3 Κετογονική Δίαιτα και Σακχαρώδης Διαβήτης .....	17
1.8 Βιβλιογραφικό κενό .....	19
2. Μέθοδος .....	20
2.1 Βιβλιογραφική αναζήτηση .....	20
2.2 Κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού .....	20
2.3 Πίνακες-Σχεδιαγράμματα .....	21
3. Αποτελέσματα .....	21
3.1 Κετογονική Δίαιτα και Καρκίνος .....	21
3.1.1 Ποιότητα ζωής .....	22
3.1.3 Λιπιδικό προφίλ .....	23
3.1.4 Παράμετροι αίματος .....	24
3.1.5 Συσχέτιση αναλύσεων .....	25
3.2 Κετογονική Δίαιτα και Επιληψία .....	25
3.2.1 Μείωση επιληπτικών κρίσεων .....	26
3.2.2 Ποιότητα ζωής .....	26
3.2.3 Παράμετροι αίματος .....	27
3.3 Κετογονική διαίτα και Σακχαρώδης διαβήτης .....	28

3.3.1 Επίπεδα γλυκόζης αίματος .....	28
3.3.2 Ποιότητα ζωής.....	29
3.3.3 Παράμετροι αίματος.....	30
4. Συζήτηση .....	31
4.1 Συζήτηση-Καρκίνος .....	31
4.2 Συζήτηση-Επιληψία.....	33
4.3 Συζήτηση-Σακχαρώδης Διαβήτης .....	35
4.4 Περιορισμοί μελέτης.....	37
5. Συμπέρασμα.....	37
Σχεδιαγράμματα-Πίνακες .....	38
2.1 Σχεδιάγραμμα Prisma .....	38
Πίνακας 3.1 Κετογονική Δίαιτα και Καρκίνος .....	39
Πίνακας 3.2 Αποτελέσματα επιληπτικών κρίσεων .....	41
Πίνακας 3.3 Κετογονική δίαιτα και Επιληψία.....	42
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4 Κετογονική δίαιτα και Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2.....	46
Βιβλιογραφία .....	50

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Τα τελευταία χρόνια η κετογονική δίαιτα φαίνεται να αποκτά ενεργότερο ρόλο ως μέθοδος αντιμετώπισης διαφόρων παθήσεων. Έτσι, εκπονήθηκε συστηματική ανασκόπηση με σκοπό την διερεύνηση της επίδρασης της κετογονικής διατροφής σε άτομα που πάσχουν από διάφορες νόσους.

**Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Library και Scopus. Βρέθηκαν 643 μελέτες από τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι 23 για την εκπόνηση της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας. Οι μελέτες αυτές απαρτίζονται από 18 τυχαιοποιημένες και 5 προοπτικές.

**Αποτελέσματα:** Με βάση όλες τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση σε αρκετές παραμέτρους. Για τον καρκίνο σημαντική ήταν η κέτωση που επιτεύχθηκε στους ασθενείς και η μείωση του παράγοντα IGF-1, παράγοντες που προκαλούν ύφεση στην ανάπτυξη του καρκίνου. Για την επιληψία η μείωση των επιληπτικών κρίσεων βοήθησε σημαντικά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων. Για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σημαντική ήταν η μείωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος και της γλυκοζυλιωμένης (HbA1c), καθώς και η μείωση χορήγησης αντιδιαβητικών φαρμάκων και ινσουλίνης.

**Συζήτηση:** Η κετογονική δίαιτα φάνηκε να επηρεάζει θετικά την ανθεκτική επιληψία, τον καρκίνο και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα, θετική επίδραση παρατηρήθηκε τόσο στις παραμέτρους που εξετάστηκαν για κάθε ασθένεια ξεχωριστά, όπως η μείωση των συμπτωμάτων όσο και στην ποιότητα ζωής, που βελτιώθηκε σημαντικά στο μεγαλύτερο μέρος των συμμετεχόντων της μελέτης.

**Συμπέρασμα:** Συμπερασματικά, η κετογονική διατροφή είναι μια ανεκτική και ασφαλής δίαιτα, που φαίνεται να παρουσιάζει θετική επίδραση και στις τρεις νόσους που εξετάστηκαν, ωστόσο απαιτείται μεγαλύτερη διερεύνηση του θέματος, ώστε να αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος της και να βρεθούν οι μηχανισμοί με τους επιδρά σε κάθε ασθένεια.

**Λέξεις κλειδιά:** Κετογονική Δίαιτα, Κετόνες, Καρκίνος, Επιληψία, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2.

## **Abstract**

**Introduction:** In recent years, the ketogenic diet seems to be gaining an active role as a method of treating various ailments. For this reason, a systematic review was conducted to investigate the effect of the ketogenic diet on people suffering from various diseases.

**Method:** The PubMed, Cochrane Library and Scopus databases were reviewed. 643 studies were found, of which 23 were used for the preparation of this dissertation. These studies consist of 18 randomized and 5 prospective.

**Results:** Based on all the studies used, a significant improvement was observed for several parameters. Important for cancer was the ketosis achieved in patients and the reduction of IGF-1, factors that cause remission in cancer development. For refractory epilepsy, reducing seizures helped significantly improve people's quality of life. For type 2 diabetes mellitus, a reduction in blood glucose levels and glycosylated hemoglobin (HbA1c) was significant, as well as a reduction in the use of antidiabetic drugs and insulin.

**Discussion:** The ketogenic diet appeared to positively influence refractory epilepsy, cancer, and type 2 diabetes. In particular, a positive effect was observed both on the parameters examined for each disease separately, such as symptom reduction, and on quality of life, which improved significantly in the majority of study participants.

**Conclusion:** In conclusion, the ketogenic diet is a tolerant and safe diet, which seems to have a positive effect on all three diseases examined, but more research is needed to fully clarify its role and find the mechanisms by which it affects each disease.

**Key words:** Ketogenic diet, Ketones, Cancer, Epilepsy, Type 2 Diabetes Mellitus.

## 1. Εισαγωγή

Είναι αλήθεια ότι οι παθήσεις που μαστίζουν την ανθρωπότητα είναι πολυάριθμες και έχουν συνήθως σύνθετο μηχανισμό. Με αφορμή αυτές τις ασθένειες που μειώνουν το προσδόκιμο ζωής, έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεραπείες αλλά και αποτελεσματικές διατροφικές παρεμβάσεις για την καλύτερη διαχείρισή τους. Μία από αυτές που είναι μεγάλης σημασίας είναι και η κετογονική διατροφή, η οποία ειδικά τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει ποικίλες κλινικές εφαρμογές, καθώς έχει θεωρηθεί ότι αποτελεί έναν πλέον αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης διαφόρων σοβαρών παθολογικών καταστάσεων (Mentzelou et al, 2023).

### 1.1 Κετογονική δίαιτα: Τί είναι

Ως κλασική κετογονική δίαιτα θεωρείται εκείνη η διατροφική προσέγγιση, η σύσταση της οποίας περιλαμβάνει ένα μειωμένο ποσοστό κατανάλωσης υδατανθράκων, ένα αυξημένο ποσοστό λίπους, καθώς και ένα μέτριο αλλά επαρκές ποσοστό πρωτεϊνών (Wells et al, 2020). Η κύρια εφαρμογή της είναι ότι αποτελεί ένα αποτελεσματικό μέσο για την θεραπεία της ανθεκτικής στα φάρμακα επιληψίας, ειδικά στην παιδική ηλικία (Paoli et al, 2021). Η κετογονική διατροφή έχει λάβει την ονομασία της εξαιτίας της υψηλής συγκέντρωσης των κετονικών σωμάτων που προκύπτουν στον οργανισμό μέσα από την εφαρμογή της. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι υπάρχουν διάφοροι τύποι κετογονικής δίαιτας που χρησιμοποιούνται. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι η κλασική κετογονική δίαιτα (CKD), όπως αναφέρθηκε, η τροποποιημένη κετογονική δίαιτα, η τροποποιημένη δίαιτα Atkins (MAD), η δίαιτα τριγλυκεριδίων μέσης αλυσίδας (MCTD), η διαλείπουσα νηστεία, καθώς και η θεραπεία με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (LGIT) (Barzegar et al, 2021).

### 1.2 Κετογονική δίαιτα: Ιστορικά στοιχεία

Η κετογονική δίαιτα αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον συγγραφέα Wilder τη δεκαετία του 1920, ο οποίος ανέφερε την χρήση της ως θεραπεία σε ασθενείς με επιληπτικά επεισόδια. Συγκεκριμένα, αφού αρχικά μελέτησε την επίδραση της νηστείας στην επιληψία, η οποία προκαλεί κετοναμία, επιδίωξε να εξετάσει την αποτελεσματικότητα μιας κετογονικής διατροφής πάνω σε τρεις επιληπτικούς ασθενείς για πρώτη φορά. Στα επιστημονικά άρθρα που δημοσιεύτηκαν από τον Wilder, στηρίχθηκαν στην συνέχεια και την ίδια περίοδο, 9 μελέτες σχετικές με τη κετογονική δίαιτα, στις οποίες έλαβαν μέρος 400 επιληπτικοί ασθενείς. Όλα τα

παραπάνω, αποτέλεσαν την βάση για την έναρξη της έρευνας σχετικά με την δράση της κετογονικής διαίτας απέναντι στην αντιμετώπιση της νόσου της επιληψίας αλλά και άλλων ασθενειών, η οποία συνεχίζεται μέχρι και σήμερα (Höhn, Dozieres-Puyravel & Auvin, 2019).

## **1.3 Τύποι Κετογονικής διαίτας**

### **1.3.1 Τροποποιημένη Κετογονική διαίτα**

Αποτελεί μια λιγότερο περιοριστική διατροφική παραλλαγή της κλασικής κετογονικής διατροφής, η οποία εφαρμόζεται συνήθως σε άτομα που αρχίζουν τη διαίτα. Οι αναλογίες σε μακροθρεπτικά συστατικά είναι συνήθως 2 γραμμάρια λίπους προς 1 γραμμάριο πρωτεΐνης και υδατάνθρακα (2:1) ή 1 γραμμάριο λίπους προς 1 γραμμάριο πρωτεΐνης και υδατάνθρακα (1:1), καθώς έχει θεωρηθεί από πολλούς ότι πρόκειται για μια διαίτα που μπορεί να ακολουθηθεί εύκολα, προστατεύει από απώλειες σε θρεπτικά συστατικά και περιορίζει τον κίνδυνο εκδήλωσης παρενεργειών, όπως η διαταραχή του πεπτικού συστήματος (Phillips et al, 2021).

### **1.3.2 Τροποποιημένη διαίτα Atkins**

Πρόκειται για έναν συνδυασμό μεταξύ της κλασικής κετογονικής διαίτας και της διαίτας Atkins. Η διαίτα Atkins ουσιαστικά περιλαμβάνει μια μικρή ποσότητα υδατανθράκων, που περιορίζεται γύρω στα 10-20 γραμμάρια την ημέρα, ενώ οι πρωτεΐνες είναι ανάλογες με την ποσότητα που επιδιώκει ο καταναλωτής. Αυτό όμως δεν ισχύει στην περίπτωση της τροποποιημένης διαίτας Atkins, στην οποία δεν επιτρέπεται η υπερβολικά υψηλή ποσότητα πρωτεϊνών, αλλά του λίπους. Η διαίτα αυτή συνήθως εφαρμόζεται πρωταρχικά σε εξωτερικούς ασθενείς (Kossof et al, 2013).

### **1.3.3 Δίαιτα τριγλυκεριδίων μέσης αλυσίδας**

Η διαίτα τριγλυκεριδίων μέσης αλυσίδας (Medium-Chain Triglyceride Diet, MCTD) θεωρείται λιγότερο περιοριστικός συγκριτικά με την κλασική κετογονική διαίτα, εφόσον η σύστασή της αποτελείται από μεγαλύτερη ποσότητα υδατανθράκων και πρωτεϊνών. Έτσι, παρέχεται η δυνατότητα της κατανάλωσης περισσότερων ειδών τροφίμων, κάνοντας την διαίτα αυτή πιο ελκυστική και εύκολη στην εφαρμογή της. Το βασικό πλεονέκτημα αυτής της διαίτας, στηρίζεται στο γεγονός ότι επιφέρει την ευκολότερη παραγωγή κετονικών σωμάτων στον οργανισμό μέσω των τριγλυκεριδίων μέσης αλυσίδας που περιλαμβάνει, κάτι που δεν ισχύει και

για τα τριγλυκερίδια μακράς αλύσου. Μέσα από αυτό το στοιχείο, γίνεται αντιληπτό ότι αυτός ο τύπος διαίτας επιφέρει την λιγότερη χρησιμοποίηση του λίπους από τον οργανισμό, συνεπώς και ένα καλύτερο περιθώριο για την συμπερίληψη μεγαλύτερης ποσότητας πρωτεϊνών και υδατανθράκων (Vezyroglou & Cross, 2016).

#### **1.3.4 Διαλείπουσα νηστεία**

Η διαδικασία της κέτωσης μπορεί να επιτευχθεί και με την ακολουθία μιας διαλειμματικής νηστείας. Η συγκεκριμένη διατροφική προσέγγιση αποσκοπεί στην μείωση της πρόσληψης των μακροθρεπτικών συστατικών για ένα ορισμένο χρονικό πλαίσιο, με σκοπό την μορφή την ελαχιστοποίηση της ενέργειας του οργανισμού και την μετατροπή του λίπους ως κύρια μορφή ενέργειας μέσω των κετονικών σωμάτων. Κατά την ακολουθία της διαλείπουσας νηστείας, συστήνεται και η επαρκής ενυδάτωση του οργανισμού με νερό, για την αποφυγή της επικίνδυνης συσσώρευσης τοξινών (Gano, Patel & Rho, 2014).

#### **1.3.5 Δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη**

Η χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη κετογονική δίαιτα (Low Glycaemic Index Therapy, LGIT) είναι μια δίαιτα πλούσια σε λίπος και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, οι οποίοι συνήθως είναι σύνθετοι. Η δίαιτα αυτή χρησιμοποιείται κυρίως ως θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων βαριάς μορφής. Στόχος της, είναι η μείωση του γλυκαιμικού δείκτη του ατόμου, ασκώντας συγχρόνως και μια ευεργετική επίδραση στην γλυκόζη του αίματος. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το εύρος των τιμών του γλυκαιμικού δείκτη κυμαίνεται από 0 έως 100, η δίαιτα LGIT περιέχει τρόφιμα με τιμές γλυκαιμικού δείκτη από 50 και κάτω. Επιπλέον, η διατροφική προσέγγιση LGIT, σε σύγκριση με την κετογονική δίαιτα, περιλαμβάνει μια μεγαλύτερη ποσότητα πρόσληψης των υδατανθράκων, ενώ τα γεύματα δεν στηρίζονται στη μέτρηση αλλά στο μέγεθος της μερίδας (Pfeifer et al, 2005).

### **1.4 Κετονικά σώματα**

Μια κλασική κετογονική δίαιτα περιλαμβάνει την υψηλή κατανάλωση λίπους, την χαμηλή ποσότητα υδατανθράκων και την μέτρια αλλά επαρκή ποσότητα πρωτεϊνών. Κατά την ακολουθία του συγκεκριμένου τύπου διαίτας, η συγκέντρωση της γλυκόζης του οργανισμού αρχίζει και μειώνεται, εφόσον υπάρχει περιορισμός των υδατανθράκων. Η κατάσταση αυτή

οδηγεί στην χρησιμοποίηση μιας εναλλακτικής πηγής ενέργειας εκτός από την γλυκόζη, που προέρχεται από το λίπος, και συγκεκριμένα από τα Κετονικά σώματα (KBs). Τα κετονοσώματα ή κετόνες προκύπτουν από τα μόρια ακετυλο-CoA που προέρχονται αντίστοιχα από την διάσπαση των λιπαρών οξέων, με σκοπό την παραγωγή ενέργειας, διαδικασία που καλείται ως κετογένεση και πραγματοποιείται στην μιτοχονδριακή μήτρα του ήπατος. Η ενέργεια αυτή που εκλύεται, προέρχεται από κετονοσώματα, όπως το ακετοξικό οξύ (AcAc) , β-υδροξυβουτυρικό οξύ (BHB) και την ακετόνη. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ενέργεια που απελευθερώνεται από τα κετονοσώματα είναι μεγαλύτερη από αυτή της γλυκόζης (Paoli et al, 2021). Ο έλεγχος για την ανίχνευση των κετονικών σωμάτων στον ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε μέσω εξέτασης του αίματος (κετόνες τριχοειδούς αίματος), είτε μέσω τεστ ούρων (κετόνες ούρων). Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατόν να γίνει αντιληπτό εάν το άτομο βρίσκεται σε φάση κέτωσης (Lohano et al, 2022).

## 1.5 Θετικές επιδράσεις κετογονικής δίαιτας

Η διαδικασία της κέτωσης που προκαλείται μέσα από την ακολουθία της κετογονικής διατροφής, έχει αποδειχθεί ως ιδιαίτερα βοηθητική. Η κέτωση που ουσιαστικά οδηγεί σε άνοδο της συγκέντρωσης τόσο του D-βήτα-υδροξυβουτυρικού όσο και του ακετοξικού, είχε συμβάλει και σε παλαιότερα χρόνια στην ενίσχυση του οργανισμού, ειδικά σε περίοδο έντονης πείνας, μέσα από την άμεση προσφορά ενέργειας σε μορφή υποστρώματος μη γλυκόζης στον ιστό του εγκεφάλου, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα και την προστασία των μυών. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι η αυξημένη παρουσία του D-βήτα-υδροξυβουτυρικού οξέος, ελαττώνει τον κυτταρικό θάνατο ειδικά σε νευρολογικά νοσήματα, όπως το Αλτσχάιμερ και το Πάρκινσον. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι η κέτωση οδηγεί και σε παροχή υψηλής ενέργειας υδρόλυσης, με την μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης ή αλλιώς ATP στον οργανισμό, κατάσταση που μπορεί να ενισχύσει την αντιμετώπιση περιπτώσεων ανοξίας, τραυματισμού και επιληπτικών κρίσεων. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι το D-βήτα-υδροξυβουτυρικό έχει την δυνατότητα ελάττωσης και οξειδωσης των συνενζύμων NADP και Q10, αντίστοιχα. Αυτό μπορεί να επιφέρει σημαντική προστασία του οργανισμού και από τις καταστροφικές συνέπειες των ελευθέρων ριζών (Veech et al, 2001).

## **1.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες Κετογονικής Δίαιτας**

Η κετογονική δίαιτα εκτός από τις θετικές επιδράσεις, ενδέχεται να οδηγήσει και σε ορισμένες παρενέργειες. Σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί η κατάχρηση της, χωρίς να τηρείται με μέτρο, υπάρχει η πιθανότητα να οδηγήσει σε ελάττωση του σωματικού βάρους πάνω από το φυσιολογικό. Το αποτέλεσμα αυτό στηρίζεται στην μείωση της όρεξης που προκύπτει αντίστοιχα από την καταστολή της έκκρισης της ορεξιογόνου ορμόνης, της γκρελίνης, κατάσταση που μπορεί να θέσει την υγεία του ατόμου σε κίνδυνο (Deemer et al, 2020). Επιπλέον, διαπιστώθηκε από μελέτες ότι η ακολουθία δίαιτας χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (LGID), η οποία αποτελεί έναν από τους τύπους της κετογονικής δίαιτας, μπορεί να επιφέρει μυϊκές κράμπες, ειδικά στην περιοχή των μοιρών και των γλωτών, συνοδευόμενα από έντονες συστολές των μυών (Finsterer & Frank, 2019). Η παρουσία πονοκέφαλου και υπογλυκαιμίας είναι σχετικά συχνά συμπτώματα που παρατηρούνται σε άτομα, τα οποία ακολουθούν κετογονική διατροφή και οφείλονται στην σχετικά χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και την αυξημένη ύπαρξη κετονών (Barbanti et al, 2017). Ακόμη μια σημαντική αλλά σχετικά πιο σπάνια παρενέργεια που αξίζει να σημειωθεί από την εφαρμογή αυτής της δίαιτας είναι και η εμφάνιση λίθων στην περιοχή των νεφρών, ειδικά σε παιδιά με επιληπτικά επεισόδια, σύμπτωμα που συνδέθηκε και με την παρουσία υπερασβεστιουρίας (Sampath et al, 2007) .

## **1.7 Κλινικές εφαρμογές Κετογονικής Δίαιτας**

### **1.7.1 Κετογονική Δίαιτα και Καρκίνος**

Μία από τις χρόνιες και αρκετά ανησυχητικές ασθένειες είναι αυτή του καρκίνου. Ως καρκίνος θεωρείται μια ομάδα παθήσεων των κυττάρων του σώματος, οι οποίες οδηγούν στον ανεξέλεγκτο και αφύσικο πολλαπλασιασμό τους, προσβάλλοντας διάφορα όργανα και ιστούς (Rahman, et al, 2011). Ένας από τους παράγοντες που σχετίζεται με αυτήν την κυτταρική υπερανάπτυξη είναι ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας ή αλλιώς IGF-1, ο οποίος είναι υπεύθυνος και για διάφορες άλλες κυτταρικές λειτουργίες, μερικές από τις οποίες είναι η απόπτωση και η διαφοροποίηση (Zhao et al, 2022). Ένας καρκινικός όγκος μπορεί να είναι καλοήθης, όταν δεν επεκτείνεται σε άλλα σημεία του σώματος, ενώ η ακριβώς αντίθετη περίπτωση συμβαίνει με έναν κακοήθη όγκο, όπου σημειώνονται μεταστάσεις. Είναι γεγονός ότι επιπολασμός του καρκίνου εξαπλώνεται με μια αυξανόμενη και συνεχή συχνότητα, κυρίως από τον 21<sup>ο</sup> αιώνα, καθώς έχει σημειωθεί ότι πάνω από 14 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν

από αυτόν παγκοσμίως, με την χώρα της Ινδίας να εμφανίζει περίπου 11 χιλιάδες νέα καρκινικά περιστατικά ετησίως. (Roy & Saikia, 2016).

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό φαινόμενο που λαμβάνει μέρος στην νόσο του καρκίνου είναι αυτό του Warburg, το οποίο πήρε την ονομασία του από τον Γερμανό Ιατρό Warburg. Σύμφωνα με αυτόν, το συγκεκριμένο φαινόμενο είναι υπεύθυνο για τους γρήγορους ρυθμούς πρόσληψης και μεταβολισμού της γλυκόζης από τα καρκινικά κύτταρα μέσω της αερόβιας γλυκόλυσης, ενώ παρατηρείται και έκκριση γαλακτικού οξέος. Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να αναφερθεί ότι τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν την γλυκόζη, παράγοντας μικρότερα ποσά ενέργειας σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού (Li, Zhang & Dai, 2021).

Μερικές μέθοδοι που αξιοποιούνται για την διάγνωση του καρκίνου είναι το ακτινολογικό τεστ ρουτίνας και ο εργαστηριακός έλεγχος, στον οποίο λαμβάνεται μικρή ποσότητα αίματος ή τμήματος ενός ιστού, με σκοπό να διεξαχθεί η ανάλυση (βιοψία). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι ένας καρκινικός όγκος είναι δυνατόν να ανιχνευθεί ευκολότερα όταν το μέγεθος του φτάσει συνολικά το ένα εκατοστό ή διαφορετικά να αποτελείται από περίπου ένα εκατομμύριο κύτταρα. Ένα από τα βασικότερα μειονεκτήματα ενός οργανισμού με καρκίνο, είναι η ανικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να ανιχνεύει και να εξουδετερώνει αυτά τα νεοσυντιθέμενα καρκινικά κύτταρα, ακόμα και όταν είναι λίγα σε αριθμό (Niyonzima et al, 2021).

Προκειμένου να περιοριστούν τα συμπτώματα του καρκίνου, συστήνεται η ακολουθία ορισμένων πρακτικών θεραπειών, οι περισσότερες από τις οποίες επιφέρουν θετικά αποτελέσματα. Αρχικά, αυτή που χρησιμοποιήθηκε σε πρώτο στάδιο ήταν η χειρουργική επέμβαση, η οποία φάνηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων (Anwar, Fraser & Hill, 2012). Μία ακόμη μέθοδος αντιμετώπισης του καρκίνου είναι αυτή της χημειοθεραπείας, η οποία στηρίζεται στην χορήγηση διάφορων κυτταροτοξικών παραγόντων που αποσκοπούν στην θανάτωση των καρκινικών κυττάρων, αποτρέποντας τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό τους αλλά και την διαδικασία της μετάστασης. Επίσης, ιδιαίτερα χρήσιμη τοπική μέθοδος είναι και αυτή της ακτινοθεραπείας, η οποία συμβάλλει εξίσου στην αντιμετώπιση του καρκίνου (Wang, Lei & Han, 2018).

Ωστόσο, εκτός από τα παραπάνω, έχει διαπιστωθεί κυρίως τα τελευταία χρόνια ότι υπάρχει και ακόμα μια μέθοδος θεραπείας, η οποία δεν στηρίζεται στα φάρμακα αλλά στον τομέα της διατροφής και συνδέεται με ευνοϊκά αποτελέσματα κατά του καρκίνου. Σε αυτήν την περίπτωση, γίνεται λόγος για την κετογονική διατροφή. Όπως αναλύθηκε και παραπάνω, η

ακολουθία της δίαιτας αυτής, οδηγεί στην παραγωγή των κετοσωμάτων που αξιοποιούνται από τον οργανισμό ως πηγή ενέργειας και προέρχονται από τον μεταβολισμό του λίπους (Paoli et al, 2021)

Είναι γεγονός ότι η κύρια πηγή ενέργειας που χρησιμοποιούν τα καρκινικά κύτταρα για την ταχύτατη ανάπτυξή τους είναι η γλυκόζη, την οποία μεταβολίζουν μέσα από την αερόβια γλυκόλυση και απελευθερώνουν γαλακτικό οξύ. Το μονοπάτι όμως αυτό, έχει αποδειχθεί ότι δεν παρέχει σημαντικά ποσά ενέργειας ATP ανά mole γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα, σε σύγκριση με την οξειδωτική φωσφορυλίωση που διεξάγεται επιτυχώς, κυρίως στα φυσιολογικά κύτταρα (Paul, Ghosh & Kumar, 2022). Η κατάσταση αυτή είναι υπεύθυνη για τις υψηλές απαιτήσεις των καρκινικών κυττάρων σε γλυκόζη, με σκοπό να καλύψουν τις ανάγκες τους. Η κετογονική δίαιτα, εκμεταλλευόμενη αυτή την εξάρτηση των καρκινικών κυττάρων στην γλυκόζη, μπορεί να επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα στον οργανισμό. Αυτό είναι δυνατόν λόγω της σύστασής της, η οποία περιλαμβάνει την υψηλή ποσότητα λίπους και τους χαμηλούς υδατάνθρακες, ο περιορισμός των οποίων ελαττώνει αντίστοιχα και τα ποσά γλυκόζης. Οι συνθήκες στέρησης του μονοσακχαρίτη αυτού, καθιστά τα καρκινικά κύτταρα αρκετά ευαίσθητα, αναστέλλοντας την διαδικασία της γλυκόλυσης και επιφέροντας τελικά την ενδεχόμενη διακοπή της αναπαραγωγής τους (Cohen et al, 2018).

Επιπλέον, το γεγονός ότι η κετογονική δίαιτα διαθέτει υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος, ενισχύει εξίσου τον οργανισμό από τον καρκίνο. Ένας λόγος που το εξηγεί αυτό είναι ότι τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα λόγω των ανωμαλιών που εμφανίζουν στην λειτουργία και στον αριθμό των μιτοχονδρίων τους, δεν έχουν την δυνατότητα να μεταβολίσουν τα προερχόμενα από το λίπος κετονοσώματα, συνεπώς δεν μπορούν να τα χρησιμοποιήσουν ως πηγή ενέργειας προς όφελός τους (Vidalí et al, 2015). Η κατάσταση αυτή σε συνδυασμό με την ελάχιστη διαθεσιμότητα γλυκόζης, όπως προαναφέρθηκε, δημιουργούν δυσοίωνες συνθήκες για την περεταίρω ανάπτυξής τους. Επίσης, τα κετονοσώματα που προκύπτουν από την κετογονική διατροφή, μπορούν να αποβούν ιδιαίτερα χρήσιμα κατά του καρκίνου διότι ελαττώνουν την δράση του ινσουλινοειδή αυξητικού παράγοντα (IGF-1) και της κινάσης σερίνης/θρεονίνης που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, καθώς μειώνουν και τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL- 6) (Khodadadi et al, 2017).

Έχει διαπιστωθεί ότι η χρήση της ινσουλίνης ή του IGF-1 από τους υποδοχείς της κινάσης τυροσίνης, ενδέχεται να θέσει σε λειτουργία μια συγκεκριμένη οδό, γνωστή ως ινσουλίνη/IGF-1-PI3K-Akt-mTOR. Στο μονοπάτι αυτό που συμμετέχουν η ινσουλίνη, ο παράγοντας IGF-1, η

πρωτεΐνη PI3K ή φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση, η πρωτεϊνική κινάση Akt και η πρωτεΐνη mTOR ή αλλιώς θηλαστικός στόχος της ραπαμυκίνης, είναι υπεύθυνο για την ταχύτατη ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μέσα από την διάσπαση της γλουταμίνης και την αύξηση της διαδικασίας της γλυκόλυσης. Η εφαρμογή της κετογονικής διαίτας μπορεί να αναστείλει αυτό το μονοπάτι μέσα από την ελάττωση των επιπέδων της τριφοσφορικής/μονοφωσφορικής αδενοσίνης (ATP/AMP) και την ενεργοποίηση μιας διαφορετικής οδού, γνωστή ως LKB1–AMPK–PPAR $\alpha$ , στην οποία συμμετέχουν η ηπατική κινάση B1 (LKB1), η πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη ή αλλιώς ένζυμο AMPK και ο υποδοχέας  $\alpha$ , που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστική υπεροξισωμάτων (PPAR $\alpha$ ). Η αποτελεσματικότητα αυτού του μονοπατιού βασίζεται στην απενεργοποίηση της πρωτεΐνης mTOR από το ένζυμο AMPK αλλά και στην ικανότητα συνεργασίας αυτού του ενζύμου με τον υποδοχέα PPAR $\alpha$ , επιφέροντας περιορισμό στα ένζυμα που μεταβολίζουν την γλουταμίνη και τα γλυκολιπίδια, οδηγώντας σε αναστολή της γλυκόλυσης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εξουδετέρωση των καρκινικών κυττάρων (Yang et al, 2021).

Ένας ακόμα μηχανισμός, μέσα από τον οποίο η κετογονική διαίτα μπορεί να αντιμετωπίσει τις δυσάρεστες συνέπειες του καρκίνου, είναι ότι μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) στα καρκινικά κύτταρα μέσα από την διαδικασία μεταβολισμού των λιπιδίων και της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, κατά την διαδικασία της οξειδωτικής αποδόμησης των λιπαρών οξέων που προέρχονται από την κετογονική διαίτα, παρατηρείται μια προβληματική μετακίνηση των ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια των καρκινικών κυττάρων. Αυτό οδηγεί στην αύξηση της ελεύθερης κυκλοφορίας των ηλεκτρονίων αυτών και στην περεταίρω αξιοποίηση τους από τα ανιόντα υπεροξειδίου, με σκοπό την τελική δημιουργία αντιδραστικών μορφών οξυγόνου. Όπως έχει αποδειχθεί, τα καρκινικά κύτταρα είναι αρκετά ευάλωτα στις αντιδραστικές μορφές οξυγόνου και έτσι θανατώνονται (Yang et al, 2021).

Τέλος, μερικές ακόμα ωφέλειες που ενδέχεται να προκύψουν μέσα από την ακολουθία μιας κετογονικής διαίτας είναι η ενδυνάμωση της ανοχής των φυσιολογικών κυττάρων του οργανισμού απέναντι στην χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία που υποβάλλονται συνήθως οι καρκινοπαθείς και η διατήρηση της άλιπης μάζας του σώματος μέσα από την εξοικονόμηση της χρήσης των αμινοξέων από τους μυς, στοιχείο αρκετά σημαντικό, αν λάβουμε υπόψη ότι ο καρκίνος συνδέεται και με την σαρκοπενία (Winter, Loebel & Dietrich, 2017).

### 1.7.2 Κετογονική Δίαιτα και Επιληψία

Αρχικά, ως επιληψία ορίζεται εκείνη νευρολογική διαταραχή, η οποία συνοδεύεται από ξαφνικές και συνεχόμενες εγκεφαλικές διακοπές αλλά και από απροσδόκητες κρίσεις (Fisher et al, 2014). Οι επιληπτικές αυτές κρίσεις ουσιαστικά σχετίζονται με τις παροδικές εκδηλώσεις διάφορων συμπτωμάτων, τα οποία προκύπτουν λόγω των νευρωνικών διαταραχών του εγκεφάλου. Μερικά παραδείγματα τέτοιων συμπτωμάτων είναι η μειωμένη κινητικότητα, η διαταραγμένη συνείδηση, η γνωστική έκπτωση και η μειωμένη διάθεση. Η νόσος της επιληψίας περιλαμβάνει δύο φάσεις, την οξεία φάση, η οποία εκδηλώνεται μετά από την παρουσία εμπύρετης νόσου και συνοδεύεται από αιφνίδιες πολυεστιακές επιληπτικές διαταραχές και την χρόνια φάση, που είναι σχετική με την ανθεκτική στα φάρμακα επιληψία και την εμφάνιση νευροψυχολογικών επεισοδίων (Kessi et al, 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι η νόσος της επιληψίας αποτελεί ένα σοβαρό παγκόσμιο φαινόμενο, καθώς ο επιπολασμός της έχει υπολογιστεί περίπου στα 3,5 εκατομμύρια στην Ευρώπη (de Kinderen et al, 2011). Γι' αυτόν τον λόγο είναι ανάγκη να προσδιοριστούν διάφορες μέθοδοι που θα στοχεύουν στον αποτελεσματικό περιορισμό της.

Είναι αλήθεια ότι ένα μεγάλο μέρος των επιληπτικών κρίσεων θεραπεύεται μέσω της χρήσης ειδικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων, γνωστά και ως (AEDs). Υπάρχει όμως και ένα ποσοστό της τάξεως του 30% των ασθενών, στο οποίο τα επιληπτικά επεισόδια δεν αντιμετωπίζονται με την χρήση αυτών των φαρμάκων. Σε αυτήν την περίπτωση, οι ασθενείς εμφανίζουν την λεγόμενη επιληψία ανθεκτική στα φάρμακα (van Berkel, Ijff & Verkuy, 2018). Μια δεύτερη θεραπευτική προσέγγιση της επιληψίας είναι και η χειρουργική επέμβαση, η οποία για να εφαρμοστεί θα πρέπει να πραγματοποιηθούν ειδικές εξετάσεις του ασθενή προκειμένου να διαπιστωθεί ότι είναι κατάλληλος να την υποστεί (Rugg-Gunn et al, 2019).

Σε περίπτωση που η επέμβαση αυτή κριθεί ακατάλληλη, υπάρχει και μια εναλλακτική επιλογή που στηρίζεται σε μια μη φαρμακολογική θεραπεία της επιληψίας, γνωστή και ως κετογονική δίαιτα. Από όλους τους τύπους της κετογονικής δίαιτας, η κλασική κετογονική δίαιτα είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος που χρησιμοποιείται για την θεραπεία των επιληπτικών επεισοδίων, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες και η αναλογία μακροθρεπτικών συστατικών που περιλαμβάνει είναι 4 γραμμάρια λίπους προς 1 γραμμάριο υδατάνθρακα/πρωτεΐνης (Poelzer et al, 2019). Ο κύριος σκοπός της δίαιτας αυτής είναι να οδηγήσει τον οργανισμό σε κέτωση, μια διαδικασία κατά την οποία παράγονται κετονικά σώματα μέσα από την χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων, τα οποία έρχονται να αντικαταστήσουν τους υδατάνθρακες, αποτελώντας την κύρια πηγή ενέργειας (Allen et al, 2014).

Έχει διαπιστωθεί ότι η ακολουθία μιας κετογονικής δίαιτας ενδέχεται να επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα σε άτομα που πάσχουν από επιληψία, ειδικότερα στην βρεφική και παιδική ηλικία. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι στην περίπτωση που τα επίπεδα του Β-υδροξυβουτυρικού (BHB) φτάσουν πάνω από τα 4 mmol/L μετά από εφαρμογή κετογονικής διατροφής, τότε τα κετονοσώματα αρχίζουν να χρησιμοποιούνται ως κύρια πηγή ενέργειας από το κεντρικό νευρικό σύστημα (Simeone et al, 2017). Είναι γεγονός ότι οι κετόνες αποδίδουν μεγάλα ποσά ενέργειας στον οργανισμό λόγω των μεταβολών που προκαλούν στην παραγόμενη μιτοχονδριακή ενέργεια. Μερικοί μηχανισμοί δράσης των κετονών του αίματος που ενδέχεται να επιφέρουν περιορισμό των επιληπτικών επεισοδίων είναι ότι μειώνουν τις κυτταροκίνες που συμμετέχουν σε φλεγμονώδεις διαδικασίες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ελαττώνουν τις ενδοκυτταρικές δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), μεταβάλλουν τις λειτουργίες των νευροδιαβιβαστών GABA/γλουταμινικού και προκαλούν αύξηση της παραγόμενης ενέργειας μέσω της συμπληρωματικής τους δράσης στα μιτοχόνδρια για τον κύκλο του Krebs και της ενεργοποίησης των καναλιών τριφωσφορικής αδενοσίνης ATP (Pedersen, Holm-Yildiz & Dysgaard, 2022). Όλα τα παραπάνω, φαίνεται ότι μειώνουν την δραστηριότητα των νευρώνων, οδηγώντας στην ελάττωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων των ασθενών (Ruan et al, 2022).

Επιπλέον, αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός της κετογονικής διατροφής, υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες τα κετονοσώματα εκτός από τις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές επιδράσεις, να ασκούν και επιγενετικές, κυτταρικές και μικροβιωματικές επιδράσεις στον οργανισμό (Sourbron et al, 2020). Σχετικά με την τελευταία επίδραση, έχει διαπιστωθεί μέσω της χρήσης ειδικών μοντέλων ποντικών ως πειραματόζωα, πως η αυξημένη παρουσία των βακτηριακών πληθυσμών *muciniphila*, *Parabacteroides* και *Akkermansia* στο εντερικό μικροβίωμα μετά από την εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας, επέφεραν αντισπασμωδικά αποτελέσματα. Τα πιο συνηθισμένα βακτήρια μεταξύ αυτών που παρατηρούνται είναι τα πρωτεοβακτήρια και τα βακτηροειδή (Sourbron et al, 2020).

Επιπρόσθετα, άλλος ένας σημαντικός μηχανισμός για την αντιμετώπιση των επιληπτικών επεισοδίων είναι ότι η κετογονική δίαιτα ενδέχεται να ελαττώνει την συχνότητα με την οποία εκδηλώνονται οι επιληπτικές εκκενώσεις, καθώς μπορεί να ενισχύσει και τα αποτελέσματα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος ενός επιληπτικού ασθενή, μέσω των ευνοϊκών ηλεκτρικών επιδράσεων της (Wang et al, 2020). Τέλος, αξίζει να επισημανθεί ότι η επιρροή των κετονοσωμάτων στο pH του εγκεφάλου, στην αναστολή των λιπαρών οξέων, στην υδρική και ηλεκτρολυτική ισορροπία αλλά και στον ενεργειακό μεταβολισμό, πιθανών να επιφέρει

αντιεπιληπτικά αποτελέσματα (Seo et al, 2007). Μέσω όλων αυτών των μηχανισμών που προαναφέρθηκαν, η κετογονική διαίτα πετυχαίνει όχι μόνο τον περιορισμό των επιληπτικών επεισοδίων, αλλά και την γνωστική ενίσχυση, την συμπεριφορική βελτίωση και την καλύτερη συγκέντρωση των ασθενών (Jff et al, 2016).

### **1.7.3 Κετογονική Δίαιτα και Σακχαρώδης Διαβήτης**

Ακόμα μία νόσος που εμφανίζεται αρκετά συχνά παγκοσμίως είναι αυτή του σακχαρώδη διαβήτη, η οποία ουσιαστικά είναι μια σύνθετη διαταραχή του ανθρώπινου μεταβολισμού, που συνδέεται στενά τόσο με τον κίνδυνο υπεργλυκαιμίας όσο και με την νόσο των μικρών και μεγάλων αγγείων (Zaki et al, 2022). Συγκεκριμένα, ο σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες, στον διαβήτη τύπου 1, τύπου 2 και διαβήτη κύησης. Στην πρώτη περίπτωση διαβήτη, τα άτομα που τον εμφανίζουν χαρακτηρίζονται ως ινσουλινοεξαρτώμενα, διότι παρατηρείται πλήρη καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος από το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα (Gillespie, 2006). Η εξουδετέρωση αυτών των κυττάρων οδηγεί στην μείωση ή ακόμη και έλλειψη της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την επικίνδυνη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης του οργανισμού. Αντίθετα, στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο οποίος ονομάζεται και μη ινσουλινοεξαρτώμενος, τα άτομα που τον εκδηλώνουν δεν παρουσιάζουν ολοκληρωτική καταστροφή των β κυττάρων αλλά εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και γενικά μια μείωση στην συγκέντρωσή της (Zaccardi et al, 2015). Τέλος, ο διαβήτης που σημειώνεται κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, ονομάζεται διαβήτης κύησης, ο οποίος είναι παρόμοιος με τον διαβήτη τύπου 2, εφόσον έχει εξίσου συνδεθεί με την διαταραχή των β κυττάρων του παγκρέατος και την ινσουλινοαντίσταση, καθώς αυτός ο τύπος διαβήτη έχει διαπιστωθεί ότι επηρεάζει περίπου το 6% των εγκύων γυναικών (Alejandro et al, 2020).

Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να διαγνωστεί μέσα από τα επίπεδα των τιμών της γλυκόζης. Έχει αποδειχθεί ότι στην περίπτωση που οι τιμές της γλυκόζης νηστείας, καθώς και της γλυκόζης οποιαδήποτε στιγμή με παρουσία κλασικών συμπτωμάτων διαβήτη ξεπεράσουν τα όρια των 126 mg/dl και 200 mg/dl αντίστοιχα, τότε το άτομο πιθανότατα πάσχει από διαβήτη (Kuzuya, 2000).

Με βάση τα παραπάνω, μπορούμε να διαπιστώσουμε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, το οποίο αναμένεται να επιδεινωθεί τα επόμενα χρόνια. Ωστόσο, για την καλύτερη διαχείρισή και αντιμετώπισή του, συστήνεται η ακολουθία μιας συγκεκριμένης διατροφικής στρατηγικής, της κετογονικής διαίτας (Zheng, Ley & Hu, 2017).

Το κυριότερο στοιχείο που καθιστά την κετογονική διατροφή ως έναν σχετικά αποτελεσματικό τρόπο θεραπείας του διαβήτη είναι η χαμηλή περιεκτικότητα των υδατανθράκων που περιλαμβάνει. Η μικρή ποσότητα των υδατανθράκων μπορεί να τροποποιήσει τον ρυθμό με τον οποίο αποσυντίθεται το ηπατικό γλυκογόνο, επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο τον βασικό μεταβολισμό των σακχάρων του οργανισμού. Το αποτέλεσμα αυτού του μηχανισμού είναι η ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, η μείωση της απορρόφησης των εντερικών μονοσακχαριτών και φυσικά η ελαχιστοποίηση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, γνωστή και ως HbA1c, συμβάλλοντας έτσι σε ευνοϊκά επίπεδα γλυκαιμίας του οργανισμού (Li et al, 2022).

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι μια μικρή αύξηση της συγκέντρωσης των κετονικών σωμάτων από την κετογονική διατροφή στο περιφερικό αίμα, ενδέχεται να βελτιώσει το στρες που συνήθως προκαλεί η υπερινσουλιναίμια, να ενισχύσει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη και πιθανών να οδηγήσει στην ελάττωση της αναλογίας προινσουλίνης-ινσουλίνης ή διαφορετικά ινσουλίνης-c πεπτιδίου, ένας παράγοντας που συνδέεται ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ακόμη, ένα πλεονέκτημα που μπορούν να εμφανίσουν τα κετονοσώματα είναι ότι λόγω της αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο εσωτερικό των κυττάρων, ενδέχεται να δημιουργήσουν μεταβολικά αποτελέσματα ανάλογα με αυτά που προκαλεί η ινσουλίνη, αποφεύγοντας όμως να πυροδοτήσουν το μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης (Zhou et al, 2022).

Τέλος, η κετογονική διατροφή μπορεί να προκαλέσει ελάττωση των επιπέδων της C-Jun N τελικής κινάσης ή (JNK), η οποία πιθανότατα συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Έχοντας ως αντικείμενο μελέτης οργανισμούς ποντικών, προέκυψε ότι η ενεργοποίηση της συγκεκριμένης κινάσης συσχετίστηκε με την συλλογή μακροφάγων κυττάρων του λιπώδους ιστού, την ενίσχυση της αντίστασης στην ινσουλίνη και την παρουσία φλεγμονής. Έτσι ο περιορισμός των μεταβολικών παραγόντων, όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, η ινσουλίνη, η γλυκόζη, οι φλεγμονώδης κυτοκίνες και το οξειδωτικό στρες από μια κετογονική διατροφή, οι οποίοι συνδέονται με την πυροδότηση της κινάσης JNK, μπορεί να επιφέρει ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα και συνακόλουθα τον μετριασμό της νόσου του διαβήτη (Myette-Côté et al, 2018).

## 1.8 Βιβλιογραφικό κενό

Η κετογονική δίαιτα εφαρμόζεται σε ένα σύνολο ασθενειών και παθήσεων. Η νόσος στην οποία έχει μελετηθεί περισσότερο είναι αυτή της ανθεκτικής στα φάρμακα επιληψίας που παρατηρείται περισσότερο στη παιδική ηλικία. Έχει διαπιστωθεί από ποικίλες μελέτες ότι η χαμηλή περιεκτικότητά της σε υδατάνθρακες που οδηγεί σε κέτωση, βελτιώνει τις επιληπτικές κρίσεις που μπορεί να εμφανίζει ένα άτομο, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο και την συνεχή χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Επιπλέον, η κετογονική διατροφή έχει φανεί εξίσου αποτελεσματική και σε ασθένειες που σχετίζονται με την γνωστική έκπτωση, όπως η νόσος Αλτσχάιμερ, καθώς και σε νευρολογικού τύπου διαταραχές, όπως η νόσος Πάρκινσον. Βελτίωση έχει παρατηρηθεί ακόμα και σε νόσους, όπως ο διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος διαφόρων ειδών (καρκίνος μαστού, ενδομήτριου) και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, αν και οι επιστημονικές μελέτες είναι σχετικά λιγότερες σε αυτές τις περιπτώσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από τα ασθενή άτομα, η κετογονική διατροφή εφαρμόζεται και σε υγιή άτομα, κυρίως για την απώλεια σωματικού βάρους, αλλά και για την βελτίωση της σύστασης σώματος σε αθλητές που ακολουθούν επίπονη άσκηση (Pavon et al, 2021).

Παρόλο τις θετικές επιδράσεις που φαίνεται να παρουσιάζει η κετογονική δίαιτα σε ένα εύρος αρκετών νόσων, πολλές μελέτες δεν παρατηρούν διαφορές έπειτα από την χορήγησή της σε ασθενείς. Είναι σημαντικό λοιπόν, να διασαφηνιστεί σε ποιες ασθένειες επιφέρει θετικά αποτελέσματα η κετογονική δίαιτα και ποιους παράγοντες μπορεί να βελτιώσει.

Συνεπώς, πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση με στόχο την διερεύνηση της επίδρασης της κετογονικής δίαιτας σε άτομα με συγκεκριμένες παθήσεις, ώστε να γίνουν αντιληπτές τόσο οι νόσοι που επιφέρει βελτίωση όσο και οι παράγοντες που επηρεάζει.

## **2. Μέθοδος**

### **2.1 Βιβλιογραφική αναζήτηση**

Εκπονήθηκε συστηματική ανασκόπηση, με σκοπό την εύρεση μελετών που να σχετίζονται την επίδραση της κετογονικής δίαιτας σε ανθρώπους που πάσχουν από κάποιες ασθένειες. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Library και το Scopus από τον Ιανουάριο του 2013 έως και τον Μάρτιο του 2023. Συγκεκριμένα, οι όροι αναζητήσιμες ήταν: Κετογονική Δίαιτα, Δίαιτα Χαμηλής Περιεκτικότητας Υδατανθράκων, Ποιότητα Ζωής, Κέτωση, Καρκίνος, Επιληψία, Σακχαρώδης Διαβήτης. Όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είχαν σχέση με την επίδραση της κετογονικής δίαιτας σε μία εκ των τριών ασθενειών που μελετήθηκαν, τον καρκίνο, την επιληψία και τον σακχαρώδη διαβήτη.

Η εύρεση των άρθρων σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο Prisma και παρουσιάζεται αναλυτικά στο σχεδιάγραμμα 2.1. Συγκεκριμένα, βρέθηκαν συνολικά 643 άρθρα και στις τρεις βάσεις δεδομένων. Συγκεκριμένα, στο PubMed βρέθηκε 254 μελέτες, 73 στο Cochrane Library και 316 στο Scopus. Ωστόσο, μόνο τα 52 εξ' αυτών πληρούσαν να κριτήρια αξιολόγησης, καθώς υπήρξαν 226 διπλότυπες μελέτες και 365 μη σχετικές με την ανασκόπηση. Από τα 52 άρθρα που αξιολογήθηκαν μόνο τα 23 κρίθηκαν αξιόλογες και χρησιμοποιήθηκαν στην συγκεκριμένη μελέτη.

Οι μελέτες που βρέθηκαν απαρτίζονται από 18 τυχαιοποιημένες και 5 προοπτικές, οι οποίες ομαδοποιήθηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με την πάθηση που μελέτησαν. Οι 9 από αυτές αφορούσαν την επιληψία, ενώ 7 μελέτες βρέθηκαν για καρκίνο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

### **2.2 Κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού**

Η επιλογή των μελετών βασίστηκε σε συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής, τα οποία ήταν τα εξής: α) να συσχετίζεται η επίδραση της κετογονικής δίαιτας με κάποιο νόσημα, β) να συγκρίνουν αποκλειστικά την κετογονική δίαιτα με τυπική φροντίδα ή με την τυπική δίαιτα για την κάθε ασθένεια γ) να έχουν δημοσιευτεί το χρονικό διάστημα μεταξύ του Ιανουαρίου του 2013 έως και του Μαρτίου του 2023, δ) να είναι είτε προοπτικές είτε τυχαιοποιημένες μελέτες ε) να έχουν δημοσιευτεί στην αγγλική ή την ελληνική γλώσσα, στ) να αναφέρονται σε ανθρώπινο πληθυσμό.

Αντίθετα, υπήρξαν και τα κριτήρια αποκλεισμού, τα οποία ήταν τα εξής: α) μελέτες που συγκρίνουν την κετογονική δίαιτα με κάποιο άλλο είδος διαίτας πέρα της τυπικής φροντίδας ή της τυπικής διαίτας για την κάθε ασθένεια, β) μελέτες που δεν τηρούσαν το χρονικό διάστημα που ορίστηκε στην συγκεκριμένη ανασκόπηση, γ) μελέτες που είχαν δημοσιευτεί σε άλλη γλώσσα πέρα της αγγλικής και της ελληνικής, δ) μελέτες που διερευνούσαν την επίδραση της κετογονικής διαίτας σε ζωικό πληθυσμό.

## **2.3 Πίνακες-Σχεδιαγράμματα**

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο Prisma, γι' αυτόν τον λόγο δημιουργήθηκε σχεδιάγραμμα που παρουσιάζει αναλυτικά τον τρόπο εύρεσης των μελετών. Ακόμη, η παρουσίαση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε και σε πίνακες. Συγκεκριμένα, για κάθε νόσο δημιουργήθηκε ένας κύριος πίνακας που αναγράφει τα κύρια χαρακτηριστικά, καθώς και τα σημαντικότερα αποτελέσματα που βρέθηκαν σε κάθε μελέτη. Η ταξινόμηση πραγματοποιήθηκε χρονολογικά, από την πιο πρόσφατη στην πιο παλιά μελέτη. Ωστόσο, για την ανθεκτική επιληψία δημιουργήθηκε ένας επιπλέον πίνακας για να αναγραφούν τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μείωσης των επιληπτικών κρίσεων που παρατηρήθηκαν σε όλες τις μελέτες. Στο τέλος, κάθε πίνακα αναλύονται όλες οι συντομογραφίες που χρησιμοποιήθηκαν αλλά και επεξήγηση για τα στοιχεία που αναγράφονται.

## **3. Αποτελέσματα**

### **3.1 Κετογονική Δίαιτα και Καρκίνος**

Βρέθηκαν 7 τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες διερεύνησαν την επίδραση της κετογονικής διαίτας σε ασθενείς με καρκίνο. Τα είδη καρκίνου που μελετήθηκαν ήταν καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών και του ενδομήτριου, του ορθού, του προστάτη και του πνεύμονα. Όλες οι μελέτες διαχώρισαν τους συμμετέχοντες τους σε δυο ομάδες, την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου. Σε κάθε ομάδα παρέμβασης δόθηκαν οδηγίες για την εφαρμογή μιας κετογονικής διαίτας μειώνοντας στο ελάχιστο την κατανάλωση υδατανθράκων, ενώ σε όλες τις ομάδες ελέγχου είτε δόθηκαν τυπικές οδηγίες για διατροφής για ασθενείς με καρκίνο είτε συστάσεις από κάποια εταιρία διατροφής καρκίνου. Οι μελέτες αυτές διήρκισαν από 12 έως 16 εβδομάδες, ενώ 2 εξ αυτών δεν είχαν καθορισμένο χρονικό πλαίσιο, καθώς η τελική μέτρηση πραγματοποιήθηκε στο τέλος της ακτινοθεραπείας κάθε ασθενή. Η διερεύνηση των

μελετών αυτών, αφορούσε κυρίως την επίδραση της κετογονικής δίαιτας στην σύνθεση σώματος, την ποιότητα ζωής, το λιπιδικό προφίλ και κάποιες παραμέτρους του αίματος. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται αναλυτικότερα στον πίνακα 3.1.

### **3.1.1 Ποιότητα ζωής**

Ένας σημαντικός δείκτης αξιολόγησης των μελετών, ήταν η αλλαγή της ποιότητας ζωής που επέφερε η παρέμβαση στους συμμετέχοντες. Συγκεκριμένα, τρεις μελέτες χρησιμοποίησαν το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, ενώ μια μελέτη έκανε χρήση των ερωτηματολογίων Quality of Life (QoL) και Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Μόνο μια μελέτη παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 στην τελική μέτρηση, και συγκεκριμένα μείωση της βαθμολογίας και για τις δυο ομάδες (Klement et al, 2022). Η ποιότητα ζωής φάνηκε να βελτιώθηκε στατιστικά σημαντική στην ομάδα παρέμβασης, καθώς μειώθηκαν οι βαθμολογίες τόσο στο ερωτηματολόγιο QoL όσο και στο PHQ-9 (Augustus et al, 2020). Όσο αναφορά την λειτουργικότητα των ασθενών μετά την παρέμβαση φάνηκε η ομάδα παρέμβασης να παρουσιάζει μεγαλύτερη βελτίωση από την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, δυο μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της κοινωνικής λειτουργικότητας στην ομάδα παρέμβασης, ενώ Klement et al (2021) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της συναισθηματικής λειτουργίας στην ίδια ομάδα (Klement et al, 2021; Klement et al, 2022). Αντίθετα, σε δύο μελέτες βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της λειτουργίας του ρόλου στην ομάδα ελέγχου ενώ Khodabakhshi et al (2020) βρήκαν στατιστικά σημαντική μείωση και στην κοινωνική λειτουργικότητα της ομάδας αυτής (Klement et al, 2022 ; Khodabakhshi et al, 2020). Επίσης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στις παρενέργειες της συστηματικής θεραπείας των ασθενών (Klement et al, 2021). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην φυσική απόδοση και αύξηση της κούρασης στην ομάδα ελέγχου (Klement et al, 2022).

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες τις κετογονικής δίαιτας, παρατηρήθηκαν κάποιες αναφερόμενες στην ομάδα παρέμβασης, και συγκεκριμένα δυσκοιλιότητα, διάρροια, κόπωση και πείνα (Cohen et al, 2019), ενώ μια μελέτη βρήκε τα επίπεδα επιβίωσης μεγαλύτερα στην ομάδα παρέμβασης (Khodabakhshi et al, 2019).

Σημαντικές ήταν και οι αλλαγές που βρέθηκαν στην σύνθεση σώματος των ασθενών. Συγκεκριμένα, μόνο τρεις μελέτες εξέτασαν τις αλλαγές στην σύνθεση σώματος ασθενών με καρκίνο έπειτα από παρέμβαση κετογονικής δίαιτας. Δύο μελέτες παρατήρησαν στατιστικά

σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος και στον ΔΜΣ στην ομάδα παρέμβασης, ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην ομάδα ελέγχου σε διάρκεια 12 και 16 εβδομάδων (Khodabakhshi et al, 2019; Augustus et al, 2020). Το συνολικό σωματικό λίπος φάνηκε να μειώνεται σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα παρέμβασης από ότι στην ομάδα ελέγχου (Khodabakhshi et al, 2019; Cohen et al, 2018). Όσον αφορά τις αλλαγές στο σπλαχνικό και το υποδόριο λίπος αξιολογήθηκαν μόνο σε μια μελέτη. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο στο υποδόριο όσο και στο σπλαχνικό λίπος στην ομάδα παρέμβασης, ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή (Cohen et al, 2018). Τέλος, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της περιφέρειας μέσης και ισχίου και στις δυο ομάδες ενώ στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε και η αναλογία περίμετρος μέσης προς περίμετρος γοφού (Augustus et al, 2020).

### **3.1.3 Λιπιδικό προφίλ**

Σημαντική παράμετρο για την αξιολόγηση της παρέμβασης ήταν και η επιρροή που προκλήθηκε στο λιπιδικό προφίλ των συμμετεχόντων. Η ολική χοληστερόλη φαίνεται μόλις σε δύο μελέτες να παρουσιάζει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, και οι δυο μελέτες παρατήρησαν μειώθηκε στατιστικά σημαντικά μείωση της ολικής χοληστερόλης τόσο στην ομάδα παρέμβασης όσο και στην ομάδα ελέγχου (Klement et al, 2022; Augustus et al, 2020). Επίσης, Klement et al (2022) σημείωσαν μείωση στην LDL χοληστερόλης και στις δύο ομάδες, ενώ Khodabakhshi et al (2019) βρήκαν το ίδιο αποτέλεσμα, χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντικό. Όσο αναφορά την HDL χοληστερόλη δεν φάνηκε να επηρεάστηκε στατιστικά σημαντικά σε καμία μελέτη. Ωστόσο, μια μελέτη παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τα τριγλυκερίδια, και συγκεκριμένα έδειξε αύξηση τριγλυκεριδίων στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης (Khodabakhshi et al, 2019).

Ακόμη, εξετάστηκαν και κάποιες αναλογίες σχετικά με τα λιπίδια. Klement et al (2022) παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση στην αναλογία TG/HDL και HDL/LDL στην ομάδα παρέμβασης ενώ Cohen et al (2019) βρήκαν μείωση μόνο στον λόγο TG/HDL στην ομάδα ελέγχου.

### 3.1.4 Παράμετροι αίματος

Όλες οι μελέτες που αξιολογήθηκαν, παρουσίασαν στοιχεία για διάφορες μεταβολικές παραμέτρους του αίματος. Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα βρέθηκαν για την γλυκόζη, την ινσουλίνη, το β-υδροξυβουτυρικό, την γ-γλουταμινική τρανσασφερίνη (GGT), την κρεατίνη και τον ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1). Όσο αναφορά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα παρέμβασης στην τελική μέτρηση (Khodabakhshi et al, 2019; Augustus et al, 2020). Καμία άλλη μελέτη δεν βρήκε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για την γλυκόζη νηστείας. Μόνο μια μελέτη παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα παρέμβασης για την ινσουλίνη νηστείας (Cohen et al, 2018), ενώ Klement et al (2022) έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Η ίδια μελέτη φάνηκε σημείωσε μείωση της ινσουλίνης νηστείας στην ομάδα παρέμβασης, ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Και στις επτά μελέτες παρατηρήθηκε κέτωση στην ομάδα παρέμβασης, καθώς υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση του β-υδροξυβουτυρικού στην τελική μέτρηση. Ωστόσο, μια παρουσίασε κέτωση μόνο στην δεύτερη και την τελευταία μέτρηση, ενώ στις ενδιάμεσες μετρήσεις τα ποσοστά του β-υδροξυβουτυρικό δεν έφτασαν στα επίπεδα κέτωσης (Klement et al, 2022). Επίσης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση για την γ-γλουταμινική τρανσασφερίνη (GGT) (Klement et al, 2021; Klement et al, 2022). Συγκεκριμένα, Klement et al (2021) έδειξαν μείωση του GGT και στις δύο ομάδες ενώ Klement et al (2022) παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση μόνο στην ομάδα παρέμβασης. Παράλληλα, στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε και στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Ο παράγοντας IGF-1 φαίνεται να μειώνεται μόνο στην ομάδα παρέμβασης, ενώ στην ομάδα ελέγχου παραμένει σε σταθερά επίπεδα (Cohen et al, 2018; Klement et al, 2021; Klement et al, 2022). Khodabakhshi et al (2019) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στην τελική μέτρηση της κρεατίνης ενώ Klement et al (2021) έδειξαν την μείωση της στην ομάδα παρέμβασης. Καμία μελέτη δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για το άζωτο ουρίας (BUN) και την αλανινική τρανσασφερίνη (ALT).

Επίσης, αξιολογήθηκαν και οι μεταβολές των θυροειδοτρόπων ορμονών έπειτα από την παρέμβαση (Khodabakhshi et al, 2019; Klement et al, 2021; Klement et al, 2022). Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μόνο για την ελεύθερη T3 ορμόνη, και συγκεκριμένα η μείωση της στην ομάδα παρέμβασης (Klement et al, 2021; Klement et al, 2022). Παράλληλα, Klement et al (2022) σημείωσαν και στατιστικά σημαντική διαφορά για την ελεύθερη T3 ορμόνη μεταξύ των δυο ομάδων. Όσο αναφορά τις ορμόνες T4 και TSH δεν

παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές σε καμία μελέτη. Khodabakhshi et al (2019) δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τις θυρεοειδοτρόπες ορμόνες.

Ακόμη, δύο εκ των μελετών διερεύνησαν και τον αριθμό των κυττάρων του αίματος πριν και μετά την παρέμβαση. Φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων και στις δύο ομάδες (Klement et al, 2021; Klement et al, 2022). Ωστόσο, Klement et al (2022) παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση των ερυθροκυττάρων μόνο στην ομάδα παρέμβασης, καθώς και μείωση της αιμοσφαιρίνης στις δύο ομάδες.

### **3.1.5 Συσχέτιση αναλύσεων**

Η συσχέτιση αναλύσεων πραγματοποιήθηκε σε τέσσερις μελέτες, οι οποίες παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών των παραμέτρων που πραγματοποιήθηκαν. Συγκεκριμένα, τρεις μελέτες έδειξαν σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του β-υδροξυβουτυρικού και του IGF-1 (Cohen et al, 2018; Klement et al, 2021; Klement et al, 2022), ενώ οι δύο εξ' αυτών συσχέτισαν αντίστροφα το β-υδροξυβουτυρικό με την ινσουλίνη και την fT3 ορμόνη (Klement et al, 2021; Klement et al, 2022). Ακόμη, Augustus et al, (2020) παρατήρησαν σημαντική αντίστροφη συσχέτιση του β-υδροξυβουτυρικού με την βαθμολογία του ερωτηματολογίου QoL. Klement et al, (2021) σημείωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ ινσουλίνης και του παράγοντα IGF-1 και Cohen et al, (2018) συσχέτισαν θετικά την αλλαγή στο σπλαχνικό λίπος με την αλλαγή στην συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας.

## **3.2 Κετογονική Δίαιτα και Επιληψία**

Βρέθηκαν 9 μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν την επίδραση μιας κετογονικής δίαιτας στην ανθεκτική στα φάρμακα επιληψία. Συγκεκριμένα, αξιολογήθηκαν 6 τυχαιοποιημένες και 3 προοπτικές μελέτες που εφάρμοσαν μια κετογονικού τύπου δίαιτα σε παιδιά και ενήλικο πληθυσμό, με κύριο σκοπό την εύρεση της αποτελεσματικότητάς της, στην μείωση των επιληπτικών κρίσεων. Στις τυχαιοποιημένες μελέτες η ομάδα ελέγχου ακολούθησε τυπική φαρμακευτική θεραπεία για επιληψία, χωρίς συστάσεις για την διατροφή. Η διάρκεια των μελετών έφτασε έως του 18 μήνες σε μια μελέτη, ενώ παράλληλα πραγματοποιούνταν μετρήσεις σε τακτά χρονικά διαστήματα. Τα κυριότερα ευρήματα των μελετών αναφέρονταν στην επίδραση της κετογονικής δίαιτας στην μείωση των επιληπτικών κρίσεων, στην ποιότητα ζωής και στην παραμέτρους αίματος των ασθενών με ανθεκτική επιληψία. Οι μελέτες παρουσιάζονται αναλυτικότερα στον πίνακα 3.3.

### 3.2.1 Μείωση επιληπτικών κρίσεων

Συνολικά 8 μελέτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της κετογονικής δίαιτας στην μείωση των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με ανθεκτική στα φάρμακα επιληψία. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα βρέθηκαν με βάση το ποσοστό της μείωσης των επιληπτικών κρίσεων που είχε ο κάθε ασθενής. Ανάλογα την μείωση αυτή ο κάθε ασθενής ταξινομούνταν και στην κατάλληλη κατηγορία. Στον πρώτο μήνα της παρέμβασης, με βάση 4 μελέτες, φαίνεται ότι περίπου 1/3 ασθενείς (31,2 %) ξεπέρασε τα επιληπτικά επεισόδια, ενώ οι ασθενείς με μείωση 50-90% και 90-99% ήταν 15,9% και 18,6%, αντίστοιχα. Στους δυο μήνες αξίζει να σημειωθεί η μείωση 50-90% των επιληπτικών κρίσεων που βρέθηκε σε 52/106 (49,1%) ασθενείς που εξετάστηκαν σε τρεις μελέτες. Στους 3 μήνες 148/456 (32,5%) ασθενείς βρέθηκαν χωρίς επιληπτικές κρίσεις ενώ παρόμοια επίπεδα παρουσιάστηκαν και στην μείωση 50-90% των επιληπτικών κρίσεων με ποσοστό 32,7%. Η ελευθερία κρίσεων συνέχισε να διατηρείται τόσο στους 6 όσο και στους 12 μήνες με 33,2% και 43,1%, αντίστοιχα. Μια μελέτη παρουσίασε αποτελέσματα για τους 18 μήνες, και συγκεκριμένα βρήκε 14/15 (93,3) ασθενείς με μείωση 50-90% των επιληπτικών επεισοδίων (Zhu et al, 2016). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικότερα στον πίνακα 3.2.

### 3.2.2 Ποιότητα ζωής

Μόνο τέσσερις μελέτες παρατήρησαν χαρακτηριστικά της σύστασης σώματος των συμμετεχόντων τους. Οι δύο από αυτές μελέτησαν τον δείκτη μάζα σώματος (ΔΜΣ) των ασθενών, ωστόσο μόνο η μια παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ στην ομάδα παρέμβασης σε διάρκεια 2 μηνών. Αντίθετα, στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση του ΔΜΣ στην ομάδα ελέγχου, χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική (Zare et al, 2017). Δύο ακόμη μελέτες παρατήρησαν μείωση σωματικού βάρους στα μέλη της ομάδας παρέμβασης (Sharma et al, 2021; Sharma et al, 2016).

Η βελτίωση της συμπεριφοράς ήταν ακόμα ένας παράγοντας που μελετήθηκε. Τα επίπεδα δραστηριότητας παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου σε διάρκεια 3 και 4 μηνών. Παράλληλα, οι ίδιες μελέτες έδειξαν και στατιστική σημαντική βελτίωση της εγρήγορσης και της παραγωγικότητας μόνο στην ομάδα παρέμβασης (Sharma et al, 2016; IJff et al, 2016). Η κοινωνική συμπεριφορά και αλληλεπίδραση βρέθηκε στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στην ομάδα κετογονικής δίαιτας

μιας μελέτης (Sharma et al, 2016), ενώ μη στατιστικά σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα για την ατομική και κοινωνική αλληλεπίδραση στην ίδια ομάδα διαφορετικής μελέτης (Zhu et al, 2016). Στατιστικά σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στην ανησυχία, τον θυμό και την διαταραγμένη, εχθρική συμπεριφορά στην ομάδα παρέμβασης ενώ υπήρξε αύξηση των χαρακτηριστικών αυτών στην ομάδα ελέγχου (Jff et al, 2016). Τέλος, η ικανότητα προσαρμογής φάνηκε να βελτιώνεται ανάλογα με την πάροδο του χρόνου στα άτομα που ακολουθούν κετογονική δίαιτα (Zhu et al, 2016).

Ωστόσο, υπήρξαν και δυσμενείς επιπτώσεις από την χορήγηση της κετογονικής δίαιτας. Σε πέντε μελέτες αναφέρθηκαν παρενέργειες που παρουσιάστηκαν στους ασθενείς, με τις κυριότερες εξ' αυτών να αποτελούνταν από γαστρεντερικά προβλήματα. Η σημαντικότερη παρενέργεια που φάνηκε σε όλες τις μελέτες να είναι η δυσκοιλιότητα στις πρώτες εβδομάδες της παρέμβασης. Λήθαργος και ανορεξία βρέθηκε σε δυο μελέτες στις 2 και 4 εβδομάδες (Sharma et al, 2016; Sharma et al, 2021). Σε τρεις μελέτες βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της διάρροιας στην ομάδα κετογονικής δίαιτας (Sharma et al, 2016; Zhu et al, 2016; Lambrechts et al, 2017). Ακόμη, μια παρενέργεια ήταν ο έμετος που βρέθηκε σε ασθενείς δυο μελετών (Sharma et al, 2021; Zhu et al, 2016). Όλες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φάνηκαν να είναι προσωρινές, καθώς μειώνονταν σημαντικά έπειτα την προσαρμογή των ασθενών στην συγκεκριμένη δίαιτα. Τέλος, σε μελέτες με μεγάλη διάρκεια χρήσης κετογονικής δίαιτας 12 και 18 μήνες, παρουσιάστηκαν ασθενείς με πέτρα στα νεφρά (Zhu et al, 2016; Guzel et al, 2019).

### **3.2.3 Παράμετροι αίματος**

Οι παράμετροι αίματος που εξετάστηκαν ήταν κυρίως τα ηπατικά ένζυμα και το λιπιδικό προφίλ, ωστόσο παρουσιάστηκαν και μεμονωμένες μετρήσεις για διάφορους δείκτες. Όσο αναφορά τα ηπατικά ένζυμα μια μελέτη παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση τόσο στην ομάδα παρέμβασης όσο και στην ομάδα ελέγχου (Zare et al, 2016). Πιο συγκεκριμένα, η οξαλική (SGOT) και η πυροσταφυλική (SGPT) τρανσαμινάση, διερευνήθηκαν σε δυο μελέτες, ωστόσο μόνο μία έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Στατιστικά σημαντική αύξηση SGPT βρέθηκε στους 3 μήνες παρακολούθησης στην ομάδα παρέμβασης (Sharma, 2016). Σε διάρκεια 6 μηνών SGPT και SGOT δεν παρουσίασαν στατιστικές διαφορές μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ομάδας ελέγχου (Manral et al, 2023).

Το λιπιδικό προφίλ των συμμετεχόντων εξετάστηκε τόσο μεταξύ των δυο ομάδων όσο και σε σχέση με την αρχική μέτρηση της κάθε μελέτης. Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα

παρουσίασε η ολική χοληστερόλη σε τρεις μελέτες. Στατιστική σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στις 6 εβδομάδες και στους 2 μήνες παρέμβασης (Zare et al, 2016 ; Lambrechts et al, 2017). Ενώ μια μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής χοληστερόλης στην ομάδα κετογονικής διαίτας στους 3 και στους 6 μήνες σε σχέση με την αρχική μέτρηση. Παράλληλα, η ίδια μελέτη παρατήρησε στατιστικά σημαντική αύξηση στα επίπεδα τριγλυκερίδια, LDL και HDL χοληστερόλης στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης στους 3 και 6 μήνες σε σχέση με την αρχική μέτρηση (Zamani et al, 2016).

Τα επίπεδα κέτωσης στους ασθενείς που ακολούθησαν κετογονική διαίτα ελέγχθηκαν σε 5 μελέτες, οι οποίες παρατήρησαν στατιστικά σημαντική αύξηση του β-υδροξυβουτυρικού στην τελική μέτρηση σε σχέση με την αρχική. Ακόμη, μια μελέτη παρατήρησε στατιστικά σημαντική ανεπάρκεια σεληνίου και υποπρωτεϊναιμία σε 12 μήνες παρακολούθησης (Guzel et al, 2019). Τέλος, ακόμη μια μελέτη παρατήρησε στατιστικά σημαντική μείωση της αλβουμίνης στους συμμετέχοντες της ομάδας παρέμβασης σε διάρκεια 3 μηνών. (Sharma et al, 2016).

### **3.3 Κετογονική διαίτα και Σακχαρώδης διαβήτης**

Βρέθηκαν επτά αξιολογικές μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της κετογονικής διατροφής σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Συγκεκριμένα, αποτελούνται από πέντε τυχαιοποιημένες και δυο προοπτικές μελέτες. Όλες οι μελέτες αποτελούνταν από ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου, εκτός από μια που είχε μόνο ομάδα παρέμβασης, με διάρκεια μεταξύ 3 έως 12 μηνών. Κάθε ομάδα παρέμβασης αποτελούνταν από πρόγραμμα τύπου κετογονικής διαίτας, ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκαν οδηγίες είτε για υποθερμιδική τυπική διαίτα είτε για διαίτα κατά του διαβήτη. Τα αποτελέσματα που διερευνήθηκαν βασίστηκαν στην επίδραση της κετογονικής διαίτας στην βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, ποιότητας ζωής, παραμέτρους αίματος, καθώς και στις παρενέργειες που μπορεί να υπήρξαν κατά την διάρκεια της παρέμβασης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 3.4.

#### **3.3.1 Επίπεδα γλυκόζης αίματος**

Η επίδραση της κετογονικής διαίτας στην γλυκόζη του αίματος διερευνήθηκε από όλες τις μελέτες. Συγκεκριμένα, ο δείκτης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) ήταν ο

κυριότερος παράγοντας μέτρησης, καθώς παρουσιάζει τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος εντός των τελευταίων 3 μηνών του ατόμου. Όλες οι μελέτες παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μείωση της HbA1c στην ομάδα κετογονικής διαίτας σε χρονικό διάστημα 3 έως 12 μηνών. Μόλις δύο μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντικά μείωση της HbA1c στην ομάδα ελέγχου (Li et al, 2022; Wang et al, 2018), ενώ δύο διαφορετικές μελέτες παρατήρησαν μη στατιστικά σημαντική μείωση του ίδιου δείκτη στην ομάδα ελέγχου (Godday et al, 2016; Moriconi et al, 2021). Παράλληλα, στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε στατιστικά σημαντικά και ο αριθμός των ασθενών που παρουσίασαν HbA1c > 6,5% στην αρχική μέτρηση (Godday et al, 2016; Durrer et al, 2021). Επίσης, πέντε μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στην γλυκόζη αίματος νηστείας (FBG) στην ομάδα παρέμβασης. Η μεταγευματική δίωρη γλυκόζη αίματος φάνηκε να μειώθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δυο ομάδες μιας μελέτης έπειτα από 3 μήνες (Wang et al, 2018). Σημαντική μείωση παρατηρήθηκε επίσης και στην φαρμακευτική αγωγή του διαβήτη. Συγκεκριμένα, φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση της χορήγησης αντιδιαβητικών φαρμάκων στην ομάδα κετογονικής διαίτας στους 4 μήνες (Godday et al, 2016; Durrer et al, 2021), ενώ μια ακόμη μελέτη έδειξε μείωση της δόσης ινσουλίνης που λάμβαναν οι ασθενείς στο τέλος της παρέμβασης και στις δυο ομάδες, χωρίς ωστόσο να υπάρξει αλλαγή στην χορήγηση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στους 3 μήνες (Wang et al, 2018).

### 3.3.2 Ποιότητα ζωής

Όλες οι μελέτες παρουσίασαν ευρήματα για την επίδραση της παρέμβασης στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η διερεύνηση που πραγματοποιήθηκε αφορούσε τόσο ανθρωπομετρικά όσο και ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής. Τρεις μελέτες παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος, τον ΔΜΣ και την περιφέρεια μέσης στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την αρχική μέτρηση, ενώ μόνο μια εξ' αυτών έδειξε το ίδιο αποτέλεσμα και στην ομάδα ελέγχου (Li et al, 2022; Moriconi et al, 2021; Walton et al, 2019). Ακόμη, βρέθηκε και στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για το σωματικό βάρος και την περιφέρεια μέσης (Godday A., 2016; Durrer C., 2021). Παράλληλα, η απώλεια σωματικού βάρους στους τέσσερις μήνες ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με τον ομάδα ελέγχου (Godday et al, 2016). Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Συγκεκριμένα, τόσο στην συστολική όσο και στην διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης στους τρεις και στους δώδεκα μήνες (Moriconi et al, 2021; Walton et al, 2019), ενώ βρέθηκε και διαφορά μεταξύ των ομάδων (Durrer et al,

2021). Μόνο μια μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στην συστολική αρτηριακή πίεση της ομάδα ελέγχου στους τρεις μήνες (Moriconi et al, 2021).

Ακόμη, πραγματοποιήθηκε χρήση κάποιων ερωτηματολογίων για την διερεύνηση της επίδρασης της κετογονικής δίαιτας στην συμπεριφορά του ατόμου. Σύμφωνα, με το ερωτηματολόγιο Short Form Health Survey (SF-36) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα παρέμβασης σε σωματική και κοινωνική λειτουργία, ψυχική υγεία, σωματικό πόνο, συναισθηματικό ρόλο στους 12 μήνες ενώ δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην ποιότητα ζωής της ομάδα ελέγχου (Moriconi et al, 2021). Μια άλλη μελέτη χρησιμοποίησε το ερωτηματολόγιο Health-related Quality of Life (HrQF) και βρήκε στατιστικά σημαντικά μείωση της ομάδας παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στον σωματικό ρόλο, στην ψυχική υγεία, στην αντίληψη υγείας και στον σωματικό πόνο (Durrer et al, 2021). Χρησιμοποιήθηκαν ακόμη δυο ερωτηματολόγια, το Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) και το Problem Areas In Diabetes scale (PAID) ωστόσο δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε καμία ομάδα (Yamada et al, 2014).

Οι κυριότερες παρενέργειες που αναφέρθηκαν είναι τα υπογλυκαιμικά συμπτώματα και επεισόδια. Συγκεκριμένα, μια μελέτη παρατήρησε δέκα περιπτώσεις συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας στην ομάδα παρέμβασης και δυο στην ομάδα ελέγχου, ενώ υπήρξαν και δυο υπογλυκαιμικά επεισόδια στην ομάδα παρέμβασης έως τον πρώτο μήνα. Στην ίδια μελέτη, δεν παρατηρήθηκε κανένα σύμπτωμα ή περιστατικό υπογλυκαιμίας από τον πρώτος έως τον τρίτο μήνα παρέμβασης (Li et al, 2022). Ακόμη, παρουσιάστηκαν δυο επεισόδια και μια περίπτωση συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας στην ομάδα παρέμβασης, ενώ δεν φάνηκε καμία παρενέργεια στην ομάδα ελέγχου στους τρεις μήνες (Durrer et al, 2021).

Μόνο μια μελέτη ανέφερε τις αρνητικές επιπτώσεις της κετογονικής δίαιτας στους ασθενείς, πέρα από τα τις παρενέργειες στον σακχαρώδη διαβήτη. Παρουσιάστηκαν, προσωρινά συμπτώματα πονοκεφάλου, δυσκοιλιότητας, ναυτίας, έμετου, εξασθένησης, κούρασης και μυϊκής αδυναμίας στις πρώτες δυο εβδομάδες της παρέμβασης, ενώ σταδιακά, έπειτα από την προσαρμογή των ασθενών στην κετογονική διαίτα, μειώθηκαν σημαντικά (Godday et al, 2016).

### **3.3.3 Παράμετροι αίματος**

Οι παράμετροι αίματος που μελετήθηκαν είναι το λιπιδικό προφίλ και τα ηπατικά ένζυμα μετά την επίδραση της κετογονικής δίαιτας σε ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Όσο αναφορά το πρώτο, η ολική χοληστερόλη μειώθηκε σημαντικά σε δυο μελέτες και στις δυο

ομάδες στους 3 και 12 μήνες, ενώ οι ίδιες μελέτες παρατήρησαν και στατιστικά σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης στους 3 μήνες μόνο στην ομάδα κετογονικής δίαιτας (Li et al, 2022; Moriconi et al, 2021). Η HDL χοληστερόλη αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης δυο μελετών (Li et al, 2022; Walton et al, 2019). Μία ακόμη μελέτη βρήκε αύξηση της HDL χοληστερόλης, ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα (Yamada et al, 2014). Τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης σε διάρκεια 3 έως 6 μηνών (Li et al, 2022; Walton et al, 2019; Yamada et al, 2014), ενώ παρατηρήθηκε και στατιστικά σημαντική διαφορά της ομάδας παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Durrer et al, 2021). Σημαντική μείωση παρατηρήθηκε και στον λόγο τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη (Walton et al, 2019).

Η επίδραση της κετογονικής δίαιτας στα ηπατικά ένζυμα δεν φάνηκε να είναι μεγάλη. Μόλις μια μελέτη παρατήρησε στατικά σημαντικά αποτελέσματα και συγκεκριμένα, μείωση της πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης (SPGT) στην ομάδα παρέμβασης (Yamada et al, 2014). Μη στατιστικά σημαντικές μειώσεις βρέθηκαν για την οξαλική τρανσαμινάση (AST) και την γ-γλουταμινική τρανσφεράση (GGT) και στις δυο ομάδες.

## 4. Συζήτηση

Με βάση τα αποτελέσματα της ανασκόπησης αυτής, είναι φανερό ότι η κετογονική δίαιτα προκάλεσε σημαντική βελτίωση σε αρκετές παραμέτρους και στις τρεις ασθένειες που μελετήθηκαν. Παρατηρήθηκαν θετικές αλλαγές σε παράγοντες που βοηθούν στην ύφεση του καρκίνου, ενώ σημαντική ήταν και η μείωση των επιληπτικών κρίσεων, καθώς και η βελτίωση στα επίπεδα γλυκόζης διαβητικών ασθενών. Ακόμη, θετική επίδραση παρατηρήθηκε και σε παραμέτρους όπως η σύνθεση σώματος, η ποιότητα ζωής, η συμπεριφορά και το λιπιδικό προφίλ των συμμετεχόντων. Ωστόσο, υπήρξαν και κάποιες προσωρινές παρενέργειες που αφορούσαν κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές και κόπωση.

### 4.1 Συζήτηση-Καρκίνος

Αρχικά, αξίζει να αναφερθεί ότι στην μελέτη που πραγματοποιήθηκε για την συγγραφή των αποτελεσμάτων και συγκεκριμένα για την επίδραση της αποτελεσματικότητας της κετογονικής διατροφής απέναντι στον καρκίνο, συμπεριλήφθηκαν αρκετοί τύποι καρκίνου, όπως ο

καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, του ενδομήτριου, του ορθού, του προστάτη και του πνεύμονα.

Σχετικά με την σύνθεση σώματος των καρκινοπαθών, η αποτελεσματικότητά της μεθόδου της κετογονικής διατροφής στον περιορισμό του καρκίνου, μπορεί να στηριχθεί στην σημαντική ελάττωση τόσο του υποδόριου όσο και του σπλαχνικού λίπους που παρατηρήθηκε. Επιπλέον, παρατηρήθηκε απώλεια βάρους, καθώς και ο περιορισμός του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), η οποία αποδεικνύεται ότι συνεισφέρει σημαντικά στην μείωση θνητότητας των ασθενών με καρκίνο (Petrelli et al, 2021). Ωστόσο, είναι σημαντική η διατήρηση ενός υγιούς βάρους σε ασθενείς με καρκίνο, καθώς η ανεξέλεγκτη μείωση του βάρους μπορεί να οδηγήσει σε καρκινική καχεξία και να επιδεινώσει την κατάσταση (Bruggeman et al, 2016).

Η ακολουθία της κετογονικής διατροφής, επέφερε βελτιώσεις και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Διαπιστώθηκε ότι αρκετοί συμμετέχοντες μετά την εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας σημείωσαν βελτίωση στην κοινωνική και συναισθηματική τους λειτουργικότητα, ενώ περιόρισαν σημαντικά τις παρενέργειες από τις θεραπείες των ασθενών με καρκίνο.

Αξίζει να επισημανθεί και ο ρόλος της κετογονικής διατροφής απέναντι στο προφίλ λιπιδίων των καρκινοπαθών. Η δίαιτα αυτή επέφερε ελάττωση όχι μόνο της ολικής αλλά και της LDL χοληστερόλης τόσο στην ομάδα παρέμβασης όσο και στην ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά τα τριγλυκερίδια, τα οποία έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη του καρκίνου, σημείωσαν σημαντική μείωση στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Nouri et al, 2022). Σημαντική ήταν και η επιρροή της κετογονικής δίαιτας στην μείωση της αναλογίας TG/HDL, η οποία φαίνεται να είναι προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης της στεφανιαίας νόσου (da Luz et al, 2008).

Εξίσου σημαντική φάνηκε και η επίδραση της κετογονικής δίαιτας πάνω σε διάφορες παραμέτρους του αίματος. Ειδικότερα, βρέθηκε ένας αισθητός περιορισμός της γλυκόζης νηστείας στην ομάδα παρέμβασης. Η μείωση του δείκτη αυτού είναι επιτακτικής σημασίας για την αντιμετώπιση της ασθένειας του καρκίνου λόγω του ότι η γλυκόζη είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων σε υψηλές συγκεντρώσεις (Cohen et al, 2018). Επιπλέον σημαντική είναι και η επίτευξη της κέτωσης που φάνηκε στους ασθενείς, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε προστασία από τον καρκίνο, εφόσον συνδέεται με την μείωση των φλεγμονωδών κυτοκινών (Khodadadi et al, 2017). Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον παράγοντα γ γλουταμινική τρανσφερίνη (GGT), τα αυξημένα επίπεδα του οποίου έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση διαφόρων ειδών καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού,

των πεπτικών οργάνων και του ήπατος (Kunutsor et al, 2015). Ένας ακόμη παράγοντας που ελαττώθηκε μέσα από την παρέμβαση της κετογονικής διατροφής και που σχετίζεται στενά με την ανάπτυξη του καρκίνου ήταν ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 ή αλλιώς IGF-1, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον ταχύτατο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (Tommelein et al, 2018). Ακόμη, σημειώθηκε ελάττωση της ορμόνης T3 ή αλλιώς ορμόνης τριωδοθυρονίνης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις θυρεοειδοτρόπες ορμόνες T4 (θυροξίνη) και TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη).

Όσο αναφορά τις αρνητικές επιδράσεις της κετογονικής διατροφής σημειώθηκαν κάποιες προσωρινές παρενέργειες, όπως η διάρροια, δυσκοιλιότητα, κόπωση και η πείνα. Παράλληλα παρατηρήθηκε και σημαντική μείωση σε κύτταρα του αίματος όπως τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, την αιμοσφαιρίνη και τα ερυθροκύτταρα.

Συμπερασματικά, με βάση τα παραπάνω ευρήματα που προέκυψαν, μπορούμε να χαρακτηρίσουμε την κετογονική διατροφή ως μια ανεκτή δίαιτα απέναντι στον καρκίνο, δεδομένου ότι δεν προέκυψαν πολλές παρενέργειες στους συμμετέχοντες, ασφαλής και αρκετά αποτελεσματική, εφόσον αρκετοί ασθενείς σημείωσαν βελτίωση σε ψυχοσωματικά συμπτώματα και σημαντική μείωση σε διάφορους δείκτες κινδύνου. Ωστόσο, εκτός από τα θετικά, προέκυψαν και κάποια αρνητικά στοιχεία από την παρέμβαση, τα οποία όμως ήταν μικρά σε αριθμό και δεν επηρέασαν σημαντικά την υγεία των ασθενών.

## 4.2 Συζήτηση-Επιληψία

Σε πρώτη φάση, αξιολογήθηκε το επίπεδο μείωσης των επιληπτικών κρίσεων στους ασθενείς κάθε μήνα, έχοντας ως παρέμβαση την κετογονική δίαιτα. Συγκεκριμένα, στον πρώτο μήνα, αρκετοί ασθενείς παρουσίασαν ελάττωση των επιληπτικών συμπτωμάτων τους (από 50% μέχρι 90%), ενώ το 1/3 των ασθενών σχεδόν ξεπέρασε τα επιληπτικά επεισόδια. Ακολούθως, στον δεύτερο μήνα παρέμβασης, παρατηρήθηκε μια παρόμοια μείωση των κρίσεων σε ποσοστό 50% με 90%, ενώ στον τρίτο μήνα, οι περισσότεροι ασθενείς βρέθηκαν απαλλαγμένοι από τις επιληπτικές κρίσεις. Οι μεταβολές αυτές διατηρήθηκαν τόσο στους 6 όσο και τους 12 μήνες. Παρόμοιες μειώσεις των επιληπτικών κρίσεων φαίνεται να παρουσιάζουν και άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις που διερεύνησαν την χορήγηση της κετογονικής διαίτας σε άτομα με ανθεκτική επιληψία (Liu et al, 2019). Ένα στοιχείο της κετογονικής διαίτας που μπορεί να εξηγήσει τα παραπάνω αποτελέσματα, πιθανόν να είναι η σταδιακή αύξηση της παρουσίας

των κετονικών σωμάτων στον οργανισμό, κυρίως του β υδροξυβουτυρικού, τα οποία έχει διαπιστωθεί ότι περιορίζουν σημαντικά τα επιληπτικά επεισόδια (Pedersen et al, 2022).

Η επίδραση της κετογονικής διατροφής στην ποιότητα ζωής των επιληπτικών ασθενών ήταν εξίσου καθοριστική. Ένας δείκτης που μεταβλήθηκε αποτελεσματικά ήταν ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), ο οποίος ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης, αυξήθηκε στην ομάδα ελέγχου, ενώ υπήρξε μείωση και στο σωματικό βάρος. Αλλαγές παρατηρήθηκαν και στην συμπεριφορά των ασθενών. Πολλοί επιληπτικοί ασθενείς σημείωσαν άνοδο στα επίπεδα δραστηριότητας, ενίσχυση της παραγωγικότητας και της εγρήγορσης, ενώ βελτίωση παρατηρήθηκε και στην κοινωνική συμπεριφορά. Παράλληλα, διαπιστώθηκε ένας περιορισμός στην διαταραγμένη και εχθρική συμπεριφορά, στην ανησυχία και στον θυμό. Οι αλλαγές αυτές είναι πιθανό να οφείλονται στην καλύτερη ποιότητα ύπνου που σημειώνεται στους ασθενείς με επιληψία, η οποία έχει διαπιστωθεί ότι οδηγεί στην μείωση των επιληπτικών κρίσεων αλλά και στην βελτίωση της διάθεσης των συγκεκριμένων ατόμων (Hallböök et al, 2011).

Όσον αναφορά τις παραμέτρους αίματος, μελετήθηκε το λιπιδικό προφίλ και τα επίπεδα ηπατικών ενζύμων των συμμετεχόντων μετά την παρέμβαση. Στο λιπιδικό προφίλ των ασθενών με επιληψία μετά την παρέμβαση παρατηρήθηκαν κάποιες αλλαγές. Τα επίπεδα Ολικής και LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων παρουσίασαν άνοδο στις 6 εβδομάδες και στους 2 μήνες παρέμβασης στους συμμετέχοντες. Διατυπώνεται η υπόθεση ότι τα αυξημένα επίπεδα των λιπιδίων που προέκυψαν, ενδεχομένως να οφείλονται στην υψηλή περιεκτικότητα του λίπους που περιλαμβάνει η σύσταση της κετογονικής διατροφής. (Zamani et al, 2016). Επίσης, σημειώθηκε αύξηση και στην HDL χοληστερόλη, στοιχείο που πιθανότατα επιδρά θετικά στον οργανισμό, καθώς μπορεί να προστατέψει όχι μόνο από την στεφανιαία νόσο αλλά και από επιληπτικά επεισόδια, διότι περιορίζεται ο κίνδυνος της ανάπτυξης κυτοκινών που συμμετέχουν σε φλεγμονώδης διαδικασίες, οι οποίες προκαλούν αντίστοιχα τα επιληπτικά επεισόδια (Pedersen et al, 2022). Σχετικά με τα ηπατικά ένζυμα, διαπιστώθηκε σημαντική άνοδο στην πυροσταφυλική (SGPT) και στην οξαλική (SGOT) τρανσαμινάση στους 3 μήνες, ενώ στους 6 μήνες δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στα ένζυμα μεταξύ των ομάδων παρέμβασης-ελέγχου.

Εκτός από τις θετικές επιδράσεις, η ακολουθία της κετογονικής διατροφής επέφερε και ορισμένες παρενέργειες. Οι κυριότερες από αυτές που εμφανίστηκαν στο αρχικό στάδιο παρέμβασης, περιλάμβαναν την δυσκοιλιότητα, την διάρροια, τις γαστρεντερικές διαταραχές, την μειωμένη όρεξη και τον εμετό. Ένας παράγοντας που ενδεχομένως ευθύνεται για τις περισσότερες από τις παρενέργειες που αναφέρθηκαν, είναι η μειωμένη ανοχή των ασθενών

απέναντι στην πολύ υψηλή περιεκτικότητα λίπους που περιλαμβάνει η συγκεκριμένη διαίτα, και κυρίως στην πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες (Kang et al, 2004). Ωστόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα παραπάνω συμπτώματα φάνηκαν να είναι προσωρινά, τα οποία περιορίστηκαν αισθητά μετά από την άμεση προσαρμογή των επιληπτικών ασθενών στην κετογονική διατροφή.

Στηριζόμενοι στα παραπάνω, η κετογονική διατροφή με εξαίρεση ορισμένους λιπιδικούς δείκτες, φάνηκε να είναι αρκετά αποτελεσματική απέναντι στον περιορισμό των επιληπτικών συμπτωμάτων των ασθενών. Ωστόσο, δεν ήταν δυνατό να απουσιάζουν και ορισμένες παρενέργειες, οι οποίες όμως εμφανίστηκαν περισσότερο στα αρχικά στάδια της παρέμβασης των επιληπτικών ατόμων και στην συνέχεια εξαλείφθηκαν.

### **4.3 Συζήτηση-Σακχαρώδης Διαβήτης**

Αρχικά, εξετάστηκε η επιρροή της κετογονικής διατροφής πάνω στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), ένας αρκετά καθοριστικός δείκτης αξιολόγησης του διαβήτη, ο οποίος ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης, σε διάστημα 3 έως 12 μηνών. Ταυτόχρονα, μειώθηκαν αποτελεσματικά και τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας αίματος σε χρονικό διάστημα 3 μηνών, ενώ περιορίστηκε και η χρήση των αντιδιαβητικών φαρμάκων από τους ασθενείς στους 4 μήνες. Επίσης, ελάττωση σημειώθηκε και στην δόση της ινσουλίνης, η οποία χορηγούνταν στα διαβητικά άτομα μετά το τέλος της παρέμβασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι και άλλες ανασκοπήσεις με το ίδιο θέμα παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα για την επίδραση της κετογονικής διατροφής σε διαβητικούς ασθενείς (Dashti et al, 2020).

Σχετικά με την ποιότητα ζωής των διαβητικών ασθενών, η κετογονική διατροφή επέφερε στατιστικά σημαντική ελάττωση στον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), στο σωματικό βάρος και στην περιφέρεια μέσης στην ομάδα παρέμβασης. Σημαντική πτώση παρατηρήθηκε και στην αρτηριακή πίεση των διαβητικών, συγκεκριμένα στην συστολική και διαστολική, στο χρονικό διάστημα των 3 και 12 μηνών στην ομάδα παρέμβασης (Mobbs et al, 2013).

Επιπλέον, μελετήθηκε και η επίδραση της διαίτας στην συμπεριφορά του ατόμου, μέσω της χρήση ερωτηματολογίων, μερικά από τα οποία ήταν το Short Form Health Survey (SF-36) και Health-related Quality of Life (HrQL). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική ενίσχυση της κοινωνικής και σωματικής λειτουργίας των ασθενών, μείωση του σωματικού πόνου, ψυχική

ανάρρωση και βελτίωση του σωματικού και συναισθηματικού ρόλου στο χρονικό διάστημα των 12 μηνών (Moriconi et al, 2021).

Η κετογονική διατροφή επέφερε αλλαγές και στο λιπιδικό προφίλ των ασθενών. Αναλυτικότερα, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης στο διάστημα των 3 και 12 μηνών, ενώ περιορισμός υπήρξε στα τριγλυκερίδια και στην LDL χοληστερόλη στο διάστημα των 3 και 6 μηνών. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αρκετά, καθώς μειώνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη κάποιας δισλιπιδαιμίας, οι οποίες εμφανίζονται συχνά σε διαβητικά άτομα και μπορούν να προκαλέσουν ακόμα μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη των ατόμων αυτών (Yuan et al, 2020). Αντίθετα, μια άνοδος εμφανίστηκε στα επίπεδα της HDL χοληστερόλη, ενώ σημαντική ελάττωση βρέθηκε και στον λόγο των TG/HDL χοληστερόλη, ο οποίος έχει αποδειχθεί ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (da Luz et al, 2008).

Όσο αναφορά τα ηπατικά ένζυμα, η κετογονική διατροφή φάνηκε να επηρεάζει την πυροσταφυλική τρανσαμινάση, εφόσον την περιόρισε αποτελεσματικά, ενώ δεν προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στην οξαλική τρανσαμινάση (AST) και στην γ-γλουταμινική τρανσφεράση (GGT).

Τέλος, σημειώθηκαν και ορισμένες παρενέργειες από την εφαρμογή αυτής της δίαιτας, με κυριότερη την υπογλυκαιμία. Αρκετοί διαβητικοί ασθενείς παρουσίασαν επεισόδια υπογλυκαιμίας κυρίως μέχρι τον πρώτο μήνα παρέμβασης. Η συγκεκριμένη παρενέργεια ήταν σχεδόν αναμενόμενο να εμφανιστεί, λόγω της σχετικά φτωχής σύστασης της δίαιτας σε υδατάνθρακες. Παρόλα αυτά, το σύμπτωμα αυτό φάνηκε να περιορίζεται αισθητά από τον πρώτο μέχρι τον τρίτο μήνα παρέμβασης. Εκτός από την υπογλυκαιμία, παρόμοια συμπτώματα που εμφανίστηκαν ήταν η δυσκοιλιότητα, ο πονοκέφαλος, η ναυτία, ο εμετός, η κόπωση και η μυϊκή αδυναμία στο διάστημα των 2 πρώτων εβδομάδων. Τα παραπάνω, ελαχιστοποιήθηκαν αρκετά μετά την γρήγορη προσαρμογή των διαβητικών ατόμων στην κετογονική διατροφή.

Καταλήγοντας, η κετογονική δίαιτα μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια ανθεκτική διατροφική στρατηγική κατά του σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό προκύπτει εφόσον βελτίωσε αποτελεσματικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα των ασθενών και μείωσε την χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων, ενώ επέφερε άμεσα αποτελέσματα και στην ποιότητα ζωής τους. Ωστόσο, εμφανίστηκαν και ορισμένα προσωρινά συμπτώματα, από τα οποία οι ασθενείς απαλλάχτηκαν σχετικά σύντομα.

#### 4.4 Περιορισμοί μελέτης

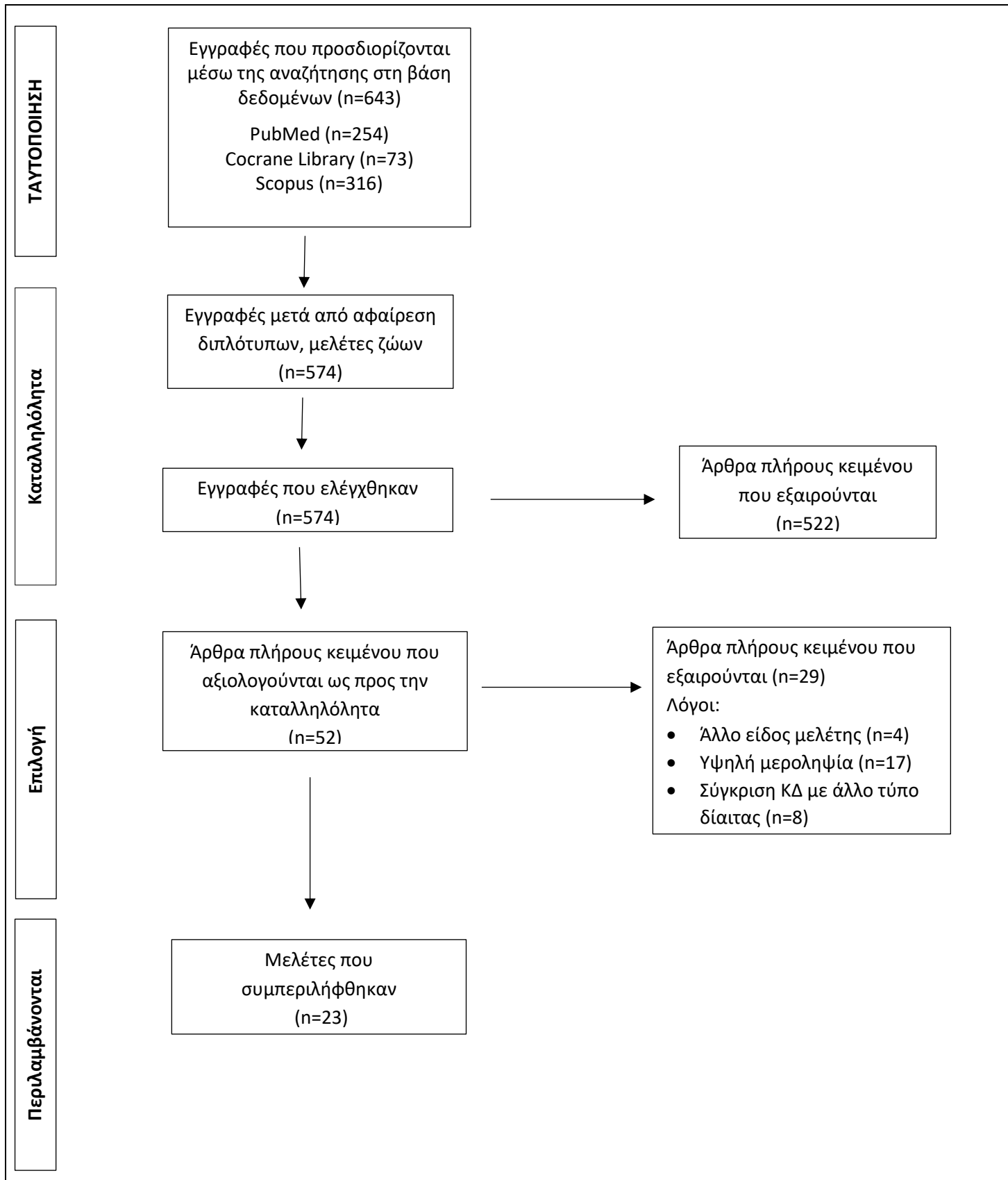
Η βιβλιογραφία που υπάρχει δεν ανταποκρινόταν πλήρως στις απαιτήσεις της συγκεκριμένης ανασκόπησης. Συγκεκριμένα, πολλά άρθρα παρουσίαζαν σημαντική μεροληψία, με κυριότερα προβλήματα το μικρό δείγμα πληθυσμού, τον μη τυχαιοποιημένο διαχωρισμό των ατόμων σε ομάδες και τον μη διαχωρισμό των αποτελεσμάτων σε στατιστικά σημαντικά και μη. Μόνο 23 μελέτες κρίθηκαν αξιόλογες και χρησιμοποιήθηκαν, οι οποίες αντιστοιχούν σε τρεις νόσους, τον καρκίνο, την ανθεκτική επιληψία και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, ακόμα και οι μελέτες αυτές παρουσίασαν ελλείψεις. Συγκεκριμένα, κάποιες μελέτες δεν ανέφεραν στοιχεία για την κέωση των συμμετεχόντων κατά την διάρκεια της παρέμβασης, ώστε να γίνει αντιληπτή η σωστή τήρηση της κετογονικής δίαιτας. Ακόμη, σε πολλές από τις μελέτες το δείγμα πληθυσμού ήταν αρκετά μικρό, μειώνοντας την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Τέλος, σημαντικός περιορισμός ήταν και η έλλειψη της αναφοράς των παρενεργειών της κετογονικής δίαιτας σε κάποιες μελέτες.

#### 5. Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη ανασκόπηση αναδεικνύει ότι η κετογονική διατροφή είναι μια ασφαλής δίαιτα, που μπορεί να επιφέρει θετική επίδραση σε ασθένειες, όπως ο καρκίνος, η ανθεκτική επιληψία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε τόσο σε παραμέτρους αίματος όσο και σε ποιότητα ζωής για όλες τις νόσους, ενώ δεν σημειώθηκαν σοβαρές παρενέργειες πέρα κάποιων διαταραχών του πεπτικού συστήματος, οι οποίες ήταν προσωρινές. Ωστόσο, είναι σημαντικό η κετογονική δίαιτα να μελετηθεί εκτενέστερα, καθώς η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη και πολλές από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί παρουσιάζουν μέτρια έως μεγάλη μεροληψία. Παράλληλα παραλείπονται και σημαντικές μετρήσεις, με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται μια ελλείψεις εικόνα της κετογονικής δίαιτας. Για τους συγκεκριμένους λόγους είναι απαραίτητο πραγματοποιηθούν νέες μελέτες με επίκεντρο την κετογονική διατροφή, ώστε να αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος της τόσο στις συγκεκριμένες ασθένειες που εξετάστηκαν στην συγκεκριμένη ανασκόπηση όσο και σε νέες παθήσεις που μπορεί να επιφέρει βελτίωση, ενώ απαιτείται και μεγαλύτερη εμβάθυνση με σκοπό να βρεθούν και οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρά στην κάθε ασθένεια.

## Σχεδιαγράμματα-Πίνακες

### 2.1 Σχεδιάγραμμα Prisma



**Πίνακας 3.1 Κετογονική Δίαιτα και Καρκίνος**

Μελέτη	Τύπος καρκίνου	Δείγμα συμμετεχόντων (n)		Διάρκεια (εβδομάδες)	Σκοπός	Αποτελέσματα	
		Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου			Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου
Klement et al, 2022	Καρκίνος ορθού	18	23	Διάρκεια ακτινοθεραπείας του ασθενή	Επίδραση ΚΔ στην ποιότητα ζωής και στις παραμέτρους του αίματος σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση σε βαθμολογία EORTC QLQ-C30, IGF-1, GGT, fT3, TC, LDL, αναλογίας HDL/LDL και TG/HDL, ινσουλίνης σε σχέση με OE, ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια, αιμοσφαιρίνη</li> <li>Βελτίωση κοινωνικής λειτουργικότητας</li> <li>Αύξηση BHB εντός της ομάδας και σε σχέση με OE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση σε βαθμολογία EORTC QLQ-C30, φυσική απόδοση και λειτουργίας του ρόλου, αλβουμίνη, TC, LDL χοληστερόλη, ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια, αιμοσφαιρίνη</li> <li>Αύξηση κούρασης και συχνοουρίας</li> </ul>
Klement et al, 2021	Καρκίνος μαστού	29	30	Διάρκεια ακτινοθεραπείας του ασθενή	Επίδραση ΚΔ στην ποιότητα ζωής και στις παραμέτρους του αίματος σε γυναίκες με πρώιμου σταδίου καρκίνου του μαστού του υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>Βελτίωση συναισθηματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας,</li> <li>Μείωση παρενεργειών ακτινοθεραπείας, αϋπνίας, λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων, κρεατίνης, TG, IGF-1, fT3, GGT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων, GGT</li> </ul>

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση BHB εντός ομάδας και σε σχέση με OE</li> </ul> <p>Μείωση fT3 σε σχέση με την OE</p>	
Khodabakhshi et al, 2020	Καρκίνος μαστού	40	40	12	Επίδραση της ΚΔ σε ασθενείς με καρκίνου του μαστού στην ποιότητα ζωής, τη σωματική δραστηριότητα και τους βιοδείκτες	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καλύτερη ποιότητα ζωής στις 6 εβδομάδες</li> <li>• Μείωση φυσικής απόδοσης</li> <li>• Αύξηση BHB</li> <li>• Μείωση γαλακτικού οξέος σε σχέση με OE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση διάρροιας</li> <li>• Μείωση λειτουργίας του ρόλου και κοινωνικής λειτουργικότητας</li> </ul>
Augustus et al, 2020	Καρκίνος μαστού, προστάτη, κόλον, ορθού, αυχενικού, πνεύμονα	16	20	16	Αντίκτυπο ΚΔ στην ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο 2 <sup>ου</sup> και 3 <sup>ου</sup> σταδίου	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση ΔΜΣ, ΣΒ, ΠΜ, ΠΠ, γλυκόζη νηστείας, TC, ΣΑΠ, βαθμολογίας QoL και PHQ-9</li> <li>• Αύξηση BHB</li> <li>• Μείωση ΔΜΣ και βαθμολογίας QoL σε σχέση με OE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση ΠΜ, ΠΠ, γλυκόζη νηστείας, TC</li> <li>• Αύξηση βαθμολογίας PHQ-9</li> </ul>
Khodabakhshi et al, 2019	Καρκίνος μαστού	30	30	12	Αξιολόγηση ασφάλειας, ανεκτικότητας και επίδρασης ΚΔ στην σύστημα σώματος και παραμέτρους αίματος σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση ΣΒ, ΔΜΣ, ποσοστού ΣΛ, γλυκόζης νηστείας, κρεατίνης σε σχέση με OE</li> <li>• Αύξηση BHB εντός ομάδας και σε σχέση με OE</li> <li>• Αύξηση TC σε σχέση με OE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση ποσοστού ΣΛ</li> <li>• Αύξηση TG σε σχέση με ΟΠ</li> </ul>

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης</li> </ul>	
Cohen et al, 2019	Καρκίνος ωοθηκών και ενδομήτριο	25	20	12	Επίδραση ΚΔ στο λιπιδικό προφίλ ασθενών με καρκίνου ωοθηκών και ενδομήτριο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση BHB</li> <li>• Παρενέργειες: πείνα, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κόπωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση τριγλυκεριδίων, αναλογίας TG/HDL χοληστερόλη</li> <li>• Παρενέργειες: πείνα, κόπωση</li> </ul>
Cohen et al, 2018	Καρκίνος ωοθηκών και ενδομήτριο	25	20	12	Επίδραση ΚΔ σε σύσταση σώματος, ινσουλίνη ορού και IGF-1 σε γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών και ενδομήτριο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση ΣΒ, ΣΛ, σπλαχνικού και υποδόριου λίπους</li> <li>• Χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας</li> <li>• Αύξηση BHB</li> </ul>	Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές.

**ΚΔ:** Κετογονική Δίαιτα, **ΟΕ:** Ομάδα Ελέγχου, **ΟΠ:** Ομάδα Παρέμβασης, **ΣΒ:** Σωματικό Βάρος, **ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος, **ΣΛ:** Σωματικό Λίπος, **BHB:** β-υδροξυβουτυρικό οξύ, **TC:** Ολική Χοληστερόλη, **TG:** Τριγλυκερίδια, **HDL:** Υψηλής Περιεκτικότητας Λιποπρωτεΐνη, **ΠΜ:** Περίμετρος μέσης, **ΠΙ:** Περίμετρος ισχύος, **ΣΑΠ:** Συστολική Αρτηριακή Πίεση, **QoL:** Quality of Life, **PHQ-9:** Patient Health Questionnaire, **IGF-1:** ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1, **GGT:** γ-γλουταμινική τρανσασφερίνη, **ft3:** ελεύθερη T3, **LDL:** Χαμηλής Περιεκτικότητας Λιποπρωτεΐνη, Όλα τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι στατιστικά σημαντικά.

### Πίνακας 3.2 Αποτελέσματα επιληπτικών κρίσεων

	1 μήνας (n, %)	2 μήνες (n, %)	3 μήνες (n, %)	6 μήνες (n, %)	12 μήνες (n, %)	18 μήνες (n, %)
Ελευθερία κρίσεων	144/461 (31,2)	16/72 (22,2)	148/456 (32,5)	90/271 (33,2)	69/160 (43,1)	-
90-99% μείωση των κρίσεων	66/415 (15,9)	2/26 (7,7)	73/414 (17,6)	77/330 (23,3)	55/202 (27,2)	-
50-90% μείωση των κρίσεων	89/497 (18,6)	52/106 (49,1)	163/498 (32,7)	67/304 (22,0)	26/160 (16,3)	14/15 (93,3)

Πραγματοποιήθηκε στρογγυλοποίηση των ποσοστών στο πρώτο δεκαδικό ψηφίο.

### Πίνακας 3.3 Κετογονική δίαιτα και Επιληψία

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Δείγμα συμμετεχόντων (n)		Ηλικιακό εύρος	Διάρκεια (μήνες)	Σκοπός	Αποτελέσματα
		Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου				
Manral et al, 2023	Τυχαιοποιημένη μελέτη	46	62	10-55 ετών	6	Αποτελεσματικότητα ΚΔ με ΤΦΘ σε σύγκριση με αποκλειστική ΤΦΘ στην μείωση των επιληπτικών κρίσεων και την βελτίωση ψυχολογίας	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση 50-99% των κρίσεων σε 27/46 (58,7%) ασθενείς της ΟΠ στους 6 μήνες</li> <li>Ελευθερία κρίσεων: 4/46 (8,7%) στην ΟΠ στους 6 μήνες</li> <li>Μείωση 50-99% των κρίσεων σε 2/62 (3,2%) ασθενείς της ΟΕ στους 6 μήνες</li> <li>Επίπεδα κετόνης: ΣΣ αύξηση στην ΟΠ</li> <li>ΜΣΣ αποτελέσματα για: ΔΜΣ, ΣΒ, απώλεια ΣΒ, SGOT, SGPT, TC, LDL, HDL, TG</li> </ul>
Sharma et al, 2021	Τυχαιοποιημένη μελέτη	46	45	9-36 μηνών	3	Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας ΚΔ σε παιδιά με επιληπτικούς σπασμούς που απέτυχαν σε ορμονική θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση 50-90% των κρίσεων σε 35/42 (83,3%) ασθενείς της ΟΠ στους 3 μήνες</li> <li>Παρενέργειες: Δυσκοιλιότητα, λήθαργο, ανορεξία, έμετος, απώλεια ΣΒ</li> </ul>
Guzel et al, 2019	Προοπτική μελέτη	389	-	6 μηνών-18 ετών	12	Διερεύνηση αποτελεσματικότητας, ανεκτικότητας και δημιουργίας επιπλοκών της ΚΔ, με βάση το ελαιόλαδο, σε	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση 50-99% των κρίσεων σε 112/369 (30,4%) στον 1 μήνα, 110/314 (35,0%) στους 3 μήνες, 73/225 (32,4%) στους 6 μήνες και 64/160 στους 12 μήνες (40,0%)</li> <li>Ελευθερία κρίσεων: 131/369 (35,5%) στον 1 μήνα, 125/314 (39,8%)</li> </ul>

						επιληπτικά παιδιά	<p>στους 3 μήνες, 86/225 (38,2%) στους 6 μήνες και 69/160 (43,1%) στους 12 μήνες</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίπεδα κετόνης: ΣΣ αύξηση στην ΟΠ</li> <li>• Παρενέργειες: Δυσκοιλιότητα, ανεπάρκεια σεληνίου, υποπρωτεϊναιμία, υπερλιπιδαιμία, ηπατικές παρενέργειες, πέτρα στα νεφρά</li> </ul>
Lambrechts et al, 2017	Τυχαιοποιημένη μελέτη	26	22	1-18 ετών	4	Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας της ΚΔ σε παιδιά με επιληψία στους 4 πρώτους μήνες	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση 50-99% των κρίσεων σε 7/26 (26,9%) στους 1 μήνες, 5/26 (19,2%) στους 2 μήνες, 10/26 (38,5%) στους 3 μήνες</li> <li>• Ελευθερία κρίσεων: 3 ασθενείς συνολικά</li> <li>• ΣΣ αύξηση TC στην ΟΠ στις 6 εβδομάδες</li> <li>• Επίπεδα κετόνης: ΣΣ αύξηση σε όλη την διάρκεια της παρέμβασης</li> <li>• Παρενέργειες: Δυσκοιλιότητα, διάρροια, γαστρεντερικά προβλήματα, όρεξη, ναυτία</li> </ul>
Zare et al, 2017	Τυχαιοποιημένη μελέτη	22	32	18-57 ετών	2	Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας της ΚΔ σε ασθενείς με ανθεκτική επιληψία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση 50-99% των κρίσεων σε 6/34 (17,6%) στον 1 μήνα και 12/34 (35,5%) ασθενείς της ΟΠ στους 2 μήνες</li> <li>• Κανένας ασθενής της ΟΕ δεν κατάφερε να πετύχει μείωση &gt;50% των κρίσεων</li> <li>• Επίπεδα κετόνης: ΣΣ αύξηση στην ΟΠ</li> <li>• ΣΣ μείωση του ΔΜΣ στην ΟΠ</li> </ul>

							<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΣΣ αύξηση TC στην ΟΠ σε σχέση με την ΟΕ</li> <li>• ΣΣ αύξηση στα ηπατικά ένζυμα και στις δυο ομάδες</li> </ul>
Zamani et al, 2016	Προοπτική μελέτη	33	-	2-10 ετών	6	Διερεύνηση αποτελεσμάτων της ΚΔ στο λιπιδικό προφίλ ορού παιδιών με επιληψία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση 50-90% των κρίσεων σε 19/33 (57,6%) ασθενείς της ΟΠ στους 3 μήνες</li> <li>• Μείωση 50-90% των κρίσεων σε 21/33 (63,6%) ασθενείς της ΟΠ στους 6 μήνες</li> <li>• Ελευθερία κρίσεων: 2 ασθενείς της ΟΠ στους 3 μήνες ενώ δεν βρέθηκε κανένας ασθενείς στους 6 μήνες</li> <li>• ΣΣ αύξηση σε TG, TC, LDL και HDL χοληστερόλης στην ΟΠ στους 3 και στους 6 μήνες</li> </ul>
Sharma et al, 2016	Τυχαιοποιημένη μελέτη	41	40	2-14 ετών	3	Ανάπτυξη και αξιολόγηση μιας απλής, εύκολα κατανοητής παραλλαγής της ΚΔ για χρήση από χαμηλού επιπέδου αλφαριθμητισμού σε παιδιά με επιληψία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση 50-99% των κρίσεων σε 31/41 (75,1%) ασθενείς της ΟΠ στους 3 μήνες</li> <li>• Ελευθερία κρίσεων: 6/41 (14,6%) ασθενείς της ΟΠ στους 3 μήνες</li> <li>• Μείωση 50-99% των κρίσεων σε 5/40 (12,5%) ασθενείς της ΟΕ στους 3 μήνες</li> <li>• Ελευθερία κρίσεων: 2/40 (5,0%) ασθενείς της ΟΕ στους 3 μήνες</li> <li>• ΣΣ διαφορά SGPT στην ΟΠ τόσο σε σχέση με την ΟΕ όσο και αύξηση σε σχέση με την αρχική τιμή</li> <li>• ΣΣ μείωση αλβουμίνης στην ΟΠ</li> <li>• Επίπεδα κετόνης: ΣΣ αύξηση στην ΟΠ</li> <li>• ΣΣ βελτίωση βρέθηκε σε εγρήγορση,</li> </ul>

							<p>παραγωγικότητα, επίπεδα δραστηριότητας και στην κοινωνική αλληλεπίδραση και συμπεριφορά</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρενέργειες: Δυσκοιλιότητα, λήθαργος, ανορεξία, απώλεια ΣΒ, διάρροια (μείωση μετά την προσαρμογή στη διαίτα)</li> </ul>
IJff et al, 2016	Τυχαιοποιημένη μελέτη	23	19	1-18 ετών	4	Αξιολόγηση γνωστικής λειτουργίας και πτυχές συμπεριφοράς κατά τους 4 πρώτους μήνες της ΚΔ σε παιδιά και εφήβους	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΣΣ βελτίωση στα επίπεδα δραστηριότητας στην ΟΠ ενώ μειώθηκε ΜΣΣ στην ΟΕ</li> <li>• ΣΣ βελτίωση της εγρήγορης και παραγωγικότητας και στις 2 ομάδες</li> <li>• ΣΣ μείωση στην ανησυχία και διαταραγμένη συμπεριφορά στην ΟΠ σε σχέση με την ΟΕ</li> <li>• ΣΣ μείωση στον θυμό και την εχθρική συμπεριφορά στην ΟΠ ενώ αυξήθηκε στην ΟΕ</li> </ul>
Zhu et al, 2016	Προοπτική μελέτη	42	-	6 μηνών -6 ετών	18	Προσδιορισμό της επίδρασης της ΚΔ νευροσυμπεριφορικής ανάπτυξης και επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας σε παιδιά με ανίατη επιληψία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση 50-99% των κρίσεων σε 29/42 (69,0%) στους 3 μήνες, 23/26 (88,5%) στους 6 μήνες, 17/18 (94,4%) στους 12 μήνες και 14/15 (93,3%) στους 18 μήνες</li> <li>• ΣΣ βελτίωση στην ικανότητα προσαρμογής, η οποία ήταν ανάλογη με την πάροδο του χρόνου</li> <li>• ΜΣΣ βελτίωση στην ατομική και κοινωνική αλληλεπίδραση, η οποία ήταν ανάλογη με την πάροδο του χρόνου</li> </ul>

							<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρενέργειες: Έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, πέτρα στα νεφρά</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--

**ΚΑ:** Κετογονική Δίαιτα, **ΤΦΘ:** Τυπική Φαρμακευτική Θεραπεία, **ΣΣ:** Στατιστικά Σημαντικά, **ΜΣΣ:** ΜΗ Στατιστικά Σημαντικά, **ΟΕ:** Ομάδα Ελέγχου, **ΟΠ:** Ομάδα Παρέμβασης, **ΣΒ:** Σωματικό Βάρος, **ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος, **TC:** Ολική Χοληστερόλη, **TG:** Τριγλυκερίδια, **HDL:** Υψηλής Περιεκτικότητας Λιποπρωτεΐνη, **LDL:** Χαμηλής Περιεκτικότητας Λιποπρωτεΐνη, **SGOT:** ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, **SGPT:** πυροσταφυλική αμινοτρανσφεράση.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4 Κετογονική δίαιτα και Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Δείγμα συμμετεχόντων (n)		Διάρκεια (μήνες)	Σκοπός μελέτης	Αποτελέσματα	
		Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου
Li et al, 2022	Τυχαιοποιημένη μελέτη	24	29	3	Παρατήρηση της περιοδικής ΚΔ για επίδραση σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς που έχουν πρόσφατα διαγνωστεί ως ΣΔ2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: ΣΣ μείωση σε HbA1C, FBG</li> <li>• ΣΣ μείωση σε ΠΜ, ΣΒ, ΔΜΣ, TC, LDL, TG</li> <li>• ΣΣ αύξηση σε HDL</li> <li>• Παρενέργειες: 1) 1-4 εβδ.: 10 συμπτώματα και 2 περιστατικά υπογλυκαιμίας, 2) 5-12 εβδ.: καμία παρενέργεια</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: ΣΣ μείωση σε HbA1C, FBG</li> <li>• ΣΣ μείωση σε ΠΜ, ΣΒ, ΔΜΣ, TC, TG</li> <li>• ΣΣ αύξηση σε HDL</li> <li>• Παρενέργειες: 1) 1-4 εβδ.: 2 συμπτώματα και κανένα περιστατικό υπογλυκαιμίας, 2) 5-12 εβδ.: καμία παρενέργεια</li> </ul>
Durrer et al, 2021	Τυχαιοποιημένη μελέτη	78	60	3	Προσδιορισμός μείωσης ανάγκης φαρμάκων που μειώνουν την γλυκόζη έπειτα από υποθερμιακή ΚΔ σε σύγκριση	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: 1) ΣΣ μείωση σε HbA1C, FBG, σε σχέση με την ΟΕ, 2) ΣΣ μείωση αντιδιαβητικών φαρμάκων 3) υπήρξαν</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: 1) Δεν υπήρξε μείωση αντιδιαβητικών φαρμάκων, 2) Κανένας ασθενείς με επίπεδα HbA1C &lt; 6,5%</li> </ul>

					με ΤΘ σε άτομα με ΣΔ2	<p>ασθενείς με επίπεδα HbA1C &lt; 6,5%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ερωτηματολόγιο HrQL: Βελτίωση σε RP, MH, HP, BP σε σχέση με την ΟΕ</li> <li>• Παρενέργειες: 2 περιστατικά και 1 σύμπτωμα υπογλυκαιμίας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρενέργειες: Δεν υπήρξαν παρενέργειες</li> </ul>
Moriconi et al, 2021	Προοπτική μελέτη	15	15	12	Προσδιορισμός αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανθεκτικότητας μιας υποθερμιδικής ΚΔ, σε σύγκριση με μια υποθερμιδική ΤΔ για την απώλεια βάρους, τη διαχείριση του γλυκαιμικού δείκτη, τη διατροφική συμπεριφορά και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς ΣΔ2 και παχυσαρκία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: ΣΣ μείωση σε HbA1C, FBG (3 και 12 μήνες)</li> <li>• ΣΣ μείωση σε ΣΒ, ΔΜΣ, ΠΙ, ΠΜ, ΣΑΠ, TC (3 και 12 μήνες), LDL (3 μήνες), ΔΑΠ (12 μήνες)</li> <li>• Ερωτηματολόγιο SF-36: Βελτίωση σε PF, RP, BP, GH, MH, SF, RE (3 και 12 μήνες)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: ΜΣΣ μείωση σε HbA1C, FBG (3 και 12 μήνες)</li> <li>• ΣΣ μείωση σε, ΣΑΠ (3 μήνες), TC (12 μήνες),</li> <li>• ΣΣ αύξηση σε HDL (12 μήνες)</li> <li>• Ερωτηματολόγιο SF-36: Δεν υπήρξαν βελτιώσεις</li> </ul>
Walton et al, 2019	Προοπτική μελέτη	11	-	3	Παρατήρηση σημαντικών αλλαγών, έπειτα από παρέμβαση ΚΔ 90 ημερών σε γυναίκες με ΣΔ2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: ΣΣ μείωση σε HbA1C</li> <li>• ΣΣ μείωση σε: ΣΣ, ΔΜΣ, ΣΑΠ, ΔΑΠ, TG, TG/HDL</li> <li>• ΣΣ αύξηση σε HDL</li> </ul>	Δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου

Wang et al, 2018	Τυχαιοποιη μένη μελέτη	24	25	3	Διερεύνηση της επίδρασης της ΚΔ και της διαίτας χαμηλών λιπαρών στην υπογλυκαιμία σε άτομα σε ΣΔ2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: 1) ΣΣ μείωση σε HbA1C, FBG, μεταγευματική δίωρη γλυκόζη, δόση ινσουλίνης ασθενών 2) ΣΣ μείωση HbA1C σε σχέση με ΟΕ</li> <li>• ΣΣ μείωση σε ΔΜΣ, TC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: 1) ΣΣ μείωση σε HbA1C, FBG, μεταγευματική δίωρη γλυκόζη, δόση ινσουλίνης ασθενών</li> </ul>
Godday et al, 2016	Τυχαιοποιη μένη μελέτη	45	44	4	Αξιολόγηση βραχυπρόθεσμης ανεκτικότητας και ασφάλειας μιας ΚΔ σε παρεμβατικό πρόγραμμα απώλειας βάρους σε άτομα με ΣΔ2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: 1) ΣΣ μείωση σε FBG, HbA1C, HOMA-IR, αντιδιαβητικά φάρμακα, 2) ΣΣ μείωση ασθενών με HbA1C &gt;6,5%</li> <li>• ΣΣ μείωση σε: ΣΒ, ΔΜΣ, ΠΜ, TG</li> <li>• ΣΣ μείωση σε σχέση με την ΟΕ: Απώλεια βάρους &gt;5% και &gt;10% του συνολικού ΣΒ, HOMA-IR</li> <li>• Παρενέργειες: πονοκέφαλος, δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία, εξασθένηση, κούραση, μυϊκή αδυναμία (προσωρινά)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: 1) ΣΣ μείωση σε HOMA-IR, 2) ΜΣΣ μείωση σε FBG, HbA1C, αντιδιαβητικά φάρμακα</li> <li>• ΣΣ μείωση σε: ΔΜΣ, ΠΜ</li> <li>• Παρενέργειες: Δεν υπήρξαν παρενέργειες</li> </ul>
Yamada et al, 2014	Τυχαιοποιη μένη μελέτη	12	12	6	Διερεύνηση αποτελεσμάτων ΚΔ σε Ιάπωνες ασθενείς με ΣΔ2, που δεν μπορούν να τηρήσουν μια	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: 1) ΣΣ μείωση σε HbA1C, 2) ΜΣΣ μείωση σε FBG, 3) ΣΣ μείωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επίδραση σε ΣΔ2: ΜΣΣ αύξηση σε FGB</li> </ul>

					υποθερμιδική δίαιτα	HbA1C σε σχέση με την OE • ΣΣ μείωση σε: TG, ALT	
--	--	--	--	--	------------------------	--	--

**ΚΑ:** Κετογονική Δίαιτα, **ΣΔ2:** Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, **ΣΣ:** Στατιστικά Σημαντικά, **ΜΣΣ:** ΜΗ Στατιστικά Σημαντικά, **OE:** Ομάδα Ελέγχου, **ΟΠ:** Ομάδα Παρέμβασης, **HbA1C:** Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, **FBG:** Γλυκόζη Αίματος Νηστείας, **HOMA-IR:** Αξιολόγηση μοντέλου Ομοιόστασης-Αντίσταση στην Ινσουλίνη, **ΣΒ:** Σωματικό Βάρος, **ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος, **TC:** Ολική Χοληστερόλη, **TG:** Τριγλυκερίδια, **HDL:** Υψηλής Περιεκτικότητας Λιποπρωτεΐνη, **LDL:** Χαμηλής Περιεκτικότητας Λιποπρωτεΐνη, **ALT:** Πυροσταφυλική αμινοτρανσαμινάση, **ΠΜ:** Περίμετρος Μέσης, **ΠΙ:** Περίμετρος Ισχύος, **ΣΑΠ:** Συστολική Αρτηριακή Πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, **RP:** Ρόλος Σώματος, **ΜΗ:** Ψυχική Υγεία, **HP:** Αντιλήψεις Υγείας, **BP:** Σωματικός Πόνος, **PF:** Σωματική Λειτουργία, **GH:** Γενική Υγεία, **SF:** Κοινωνική Λειτουργία, **RE:** Συναισθηματικός Ρόλος, **Ερωτηματολόγιο HrQL:** Ποιότητα Ζωής που Σχετίζεται με την Υγεία, **Ερωτηματολόγιο SF-36:** Σύντομη Έρευνα Υγείας.

## Βιβλιογραφία

1. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, Pineda-Cortel MRB. (2020) Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 15;21(14):5003. doi: 10.3390/ijms21145003.
2. Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, Eichenberger-Gilmore JM, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, Schoenfeld JD, Buatti JM, Spitz DR, Fath MA. (2014) Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol.* 2014;2:963-70. doi: 10.1016/j.redox.2014.08.002.
3. Anwar S, Fraser S, Hill J. (2012) Surgical specialization and training - its relation to clinical outcome for colorectal cancer surgery. *J Eval Clin Pract.* 2012 Feb;18(1):5-11. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01525.x.
4. Augustus E, Granderson I, Rocke KD. (2020) The Impact of a Ketogenic Dietary Intervention on the Quality of Life of Stage II and III Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial in the Caribbean. *Nutr Cancer.* 2021;73(9):1590-1600. doi: 10.1080/01635581.2020.1803930.
5. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. (2017) Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci.* 2017 May;38(Suppl 1):111-115. doi: 10.1007/s10072-017-2889-6.
6. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. (2021) Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci.* 2021 Apr;24(4):307-316. doi: 10.1080/1028415X.2019.1627769.
7. Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ. (2016) Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. *J Oncol Pract.* 2016 Nov;12(11):1163-1171. doi: 10.1200/JOP.2016.016832.
8. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA III, Huh WK, Bevis KS, Kim KH, Straughn JM Jr, Gower BA. (2018) A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *J Nutr.* 2018 Aug 1;148(8):1253-1260. doi: 10.1093/jn/nxy119.

9. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Gower BA. (2019) A Ketogenic Diet Is Acceptable in Women with Ovarian and Endometrial Cancer and Has No Adverse Effects on Blood Lipids: A Randomized, Controlled Trial. *Nutr Cancer*. 2020;72(4):584-594. doi: 10.1080/01635581.2019.1645864.
10. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr, Lemos P, Chagas AC. (2008) High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Aug;63(4):427-32. doi: 10.1590/s1807-59322008000400003.
11. Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. (2020) Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract*. 2021;30(3):223-235. doi: 10.1159/000512142.
12. Deemer SE, Plaisance EP, Martins C. (2020) Impact of ketosis on appetite regulation-a review. *Nutr Res*. 2020 May;77:1-11. doi: 10.1016/j.nutres.2020.02.010.
13. de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Postulart D, Kessels AG, Hendriksen JG, Aldenkamp AP, Evers SM, Majoie MH. (2011) Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2011 Jan 25;11:10. doi: 10.1186/1471-2377-11-10.
14. Durrer C, McKelvey S, Singer J, Batterham AM, Johnson JD, Gudmundson K, Wortman J, Little JP. (2021) A randomized controlled trial of pharmacist-led therapeutic carbohydrate and energy restriction in type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2021 Sep 10;12(1):5367. doi: 10.1038/s41467-021-25667-4.
15. Finsterer J, Frank M. (2019) Low-Glycemic-Index Diet Relieving Migraine but Inducing Muscle Cramps. *J Neurosci Rural Pract*. 2019 Jul;10(3):552-554. doi: 10.1055/s-0039-1698034.
16. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
17. Gano LB, Patel M, Rho JM. (2014) Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res*. 2014 Nov;55(11):2211-28. doi: 10.1194/jlr.R048975.

18. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, Oleaga A, Moreno B, Casanueva FF. (2016) Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016 Sep 19;6(9):e230. doi: 10.1038/nutd.2016.36.
19. Gillespie KM. (2006) Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006 Jul 18;175(2):165-70. doi: 10.1503/cmaj.060244.
20. Guzel O, Uysal U, Arslan N. (2019) Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Jan;23(1):143-151. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.11.007.
21. Hallböök T, Ji S, Maudsley S, Martin B. (2011) The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. *Epilepsy Res*. 2012 Jul;100(3):304-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.017.
22. Höhn S, Dozières-Puyravel B, Auvin S. (2019) History of dietary treatment from Wilder's hypothesis to the first open studies in the 1920s. *Epilepsy Behav*. 2019 Dec;101(Pt A):106588. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106588.
23. IJff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, de Kinderen RJA, Hendriksen JGM, Evers SMAA, Aldenkamp AP. (2016) 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.
24. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. (2004) Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1116-23. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x.
25. Kessi M, Liu F, Zhan Y, Tang Y, Wu L, Yang L, Zhang CL, Yin F, Peng J. (2020) Efficacy of different treatment modalities for acute and chronic phases of the febrile infection-related epilepsy syndrome: A systematic review. *Seizure*. 2020 Jul;79:61-68. doi: 10.1016/j.seizure.2020.04.015.
26. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. (2019) Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for

- Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr Cancer*. 2020;72(4):627-634. doi: 10.1080/01635581.2019.1650942.
27. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. (2020) Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutr J*. 2020 Aug 22;19(1):87. doi: 10.1186/s12937-020-00596-y.
  28. Khodadadi S, Sobhani N, Mirshekar S, Ghiasvand R, Pourmasoumi M, Miraghajani M, Dehsoukhteh SS. (2017) Tumor Cells Growth and Survival Time with the Ketogenic Diet in Animal Models: A Systematic Review. *Int J Prev Med*. 2017 May 25;8:35. doi: 10.4103/2008-7802.207035.
  29. Klement RJ, Meyer D, Kanzler S, Sweeney RA. (2022) Ketogenic diets consumed during radio-chemotherapy have beneficial effects on quality of life and metabolic health in patients with rectal cancer. *Eur J Nutr*. 2022 Feb;61(1):69-84. doi: 10.1007/s00394-021-02615-y.
  30. Klement RJ, Weigel MM, Sweeney RA. (2021) A ketogenic diet consumed during radiotherapy improves several aspects of quality of life and metabolic health in women with breast cancer. *Clin Nutr*. 2021 Jun;40(6):4267-4274. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.023.
  31. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. (2013) A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav*. 2013 Dec;29(3):437-42. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.032.
  32. Kunutsor SK, Apekey TA, Van Hemelrijck M, Calori G, Perseghin G. (2015) Gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):1162-70. doi: 10.1002/ijc.29084.
  33. Kuzuya T. (2000) Early diagnosis, early treatment and the new diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Br J Nutr*. 2000 Dec;84 Suppl 2:S177-81. doi: 10.1079/096582197388644.
  34. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie HJ. (2017) A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017 Feb;135(2):231-239. doi: 10.1111/ane.12592.

35. Li J, Zhang H, Dai Z. (2021) Cancer Treatment With the Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Animal Studies. *Front Nutr.* 2021 Jun 9;8:594408. doi: 10.3389/fnut.2021.594408.
36. Li S, Lin G, Chen J, Chen Z, Xu F, Zhu F, Zhang J, Yuan S. (2022) The effect of periodic ketogenic diet on newly diagnosed overweight or obese patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2022 Feb 3;22(1):34. doi: 10.1186/s12902-022-00947-2.
37. Liu XY, Chen J, Zhu M, Zheng G, Guo H, Lu X, Wang X, Yang X. (2019) Three and Six Months of Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019 Mar 15;10:244. doi: 10.3389/fneur.2019.00244.
38. Lohano PD, Ibrahim M, Raza SJ, Gowa M, Baloch SH. (2022) Comparing Finger-stick Beta-hydroxybutyrate with Dipstick Urine Tests in the Detection of Ketone Bodies in the Diagnosis of Children with Diabetic Ketoacidosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022 Apr;32(4):483-486. doi: 10.29271/jcpsp.2022.04.483.
39. Manral M, Dwivedi R, Gulati S, Kaur K, Nehra A, Pandey RM, Upadhyay AD, Sapra S, Tripathi M. (2023) Safety, Efficacy, and Tolerability of Modified Atkins Diet in Persons With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology.* 2023 Mar 28;100(13):e1376-e1385. doi: 10.1212/WNL.0000000000206776.
40. Mentzelou M, Dakanalis A, Vasios GK, Gialeli M, Papadopoulou SK, Giaginis C. (2023) The Relationship of Ketogenic Diet with Neurodegenerative and Psychiatric Diseases: A Scoping Review from Basic Research to Clinical Practice. *Nutrients.* 2023 May 11;15(10):2270. doi: 10.3390/nu15102270.
41. Mobbs CV, Mastaitis J, Isoda F, Poplawski M. (2013) Treatment of diabetes and diabetic complications with a ketogenic diet. *J Child Neurol.* 2013 Aug;28(8):1009-14. doi: 10.1177/0883073813487596.
42. Moriconi E, Camajani E, Fabbri A, Lenzi A, Caprio M. (2021) Very-Low-Calorie Ketogenic Diet as a Safe and Valuable Tool for Long-Term Glycemic Management in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2021 Feb 26;13(3):758. doi: 10.3390/nu13030758.
43. Myette-Côté É, Durrer C, Neudorf H, Bammert TD, Botezelli JD, Johnson JD, DeSouza CA, Little JP. (2018) The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or

- without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Dec 1;315(6):R1210-R1219. doi: 10.1152/ajpregu.00240.2018.
44. Niyonzima N, Wannume H, Kadhumbula S, Wasswa H, Osinde G, Mulumba Y, Tusabe T, Kalungi S, Orem J. (2021) Strengthening Laboratory Diagnostic Capacity to Support Cancer Care in Uganda. *Am J Clin Pathol*. 2021 Jul 6;156(2):205-213. doi: 10.1093/ajcp/aqaa218.
  45. Nouri M, Mohsenpour MA, Katsiki N, Ghobadi S, Jafari A, Faghih S, Banach M, Mazidi M. (2022) Effect of Serum Lipid Profile on the Risk of Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 1,628,871 Women. *J Clin Med*. 2022 Aug 2;11(15):4503. doi: 10.3390/jcm11154503.
  46. Paoli A, Cenci L, Pompei P, Sahin N, Bianco A, Neri M, Caprio M, Moro T. (2021) Effects of Two Months of Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet on Body Composition, Muscle Strength, Muscle Area, and Blood Parameters in Competitive Natural Body Builders. *Nutrients*. 2021 Jan 26;13(2):374. doi: 10.3390/nu13020374.
  47. Paul S, Ghosh S, Kumar S. (2022) Tumor glycolysis, an essential sweet tooth of tumor cells. *Semin Cancer Biol*. 2022 Nov;86(Pt 3):1216-1230. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.09.007.
  48. Pavón S, Lázaro E, Martínez O, Amayra I, López-Paz JF, Caballero P, Al-Rashaida M, Luna PM, García M, Pérez M, Berrocoso S, Rodríguez AA, Pérez-Núñez P. (2021) Ketogenic diet and cognition in neurological diseases: a systematic review. *Nutr Rev*. 2021 Jun 4;79(7):802-813. doi: 10.1093/nutrit/nuaa113.
  49. Pedersen ZO, Holm-Yildiz S, Dysgaard T. (2022) Nutritional Interventions for Patients with Mitochondrial POLG-Related Diseases: A Systematic Review on Efficacy and Safety. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 13;23(18):10658. doi: 10.3390/ijms231810658.
  50. Pfeifer HH, Thiele EA. (2005) Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005 Dec 13;65(11):1810-2. doi: 10.1212/01.wnl.0000187071.24292.9e.
  51. Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, Gilbertson LJ, Clark KM, Simpson PV, McManus EJ, Oh JE, Yadavaraj S, King VM, Pillai A, Romero-Ferrando B, Brinkhuis M, Copeland BM, Samad S, Liao S, Schepel

- JAC. (2021) Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Feb 23;13(1):51. doi: 10.1186/s13195-021-00783-x.
52. Poelzer K, Mannion C, Ortiz MM, Bang R, Woods P. (2019) A Systematic Review of the Quality of Life for Families Supporting a Child Consuming the Ketogenic Diet for Seizure Reduction. *Curr Dev Nutr.* 2018 Oct 22;3(5):nzz079. doi: 10.1093/cdn/nzy079.
  53. Rahman M, Deleyrolle L, Vedam-Mai V, Azari H, Abd-El-Barr M, Reynolds BA. (2011) The cancer stem cell hypothesis: failures and pitfalls. *Neurosurgery.* 2011 Feb;68(2):531-45; discussion 545. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ff9eb5.
  54. Roy PS, Saikia BJ. (2016) Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer.* 2016 Jul-Sep;53(3):441-442. doi: 10.4103/0019-509X.200658.
  55. Ruan Y, Chen L, She D, Chung Y, Ge L, Han L. (2022) Ketogenic diet for epilepsy: an overview of systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2022 Sep;76(9):1234-1244. doi: 10.1038/s41430-021-01060-8.
  56. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. (2020) Epilepsy surgery. *Pract Neurol.* 2020 Feb;20(1):4-14. doi: 10.1136/practneurol-2019-002192.
  57. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, Salati M, Dottorini L, Iaculli A, Varricchio A, Rampulla V, Barni S, Cabiddu M, Bossi A, Ghidini A, Zaniboni A. (2021) Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1;4(3):e213520. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3520.
  58. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. (2007) Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol.* 2007 Apr;22(4):375-8. doi: 10.1177/0883073807301926.
  59. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. (2007) Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia.* 2007 Apr;48(4):801-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01025.x.
  60. Sharma S, Goel S, Jain P, Agarwala A, Aneja S. (2016) Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* 2016 Nov;127:152-159. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.09.002.

61. Sharma S, Goel S, Kapoor D, Garg D, Panda I, Elwadhi A, Patra B, Mukherjee SB, Pemde H. (2021) Evaluation of the Modified Atkins Diet for the Treatment of Epileptic Spasms Refractory to Hormonal Therapy: A Randomized Controlled Trial. *J Child Neurol.* 2021 Jul;36(8):686-691. doi: 10.1177/08830738211004747.
62. Simeone TA, Simeone KA, Rho JM. (2017) Ketone Bodies as Anti-Seizure Agents. *Neurochem Res.* 2017 Jul;42(7):2011-2018. doi: 10.1007/s11064-017-2253-5.
63. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, Majoie M. (2020) 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.
64. Tommelein J, De Vlieghere E, Verset L, Melsens E, Leenders J, Descamps B, Debucquoy A, Vanhove C, Pauwels P, Gespach CP, Vral A, De Boeck A, Haustermans K, de Tullio P, Ceelen W, Demetter P, Boterberg T, Bracke M, De Wever O. (2018) Radiotherapy-Activated Cancer-Associated Fibroblasts Promote Tumor Progression through Paracrine IGF1R Activation. *Cancer Res.* 2018 Feb 1;78(3):659-670. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0524.
65. van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. (2018) Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav.* 2018 Oct;87:69-77. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.004.
66. Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, Lardy HA, Cahill GF Jr. (2001) Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB Life.* 2001 Apr;51(4):241-7. doi: 10.1080/152165401753311780.
67. Vezyroglou K, Cross JH. (2016) Targeted Treatment in Childhood Epilepsy Syndromes. *Curr Treat Options Neurol.* 2016 Jun;18(6):29. doi: 10.1007/s11940-016-0407-4.
68. Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, Feichtinger RG. (2015) Mitochondria: The ketogenic diet--A metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015 Jun;63:55-9. doi: 10.1016/j.biocel.2015.01.022.
69. Walton CM, Perry K, Hart RH, Berry SL, Bikman BT. (2019) Improvement in Glycemic and Lipid Profiles in Type 2 Diabetics with a 90-Day Ketogenic Diet. *J Diabetes Res.* 2019 Aug 14;2019:8681959. doi: 10.1155/2019/8681959.

70. Wang JJ, Lei KF, Han F. (2018) Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jun;22(12):3855-3864. doi: 10.26355/eurrev\_201806\_15270.
71. Wang LL, Wang Q, Hong Y, Ojo O, Jiang Q, Hou YY, Huang YH, Wang XH. (2018) The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2018 May 23;10(6):661. doi: 10.3390/nu10060661.
72. Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, Xie LL, Jiang L. (2020) Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. *Seizure.* 2020 Oct;81:36-42. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.011.
73. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. (2020) 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.
74. Winter SF, Loebel F, Dietrich J. (2017) Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Apr;112:41-58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.016.
75. Yamada Y, Uchida J, Izumi H, Tsukamoto Y, Inoue G, Watanabe Y, Irie J, Yamada S. (2014) A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Intern Med.* 2014;53(1):13-9. doi: 10.2169/internalmedicine.53.0861.
76. Yang YF, Mattamel PB, Joseph T, Huang J, Chen Q, Akinwunmi BO, Zhang CJP, Ming WK. (2021) 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.
77. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, Hong D, Tian S, Sun C. (2020) Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes.* 2020 Nov 30;10(1):38. doi: 10.1038/s41387-020-00142-z.
78. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. (2015) Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 2016 Feb;92(1084):63-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133281.

79. Zaki HA, Iftikhar H, Abdalrubb A, Al-Marri NDR, Abdelrahim MG, Fayed M, Elgassim MAM, Elarref MA. (2022) Clinical Assessment of Intermittent Fasting With Ketogenic Diet in Glycemic Control and Weight Reduction in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Oct 30;14(10):e30879. doi: 10.7759/cureus.30879.
80. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, Karimi P, Mahmoudi M, Badv RS, Tavassoli AR, Azizi Malamiri R. (2016) The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec;116(4):529-534. doi: 10.1007/s13760-016-0601-x.
81. Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. (2017) Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran J Neurol*. 2017 Apr 4;16(2):72-77.
82. Zhao H, Jin H, Xian J, Zhang Z, Shi J, Bai X. (2022) Effect of Ketogenic Diets on Body Composition and Metabolic Parameters of Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Oct 8;14(19):4192. doi: 10.3390/nu14194192.
83. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. (2018) Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
84. Zhou C, Wang M, Liang J, He G, Chen N. (2022) Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 22;19(16):10429. doi: 10.3390/ijerph191610429.
85. Zhu D, Wang M, Wang J, Yuan J, Niu G, Zhang G, Sun L, Xiong H, Xie M, Zhao Y. (2016) Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Behav*. 2016 Feb;55:87-91. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.12.011.