



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Η επίδραση της Κετογονικής Δίαιτας στην Υγεία και στον Καρκίνο»

“The effect of Ketogenic Diet on Health and Cancer”

Φανή Καρασμάνη
Χημικός

Επιβλέπουσα
Περσεφόνη Γιαννούλη
Επ.Καθηγήτρια

Λάρισα 2018

**«Η επίδραση της Κετογονικής Δίαιτας στην υγείας και στον
Καρκίνο»**

“The effect of Ketogenic Diet on Health and Cancer”

**Στον πατέρα μου,
Χριστόδουλο.**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Γιαννούλη Κ. Περσεφόνη, Επίκουρος Καθηγήτρια, Διευθύντρια Εργαστηρίου Τεχνολογίας & Ελέγχου Ποιότητας & Ασφαλείας Τροφίμων, Γεωπονία Φυτικής Παραγωγής και Αγροτικού Περιβάλλοντος, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Λιάκος Α. Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Καψωριτάκης Ν. Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχόμενα	5
Πίνακας Συντμήσεων.....	7
Περίληψη.....	8
Abstract	9
Ευχαριστίες.....	10
Κεφάλαιο I. Εισαγωγή	11
1.1. Ιστορική Αναδρομή	11
1.2. Ορισμός	13
1.3. Είδη Κετογονικής Δίαιτας	15
1.4. Θερμιδικός Περιορισμός.....	16
Κεφάλαιο II. Κετογονική δίαιτα και μεταβολισμός.....	18
2.1. Μηχανισμός Κετογένεσης.....	19
2.2. Κετονικά Σώματα.....	20
2.3. Κετογονική δίαιτα και δραστικές μορφές οξυγόνου.....	22
2.4. Βιοενεργητικό απόθεμα και μιτοχονδριακή αναπνοή.....	25
Κεφάλαιο III. Νευρολογικές Παθήσεις και Κετογονική Δίαιτα.....	28
3.1. Επιληψία.....	28
3.1.1. Μηχανισμός Δράσης στην Επιληψία.....	29
3.2. Alzheimer.....	33

Κεφάλαιο IV. Παχυσαρκία και Κετογονική Δίαιτα.....	36
Κεφάλαιο V. Καρκίνος και Κετογονική Δίαιτα.....	41
5.1. Φαινόμενο Warburg.....	41
5.2. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της ΚΔ στο καρκίνο.....	45
5.3. Πίνακας κλινικών ερευνών της επίδρασης της ΚΔ στον καρκίνο.....	49
Κεφάλαιο VI. Παρενέργειες & πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις της ΚΔ.....	52
6.1. Βραχυπρόθεσμες παρενέργειες.....	52
6.2. Μακροπρόθεσμες παρενέργειες.....	54
Κεφάλαιο 7. Βιβλιογραφία.....	57

Πίνακας Συντμήσεων

ATP = αδενοσινο- τριφωσφορικό οξύ ή τριφωσφορική αδενοσίνη
AA = αραχιδονικό οξύ
APOE = γονότυπος απολιποπρωτεΐνης E
AGE = τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
AcAC = ακετοξικό οξύ
BHB = β- υδροξυβουτυρικό οξύ
CKD = κλασική κετογονική δίαιτα
CoA = συνένζυμο A
CR = θερμιδικός περιορισμός
DHA = δοκοσαεξανοϊκό οξύ
ECT = αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων
EPA = εικοσαπεντανοϊκό οξύ
FAO = β – οξειδωση λιπαρών οξέων
HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
HMG - CoA = αναγωγή του 3-υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμο A
GABA = γ- αμινοβουτυρικό
GCL = λιγάνση γλουταμικού-κυστεΐνης
GDH = πυροσταφυλική δεϋδρογονάση
GLUT-1 = μεταφορέας τύπου 1 της γλυκόζης
LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
LCT = λιπαρά οξέα μακράς αλύσου
LGIT = χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη δίαιτα
MAD = τροποποιημένη δίαιτα Atkins
MCT = λιπαρά οξέα μεσαίας αλύσου
MCTD = μέσης αλύσου τριγλυκεριδίων δίαιτα
MUFA = μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
NADPH = υδρογονωμένο φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
NAD = νικοτιναμιδο – αδενινο- δινουκλεοτίδιο
NFT = νευροϊνιδιακά δεμάτια
PDHD = πυροσταφυλική δεϋδρογονάση
PUFA = πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
ROS = δραστικές-ενεργές μορφές οξυγόνου
TAG = τριακυλογλυκερόλες
VLCKD = πολύ χαμηλών υδατανθράκων κετογονική δίαιτα

Περίληψη

Η Κετογονική δίαιτα αποτελεί μια αναγνωρισμένη θεραπευτική γραμμή, η οποία εφαρμόζεται παγκοσμίως, στην αντιμετώπιση της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας σε παιδιά και ενήλικες. Παρά το γεγονός πως ο μηχανισμός δράσης της δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, η ΚΔ ασκεί αποδεδειγμένα αντιεπιληπτική και νευροπροστατευτική δράση. Η μεταβολική κατάσταση κέτωσης που προκαλεί η ΚΔ, σε συνδυασμό με τον θερμιδικό περιορισμό φαίνεται να προσφέρει σημαντικά οφέλη στην ανθρώπινη υγεία και σε μια σειρά από νοσογόνες καταστάσεις που σχετίζονται με το ΚΝΣ. Η παραγωγή και χρησιμοποίηση των κετονικών σωμάτων από τον οργανισμό, λόγω της αποστέρησης υδατανθράκων και της πλούσιας πρόσληψης λιπαρών οξέων, προκαλεί αύξηση του ATP και αλλαγές στις συγκεντρώσεις των βασικών νευροδιαβιβαστών του γλουταμικού και του GABA. In vitro και in vivo έρευνες που έχουν διεξαχθεί εμφανίζουν συσχέτιση ανάμεσα στις αυξημένες συγκεντρώσεις BHB και την αυξημένη αντίσταση στο οξειδωτικό στρες. Μελέτες των τελευταίων δεκαετιών διερευνούν την κετογονική δίαιτα ως μια πιθανή επικουρική θεραπεία του καρκίνου, βασιζόμενες στο γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν διαταραγμένο υψηλό γλυκολυτικό ρυθμό ακόμη και υπο την παρουσία οξυγόνου με πολλά ελαττωματικά μιτοχονδριακά οργανίδια να εξαρτώνται ενεργειακά από την ζύμωση της γλυκόζης. Μελέτες των τελευταίων ετών υποδεικνύουν την ικανότητα μιας κετογονικής δίαιτας να αναστέλει σημαντικά βιοχημικά μονοπάτια που υπερεκφράζονται και οδηγούν στην ανάπτυξη του καρκίνου. Ως εκ τούτου η κετογονική δίαιτα, παρά τις δυσκολίες στην εφαρμογή της όσον αφορά τις παρενέργειες ή την συμμόρφωση των ασθενών, θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρων κλινικών ερευνών προκειμένου να επιτευχθεί ακριβέστερα η τεκμηριωμένη θεραπευτική της δράση κυρίως στην νόσο του καρκίνου.

Abstract

Ketogenic diet (KD) is widely recognized as a therapeutic, non pharmaceutical approach, that has been used worldwide for treating childhood medically-refractory epilepsy. Even though ketogenic diet's mechanism action is not fully understood, it is well documented the fact that these diets have antiepileptic and neuroprotective action. The metabolic state of ketosis, which is the result of metabolizing fat to provide energy instead of glucose, along with the calorie restriction, offers a great deal of health benefits in many neurological diseases. The synthesis and utilization of ketone bodies, as an alternative fuel source causes an increase in ATP and changes in the concentration of the two main neurotransmitters, Glutamic and GABA. In addition, in vivo and in vitro studies have shown the connection between high BHB concentrations and high resistance to oxidative stress. According to animals studies and some early research in humans, ketogenic diet could act as an adjuvant cancer therapy based on the fact that cancer cells demonstrate significant alterations in mitochondrial function and increased rate of the glycolytic metabolism even in the presence of oxygen. Numerous recent studies confirm the hypothesis that ketogenic diet may inhibits cancer cell responses, suspending increased biochemical pathway activity. Therefore, in spite of the difficulties in its application of side effects or patient compliance, ketogenic diet should be the subject of further clinical investigations in order to achieve more accurately its documented therapeutic effect mainly in cancer

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θέλω να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα κ. Γιαννούλη Περσεφόνη, επίκουρη καθηγήτρια του τμήματος Γεωπονικών Επιστημών, και τον συνεπιβλέπων κ. Λιάκο Παναγιώτη, αναπληρωτή καθηγητή Ιατρικής Βιοχημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την πολύτιμη βοήθεια, καθοδήγηση και ευκαιρία ολοκλήρωσης του θέματος που πραγματικά ήθελα.

Επιπλέον, ευχαριστώ ιδιαίτερα την οικογένεια μου για την αμέριστη και συνεχή υποστήριξη τους σε κάθε επιλογή μου και απόφαση.

Τέλος, θέλω να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη και εκτίμηση μου, στον κ. Χρήστο Στανίση, για την ολόθερμη εμπύχωση, σε κάθε μικρή ή μεγάλη δυσκολία, διδάσκοντάς μου με περισσή σοφία, πως οι άνθρωποι είμαστε ικανοί να μεγαλουργούμε κάθε στιγμή της ζωής μας.

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Στις αρχές του 20ου αιώνα, η κετογονική δίαιτα εφαρμόζεται για πρώτη φορά σε κλινικό επίπεδο, με σκοπό την μίμηση των βιοχημικών αλλαγών της νηστείας, η οποία προκαλεί κέτωση και δρα κατά άγνωστο τρόπο στην αντιμετώπιση της επιληψίας. Οι Γάλλοι ιατροί, Guelpra και Marie, είναι οι πρώτοι επιστήμονες που κάνουν αναφορά στα σημαντικά οφέλη της κετογονικής δίαιτας στην αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων, καταγράφοντας την ευεργετική επίδραση στην συχνότητα και την μείωση της έντασης των κρίσεων όταν η δίαιτα εφαρμόζεται ως θεραπευτικό μέσο. Στις αρχές της δεκαετίας του 1920 στις Ηνωμένες Πολιτείες, η νηστεία ως μέθοδος αντιμετώπισης ασθενειών, όπως η επιληψία, τεκμηριώνεται και υποστηρίζεται σταδιακά από πολλούς επιστήμονες ανάμεσα τους και οι ιατροί Cobb και Lennox του πανεπιστημίου του Harvard [1,2,25]. Κατά την διεξαγωγή κλινικής έρευνας, επέλεξαν πέντε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε νηστεία δεκατεσσάρων ημερών και άλλων μικρότερης διάρκειας. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων ορού έδειξαν αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος και παράλληλα οξέωσης, όταν η δίαιτα διακοπτόταν με την εισαγωγή υδατανθράκων ή μιας δίαιτας ελεύθερης πουρινικών πρωτεϊνών. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκε αυξημένη απέκκριση του ουρικού οξέος, σε διάστημα δύο ή τριών ημερών, στους ασθενείς των οποίων οι επιληπτικές κρίσεις είχαν σημαντική βελτίωση. Την τρίτη δεκαετία του 20^{ου} αιώνα, η αποτελεσματικότητα της νηστείας οδηγεί σε μια σειρά κλινικών και ερευνητών δραστηριοτήτων με σκοπό την μελέτη και ερμηνεία των μηχανισμών αλληλεπίδρασης του μεταβολισμού των λιπών, των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων, στην κετοξέωση και την μη-φυσιολογική ανοχή της γλυκόζης που παρουσιάζεται στον διαβήτη.

Το 1921, ταυτόχρονα με την μελέτη των Cobb και Lennox, σε ένα άρθρο ανασκόπησης ο Rollin Woodyatt αναφέρει, πως τρεις υδατοδιαλυτές ενώσεις, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, το ακετοξικό οξύ και η ακετόνη, παράγονται από το ήπαρ ενός καθ' όλα υγιή ανθρώπου όταν αυτός υποβάλλεται σε νηστεία ή δίαιτα πολύ χαμηλών υδατανθράκων και υψηλών

λιπαρών. Διαπιστώνει πως η κετοξέωση είναι το άμεσο αποτέλεσμα της οξείδωσης συγκεκριμένων λιπαρών οξέων απουσία επαρκούς ποσότητας γλυκόζης [1,2].

Το 1921, ο ιατρός Wilder της κλινικής Mayo (USA), πιθανότατα βασιζόμενος στην έρευνα του Woodyatt, εισάγει για πρώτη φορά τον όρο Κετογονική Δίαιτα για να περιγράψει μια δίαιτα που οδηγεί σε αύξηση των κετονικών σωμάτων στο αίμα, λόγω της πλεονάζουσας ποσότητας λιπαρών και της έλλειψης υδατανθράκων. Ακολουθεί η δημοσίευση αναφοράς, στην οποία περιγράφει βελτίωση των επιληπτικών κρίσεων τριών ασθενών που εισήχθησαν στην κλινική προκειμένου να εφαρμοστεί η κετογονική δίαιτα.

Το 1924, ο Peterman μαζί με άλλους παιδίατρους αναφέρουν πρώτοι, την σπουδαιότητα της ακρίβειας και εξατομίκευσης κατά τον σχεδιασμό της κετογονικής δίαιτας, την επαρκή εκπαίδευση των φροντιστών και την συνεχή παρακολούθηση των ασθενών. Ο Peterman διαπιστώσει ταυτόχρονα με την ρύθμιση των επιληπτικών κρίσεων, βελτίωση στην γνωσιακή και συμπεριφορική επίδραση κατά την εφαρμογή της δίαιτας σε παιδιά. Το 1924, το παιδιατρικό τμήμα του γενικού νοσοκομείου της Μασαχουσέτης (MGH), υιοθετεί την κετογονική δίαιτα, όπως εφαρμόστηκε από τον ιατρό Peterman, έπειτα από διαπίστωση του Tablot πως ορισμένα από τα 21 παιδιά ήταν ελεύθερα κρίσεων όταν υποβάλλονταν στην κετογονική δίαιτα, με τις επιληπτικές κρίσεις να επιστρέφουν όταν αυτή διακοπτόταν [1,3].

Έως το 1928, ο Tablot, πειραματίστηκε με διαφορετικές συστάσεις κετογονικών διαιτών καταλήγοντας πως η πιο αποτελεσματική αναλογία στην θεραπεία της επιληψίας είναι 4 γρ λίπους προς 1 γρ λευκώματος (4:1), μια αναλογία που σήμερα αναγνωρίζεται ως η πιο κοινή εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας. Η εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας ως θεραπευτικό μέσο στην αντιμετώπιση της δυσίατης επιληψίας σε παιδιά καταγράφεται σχεδόν σε κάθε εμπειριστατωμένο ιατρικό βιβλίο από το 1941 έως και το 1980. Μεταξύ των δεκαετιών 1920 και 1930, η κετογονική δίαιτα εφαρμόζεται ευρέως, έως και το 1938, όταν οι Merritt και Putnam ανακαλύπτουν την διφαινυλυδαντοΐνη και το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στρέφεται στα νέα αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως η φαινυτοΐνη και το βαλπροϊκό νάτριο, θέτοντας σταδιακά την κετογονική δίαιτα στο περιθώριο λόγω των αστηρών περιορισμών που έχει και της εμφάνισης επιπλοκών σε ορισμένους ασθενείς.

Τον Οκτώβριο του 1994, το περιστατικό ενός δίχρονου αγοριού, με γενικευμένες ανιάτες επιληπτικές κρίσεις, στέκεται η αφορμή για την επανεμφάνιση της κετογονικής δίαιτας. Το αγόρι νοσηλεύεται στο νοσοκομείο John Hopkins, όπου η κετογονική δίαιτα εφαρμόζεται υπό την εποπτεία της εξειδικευμένης διαιτολόγου Millicent Kelly.

Τα αποτελέσματα της χρήσης της κετογονικής δίαιτας στην θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων του παιδιού σε συνδυασμό με την γενικότερη βελτίωση της υγείας του και την ίδρυση του «The Charlie Foundation» από τον ίδιο του τον πατέρα, αποτελούν το σημείο καμπής για την αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος των επιστημόνων για την επιλογή της κετογονικής δίαιτας στη θεραπεία των παιδιών και ασθενών με φαρμακοανθεκτική επιληψία.

1.2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΕΤΟΓΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ

Η κετογονική δίαιτα είναι μια αυστηρή δίαιτα η οποία συνίσταται στην υψηλή κατανάλωση λιπαρών, στην χαμηλή κατανάλωση λευκώματος και στην εξαιρετικά χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων, οδηγώντας έτσι τον οργανισμό σε σημαντικές μεταβολικές αλλαγές για την κάλυψη των ενεργειακών του αναγκών [6, 44]. Λόγω της χαμηλής της περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες η κετογονική δίαιτα, επιφέρει σημαντική μείωση στα επίπεδα της γλυκόζης, ελαχιστοποιώντας έτσι τον μεταβολισμό υδατανθράκων και πρωτεϊνών και αυξάνοντας τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων.

Η οξείδωση των λιπαρών οξέων που πραγματοποιείται στο ήπαρ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων παραγωγής κετονικών σωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του ακετοξικού, της ακετόνης και του β-υδροξυβουτυρικού, το οποίο αποτελεί και το κύριο μεταβολικό κετονικό σώμα που ανιχνεύεται στο αίμα με την εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας. Κατά την μεταβολική κατάσταση της κέτωσης, το ακετυλο-coA λειτουργεί ως το υπόστρωμα που συνθέτει τα κετονοσώματα τα οποία διαχέονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο αίμα [6].

1.3. ΕΙΔΗ ΚΕΤΟΓΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ

Περιγράφονται τέσσερις βασικές κατηγορίες κετονικής διαίτας:

A. Η κλασική κετογονική διαίτα με λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (LCT), η οποία αποτελεί την πιο διαδεδομένη μορφή της κετογονικής διαίτας με την πλουσιότερη βιβλιογραφία. Το πρωτόκολλο της παραδοσιακής κετογονικής διαίτας συνίσταται από μια κλασική αναλογία 4gr λίπους προς 1gr λευκώματος και υδατανθράκων η οποία περιγράφεται ως 4:1. Το 90% των προσλαμβανόμενων θερμίδων καλύπτεται από το λίπος και το υπόλοιπο 10% από τις πρωτεΐνες και τους υδατάνθρακες. Η ποσότητα λευκώματος που καταναλώνεται περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό σύμφωνα με τις εκάστοτε ημερήσιες ανάγκες και υπολογίζεται περίπου στο 1gr ανά κιλό σωματικού βάρους. Η κατανάλωση των υδατανθράκων παρ' όλο που δεν απαγορεύεται περιορίζεται στον μέγιστο βαθμό και υπολογίζεται σε λιγότερο από 10gr ανά ημέρα. Η αναλογία 4:1 επιδέχεται τροποποιήσεις, είτε αυξάνοντας το ποσοστό λίπους σε 5:1, είτε μειώνοντας το και αυξάνοντας αντίστοιχα αυτό του λευκώματος και των υδατανθράκων, σε 3:1 ή 2:1 συναρτήσει του επιθυμητού βαθμού κέτωσης και της ανάγκης μείωσης του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων επιπλοκών της κετογονικής διαίτας [6, 44].

B. Η τροποποιημένη κετογονική διαίτα τριγλυκεριδίων μεσαίας αλύσου (MCT), η οποία εισάγεται για πρώτη φορά το 1971 προκειμένου να ξεπεραστούν οι αυστηροί περιορισμοί της κλασικής κετογονικής διαίτας. Τα μεσαίας αλύσου τριγλυκερίδια είναι λιπίδια που σχηματίζονται από 3 λιπαρά οξέα μεσαίας αλύσου (MCFAs) με 6-12 άτομα άνθρακα συνδεδεμένα με ένα μόριο γλυκερόλης. Τα βασικά λιπαρά οξέα μεσαίας αλύσου είναι, περιλαμβάνουν το καπρυλικό οξύ και το καπρικό οξύ, σε μικρότερο βαθμό το καπροϊκό οξύ και το λαυρικό οξύ [7]. Η αποτελεσματικότητα της MCTs κετογονικής διαίτας δεν βασίζεται σε διαιτητικές αναλογίες όπως αυτή των LCTs, εντούτοις, στηρίζεται στο ποσοστό των θερμίδων που αποδίδονται από την κατανάλωση των MCT's προκειμένου να επιτευχθεί η μεταβολική κατάσταση της κέτωσης.

Το βασικό πλεονέκτημα των λιπαρών οξέων μεσαίας αλύσου σε σχέση με τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, είναι το γεγονός πως απορροφούνται πιο αποτελεσματικά στον εντερικό αυλό και μεταφέρονται άμεσα στο ήπαρ από την αλβουμίνη μέσω της πυλαιάς φλέβας. Αμέσως μετά την ηπατική πρόσληψη, τα μεσαίας αλύσου τριγλυκερίδια εισάγονται στα μιτοχόνδρια του ήπατος και μεταβολίζονται ταχύτατα με την ολοκλήρωση της β-οξειδωσης και την μετατροπή τους σε κετονοσώματα [9]. Τα MCTs είναι περισσότερο κετογόνα αποδίδοντας μεγαλύτερο αριθμό κετονικών σωμάτων, προκαλώντας καλύτερη κέτωση και επιτρέποντας την μείωση της ποσοστιαίας συμμετοχής του λίπους στην δίαιτα αφού αποδίδουν μεγαλύτερα ποσά ενέργειας σε σχέση με την κατανάλωση ίδιας ποσότητας μακράς αλύσου τριγλυκεριδίων. Το γεγονός αυτό, επιτρέπει την αύξηση του ποσοστού συμμετοχής των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών, καθιστώντας την τροποποιημένη αυτή δίαιτα, σε αντίθεση με την κλασική κετογονική δίαιτα, πιο εύγεστη και καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς [4,8].

Γ. Η τροποποιημένη δίαιτα Atkins (MAD), η οποία έχει προταθεί την τελευταία δεκαετία ως κετογονική δίαιτα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και αποτελεί παραλλαγή της κλασικής ΚΔ [5, 13, 44]. Η τροποποιημένη δίαιτα Atkins σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε αρχικά στο νοσοκομείο John Hopkins ως μια δίαιτα λιγότερο αυστηρή η οποία σε σύγκριση με άλλες κετογονικές δίαιτες δεν απαιτεί τον δραστικό περιορισμό της πρόσληψης θερμίδων, των υγρών ή της προσλαμβανόμενης ποσότητας πρωτεϊνών [10]. Η περιεκτικότητα της σε υδατάνθρακες κατά την έναρξη της είναι της τάξης των 10gr με μέγιστη σταδιακή αύξηση στα 20gr ανά ημέρα, σε μια αναλογία 1:1, λίπους προς υδατανθράκων/πρωτεϊνών. Η δίαιτα Atkins δηλαδή, κατανέμει προσεγγιστικά την πρόσληψη των ημερήσιων θερμίδων στα ποσοστά 60% από λίπος, 30% από πρωτεΐνη και 30% από υδατάνθρακες [11]. Ως εκ τούτου η αναλογία 1:1 είναι πολύ πιο εύκολη στην εφαρμογή της σε σύγκριση με τις αναλογίες 3:1 και 4:1 της κλασικής κετογονικής δίαιτας και δεν απαιτεί την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο προκειμένου να γίνει η έναρξη της [9].

Δ. Η δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (LGIT), η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2005 από τους Pfeiffer και Thiele και αποτελεί μια εναλλακτική, λιγότερο περιοριστική δίαιτα σε σχέση με την κλασική ΚΔ, παρουσιάστηκε έπειτα από την παρατήρηση πως τα παιδιά στα οποία εφαρμόζεται η ΚΔ εμφανίζουν σταθερά επίπεδα γλυκόζης αίματος [16]. Η LGIT επιτρέπει μια σχετική ελευθερία όσον αφορά το ποσοστό της ημερήσιας κατανάλωσης υδατανθράκων το οποίο προσεγγίζει τα επίπεδα των 40 με 60gr ανά ημέρα [12]. Το ποσοστό πρόσληψης των ημερήσιων θερμίδων κατανέμεται προσεγγιστικά στο 60-70% από λίπος, 20-30% από λεύκωμα και 10% από υδατάνθρακες [13]. Το είδος των υδατανθράκων που προτιμώνται χαρακτηρίζεται από εκείνους που προκαλούν την μικρότερη δυνατή αύξηση στην γλυκόζη αίματος και έχουν γλυκαιμικό δείκτη μικρότερο του 50, προκειμένου να εξασφαλιστούν χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και μεταγευματικής γλυκόζης πλάσματος [14]. Η επιλογή της κατάλληλης δίαιτας και ο ακριβής σχεδιασμός της εξατομικεύεται από έναν εξειδικευμένο διαιτολόγο βάσει μιας σειράς κριτηρίων όπως η κλινική διάγνωση, η ηλικία, το φύλο, το βάρος, η φυσική δραστηριότητα και η προβλεπόμενη προσαρμοστικότητα του εκάστοτε ασθενούς, προκειμένου να επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος και το καλύτερο δυνατό επίπεδο κέτωσης [4,8].

1.4. Θερμιδικός Περιορισμός

Ο σχεδιασμός της κετογονικής δίαιτας, ο οποίος αρχικά βασίστηκε στην μίμηση της επίδρασης νηστείας, οδήγησε στην διατύπωση της υπόθεσης πως ο θερμιδικός περιορισμός ή η διακοπτόμενη νηστεία μπορεί να παρέχει παρόμοια αποτελέσματα, χωρίς να απαιτείται η συχνή πρόσληψη μεγάλου ποσοστού λιπαρών. Ο θερμιδικός περιορισμός (CR) περιλαμβάνει την ελάττωση της συνολικής ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης 20-40% κάτω από το συνηθισμένο επίπεδο κατανάλωσης γεύματος κατά βούληση, χωρίς την ύπαρξη του κινδύνου υποσιτισμού [25].

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, προσφέρουν σπουδαία οφέλη στην υγεία κυρίως μέσω της ελάττωσης της εναπόθεσης λευκού λίπους και της βελτίωσης των παραγόντων κινδύνου του μεταβολισμού, όπως η αρτηριακή πίεση, η κυκλοφορία των τριγλυκεριδίων, η LDL – χοληστερόλη, η γλυκόζη, η ινσουλίνη και οι φλεγμονώδεις δείκτες. Υπάρχει ένας όλο

και αυξανόμενος βιβλιογραφικός όγκος ο οποίος προτείνει ότι αυτές οι αλλαγές, μπορούν να επιτευχθούν μέσω του παρατεταμένου θερμιδικού περιορισμού χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η διατροφική επάρκεια. Σε δύο έρευνες που πραγματοποιήθηκαν ο περιορισμός των θερμίδων περίπου μέχρι το 20% είχε παρόμοια αποτελέσματα με την αερόβια προπόνηση, στην μείωση του συνολικού λίπους μάζας σώματος και την βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε Καυκάσιους άνδρες ηλικίας από 45 ετών και άνω που κάνουν καθιστική ζωή και σε άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-60 ετών με BMI 23,5-29.9 kg/m².

Επιπροσθέτως, έχει αποδειχθεί πως ο θερμιδικός περιορισμός ελαττώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, πιθανώς βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνοντας την αθηροσκλήρωση. Το 2009 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μελέτης διάρκειας 20 ετών, που πραγματοποιήθηκε στο Εθνικό Κέντρο Ερευνών Πρωτευόντων του Wisconsin (WNPRC), σύμφωνα με τα οποία ο περιορισμός των θερμίδων κατά 30%, χωρίς να υφίσταται υποσιτισμός ή διατροφικές ελλείψεις, καθυστερεί την γήρανση και παρατείνει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής των μακάκων ρέζους. Από τον συνολικό αριθμό των 76 ζώων, μόνο το 13% των πειραματόζων που υποβλήθηκαν στην CR δίαιτα, πέθαναν από ασθένειες του γήρατος συγκριτικά με το 37% των ζώων της ομάδας ελέγχου [47].

Το 2012, Ο Mattinson και οι επιστημονικοί του συνεργάτες στο Αμερικανικό Εθνικό Ινστιτούτο για την Γήρανση (NIA), γνωστοποίησαν τα αποτελέσματα της έρευνας τους που πραγματοποιήθηκε επίσης σε μακάκους ρέζους και διήρκησε 23 χρόνια. Συμπέραναν πως η υποβολή των γηραιότερων μακάκων ρέζους στην CR δίαιτα δεν αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Εντούτοις, οι CR πίθηκοι παρουσίασαν βελτιωμένο μεταβολικό προφίλ και πιθανώς λιγότερο οξειδωτικό στρες όπως υποδεικνύεται από τα επίπεδα ισοπροσάνης στο πλάσμα.

Στους νεότερης ηλικίας μακάκους που υποβλήθηκαν στην CR δίαιτα υπήρχε μια τάση για καθυστέρηση στη εμφάνιση ασθενειών που σχετίζονταν με το γήρας αλλά στις καμπύλες επιβίωσης δεν υπήρχε ούτε και εκεί βελτίωση σε αντίθεση με την μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2009. Ερευνητικά δεδομένα από ανθρώπινες μελέτες θερμιδικού περιορισμού καταγράφουν τα σημαντικά οφέλη από την μείωση των προσλαμβανόμενων

θερμίδων και την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής. Εντούτοις, παραμένει ασαφές εάν αυτά τα δεδομένα οδηγούν στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής.

Ο θερμιδικός περιορισμός διάρκειας 6 μηνών που πραγματοποιήθηκε σε μια ελεγχόμενη μελέτη στον άνθρωπο, οδήγησε στην βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και πολλών βιοχημικών δεικτών που σχετίζονται με το γήρας. Επιπλέον, ακόμη και η αυτό- υποβολή αδύνατων ατόμων στην CR δίαιτα επέφερε βελτίωση σε διάφορες μεταβολικές, φλεγμονώδεις και καρδιαγγειακές μετρήσεις [48].

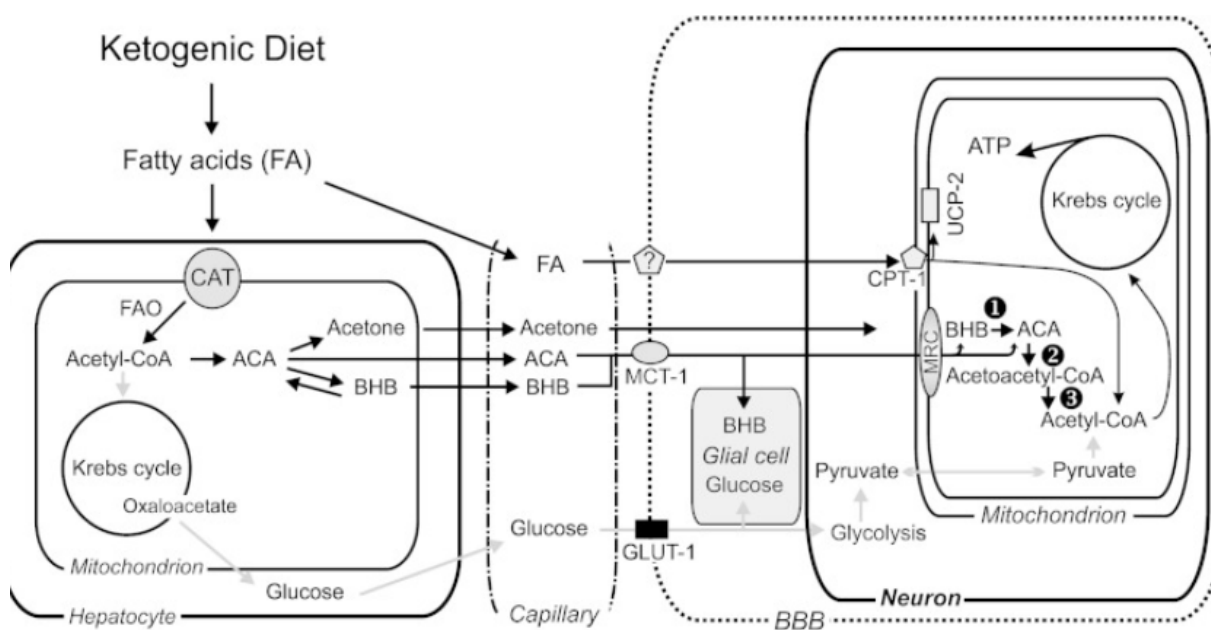
Οι μοριακοί μηχανισμοί με βάση τους οποίους ο θερμιδικός περιορισμός παρέχει μεταβολικά οφέλη δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος. Λόγω του ότι η οξειδωτική καταστροφή είναι ένα από τα βασικά αίτια επιδείνωσης των κυττάρικών και ιστικών λειτουργιών κατά την διάρκεια της διαδικασίας της γήρανσης, ορισμένοι ερευνητές υποθέτουν πως ο θερμιδικός περιορισμός πρωτίστως μειώνει την παραπάνω οξειδωτική βλάβη των ιστών.

II. Κετογονική δίαιτα και μεταβολισμός

2.1. Μηχανισμός Κετογένεσης

Δίαιτα με παρατεταμένη πρόσληψη υψηλού ποσοστού λίπους και χαμηλού ποσοστού υδατάνθρακων αυξάνει τον ρυθμό της β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων (FAO) και την διαδικασία της γλυκονεογένεσης (Σχήμα 1). Το τελικό προϊόν της FAO είναι το ακετυλο συνένζυμο Α (CoA), το οποίο μπορεί να εισέλθει στον κύκλο του κιτρικού οξέος (TCA) όπου αντιδρά με οξαλικό για τον σχηματισμό κιτρικού. Εν τούτοις, κάτω από αυτές τις μεταβολικές συνθήκες, το οξαλικό εκτρέπεται επιπλέον στην μεταβολική οδό της γλυκονεογένεσης και εν συνεχεία εξέρχεται από τα μιτοχόνδρια αφού προηγουμένως, μετατραπεί σε ασπαρτικό με την βοήθεια του ενζύμου της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης που καταλύει την αλληλομετατροπή αμινοξέων και κετοξέων με μεταφορά αμινομάδων μεταξύ γλουταμινικού οξέος και οξαλικού, μετατρέποντας τα σε α-κετογλουταρικό και ασπαρτικό αντίστοιχα.

Όταν επικρατεί η οξείδωση των λιπαρών οξέων και στο ήπαρ παράγεται αυξημένη ποσότητα ακετυλο- CoA η οποία ξεπερνά το διαθέσιμο ποσό οξαλικού για την είσοδο του στον TCA κύκλο, έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη της κετογένεσης, η οποία αρχίζει όταν δύο μόρια ακετυλο- CoA συμπυκνωθούν με το ένζυμο ακετυλο-CoA-C-ακετυλοτρανσφεράση για τον σχηματισμό ενός μορίου ακετοακετυλο-συνένζυμου A (acetoacetyl-CoA). Στη συνέχεια το ακετοακετυλο-CoA αντιδρά με ένα μόριο ακετυλο-CoA και νερό για τον σχηματισμό 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-CoA (HMG-CoA), μέσω ενός μη-αντιστρεπτού βήματος που καταλύεται από το ένζυμο της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο- CoA (αναγωγή του HMG-CoA). Επακολούθως το ακετοξικό (ACA) κετονόσωμα παράγεται μέσω της αποικοδόμησης του HMG-CoA που απελευθερώνει ένα μόριο ακετυλο-CoA. Το ακετοξικό, μέσω του ενζύμου BHB αφυδρογονάσης μπορεί να αναχθεί περαιτέρω βιοσυνθέτοντας το κετονόσωμα του β-υδροξυβουτυρικού οξέος (BHB) και αυθόρμητη αποκαρβοξυλίωση του ακετοξικού παράγει την ακετόνη [25, 49].

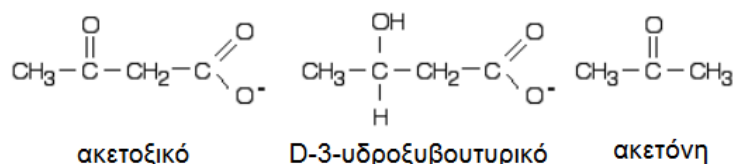


Σχήμα 1. Μεταβολικές οδοί που ενεργοποιούνται κατά την εφαρμογή της κετογονικής διαίτας. CAT (carnitine-acylcarnitine translocase), η τρανσλοκάση της καρνιτίνης, αποτελεί μέρος του συστήματος μεταφοράς των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια για την οξείδωσή τους. GLUT-1, (glucose transporter-1) ο σημαντικότερος γλυκομεταφορέας-1 βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των περισσότερων ιστών και μεταφέρει γλυκόζη μέσα στα κύτταρα απουσία ινσουλίνης (π.χ νηστεία). BBB (blood –brain barrier), ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, αποτελεί ηθμό υψηλής εκλεκτικότητας που διαχωρίζει το αίμα από το

εξωκυττάριο υγρό του εγκεφάλου. CPT-1 (carnitine palmitoyl transferase), η καρνιτινική παλμιτοϊλική τρανσφεράση – I, αποτελεί μέρος του συστήματος μεταφοράς της καρνιτίνης και των λιπαρών οξέων. Ο μαύρος κύκλος με το νούμερο 1 είναι το ένζυμο 3-υδροξυβουτυρική αφυδρογονάση που καταλύει την χημική αντίδραση του β-υδροξυβουτυρικού (BHB) προς ακετοξικό (ACA). Ο μαύρος κύκλος με το νούμερο 2 είναι το ένζυμο της ηλεκτρυλο- CoA τρανσφεράσης (succinyl-CoA-3-oxaloacid CoA transferase, SCOT), το οποίο μετατρέπει το μόριο του ακετοξικού σε ακετοακετυλο συνένζυμο Α. Ο μαύρος κύκλος με το νούμερο 3 είναι το μιτοχονδριακό ένζυμο της θειολάσης που καταλύει την αντίδραση του ακετοακέτυλο- CoA προς ακετυλο- CoA. Οι υψηλές συγκεντρώσεις ακετυλο-CoA αναστέλουν την θειολάση. MRC, mitochondrial respiratory complex, μιτοχονδριακό αναπνευστικό σύμπλεγμα [25].

2.2. Κετονικά Σώματα

Το β-υδροξυβουτυρικό οξύ (BHB) και το ακετοξικό (ACA) αποτελούν τα δύο βασικά κετονικά σώματα, εντούτοις τα επίπεδα του BHB εμφανίζουν να ξεπερνούν σε μεγάλο βαθμό αυτά του ακετοξικού στους ιστούς και την κυκλοφορία κάτι που τα κατατάσσει ως τα επικρατέστερα κετονοσώματα ανάμεσα στο ακετοξικό και την ακετόνη.

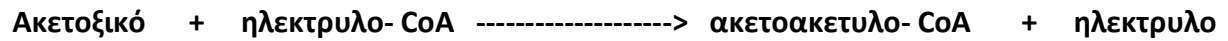


Και τα 3 κετονικά σώματα μπορούν να εξαχθούν από το ήπαρ μέσα στην κυκλοφορία για την πρόσληψη τους από ιστούς με υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις, όπως η καρδιά, ο σκελετικός μυς και ο εγκέφαλος. Στους εξω-ηπατικούς ιστούς, η BHB αφυδρογονάση καταλύει την πρώτη αντίδραση οξειδωσης του β-υδροξυβουτυρικού οξέος σε ακετοξικό.

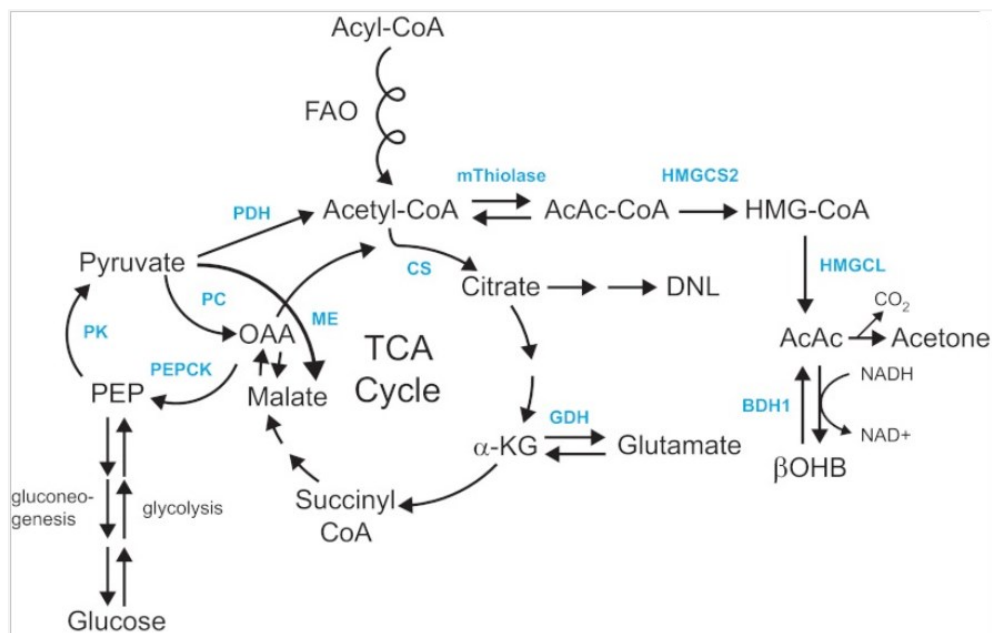
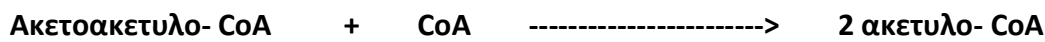


Στην δεύτερη αντίδραση οξειδωσης κετονοσώματος, το ACA μετατρέπεται σε ακετοακετυλο- CoA, μέσω της κατάλυσης του ενζύμου της ηλεκτρυλο- CoA τρανσφεράσης,

σε μια αντίδραση που μεταφέρει ένα μόριο CoA από το ηλεκτρυλο- CoA και ως εκ τούτου αποδίδει ηλεκτρυλο. Η ανεπάρκεια του ενζύμου της ηλεκτρυλο- CoA τρανσφεράσης έχει παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις, στις οποίες μπορεί να οδηγήσει στην κατάσταση της κετοξέωσης, των κρίσεων και άλλων παθολογικών λόγω της αδυναμίας οξείδωσης των κετονικών σωμάτων.



Στο τελικό στάδιο της οξείδωσης, το μιτοχονδριακό ένζυμο της θειολάσης μετατρέπει το ακετοακετυλο- CoA σε δύο μόρια ακετυλο- CoA τα οποία μέσω της κιτρικής συνθέτασης εισέρχονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος.



Σχήμα 2. Ενσωμάτωση της κετογένεσης με τον ηπατικό κύκλος του κιτρικού οξέος (TCA cycle) και την κυκλοφορία του πυροσταφυλικού/ μεταβολισμού της γλυκόζης. FAO β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, GDH γλουταμική αφυδρογονάση, OAA οξαλοξικό, ME μηλικό ένζυμο, PEPCK καρβοξυκινάση του φωσφοενολοπυροσταφυλικού οξέος, PC πυροσταφυλική καρβοξυλάση, PK πυροσταφυλική κινάση, PEP φωσφοενολοπυροσταφυλικό, CS κιτρική συνθάση, α-KG α-κετογλουταρικό [49].

2.3. Κετογονική δίαιτα και δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS)

Διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν αναζητήσει εάν η κετογονική δίαιτα μειώνει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και τις βλάβες που προκαλούν.

Η Κετογονική δίαιτα φαίνεται να επιδρά στην μιτοχονδριακή παραγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2). Σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε ΚΔ, παρουσιάστηκε σε διάστημα 3 εβδομάδων, μείωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου, κάτι που σχετίστηκε με τα αυξημένα επίπεδα γλουταθειόνης (GSH) στα μιτοχόνδρια. Η αύξηση της γλουταθειόνης σχετίστηκε με αυξημένη δραστηριότητα του ρυθμο-καθοριστικού ενζύμου της σύνθεσης GSH, λιγάση γλουταμικού-κυστεΐνης (GCL), την αυξημένη έκφραση της GCL καταλυτικής υπομονάδας και της GCL ρυθμιστικής υπομονάδας στους αρουραίους που τράφηκαν με την ΚΔ [25].

Η αύξηση της γλουταθειόνης και των επιπέδων των GCL υπομονάδων, η GCL καταλυτική υπομονάδα και η GCL ρυθμιστική υπομονάδα, που παρατηρήθηκαν από τον Jarrett και τους συνεργάτες του, ενθάρρυνε την διεξαγωγή μιας έρευνας προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα Nrf2, ο κύριος ρυθμιστής των κυτταρικών αντιοξειδωτικών συστημάτων άμυνας, του οποίου η ενεργοποίηση αποτελεί τον βασικό μηχανισμό επαγωγής της αντιοξειδωτικής δράσης. Ο Nrf2 ενεργοποιείται εξαιτίας του κυτταρικού στρες και εισάγει την μεταγραφή ενός ευρέως συνόλου γονιδίων που σχετίζονται με την αντιοξειδωτική άμυνα, την μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών, τα μεταβολικά ένζυμα και τους μεταγραφικούς παράγοντες.

Η προστατευτική δράση διεκπεραιώνεται λόγω του ότι τα γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή των προστατευτικών μορίων επάγονται από την σύνδεση του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2 σε συγκεκριμένη περιοχή του DNA γνωστή ως στοιχείο απόκρισης ηλεκτρόφιλων ή στοιχείο απόκρισης αντιοξειδωτικών που ρυθμίζει την έκφραση τους.

Η έρευνα κατέληξε πως η μιτοχονδριακή παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) αρχικά ενισχύθηκε μετά από μια ημέρα εφαρμογής της δίαιτας, αλλά παρουσίασε σημαντική μείωση μετά από διάστημα τριών εβδομάδων.

Η αρχική αύξηση του H_2O_2 συνοδευόταν παράλληλα από αύξηση του παρα-προϊόντος της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, 4- υδροξυ-2-νονενάλης (4-HNE), συμβάλλοντας αμφότεροι στην ενεργοποίηση της δραστηριότητας του Nrf2. Η οξεία άνοδος των επιπέδων του H_2O_2 και της 4-HNE με την εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας, συνέπεσε με την αυξημένη πυρηνική έκφραση του Nrf2 στον ιππόκαμπο, μετά από μια εβδομάδα υποβολής στην δίαιτα, κάτι που αποτελεί ένδειξη της αυξημένης δραστηριότητας του Nrf2. Τα επίπεδα του Nrf2 παρέμειναν αυξημένα μετά από 3 εβδομάδες εφαρμογής της δίαιτας κι αυτό σχετίστηκε με την αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου της οξειδοαναγωγής της κινόνης NAD(P)H, έναν πρωτότυπο στόχο του Nrf2. Εντούτοις, παρά το γεγονός ότι η γλουταθειόνη εξαντλήθηκε στο ομογενοποίημα του ήπατος, σε όλα τα χρονικά διαστήματα που εξετάστηκαν (3 μέρες, 1 εβδομάδα, 3 εβδομάδες), τα μειωμένα επίπεδα του CoA, τα οποία αποτελούν δείκτη της αντιοξειδωτικής ικανότητας των μιτοχονδριών, παρουσίασαν μείωση στις 3 μέρες, αλλά μετά από 3 εβδομάδες αυξήθηκαν.

Παρομοίως στο ήπαρ, τα πυρηνικά εκχυλίσματα, παρουσίασαν αύξηση της έκφραση του Nrf2 μετά από 1 και 3 εβδομάδες εφαρμογής της δίαιτας, συνοδευόμενη από την ενίσχυση και της δραστηριότητας της οξειδοαναγωγής της κινόνης και της έκφρασης του ενζύμου της οξυγενάσης της αίμης η μεταγραφή της οποία επάγεται από τον Nrf2. Μια πρόσφατη έρευνα κατέληξε πως η αύξηση της έκφρασης του Nrf2 σε πειραματικό ζωικό μοντέλο με επιληψία κροταφικού λοβού, μείωσε την εμφάνιση κρίσεων με αυθόρμητη εκδήλωση.

Η χρήση των κετονικών σωμάτων BHB και ACA σε τομές ιπποκάμπου, βελτίωσε την δραστηριότητα της καταλάσης σε απάντηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου και της μειωμένης οξείδωσης της ουσίας CM- H_2DCFDA η οποία είναι ένα κυτταροδιαπερατός μη φθορίζων ανιχνευτής που χρησιμοποιείται ως δείκτης των ενδοκυτταρικών επιπέδων των δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS).

Σε μιτοχόνδρια που έχουν απομονωθεί, τα κετονικά σώματα ACA και BHB έχει αποδειχθεί πως μειώνουν τα επίπεδα ROS σε απάντηση του γλουταμινικού οξέος μέσω της αύξησης της οξείδωσης του NADH. Επιπροσθέτως, το ακετοξικό και το β-υδροξυβουτυρικό μειώνουν την παραγωγή ROS στα μιτοχόνδρια σε απάντηση του αναστολέας της ATP συνθάσης, ολιγομυκίνη [25].

Εικάζεται πως ένας πιθανός μηχανισμός που διαμεσολαβεί, με την εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας, στην μείωση της παραγωγής ROS στα μιτοχόνδρια, είναι η αυξημένη έκφραση των ασύζευκτων πρωτεϊνών (UCPSs). Η αύξηση της δραστηριότητας των UCPs, μπορεί να ελαχιστοποιήσει το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης ($\Delta\Psi$), συμβάλλοντας στην μείωση της παραγωγής των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και στην αυξημένη αντίσταση απέναντι στις επιληπτικές κρίσεις οφειλόμενες στο καϊνικό οξύ. Επιπροσθέτως, τα λιπαρά οξέα είναι ικανά να επιφέρουν αύξηση στην UCP έκφραση πιθανών μέσω της βελτίωσης της δραστηριότητας των μεταγραφικών παραγόντων, όπως είναι οι πυρηνικοί υποδοχείς των υπεροξεισωμάτων PPAR και των FOX πρωτεϊνών που ανήκουν στην οικογένεια των μεταγραφικών παραγόντων. Σε ποντίκια που υποβλήθηκαν στη κετογονική δίαιτα, αυξήθηκε η UCP δραστηριότητα κάτι που συνδέθηκε με αυξημένα τα επίπεδα του υποκάμπου των UCP2, UCP3 και UCP5. Επιπλέον, η παραγωγή ROS που αξιολογήθηκε υπο την παρουσία της ολιγομυκίνης για να αυξηθεί το $\Delta\Psi$, παρουσίασε ελάττωση στα ποντίκια που ετράφησαν με την κετογονική δίαιτα.

Προσφάτως, το β -υδροξυβουτυρικό οξύ (BHB) απεδείχθει, *in vitro* και *in vivo*, πως δρα ανασταλτικά στις τάξεις I αποακετυλάσες των ιστονών (HDACs), κάτι που σχετίστηκε με την αυξημένη αντίσταση στο οξειδωτικό στρες [49]. Συγκεκριμένα, το κετονόσωμα BHB αύξησε την ακετυλίωση της ιστόνης H3 της λυσίνης 9 και της ιστόνης H3 λυσίνης 12 βελτιώνοντας την μεταγραφή των ρυθμιζόμενων από την FOXO3A γονιδίων, συμπεριλαμβανομένου των αντιοξειδωτικών ενζύμων της υπεροξειδικής δισμουτάσης του Mn (MnSOD) και της καταλάσης. Επιπλέον, το BHB μείωσε την πρωτεϊνική καρβονυλίωση, την 4-υδροξυ-ενενάλη (HNE) και τα υπεροξειδία των λιπιδίων στο ήπαρ. Οι ερευνητές εικάζουν, πως η άμεση αναστολή των HDACs και οι επακόλουθες μεταγραφικές αλλαγές πιθανόν να συμβάλλουν στην αντιοξειδωτική δράση που εμφανίζεται στον εγκέφαλο κατά την εφαρμογή της ΚΔ [25].

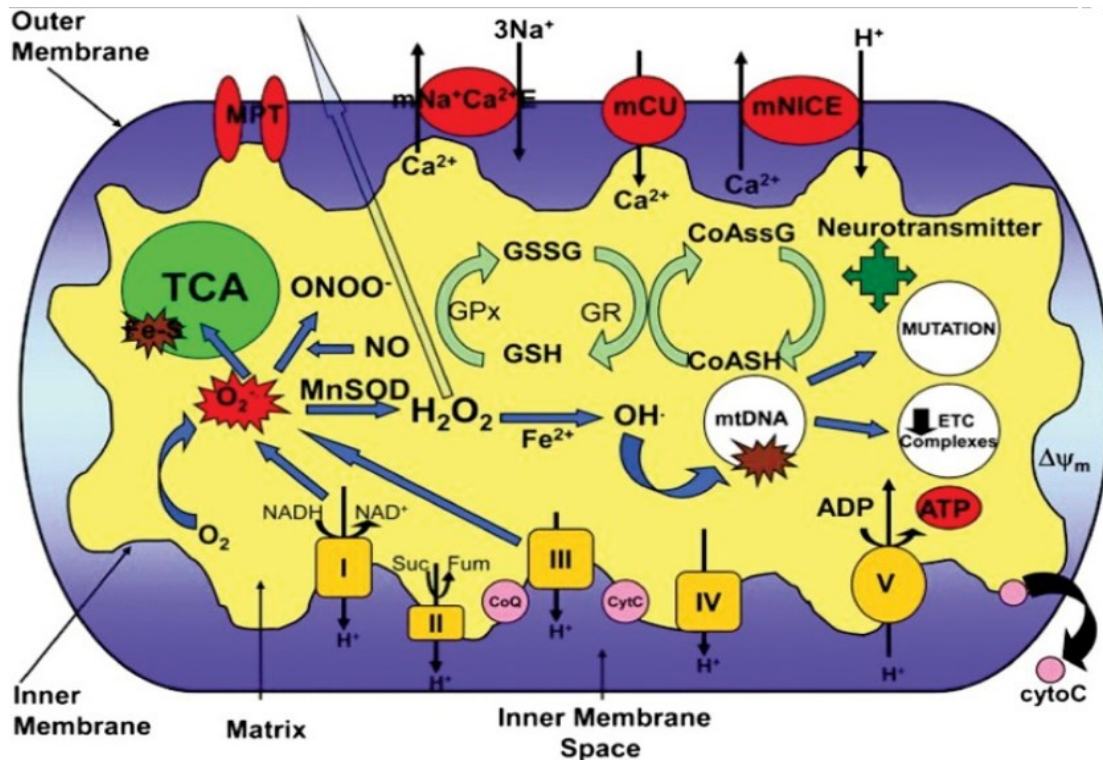
2.4. Βιοενεργητικό απόθεμα και μιτοχονδριακή αναπνοή

Σε διάφορες έρευνες που έχουν διεξαχθεί με ζωικά μοντέλα, έχει παρατηρηθεί πως η κετογονική δίαιτα τροποποιεί τους βιοενεργητικούς μεταβολίτες. Το 1978 ο DeVino και οι συνεργάτες τους, παρατήρησαν για πρώτη φορά μεγάλη αύξηση των επιπέδων του ATP και της αναλογίας ATP/ADP (και άλλων παραμέτρων βιοενεργητικής αποθεματικής ικανότητας) στο εγκέφαλο αρουραίων που υποβλήθηκαν στην ΚΔ για διαστήματα τριών εβδομάδων.

Στη συγκεκριμένη έρευνα παρατηρήθηκε ακόμη αύξηση στην κρεατινίνη χωρίς καμία μεταβολή των επιπέδων της φωσφοκρεατινίνης. Αντίθετα, μια μεταγενέστερη έρευνα δεν επιβεβαίωσε την άνοδο του ATP και της αναλογίας ATP/ADP, ενώ βρέθηκε πως αύξήθηκε ο λόγος φωσφοκρεατινίνη/κρεατινίνη με την ΚΔ.

Το 2010 διεξήχθει μια *in vitro* μελέτη κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι τα κετονικά σώματα επάγουν την αντιοξειδωτική δραστηριότητα και αυξάνουν τα βιοενεργητικά αποθέματα, συμβάλλοντας έτσι στην διατήρηση της φυσιολογικής συναπτικής ακεραιότητας στην περιοχή CA1 του ιπποκάμπου [25,27]. Για παράδειγμα τα κετονοσώματα, ACA και BHB απέτρεψαν την εξάντληση του ATP στις τομές του ιπποκάμπου ως απάντηση στο υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂) και τους αναστολείς του συμπλέγματος I (ροτενόνη) και του συμπλέγματος II (3- νιτροπροπιονικό ξύ) της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (ECT) [25].

Το 2015 διεξήχθει έρευνα με πειραματικά ζωικά μοντέλα δύο ομάδων με εγκεφαλική βλάβη, εκ των οποίων η μια ομάδα υποβλήθηκε σε μια τυπική υδατανθρακούχα δίαιτα, σύστασης 59.8% υδατανθράκων, 18.6% πρωτεϊνών, 6.2% λίπους και 4.5% φυτικών ινών, ενώ η δεύτερη ομάδα υποβλήθηκε σε μια κετογονική δίαιτα η σύσταση της οποίας αποτελούνταν από 8.4% πρωτεΐνη, 78.8% λίπος, 0.8% υδατάθρακα και 5% φυτικές ίνες.



Σχήμα 3. Μιτοχονδριακή λειτουργία και νευρωνική διεγερσιμότητα. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στην βλάβη της βιοενεργητικής ικανότητας του μιτοχονδρίου, συμβάλλοντας στην νευρωνική διεγερσιμότητα, την απόπτωση και την αυξημένη ευαισθησία κρίσεων. Η παραγωγή O₂⁻ από τα συμπλέγματα I και III της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (ETC) οδηγεί στην παραγωγή ONOO⁻, σε μια αντίδραση δισμουτίωσης (αυτοοξειδωαναγωγής) παρουσία NO και H₂O₂ μέσω του αντιοξειδωτικού ενζύμου της υπεροξειδικής δισμουτάσης του Mn (SOD2). Το H₂O₂ διαπερνά την μεμβράνη με αποτέλεσμα να διαχέεται έξω από τα μιτοχόνδρια προκαλώντας εκτεταμένη οξειδωτική καταστροφή. Η παραγωγή πλεονάζουσας ποσότητας O₂⁻, τα ένζυμα που περιέχουν Fe-S και συμμετέχουν στον κύκλο TCA όπως η ακονιτάση. OH⁻ μπορεί να σχηματιστεί από H₂O₂ και να οδηγήσει σε περαιτέρω οξειδωτική καταστροφή των μακρομορίων όπως τα ενζυμικά σύμπλοκα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (ECT) και το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA). Η οξειδωτική βλάβη του mtDNA μπορεί να οδηγήσει σε υψηλό ρυθμό μεταλλάξεων και μειωμένη έκφραση των υπομονάδων της ETC που κωδικοποιούνται από το μιτοχονδριακό γονιδίωμα. Τροποποιήσεις στην οξειδοαναγωγική κατάσταση των αναλογιών GSH/GSSG και CoASH/CoASSG μπορούν να επιφέρουν αδυναμία προστασίας έναντι της επιβλαβούς δράσης των ROS. Αλλοιώσεις στην βιοσύνθεση των νευροδιαβιβαστών (NT) μέσα στο μιτοχόνδριο επιδρά στα επίπεδα της νευρωνικής διεγερσιμότητας/ αναστολής. Η οξειδωτική καταστροφή σε αυτούς τους στόχους οδηγεί σε αυξημένη νευρωνική διεγερσιμότητα που προκύπτει από την μείωση του ΔΨ και των επιπέδων ATP κάτι που επηρεάζει την αντλία Νατρίου-Καλίου (Na⁺/K⁺-ATPάση) και την κυκλοφορία του κυτοχρώματος που οδηγεί στην απόπτωση. mNa⁺C²⁺E ανταλλαγέας ιόντων νατρίου/ασβεστίου μέσα στο μιτοχόνδριο, mCu Μιτοχονδριακή υπομονάδα διαύλου ασβεστίου, mNICE ανταλλαγέας ασβεστίου ανεξάρτητος νατρίου, CoASSG- CoA δισουλφίδιο της γλουταθειόνης, GR ρεδουκτάση γλουταθειόνης, GPx υπεροξειδάση γλουταθειόνης, cytoC- cytochrom complex κυτοχρωμα C, Suc- succinate σουκινικό (ηλεκτρικό), Fum- fumarate φουμαρικό [25].

Η πρωτεϊνική οξείδωση, αποτελεί δείκτη της δραστηριότητας του υπεροξυνιτρικού ανιόντος ONOO^- , για αυτό το λόγο μελετήθηκαν τα επίπεδα της στα μιτοχόνδρια. Δύο διαφορετικά πρότυπα πρωτεϊνικής οξείδωσης (4HNE) διαπιστώθηκαν στις πρωτεϊνικές ζώνες κοντά στα 25 kDa και 27 kDa. Διαπιστώθηκε πως τα πειραματόζωα που υποβλήθηκαν στην τυπική δίαιτα είχαν μια αύξηση της τάξης του 452% στην έκφραση της 4- υδροξυ-2- νονενάλης (4-HNE) ενώ τα πειραματόζωα που ετράφησαν με Κετονική δίαιτα παρουσίασαν μείωση έως 59%. Στις 24 ώρες υπήρξαν σημαντικές αλλαγές όσον αφορά την εγκεφαλική. Τα πειραματόζωα στα οποία εφαρμόστηκε η κετογονική δίαιτα εμφάνισαν μειωμένη έκφραση της 4HNE κατά 30% και 74% αντιστοίχως.

Η ερευνητική ομάδα υποδεικνύει πως ένας από τους μηχανισμούς μέσα από τους οποίους η ΚΔ οδηγεί σε βελτιωμένο νευρολογικό αποτέλεσμα σχετίζεται με την ενεργοποίηση του μηχανισμού Nrf2/ ARE. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού του Nrf2 προστατεύει τα κύτταρα από την οξειδωτική βλάβη αυξάνοντας την έκφραση των αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η NQO1 και η κυτοσολική (SOD1) και μιτοχονδριακή (SOD2) δισμουτάση του υπεροξειδίου. Αυτά τα δύο ένζυμα είναι ικανά να μειώσουν τις συγκεντρώσεις των υπεροξειδίων και να αποτρέψουν τον σχηματισμό των οξειδωτικών υπεροξυνιτρωδών.

Τέλος, η κετογονική δίαιτα διαφαίνεται πως αυξάνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την παραγωγή ATP στα πειραματόζωα PND35 (35 ημερών αρουραίοι). Σε μεγάλο βαθμό, αυτές οι βελτιώσεις οφείλονται στην ικανότητα των κετονοσωμάτων να δρουν ως εναλλακτικά καύσιμα, παρακάμπτοντας την γλυκόλυση και παρέχοντας ακετυλο- CoA για να εισέλθουν στον κύκλο του κιτρικού οξέος και να διευκολύνουν την παραγωγή ATP.

Η διεγερσιμότητα που ακολουθεί τον τραυματισμό οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής του κυτταροπλασματικού λόγου ROS/RNS και του NO τα οποία μπορούν να αναστείλλουν την δράση των μιτοχονδριών και μαζικές εισροές ασβεστίου μέσα στο κύτταρο. Το ασβέστιο προσλαμβάνεται από το μιτοχόνδριο το οποίο με την σειρά του αναστέλλει το σύμπλεγμα I, προωθώντας την παραγωγή O_2^- και την ενεργοποίηση της μιτοχονδριακής συνθάσης του NO. Τα αυξημένα επίπεδα O_2^- και NO οδηγούν στον σχηματισμό του ONOO^- το οποίο επακολούθως αναστέλλει τα σύμπλοκα I και III.

Η αποικοδόμηση του ONOO⁻ παράγει εξαιρετικά τοξικά προϊόντα τα οποία είναι υπεύθυνα για την οξειδωτική τροποποίηση των πρωτεϊνών(συμπεριλαμβανομένου των συμπλόκων της αναπνευστικής αλυσίδας) και των λιπιδίων, η οποία οδηγεί στην βιοενεργητική ανεπάρκεια [50].

III. Νευρολογικές παθήσεις και Κετογονική δίαιτα

3.1. Επιληψία

Η κετογονική δίαιτα είναι αποδεκτή σήμερα ως ένα θεραπευτικό μέσο, διαιτητικής παρέμβασης, στην αντιμετώπιση της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας. Η κλινική εφαρμογή της σε παιδιά, μολονότι καταγράφεται από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα από τον ιατρό Wilder στην κλινική Mayo, συνεχίζει σχεδόν ένα αιώνα αργότερα να αποτελεί σπουδαία θεραπευτική γραμμή στον έλεγχο των δυσίατων επιληπτικών κρίσεων.

Παιδιά και ενήλικες με επιληψία, μη ανταποκρινόμενοι σε φαρμακευτική αγωγή και οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργική παρέμβαση, στρέφονται σε μια διαιτητική θεραπευτική αντιμετώπιση [15]. Η επιλογή της κατάλληλης εξατομικευμένης, κετογονικής δίαιτας βασίζεται σε μια σειρά κριτηρίων του ασθενή, όπως η διατροφική αξιολόγηση, οι ενεργειακές του απαιτήσεις, η ικανότητα συμμόρφωσης του στο πρόγραμμα, η ηλικία το βάρος και το επίπεδο φυσικής του δραστηριότητας. Παρά το γεγονός πως μετά την εφαρμογή της κλασσικής κετογονικής δίαιτας το 50% των παιδιών παρουσιάζει βελτίωση, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με επιληψία οι οποίοι αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην εφαρμογή της. Σε αυτές τις περιπτώσεις ακολουθείται η εφαρμογή της τροποποιημένης κετογονικής δίαιτας ως φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση. Η δίαιτα με τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (MCT) παρά το γεγονός ότι παρουσιάζει μια σειρά από αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα, σύμφωνα με μελέτες φαίνεται να μην παρουσιάζει σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα της σε σχέση με την κλασσική ΚΔ, εφόσον εφαρμόζεται κατάλληλα με υπολογιστική ακρίβεια [16,17]. Εν τούτοις η MCT δίαιτα, εξαιτίας του γεγονότος ότι αποδίδει μεγαλύτερο αριθμό κετονικών σωμάτων επιτρέποντας έτσι την μείωση της ποσοστιαίας συμμετοχής του λίπους και άρα την αύξηση

του ποσοστού λευκώματος και πρωτεϊνών, παρουσιάζει πλεονέκτημα ως προς την ανεκτικότητα της από το γαστρεντερικό σύστημα των ασθενών, σε σύγκριση με την κλασική ΚΔ.

Η MCTKD αποτελεί την εναλλακτική επιλογή για τους πιο «επιλεκτικούς» ασθενείς που επιθυμούν να έχουν μια ευρεία γκάμα διατροφικών επιλογών. Οι ασθενείς που αδυνατούν να ακολουθήσουν την ΚΔ και η χαμηλού LGIT ή η δίαιτα Atkins δεν επαρκεί για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων τους. Σε αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιείται η MCTKD χωρίς τους αυστηρούς περιορισμούς του κλασικού πρωτοκόλλου, ενώ παράλληλα στοχεύεται ο έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων.

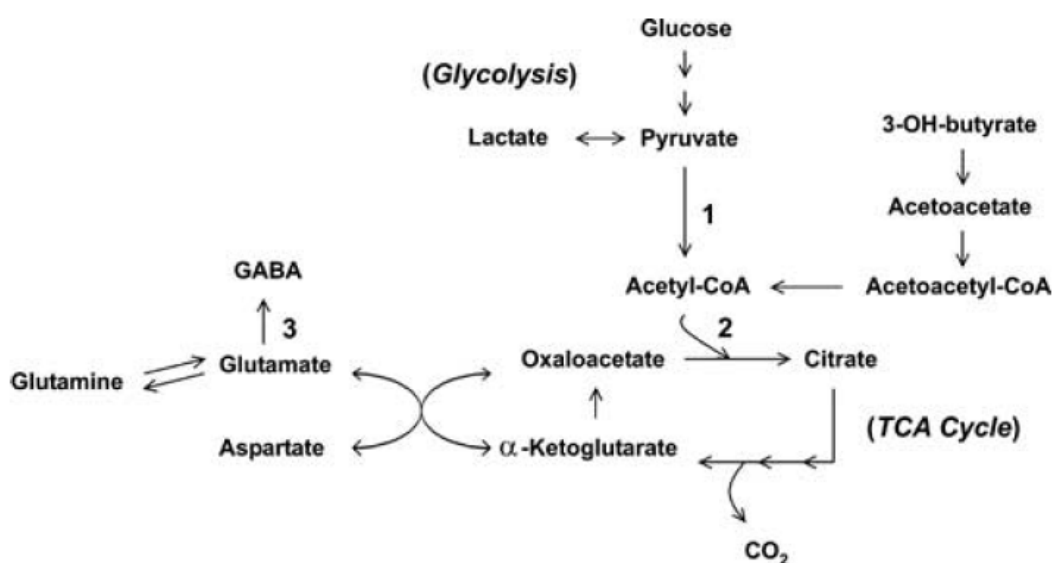
Η λιγότερο περιοριστική εναλλακτική δίαιτα, της τροποποιημένης δίαιτας Atkins και της δίαιτας χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, αποδεικνύεται μέσα από μικρές-μη ελεγχόμενες μελέτες, να παρουσιάζουν εξίσου αποτελεσματική δράση με την ΚΚΔ και μάλιστα να υπερτερούν στις περιπτώσεις εφήβων και ενηλίκων. Εντούτοις λόγω της ανεπάρκειας μεγάλων συστηματικών ανασκοπήσεων και τυχαιοποιημένων ερευνών σε σχέση με τις δίαιτες MAD και LGIT, πολλές μελέτες βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη [4,8].

3.1.1. Μηχανισμός Δράσης στην Επιληψία

Παρά την χρονικά μακρά εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας, ο ακριβής μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η δράση της για τον έλεγχο των νευρολογικών διαταραχών της επιληψίας δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως [18]. Παλαιότερες μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει πως η κατάσταση της κέτωσης είναι απαραίτητη για την αντισπασμωδική δράση της ΚΔ, εντούτοις μεταγενέστερες μελέτες φαίνεται να μην σχετίζουν άμεσα την δράση του κετονοσώματος β-υδροξυβουτυρικό, με την αντιεπιληπτική επίδραση της δίαιτας [19]. Σε κατάσταση προχωρημένης νηστείας, πραγματοποιούνται αλλαγές στον μεταβολισμό των αμινοξέων στον εγκέφαλο, αφού λόγω μειωμένης παροχής γλυκόζης αυτός χρησιμοποιεί τα κετονοσώματα για την κάλυψη των ενεργειακών του αναγκών.

Στον εγκέφαλο τα κετονοσώματα μετατρέπονται σε ακετυλο CoA το οποίο τελικά εισέρχεται στον κύκλο του Krebs καταναλώνοντας οξαλοξικό. Ως αποτέλεσμα της μειωμένης

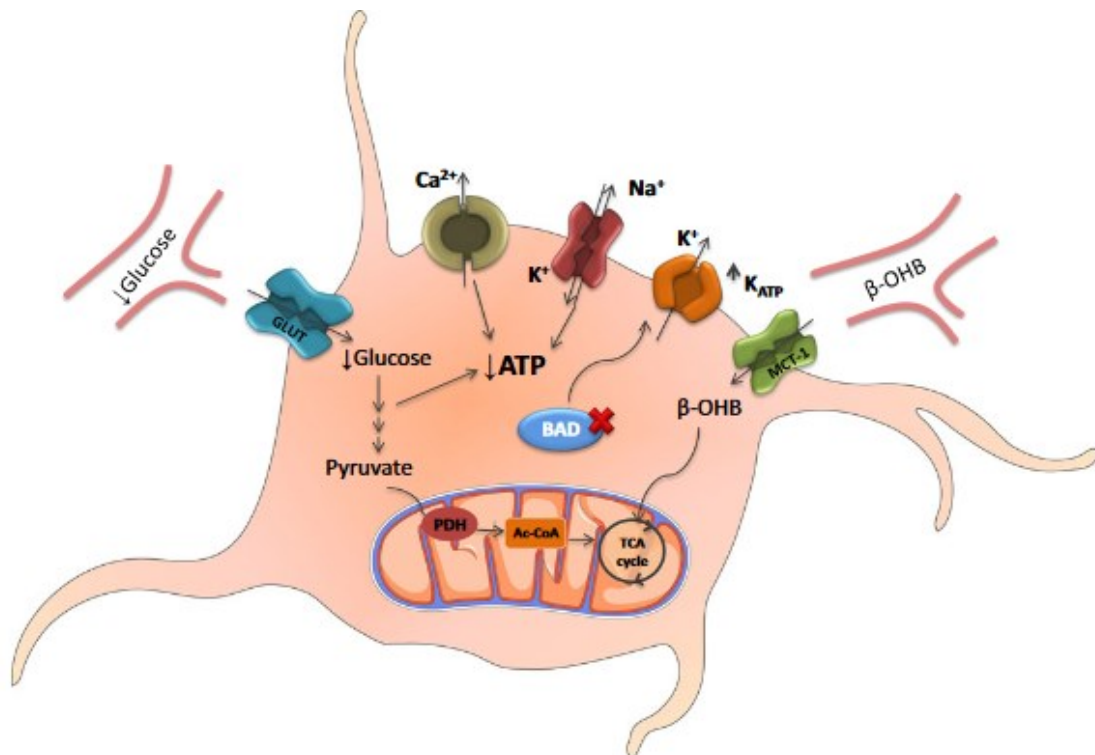
διαθεσιμότητας του οξαλοξικού και άρα της περιορισμένης τρoσαμίνωσης του γλουταμινικού σε ασπαρτικό οξύ, αυξάνεται η διαθεσιμότητα του γλουταμινικού για την σύνθεση του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA και την παραγωγή γλουταμίνης [19]. Οι αλλαγές που έχουν διαπιστωθεί εργαστηριακά στα επίπεδα βασικών νευροδιαβιβαστών, όπως του γ-αμινοβουτυρικού οξέος αλλά και άλλων αμινοξέων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, φαίνεται πως σχετίζονται άμεσα με την αντιεπιληπτική δράση της ΚΔ [20].



Σχήμα 4. Μεταβολικές τροποποιήσεις στην σύνθεση γλουταμινικού και γ- αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) σαν συνέπεια της έλλειψης γλυκόζης στην κατάσταση της κέτωσης. Κατά την κέτωση, το β-υδροξυβουτυρικό και το κετοξικό συνεισφέρουν σε μεγάλο βαθμό στις ενεργειακές ανάγκες του εγκεφάλου. Ένα μεταβλητό κλάσμα πυροσταφυλικού (1) μετατρέπεται κανονικά σε ακετυλο- CoA μέσω της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης. Εν αντιθέσει, όλα τα κετονικά σώματα, παράγουν ακετυλο- CoA, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του TCA μέσω της κιτρικής συνθετάσης (2). Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την κατανάλωση οξαλικού οξέος, το οποίο είναι απαραίτητο για την τρoσαμίνωση του γλουταμινικού σε ασπαρτικό οξύ. Ως εκ τούτου, περιορίζεται η διαθεσιμότητα του για την αντίδραση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και την παραγωγή ασπαρτικού από την τρoσαμίνωση του γλουταμινικού. Λιγότερο γλουταμινικό μετατρέπεται σε ασπαρτικό και αυτό έχει ως συνέπεια, περισσότερο γλουταμινικό είναι διαθέσιμο για την GABA σύνθεση (3), μια αντίδραση που καταλύεται από την γλουταμινική αποκαρβοξυλάση (GAB) [19].

Ο περιορισμός των υδατανθράκων αποτελεί μια ακόμη θεωρία στην οποία βασίζονται πολλές μελέτες για την αντιεπιληπτική δράση της ΚΔ. Λόγω της εξαιρετικά χαμηλής κατανάλωσης υδατανθράκων, μειώνονται δραματικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, κάτι που οδηγεί στην αναστολή της διαδικασίας της γλυκόλυσης για την παραγωγή ενέργειας στα νευρικά κύτταρα. Ως εκ τούτου, υποστηρίζεται ότι μειώνεται η ικανότητα των νευρώνων να διατηρήσουν σε υψηλά επίπεδα την συναπτική τους δραστηριότητα η οποία είναι απαραίτητη για την δημιουργία επιληπτικών κρίσεων [19].

Μια άλλη υπόθεση σχετίζεται με την ενεργοποίηση, λόγω περιορισμού γλυκόζης, των ευαίσθητων καναλιών καλίου στο ATP (K_{ATP}). Τα κανάλια αυτά εκφράζονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τόσο στους νευρώνες όσο και στα νευρογλοιακά κύτταρα, συνδέοντας την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης με μείωση της σχέσης ATP/ADP και την διάνοιξη των καναλιών καλίου. Έτσι όταν η παροχή της γλυκόζης περιορίζεται, μειώνεται η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου ATP και οι διάυλοι K_{ATP} ανοίγουν. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν η συγκέντρωση του ATP είναι αυξημένη λόγω επαρκούς ποσότητας γλυκόζης, τότε οι διάυλοι K_{ATP} κλείνουν [19]



Σχήμα 5. Μηχανισμοί που ενεργοποιούνται κατά την εφαρμογή της ΚΔ στην επιληψία. Τα κετονοσώματα όπως το β-OHB, εισέρχονται στο κύτταρο μέσω του μονοκαρβοξυλικού μεταφορέα MCT. Μειώνεται η γλυκολυτική παραγωγή ATP και αυξάνεται η παραγωγή ATP μέσω των μιτοχονδρίων. Οι κυτταρικές αντλίες ιόντων (Ca^{2+} , Na^+/K^+) διατηρούν την λειτουργία τους χρησιμοποιώντας ATP που παράγουν τα γλυκολυτικά ένζυμα, οδηγώντας σε μείωση του ATP και αυξημένη δραστηριότητα των καναλιών K-ATP της κυτταρικής μεμβράνης. Η ενδοκυττάρια απουσία ATP, προκαλεί διάνοιξη του δίαυλου K-ATP και υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης που περιορίζει την ευερεθιστότητα των κυττάρων. Η δραστηριότητα των διαύλων K-ATP διαμορφώνεται επίσης από την αποπτωτική πρωτεΐνη Bad. Διατάραξη της φωσφορυλίωσης της Bad επιδρά στην αύξηση της δραστηριότητας του καναλιού K-ATP [44].

Μια επιπλέον επικρατούσα θεωρία, αφορά τον ρόλο των λιπαρών οξέων και κυρίως των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, όπως το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA), το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το αραχιδονικό οξύ (AA), τα οποία εμφανίζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία του αίματος και του εγκεφάλου ασθενών που υποβάλλονται σε ΚΔ. Ειδικά τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου είναι απαραίτητα για την φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και των νευρονικών μεμβρανών, αφού η έλλειψη αυτών οδηγεί σε γνωστικές, συμπεριφοριστικές και δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου.

Η ευεργετική δράση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην μείωση της ευαισθησίας των επιληπτικών κρίσεων μπορεί να σχετίζεται με πολλούς τρόπους, ένας εξ' αυτών συνδέεται με την απευθείας αναστολή της λειτουργίας των διαύλων ιόντων. Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχει δειχθεί πως εμποδίζουν το δυναμικό των διαύλων των ιόντων Na^+ και Ca^{++} , αυξάνουν την αντίσταση στην πυροδότηση επιληπτοειδών εκφορτίσεων που προκαλεί η μπικουκουλίνη, η απουσία ιόντων μαγνησίου και η παρουσία γλουταμινικού οξέος και περιορίζουν την υπερδιεγερσιμότητα των νευρώνων του υπόκαμπου. Επιπλέον, τα PUFAs όταν συζεύγονται με τα κετονοσώματα πιθανόν να ενεργοποιούν την λιποευαίσθητη ομάδα των K_{2P} καναλιών καλίου και να αυξάνουν την δραστηριότητα της αντλίας Na^+/K^+ ATPάση η οποία σε συνεχή λειτουργία αποκαθιστά την ισορροπία στις συγκεντρώσεις των ιόντων. Η λειτουργία της αντλίας νατρίου φαίνεται να παρουσιάζει αξιοσημείωτη αύξηση εξαιτίας των υψηλών επιπέδων των ω3 και των μειωμένων επιπέδων των ω6 πολυακόρεστων λιπαρών στις μεμβράνες του πλάσματος. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα υποδεικνύουν

πως τα αυξημένα, στον εγκέφαλο, επίπεδα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, που προκύπτουν κατά την εφαρμογή της κετογονικής διαίτας, μπορούν να συμβάλλουν στην μείωση της ευερεθιστότητας των νευρώνων μέσω μια σειράς άμεσων μηχανισμών [19]. Επιπλέον, τα PUFAs επιδρούν με έμμεσο τρόπο περιορίζοντας την τοξικότητα υπερδιεγέρσεως και την εκφύλιση των νευρώνων, ρυθμίζοντας την έκφραση ενός αριθμού γονιδίων, στον εγκέφαλο, μέσω μεταγραφικών παραγόντων όπως ο PPARα. Συγκεκριμένα, προκαλούν την έκφραση μη συζευγμένων πρωτεϊνών στα μιτοχόνδρια ενώ ταυτόχρονα τις ενεργοποιούν. Η παρατεταμένη υπερέκφραση των ασύζευκτων πρωτεϊνών στον νευρωνικό ιστό, έχει δείξει πως αυξάνει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα των ATP και ADP, ενεργοποιώντας την μιτοχονδριακή βιογένεση.

Συμπερασματικά, αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί ότι συμβάλλουν στην νευροπροστατευτική δράση της ΚΔ, εκ των οποίων πολλοί, σχετίζονται πρωτίστως με τις αντιεπιληπτικές ιδιότητες της διαίτας, αλλά ορισμένοι, αν όχι όλοι οι μηχανισμοί, δυνητικά συμβάλλουν στην κυτταρική ομοίωση και στην πρόληψη νευρωνικών δυσλειτουργιών μειώνοντας την ευερεθιστότητα των νευρώνων. Τέλος αξίζει να αναφερθεί, πως πέραν της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας, η ΚΔ έχει χρησιμοποιηθεί σε παιδιά με σύνδρομο έλλειψης γλυκομεταφορέων διευκολυνόμενης διάχυσης, GLUT-1, και πυροσταφυλική αφυδρογονάσης [21,22]. Τα κετονοσώματα προερχόμενα από την εφαρμογή της ΚΔ λειτουργούν ως εναλλακτική πηγή ενέργειας αντί του εγκεφαλικού μεταβολισμού της γλυκόζης, προλαμβάνοντας έτσι την εμφάνιση κρίσεων.

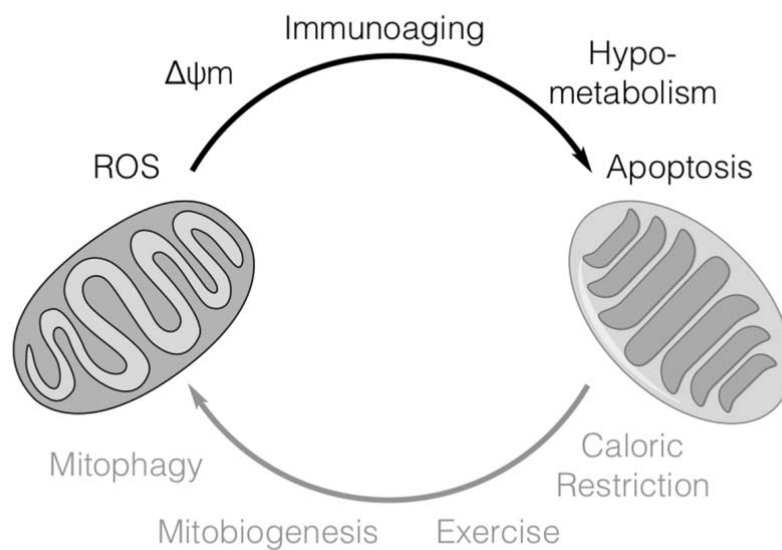
3.2. Alzheimer

Σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων ετών, η νόσος Alzheimer, μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση νευροϊνιδιακών δεμάτων (NFTs) και συσσώρευση της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης στις εξωκυτταρίες γεροντικές πλάκες, παρουσιάζει αλλοιώσεις στη λειτουργία του υπάρχοντος νευρωνικού δικτύου και της ομοίωσης των μιτοχονδρίων οι οποίες σχετίζονται με γενετικούς αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες [23].

Η συγκεκριμένη άποψη ενδυναμώνεται από τα αυξημένα περιστατικά εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων στους ασθενείς με Alzheimer σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Προχωρημένης ηλικίας ενήλικες, που πάσχουν από την νόσο του Alzheimer, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιληψίας και παρόμοιων μηχανισμών που συνδέονται με την ελαττωματική παραγωγή ενέργειας των μιτοχονδρίων και τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες, συμβάλλοντας έτσι σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Μέχρι σήμερα, οι κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί κατέληξαν σε διφορούμενα αποτελέσματα. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, στην οποία εφαρμόστηκε κετογονική δίαιτα MCT, παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς που πάσχουν από Alzheimer αλλά δεν φέρουν το αλληλόμορφο γονίδιο APOε4, ενώ σε ασθενείς που πάσχουν από την νόσο αλλά φέρουν το γονίδιο δεν σημειώθηκε βελτίωση. Εντούτοις, η σπουδαιότητα της συγκεκριμένης κλινικής έρευνας θεωρήθηκε δευτερεύουσα ως προς την βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, διότι παλαιότερη έρευνα έδειξε την προστατευτική δράση του β-υδροξυβουτυρικού (BHB) κετονοσώματος έναντι στην τοξική δράση του β-αμυλοειδούς στους νευρώνες. Εναλλακτικά, η κετογονική δίαιτα πιθανώς να μειώνει το ποσοστό εναπόθεσης του β-αμυλοειδούς βελτιώνοντας το μεταβολικό προφίλ και μειώνοντας την συστηματική φλεγμονή [23].

Σε ασθενείς με Alzheimer ή ήπια γνωστική δυσλειτουργία, που υποβλήθηκαν σε νηστεία με την λήψη, δια στόματος, ροφήματος τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου (MCT) παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων BHB και βελτίωση της γνωστική λειτουργία σε σχέση με το placebo. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα συμφωνούν με την βιβλιογραφία και τις έρευνες που έχουν προηγηθεί, συμπεραίνοντας πως η ανταπόκριση της γνωστικής λειτουργία εξαρτάται από τον APOE γονότυπο. Η γνωστική λειτουργία των ατόμων που δεν έφεραν το ε4 αλληλόμορφο γονίδιο παρουσίασε βελτίωση με αύξηση των ενεργητικών υποστρωμάτων, σε αντίθεση με όσα άτομα έφεραν το ε4 στα οποία δεν σημειώθηκε βελτίωση παρά το γεγονός πως παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων BHB. Διαφαίνεται πως τα χαμηλότερα BHB επίπεδα στους ασθενείς που δεν φέρουν το ε4, οφείλονται στην ικανότητα τους να χρησιμοποιούν τις κετόνες συμβάλλοντας στην βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, σε αντίθεση με τους ασθενείς που φέρουν το ε4, υποδηλώνουν τις πιθανές διαφορές που μπορεί να φέρουν οι ποικίλοι APOE γονότυποι στο

μεταβολισμό των κετονών, αλλά και την διαφορετική παθοφυσιολογία των ασθενών που πάσχουν από την νόσου του Alzheimer [24]. Εντούτοις, πειραματικά δεδομένω σε ποντίκια ως πειραματόζωα τα οποία εκτράφηκαν ούτως ώστε να γίνουν επιρρεπή στην ανάπτυξη της νόσου του Alzheimer, η εφαρμογή μια κετογονικής διαίτας υψηλής σε κορεσμένα λιπαρά οξέα για 43 ημέρες, μείωσε τα συνολικά επίπεδα του β- αμυλοειδούς αλλά δεν επηρέασε την γνωστική λειτουργία. Οι ερευνητές υποθέτουν πως η βραχείας διάρκειας εφαρμογή της κετογονική διαίτας θα μπορούσε να αποτελεί μια από τις αιτίες για τις οποίες δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην γνωστική λειτουργία, όπως επίσης και η μείωση του επιπέδου κέτωσης από την 16^η μέρα έως την 27^η λόγω της εισαγωγής κανονικού φαγητού προκειμένου να περιοριστεί η απώλεια βάρους των ποντικών που υποβλήθηκαν στην κετογονική διαίτα [25].



Σχήμα 6. Παράγοντες που ρυθμίζουν την μιτοχονδριακή λειτουργία στην νόσου του Alzheimer. Οι νευρωνικές βλάβες, η εξασθένηση του ανοσοποιητικού λόγω γήρανσης, η φλεγμονή μπορούν να προξενούν βλάβη στην μιτοχονδριακή λειτουργία προκαλώντας διαίρεση, αύξηση του δυναμικού μεμβράνης και της παραγωγής των ROS οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής ATP. Η μιτοχονδριακή λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί προάγοντας την μιτοχονδριακή βιογένεση μέσω του περιορισμού των θερμίδων και της σωματικής άσκησης. Κατεστραμμένα και δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια απομακρύνονται επιλεκτικά και καταστρέφονται μέσω της διαδικασίας της μιτοφαγίας [43].

Ένας επιπλέον παθοφυσιολογικός μηχανισμός, που εικάζεται πως δρα στην νόσο του Alzheimer, συνδέει την αλλοιωμένη μιτοχονδριακή λειτουργία με τον μεταβολισμό της γλυκόζης και συγκεκριμένα την παραγωγή των τελικών προϊόντων υψηλής μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGE). Η συσσώρευση των τελικών αυτών προϊόντων, τα οποία αποτελούν μια ομάδα μακρομορίων που σχηματίζονται από την μη-ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και των νουκλεϊκών οξέων, αποτελεί μια διαδικασία της φυσιολογικής γήρανσης η οποία όμως επιταχύνεται στην νόσο του Alzheimer. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός είναι η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξειδίου (ROS) και συγκεκριμένα ο σχηματισμός ελεύθερος ριζών ο οποίος παρεμποδίζει την φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων. Το ερευνητικό ενδιαφέρον των τελευταίων χρόνων, εστιάζεται στην πιθανή δράση των αναστολέων των AGES, όπως η αμινογουαδινίνη και η καρνοσίνη, παράλληλα με την εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας ή την λήψη αντιοξειδωτικών, όπως η βιταμίνες C και E, με στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου του Alzheimer [23].

Συμπερασματικά, υπάρχει μια πληθώρα ερευνητικών δεδομένων, που υποδεικνύουν την πιθανή θεραπευτική δράση της κετογονικής δίαιτας μέσω ποικίλων μεταβολικών μηχανισμών οι οποίοι μειώνουν το οξειδωτικό στρες και την εκφύλιση των νευρικών κυττάρων, προάγοντας κατά κύριο λόγο την μιτοχονδριακή λειτουργία. Εντούτοις, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η εξαγωγή συμπερασμάτων από τα εργαστηριακά ζώα μέχρι τον άνθρωπο, όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα αλλά και τις πιθανές παρενέργειες που έχουν παρατηρηθεί [23].

IV. Παχυσαρκία και Κετογονική Δίαιτα

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα χρόνια, πολυπαραγοντικό νόσημα, το οποίο παρουσιάζει ραγδαία αύξηση στο ποσοστό εμφάνισης παχύσαρκων πληθυσμών των τελευταίων δεκαετιών, κυρίως αυτών των ανεπτυγμένων χωρών. Παρά το γεγονός ότι έχουν προταθεί πολλές στρατηγικές προσέγγισης του προβλήματος, σχετικά με την μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων και την αύξηση της παραγόμενης ενέργειας, ο τρόπος επίτευξης αυτών των στόχων παραμένει ασαφής. Όσον αφορά την διαιτητική παρέμβαση

στο ζήτημα της παχυσαρκίας, παραμένει ένα αμφιλεγόμενο θέμα από την στιγμή που δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα διατροφικών πρωτοκόλλων με βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα αποτελεσματικότητα. Η πιο κοινά αποδεκτή διαιτητική προσέγγιση βασίζεται σε μια δίαιτα σχετικά χαμηλής περιεκτικότητας λιπαρών και υψηλής υδατανθράκων, παρά το γεγονός ότι είναι δύσκολη η συμμόρφωση του ασθενούς στην δίαιτα και η απώλεια κιλών μικρή. Μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, είναι ικανή να παρακινήσει την κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων, από την στιγμή που η πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων δείχνει προτίμηση στις τροφές με υψηλή περιεκτικότητα λίπους και τα τρόφιμα υψηλής επεξεργασίας τα οποία περιέχουν απλούς υδατάνθρακες σε αντίθεση με τους σύνθετους υδατάνθρακες των τροφίμων δίαιτας. Ως εκ τούτου, η ασαφής και αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα των διατροφικών οδηγιών, έχει στρέψει το διαρκώς αυξανόμενο ενδιαφέρον των επιστημών στην πολύ χαμηλών υδατανθράκων κετογονική δίαιτα (VLCKDs) ή στις απλές κετογονικές δίαιτες (KDs). Η κετογονική δίαιτα διαπιστώθηκε πως είναι αδιαμφισβήτητα αποτελεσματική, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα έως μεσοπρόθεσμα, ως ένα διατροφικό εργαλείο στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας, της υπερλιπιδαιμίας και κάποιων παραγόντων κινδύνου καρδιοαγγειακών. Εντούτοις, ο μηχανισμός δράσης της κετογονικής δίαιτας στην απώλεια βάρους, παραμένει αντικείμενο υπό αμφισβήτηση. Υπάρχει μια μερίδα επιστημόνων που υποστηρίζει πως δεν υπάρχει κανένα μεταβολικό πλεονέκτημα σε μια δίαιτα χαμηλή σε περιεκτικότητα υδατανθράκων και πως η απώλεια κιλών είναι το αποτέλεσμα της ούτως ή άλλως μειωμένης πρόσληψης θερμίδων λόγω του κορεσμού που πιθανώς προκαλεί η πρόσληψη πρωτεϊνών. Στον αντίποδα υπάρχουν οι επιστήμονες που εικάζουν πως είναι σαφές το μεταβολικό πλεονέκτημα στην επίδραση της δίαιτας χαμηλών υδατανθράκων όσον αφορά την απώλεια βάρους [41]. Οι αντικρουόμενες απόψεις προέρχονται από την αντίληψη ότι η μεταβλητή απώλεια βάρους με ισοθερμικές δίαιτες θα παραβίαζε τους θερμοδυναμικούς νόμους. Προηγούμενες διευκρινήσεις σχετικά με το πώς προκύπτει το φαινόμενο, βάσει της θερμοδυναμικής ισορροπίας, τονίζουν τις ανεπάρκειες που προκαλεί ο κύκλος υποστρώματος και οι απαιτήσεις για αύξηση της διεργασίας της γλυκονεογένεσης. Τα ζωντανά συστήματα ωστόσο, διατηρούνται ζωντανά μακριά από την κατάσταση ισορροπίας και ο μεταβολισμός τους ελέγχεται από την ρύθμιση των τιμών των ενζυμικών

αντιδράσεων. Οι θεμελιώδεις αρχές των θερμοδυναμικών νόμων μακριά από την κατάσταση ισορροπίας οι οποίοι δίνουν έμφαση στις κινητικές ροές και τις θερμοδυναμικές δυνάμεις πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη. Οι Feinman και Fine το 2007, επανεξέτασαν τις αρχές της θερμοδυναμικής μακράν της ισορροπίας και υπέδειξαν μια προσέγγιση του ζητήματος της διατήρησης και αλλαγής της μάζας του σώματος αναδιατυπώνοντας το πρόβλημα της συσσώρευσης τριγλυκεριδίων (TAG) και διάσπασης τους στο λυποκύτταρο. Περιγράφουν την φυσιολογία του λιποκυττάρου σε ότι αφορά τον επαναλαμβανόμενο κύκλο μεταξύ μιας αποδοτικής αποθηκευτικής λειτουργίας και μιας λειτουργίας απώλειας. Πειραματικά, αυτό μετρήθηκε από τον βαθμό ροής των λιπαρών οξέων και της οξείδωσης τους. Τα επίπεδα των ορμονών που ελέγχονται από τις αλλαγές στην υδατανθρακούχα διαίτα, ρυθμίζουν την σχετική συμβολή των αποδοτικών και διασκορπισμένων τμημάτων του κύκλου. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν πειραματικές μετρήσεις των σχετικών μεταβλητών, το μοντέλο υποστηρίζεται από τα εξής δεδομένα της βιβλιογραφίας: 1) Η επίδραση υδατανθρακικού διαιτολογίου στα επίπεδα ρυθμίζει την ροή των λιπαρών οξέων και της οξείδωσης, 2) Ο ρυθμός λιπόλυσης είναι βασικός στόχος της ινσουλίνης μεταγευματικά, και 3) οι χρόνιες δίαιτες περιορισμένων υδατανθράκων προκαλούν μείωση των επιπέδων TAG του πλάσματος, ανταποκρινόμενες σε ένα μοναδικό γεύμα. Συμπερασματικά, οι Feinman και Fine, κατέληξαν πως στις ισοθερμικές δίαιτες ποικίλων μακροθρεπτικών συνθέσεων, υπάρχει μεταβλητή ροή των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων που ελέγχονται από τις κινητικές δράσεις της ινσουλίνης και άλλων ορμονών. Λόγω του ότι ο κύκλος λιπαρών οξέων-TAG ποτέ δεν έρχεται σε κατάσταση ισορροπίας, το κέρδος ή η απώλεια είναι πιθανά. Συνεπώς, η μεγαλύτερη απώλεια βάρους με μια διαίτα περιορισμένων υδατανθράκων μπορεί να γίνει κατανοητή με βάση τις αρχές της θερμοδυναμικής μακράν της ισορροπίας, και αποτελεί το αποτέλεσμα της δυναμικής φύσης των βιοενεργητικών όπου είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η κινητική όπως και οι θερμοδυναμικές μεταβλητές [42].

Η αρχική πρόταση του Atkins υποδείκνυε πως η απώλεια κιλών προερχόταν από την απώλεια ενέργειας μέσω της απόκρισης κετονικών σωμάτων, εντούτοις μεταγενέστερες μελέτες υπέθεσαν πως η απώλεια κιλών συνδεόταν με την κατανάλωση πρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών που συστήνει η κετογονική διαίτα είναι μια

ενεργειακά δαπανηρή διαδικασία για το σώμα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κατανάλωση θερμίδων και άρα αυξημένη απώλεια κιλών σε σχέση με άλλες λιγότερο απαιτητικές δίαιτες. Κατά την διάρκεια της πρώτης φάσης μιας ΚΔ, απαιτούνται από το σώμα 60-65 γραμμάρια γλυκόζης ανά ημέρα, 16% του ποσού αυτού, προέρχεται από την γλυκερόλη ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό προέρχεται από την διαδικασία γλυκονεογένεσης των πρωτεϊνών που προέρχονται είτε από την διατροφή είτε από κάποιον ιστό.

Η γλυκονεογένεση αποτελεί μια δαπανηρή ενεργειακά διαδικασία που υπολογίζεται περίπου στις 400-600 Kcal/day λόγω των ενδογενών αλλά και διατροφικών πηγών πρωτεΐνης. Εντούτοις, δεν υπάρχει κάποια ξεκάθαρα άμεση πειραματική απόδειξη που να υποστηρίζει την συγκεκριμένη υποσχόμενη υπόθεση, αντιθέτως μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε πως δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας μετά από την εφαρμογή μιας κετογονικής δίαιτας.

Ορισμένοι επιστήμονες ισχυρίζονται πως τα αποτελέσματα της απώλειας κιλών μετά από την ΚΔ, θα μπορούσαν να οφείλονται στην μείωση της όρεξης λόγω της ιδιότητας των πρωτεϊνών να προκαλούν το αίσθημα κορεσμού ή λόγω της επίδρασης στις ορμόνες που είναι υπεύθυνες για την ρύθμιση της όρεξης. Κάποιοι άλλοι επιστήμονες προτείνουν μια πιθανή άμεση δράση των κετονικών σωμάτων στην καταστολή της όρεξης, μέσω του β-υδροξυβουτυρικού οξέος το οποίο θεωρείται πως δρα, σύμφωνα με την λιποστατική θεωρία Kenedy, σήμα ενεργείας και κορεσμού.

Μακροπρόθεσμα, η βελτίωση στην διαδικασία οξείδωσης των λιπαρών οξέων που διαφαίνεται μέσω της μείωσης του ρυθμού αναπνοής (Respiratory Ratio), θα μπορούσε να εξηγήσει την επίδραση της κετογονικής δίαιτας στην απώλεια λίπους. Παρά το γεγονός πως η συχνότητα εμφάνισης διαβήτη στον παχύσαρκο πληθυσμό δεν είναι επακριβώς διαπιστωμένη, αποτελεί ένα αρκετά συχνό φαινόμενο. Στην πραγματικότητα, η πρώτη φορά που διαπιστώθηκε αντίσταση στην διέγερση της ινσουλίνης μετά από πρόσληψη γλυκόζης, αφορούσε παχύσαρκα άτομα.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της αντίστασης στην ινσουλίνη, αποτελεί η μειωμένη ικανότητα των μυϊκών κυττάρων να προσλάβουν την γλυκόζη που κυκλοφορεί και η ικανότητα να επιβραδύνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Συνεπώς, τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη αντιμετωπίζουν σημαντικό πρόβλημα στον μεταβολισμό των υδατανθράκων εκτρέπουν στον ήπαρ μεγαλύτερη ποσότητα υδατανθράκων όπου μεταβολίζονται σε λίπος αντί να οξειδωθούν αποδίδοντας ενέργεια στους σκελετικούς μύες.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα που επιφέρει μια δίαιτα πολύ χαμηλών υδατανθράκων σε παχύσαρκους, δεν είναι απλώς συναρτήσει της απώλειας βάρους από μόνη της, αλλά της βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, της αιμοσφαιρίνης A1C, των λιπιδαιμικών δεικτών, όπως και της μειωμένη χρήσης ή απόσυρσης της ινσουλίνης και άλλων μηχανισμών που προκύπτουν πριν από την αξιολογη απώλεια βάρους. Σε μελέτη που διεξήχθη το 2009, με ισοθερμικά πειράματα, τα άτομα που έπασχαν από αντίσταση στην ινσουλίνη έδειξαν σημαντική βελτίωση των δεικτών του μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με τις δίαιτες χαμηλές σε λιπαρά. Η μεγάλη πλειοψηφία των πρόσφατων ερευνών αποδεικνύει ευρέως πως η μείωση στο ποσοστό υδατανθράκων μπορεί να οδηγήσει σε σπουδαία πλεονεκτήματα όσον αφορά την μείωση της ολικής χοληστερόλης, την αύξηση της HDL και την μείωση των τριγλυκεριδίων.

Η βιοχημική δράση της κετογονικής δίαιτας στην ενδογενή σύνθεση της χοληστερόλης σχετίζεται με το ένζυμο κλειδί HMG-CoA αναγωγή. Το ένζυμο του ήπατος HMG-CoA το οποίο ενεργοποιείται από την ινσουλίνη, και ως εκ τούτου μια αύξηση στην γλυκόζη του αίματος και άρα αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης, θα έχει ως συνέπεια αυξημένη ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή της χαμηλών υδατανθράκων κετογονικής δίαιτας, δύναται να βοηθήσει στον έλεγχο του αισθήματος της πείνας και στην βελτίωση του μεταβολισμού οξείδωσης των λιπαρών οξέων συμβάλλοντας στην μείωση του σωματικού βάρους. Επιπροσθέτως, νέα είδη κετογονικών διαιτών στις οποίες χρησιμοποιούνται γεύματα που μιμούνται γευστικά τα πλούσια σε υδατάνθρακες τρόφιμα, μπορούν να ωφελήσουν την συμμόρφωση των ατόμων στην δίαιτα.

Καθίσταται σημαντική η προσοχή στην λειτουργία του ήπατος του ασθενούς και την ομαλή μετάβαση από την κετογονική δίαιτα σε μια τυπική δίαιτα, η οποία οφείλει να είναι σταδιακή και καλώς ελεγχόμενη. Η διάρκεια της κετογονικής δίαιτας μπορεί να ποικίλει και

να ορίζεται από ένα ελάχιστο διάστημα 2-3 εβδομάδων, το οποίο επιφέρει την φυσιολογική κατάσταση της κέτωσης, έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 6-12 μηνών [41].

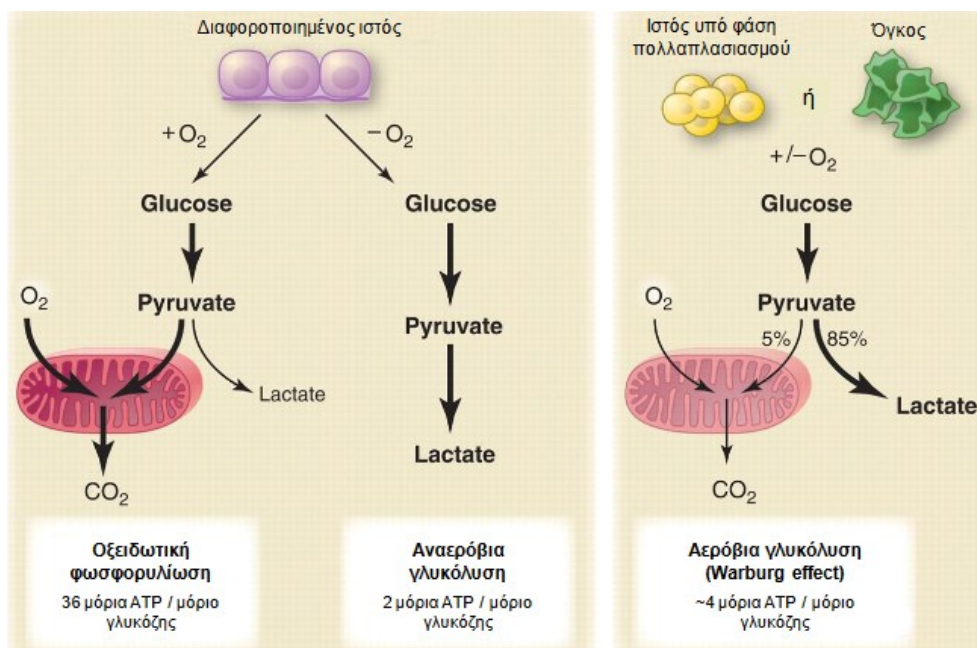
V. Καρκίνος και Κετογονική Δίαιτα

5.1. Φαινόμενο Warburg

Στα μέσα της δεκαετίας του 1920, ο Γερμανός Βιοχημικός Otto Warburg, ήταν ο πρώτος που παρατήρησε σε πειραματικά ζωικά μοντέλα αρουραίων, πως οι καρκινικοί ιστοί και τα καρκινικά κύτταρα *in vitro* επώασης, μεταβολίζουν μεγάλα ποσά γλυκόζης παράγοντας υψηλά ποσοστά γαλακτικού οξέος ακόμη και υπο την παρουσία επαρκούς ποσότητας οξυγόνου [51].

Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά διαφοροποιημένα κύτταρα, τα οποία βασίζονται κυρίως στην μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή ενέργειας, τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα βασίζονται στην αερόβια γλυκόλυση και την γαλακτική ζύμωση της γλυκόζης για την ταχεία παραγωγή ενέργειας (Φαινόμενο Warburg).

Η αναερόβια παραγωγή ενέργειας μέσω της γλυκόλυσης αποτελεί μια ανεπαρκή μεταβολική οδό για την σύνθεση του ATP, αφού για κάθε μόριο γλυκόζης παράγονται 2 ATPs, σε σύγκριση με την αναπνευστική οδό όπου για κάθε μόριο γλυκόζης παράγονται 36 ATPs. Εντούτοις, αυτές οι αλλαγές στον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων, φαίνεται να προσφέρουν μια σειρά από πλεονεκτήματα που ευνοούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση τους κάτω από μη ευνοϊκές συνθήκες χαμηλής οξυγόνωσης, την μετακίνηση και μετανάστευση τους σε άλλους ιστούς αλλά και την αποφυγή της απόπτωσης.



Σχήμα 8. Σχηματική αναπαράσταση των βασικών διαφορών μεταξύ της ΟΧΡΗΟΣ, της αναερόβιας γλυκόλυσης και της αερόβιας γλυκόλυσης. Παρουσία οξυγόνου αρχικά η γλυκόζη μεταβολίζεται μέσω της γλυκολυτικής οδού σε πυροσταφυλικό οξύ και εν συνεχεία αυτό οξειδώνεται πλήρως στα μιτοχόνδρια προς διοξείδιο του άνθρακα και νερό μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Το οξυγόνου ως τελικός αποδέκτης ηλεκτρονίων είναι απαραίτητο προκειμένου να εκτελεστεί το τελικό στάδιο της οξείδωσης. Όταν η παρουσία οξυγόνου είναι περιορισμένη, τα κύτταρα μπορούν να κατευθύνουν πυροσταφυλικό οξύ που παράγεται μέσω της γλυκόλυσης, μακριά από την μιτοχονδριακή οδό της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης παράγοντας γαλακτικό οξύ (Αναερόβια Γλυκόλυση) και επιτρέποντας την συνέχιση της γλυκόλυσης έχοντας όμως ως συνέπεια την ανεπαρκή παραγωγή ATP. Ο Warburg παρατήρησε ότι τα καρκινικά κύτταρα όπως επίσης κάποια πολλαπλασιαζόμενα φυσιολογικά κύτταρα και βλαστοκύτταρα, χαρακτηρίζονται από αυξημένο ρυθμό κατανάλωσης της γλυκόζης και της μετατροπής της σε γαλακτικό οξύ ανεξαρτήτου παρουσίας ή όχι οξυγόνου. Αυτή η ιδιότητα χαρακτηρίζει και τους φυσιολογικούς πολλαπλασιαζόμενους ιστούς. Τα μιτοχόνδρια παραμένουν λειτουργικά και σε ένα μικρό ποσοστό η οδός της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης συνεχίζει στα καρκινικά και φυσιολογικά διαφοροποιούμενα κύτταρα [52].

Έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις μέσα στο πέρασμα των χρόνων, σχετικά με τα πιθανά αίτια του φαινομένου Warburg. Το γεγονός ότι πολλές μεταβολές των ογκογονιδίων συγκλίνουν προκειμένου να παράγουν ένα παρόμοιο μεταβολικό φαινότυπο, οδήγησε τους ερευνητές στο συμπέρασμα πως ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης προς γαλακτικό οξύ παρέχει μια σειρά από επιλεκτικά πλεονεκτήματα στα εξελισσόμενα καρκινικά κύτταρα

και πως οι αλλαγές στον μεταβολισμό τους είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση τους.

Οι προσπάθειες των επιστημόνων να κατανοήσουν το φαινόμενο του Warburg, για πολλά χρόνια ήταν αποκλειστικά επικεντρωμένες στην βιοενεργητική του κυττάρου και την παραγωγή του ATP. Βάσει της συγκεκριμένης προσέγγισης, η πίεση που υφίστανται τα καρκινικά κύτταρα να υιοθετήσουν ένα μεταβολικό φαινότυπο μη αποδοτικό όσον αφορά τα παραγόμενα μόρια ATP, έμοιαζε παράδοξο ως φαινόμενο.

Έντουτοις, πρόσφατα δεδομένα ενθάρρυναν την εμφάνιση νέων προτάσεων που επεκτείνονται πέραν της βιοενεργητικής λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μεταβολικές ανάγκες της κυτταρικής διαίρεσης και επιβίωσης, συμπεριλαμβανομένου της παραγωγής πρόδρομων ενώσεων της βιοσύνθεσης και της διατήρησης της οξειδοαναγωγικής κατάστασης. Οι επιστήμονες εικάζουν πως υπάρχει ένα αριθμός παραγόντων που συνεργούν στην απόκτηση ενός αυξημένου γλυκολυτικού μεταβολισμού. Αρχικά, ένα εξελικτικό ευπροσάρμοστο μοντέλο της κτήσης της αερόβιας γλυκόλυσης προτείνει πως ο συγκεκριμένος φαινότυπος εμφανίζεται κατά την διάρκεια της πρώιμης αγγειακής φάσης της καρκινικής ανάπτυξης, παρέχοντας πλεονεκτήματα στις υποξικές συνθήκες οι οποίες προυπάρχουν της έναρξης της αγγειογένεσης. Εν συνεχεία, ο φαινότυπος γίνεται σταθερός κατά την διάρκεια ανταγωνισμού των κλώνων που αναπτύσσονται μέσα στο όξινο μικροπεριβάλλον.

Επιπλέον, έχει προταθεί πως η μεταβολική οδός της γλυκόλυσης ανταποκρίνεται με μεγαλύτερη ταχύτητα στις βραχυπρόσθεμες ανάγκες για ATP, κυρίως στις μεμβράνες, καθώς διανέμεται σε όλο το κυτταρόπλασμα αντί να απομονώνεται στα μιτοχόνδρια. Πειραματικά δεδομένα και μαθηματικά μοντέλα προτείνουν πως στους φυσιολογικούς και καρκινικούς ιστούς, η αερόβια γλυκόλυση μπορεί να δράσει ως ένα ταχύτατα ανταποκρινόμενο σύστημα με μεγάλη ευελιξία όσον αφορά τον ενδοκυττάριο εντοπισμό και την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών των δραστηριοτήτων μεμβρανικής μεταφοράς που απαιτούνται για τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των κυττάρων.

Μια διαφορετική άποψη, προτείνει πως ο αυξημένος γλυκολυτικός ρυθμός επιτρέπει την παραγωγή βιοσυνθετικών πρόδρομων μορίων που απαιτούνται για την κυτταρική αντιγραφή και την παραγωγή επαρκούς αναγωγικής ισχύος στην μορφή του NADPH για την εκτέλεση των βιοσυνθετικών αντιδράσεων και την διατήρηση της κατάλληλης οξειδοαναγωγικής ισορροπίας.

Βάσει αυτών των επιπλέον βιοσυνθετικών απαιτήσεων, η σχετικά ανεπαρκής παραγωγή ATP μέσω της αερόβιας γλυκόλυσης, όχι απλώς δεν είναι επιζήμια αλλά πιθανόν ένα επιπλέον προνόμιο στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Προκειμένου η πρόσληψη γλυκόζης και η διεργασία της γλυκόλυσης να ολοκληρωθούν αποτελεσματικά και άρα να τροφοδοτήσουν τα βιοσυνθετικά πρόδρομα μόρια και την αναγωγική ισχύ, η αναλογία ATP/ AMP στο κυτταρόπλασμα πρέπει να διατηρείται χαμηλή έτσι ώστε να προλαμβάνεται η αλλοστερική αναστολή της φωσφοφρουκτοκινάσης η οποία καταλύει ένα σημαντικό ρυθμιστικό βήμα στην πορεία της γλυκόλυσης. Η συγκεκριμένη υπόθεση βασίζεται στην διαπίστωση ότι στο καθοδικό σηματοδοτικό μονοπάτι του αυξητικού παράγοντα, η πρωτεΐνη ENTPD5 επιταχύνει την αερόβια γλυκόλυση μέσω της κατανάλωσης ATP προκειμένου η διεργασία της γλυκόλυσης να πραγματοποιείται χωρίς εμπόδια [53].

Η πληρέστερη κατανόηση των βασικών μοριακών μηχανισμών που ευθύνονται για τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την ανάπτυξη του φαινότυπου του Warburg πιθανόν να εμπεριέχει σημαντικές πληροφορίες οσον αφορά την κλινική διαχείριση του καρκίνου. Σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες επάγουν τον αυξημένο ρυθμό γλυκόλυσης στα καρκινικά κύτταρα. Η τελευταία δεκαετία αποκάλυψε μια σειρά συγκεκριμένων μηχανισμών οι οποίοι μολονότι δεν συμμετέχουν σε όλα τα είδη καρκίνου, συντελούν στην μετατόπιση του ισοζυγίου παραγωγής ενέργειας από την οξειδωτική φωσφορυλίωση στην γλυκολυτική οδό. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκε ένα σημαντικός συντονισμός μεταξύ της ογκογόνου πολλαπλασιαστικής σηματοδότησης και του μεταβολικού επαναπρογραμματισμού του καρκινικού κυττάρου.

5.2. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της ΚΔ στο καρκίνο

Οι περισσότερες θεραπευτικές στρατηγικές του καρκίνου εκμεταλλεύονται τις διαφορές που υπάρχουν στον μεταβολισμό και την φυσιολογία, ανάμεσα στα καρκινικά και τα φυσιολογικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά παρουσιάζουν αυξημένο γλυκολυτικό μεταβολισμό όπως επίσης και μεταβολές στο οξειδωτικό μεταβολισμό των μιτοχονδρίων οι οποίες θεωρούνται το αποτέλεσμα του χρόνιου μεταβολικού οξειδωτικού στρες. Τα μιτοχόνδρια συμμετέχουν στη ρύθμιση της παραγωγής ενέργειας του κυττάρου μέσω της διεργασίας της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης όπου η καθώς τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται κατά μήκος της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (ETC) αναγεννάται κυτταρικό ATP. Στην μιτοχονδριακή ETC, οι αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων μέσω των πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων I-IV οδηγεί στην διαμεμβρανική άντληση πρωτονιακής βαθμίδωσης η οποία μέσω της ATP συνθάσης (σύμπλοκο V) συζεύγεται με την σύνθεση του ATP. Έρευνες υποδεικνύουν τον αυξημένο επιπολασμό των μεταλλάξεων του μιτοχονδριακού DNA καθώς επίσης και τις αλλοιώσεις στην έκφραση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από τον πυρήνα, σε πολλούς ανθρώπινους κακοήθεις όγκους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, του καρκίνου του προστάτη, των ωοθηκών και του ήπατος. Παλαιότερες μελέτες προτείνουν πως κατά ένα μεγάλο μέρος η ευπάθεια του μιτοχονδριακού DNA στις μεταλλάξεις οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου που υπάρχουν στο οργανίδιο. Επιπροσθέτως, πρόσφατες έρευνες απέδειξαν πως τα καρκινικά κύτταρα του μαστού και του κόλον παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ROS σταθερής κατάστασης σε σχέση με τα αντίστοιχα φυσιολογικά κύτταρα. Οι συγκεκριμένες διαφορές ήταν ακόμη πιο έντονες υπό την παρουσία παρεμποδιστών της ECT, κάτι που υποδεικνύει πως τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια της ECT είναι η κύρια πηγή της παραγωγής υψηλών επιπέδων ROS στα καρκινικά κύτταρα. Συνολικά, υπάρχει μια πλούσια βιβλιογραφία που αποδεικνύει την σημαντική αύξηση των επιπέδων $O_2^{\bullet-}$ και H_2O_2 στα μιτοχόνδρια των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τα φυσιολογικά, και αυτό είναι κάτι που θα μπορούσε να αποτελεί στρατηγική προσέγγισης της θεραπείας του καρκίνου [6].

Τα τελευταία 60 χρόνια πληθώρα ερευνητικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματικά ζωικά μοντελα, έχουν επιβεβαιώσει όχι μόνο την επικρατούσα αντίληψη της αυξημένης κατανάλωσης γλυκόζης από τα καρκινικά κύτταρα αλλά και την σπουδαιότητα της γλυκόζης στην επιβίωση και μετάσταση των κακοήθων όγκων.

Η κατάσταση της ενεργειακής απόδοσης υποστρώματος στους ασθενείς με κακοήθεια στον κόλον παρουσίασε ότι η πρόσληψη γλυκόζης και η απελευθέρωση γαλακτικού ζεπερνά κατά 30 και 43 φορές αντίστοιχα, τον περιφερειακό μη-κακοήθη ρυθμό ανταλλαγής, ενώ δεν υπήρχαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των όγκων και του περιφερειακού ιστού στην ισορροπία των λιπαρών οξέων ή των κετονών. Κατά την χρήση της FDG τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) αποδείχθηκε αδιάσειστα η αυξημένη απαίτηση γλυκόζης που παρουσιάζουν τα περισσότερα ανθρώπινα κακοήθι νεοπλάσματα σε σχέση με τους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς.

Επιπροσθέτως, τα καρκινικά κύτταρα μαζί με την διαταραγμένη λειτουργία της αερόβιας γλυκόλυσης, παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα και της οδού των φωσφορικών πεντοζών. Η μεταβολική οδός των φωσφορικών πεντοζών οξειδώνει 6- φωσφορική-γλυκόζη για την παραγωγή 2 μορίων του αναγωγικού παράγοντα NADPH. Το NADPH λειτουργεί ως το κύριο αναγωγικό υπόστρωμα των αντιοξειδωτικών συστημάτων θειορεδοξίνης/ υπεροξειδάσης της θειορεδοξίνης και της γλουταθειόνης/ υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης που καταλύουν την αποδόμηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό διατηρώντας την οξειδοαναγωγική ισορροπία αποτρέποντας και επιδιορθώνοντας τυχόν οξειδωτικές βλάβες.

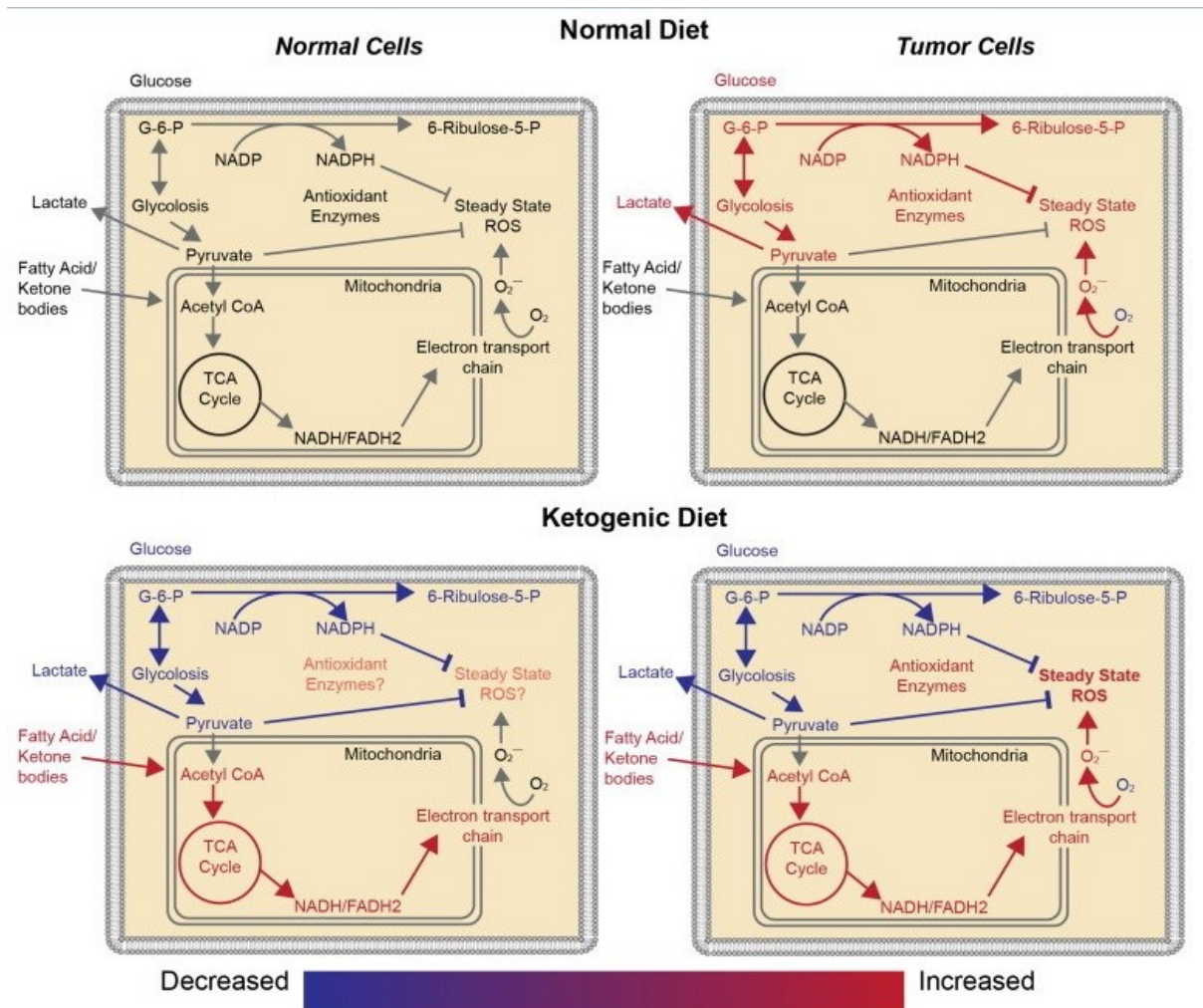
Ο μεταβολισμός της γλυκόζης διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στις αντιδράσεις αποτοξίνωσης των υπεροξειδίων τόσο μέσω του σχηματισμού του πυροσταφυλικού όσο και του επανασχηματισμού του αναγωγικού παράγοντα NADPH. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η αποστέρηση γλυκόζης προκαλεί επιλεκτικά οξειδωτικό στρες και τοξικότητα σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά, μια δράση που αντιστρέφεται με την προσθήκη εκκαθαριστών υπεροξειδίων και σουπεροξειδίων. Επιπροσθέτως, πολυάριθμες *In vivo* και *in vitro* μελέτες έχουν διερευνήσει επιτυχώς την χρήση των

γλυκολυτικών αναστολέων που προκαλούν κακοήθη τοξικότητα των κυττάρων μέσω ενός μηχανισμού που σχετίζεται με το μεταβολικό οξειδωτικό στρες.

Η δράση της Κετογονικής Δίαιτας ως μια συμπληρωματική θεραπευτική προσέγγιση στην ασθένεια του καρκίνου, βασίζεται σε δύο διαφορετικούς μηχανισμούς οι οποίοι αυξάνουν εξίσου το οξειδωτικό στρες των καρκινικών κυττάρων. Ο μεταβολισμός των λιπιδίων περιορίζει την διαθεσιμότητα της γλυκόζης για την επιτέλεση της γλυκολυτικής διεργασίας συμβάλλοντας παράλληλα στον περιορισμό του σχηματισμού του πυροσταφυλικού και της 6- φωσφορικής- γλυκόζης η οποία μπορεί να εισέλθει στο μεταβολικό μονοπάτι των φωσφορικών πεντοζών σχηματίζοντας NADPH, απαραίτητο για την αναγωγή των υδροξυπεροξειδίων (Σχήμα.9).

Επιπλέον ο μεταβολισμός των λιπιδίων αναγκάζει τα κύτταρα να παράγουν την ενέργεια τους από τον μεταβολισμό των μιτοχονδρίων. Εξαιτίας της δυσλειτουργίας που θεωρείται πως διέπει την μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων των καρκινικών κυττάρων κάτι που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη αναγωγή του O₂ και τον σχηματισμό των ROS, προβλέπεται πως τα καρκινικά κύτταρα υπόκεινται επιλεκτικά στην διαταραχή του οξειδωτικού στρες με την εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας και την αποστέρηση της γλυκόζης.

Παρόμοια με τον μεταβολισμό των λιπών, η παραγόμενη από τις πρωτεΐνες ενέργεια, όπως στην μεταβολική οδό της γλουταμινόλυσης, αναγκάζει τα κύτταρα να παράγουν την ενέργεια τους από τον μιτοχονδριακό μεταβολισμό κάτι που αναμένεται να αυξήσει το οξειδωτικό στρες των καρκινικών κυττάρων. Εντούτοις, πολλά αμινοξέα εισέρχονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος μέσω του α-κετο-γλουταρικού τα οποία μπορούν να υποβληθούν στην μεταβολική οδό της γλυκονεογένεσης με ταυτόχρονη παραγωγή NADPH. Συνεπώς, ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών πιθανόν να μην συμβάλλει στα ίδια επίπεδα αύξησης του οξειδωτικού στρες των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τον μεταβολισμό των λιπών.



Σχήμα 9. Σχηματική αναπαράσταση των διαφορών του κυτταρικού μεταβολισμού ανάμεσα σε καρκινικά και φυσιολογικά κύτταρα τα οποία υπόκεινται στην τυπική αμερικανική διαίτα και την κετογονική διαίτα. Τα καρκινικά κύτταρα, σε σχέση με τα φυσιολογικά, παρουσιάζουν αυξημένες μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA καθώς και μεταβολές στην έκφραση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην αυξημένη παραγωγή ROS κατά την μιτοχονδριακή αναπνοή. Τα υψηλά επίπεδα ROS οδηγούν τα καρκινικά κύτταρα στην αυξημένη εξάρτησή τους από τον γλυκολυτικό μεταβολισμό κάτι που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή NADH και πυροσταφυλικού μέσω και τον δύο διακλαδώσεων της οδού των φωσφορικών πεντοζών και του πυροσταφυλικού μέσω της γλυκόλυσης. Το NADPH και το πυροσταφυλικό μειώνουν το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Οι κετογονικές δίαιτες μειώνουν την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να παράγουν NADPH, λόγω του ότι στους περισσότερους ιστούς, ο μεταβολισμός των λιπών δεν δύναται να υποβληθεί στην διεργασία της γλυκονογένεσης προκειμένου να σχηματιστεί το ένζυμο της 6 φωσφορικής δεϋδρογονάσης της γλυκόζης (G-6-P), απαραίτητο για την είσοδο στον κλάδο της οδού των φωσφορικών πεντοζών. Συνεπώς, οι κετογονικές δίαιτες αυξάνουν περαιτέρω το οξειδωτικό στρες των καρκινικών κυττάρων περιορίζοντας την αναγέννηση του NADPH.

5.3. Πίνακας κλινικών ερευνών της επίδρασης της κετογονικής διαίτας στον καρκίνο.

Μελέτη	Υποκείμενα	Καρκίνος	Ενδείξεις αντικαρκινικής δράσης	Ενδείξεις Προκαρκινικής δράσης	Λειτουργικές επιδράσεις	Ενδείξεις Βελτίωσης Ποιότητας Ζωής	Ενδείξεις Επιδείνωσης Ποιότητας Ζωής	Λειτουργικές Σχετικά με την Ποιότητα Ζωής
Brünings (1941)	14	Κεφαλής και Τραχήλου	Ναι	Όχι	Μερική υποχώρηση σε όλες τις περιπτώσεις	Ναι	Όχι	Βελτίωση γενικής κατάστασης με καλύτερη όρεξη, ύπνου, διάθεσης
Brünings (1942)	30	Εξωκρανιακός	Ναι	Όχι	Υποχώρηση του όγκου	Ναι	Όχι	Βελτίωση γενικής κατάστασης και κλινικών συμπτωμάτων
Schulte and Schütz (1942)	23	Εξωκρανιακός	Όχι	Όχι	Καμία αλλαγή στο μέγεθος του όγκου (ακτίνες x σάρωση)	Ασαφείς	Ασαφείς	Ελάττωση πόνου, αίσθημα ευφορίας ακόμη κι όταν
Fearonetal. (1988)	5	Εξωκρανιακός Σταδίου IV	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες	Ναι	Όχι	Αλλαγή +1 στο σκορ απόδοσης WHO, Αύξηση βάρους.
Neubling et al. (1995)	1	Αναπλαστικό Αστρικόττωμα βαθμού III	Ναι	Όχι	~ 22.8% μείωση στην δραστηριότητα FDG-PET στις 8 εβδομάδες. 1 ασθενής είναι ακόμη ζωντανός μετά από 10 χρόνια	Ναι	Όχι	Αντιστροφή της απώλειας πριν την εφαρμογή της ΚΔ Βελτιωμένος έλεγχος και συντονισμός του σώματος
Chu- Shore etal. (2010)	5	Αγγειομολύτωμα νεφρού	Όχι	Ναι	Ο ρυθμός εξέλιξης ή ανάπτυξης νέου όγκου ήταν μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο	Όχι	Όχι	1 ελαττωματική γνωστική λειτουργία, αλλά βελτίωση κρίσεων στις υπολόισες
Zuccoli et al. (2010)	1	Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα	Ασαφείς	Όχι	Πλήρης υποχώρηση, η οποία ωστόσο μπορεί να οφείλεται στην χημειοθεραπεία	Ναι	Όχι	100% δείκτης στην κλίμακα Karnofsky, καμία νευρολογική επιπλοκή, αλλαγή του BMI από 26,5 σε 20,0 kg/m ²
Schmidt et al. (2011)	16	Εξωκρανιακός Σταδίου IV	Όχι	Όχι	Θάνατος 2 ασθενών, προοδευτική επιδείνωση της νόσου σε 5 ασθενείς, σταθεροποίηση της νόσου σε 5 ασθενείς 12 εβδομάδων ΚΔ.	Ναι	Όχι	Βελτίωση στην συναισθηματική λειτουργία και αύπνια
Moore (2012)	1	Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα	Ναι	Όχι	Καμία ανώμαλη δραστηριότητα υπερμεταβολισμού που υποδηλώνει την παρουσία μεταβολικά ενεργού όγκου	Ασαφείς	Όχι	Διατηρήθηκε η εργασία και η σωματική δραστηριότητα

Fine et al. (2012)	10	Εξωκρανιακός Σταδίου IV	Ασαφείς	Οχι	Είναι αξιολογημένο το γεγονός ότι οι 5 ασθενείς που παρουσίασαν σταθερότητα μερική υποχώρηση/σταθερότητα της νόσου παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα κέτωσης.	Οχι	Οχι	Ορισμένες αντιστρεπτές παρενέργειες
Schroeder et al. (2013)	11	Κεφαλική/ Τραχηλική Σταδίου II-IV	Ναι	Οχι	Ελάττωση των επιπέδων γαλακτικού οξέος και ενδεχόμενη επιταχυνόμενη απελευθέρωση μεταβολισμού	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες
Champ et al. (2014)	6	Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα	Ασαφείς	Οχι	Μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου 10,3 μήνες. 1 ασθενής χωρίς ένδειξη υποτροπής στους 12 μήνες από την έναρξη θεραπείας.	Οχι	Ασαφείς	Βαθμού I δυσκολιότητα σε 2 ασθενείς. Κόπωση σε 1 ασθενή που υποβλήθηκε σε θερμιδικό περιορισμό-ΚΔ
Rieger et al. (2014)	20	Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα	Ασαφείς	Οχι	Μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου σε ασθενείς σταθερής κατάστασης κέτωσης 6 εβδομάδες vs 3 εβδομάδες στους άλλους.	Οχι	Οχι	Αδιευκρίνιστες
Branka et al. (2015)	1	Στήθους Βαθμού 3	Ναι	Οχι	Μειωμένη έκφραση του γονιδίου HER2, αύξηση στην έκφραση του υποδοχέα της προγεστερόνης	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες
Schwartz et al. (2015)	2	Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα	Οχι	Οχι	Συνολική επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου 4 και 12 εβδομάδες (MRI σάρωση)	Οχι	Ασαφείς	Περαιτέρω επιδείνωση της όρασης κινητικότητας, γνωστικής λειτουργίας
Strowd et al. (2015)	8	Υψηλού και χαμηλού βαθμού γλοίωμα	Ασαφείς	Οχι	Όλοι οι συμμετέχοντες ζουν και το ποσοστό επιβίωσης για τους ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα είναι συγκρίσιμο με την αναμενόμενη επιβίωση	Ναι	Οχι	Μείωση κρίσεων
Jansen and Walach (2016)	13	Θεραπευτική (6)/ ανακουφιστική (6)/ καρκίνος τελικού σταδίου (1)	Ναι	Οχι	Σημαντική βελτίωση όταν εφαρμόζεται πλήρης ΚΔ	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες

Klement and Sweeney (2016)	6	Εξωκρανικός Σταδίου I-IV	Ασαφείς	Οχι	Αναμενόμενη ανταπόκριση μετά απο ακτινοθεραπεία. Ταχύτητα πρόοδος μετά το τέλος της ΚΔ στους ασθενείς σταδίου IV με καρκίνο των πνευμόνων	Ναι	Οχι	Αρκετές υποκειμενικές μετρήσεις βελτιώθηκαν όπως οι χρόνιες ημικρανίες
Schwalb et al. (2016)	6	Εξωκρανικός Σταδίου IV	Ναι	Οχι	Υποχώρηση των όγκων αξιολογήθηκε ως σπουδαία η επίδραση της ΚΔ	Ναι	Οχι	Βελτίωση της γενικής κατάστασης, επιστροφή στον φυσιολογικό τρόπο ζωής
Tan- Shalaby et al. (2016)	17	Στάδιο IV διαφόρων καρκίνων	Ασαφείς	Οχι	36% των ασθενών σταθεροποιήθηκαν ή βελτιώθηκαν στις 16 εβδομάδες. Αύξηση επιβίωσης σε 1 ασθενή με μελάνωμα	Ναι	Οχι	Μερική βελτίωση σε γνωστικές λειτουργίες, ωστόσο με παρενέργειες όπως δύσπνοια
Tóth and Clemens (2016)	1	Μυοεπιθελίωμα μελανικής υπερπίας βαθμού II	Ναι	Οχι	Μείωση στο μέγεθος του όγκου παρά την απουσία προ- ή παράλληλης επικουρικής θεραπείας	Ναι	Οχι	Βελτίωση στην φυσική κατάσταση και ευεξία.
Abdelbary et al. (2017)	3	Βαθμού II ατροκύττωμα (2) Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (1)	Ναι	Οχι	Βελτιωμένο χειρουργικό αποτέλεσμα σε όλους τους ασθενείς	Ναι	Οχι	Έλεγχος κρίσεων, βελτίωση γνωστικής λειτουργίας
Artziel. (2017)	5	Υψηλής και χαμηλής κακοήθειας γλοίωμα	Ασαφείς	Οχι	Μερική ανταπόκριση σε 1 ασθενή πολύμορφου γλοιοβλαστώματος μετά απο 2 μήνες ΚΔ και μετεβασιζουμάμπης. Σταθερή νόσος σε 1 ασθενή με γλοιομάτωση εγκεφάλου σε 31 μήνες μονοθεραπείας με ΚΔ	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες	Αδιευκρίνιστες
Zahra et al. (2017)	9	Στάδιο III-IV μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (7) και παγκρεατικός Καρκίνος (2)	Οχι	Ασαφείς	Δεν ενγοσττήθηκαν διαφορές στην εξέλιξη της νόσου και την συνολική επιβίωση	Οχι	ναι	Ανεπαρκής συμμόρφωση (33%)&παρενέργειες (βαθμού 4 υπερουραχαιμία)

Πίνακας 1. Κλινικές Έρευνες επίδρασης της ΚΔ στον Καρκίνο.

VI. Παρενέργειες & πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις της ΚΔ.

Είναι απαραίτητο να γίνει διαχωρισμός και να αποσαφηνιστεί η διαφορά ανάμεσα στην διατροφική κατάσταση της κέτωσης και την επικίνδυνη παθολογική κατάσταση της διαβητικής κετοξέωσης. Η κέτωση αποτελεί μια φυσιολογική μεταβολική διαδικασία του οργανισμού η οποία προκύπτει λόγω της χαμηλής πρόσληψης υδατανθράκων μετατοπίζοντας την απαιτούμενη παραγωγή ενέργειας, στην υψηλή κατανάλωση λιπών, σε αντίθεση με την οξεία μεταβολική διαταραχή της κετοξέωσης, η οποία χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, κέτωση και μεταβολική οξέωση.

6.1. Βραχυπρόθεσμες παρενέργειες

Παρα το γεγονός πως κατά την έναρξη της κετογονικής δίαιτας, δεν παρουσιάζουν παρενέργειες όλοι όσοι υποβάλλονται σε αυτήν, υπάρχει μια σειρά από βραχυπρόθεσμες, οξείες ανεπιθύμητες επιδράσεις που συνήθως εμφανίζονται κατά την εισαγωγή της δίαιτας:

i. Πολυουρία.

Καθώς το σώμα καταναλώνει το γλυκογόνο που βρίσκεται αποθηκευμένο στο ήπαρ και τους μύες μέσα στις 2 πρώτες ημέρες από την έναρξη της δίαιτας, η μεταβολική διαδικασία της διάσπασης του προκειμένου να παραχθεί γλυκόζη, απελευθερώνει μεγάλη ποσότητα νερού. Με την πρόσληψη των υδατανθράκων να περιορίζεται δραστικά και τις αποθήκες του γλυκογόνου να εξαντλούνται, οι νεφροί αρχίζουν να αποβάλλουν την περίσσεια ποσότητα νερού. Λόγω της απουσίας γλυκόζης, τα επίπεδα κυκλοφορίας της ινσουλίνης μειώνονται και οι νεφροί αποβάλλουν την περίσσεια νατρίου κάτι που αποτελεί ένα επιπλέον παράγοντα στην εμφάνιση πολυουρίας [44,70,71].

ii. Κόπωση, Ζαλάδες και Μυϊκές Κράμπες

Λόγω της αυξημένης διούρησης, ο οργανισμός εξαντλεί τους πολύτιμους ηλεκτρολύτες του, όπως είναι το νάτριο, το κάλιο και το μαγνήσιο με αποτέλεσμα να εμφανίζουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Τα χαμηλά επίπεδα αυτών των ηλεκτρολυτών συμβάλλουν στο έντονο αίσθημα κόπωσης, στην πρόκληση ζάλης και στις κράμπες των μυών.

Το φαινόμενο αυτό προλαμβάνεται με την καθημερινή κατανάλωση ελεγχόμενης ποσότητας άλατος και την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε κάλιο και μαγνήσιο. Εναλλακτικά, προβλέπεται η κατανάλωση 400mg συμπληρώματος κιτρικού μαγνησίου κάθε βράδυ πριν από τον ύπνο [71,72,73].

iii. Χαμηλή Γλυκόζης Αίματος

Λόγω της αιφνίδιας στέρσης του οργανισμού από υδατανθρακούχες πηγές ενέργειας , είναι πιθανό να παρουσιαστούν παροδικά, μικρής διάρκειας υπογλυκαιμικά επεισόδια [44,45].

iv. Δύσοσμη Αναπνοή

Η παραγωγή ενδογενούς ακετόνης αποτελεί ένα από τα τρία κετονικά σώματα που παράγονται κατά την διάρκεια του μεταβολισμού των λιπών στην κατάσταση της κέτωσης. Λόγω του μικρού της μεγέθους, η ακετόνη περνάει με ευκολία από το αίμα στον αεραγωγό των πνευμόνων κι από εκεί αποβάλεται μέσω του εκπνεόμενου αέρα. Η συγκέντρωση της ακετόνης στην αναπνοή αποτελεί δείκτη της κατάστασης κέτωσης [74,78].

v. Ταχυκαρδία

Αποτελεί πιο συχνό φαινόμενα στα άτομα τα οποία υπο φυσιολογικές συνθήκες έχουν χαμηλή πίεση αίματος. Συνήθως οφείλεται στην αφυδάτωση και την ανισορροπία ηλεκτρολυτών ή την έλλειψη θρεπτικών συστατικών. Με μικρή αύξηση του ποσοστού των υδατανθράκων ή με χορήγηση πολυβιταμινούχου σκευάσματος, συνήθως επανέρχεται άμεσα η ισορροπία [76].

vi. Γαστρεντερικές Διαταραχές

Αποτελεί την πιο κοινή ανεπιθυμητή επίπτωση μιας δίαιτας χαμηλών υδατανθράκων και υψηλού ποσοστού λιπών. Κάθως το πεπτικό σύστημα προσαρμόζεται στα νέα δεδομένα , παρουσιάζονται πεπτικά προβλήματα που σε ορισμένους οργανισμούς εμφανίζονται υπο την μορφή διαρροικών κενώσεων ενώ στην πλειοψηφία αυτών εμφανίζονται με την μορφή δυσκοιλιότητας. Λόγω της περιορισμένης κατανάλωσης υδατανθράκων περιορίζονται

σημαντικά και οι προσλαμβανόμενες φυτικές ίνες συμβάλλοντας έτσι στην εκδήλωση της δυσκοιλιότητας.

Επιπροσθέτως, η περιορισμένη κατανάλωση νερού, η αφυδάτωση, η συχνή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ή μεγάλων ποσοτήτων καρπών και η πιθανή ανισοροπία στα επίπεδα του μαγνησίου, αποτελούν επιπλέον παράγοντες που συμβάλλουν στην παρουσία δυσκοιλιότητας. Οι διαρροϊκές κενώσεις θα μπορούσαν να οφείλονται στην λανθασμένα υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών σε συνδυασμό με την χαμηλή κατανάλωση λιπών. Θα πρέπει να εξασφαλίζεται ότι οι υδατάνθρακες που αποκλείονται, αντικαθίστανται από επαρκή πρόσληψη τροφών πλούσιων σε πλήρη λιπαρά, κατά προτίμηση κορεσμένων όπως το βούτυρο ή το λάδι καρύδας [6, 75].

6.2. Μακροπρόθεσμες παρενέργειες

Σε αντίθεση με τις βραχυπρόθεσμες αρνητικές επιδράσεις της κετογονικής δίαιτας, οι οποίες τυπικά, είναι παροδικές, οι μακροπρόθεσμες παρενέργειες της δίαιτας αποτελούν λιγότερο συνηθισμένες διαταραχές πολλές από τις οποίες είναι αμφιλεγόμενες με αντικρουόμενα ερευνητικά αποτελέσματα.

Σε μια προοπτική πιλοτική μελέτη που διεξήχθη σε ενήλικες που πάσχουν από ανθεκτική επιληψία, η εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας συνέβαλε σε αύξηση 26% των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (251 ± 52 mg/dl) μετά από 4-7 εβδομάδες θεραπείας, και έως 33% αύξηση της χοληστερόλης (266 ± 25 mg/dl) μετά από 11-12 εβδομάδες της δίαιτας. Παρομοίως η LDL αυξήθηκε κατά 32% και 54% αντιστοίχως χωρίς να παρατηρείται καμία αλλαγή στα επίπεδα της HDL. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κυμάνθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα εκτός από έναν ασθενή του οποίου παρουσίασαν μεγάλη αύξηση, όμως με την διακοπή της δίαιτας, μετά από 6 εβδομάδες, επανηλθαν στο φυσιολογικό. Συμπερασματικά, σε αυτή την πιλοτική μελέτη, ενός σχετικά μικρού πληθυσμού, η μακροπρόθεσμη εφαρμογή της κετογονικής δίαιτα είχε ως συνέπεια την αξιόλογη και σταδιακή αύξηση, αν και αναστρέψιμη, των επιπέδων της χοληστερόλης (κυρίως της LDL)

χωρίς να παρατηρηθούν άλλες σημαντικές αλλαγές κατά την διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται, πως τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης πριν από την διεξαγωγή της έρευνας (199 ± 24 mg/dl), πιθανόν να οφείλονται στην χρήση καρβαμαζεπίνης στους 6 από τους 9 ασθενείς [75,77].

Στο παρελθόν, πολλοί ερευνητές εξέφρασαν τις αμφιβολίες τους σχετικά με την ασφάλεια της μακροπρόθεσμης χρήσης της κετογονικής διαίτας και τις αρνητικές διαπιστώσεις όσον αφορά την πιθανή αρνητική επίδραση που μπορεί να έχει στα τριγλυκερίδια και τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα. Εντούτοις, η πλειοψηφία των πρόσφατων ερευνών, φαίνεται να παρουσιάζει ευρεώς πως η μείωση των υδατανθρακούχων τροφών στον βαθμό που επάγει την φυσιολογική κατάσταση της κέτωσης, είναι ικανή να οδηγήσει σε σημαντικά οφέλη όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ στο αίμα. Η πολύ χαμηλών υδατανθράκων κετογονική διαίτα διαπιστώθηκε να επιδρά θετικά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, στην μείωση της ολικής χοληστερόλης και στην αύξηση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας HDL. Ως εκ τούτου, επικρατεί ισχυρή επιστημονική αμφισβήτηση όσον αφορά την αρνητική δράση μιας διαίτας πλούσιας σε λίπη και πολύ χαμηλών υδατανθράκων, στα επίπεδα αίματος της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ενώ υπάρχουν ενδείξεις όσον αφορά τα οφέλη στις παραμέτρους κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων [78].

Παρά το γεγονός πως δεν έχουν παρουσιαστεί σοβαρές απειλητικές αλλαγές κατά την μακροπρόθεσμη εφαρμογή της κετογονικής διαίτας, πιθανή νεφρική βλάβη λόγω των υψηλών επιπέδων απέκκρισης αζώτου κατά τον πρωτεϊνικό μεταβολισμό, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της σπειραματικής πίεσης και της υπερδιήθησης. Δεν υπάρχει ευρεία ομοφωνία μεταξύ των ερευνών, παρά ταύτα κάποιοι από αυτούς μέσα από πειραματικές μελέτες με ζωικά μοντέλα καταλήγουν στο συμπέρασμα πως υπάρχει η πιθανότητα της νεφρικής βλάβης, ενώ άλλοι ερευνητές μελετώντας ζωικά μοντέλα, μετα-αναλύσεις και ανθρώπινες μελέτες διαπιστώνουν ότι ακόμη και μια υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη κετογονική διαίτα δεν συμβάλλει στην καταστροφή της νεφρικής λειτουργίας. Σε άτομα με ακέραιη νεφρική λειτουργία, τα υψηλά πρωτεϊνικά επίπεδα της διαίτας προκάλεσαν κάποιες λειτουργικές και μορφολογικές προσαρμοστικές αλλαγές χωρίς την παρουσία σαφών αρνητικών επιδράσεων. Τα αμινοξέα που συμμετέχουν στην γλυκονεογένεση και/ ή

στην παραγωγή ουρίας επιδρούν συνήθως ελαττώνοντας την πίεση του αίματος, ενώ η οξίνιση των αμινοξέων τείνει να προκαλεί αύξηση της αρτηρικής πίεσης. Άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, ακόμη και υποκλινική, ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ή άλλες παθήσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία, είναι πιο επιρρεπή στην υπερτασική δράση των αμινοξέων, κυρίως του θειϊκού. Θα πρέπει να σημειωθεί πως οι κετογονικές δίαιτες έχουν σχετικά περιορισμένο ποσοστό λήψης πρωτεϊνών και σε κάποιες πρόσφατες έρευνες διαπιστώθηκε πως μια πολύ χαμηλών υδατανθράκων κετογονική δίαιτα, μπορεί ακόμη και να αναστείλει την διαβητική νεφροπάθεια σε ποντίκια. Αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικής οξέωσης κατά την διάρκεια της VLCKD, για όσο τα επίπεδα συγκεντρώσεων των κετονοσωμάτων παραμένουν κάτω από τα 8 mmol/l αυτή η πιθανότητα είναι ουσιαστική στα άτομα με φυσιολογική λειτουργία της ινσουλίνης [78].

Παρά το γεγονός πως δεν υπάρχουν έρευνες που να αναφέρουν απόλυτη νεφρική βλάβη που να σχετίζεται με την κετογονική δίαιτα, το 6% των περιπτώσεων που περιλαμβάνει παιδιά με ανίατη επιληψία, περιγράφεται η εμφάνιση νεφρολιθίασης μετά από εφαρμογή της δίαιτας για 1 έως 5 χρόνια. Οι περισσότερες έρευνες που σχετίζονται με τις ανεπιθύμητες επιδράσεις της κετογονικής δίαιτας αφορούν παιδιά που πάσχουν από επιληψία τα οποία υποβλήθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στην ΚΔ διάρκειας 1 έως 6 χρόνων. Οι περισσότερες παρενέργειες παρατηρούνται στα παιδιά που εφαρμόζουν την δίαιτα για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους και περιλαμβάνουν, την υπερτριγλυκεριδαιμία, την μειωμένη ανάπτυξη και την προοδευτική απώλεια μετάλλων από τα οστά. Οι παραπάνω παρενέργειες υποστηρίζεται πως θα μπορούσαν να προληφθούν ή να διορθωθούν με την λήψη κατάλληλων μέτρων, όπως τα βιταμινούχα συμπληρώματα, την εκτίμηση της οστικής λειτουργίας και τη λήψη δια στόματος κιτρικού καλίου για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης νεφρολιθίασης. Επιπροσθέτως, στον ορό του αίματος των ασθενών που υποβλήθηκαν στην κετογονική δίαιτα, διαπιστώνεται ανεπάρκεια σημαντικών μεταλλικών στοιχείων, όπως το σελήνιο, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος [6].

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carl E. Stafstrom, Jong M. Rho. "Epilepsy and the Ketogenic Diet." SBN: 978-1-61737-477-7 Pages 31-50
2. Woodyatt R. T. (1921). "Objects and method of diet adjustment in diabetics." Arch. Intern. Med. **28**: 125–141.
3. Peterman M. G. (1924). "The ketogenic diet in the treatment of epilepsy: a preliminary report." Am. J. Dis. Child. **28**: 28–33.
4. Liu YM, Wang HS. (2013) "Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets." Biomed J. **36**(1):9-15.
5. Auvin S. (2012) "Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy?" Seizure **21**(4):237-40.
6. 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. **2**:963-70.
7. Ferreira L, Lisenko K, Barros B, Zangeronimo M, Pereira L, Sousa R. (2014). "Influence of medium-chain triglycerides on consumption and weight gain in rats: a systematic review." J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). **98**(1):1-8.
8. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. (2012). "Alternative diets to the classical ketogenic diet--can we be more liberal?" Epilepsy Res. **100**(3):278-85.
9. Giordano C, Marchiò M, Timofeeva E, Biagini G. (2014) "Neuroactive Peptides as Putative Mediators of Antiepileptic Ketogenic Diets." Front Neurol. **5**:63.
10. Auvin S. (2012). "Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy?" Seizure **21**(4):237-40.
11. Sharma S, Jain P. (2014) "The Modified Atkins Diet in Refractory epilepsy." Epilepsy Res Treat. **2014**:404202.
12. Sharma S, Jain P. (2014). "The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children." Ann Indian Acad Neurol. **17**(3):253-8.
13. Coppola G, D'Aniello A, Messina T, Di Pasquale F, della Corte R, Pascotto A, Verrotti A. (2011) "Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: First Italian experience." Seizure **20**(7):526-8.

14. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. (2009) "Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy." Epilepsia **50**(5):1118-26.
15. Kossoff EH, Hartman AL. (2012). "Ketogenic Diets: New Advances for Metabolism-Based Therapies." Curr Opin Neurol. **25**(2):173-8.
16. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Helen Cross J, Dahlin MG., et al. (2009) "Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group." Epilepsia **50**(2):304-17.
17. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. (1989) "Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: Short-term clinical effects." Dev Med Child Neurol **31**:145-51.
18. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. (2008) "The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized, controlled trial." Lancet Neurol **7**:500-06
19. Bough KJ, Rho JM. (2007) "Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic diet." Epilepsia **48**:43-58
20. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. (2005). "The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy." Epilepsy Res. **64**:115-125.
21. Barañano KW, Hartman AL. (2008) "The Ketogenic Diet: Uses in Epilepsy and Other Neurologic Illnesses." Curr Treat Options Neurol. **10**(6):410-9.
22. Klepper J, Diefenbach S, Kohlschütter A, Voit T. (2004). "Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. **70**(3):321-7.
23. Stafstrom CE, Rho JM. (2012) "The Ketogenic Diet as a Treatment Paradigm for Diverse Neurological Disorders." Front Pharmacol. **9**:3:59.
24. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS, Hyde K, Chapman D, Craft S. (2004). "Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults." Neurobiol Aging. **25**(3):311-4.
25. Gano LB, Patel M, Rho JM. (2014). "Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases." J Lipid Res. **55**(11):2211-28.

26. Vanitallie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. (2005) "Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: A feasibility study. Neurology **64**(4):728-30.
27. Kim DY, Vallejo J, Rho JM. (2010). "Ketones prevent synaptic dysfunction induced by mitochondrial respiratory complex inhibitors." J Neurochem. **114**(1):130-41.
28. de Lau LM, Bornebroek M, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. (2005). "Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study." Neurology **64**(12):2040-5.
29. Cheng B, Yang X, An L, Gao B, Liu X, Liu S. (2009). "Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease." Brain Res. **1286**:25-31
30. Yang X, Cheng B. (2010) "Neuroprotective and anti-inflammatory activities of ketogenic diet on MPTP-induced neurotoxicity." J Mol Neurosci. **42**(2):145-53.
31. Paganoni S, Wills AM. (2013) "High-fat and ketogenic diets in amyotrophic lateral sclerosis." J Child Neurol. **28**(8):989-92.
32. Legido A, Jethva R, Goldenthal MJ. (2013) "Mitochondrial dysfunction in autism." Semin Pediatr Neurol. **20**(3):163-75.
33. Evangeliou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N, Prokopiou A, Christodoulou P, Liapi-Adamidou G, Helidonis E, Sbyrakis S, Smeitink J. (2003) "Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study." J Child Neurol. **18**(2):113-8.
34. Ruskin DN, Svedova J, Cote JL, Sandau U, Rho JM, Kawamura M Jr, Boison D, Masino SA. (2013) "Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice." PLoS One **8**(6):e65021.
35. Herbert MR, Buckley JA. (2013) "Autism and dietary therapy: case report and review of the literature." J Child Neurol. **28**(8):975-82.
36. Ruskin DN, Fortin JA, Bisnauth SN, Masino SA. (2016) "Ketogenic diets improve behaviors associated with autism spectrum disorder in a sex-specific manner in the EL mouse." Physiol Behav. **168**:138-145
37. John Erdman, Maria Oria, and Laura Pillsbury. Nutrition and Traumatic Brain Injury. Improving Acute and Subacute Health Outcomes in Military Personnel. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

38. Davis LM, Pauly JR, Readnower RD, Rho JM, Sullivan PG. (2008) Fasting is neuroprotective following traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* **86**(8):1812-22.
39. Prins ML, Matsumoto JH. (2014) "The collective therapeutic potential of cerebral ketone metabolism in traumatic brain injury." *J Lipid Res.* **55**(12):2450-7.
40. Prins ML, Matsumoto J. (2016) "Metabolic Response of Pediatric Traumatic Brain Injury." *J Child Neurol.* **31**(1):28-34.
41. Paoli A. (2014) "Ketogenic diet for obesity: friend or foe?" *Int J Environ Res Public Health.* **11**(2):2092-107.
42. Feinman RD, Fine EJ. (2007) "Nonequilibrium thermodynamics and energy efficiency in weight loss diets." *Theor Biol Med Model.* **4**:27.
43. Onyango IG, Dennis J, Khan SM. (2016) "Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease and the Rationale for Bioenergetics Based Therapies." *Aging Dis.* **7**(2):201-14.
44. Branco AF, Ferreira A, Simões RF, Magalhães-Novais S, Zehowski C, Cope E, Silva AM, Pereira D, Sardão VA, Cunha-Oliveira T. (2016) "Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond." *Eur J Clin Invest.* **46**(3):285-98.
45. White H, Venkatesh B. (2011) "Clinical review: ketones and brain injury." *Crit Care.* **15**(2):219.
46. Lam YY, Peterson CM, Ravussin E. (2013) "Resveratrol vs. calorie restriction: data from rodents to humans." *Exp Gerontol.* **48**(10):1018-24.
47. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R. (2009) "Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys." *Science.* **325**(5937):201-4.
48. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, Longo DL, Allison DB, Young JE, Bryant M, Barnard D, Ward WF, Qi W, Ingram DK, de Cabo R. (2012) "Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study." *Nature.* **489**(7415):318-21.
49. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. (2013) "Ketone body metabolism and cardiovascular disease." *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **304**(8):H1060-76.

50. Greco T, Glenn TC, Hovda DA, Prins ML. "Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity." J Cereb Blood Flow Metab. **36**(9):1603-13.
51. Warburg O, Wind F, Negelein E.(1927). "THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY." J Gen Physiol **8**(6):519-30.
52. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. (2009). "Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation." Science **324**(5930):1029-33.
53. Cairns RA. (2015). "Drivers of the Warburg phenotype." Cancer J **21**(2):56-61.
54. Azoitei N, Becher A, Steinestel K, Rouhi A, Diepold K, Genze F, Simmet T, Seufferlein T. (2016). "PKM2 promotes tumor angiogenesis by regulating HIF-1 α through NF- κ B activation." Mol Cancer **15**:3.
55. Chen X, Qian Y, Wu S. (2015). "The Warburg effect: evolving interpretations of an established concept." Free Radic Biol Med **79**:253-63.
56. Burrows N, Resch J, Cowen RL, von Wasielewski R, Hoang-Vu C, West CM, Williams KJ, Brabant G. (2010) "Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in thyroid carcinomas." Endocr Relat Cancer **17**(1):61-72.
57. Bensinger SJ, Christofk HR. (2012) "New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology." Semin Cell Dev Biol. **23**(4):352-61.
58. 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 **63**:55-9.
59. Zheng J. (2012). "Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review)." Oncol Lett. **4**(6):1151-1157.
60. Suganuma K, Miwa H, Imai N, Shikami M, Gotou M, Goto M, Mizuno S, Takahashi M, Yamamoto H, Hiramatsu A, Wakabayashi M, Watarai M, Hanamura I, Imamura A, Mihara H, Nitta M. (2010). "Energy metabolism of leukemia cells: glycolysis versus oxidative phosphorylation." Leuk Lymphoma **51**(11):2112-9.
61. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. (2006) "Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance." Cancer Cell. **9**(6):425-34.

62. Smolková K, Plecítá-Hlavatá L, Bellance N, Benard G, Rossignol R, Ježek P. (2011) “Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells.” Int J Biochem Cell Biol. **43**(7):950-68.
63. Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, Flomenberg N, Witkiewicz AK, Frank PG, Casimiro MC, Wang C, Fortina P, Addya S, Pestell RG, Martinez-Outschoorn UE, Sotgia F, Lisanti MP. (2009). “The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma.” Cell Cycle **8**(23):3984-4001
64. Potter M, Newport E, Morten KJ. (2016) “The Warburg effect: 80 years on.” Biochem Soc Trans **44**(5):1499-1505.
65. Osthus RC, Shim H, Kim S, Li Q, Reddy R, Mukherjee M, Xu Y, Wonsey D, Lee LA, Dang CV. (2000). “Deregulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc.” J Biol Chem. **275**(29):21797-800.
66. Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. (2016). “Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression.” Exp Biol Med (Maywood) **241**(12):1281-95.
67. Klement RJ. (2017). “Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation.” Med Oncol. **34**(8):132.
68. Oliveira CL, Mattingly S, Schirrmacher R, Sawyer MB, Fine EJ, Prado CM. (2017). “A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review.” J Acad Nutr Diet. S2212-2672(17)30115-6.
69. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. (2017). “Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients.” Med Oncol. **34**(5):72.
70. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. (2004). “A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial.” Ann Intern Med **140**(10):769-77.
71. Freedman MR, King J, Kennedy E. (2001). “Popular diets: a scientific review.” Obes Res **1**:1S-40S.
72. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. (2003). “Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents.” J Pediatr **142**(3):253-8.

73. Bansal S, Cramp L, Blalock D, Zelleke T, Carpenter J, Kao A. (2014) "The ketogenic diet: initiation at goal calories versus gradual caloric advancement." Pediatr Neurol 50(1):26-30.
74. Anderson JC. (2015). "Measuring breath acetone for monitoring fat loss: Review." Obesity (Silver Spring) 23(12):2327-34
75. Wibisono C, Rowe N, Beavis E, Kepreotes H, Mackie FE, Lawson JA, Cardamone M. (2015). "Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance." J Pediatr. 166(4):1030-6
76. von Geijer L, Ekelund M. (2015). "Ketoacidosis associated with low-carbohydrate diet in a non-diabetic lactating woman: a case report." J Med Case Rep 9:224.
77. Mosek A, Natour H, Neufeld MY, Shiff Y, Vaisman N. (2009). "Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study." **Seizure** 18(1):30-3
78. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. (2013). "Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets." Eur J Clin Nutr. 67(8):789-96.