

Rafał Nazarewicz

KONSEKWENCJE STOSOWANIA WYSOKOTŁUSZCZOWYCH DIET KETOGENICZNYCH

Zespół Oceny Żywności i Żywienia Akademii Morskiej w Gdyni
Kierownik: dr hab. inż. *E. Babicz-Zielińska* prof. AM

Hasła kluczowe: dieta ketogeniczna, metabolizm, ciała ketonowe.
Key words: ketogenic diet, metabolism, ketone bodies.

Diety ketogeniczne (DK) różnych autorów cieszą się od lat dużą popularnością. Od kilkudziesięciu lat tego rodzaju diety wykorzystywane są z powodzeniem w leczeniu. Zastosowanie DK w schorzeniach neurodegeneracyjnych prowadzi do spektakularnej poprawy stanu pacjentów z epilepsją czy chorobą Alzheimera (1–3). Ponadto, wiele osób szuka szansy utraty masy ciała poprzez stosowanie diet, które nie są zbyt restrykcyjne, a dają nadzieję. Do diet tego typu zalicza się dietę Kwaśniewskiego, Atkinsa czy South Beach. Diety wysokotłuszczowe niskowęglowodanowe doprowadzają do skutków metabolicznych dających efekt utraty masy ciała, stąd ich rosnąca popularność w społeczeństwach, w których problem nadwagi i otyłości jest znaczny (4–6). Z uwagi na fakt, iż diety tego typu są dietami niedoborowymi w szereg składników odżywczych, powszechność ich stosowania przez długi okres wydaje się być zjawiskiem na tyle niepokojącym, że Polskie Towarzystwo Nauk Żywnościowych wydało oświadczenie przestrzegające przed stosowaniem diety Kwaśniewskiego jako jednej z DK.

Diety ketogeniczne z założenia związane są z pewną restrykcją kaloryczną, bądź też pośrednio prowadzą do ograniczenia spożycia pokarmu. Według wielu badań restrykcja kaloryczna jest podstawową przyczyną utraty masy ciała osób stosujących DK (4, 7).

Wysokie spożycie tłuszczu przy ograniczeniu dowozu węglowodanów prowadzi do zablokowania utleniania kwasów tłuszczowych i powstawania ciał ketonowych. Powstające związki jak aceton, beta-hydroksymaślan, metylglioksal, czy acetoctan mogą powodować w organizmie szereg zmian (8). Doprowadzają do powstawania kwasicy ketonowej, glikowania białek, stresu oksydacyjnego, ingerencji w mechanizm regulacji przyjmowania pokarmu czy zmian w kondycji psychofizycznej (9–14). DK cieszą się dużą popularnością ze względu na ich znacznie mniejszą uciążliwość związaną z ograniczonym odczuwaniem głodu przy stosowaniu diet niskokalorycznych. Wysoka podaż tłuszczu doprowadza między innymi do nasilonej sekrecji cholecystokinino-pankreozyminy, hormonu odpowiedzialnego za regulację czynności motorycznej układu pokarmowego (np. skurcze woreczka żółciowego) jak również oddziaływującego na mechanizm kontroli spożycia pokarmu. Jest to hormon hamujący czynność żołądka o silnym działaniu anorektycznym (15–17). Ponadto powstające ciała ketonowe mają możliwość oddziaływania na ośrodkowy układ nerwowy doprowadzając do hamowania spożycia pokarmu. Nasilony metabolizm białek obserwowany doprowadza do zwiększonej termogenezy, co z kolei powodować może dodatkowy efekt hamowania łaknienia (18).

Zmiana struktury spożycia składników odżywczych polegająca na ograniczeniu spożycia węglowodanów jak ich prekursorów pod postacią aminokwasów, prowadzić musi nieuchronnie do zmian w gospodarce węglowodanowej (19). Następtwem tego jest ograniczenie wykorzystania glukozy jako materiału energetycznego dla komórek mięśniowych poprzez zahamowanie biosyntezy przenośnika glukozy GLUT-4 w komórkach mięśniowych (20). Poprawia to dostępność glukozy dla komórek układu nerwowego oraz krwinek czerwonych. Zmniejszenie poziomu rezerw glikogenu może być również jedną z przyczyn szybkiej utraty masy ciała w następstwie stosowania DK. Efekt ten jest dodatkowo spotęgowany poprzez obniżenie zawartości wody w organizmie związanej z glikogenem (ok. 4 g H₂O/g

glikogenu) (1). Wykazano, iż stosowanie DK prowadzi do obniżenia zawartości wody w organizmie (21). Dla utrzymania odpowiedniego stężenia glukozy we krwi dochodzi do nasilenia przemian glukoneogenezy między innymi na drodze zwiększonego wydzielania glukokortykoidów, glukagonu oraz hormonu wzrostu. Poprzez to dochodzi do nasilonego katabolizmu białek i wykorzystania aminokwasów jako prekursorów glukozy. Skutkować to będzie zwiększonym wydalaniem azotowych produktów przemiany materii, a co za tym idzie zwiększonej diurezy z racji konieczności utrzymania stałego rozcieńczenia tych metabolitów w moczu. Spadek poziomu insuliny jak również wzrost poziomu catecholamin i hormonu wzrostu prowadzi do wzrostu poziomu cAMP odpowiedzialnego za regulację hormonozależnej lipazy. Ponadto, diety wykoftuszczowe-niskowęglowodanowe prowadzą do ograniczenia aktywności dehydrogenazy pirogronianowej, co ogranicza możliwość katabolizmu glukozy (22).

Nasilona degradacja aminokwasów w obliczu ograniczonego spożycia białka w DK jest niewątpliwie zjawiskiem niepokojącym. W dłuższym czasie nieuchronnie taki stan będzie prowadzić do wszystkich negatywnych konsekwencji związanych z dietą niedoborową w białko. W początkowym okresie stosowania diety może dochodzić do katabolizmu białek strukturalnych, czyli głównie komórek mięśniowych, co da efekt utraty masy ciała, lecz masa tkanki na tej drodze nie zostanie zmniejszona. Dłuższe stosowanie DK może prowadzić do nasilenia katabolizmu oraz zmniejszonej biosyntezy białek funkcjonalnych (enzymów czy białek błonowych). W badaniach na dzieciach poddanych DK obserwowano zahamowanie wzrostu prawdopodobnie spowodowane niedoborami aminokwasów w organizmie (1). Zmniejszona dostępność białka dla organizmu wiąże się dodatkowo ze zmniejszoną dostępnością prekursora serotoniny, tryptofanu w zakończeniach nerwowych (23). Obserwowanym efektem tego zjawiska jest obniżenie poziomu serotoniny ze wszystkimi negatywnymi skutkami. Obniżenie poziomu neurotransmiterów, poziomu glukozy oraz wzrost zawartości HbA_{1c} jest prawdopodobnie przyczyną pogorszenia samopoczucia, wzrostu poziomu agresji oraz rozdrażnienia u osób ze zwiększoną koncentracją ciał ketonowych. W licznych badaniach tego typu wykazano pogorszenie wyników testów psychologicznych. Jest to na tyle silne działanie, iż jest ono w stanie znosić euforyzujące działanie ciał ketonowych (24–27).

DK wpływają również na gospodarkę tłuszczami w organizmie. Nie ma pełnej zgodności, co do ich oddziaływania na poziom cholesterolu całkowitego, w piśmiennictwie pojawiają się sprzeczne doniesienia. Obserwowane były wszelkie kierunki zmian w zakresie tego parametru (6, 28). Może to być spowodowane między innymi różnym stanem zdrowia osób, towarzyszących schorzeń osób poddawanych badaniom. Często obserwowanym zjawiskiem jest obniżenie poziomu triglicerydów, co można tłumaczyć ich intensywniejszym zagospodarowaniem w gospodarce energetycznej (29). Spadek poziomu cholesterolu wykazany w pracach może być tłumaczony ograniczoną syntezą własną cholesterolu poprzez wysoki dowóz tego składnika z pokarmem. Niedobory glukozy w organizmie doprowadzają do intensywniejszego metabolizmu kwasów tłuszczowych jako składnika alternatywnego dla wielu tkanek. Utleniane są one bezpośrednio w wątrobie lub też zamieniane są do ciał ketonowych (5, 13, 29, 30).

Co więcej, stosowanie diet wysokotłuszczowych prowadzi do oddziaływania na czynniki transkrypcyjne i receptory jądrowe odpowiedzialne w konsekwencji za metabolizm tłuszczu (PPAR α , β , PPAR γ 1 i 2, SREBP-1 i -2, PKC, HNF 4 α , β , γ , LXR α , β , RXR α). Może prowadzić do hamowania ekspresji genu ChREBP (carbohydrate responsive element-binding protein); białka aktywowanego w odpowiedzi na wysoki poziom glukozy we krwi. ChREBP jest odpowiedzialne za syntezę cholesterolu poprzez regulację aktywności reduktazy HMG-CoA. Ponadto, przez hamowanie ChREBP ograniczane jest zużycie glukozy oraz lipogenezy. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do chorób dietozależnych, jak: nadwaga, cukrzyca czy miażdżyca. Jednak oddziaływanie tłuszczu jest uzależnione od kompozycji spożywanego tłuszczu, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe czy wielonienasycone kwasy tłuszczowe (C18:2, C20:5, C22:6) hamują aktywność ChREBP, podczas gdy nasycone kwasy tłuszczowe powszechnie występujące w diecie Kwaśniewskiego nie mają takiej możliwości oddziaływania (31).

Kolejny istotny aspekt oddziaływania DK to ich wpływ na przebieg reakcji wolnorodnikowych. Z jednej strony DK w dużej mierze oparte są o spożycie znacznych ilości tłuszczu pochodzenia zwierzęcego ubogiego w nienasycone kwasy tłuszczowe szczególnie podatne na działanie reaktywnych form tlenu, z drugiej zaś drastycznie ograniczana jest podaż niskocząsteczkowych antyoksydantów. Ponadto, ograniczone spożycie białka po pewnym czasie stosowania doprowadza do zmniejszenia ilości enzymów antyoksydacyjnych podatnych na tego typu stany niedoborowe. Zwiększenie koncentracji ciał ketonowych skutkuje pojawieniem się AGEs (advanced glycation endproducts) produktów glikacji odpowiedzialnych za nasilenie stresu oksydacyjnego, inaktywację szeregu enzymów, uszkodzenia białek, tłuszczów DNA oraz za szereg negatywnych zmian degeneracyjnych (32). DK mogą, więc

w sposób znaczący oddziaływać na potencjał antyoksydacyjny organizmu człowieka, a co za tym idzie przyczynić się do powstawania chorób związanych ze stresem oksydacyjnym.

Z drugiej strony DK z racji pojawiającej się restrykcji kalorycznej mogą prowadzić do poprawy statusu antyoksydacyjnego. W licznych badaniach wykazano, iż ograniczenie w dowozie energii zwiększa ilość antyoksydantów niskocząsteczkowych, ale również doprowadza do wzrostu ilości enzymów antyoksydacyjnych (33, 34). Stąd też może pojawiać się niejednorodność uzyskiwanych wyników badania stresu oksydacyjnego w następstwie stosowania DK. Sama restrykcja kaloryczna w zbilansowanej diecie pod względem pozostałych składników mogłaby przynosić równie pozytywne efekty bez dodatkowego zagrożenia związanego z dietą ketogeniczną (35).

Niewątpliwie pozytywnym skutkiem stosowania DK jest ograniczenie stresu oksydacyjnego związanego ze zwiększoną koncentracją poziomu glukozy we krwi. W szeregu prac wykazano, że DK doprowadzają do obniżenia stężenia glukozy we krwi (9). Wiadomo, że glukoza odpowiedzialna jest za nasilenie stresu oksydacyjnego i szereg negatywnych zmian zdrowotnych. Wysoki poziom glukozy we krwi doprowadza między innymi do uszkodzeń komórek beta trzustki i ograniczenia syntezy insuliny. Pozytywne konsekwencje stosowania DK wśród chorych na cukrzycę niewątpliwie spowodowane są jedynie zmniejszoną podażą węglowodanów oraz ograniczoną podażą energii i nie stanowią racjonalnego uzasadnienia dla stosowania wysokiej podaży tłuszczu wśród tej grupy osób.

Ograniczenie podaży węglowodanów prowadzi do ograniczenia glikacji oraz związanego z tym stresu oksydacyjnego, co może po części tłumaczyć poprawę stanu chorych na Alzheimera stosujących DK, gdzie stres oksydacyjny jest czynnikiem nasilającym objawy tej choroby (36).

Podsumowując można stwierdzić, że DK niosą ze sobą szereg zagrożeń między innymi niedoborów składników mineralnych, witamin oraz białka. Im dłuższy będzie czas stosowania tego typu sposobu odżywiania tym większe prawdopodobieństwo pojawienia się negatywnych konsekwencji zdrowotnych. Obniżenie poziomu glikogenu mięśniowego rzutować będzie na ograniczenie możliwości wysiłkowych organizmu. Ponadto DK prowadzą do osłabienia funkcji kognitywnych i pogorszenia samopoczucia.

Rosnące zainteresowanie DK w redukcji masy ciała wydaje się być nieuzasadnione. Do tej pory nie udokumentowano różnic w skuteczności redukcji nadwagi przez zastosowanie DK w stosunku do innych diet niskoenergetycznych nieniosących ze sobą większego ryzyka powikłań zdrowotnych. Jedynym jak do tej pory uzasadnieniem podjęcia tego typu diety są choroby neurodegeneracyjne.

R. Nazarewicz

EFFECTS OF HIGH FAT KETOGENIC DIETS

PIŚMIENNICTWO

1. *Peterson S.J., Tangney C.C., Pimentel-Zablah E.M., Hjelmgren B., Booth G., Berry-Kravis E.*: Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J. Am. Diet. Assoc.* 2005; 105: 718-725. – 2. *El Mallakh R.S., Paskitti M.E.*: The ketogenic diet may have mood-stabilizing properties. *Med. Hypotheses* 2001; 57: 724-726. – 3. *Mandel A., Ballew M., Pina-Garza J.E., Stalmasek V., Clemens L.H.*: Medical costs are reduced when children with intractable epilepsy are successfully treated with the ketogenic diet. *J. Am. Diet. Assoc.* 2002; 102: 396-398. – 4. *Astrup A., Meinert L.T., Harper A.*: Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet* 2004; 364: 897-899. – 5. *Brehm B.J., Seeley R.J., Daniels S.R., D'Alessio D.A.*: A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1617-1623. – 6. *Miyashita Y., Koide N., Ohtsuka M., Ozaki H., Itoh Y., Oyama T., Uetake T., Ariga K., Shirai K.*: Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2004; 65: 235-241. – 7. *Bravata D.M., Sanders L., Huang J., Krumholz H.M., Olkin I., Gardner C.D., Bravata D.M.*: Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 1837-1850. – 8. *Beisswenger B.G., Delucia E.M., Lapoint N., Sanford R.J., Beisswenger P.J.*: Ketosis leads to increased methylglyoxal production on the Atkins diet. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1043: 201-210. – 9. *Boden G., Sargrad K., Homko C., Mozzoli M., Stein T.P.*: Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 403-411. – 10. *Cecil J.E., Francis J., Read N.W.*:

Comparison of the effects of a high-fat and high-carbohydrate soup delivered orally and intragastrically on gastric emptying, appetite, and eating behaviour. *Physiol Behav.* 1999; 67: 299-306.

11. *Jain S.K., McVie R., Jaramillo J.J., Chen Y.*: Hyperketonemia (acetoacetate) increases the oxidizability of LDL + VLDL in Type-I diabetic patients. *Free Radic. Biol. Med.* 1998; 24: 175-181. – 12. *Jain S.K., McVie R.*: Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in vitro and in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48: 1850-1855. – 13. *Kwiterovich P.O., Jr., Vining E.P., Pyzik P., Skolasky R., Jr., Freeman J.M.*: Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003; 290: 912-920. – 14. *Nakao L.S., Ouchi D., Augusto O.*: Oxidation of acetaldehyde by peroxynitrite and hydrogen Peroxide/Iron(II). Production Of acetate, formate, and methyl radicals. *Chem. Res. Toxicol.* 1999; 12: 1010-1018. – 15. *Beglinger C., Degen L.*: Fat in the intestine as a regulator of appetite-role of CCK. *Physiol Behav.* 2004; 83: 617-621. – 16. *Konturek P.C., Konturek J.W., Czesnikiewicz-Guzik M., Brzozowski T., Sito E., Konturek P.C.*: Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *J. Physiol Pharmacol.* 2005; 56 Suppl 6: 5-25. – 17. *Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowski T.*: Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J. Physiol Pharmacol.* 2004; 55: 137-154. – 18. *Westerterp-Plantenga M.S., Lejeune M.P.*: Protein intake and body-weight regulation. *Appetite* 2005; 45: 187-190. – 19. *Cha M.C., Johnson J.A., Hsu C.Y., Boozer C.N.*: High-fat hypocaloric diet modifies carbohydrate utilization of obese rats during weight loss. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* 2001; 280: E797-E803. – 20. *Kahn B.B., Pedersen O.*: Suppression of GLUT4 expression in skeletal muscle of rats that are obese from high fat feeding but not from high carbohydrate feeding or genetic obesity. *Endocrinology* 1993; 132: 13-22.

21. *Yancy W.S., Jr., Olsen M.K., Guyton J.R., Bakst R.P., Westman E.C.*: A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 769-777. – 22. *Pehleman T.L., Peters S.J., Heigenhauser G.J., Spriet L.L.*: Enzymatic regulation of glucose disposal in human skeletal muscle after a high-fat, low-carbohydrate diet. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 100-107. – 23. *Venero J.L., Herrera A.J., Machado A., Cano J.*: Changes in neurotransmitter levels associated with the deficiency of some essential amino acids in the diet. *Br. J. Nutr* 1992; 68: 409-420. – 24. *Kawakami N., Araki S., Ohtsu H., Hayashi T., Masumoto T., Yokoyama K.*: Effects of mood states, smoking and urinary catecholamine excretion on hemoglobin A1c in male Japanese workers. *Ind. Health* 1995; 33: 153-162. – 25. *Praschak-Rieder N., Wilson A.A., Hussey D., Carella A., Wei C., Ginovart N., Schwarz M.J., Zach J., Houle S., Meyer J.H.*: Effects of tryptophan depletion on the serotonin transporter in healthy humans. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 825-830. – 26. *Reid M., Hammersley R.*: Effects of carbohydrate intake on subsequent food intake and mood state. *Physiol Behav.* 1995; 58: 421-427. – 27. *Verkes R.J., Hengeveld M.W., van der Mast R.C., Fekkes D., van Kempen G.M.*: Mood correlates with blood serotonin, but not with glucose measures in patients with recurrent suicidal behavior. *Psychiatry Res* 1998; 80: 239-248. – 28. *Sargrad K.R., Homko C., Mozzoli M., Boden G.*: Effect of high protein vs high carbohydrate intake on insulin sensitivity, body weight, hemoglobin A1c, and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Diet. Assoc.* 2005; 105: 573-580. – 29. *Meckling K.A., Gauthier M., Grubb R., Sanford J.*: Effects of a hypocaloric, low-carbohydrate diet on weight loss, blood lipids, blood pressure, glucose tolerance, and body composition in free-living overweight women. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 80: 1095-1105. – 30. *Heilbronn L.K., Noakes M., Clifton P.M.*: Effect of energy restriction, weight loss, and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 889-895.

31. *Dentin R., Benhamed F., Pegorier J.P., Fougelle F., Viollet B., Vaulont S., Girard J., Postic C.*: Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. *J. Clin. Invest* 2005; 115: 2843-2854. – 32. *Munch G., Schinzel R., Loske C., Wong A., Durany N., Li J.J., Vlassara H., Smith M.A., Perry G., Riederer P.*: Alzheimer's disease-synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *J. Neural Transm.* 1998; 105: 439-461. – 33. *Skrha J., Kunesova M., Hilgertova J., Weiserova H., Krizova J., Kotrlíkova E.*: Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol. Res.* 2005; 54: 33-39. – 34. *Weindruch R.H., Cheung M.K., Verity M.A., Walford R.L.*: Modification of mitochondrial respiration by aging and dietary restriction. *Mech. Ageing Dev.* 1980; 12: 375-392. – 35. *Gredilla R., Barja G.*: Minireview: the role of oxidative stress in relation to caloric restriction and longevity. *Endocrinology*, 2005; 146: 3713-3717. – 36. *Suji G., Sivakami S.*: Glucose, glycation and aging. *Biogerontology.* 2004; 5: 365-373.