

# Učinci ketogene dijeta na pojedine aspekte ljudskog zdravlja

---

**Karamarko, Luka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:624883>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO BIOKEMIJSKI FAKULTET**

# **DIPLOMSKI RAD**

**LUKA KARAMARKO**

**Zagreb, 2019.**

**Luka Karamarko**

**Učinci ketogene dijete na pojedine aspekte  
ljudskog zdravlja**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Biokemija prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Dubravke Vitali Čepo.

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na pomoći, strpljenju, prijateljskom pristupu i uloženom vremenu. Također, hvala Tomislavu na korisnim savjetima i korisnijim dugim razgovorima.*

*Hvala roditeljima, sestrama i bratu što su bili i jesu bezuvjetna podrška i pravi primjer. Lijepo je i lako koračati utabanim stazama, hvala mojoj obitelji što me naučila kako slijediti i kako voditi putem svemu nadmoćnih vrijednosti, bezuvjetne ljubavi i čovječnosti. Posebno hvala sestri Luciji na bezbroj puta upućenom pitanju – Luka, kad ćeš doći kući? – koje je svakodnevno bilo moja motivacija.*

*Kući se ne vraćam sam, hvala mojoj djevojci Maji što mi je pokazala moć prave ljubavi koja sve pokriva, sve vjeruje, svemu se nada, sve podnosi i nikad ne prestaje.*

*Hvala svim mojim prijateljima što su studentske dane pretvorili u lijepe uspomene, a cijeli život obogatili neprocjenjivim prijateljstvom.*

*Hvala Majci Božjoj od Kamenitih vrata koja je svaki kamen spoticanja pretvorila u stubu uspona do uspjeha.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Metabolizam makronutrijenata.....	1
1.2. Promjene metabolizma u ovisnosti o dostupnosti hrane .....	3
1.2.1. Postprandijalno stanje .....	3
1.2.2. Kratkotrajno gladovanje.....	3
1.2.3. Dugotrajno gladovanje .....	4
1.3. Ketogena dijeta.....	5
1.3.1. Opće karakteristike ketogene dijete .....	5
1.3.2. Masti kao metaboličko gorivo.....	7
1.3.3. Metabolizam masti u jetri.....	8
1.3.4. Ketogeneza .....	8
1.3.5. Prehrambena piramida ketogene dijete .....	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	13
3. MATERIJALI I METODE .....	14
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	15
4.1. Fiziološki učinci ketogene dijete .....	15
4.1.1. Učinci ketogene dijete kod neuroloških bolesti .....	15
4.1.1.1. Učinci ketogene dijete kod epilepsije.....	16
4.1.1.2. Učinci ketogene dijete kod neurodegenerativnih bolesti - Alzheimerova bolest i Parkinsonova bolest.....	18
4.1.2. Učinci ketogene dijete kod kardiovaskularnih bolesti .....	20
4.1.3. Učinci ketogene dijete kod metaboličkog sindroma .....	23
4.1.4. Učinci ketogene dijete kod pretilosti.....	23

4.1.5. Učinci ketogene dijete kod dijabetesa.....	26
5. ZAKLJUČCI.....	31
6. LITERATURA.....	33
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	41
7.1. SAŽETAK.....	41
7.2. SUMMARY.....	41

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD**

# 1. UVOD

Za preživljavanje, održavanje homeostaze i obavljanje različitih oblika rada ljudskom organizmu neophodni su esencijalni nutrijenti iz hrane: ugljikohidrati, lipidi, proteini, prehrambena vlakna, vitamini i minerali.

Dijeta podrazumijeva propisani način života i prehrane. Uz podmirenje kalorijskih potreba organizma pomaže pri ostvarenju određenog zdravstvenog, sportskog ili estetskog cilja. Dijetna hrana ima posebna svojstva s obzirom na količinu, sastav i probavljivost ([www.enciklopedija.hr](http://www.enciklopedija.hr)).

## 1.1. Metabolizam makronutrijenata

Metabolizam podrazumijeva umreženi sustav kemijskih reakcija, podrazumijeva istovremenu aktivnost mnogih metaboličkih puteva koji su međusobno ovisni, a za zajednički cilj imaju zadovoljiti potrebe organizma i omogućiti život (Guyton i Hall, 2017). Vezane kemijske reakcije, spregnute s različitim staničnim enzimima i uklopljene u različite sustave prijenosa energije, putem postupne oksidacije pretvaraju energiju iz hranjivih tvari u oblik koristan različitim fiziološkim sustavima. Molekula adenozin-trifosfata (engl. *adenosine triphosphate*, ATP) je poveznica između sustava koji energiju stvaraju i onih koji je troše, u organizmu predstavlja univerzalnu valutu slobodne energije. Visoki potencijal fosforilnog prijenosa molekulu čini izvorom energije, a termodinamički nepovoljni reakcijski slijedovi mogu postati povoljni kada se vežu uz hidrolizu molekule ATP-a. Važno je osigurati konstantnu proizvodnju ATP-a jer nikada ne nastaje u suvišku.

Kemijski proces probave triju glavnih nutrijenata (ugljikohidrati, masti i proteini) svodi se na proces hidrolize posredovan različitim probavnim enzimima.

Ugljikohidrate u prehrani većinom unosimo u obliku složenih polisaharida (škrob i glikogen) ili jednostavnih šećera (disaharidi i monosaharidi). Probava ugljikohidrata započinje u ustima djelovanjem enzima ptijalina ( $\alpha$  – amilaza), nastavlja se u želudcu i najvećim dijelom u

tankom crijevu gdje se luči gušteračni sok koji sadrži veliku količinu  $\alpha$  - amilaze, a završava hidrolizom disaharida i malih glukoznih polimera enzimima crijevnog epitela do monosaharida. Konačni proizvodi probave ugljikohidrata su monosaharidne jedinice topljive u vodi, u najvećoj mjeri glukoza, koje se membranskim transporterima prenose u enterocite te dalje u portalnu krv.

Masti u hrani se većinom sastoje od triglicerida (neutralne masti). Probava masti uglavnom se odvija u tankom crijevu, započinje emulgiranjem masti u dvanaesniku sa žučnim kiselinama i lecitinom, a nastavlja djelovanjem enzima gušteračne lipaze koja hidrolizira trigliceride do masnih kiselina i glicerola. Završni produkti probave masti u obliku micela sa žučnim kiselinama se prenose do crijevnih epitelih stanica, zatim difundiraju u stanice gdje se koriste za stvaranje novih triglicerida koji se kroz bazalni dio epitelne stanice oslobađaju u obliku hilomikrona. Hilomikroni se transportiraju limfnim sustavom te konačno dopijevaju u krvotok.

Proteini su građeni od dugačkih lanaca aminokiselina povezanih peptidnim vezama. Probava započinje denaturacijom zbog kiselog pH želučanog soka i djelovanjem želučanog enzima pepsina, glavna probava posljedica je djelovanja protelitičkih enzima gušterače, a za završni korak razgradnje odgovorne su peptidaze četkaste prevlake. Aminokiseline, dipeptidi i tripeptidi transportiraju se u enterocite gdje se konačno razlažu na aminokiseline od kojih su sastavljeni ishodišni proteini. Aminokiseline se dalje oslobađaju u krv i raspoređuju u tkiva gdje prvenstveno služe za izgradnju novih proteina i drugih spojeva s dušikom. Proteini iz hrane glavni su izvor esencijalnih aminokiselina (aminokiseline koje organizam nije sposoban sintetizirati). Višak aminokiselina se ne može skladištiti niti izlučiti već se metaboliziraju i upotrebljavaju kao metaboličko gorivo (Guyton i Hall, 2017).

Ukupno, energija iz hrane oslobađa se u tri koraka. Prvo se velike molekule iz hrane u procesu probave razgrađuju na manje molekule, a zatim se u drugom koraku te brojne male molekule razgrađuju do nekoliko jednostavnih jedinica koje imaju središnju ulogu u kompleksnoj mreži metaboličkih reakcija. Iz većine razgradnih produkata nastaje acetilna jedinica molekule acetil-CoA koja je međuprodukt u većini oksidacijskih reakcija. Treći korak predstavlja zajednički put oksidacije molekula goriva, a sastoji se od ciklusa limunske kiseline i oksidacijske fosforilacije. Ugljikovi atomi acetilne jedinice u potpunosti se oksidiraju do  $\text{CO}_2$  u ciklusu limunske kiseline uz posljedično stvaranje NADH i  $\text{FADH}_2$ . Nosači elektrona zatim prenose svoje elektrone visokog potencijala na respiracijski lanac, a daljnji prijenos elektrona na  $\text{O}_2$  kao



krajnji akceptor elektrona dovodi do aktivnog unosa protona kroz unutarnju mitohondrijsku membranu pri čemu nastaje protonski gradijent. Protonski gradijent iskorištava se za sintezu ATP-a. Glikolizom također nastaje ATP, ali značajno manja količina u odnosu na proces oksidacijske fosforilacije (Berg i sur., 2015).

## **1.2. Promjene metabolizma u ovisnosti o dostupnosti hrane**

Organizam svakodnevnonaizmjenično prolazi kroz stanje gladi i sitosti, gladovanje tijekom noći prekida se prvim dnevnim obrokom ili period gladovanja može biti produljen. Hranjenje i gladovanje dovode do metaboličkih promjena koje za cilj imaju održavanje homeostaze glukoze i očuvanje proteina. Hormoni inzulin i glukagon najvažniji su regulatori energetskog metabolizma.

### **1.2.1. Postprandijalno stanje**

Nakon obroka, povišena razina glukoze u krvi i parasimpatički živčani sustav potiču  $\beta$ -stanice gušterače na pojačano lučenje inzulina. Inzulin snižava koncentraciju glukoze u krvi i potiče iskorištavanje glukoze u stanicama. Također, potiče izgradnju glikogena u mišićima i jetrite zaustavlja procese stvaranja glukoze (glukoneogeneza i glikogenoliza). Proces lipolize je inhibiran, a ulazak glukoze u stanice masnog tkiva osigurava dovoljne količine glicerol-3-fosfata za izgradnju zalihe triglicerida. Inzulin zaustavlja razgradnju i potiče sintezu unutarstaničnih proteina. Ukratko, u stanju sitosti inzulin potiče organizam da višak glukoze pohrani u obliku zaliha glikogena i masti kako bi je mogao koristiti kad bude potrebna (Berg i sur., 2015).

### **1.2.2. Kratkotrajno gladovanje**

Nekoliko sati nakon obroka, pad koncentracije glukoze u krvi potiskuje izlučivanje inzulina, a potiče izlučivanje glukagona iz  $\alpha$ -stanica gušterače. Glukagon signalizira stanje gladi i potiče razgradnju glikogena i otpuštanje glukoze u krv. Također, zaustavlja izgradnju novog glikogena i

sintezu masnih kiselina te inhibira glikolizu, a potiče glukoneogenezu. Glavni ciljni organ glukagona je jetra. Zbog niske razine inzulina smanjuje se unos glukoze u mišiće i masno tkivo.

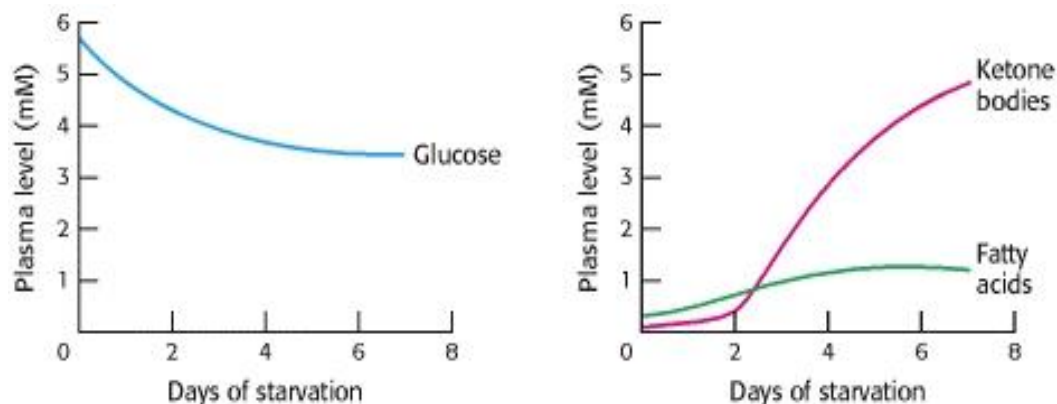
U masnom tkivu odvija se proces lipolize, a mišići i jetra počinju koristiti masne kiseline kao zamjenu za glukozu i izvor energije. U masnim stanicama djeluje enzim hormon-osjetljiva lipaza. Glukagon, adrenalin, noradrenalin i kortikotropni hormon induciraju hidrolizu triglicerida.

$\beta$ -oksidacija masnih kiselina zaustavlja pretvorbu piruvata u acetyl-CoA, hidrolizom triglicerida nastaje glicerol, a produkt anaerobne glikolize je laktat. Piruvat, glicerol i laktat odlaze u jetru i uključuju se u proces glukoneogeneze. Metaboličkih prekursora glukoze nema dovoljno pa se ostatak potrebnog ugljika dobiva hidrolizom mišićnih proteina (Berg i sur., 2015).

### **1.2.3. Dugotrajno gladovanje**

Potrebno je oko 24 sata posta da bi se potrošile glikogenske rezerve, dok zalihe triglicerida osiguravaju višetjedno preživljavanje. Pričuva metaboličkog goriva dovoljna je za pokriće energetske potrebe u razdoblju od 1 do 3 mjeseca (Anton i sur., 2018).

Jedini alternativni izvor energije predstavljaju, razgradnjom proteina nastale, aminokiseline koje se u jetri uključuju u proces glukoneogeneze. U organizmu ne postoje proteinske energetske zalihe, a svaki gubitak proteina podrazumijeva gubitak funkcije. Prioritet metabolizma u stanju gladi postaje očuvanje proteina što se postiže zamjenom metaboličkog goriva. Nakon otprilike 3 dana gladovanja ulogu glavnog izvora energije preuzimaju masne kiseline i ketonska tijela što je vidljivo iz porasta plazmatske koncentracije (Slika 1).



**Slika 1.** Tijekom gladovanja plazmatska koncentracija glukoze se smanjuje, a koncentracija ketonskih tijela i masnih kiselina povećava (prema: Berg i sur., 2015)

Nakon nekoliko tjedana gladovanja ketonska tijela postaju glavno moždano metaboličko gorivo, mozak troši 40 grama glukoze na dan u usporedbi s 120 grama glukoze prvog dana gladovanja. Razgradnja proteina s početnih 75 grama svodi se na samo 20 grama dnevno (Berg i sur., 2015).

Nakon što se iscrpe zalihe triglicerida, jedini preostali izvor energije su proteini. Ubrzana razgradnja proteina dovodi do zatajenja srca, jetre ili bubrega što konačno dovodi do gašenja metabolizma i smrti.

### 1.3. Ketogena dijeta

#### 1.3.1. Opće karakteristike ketogene dijete

Odgovor svakog pojedinca na određenu dijetu se razlikuje zbog jedinstvene genetske podloge metabolizma i različitog obrasca životnih navika. Kod pitanja koliko jedemo i što jedemo, s jedne strane naglasak je na broju kalorija i ukupnom kalorijskom unosu, s druge strane naglasak se stavlja na kvalitetu i vrstu namirnice i dodataka prehrani, a usklađivanjem ova dva kriterija gradi se kvalitetan obrazac prehrane kojim se održava zdravlje, utječe na fizičke sposobnosti, kontroliraju i uklanjaju simptomi bolesti ili regulira tjelesna masa.

Ketogena dijeta je vrsta dijete sa smanjenim unosom ugljikohidrata. Dijeta sa smanjenim unosom ugljikohidrata je ona kod koje je unos ugljikohidrata ispod preporuka prehrambenih smjernica što je 45-65% ukupnog kalorijskog unosa. Ketogena dijeta je vrlo nisko-ugljikohidratna dijeta (engl. *very low-carb high-fat*, VLCHF) koja ograničava unos ugljikohidrata na manje od 50 grama dnevno uz određeni stupanj restrikcije proteina.

Ketogena dijeta se objašnjava i definira postotnim udjelom makronutrijenata u prehrani ili omjerom u odnosu na masti kao glavni makronutrijent. Često navođeni i prepoznatljivi postotci predstavljaju ketogenu dijetu kao način prehrane koji se sastoji od oko 80% masti, 15% proteina i 5% ugljikohidrata. Klasična ili originalna ketogena dijeta podrazumijeva, mjereno u gramima, omjer masti 4:1 u odnosu na proteine i ugljikohidrate. Omjer 4:1 smatra se zlatnim standardom, ali omjeri se mogu mijenjati i prilagoditi željenom cilju ili u svrhu bolje tolerancije i adherencije. Iz klasične ketogene dijete izvedeni su brojni terapijski modeli ketogene dijete. Omjer masti u odnosu na ne-masti je u rasponu od 4:1 do 2:1. Viši omjer je učinkovitiji, a niži se bolje podnosi (Seo i sur., 2007).

Ketogena dijeta je način prehrane koji dovodi organizam u stanje ketoze. Ketoza predstavlja metaboličko stanje unutar ljudskog organizma uzrokovano produženim periodom gladovanja ili prehranom siromašnom ugljikohidratima. Organizmu u stanju ketoze primarni izvor metaboličke energije su masti, prehrambene ili one iz vlastitih zaliha. Ketoza se definira kao stanje povišene razine ketonskih tijela u krvi pri koncentraciji ketonskih tijela višoj od 0,5 mM/L. U stanju fiziološke ketoze koncentracija ketonskih tijeladoseže maksimalne razine od 7 do 8 mM/L i ne utječe značajno na promjenu pH krvi. Zdravi organizam proizvodi dovoljne količine inzulina koji sprječava nakupljanje i nekontrolirani porast koncentracije ketonskih tijela u krvi. Ukoliko se koncentracija poveća iznad 10 mM/L i dođe do promjene pH krvi organizam je u vrlo opasnom patološkom stanju ketoacidoze. Potrebno je naglasiti da je ketogeneza potpuno normalan fiziološki mehanizam, a fiziološka ketoza mora se razlikovati od patološke ketoacidoze (Cahill, 2006).

Dijeta se smatra niskoglikemijskom i rezultira stalnom razinom glukoze i inzulina u krvi. Razina glukoze u krvi uglavnom poprima niže vrijednosti, ali ostaje u granicama normalnog fiziološkog raspona. Kroz proces glukoneogeneze zadovoljavaju se metaboličke potrebe stanica kojima je isključivo potrebna glukoza, kao što su crvene krvne stanice (Veldhorst i sur., 2009).

### 1.3.2. Masti kao metaboličko gorivo

Masno tkivo je specijalizirano za izgradnju, pohranu i mobilizaciju triglicerida. Trigliceridi su koncentrirana skladišta metaboličke energije, a po kemijskom sastavu su esteri masnih kiselina i alkohola glicerola. Glavno mjesto skladištenja triglicerida kod čovjeka je citoplazma masnih (adipoznih) stanica. Masne kiseline imaju fiziološku ulogu molekuskog goriva. Za vrijeme odmora, blagih aktivnosti ili kod nedostatka drugih goriva, glavni su izvor energije.

Energija dobivena potpunom oksidacijom masnih kiselina iznosi oko 38 kJ g<sup>-1</sup> (9 kcal g<sup>-1</sup>), nasuprot 17 kJ g<sup>-1</sup> (4 kcal g<sup>-1</sup>) dobivenih od ugljikohidrata i proteina. Razlog za to je činjenica da su trigliceridi jako reducirani i gotovo bezvodni oblik zalihe energije. Za usporedbu, 1 gram suhog glikogena veže oko 2g vode. Ukupno, 1 gram gotovo bezvodne masti sadrži 6,75 puta više energije od grama hidratiziranog glikogena.

Da bi rezerve masti pohranjene u adipoznom tkivu došle do perifernih stanica, nužna su tri procesa. Prvo, u procesu mobilizacije lipidi se razgrade do masnih kiselina i glicerola. Masne kiseline nisu topljive u krvnoj plazmi pa se transportiraju vezane na serumski protein albumin i transportiraju do tkiva koja trebaju energiju. Glicerol nastao lipolizom prerađuje se u jetri i uključuje u proces glikolize ili glukoneogeneze. Drugo, u tkivima se masne kiseline aktiviraju vezanjem na karnitin i unose u mitohondrije. Treće, u matriksu mitohondrija dolazi do razgradnje masnih kiselina u procesu  $\beta$ -oksidacije. U ovisnosti o duljini ugljikovodičnog lanca taj proces se uzastopno ponavlja, a konačni produkt je molekula acetyl-CoA. Sudbina acetyl-CoA ovisi o energetske potrebama organizma i o dostupnosti glukoze i potencijalno mogućih prekursora glukoze u organizmu.

Ako je razgradnja masti i ugljikohidrata uravnotežena, acetyl-CoA se uključuje u ciklus limunske kiseline. U stanju gladi ili kod ketogene dijeta prevladava razgradnja masti. Glukoneogeneza iscrpljuje izvor oksaloacetata koji je ključan za ulazak acetyl-CoA u ciklus limunske kiseline pa jetra acetylne jedinice nastale razgradnjom masnih kiselina prevodi u ketonska tijela. Oksaloacetat nastaje iz piruvata nastalog u procesu glikolize, a troši se u procesu glukoneogeneze (Berg i sur., 2015).

### 1.3.3. Metabolizam masti u jetri

Jetra je metaboličko središte organizma. Jetrena metabolička aktivnost ključna je kako bi se osiguralo metaboličko gorivo potrebno mozgu, mišićima i drugim perifernim organima. Jetra ima glavnu ulogu u regulaciji metabolizma masti. Ljudski organizam najveći dio masnih kiselina dobiva hranom, a jetra je glavno mjesto biosinteze. Masti iz hrane dolaze do masnog tkiva iz crijeva putem hilomikrona, a iz jetre i do jetre se prenose u sastavu drugih lipoproteinskih čestica.

Metabolička sudbina masnih kiselina, iz hrane ili onih koje su sintetizirane u jetri, ovisi o uvjetima u kojima se organizam nalazi, odnosno o mogućnosti ulaska masnih kiselina u mitohondrijski matriks. Malonil-CoA, međuprodukt u sintezi masnih kiselina, inhibira vezanje masne kiseline na karnitin i nastanak acil-karnitina, a time i prelazak unutarne mitohondrijske membrane. Dakle, u stanju izobilja malonil-CoA inhibira ulazak dugolančanih masnih kiselina u mitohondrijski matriks, odjeljak u kojem se zbiva  $\beta$ -oksidacija i sinteza ketonskih tijela. U takvim uvjetima masne kiseline se prenose u masno tkivo gdje se ugrađuju u trigliceride. Suprotno, pri oskudici primarnog metaboličkog goriva koncentracija malonil-CoA je niska. U takvoj situaciji masne kiseline oslobođene iz masnog tkiva ulaze u mitohondrijski matriks gdje se prevode u ketonska tijela (Berg i sur., 2015).

### 1.3.4. Ketogeneza

Acetil-CoA, nastao oksidacijom masnih kiselina, mora se spojiti s oksaloacetatom kako bi mogao ući u ciklus limunske kiseline. Oksaloacetat nastaje iz piruvata, produkta razgradnje glukoze u procesu glikolize pa njegova količina ovisi o količini dostupnih ugljikohidrata. Kod gladovanja, kod šećerne bolesti ili kod ketogene prehrane oksaloacetat se iskorištava u procesu glukoneogeneze i nema ga dovoljno za kondenzaciju s acetil-CoA. U takvim uvjetima acetil-CoA se usmjerava prema sintezi ketonskih tijela.

Acetoaceton,  $\beta$ -hidroksibutirat i aceton se nazivaju ketonskim tijelima i predstavljaju topljivi oblik masti. Ketonska tijela nastaju u mitohondrijima jetrenih stanica u procesu ketogeneze, a

razgrađuju se u mitohondrijima stanica ostalih tkiva u procesu ketolize i koriste kao metaboličko gorivo (Slika 2).

Acetoacetat nastaje iz acetil-CoA u tri koraka. U prvom koraku kondenzacijom dvije molekule acetil-CoA nastaje acetoacetyl-CoA. U drugom koraku acetoacetyl-CoA reagira s acetyl-CoA i vodom te nastaju 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA i CoA. U trećem koraku 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA se razlaže na acetyl-CoA i acetoacetat.

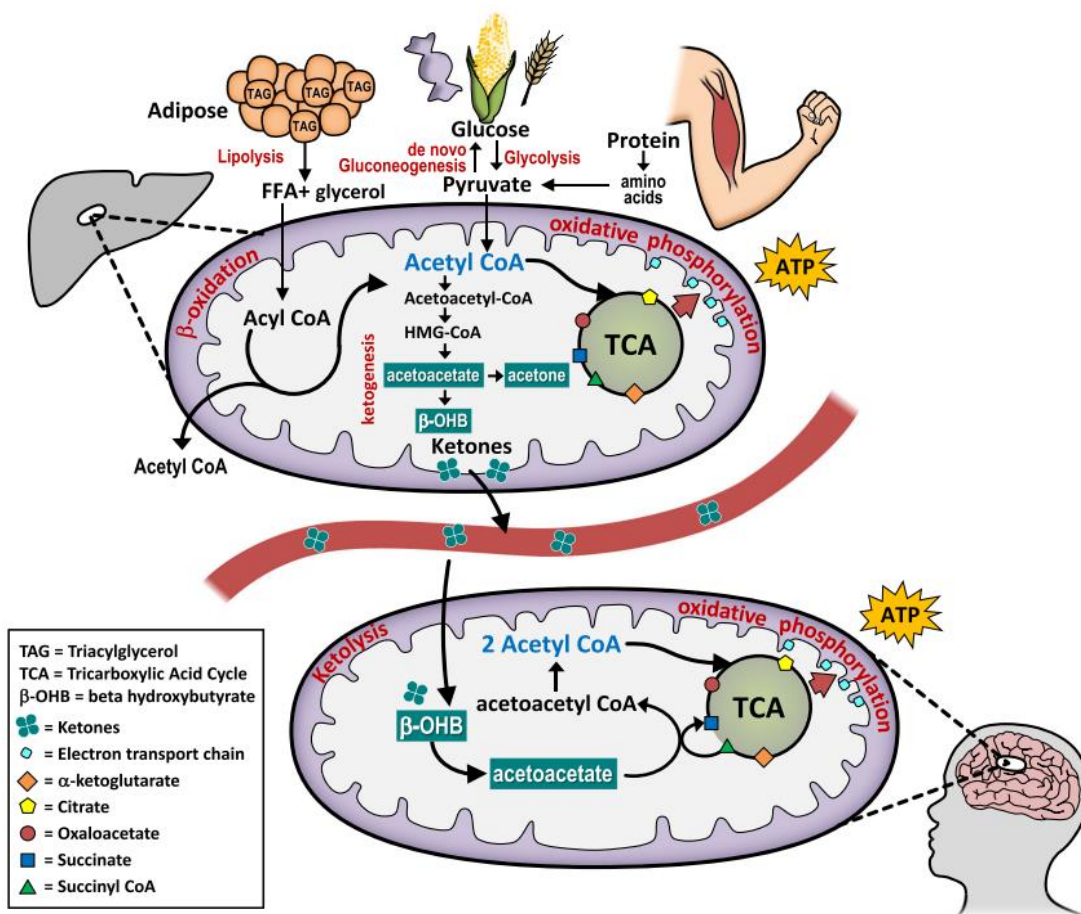
$\beta$ -hidroksibutirat nastaje redukcijom acetoacetata u matriksu mitohondrija pomoću enzima  $\beta$ -hidroksibutirat-dehidrogenaze. Omjer količine  $\beta$ -hidroksibutirata prema acetoacetatu ovisi o omjeru NADH/NAD u mitohondrijima.

Acetoacetat kao  $\beta$ -ketokiselina podliježe sporij spontanoj dekarboksilaciji do acetona. Aceton se izlučuje putem urina ili respiratornog sustava. Miris acetona može se osjetiti u dahu osoba koje imaju visoku koncentraciju acetoacetata u krvi.

Acetoacetat i  $\beta$ -hidroksibutirat najvećim dijelom nastaju u jetrenim mitohondrijima, odakle difundiraju u krvotok i dolaze do perifernih tkiva. Ketonska tijela kvantitativno su značajan izvor energije.

Za acetoacetat su potrebna samo dva koraka da se prevedu u acetyl-CoA. U prvom se acetoacetat aktivira pri prijenosu CoA sa sukcinil-CoA, a u drugom koraku se novonastali acetoacetyl-CoA pomoću tiolaze prevodi u dvije molekule acetyl-CoA, koje ulaze u ciklus limunske kiseline. Za iskorištenje  $\beta$ -hidroksibutirata potreban je dodatni korak u kojem se on prvo oksidira u acetoacetat. Ketonska tijela možemo promatrati kao oblik acetilnih jedinica topljiv u vodi i pogodan za transport. Također, visoke koncentracije acetoacetata u tijelu signaliziraju obilje acetilnih jedinica pa dovode do smanjenja intenziteta lipolize u masnom tkivu.

Sisavci nemaju metabolički put koji bi iz acetyl-CoA proizveo nove količine oksaloacetata, piruvata ili drugih međuprodukata glukoneogeneze pa ne mogu sintetizirati glukozu iz masnih kiselina (Berg i sur., 2015).



**Slika 2.** Nastanak ketonskih tijela u mitohondrijima jetrenih stanica I iskorištavanje ketonskih tijela u procesu ketolize, kao metaboličkog gorivaza proizvodnju ATP-a, u ostalim tkivima (prema: Gershuni i ostali, 2018)

### 1.3.5. Prehrambena piramida ketogene dijete

Prehrambena piramida ketogene dijete pokazuje koje je namirnice i u kojoj količini potrebno konzumirati tijekom ketogene dijete (Slika 3). Dva su osnovna načina kako organizam dovesti u stanje ketoze.

Prvi način postizanja stanja ketoze je post, a podrazumijeva potpuni prestanak unosa kalorija tijekom dužeg vremena. Kratkotrajni post je najjednostavniji, siguran i učinkovit, a za prosječnu odraslu osobu već 48-satni post će rezultirati ketozom. Nakon posta, uvođenje ketogene dijete osigurat će ostanak u stanju ketoze. Tijekom posta preporuča se povećati unos vode kako bi se



izbjegla dehidracija, a crna kava ili obični čaj pomažu održati koncentraciju i učinkovitost. Djeca prelaze u stanje ketoze mnogo brže i mogu započeti s dijetom bez prethodnog posta.

Drugi način postizanja ketoze je ketogena dijeta, a podrazumijeva visoki udio kvalitetnih masti, umjeren unos proteina i niski unos ugljikohidrata. Potrebno je 2-3 tjedna pridržavanja ketogenoj dijeti kako bi se postiglo stanje ketoze. Pri izračunu unosa ugljikohidrata često se koristi izraz neto-ugljikohidrati što podrazumijeva da se od ukupnog unosa oduzima količina prehrambenih vlakana kao neprobavljivih ugljikohidrata. Praćenje unosa i prepoznavanje nutritivnog sastava hrane ključno je za uspješnu primjenu ketogene dijete.

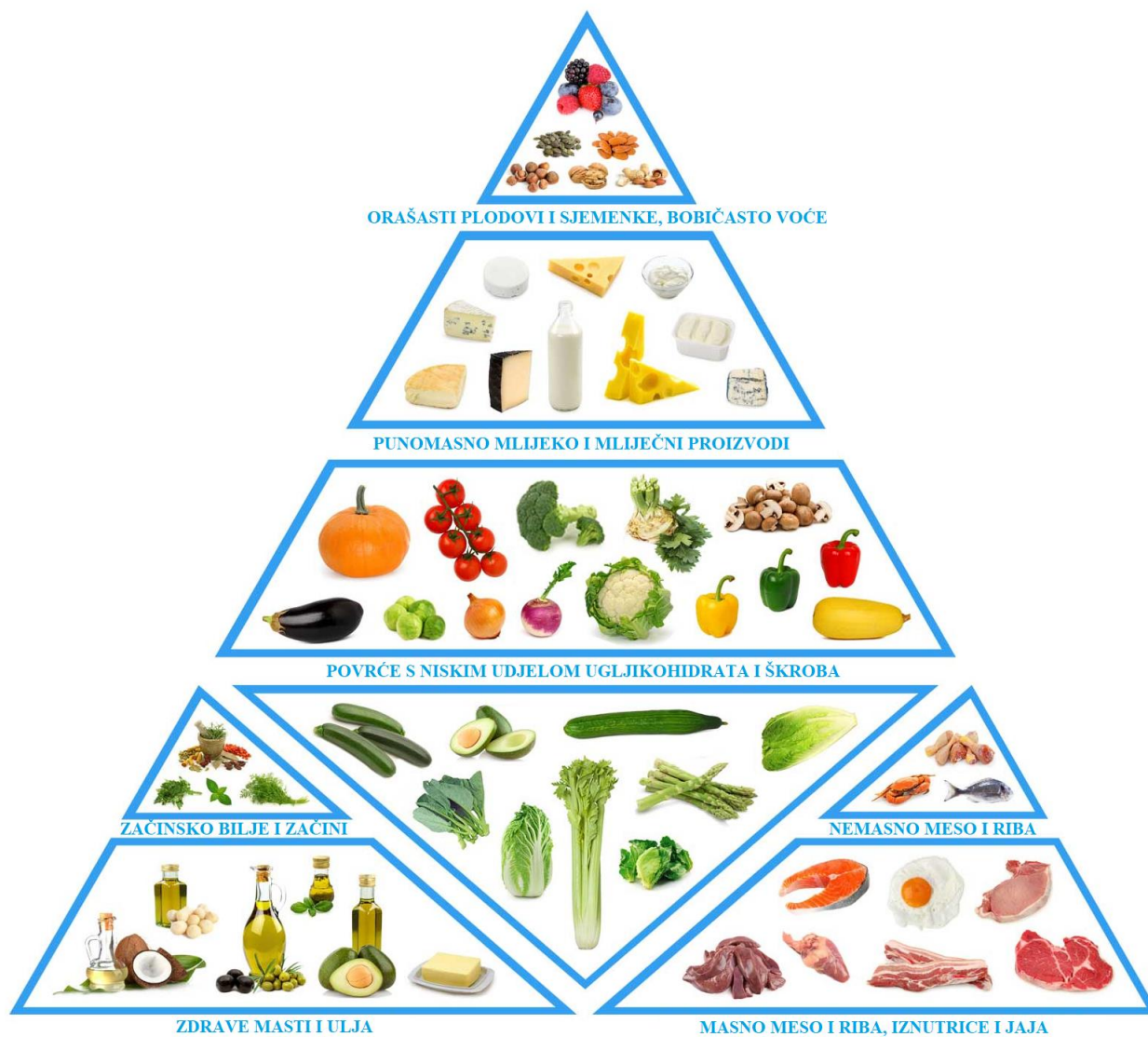
Ograničenje kalorijskog unosa i ketogenu dijetu karakteriziraju dvije metaboličke značajke: smanjeni unos ugljikohidrata i kompenzacijski porast koncentracije ketonskih tijela u krvi.

Ketogena dijeta isključuje hranu bogatu ugljikohidratima, škrobom bogate rafinirane i cjelovite žitarice kao što su riža i kukuruz, brašnaste namirnice kao što su kruh i tjestenina te škrobno korjenasto i gomoljasto povrće kao što je krumpir. Ograničava se unos namirnica kao što su mahunarke i većina vrsta svježeg i suhog voća. Voćni sokovi i zaslađena pića, gazirani sokovi i alkoholna pića, pekarski proizvodi i obroci iz kategorije brze prehrane, sve slastice i sva prerađena hrana s dodanim šećerom je zabranjena. Nepoželjna je konzumacija proizvoda sa smanjenim udjelom masti i mesnih prerađevina. Pri smanjenju unosa ugljikohidrata jako je važno s čim se zamjenjuju.

Ketogena dijeta uključuje hranu s visokim udjelom zasićenih masti kao što su meso, iznutrice, jaja, mlijeko, maslac i ostali punomasni mliječni proizvodi. Također, uključene su namirnice bogate nezasićenim mastima kao što su riba, orašasti plodovi, sjemenke i različita biljna ulja. Prihvatljiv je unos malih porcija bobičastog voća i voća s visokim udjelom vode. Unos povrća ograničen je uglavnom na zeleno lisnato povrće kao što su različite lisnate salate, blitva, špinat i kelj. U dijetu je uključeno i ostalo povrće, uglavnom bogato vlaknima ili siromašno kalorijama, kao što su cvjetača, brokula, šparoge, paprika, luk, češnjak, celer, tikvice, krastavac i gljive. Prihvatljiva je konzumacija začinskog bilja i začina.

Kod ketogene dijete naglasak je na cjelovitoj, prirodnoj i organskoj hrani, a izbjegava se procesuirana hrana.

# PREHRAMBENA PIRAMIDA KETOGENE DIJETE



Slika 3. Prehrambena piramida ketogene dijete (prema: [www.ketodietapp.com](http://www.ketodietapp.com))

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

S medicinskog i farmaceutskog, socijalnog i ekonomskog gledišta razvoj ideje o tome kako intervencija u prehrani utječe na zdravstveno stanje i prevenciju bolesti može biti od velike koristi. Posljednih godina ketogena dijeta sve je češće tema različitih rasprava, a sve veći broj znanstvenih istraživanja ispituje korištenje ketogene dijetete u terapijske svrhe.

Cilj ovog diplomskog rada bio je napraviti pregled i povesti kratku raspravu o dostupnim znanstveno utemeljenim dokazima utjecaja ketogene dijetete na odabrana područja ljudskog zdravlja za koja je prepoznato da bi mogla postojati klinička korist.

S jedne strane, pojedinci prelako prihvaćaju ketogenu dijetetu kao rješenje zdravstvenih problema čime se ugrožava sigurnost pacijenta i učinkovitost farmakološke terapije. S druge strane, konvencionalna medicina teško prihvaća nefarmakološki terapijski pristup i označava ketogenu dijetetu kao alternativni pristup koji je u sukobu s globalnim prehrambenim smjernicama. Svrha ovog rada je dati pregled najnovijih znanstvenih saznanja i objasniti pretpostavljene mehanizme djelovanja i metaboličke učinke ketogene dijetete kod ljudi. Važno je otkriti točku ravnoteže između najveće potencijalne koristi i najmanjeg mogućeg rizika primjene u terapiji. Zbog širine teme, ovaj rad obuhvaća samo odabrane učinke na ljudsko zdravlje kod kojih je razina dokaza o učinkovitosti najveća.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U prikupljanju podataka za pisanje ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti znanstveni radovi, stručne knjige i mrežne stranice. Radovi su pronađeni pretraživanjem internetske baze podataka PubMed. Ključne riječi pomoću kojih se vršilo pretraživanje su: ketogenic diet, very low carbohydrate diet, nutritional ketosis, neurological disorders, epilepsy, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular disease, cardiovascular risk factors i diabetes.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. Fiziološki učinci ketogene dijete**

#### **4.1.1. Učinci ketogene dijete kod neuroloških bolesti**

Sve veći broj istraživanja potvrđuje da ketogena dijeta može biti korisna kod različitih neuroloških poremećaja. Pozitivni učinci kod epilepsije su potvrđeni, a ispituje se korištenje u terapiji kod ostalih bolesti. Iako se bolesti značajno razlikuju prema etiologiji i simptomima, postoji poveznica koja potencijalno može objasniti učinkovitost ketogene prehrane. Patogeneza mnogih neuroloških poremećaja uključuje abnormalnosti u iskorištavanju metaboličke energije. Metaboličke promjene mogu dovesti do neuroprotektivnih učinaka (Stafstrom i Rho, 2012). Točan mehanizam djelovanja je još uvijek nepoznat, ali postoje korisne i logične pretpostavke. Neuroprotektivno djelovanje temelji se na poboljšanju funkcije mitohondrija, poticanju mitohondrijske biogeneze i proizvodnje ATP-a te smanjenju nastanka reaktivnih kisikovih spojeva što zajedno može dovesti do poboljšanja sinaptičkih funkcija (Bough i Rho, 2007). Također, nakon kalorijskog ograničenja ili ketogene prehrane vidljivo je smanjenje ekspresije apoptotskih i upalnih medijatora te smanjenje učinaka oksidativnog stresa (Maalouf i sur., 2009).

U preglednom radu McDonald i Cervenke (2018) je objašnjeno kako su različita neurološka stanja povezana s poremećajem energetskeg metabolizma i pokazuju znakove povećanog oksidativnog stresa i pozadinskog upalnog procesa. Nutritivna intervencija pri tom može izmijeniti tijek i ishod bolesti. Prikazani znanstveni dokazi iz kliničkih studija koje su istraživale širok raspon neuroloških poremećaja podržavaju upotrebu metaboličke ketoze u svrhu sprječavanja ili usporenog napredovanja fizioloških, histoloških i biokemijskih promjena koje dovode do neurodegeneracije. Najjači dokazi podupiru upotrebu kod epilepsije i neurodegenerativnih bolesti (McDonald i Cervenka, 2018).

#### 4.1.1.1. Učinci ketogene dijete kod epilepsije

Epilepsija je kronična nezarazna bolest mozga, a predstavlja skupinu neuroloških poremećaja koje karakteriziraju ponavljajući napadaji uzrokovani pretjeranim električnim izbijanjem u mozgu. Napadaji se razlikuju po učestalosti, mogu biti generalizirani ili parcijalni, a ponekad ih prati gubitak svijesti. Napadaji su često praćeni poremećajem raspoloženja, osjeta i kognitivnih funkcija. Uzroci epilepsije mogu biti strukturni, genetski, infektivni, metabolički, imunološki ili često nepoznati. Bolest pogađa ljude svih dobnih skupina. Prema procjenama 70% ljudi s epilepsijom može živjeti bez napadaja ako je bolest točno dijagnosticirana i ako se pravilno liječi ([www.who.int](http://www.who.int)).

Učinkovitost posta u terapiji epilepsije poznata je još od antičkih vremena, a ketogena dijeta je osmišljena kao način prehrane koji simulira metaboličke učinke posta. Ketogena dijeta prvo je prepoznata kao učinkovito sredstvo u liječenju teške epilepsije kod djece, ali nakon razvoja i uvođenja antikonvulzivnih lijekova tijekom prošlog stoljeća dijeta gubi vrijednost kao terapijska mogućnost. U novije vrijeme interes i broj istraživanja raste, a rezultati i dokazi pokazuju da ketogena dijeta zaslužuje biti dio integrativnog pristupa liječenja djece i odraslih. Dijeta omogućuje smanjenje doze i utječe na smanjenje nuspojava farmakološke terapije. Ketogena dijeta ima posebnu terapijsku vrijednost kod neizlječive (refraktorna ili intraktabilna) epilepsije koja se ne može kontrolirati dostupnom farmakološkom terapijom (Sampaio, 2016).

Točan mehanizam djelovanja ketogene dijete u terapiji epilepsije je još uvijek nepoznat i predmet je aktualnih istraživanja. Predložene su brojne hipoteze, a sve se odnose na složenu inetrakciju metabolizma i širokog spektra učinaka ketonskih tijela. Prema prvoj hipotezi  $\beta$ -hidroksibutirat i acetoacetat smanjuju mitohondrijsku produkciju reaktivnih kisikovih spojeva i štite neurone od oksidativnog stresa (Hartman i sur., 2007). Prema drugoj hipotezi ketonska tijela djeluju kao antikonvulzivi ili pokreću metaboličke sustave koji reguliraju dinamiku glavnih inhibicijskih i ekscitacijskih neurotransmitorskih sustava (Lund i sur., 2009). Nadalje, primjećeno je kako se razina leptina (hormon sitosti) povećava tijekom ketogene dijete, a postoje dokazi da leptin utječe na ekscitabilnost neurona (Harvey, 2007). Ketogena dijeta uzrokuje unutarstanične promjene pH vrijednosti što ima inhibicijski učinak na ekscitacijske neuronske signale (Dulla i sur., 2009). Ovo je samo dio pretpostavki, a hipoteze se međusobno ne isključuju. Terapijski

učinci ketogene dijeta temelje se na molekularnoj osnovi koja uključuje metabolizam neurona, neurotransitorski sustav, membranski potencijal neurona i zaštitu neurona od reaktivnih kisikovih spojeva (Zhang i sur., 2018).

Sustavni pregled učinkovitosti ketogene dijeta pokazuje pozitivan utjecaj na smanjenje učestalosti napadaja kod djece s refraktornom epilepsijom (Lefevre i Aronson, 2000). Dodatno, noviji sustavni pregled kontroliranih randomiziranih studija potvrđuje učinkovitost u smanjenju učestalosti napadaja kod djece i adolescenata. Gastrointestinalne nuspojave bile su glavni razlog odustajanja od ispitivanja (Martin i sur., 2016). Također, dvije kliničke randomizirane i kontrolirane studije pokazuju da ketogena dijeta ima značajne učinke na smanjenje učestalosti i težine napadaja kod djece i adolescenata s refraktornom epilepsijom i podupiru upotrebu u kliničkoj praksi. Učinci kod djece često ostaju i nakon prestanka ketogene dijeta. Primjećene su gastrointestinalne nuspojave (Lambrechts i sur., 2017; Neal i sur., 2008). Sustavni pregled potvrđuje sigurnost primjene i visoki stupanj podnošljivosti ketogene dijeta kod djece, ali za procjenu dugoročnih učinaka potrebna su dodatna istraživanja (Cai i sur., 2017).

Ketogena dijeta je dokazano učinkovit nefarmakološki tretman dječje epilepsije otporne na lijekove. Međutim, javljaju se ozbiljne sumnje i strah od primjene dijeta kod novorođenčadi i u dojenačkoj dobi. To je osjetljiva populacija sa specifičnim prehrambenim potrebama, ali trenutna istraživanja pokazuju da je ketogena dijeta vrlo učinkovita i dobro se podnosi kao terapijska opcija liječenja epilepsije (van der Louw i sur., 2016). Sustavni pregled randomiziranih kontroliranih i opservacijskih studija pokazuje utjecaj ketogene dijeta kod djece s infantilnim spazmima. Rezultati pokazuju potencijalnu korist ketogene dijeta u smanjenju učestalosti napadaja i povećanju intervala bez napadaja (Prezioso i sur., 2018).

Sve je veći interes za primjenu ketogene dijeta kod odraslih osoba, a studije pokazuju sličnu učinkovitost kao kod djece. Broj dostupnih istraživanja je značajno manji i potrebno je provesti kvalitetne kontrolirane studije kako bi se potvrdila učinkovitost (Schoeler i Cross, 2016). Opservacijska klinička studija pokazuje procjenu djelotvornosti i učinkovitosti ketogene dijeta u kliničkoj praksi kao dodatne terapije kod odraslih s kroničnom refraktornom epilepsijom, a rezultati pokazuju smanjenje učestalosti i težine napadaja te poboljšanje kognitivnih funkcija. Česte nuspojave su poremećaji probave, gubitak težin i umor (Lambrechts i sur., 2012). Pregledni članak Kleina i suradnika (2014) potvrđuje antikonvulzivni učinak ketogene dijeta. Za razliku od

djece, kod odraslih učinak nestaje nakon prestanka ketogene dijete. Dijeta se dobro podnosi, ali je adherencija slaba zbog strogih ograničenja. Potencijalna prepreka širokoj primjeni kod odraslih osoba je niska stopa prihvaćanja dijete i visoka stopa prekida dijete (Klein i sur., 2014).

Kratkoročni štetni učinci su blagi, a dugoročni učinci su uglavnom nepoznati. Bolesnici kod kojih se u terapiju uvodi ketogena dijeta moraju cijelo vrijeme biti pod stručnim nadzorom kako bi se povećala adherencija, izbjegli štetni i povećali korisni učinci. Svaki pojedini bolesnik zahtijeva individualni pristup. Također, rezultati studija su heterogeni pa ih je potrebno odvojeno tumačiti i teško je provesti kvalitetnu meta-analizu i donijeti konačan zaključak. Na temelju dosadašnjih istraživanja može se zaključiti da je primjena ketogene dijete kod pacijenata oboljelih od epilepsije obećavajući pristup te su za donošenje konačnih potrebna dodatna kvalitetna istraživanja (Elia i sur., 2017).

#### **4.1.1.2. Učinci ketogene dijete kod neurodegenerativnih bolesti - Alzheimerova bolest i Parkinsonova bolest**

Neurodegenerativne bolesti su različita stanja koja prvenstveno utječu na neurone, a kao posljedica javljaju se različiti simptomi i gubitak funkcije. Neuron je osnovna gradivna i funkcionalna jedinica živčanog sustava. Neuronima nemaju sposobnost diobe pa kada se oštete ili potpuno unište ne mogu biti zamijenjeni. Najčešći primjeri neurodegenerativnih bolesti su Alzheimerova i Parkinsonova bolest. Prevalencija neurodegenerativnih bolesti raste, a trenutno ne postoji lijek.

Alzheimerova bolest definira se kao prerano starenje mozga. Dolazi do gubitka neurona koji potiču procese pamćenja. Kliničke značajke bolesti uključuju amnezijski oblik poremećaja pamćenja, poremećaj govora te gubitak prostorne i vremenske orijentacije. U kasnim stadijima bolesti javljaju se motorički i senzorički poremećaji. Patološki nalaz pokazuje da je bolest povezana s povećanim stvaranjem i nakupljanjem  $\beta$ -amiloidnog peptida u mnogim područjima mozga. Istaknuta obilježja bolesti su nakupljanje amiloidnih plakova, oslabljen metabolizam glukoze i smrt neurona. Bolesti moždanih krvnih žila mogu pridonijeti napredovanju bolesti.



Hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija pridonose povećanju rizika za razvoj Alzheimerove bolesti (Guyton i Hall, 2017).

Za Parkinsonovu bolest je karakteristično progresivno oštećenje i smrt moždanih dopaminskih neurona. Dolazi do poremećaja ravnoteže između inhibicijskih i eksitacijskih čimbenika. Karakteristični simptomi su rigidnost mnogih mišića u tijelu, nehotimični tremor, akinezija (narušena sposobnost započinjanja pokreta), poremećaj ravnoteže i hoda, disfagija (poremećena sposobnost gutanja), smetnje govora i umor. Motorički simptomi često su praćeni tjeskobom i propadanjem kognitivnih funkcija (Guyton i Hall, 2017).

Alzheimerova bolest i Parkinsonova bolest su razorni i progresivni neurodegenerativni poremećaji zbog kojih bolesnik ne može obavljati svakodnevne životne aktivnosti. Karakteristična stanična, kognitivna i motorička obilježja zahtijevaju složeni pristup liječenju, a ketogena dijeta može biti korisna.

Sustavni pregled istraživanja Włodareka (2019) pokazuje korisne učinke ketogene dijete u kontekstu neurodegenerativnih bolesti, a obuhvaća prvenstveno publikacije iz zadnjih 10 godina i značajnije starije publikacije. Većina studija koristi in vitro ili životinjske modele, a broj studija na ljudima je još uvijek mali. Teško je donijeti konačan zaključak, ali rezultati studija su obećavajući. Također, problem je što se uglavnom radi o starijoj populaciji bolesnika što uvjetuje ograničenja primjene ketogene dijete (Włodarek, 2019).

Pretpostavlja se da metabolički učinci ketogene dijete mogu imati značajnu pozitivnu ulogu u osnovnoj patologiji Alzheimerove bolesti. Povećana koncentracija ketonskih tijela, kao dodatan izvor energije, dovodi do poboljšanja metabolizma na razini mozga te smanjenja nakupljanja i toksičnosti amilodnih plakova. Takvi učinci podupiru neurogenezu, a smanjuju apoptozu moždanih stanica. Ketogena dijeta potencijalno može biti učinkovita strategija prevencije i liječenja Alzheimerove bolesti (Broom i sur., 2019). Rana značajka Alzheimerove bolesti je pad u metabolizmu glukoze u određenim regijama mozga, a ketonska tijela mogu zadovoljiti energetske potrebe mozga i spriječiti oštećenje neurona. Ketonska tijela su glavno alternativno fiziološko gorivo mozga, a metabolički put unosa u moždane stanice ostaje očuvan u stanju bolesti. Ovaj pristup se pokazao uspješnim i na životinjskim i na ljudskim modelima (Cunnane i sur., 2016; Henderson, 2008). Randomizirane, dvostruko slijepe i kontrolirane kliničke studije pokazuju pozitivne učinke stanja ketoze koje je izazvano dodatcima prehrani. Povećanje

koncentracije ketonskih tijela, posebno  $\beta$ -hidroksibutirata, u plazmi poboljšava kognitivne funkcije kod starijih odraslih osoba s poremećajem pamćenja. Pri tome je stupanj poboljšanja pamćenja izravno povezan s koncentracijom  $\beta$ -hidroksibutirata u plazmi, a osim poboljšanja kognitivnih funkcija ketogena dijeta pokazuje pozitivne učinke u patološkom napredovanju bolesti (Henderson i sur., 2009; Reger i sur., 2004). Dugotrajno konzumiranje ketogene formule ima pozitivne učinke na kratkoročnu memoriju, radnu memoriju i brzinu obrade informacija kod bolesnika s Alzheimerovom bolešću (Ota i sur., 2019). Kohortno istraživanje pokazuje da povećana opskrba mozga nezasićenim masnim kiselinama, posebno polinezasićenim  $\Omega$ -3 masnim kiselinama, ima pozitivan učinak na razvoj demencije i Alzheimerove bolesti (Lopez i sur., 2011).

Ketonska tijela mogu imati terapijsku ulogu i kod Parkinsonove bolesti, ali je broj istraživanja značajno manji. Mala nekontrolirana studija Vanitallia i suradnika (2005) pokazuje pozitivne učinke ketogene dijeta na simptome Parkinsonove bolesti. Važno je provesti dodatna kontrolirana istraživanja kako bi se utvrdilo može li terapijska hiperketonemija kod većeg broja ispitanika izazvati simptomatska poboljšanja i možda usporiti progresiju bolesti (Vanitallie i sur., 2005). Randomizirana kontrolirana studija koja je uspoređivala ketogenu dijetu i dijetu s niskim udjelom masti pokazuje da je ketogena dijeta siguran i učinkovit pristup liječenja Parkinsonove bolesti i dovodi do većih poboljšanja simptoma. Ketogena dijeta značajnije utječe na nemotoričke simptome bolesti (Phillips i sur., 2018).

Ovakvi rezultati studija trebali bi biti poticaj za daljnja istraživanja koja su potrebna za bolje razumijevanje potencijalnih prednosti i ograničenja primjene ketogene dijeta u terapiji neurodegenerativnih bolesti.

#### **4.1.2. Učinci ketogene dijeta kod kardiovaskularnih bolesti**

Kardiovaskularne bolesti su skupina poremećaja funkcije srca i krvnih žila. Kardiovaskularne bolesti su prvi uzrok smrtnosti na globalnoj razini. Smrt je najčešće posljedica akutnog događaja, odnosno srčanog ili moždanog udara. Većina kardiovaskularnih bolesti može se spriječiti ako se na vrijeme prepoznaju i uklone rizični faktori kao što su nezdrava prehrana i pretilost, tjelesna

neaktivnost, konzumacija duhanskih proizvoda i neumjerena konzumacija alkohola. Također, čimbenici kardiovaskularnog rizika su hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija i već utvrđena bolest. Posebnu pažnju treba obratiti na lipidni profil, odnosno razinu ukupnih triglicerida (engl. *triglycerides*, TG), lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL), lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*, HDL) i njihove međusobne omjere ([www.who.int](http://www.who.int)).

Kardiovaskularne bolesti su veliki javnozdravstveni problem. Prehrana je ključna komponenta prevencije i kontrole čimbenika rizika. Ketogena dijeta potencijalno može pomoći ostvarenju željenih pozitivnih učinaka.

Većina liječnika, posebno kardiolozi, smatra da će svaki povećani unos masti u prehrani povećati rizik za budući razvoj kardiovaskularnih bolesti, a takvo uvjerenje uglavnom proizlazi iz općeprihvaćenih prehrambenih smjernica za prevenciju kardiovaskularnih bolesti koje su utemeljene na makronutrijentima uravnoteženoj prehrani. Malo starija meta-analiza randomiziranih kontroliranih studija zaključuje kako su sigurnost i učinkovitost vrlo nisko-ugljikohidratne dijeta u usporedbi s makronutrijentima uravnoteženom dijetom vrlo upitne. Također, izražava negativno mišljenje zbog mogućih ozbiljnih zdravstvenih posljedica i mogućih štetnih učinaka na lipidni profil, odnosno razinu triglicerida i razinu kolesterola u krvi (Nordmann i sur., 2006).

Novije studije donose brojne dokaze koji se suprostavljaju sumnjama i upućuju na korisne učinke na čimbenike kardiovaskularnog rizika. Dva sustavna pregleda i meta-analize randomiziranih kontroliranih studija potvrđuju pozitivne učinke (Mansoor i sur., 2016; Santos i sur., 2012). Vrlo nisko-ugljikohidratna dijeta se povezuje sa značajnim smanjenjem tjelesne mase i opsega struka, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, razine triglicerida u krvi, smanjenjem stupnja glikozilacije hemoglobina (HbA1c) te se postiže bolja kontrola glukoze natašte i razine inzulina. Zabilježen je značajan porast razine HDL-a, dok je učinak na LDL varijabilan (Kosinski i Jornayvaz, 2017). Niti jedna studija nije proučavala dugoročni učinak na mogući povećani morbiditet i smrtnost pa je u tom pogledu nemoguće izvući zaključke i potrebna su dodatna istraživanja. Skupina znanstvenika daje osvrt na meta-analizu i smatra kako smanjenje kardiovaskularnog rizika nadmašuje potencijalno povećanje LDL-a (Wood i sur., 2016).

Randomizirana kontrolirana studija Voleka i suradnika (2009) pokazuju da redukcija statusa ugljikohidrata na razine koje induciraju stanje fiziološke ketoze može dovesti do povoljnog utjecaja na lipidni profil u krvi. Ketogena dijeta pokazuje značajne pozitivne učinke na biološke markere metaboličkog sindroma i faktore kardiovaskularnog rizika (Volek i sur., 2009).

Opservacijska studija koja je za cilj imala ispitati praktičnu primjenu ketogene dijeta pod vodstvom liječnika obiteljske medicine pokazuje da kratkoročna ketogena dijeta može dugoročno poboljšati veliki broj parametara povezanih s rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti (Cicero i sur., 2015).

Povišeni omjer triglicerida i HDL-a ukazuje na aterogeni lipidni profil i visoki rizik razvoja koronarne bolesti. Predstavlja najvažniju lipidnu varijablu procjene rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti (Da Luz i sur., 2008). U populaciji normalne tjelesne mase učinak ketogene dijeta je najveći na smanjenje ukupnih triglicerida u krvi i povećanje HDL-a. Rezultati studije pokazuju da ketogena dijeta može, neovisno o gubitku kilograma, poboljšati lipidne poremećaje karakteristične za aterogenu dislipidemiju (Sharman i sur., 2002). Dalje, zabilježeno je da ketogena dijeta utječe na povećanje veličine i volumena čestica LDL-a što je jako bitno jer su takve čestice manje aterogene i smanjuje se rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti (Volek i sur., 2005).

Dodatno, postoje izravni učinci ketogene prehrane na ukupnu endogenu sintezu kolesterola. Ključni enzim u biosintezi kolesterola je HMG-CoA reduktaza (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaza) koja se aktivira inzulinom, a to znači da porast razine glukoze u krvi i posljedično porast razine inzulina u krvi dovodi do povećane endogene sinteze kolesterola (Paoli i sur., 2013). Smanjenje unosa ugljikohidrata ima suprotan učinak, a dodatna inhibicija uzrokovana je porastom unosa egzogenog prehrambenog kolesterola i masti. Navedena dva inhibitorna učinka predstavljaju pretpostavljeni mehanizam putem kojeg fiziološka ketoza može poboljšati lipidni profil u krvi.

Dakle, s jedne strane nutritivni obrasci ketogene dijeta nisu u skladu sa standardnim smjernicama za dijetoterapiju kardiovaskularnih bolesti, dok s druge strane postoje snažni pokazatelji pozitivnih i korisnih učinaka takve prehrane na čimbenike rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma. Potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se mogao donijeti konačan zaključak o terapijskoj vrijednosti ketogene dijeta.

### **4.1.3. Učinci ketogene dijeta kod metaboličkog sindroma**

Metabolički sindrom je skupina metaboličkih poremećaja, a dijagnoza se postavlja kad je prisutna kombinacija tri ili više čimbenika rizika. Čimbenici rizika su inzulinska rezistencija, hiperglikemija natašte, pretilost i nakupljanje masti u području trbuha, poremećaj metabolizma masti (povišeni TG ili snižen HDL) i povišeni krvni tlak (dijastolički krvni tlak  $\geq 130$ mmHg i/ili sistolički krvni tlak  $\geq 85$ mmHg). Također, metabolički sindrom je često povezan s različitim upalnim stanjima. Inzulinska rezistencija je predispozicijski čimbenik za nastanak šećerne bolesti tipa II, koja je također jedan od glavnih uzroka kardiovaskularne bolesti. Metabolički sindrom značajno povećava rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa ([www.who.int](http://www.who.int)).

Pregledni rad Gershunia i suradnika (2018) potvrđuje značajan utjecaj ketoze na poboljšanje metaboličkih i upalnih biomarkera. Postoji mnoštvo dokaza za upotrebu ketogene dijeta za kontrolu tjelesne mase i čimbenika metaboličkog sindroma (Gershuni i sur., 2018). Randomizirana kontrolirana studija Gibasa i Gibasa pokazuje pozitivne učinke i predviđa da bi dugotrajno održavanje kontrolirane fiziološke prehranom uvjetovane ketoze moglo zaustaviti patološke procese pretilosti i metaboličkog sindroma (Gibas i Gibas, 2017).

Ostali dokazi i učinci ketoze na čimbenike rizika razvoja metaboličkog sindroma provlače se kroz pregled ostalih indikacija za primjenu ketogene dijeta kao što su kardiovaskularne bolesti, pretilost i dijabetes. Patogeneze navedenih bolesti se međusobno nadopunjavaju i uvjetuju što potvrđuje složenost ljudskog metabolizma.

### **4.1.4. Učinci ketogene dijeta kod pretilosti**

Tjelesna masa koja zadovoljava općeprihvaćeni kriterij u odnosu na dob, spol, proporcije tijela i fizičku aktivnost važna je komponenta dobrog zdravlja. Prekomjerna tjelesna masa i pretilost podrazumijevaju prekomjerno nakupljanje masti, a jednostavno se definiraju indeksom tjelesne mase (engl. *body mass indeks*, BMI) koji predstavlja omjer između tjelesne mase izražene u kilogramima i kvadrata visine izražene u metrima. BMI veći od 25 kg/m<sup>2</sup> označava

prekomjernu tjelesnu masu, a veći od 30 kg/m<sup>2</sup> pretilost. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije broj pretilih osoba drastično raste i ovaj problem poprima razmjere epidemije. Glavni uzrok je energetska neravnoteža između unesenih i potrošenih kalorija, zatim sjedilački način života, veća energetska gustoća hrane i genetska predispozicija. Pretilost je ozbiljan faktor rizika za razvoj brojnih nezaraznih bolesti kao što su kardiovaskularni i metabolički poremećaji, neke vrste karcinoma i općenito preranu smrtnost ([www.who.int](http://www.who.int)).

Zdrave prehrabene navike i tjelesna aktivnost ključni su čimbenici gubitka kilograma i kontrole tjelesne mase. Ketogena dijeta se s obzirom na doprinos masti ukupnom kalorijskom unosu bitno razlikuje od standardnih smjernica pa predstavlja jedan novi i drugačiji pristup.

Meta-analiza Sackner-Bernsteina i suradnika pokazala je kako dijete temeljene na niskom unosu ugljikohidrata pokazuju veći učinak na gubitak tjelesne mase i čimbenike kardiovaskularnog rizika u odnosu na dijete temeljene na niskom unosu masti. Dijeta s vrlo niskim udjelom ugljikohidrata, kao što je ketogena dijeta, je učinkovita i sigurna intervencija kod prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, a dugoročni učinci zahtijevaju daljnja istraživanja (Sackner-Bernstein i sur., 2015).

Postoje snažni dokazi da je ketogena dijeta učinkovita kao terapijski pristup kod mršavljenja, ali postoje različite teorije o mehanizmu djelovanja i mišljenja o sigurnosti primjene. Mnoga istraživanja pokazala su da ketogena dijeta ima čvrstu fiziološku i biokemijsku osnovu te izaziva učinkovit gubitak kilograma. Također, dolazi do pozitivne promjene parametara kardiovaskularnog rizika (Paoli, 2014).

Randomizirana kontrolirana klinička studija Brehma i suradnika (2003) pokazuje da ispitanici koji slijede dijetu s vrlo niskim udjelom ugljikohidrata izgube više kilograma tijekom prvih 6 mjeseci u usporedbi s onima koji slijede dijetu temeljenu na uravnoteženoj prehrani. Nisu primjećeni štetni učinci na opće zdravlje ispitanika (Brehm i sur., 2003).

Ketogena dijeta obično smanjuje osjećaj gladi i apetit što rezultira padom ukupne kalorijske potrošnje. Stoga, iako je relativni doprinos masti kalorijskom unosu povećan, apsolutni unos masti često nije.

Učinak ketogene dijete na smanjenje osjećaja gladi dobro je dokumentiran, ali glavni molekularni i stanični mehanizmi djelovanja još se uvijek istražuju. Stanje ketoze utječe kako na

oreksigene (izazivaju osjet gladi), tako i na anoreksigene (smanjuju osjet gladi) signalne puteve što rezultira povećanjem osjećaja sitosti i manjim unosom hrane (Paoli i sur., 2015). Teško je kvantitativno procijeniti utjecaj ketogene dijeta na subjektivni osjećaj apetita, ali sustavni pregled i meta analiza potvrđuju navedeno. Buduće studije trebaju istražiti minimalnu razinu ketoze i pridruženi unos ugljikohidrata koji dovodi do učinka suzbijanja apetita, a to bi omogućilo uključivanje većeg broja namirnica koje sadrže ugljikohidrate u prehranu. Dakle, klinička korist ketogene dijeta je što istovremeno ima učinak smanjenja tjelesne mase i sprječavanja povećanja apetita (Gibson i sur., 2015). Također, istraživanja sugeriraju da je gubitak tjelesne mase rezultat smanjenog kalorijskog unosa koji je posljedica utjecaja povećanog unosa proteina na osjećaj sitosti (Westerterp-Plantenga i sur., 2012).

Dalje, postavlja se hipoteza kako ketogena dijeta ima značajne i složene metaboličke učinke. Protokol mršavljenja može se smatrati kvalitetnim i uspješnim samo ako daje dugotrajne rezultate. Kod pretilosti nakon dijeta i gubitka kilograma jako često dolazi do gomilanja novih kilograma i vraćanja na početno stanje. Klinička studija je pokazala kako kombinacija ketogene dijeta temeljene na tradicionalnoj mediteranskoj prehrani tijekom kraćih razdoblja i tradicionalne mediteranske prehrane tijekom dužih razdoblja izvrsno funkcionira kao dvofazni protokol prehrane kroz godinu dana koji daje dugoročne rezultate. Kod većine ispitanika došlo je do značajnog gubitka tjelesne mase (10%) i poboljšanja faktora zdravstvenog rizika. Kod primjene ketogene dijeta treba obratiti pozornost na bubrežnu funkciju pacijenta i na prijelaznu fazu iz ketogene na makronutrijentima uravnoteženu prehranu, prijelaz bi trebao biti postupan i dobro kontroliran (Paoli i sur., 2013).

Dugoročni terapijski učinak dijeta je uvijek najveći izazov. Randomizirana klinička studija Morena i suradnika (2016) pokazuje da niskokalorična ketogena dijeta pokazuje bolje učinke kod prekomjerne tjelesne mase od uravnotežene niskokalorične dijeta. U razdoblju od 24 mjeseca potaknula je veće smanjenje tjelesne mase, opsega struka i ukupne tjelesne masti te su dodatno umanjeni negativni učinci bolesti na zdravlje. Najvažnije, uočeno je selektivno smanjenje količine visceralne masti (Moreno i sur., 2016).

Dodatno, ketogena dijeta može biti izvediva i sigurna alternativa za gubitak kilograma i poboljšanje metaboličkih parametara kod pretila djece i adolescenata (Partsalaki i sur., 2012).

Dok neke studije ne pokazuju razliku u smanjenju tjelesne mase između dijeta siromašnih ugljikohidratima i drugih siromašnih mastima, druge pokazuju da je ketogena dijeta djelotvornija. Primjetno je da su sve dijetе podjednako učinkovite u poticanju kratkoročnog gubitka mase ako se striktno slijede propisana pravila, ali učinkovitost opada s padom adherencije (Johnston i sur., 2014).

Velika meta-analiza Buena i suradnika (2013), koja obuhvaća više randomiziranih kontroliranih studija, pokazuje da pojedinci koji slijede ketogenu dijetu postižu značajno veće učinke dugotrajnog smanjenja tjelesne mase, dijastoličkog krvnog tlaka i ukupnih triglicerida u krvi. Vrijednosti LDL-a i HDL-a su povećane u usporedbi s pojedincima koji slijede dijetu s niskim udjelom masti. Ketogena dijeta je učinkovita kod problema pretilosti, ali utjecaj na faktore kardiovaskularnog rizika zahtjeva daljnje istraživanje (Bueno i sur., 2013).

Potrebno je naglasiti da studije kraćeg trajanja pokazuju veću razliku između različitih dijetetskih pristupa i rezultati pokazuju da je gubitak kilograma brži i veći s ketogenom dijetom, a studije u trajanju od godine dana i duže ne pokazuju značajnu razliku pa je tada jako važno uzeti u obzir prehrambene navike i želje pacijenta pri odabiru dijetе. Ukratko, ketogena dijeta je barem jednako učinkovita kao i druge dijetе koje za cilj imaju smanjenje tjelesne mase, čak i u istraživanjima u kojima kalorijski unos nije ograničen (lat. *ad libitum*). Dobro proučena i ispravno provedena ketogena dijeta može biti korisna terapijska opcija liječenja pretilosti.

#### **4.1.5. Učinci ketogene dijetе kod dijabetesa**

Šećerna bolest (diabetes mellitus) ili dijabetes je kronična metabolička bolest koju uzrokuje prestanak lučenja inzulina iz gušterače (dijabetes tipa 1) ili smanjena osjetljivost na inzulinske učinke (dijabetes tipa 2). Inzulin je hormon koji primarno regulira razinu glukoze u krvi, ali ima i brojne druge metaboličke učinke. Pri nedostatku dovoljne količine inzulina glukoza se ne može normalno metabolički iskorištavati. Umjesto glukoze, tkiva za dobivanje energije metaboliziraju ketonska tijela. Hiperglikemija ili stanje povišene razine šećera u krvi javlja se kao posljedica nekontroliranog dijabetesa i vremenom dovodi do ozbiljnog oštećenja mnogih organskih sustava, posebno živaca i krvnih žila. Dijabetes tipa 1 je karakteriziran smanjenom proizvodnjom



inzulina, javlja se u mlađoj životnoj dobi i zahtijeva svakodnevnu inzulinsku terapiju. Postoji genetska predispozicija, razvija se kao posljedica razaranja  $\beta$ -stanica gušterače i bolest nije moguće spriječiti. Dijabetes tipa 2 je češći (više od 90%) oblik bolesti, karakteriziran je inzulinskom rezistencijom, a povezan je s prekomjernom tjelesnom masom i tjelesnom neaktivnosti. Razvoj bolesti moguće je spriječiti. Obično se javlja u starijoj životnoj dobi, ali sve češće se pojavljuje i kod djece (Guyton i Hall, 2017).

Globalna prevalencija bolesti nezaustavljivo raste i postaje ozbiljan problem, a suočavanje s bolešću ozbiljan izazov današnjeg društva. Dijabetes se može liječiti, a njegove prateće komplikacije učinkovito izbjeći ili odgoditi primjenom nefarmakoloških mjera kao što su održavanje prikladne tjelesne mase, umjerena fizička aktivnost, odabir odgovarajuće prehrane i prestanak konzumacije duhanskih proizvoda. Važno je redovno kontrolirati razinu glukoze u krvi i pridržavati se propisane terapije, kontrolirati krvni tlak i lipidni profil, pratiti rane znakove retinopatije, dijabetičkog stopala i bolesti bubrega (www.who.int).

Velika epidemiološka studija Base i suradnika (2013) pokazuje pozitivnu korelaciju između dostupnosti prehrambenog šećera u populaciji i prevalencije dijabetesa, neovisno o tjelesnoj masi i sjedilačkom načinu života. U ovoj statističkoj procjeni je pokazano da prehrambeni šećer, kao neovisna varijabla, ima ključnu ulogu u patogenezi dijabetesa (Basu i sur., 2013).

Inzulinska rezistencija je glavna značajka u oboljenju od dijabetesa tipa 2, a u manjoj mjeri sve je češće prisutna u općoj populaciji. Poremećaj metaboličkog učinka inzulina može izazvati širok spektar znakova i simptoma. Inzulinska rezistencija je metabolička abnormalnost koja se funkcionalno manifestira kao smanjena tolerancija na ugljikohidrate. Primarno obilježje inzulinske rezistencije je smanjena sposobnost mišićnih stanica da preuzimaju glukozu iz krvi pa se veći dio prehrambenih ugljikohidrata preusmjerava prema jetri gdje se pretvara u masti koje se vraćaju u krvotok u obliku zasićenih masnih kiselina. Takav slijed događaja često dovodi do razvoja aterogene dislipidemije i bezalkoholne bolesti masne jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Kada su prehrambeni ugljikohidrati ograničeni na razinu ispod koje se odvija značajna lipogeneza znakovi i simptomi inzulinske rezistencije se poboljšavaju ili često potpuno nestaju (Jornayvaz i sur., 2010).

Provedeno je više istraživanja koja su pokazala da vrlo nisko-ugljikohidratna dijeta, ukoliko je dobro osmišljena i slijedi se bez odstupanja, ima izvrsne učinke kod pojedinaca s dijabetesom

tipa 2. Očekivano, dijeta s nižim unosom ugljikohidrata uzrokuje značajno veće razine cirkulirajućih ketonskih tijela. Koncentracija ketonskih tijela je u obrnuto proporcionalnom odnosu s ukupnom proizvodnjom glukoze u jetri, a to ima povoljne učinke na kontrolu glikemije kod dijabetičara (Sandouk i Lansang, 2017; Ajala i English, 2013).

Svaka dijeta koja dovodi do gubitka kilograma poboljšava kontrolu glikemije, a ketogena dijeta ima pozitivne učinke neovisno o gubitku kilograma (Guldbrand i sur., 2012).

Kratka klinička studija na maloj skupini pretilih bolesnika s dijabetesom tipa 2 pokazuje kako ketogena dijeta rezultira spontanom smanjenjem kalorijskog unosa i tjelesne mase te poboljšanjem osjetljivosti na inzulin i kontrole glikemije (Boden i sur., 2005).

Dalje, tri kliničke studije pokazuju korisne učinke ketogene dijete kod pretilih osoba s dijabetesom tipa 2 nakon dugotrajne primjene. U prvoj studiji zabilježeno je značajno smanjenje tjelesne mase i poboljšanje metaboličkih parametara (glukoza natašte, ukupan kolesterol, HDL i LDL, trigliceridi). Pozitivne metaboličke promjene bile su značajnije kod pojedinaca koji su na početku imali povišenu razinu glukoze u krvi. Također, studija pokazuje da je dijeta sigurna za primjenu tijekom dužeg razdoblja (Dashti i sur., 2007). Druga klinička studija potvrđuje poboljšanje metaboličkih parametara, a kao najvažnije ističe se smanjenje postotka glikozilacije hemoglobina (HbA1c) neovisno o terapiji. Propisana terapija za dijabetes se mora prilagoditi učincima ketogene dijete kako bi se izbjegle moguće komplikacije kao što su hipoglikemija i dehidracija (Yancy i sur., 2005). Treća klinička studija potvrđuje dugotrajne pozitivne učinke na smanjenje tjelesne mase i kontrolu glikemije. Nisu zabilježeni negativni kardiovaskularni učinci (Nielsen i Joensson, 2008).

Klinička studija koja je za cilj imala otkriti korisne učinke ketogene dijete u usporedbi s niskokaloričnom dijetom kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilih i dijagnozom dijabetesa tipa 2 pokazuje pozitivne rezultate. Sudionici su bili pod strogim nadzorom liječnika, mogli su sami izabrati željeni način prehrane, a doze antidijabetičkih lijekova su smanjene ili su lijekovi potpuno ukinuti na početku dijetalnog programa. Iako su obje dijete pokazale pozitivne metaboličke učinke, promjene u kontroli glikemije su bile značajnije kod ketogene dijete (Hussain i sur., 2012). Randomizirana pilot studija pokazuje kako dobrovoljci s dijabetesom tipa 2 bez strogog stručnog nadzora uspješno slijede upute i koriste ketogenu dijetu u samoliječenju te značajno poboljšavaju kontrolu glikemije (Saslow i sur., 2017).

Nedavna randomizirana kontrolirana studija je tijekom godine dana uspoređivala učinke vrlo nisko-ugljikohidratne (<50 grama/dan) dijeta bogate nezasićenim mastima i visoko-ugljikohidratne (53% ukupnog kalorijskog unosa) dijeta siromašne mastima na kontrolu glikemije i faktore kardiovaskularnog rizika kod pojedinaca s dijagnozom dijabetes tipa 2. Rezultati su pokazali kako ketogena dijeta postiže bolje učinke u kontroli glikemije i značajno bolje učinke na smanjenje potrebe uzimanja antidijabetičkih lijekova. Također, ketogena dijeta uzrokuje značajno poboljšanje lipidnog profila (Tay i sur., 2015).

Hiperglikemija je najvažnije obilježje dijabetesa, a ograničenje prehranbenih ugljikohidrata ima najveći utjecaj na smanjenje razine glukoze u krvi. Tijekom epidemije pretilosti i dijabetesa porast kalorijskog unosa gotovo je u potpunosti posljedica povećanja unosa ugljikohidrata. Pozitivni učinci ketogene dijeta nisu nužno povezani s gubitkom kilograma, a nijedna dijetalna intervencija za smanjenje tjelesne mase nije bolja od ograničenja unosa ugljikohidrata. Adherencija kod ketogene dijeta je barem toliko dobra kao kod bilo koje druge dijetalne intervencije, a često je značajno bolja. Ukupan unos masti i unos zasićenih masti nisu u strogoj korelaciji s rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti. Razina zasićenih masnih kiselina u plazmi u većoj mjeri je povezana s prehranbenim ugljikohidratima nego prehranbenim mastima. Dijetalno ograničenje ugljikohidrata najučinkovitija je metoda smanjenja serumskih triglicerida i povećanja HDL-a. Najbolji pokazatelj razvoja mikrovaskularnih i u manjoj mjeri makrovaskularnih komplikacija je kontrola glikemije, odnosno stupanj glikozilacije hemoglobina (HbA1c), a ketogena dijeta značajno pozitivno utječe na taj čimbenik rizika. Bolesnici na ketogenoj dijeti često upijevaju samanjiti dozu i/ili prekinuti uzimanje lijekova što dokazuje da dijeta može biti komplementarna farmakološkoj terapiji. Moguće nuspojave ketogene dijeta su uvijek značajno manje štetne u usporedbi s učincima intenzivnog farmakološkog liječenja (Feinman i sur., 2015).

Inzulinska rezistencija, metabolički sindrom i dijabetes tipa 2 su stanja koja podrazumijevaju smanjenu metaboličku toleranciju prehranbenih ugljikohidrata pa se kod primjene ketogene dijeta uglavnom javljaju simptomatska i objektivna poboljšanja karakterističnih biomarkera. Smanjenje tjelesne mase, bolja kontrola glikemije, smanjenje inzulinske rezistencije i smanjenje ovisnosti o terapiji lijekovima mogu biti opravdani razlozi za primjenu ketogene dijeta kod bolesnika s dijabetesom. Potrebne su daljnje studije kako bi se ispitaio optimalan način

usklađivanja propisane terapije i načina prehrane s ciljem da se iz oba pristupa izvuku maksimalni učinci.

## 5. ZAKLJUČCI

Prilikom primjene ketogene dijeta ljudski organizam doživljava značajne metaboličke promjene. Fiziološko stanje ketoze uzrokovano dijetom naziva se prehrambena ili nutritivna ketoza. Ketogena dijeta pokazuje obećavajuće učinke na simptome različitih neuroloških, kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja. Brojna randomizirana kontrolirana klinička istraživanja, sustavni pregledi i nekoliko meta-analiza omogućuju kritičku procjenu terapijske učinkovitosti i sigurnosti primjene ketogene dijeta.

Ketogena dijeta je predmet brojnih zanimljivih istraživanja. Fiziološki učinci su prepoznati i zabilježeni, ali temeljni mehanizam djelovanja najčešće nije u potpunosti razjašnjen. Ketogena dijeta može biti komplementaran pristup liječenja farmakološkoj terapiji.

Prikazani znanstveni dokazi podržavaju upotrebu metaboličke ketoze u svrhu sprječavanja ili usporenog napredovanja fizioloških, histoloških i biokemijskih promjena koje dovode do neurodegeneracije. Kod neuroprotektivnog učinka naglasak se stavlja na poboljšanje funkcije mitohondrija, poticanje mitohondrijske biogeneze i proizvodnje ATP-a te smanjenje učinaka oksidativnog stresa. Za ljude koji imaju farmakološki neizlječivu epilepsiju ili ljude koji nisu pogodni za kiruršku intervenciju; ili ljude koji su bespomoćni u borbi s neurodegenerativnim bolestima, ketogena dijeta ostaje valjana i potencijalno vrijedna terapijska opcija.

Prehrana je ključna komponenta prevencije i kontrole faktora rizika kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja. Ketogena dijeta pokazuje pozitivne učinke na lipidni profil, gubitak tjelesne mase, inzulinsku rezistenciju i kontrolu glikemije. Također, dolazi do smanjenja ekspresije apoptotskih i upalnih medijatora. Možemo zamisliti pretilu osobu srednje životne dobi kod koje je utvrđena rezistencija na inzulin, uključujući hiperinzulinemiju i oslabljenu toleranciju na glukozu, zajedno s aterogenom dislipidemijom i preboljenim moždanim udarom. Slabo zdravlje, opasni metabolički i kardiovaskularni poremećaji podrazumijevaju složenu farmakološku terapiju, a nefarmakološka intervencija je nužna. Pregled objavljenih znanstvenih dokaza koji opisuju fiziološke učinke, djelotvornost i sigurnost pokazuje kako dobro proučena i pod stručnim nadzorom ispravno provedena ketogena dijeta može biti ispravna i korisna terapijska opcija u sličnim slučajevima.

U literaturi ne postoji suglasje pa su potrebne buduće kvalitetne studije kako bi se potpuno istražili potencijalni terapijski mehanizmi, učinkovitost i uklonile sumnje o sigurnosti primjene ketogene dijeta. Potrebno je ispitati i predložiti najbolji način usklađivanja propisane farmakološke terapije i načina prehrane s ciljem da se iz oba pristupa izvuku maksimalni učinci. Također, budući pravci istraživanja potencijalno mogu uključivati razvoj farmakoloških sredstava koja oponašaju i potiču metaboličke učinke ketogene dijeta.

## 6. LITERATURA

Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97, 505–516.

Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity*, 2018, 26, 254–268.

Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: An econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS One*, 2013, 8, 13-21.

Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. New York, W.H. Freeman, 2015, str. 409-435, 617-648, 760-782.

Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 2005, 142, 63-97.

Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2007, 48, 43–58.

Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. 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.

Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutrition*, 2019, 60, 118–121.

Bueno NB, de Melo ISV, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*, 2013, 110, 1178–1187.

Cahill GF. Fuel Metabolism in Starvation. *Annu Rev Nutr*, 2006, 26, 1–22.

Cai Q-Y, Zhou Z-J, Luo R, Gan J, Li S-P, Mu D-Z, Wan C-M. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr*, 2017, 13, 528–536.

Cicero AFG, Benelli M, Brancaleoni M, Dainelli G, Merlini D, Negri R. Middle and Long-Term Impact of a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet on Cardiometabolic Factors: A Multi-Center, Cross-Sectional, Clinical Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2015, 22, 389–394.

Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, St-Pierre V, Vandenberghe C, Pierotti T, Fortier M, Croteau E, Castellano CA. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1367, 12–20.

Da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Lemos P, Chagas ACP. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics*, 2008, 63, 427–432.

Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, Behbahani AI, Al-Zaid NS. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Mol Cell Biochem*, 2007, 302, 249–256.

Dijeta, 2019., <http://www.enciklopedija.hr>, pristupljeno 29.7.2019.

Dulla CG, Frenguelli BG, Staley KJ, Masino SA. Intracellular acidification causes adenosine release during states of hyperexcitability in the hippocampus. *J Neurophysiol*, 2009, 102, 1984–1993.

Elia M, Klepper J, Leiendecker B, Hartmann H. Ketogenic Diets in the Treatment of Epilepsy. *Curr Pharm Des*, 2017, 23, 5691–5701.

Epilepsija, 2019., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>, pristupljeno 13.8.2019.

Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, Accurso A, Frassetto L, Gower BA, McFarlane SI, Nielsen JV, Krarup T, Saslow L, Roth KS, Vernon MC, Volek JS, Wilshire GB, Dahlqvist A, Sundberg R, Childers A, Morrison K, Manninen AH, Dashti HM, Wood RJ, Wortman J, Worm N. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*, 2015, 31, 1–13.

Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Curr Nutr Rep*, 2018, 7, 97–106.



Gibas MK, Gibas KJ. Induced and controlled dietary ketosis as a regulator of obesity and metabolic syndrome pathologies. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11, 385–390.

Gibson AA, Seimon RV, Lee CMY, Ayre J, Franklin J, Markovic TP, Caterson ID, Sainsbury A. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2015, 16, 64–76.

Guldbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindström T, Bachrach-Lindström M, Fredrikson M, Östgren CJ, Nystrom FH. In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia*, 2012, 55, 2118-2127.

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2017, str. 734-735, 771-772, 797-907.

Hartman AL, Gasior M, Vining EPG, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*, 2007, 36, 281–292.

Harvey J. Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7, 643–647.

Henderson ST. Ketone bodies as a therapeutic for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 2008, 5, 470–480.

Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, Jones JJ, Costantini LC. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab*, 2009, 6, 73-81.

Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*, 2012, 28, 1016–1021.

Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, Ball GDC, Busse JW, Thorlund K, Guyatt G, Jansen JP, Mills EJ. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*, 2014, 312, 923–933.

Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI. The Role of Muscle Insulin Resistance in the

Pathogenesis of Atherogenic Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with the Metabolic Syndrome. *Annu Rev Nutr*, 2010, 30, 273–290.

Kardiovaskularne bolesti, 2019., [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), pristupljeno 19.8.2019.

Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology*, 2014, 83, 1978–1985.

Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*, 2017, 9, 103-121.

Lambrechts DE, de Kinderen RA, Vles JH, de Louw AA, Aldenkamp AP, Majoie HM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135, 231–239.

Lambrechts DE, Wielders LP, Aldenkamp AP, Kessels FH, de Kinderen RA, Majoie MM. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: Efficacy and tolerability in clinical practice. *Epilepsy Behav*, 2012, 23, 310–314.

Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*, 2000, 105, 46.

Lopez LB, Kritz-Silverstein D, Barrett Connor E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. *J Nutr Health Aging*, 2011, 15, 25–31.

Lund TM, Risa Ø, Sonnewald U, Schousboe A, Waagepetersen HS. Availability of neurotransmitter glutamate is diminished when  $\beta$ -hydroxybutyrate replaces glucose in cultured neurons. *J Neurochem*, 2009, 110, 80–91.

Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev*. 2009, 59, 293-315.

Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*, 2016, 115, 466–479.

Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane database Syst Rev*, 2016, 2, 13-17.

McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*, 2018, 15, 1018–1031.

Metabolički sindrom, 2019., <https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/about-metabolic-syndrome>, pristupljeno 16.8.2019.

Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, Sajoux I, Casanueva FF. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine*, 2016, 54, 681–690.

Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7, 500–506.

Nielsen JV, Joensson EA. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: Stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 months follow-up. *Nutr Metab*, 2008, 5, 43.

Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2006, 166, 285-293.

Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, Yoshida S, Ashida K, Nakamura K, Takahashi T, Kunugi H. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2019, 690, 232–236.

Paoli A. Ketogenic diet for obesity: Friend or foe? *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11, 2092-2107.

Paoli A, Bianco A, Grimaldi KA, Lodi A, Bosco G. Long term successful weight loss with a combination biphasic ketogenic Mediterranean diet and Mediterranean diet maintenance protocol. *Nutrients*, 2013, 5, 5205–5217.

Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a

complex relationship. *Front Psychol*, 2015, 6, 27.

Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67, 789-796.

Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25, 697–704.

Phillips ML, Murtagh DJ, Gilbertson LJ, Asztely FS, Lynch CP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord*, 2018, 33, 1306–1314.

Prehrambena piramida ketogene dijete, 2019., <https://ketodietapp.com/Blog/lCHF/ketogenic-food-pyramid>, pristupljeno 12.8.2019.

Pretilost, 2019., <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, pristupljeno 21.8.2019.

Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137, 4–11.

Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS, Hyde K, Chapman D, Craft S. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging*, 2004, 25, 311–314.

Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015, 10, 3-9.

Sampaio LP de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74, 842–848.

Sandouk Z, Lansang MC. Diabetes with obesity--Is there an ideal diet? *Cleve Clin J Med*, 2017, 84, 4–14.

Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS, Nunes JPL. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*, 2012, 13, 1048–1066.

Saslow LR, Mason AE, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H, Daubenmier J,

Hecht FM, Moskowitz JT. An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*, 2017, 19, 27-32.

Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: A practical guide. *Pract Neurol*, 2016, 16, 208-214.

Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia*, 2007, 48, 801–805.

Sharman MJ, Kraemer WJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, Volek JS. A Ketogenic Diet Favorably Affects Serum Biomarkers for Cardiovascular Disease in Normal-Weight Men. *J Nutr*, 2002, 132, 1879–1885.

Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol*, 2012, 3, 57-68.

Šećerna bolest, 2019., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, pristupljeno 27.8.2019.

Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, Yancy WS, Brinkworth GD. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: A randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102, 780–790.

Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leidecker B, Fitzsimmon G, Dority L, Thompson L, Marchió M, Dudzińska M, Dressler A, Klepper J, Auvin S, Cross JH. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20, 798–809.

Vanitallie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: A feasibility study. *Neurology*, 2005, 64, 728–730.

Veldhorst MAB, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90, 519–526.

Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, Kraemer WJ, Bibus DM,

Fernandez ML, Feinman RD. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*, 2009, 44, 297–309.

Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr*, 2005, 135, 1339–1342.

Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG, Westerterp KR. Dietary protein - its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr*, 2012, 108, 105-112.

Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*, 2019, 11, 7-12.

Wood TR, Hansen R, Sigurosson AF, Jóhannsson GF. The cardiovascular risk reduction benefits of a low-carbohydrate diet outweigh the potential increase in LDL-cholesterol. *Br J Nutr*, 2016, 115, 1126-1128.

Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*, 2005, 2, 34.

Zhang Y, Xu J, Zhang K, Yang W, Li B. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16, 66–70.

## **7. SAŽETAK/SUMMARY**

### **7.1. SAŽETAK**

Vrlo nisko-ugljikohidratna ili ketogena dijeta odavno je potvrđena kao učinkovit terapijski pristup kod epilepsije, zatim postaje široko poznata kao učinkovita metoda liječenja pretilosti, a u posljednjem desetljeću brojna istraživanja su otkrila dokaze o terapijskom potencijalu ketogene dijeta u mnogim drugim patološkim stanjima kao što su: neurološke i neurodegenerativne bolesti, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom i dijabetes. Ovaj rad sažeto prikazuje odabrane učinke ketogene dijeta na ljudsko zdravlje i objašnjava pretpostavljene mehanizme njezinogterapijskog djelovanja. Budući da navedene bolesti imaju kronični i doživotni karakter, bilo koja vrsta prehrane intervencije s dokazanom dobrobiti, koja bi mogla smanjiti ovisnost o farmakološkoj terapiji, poboljšati ishode liječenja i smanjiti nuspojave, trebala bi biti uključena u buduće preporuke za liječenje. Klinička upotreba trebala bi se provoditi prema standardiziranim protokolima i pod stručnim nadzorom. Za sada, razina dokaza o učinkovitosti ketogene dijeta je obećavajuća, ali nedovoljna da bi se mogla uključiti u standardne protokole liječenja pa je trenutna stvarna klinička korist malena. Stoga, važno je poticati buduća istraživanja i rasprave o ulozi različitih obrazaca prehrane, uključujući ketogenu dijetu, u općem zdravlju pojedinca i populacije.

### **7.2. SUMMARY**

Very low-carbohydrate diet or ketogenic diet has long ago been confirmed to be an effective therapeutic approach for epilepsy, then it became widely known as an effective method for treating obesity, and in the last decade, numerous studies revealed the evidence of the therapeutic potential of the ketogenic diet in many other pathological conditions, such as neurological and neurodegenerative diseases, cardiovascular disease, metabolic syndrome and diabetes. This thesis summarizes the selected effects of ketogenic diet on human health and

explains anticipated mechanisms of its therapeutic effects. Since mentioned diseases have a chronic and lifelong character, any type of nutritional intervention with proven benefits, that might reduce dependence on pharmacological therapy, improve treatment outcomes, and reduce side effects, should be included into future treatment recommendation. Clinical use should be conducted according to standardized protocols and under professional supervision. For now, the level of evidence on the efficiency of ketogenic diet is promising, but insufficient for it to be included into standard treatment protocols so the current real clinical benefit is small. Therefore, it is important to encourage further research and debate about the role of different nutrition patterns, including ketogenic diet, on the overall health of the individual and the population.



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za kemiju prehrane  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### UČINCI KETOGENE DIJETE NA POJEDINE ASPEKTE LJUDSKOG ZDRAVLJA

Luka Karamarko

#### SAŽETAK

Vrlo nisko-ugljikohidratna ili ketogena dijeta odavno je potvrđena kao učinkovit terapijski pristup kod epilepsije, zatim postaje široko poznata kao učinkovita metoda liječenja pretilosti, a u posljednjem desetljeću brojna istraživanja su otkrila dokaze o terapijskom potencijalu ketogene dijeta u mnogim drugim patološkim stanjima kao što su: neurološke i neurodegenerativne bolesti, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom i dijabetes. Ovaj rad sažeto prikazuje odabrane učinke ketogene dijeta na ljudsko zdravlje i objašnjava pretpostavljene mehanizme njezinog terapijskog djelovanja. Budući da navedene bolesti imaju kronični i doživotni karakter, bilo koja vrsta prehrane intervencije s dokazanom dobrobiti, koja bi mogla smanjiti ovisnost o farmakološkoj terapiji, poboljšati ishode liječenja i smanjiti nuspojave, trebala bi biti uključena u buduće preporuke za liječenje. Klinička upotreba trebala bi se provoditi prema standardiziranim protokolima i pod stručnim nadzorom. Za sada, razina dokaza o učinkovitosti ketogene dijeta je obećavajuća, ali nedovoljna da bi se mogla uključiti u standardne protokole liječenja pa je trenutna stvarna klinička korist malena. Stoga, važno je poticati buduća istraživanja i rasprave o ulozi različitih obrazaca prehrane, uključujući ketogenu dijetu, u općem zdravlju pojedinca i populacije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranice, 3 grafička prikaza i 81 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Ketogena dijeta, vrlo nisko ugljikohidratna dijeta, ketoza, epilepsija, neurodegenerativne bolesti, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom, pretilost, dijabetes

Mentor: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Marija Grdić Rajković**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Food Chemistry  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### EFFECTS OF KETOGENIC DIET ON SOME ASPECTS OF HUMAN HEALTH

**Luka Karamarko**

#### SUMMARY

Very low-carbohydrate diet or ketogenic diet has long ago been confirmed to be an effective therapeutic approach for epilepsy, then it became widely known as an effective method for treating obesity, and in the last decade, numerous studies revealed the evidence of the therapeutic potential of the ketogenic diet in many other pathological conditions, such as neurological and neurodegenerative diseases, cardiovascular disease, metabolic syndrome and diabetes. This thesis summarizes the selected effects of ketogenic diet on human health and explains anticipated mechanisms of its therapeutic effects. Since mentioned diseases have a chronic and lifelong character, any type of nutritional intervention with proven benefits, that might reduce dependence on pharmacological therapy, improve treatment outcomes, and reduce side effects, should be included into future treatment recommendation. Clinical use should be conducted according to standardized protocols and under professional supervision. For now, the level of evidence on the efficiency of ketogenic diet is promising, but insufficient for it to be included into standard treatment protocols so the current real clinical benefit is small. Therefore, it is important to encourage further research and debate about the role of different nutrition patterns, including ketogenic diet, on the overall health of the individual and the population.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 3 figures, and 81 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** Ketogenic diet, very low carbohydrate diet, ketosis, epilepsy, neurodegenerative disease, obesity, cardiovascular disease, metabolic syndrome, obesity, diabetes

**Mentor:** **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Reviewers:** **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Marija Grdić Rajković, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.

