

Κετογονική δίαιτα και σακχαρώδης διαβήτης

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΒΕΝΕΤΗ¹, ΜΑΡΙΑ Γ. ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΟΠΟΥΛΟΥ^{1,2}, ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΙΝΤΙΡΑΚΗ¹, ΓΕΣΘΗΜΑΝΗ ΜΗΝΤΖΙΩΡΗ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΓΟΥΛΗΣ¹

¹Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

²Μονάδα Ανοσοδιατροφής και Κλινικής Διατροφής, Τμήμα Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ketone Bodies in Diabetes Mellitus: Friend or Foe?¹

Δημοσιεύτηκε στο: *Nutrients* . doi.org/10.3390/nu15204383

Οι κετόνες παράγονται από τα μιτοχόνδρια του ήπατος σε συνθήκες ένδειας γλυκόζης και χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική πηγή ενέργειας. Τελευταία, η κετογονική δίαιτα χρησιμοποιείται ως ιατρική διατροφική θεραπεία για πληθώρα μεταβολικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Η παρούσα ανασκόπηση πραγματεύεται τον ρόλο των κετονών και της κετογονικής διαίτας στο ΣΔ.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Η πιο σοβαρή επιπλοκή του είναι η διαβητική κετοξέωση². Οι κετόνες παράγονται από τα μιτοχόνδρια του ήπατος σε συνθήκες ένδειας γλυκόζης, μέσω του καταβολισμού των λιπαρών οξέων. Περιλαμβάνουν την ακετόνη, το 3-β-υδροξυβουτυρικό και ακετοξικό οξύ³. Η σοβαρή κετοναιμία που προκαλείται από αρρυθμισμό ΣΔ οδηγεί σε επιπλοκές⁴. Αντίθετα, η ήπια κετοναιμία που επιτυγχάνεται μετά από νηστεία φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες. Εξαίτιας αυτών των ευεργετικών επιδράσεων, οι κετόνες έχουν γίνει αντικείμενο έρευνας ως πιθανή παρέμβαση στη θεραπεία μεταβολικών διαταραχών, νευρολογικών και καρδιαγγειακών παθήσεων και καρκίνου⁵.

ΚΕΤΟΓΟΝΙΚΕΣ ΔΙΑΙΤΕΣ

Η κετογονική δίαιτα είναι χαμηλή σε περιεκτικότητα υδατανθράκων και υψηλή σε περιεκτικότητα λίπους⁶. Πρόσφατα, προτάθηκε ως αποτελεσματική ιατρική διατροφική θεραπεία για την παχυσαρκία, καθώς προκαλεί ελάττωση της όρεξης⁷ και της αρτηριακής πίεσης⁸ και έχει ευεργετικές δράσεις στον ύπνο⁹. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της. Ένας άλλος περιορισμός της κετογονικής διαίτας είναι η χαμηλή περιεκτικότητα σε μικροθρεπτικά συστατικά¹⁰. Τέλος, κατά την έναρξή της, πολλά άτομα αναφέρουν συμπτώματα «κετογρίπης», που χαρακτηρίζεται από κόπωση, κεφαλαλγία και δυσκοιλιότητα, τα οποία τείνουν να βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου¹¹.

ΚΕΤΟΓΟΝΙΚΕΣ ΔΙΑΙΤΕΣ ΣΤΟ ΣΔ

Η προτεινόμενη διατροφή για τα άτομα με ΣΔ ήταν μία δίαιτα με άφθονη πρόσληψη υδατανθράκων, επαρκή πρωτεΐνη και χαμηλά λιπαρά. Ωστόσο, το 2019, η Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη δημοσίευσε μία έκθεση¹² σχετικά με την ιατρική διατροφική θεραπεία για ενήλικες με ΣΔ, η οποία άλλαξε τη διαιτητική πρακτική^{13,14}.

Κετογονική δίαιτα στο ΣΔ1

Πριν την ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1920, η μόνη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΣΔ1 ήταν η δίαιτα με πολύ χαμηλή περιεκτικότητα υδατανθράκων, κάτω από 10 g/ημέρα¹⁵. Μετά την εισαγωγή της ινσουλίνης, το τοπίο άλλαξε δραματικά, αλλά η διατροφή παρέμεινε σημαντικός παράγοντας στην αντιμετώπιση της νόσου. Η βέλτιστη θεραπεία για το ΣΔ1 είναι ο συνδυασμός ινσουλίνης με υγιεινή διατροφή, με στόχο τον περιορισμό της κατανάλωσης υδατανθράκων¹⁶. Η κετογονική δίαιτα σε ασθενείς με ΣΔ1 και φαίνεται να συμβάλει στη γλυκαιμική ρύθμιση. Ωστόσο, είναι δύσκολο να επιτευχθεί καλή συμμόρφωση, καθώς οι ασθενείς τείνουν να την εγκαταλείπουν μετά από 1-2 χρόνια εφαρμογής, λόγω δυσανεξίας και δυσκολίας στην επιλογή τροφών¹⁷.

Εκτός από τη συμβολή της διαίτας στη θεραπεία του ΣΔ1, έχει αναφερθεί συμμετοχή της και στην παθογένεση της νόσου. Η φυσιολογική λειτουργία του εντέρου οφείλεται σε μια λεπτή ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας και της ανοσίας του βλεννογόνου του. Όταν αυτή διαταράσσεται, μπορεί να αναπτυχθούν αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο ΣΔ1^{18,19}. Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζεται από τις διατροφικές συνήθειες, αλλά ο τρόπος που αυτό συμβαίνει δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Αποτελεί αντικείμενο μελέτης αν η εφαρμογή κετογονικής διαίτας μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη αυτοανοσίας και να καθυστερήσει την εμφάνιση του ΣΔ1¹⁸.

Κετογονική δίαιτα στο ΣΔ2

Η ιατρική διατροφική θεραπεία αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του ΣΔ2 στοχεύοντας στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στη μείωση του σωματικού βάρους. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Διαβήτη συνιστούν τη μείωση της συνολικής πρόσληψης υδατανθράκων σε ενήλικες με ΣΔ2. Ωστόσο, δεν υπάρχουν συστάσεις για την «ιδανική» αναλογία υδατανθράκων/λίπους¹². Η κετογονική δίαιτα είναι αποτελεσματική στη μείωση του σωματικού βάρους και βελτιώνει τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και το

λιπιδικό προφίλ^{20,21}, με αποτέλεσμα τη μείωση της φαρμακοθεραπείας και σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της^{22,23}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, οι κετόνες εμπλέκονται στη διάγνωση και τη θεραπεία του ΣΔ. Η κετογονική δίαιτα κερδίζει έδαφος στην ιατρική διατροφική θεραπεία και μπορεί να εφαρμοστεί στην αντιμετώπιση του ΣΔ1 και του ΣΔ2. Ενδιαφέροντα δεδομένα εμπλέκουν την κετογονική δίαιτα στην παθογένεση του ΣΔ1 και την πρόληψη της νόσου. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες για να αποσαφηνιστούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της κετογονικής δίαιτας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Veneti, S.; Grammatikopoulou, M.G.; Kintiraki, E.; Mintziori, G.; Goulis, D.G. Ketone Bodies in Diabetes Mellitus: Friend or Foe? *Nutrients* 2023;15,1–22. doi:10.3390/nu15204383
2. Raghavan, S.; Vassy, J.L.; Ho, Y.L.; Song, R.J.; Gagnon, D.R.; Cho, K.; Wilson, P.W.F.; Phillips, L.S. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc* 2019;8. doi:10.1161/JAHA.118.011295
3. Mezhrina, V.; Ebeigbe, O.P.; Vellingkaar, N.; Poe, A.; Sandlers, Y.; Kondratov, R. V. Circadian clock controls rhythms in ketogenesis by interfering with PPAR α transcriptional network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119. doi:10.1073/pnas.2205755119
4. Hall, S.E.H.; Wastney, M.E.; Bolton, T.M.; Braaten, J.T.; Berman, M. Ketone body kinetics in humans: The effects of insulin-dependent diabetes, obesity, and starvation. *J Lipid Res* 1984;25,1184–94. doi:10.1016/s0022-2275(20)34462-x
5. Hwang, C.Y.; Choe, W.; Yoon, K.S.; Ha, J.; Kim, S.S.; Yeo, E.J.; Kang, I. Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. *Nutrients*. 2022;14. doi:10.3390/nu14224932
6. Woodyatt, R.T. Objects and method of diet adjustment in diabetes. *Arch Intern Med* 1921;28,125–41. doi:10.1001/archinte.1921.00100140002001
7. Choi, Y.J.; Jeon, S.M.; Shin, S. Impact of a ketogenic diet on metabolic parameters in patients with obesity or overweight and with or without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2020;12:1–19. doi:10.3390/nu12072005
8. Zhou, C.; Wang, M.; Liang, J.; He, G.; Chen, N. Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19. doi:10.3390/ijerph191610429
9. O'Hearn, L.A. The therapeutic properties of ketogenic diets, slow-wave sleep, and circadian synchrony. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2021;28:503–8. doi:10.1097/MED.0000000000000660
10. O'Neill, B.; Raggi, P. The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis*. 2020;292:119–26. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.021
11. Gardner, C.D.; Vadeloo, M.K.; Petersen, K.S.; Anderson, C.A.M.; Springfield, S.; Van Horn, L.; Khera, A.; Lamendola, C.; Mayo, S.M.; Joseph, J.J. Popular Dietary Patterns: Alignment With American Heart Association 2021 Dietary Guidance: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:1715–30. doi:10.1161/CIR.0000000000001146
12. Evert, A.B.; Dennison, M.; Gardner, C.D.; Timothy Garvey, W.; Karen Lau, K.H.; MacLeod, J.; Mitri, J.; Pereira, R.F.; Rawlings, K.; Robinson, S.; et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42:731–54. doi:10.2337/dci19-0014
13. Snorgaard, O.; Poulsen, G.M.; Andersen, H.K.; Astrup, A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5. doi:10.1136/bmjdr-2016-000354
14. Van Zuuren, E.J.; Fedorowicz, Z.; Kuijpers, T.; Pijl, H. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: A systematic review including GRADE assessments. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018;108:300–31. doi:10.1093/ajcn/nqy096
15. Banting, W. Letter on corpulence, addressed to the public. 1869. *Obes Res* 1993;1:153–63. doi:10.1002/j.1550-8528.1993.tb00605.x
16. Bolla, A.M.; Caretto, A.; Laurenzi, A.; Scavini, M.; Piemonti, L. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2019;11. doi:10.3390/nu11050962
17. Dressler, A.; Reithofer, E.; Trimmel-Schwahofer, P.; Klebermasz, K.; Prayer, D.; Kasprian, G.; Rami, B.; Schober, E.; Feucht, M. Type 1

diabetes and epilepsy: Efficacy and safety of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2010;51,1086–9. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02543.x

18.

Petta, I.; Fraussen, J.; Somers, V.; Kleinewietfeld, M. Interrelation of diet, gut microbiome, and autoantibody production. *Front. Immunol.* 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.00439

19.

Vaarala, O.; Atkinson, M.A.; Neu, J. The 'perfect storm' for type 1 diabetes: The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008;57:2555–62. doi:10.2337/db08-0331

20.

Yuan, X.; Wang, J.; Yang, S.; Gao, M.; Cao, L.; Li, X.; Hong, D.; Tian, S.; Sun, C. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Diabetes*. 2020;10. doi:10.1038/s41387-020-00142-z

21.

Tinguely, D.; Gross, J.; Kosinski, C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr. Diab. Rep.* 2021;21. doi:10.1007/s11892-021-01399-z

22.

Cox, N.; Gibas, S.; Salisbury, M.; Gomer, J.; Gibas, K. Ketogenic diets potentially reverse Type II diabetes and ameliorate clinical depression: A case study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2019;13,1475–9. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.055

23.

Dynka, D.; Kowalcze, K.; Ambrozkiwicz, F.; Paziewska, A. Effect of the Ketogenic Diet on the Prophylaxis and Treatment of Diabetes Mellitus: A Review of the Meta-Analyses and Clinical Trials. *Nutrients*. 2023;15. doi:10.3390/nu15030500