



ROLA DIETY W LECZENIU CHORÓB NEURODEGENERACYJNYCH

Oktawia Lipiec, Zuzanna Setkowicz (Kraków)

Streszczenie

W ostatnich latach diety i terapie metaboliczne są często wprowadzane do leczenia chorób o podłożu neurologicznym, takich jak epilepsja, migrena, uszkodzenia mózgu, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, autyzm, zaburzenia snu, stwardnienie zanikowe boczne, stwardnienie rozsiane, ból, depresja, a nawet choroby nowotworowe. Przyczyną częstszego korzystania z różnych diet w przypadku leczenia tych zaburzeń lub choćby łagodzenia ich objawów jest zarówno brak skuteczności leczenia farmakologicznego, jak i rosnąca chęć stosowania metod bardziej „naturalnych”. Ponadto uważa się, że w celu terapeutycznym normalnie funkcjonujące ścieżki neurometaboliczne mogą być zmieniane przez odpowiednio dobraną dietę. Najbardziej znanym przykładem skuteczności terapeutycznej diety w odniesieniu do schorzenia o podłożu neurologicznym są efekty diety ketogenicznej u pacjentów cierpiących na epilepsję lekooporną. Chociaż do tej pory nie poznano dokładnego mechanizmu działania tej diety, pewne jest, że polega on na zmianie metabolizmu energetycznego komórki. Jej zastosowanie w odpowiednim stadium choroby i pod nadzorem lekarza ma mniejsze negatywne skutki uboczne niż powszechnie stosowane leki czy inne substancje lecznicze.

Abstract

In recent years, dietary and metabolic therapies are often applied for treatment of neurological disorders such as epilepsy, migraine, Alzheimer's and Parkinson's diseases, autism, sleep disturbances, amyotrophic lateral sclerosis, pain, depression, and even cancers and brain damages. The reason for more frequent use of different diets against so many disorders or, at least, to ameliorate their symptoms, is both low efficacy of pharmacological treatments and increasing trends for more natural remedies. It is further believed that, for therapeutic purposes, normally functioning neurometabolic paths can be altered by a properly selected diet. The most commonly known example of effectiveness of this natural therapeutic strategy in relation to neurological disorders are effects of ketogenic diet on patients suffering from refractory epilepsy. Although the exact mechanism of action of this diet remains unknown, it is certain that it modifies the cellular energy metabolism. Its application in the appropriate stage of the disease and under medical supervision has less negative side effects than any of the commonly used pharmaceuticals.

Prawidłowy sposób odżywiania jest jednym z podstawowych czynników wpływających na jakość i długość życia. Chyba nikogo nie trzeba przekonywać, że zbilansowana dieta, czyli taka, która dostarcza w odpowiednich ilościach wszystkich niezbędnych składników pokarmowych, ma podstawowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Spożycie węglowodanów powinno dostarczać 55–75% energii, tłuszczu około 20–35%, a w przypadku białka powinno to być 10–14% [1].

Tłuszcz pokarmowy spełnia w organizmie człowieka wiele różnych funkcji. Nie tylko stanowi źródło energii dla tkanek i narządów (jest główną formą jej

zapasu), ale jest również materiałem budulcowym dla komórek. Tłuszcz podskórny chroni przed nadmierną utratą ciepła, a okołonarządowy stabilizuje położenie narządów wewnątrz ciała. Tłuszcz pokarmowy jest również nośnikiem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) oraz dostarcza organizmowi niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych potrzebnych do odpowiedniego funkcjonowania serca i układu odpornościowego oraz poprawy zdolności umysłowych.

Występuje on niemalże we wszystkich spożywanych przez człowieka rodzajach żywności [1]. Ten składnik pokarmowy jest również bardzo ważny dla

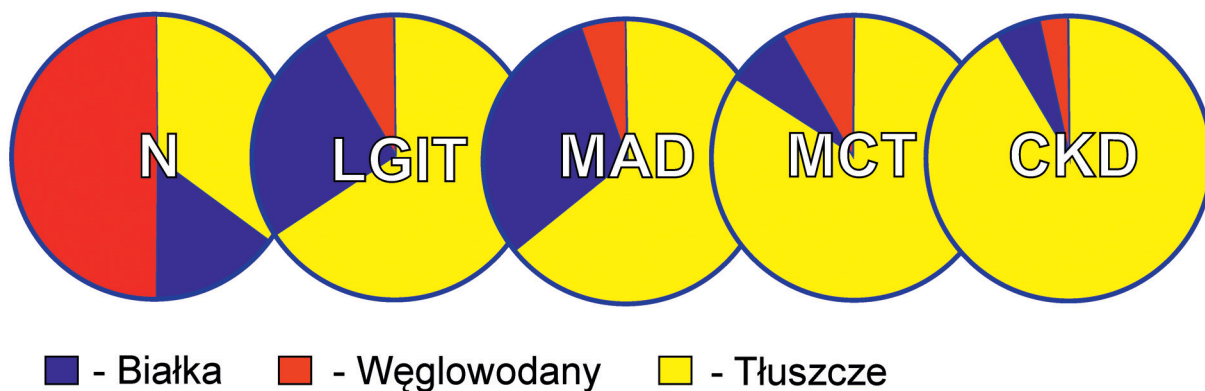
układu nerwowego. Ogólną zawartość kwasów tłuszczowych w ośrodkowym oraz obwodowym układzie nerwowym szacuje się na ponad 60%. Aksony większości komórek nerwowych otoczone są osłonkami mielinowymi, ale mają też własne błony, które zbudowane są głównie z tłuszczu. Jakość osłonek mielinowych oraz błon wewnętrznych i zewnętrznych neuronu wpływa na przekaźnictwo neuronalne oraz szybkość transmisji synaptycznej. Nieprawidłowo zbudowane lub uszkodzone osłonki mielinowe spowalniają lub nawet uniemożliwiają komunikacje pomiędzy komórkami nerwowymi [2].

Temat leczenia dietą jest znany od początku istnienia ludzkości. W starożytnej Grecji interesował również Arystotelesa, a przede wszystkim „ojca medycyny” – Hipokratesa. Ten żyjący w I wieku p.n.e. lekarz zalecał leczenie np. epilepsji poprzez głodówkę. Teraz wiemy już, że prowadzi ono do wielu korzystnych zmian biochemicznych w organizmie, gdyż komórki, po zużyciu w procesie produkcji energii rezerwy węglowodanów, zaczynają jako substrat wykorzystywać tłuszcze [1][3].

Jednocześnie zdawano sobie sprawę, że do prawidłowego funkcjonowania organizmu konieczna jest dieta zróżnicowana, zatem głodówka nie mogła być stosowana długotrwale, ponieważ prowadziłaby do wyniszczenia organizmu. W roku 1921 dr Wilder zaproponował specjalny rodzaj diety – dietę ketogeniczną, która miała naśladować zmiany biochemiczne powodowane głodówką, jednocześnie dostarczając niezbędnej ilości składników odżywczych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania oraz wzrostu. Głównym składnikiem pokarmowym dostarczanym w tej diecie z pożywieniem miały być tłuszcze.

przyjemny smak potraw, które w dodatku musiały być przygotowane według pracochłonnej receptury, a zwłaszcza po pojawieniu się nowych leków przeciwpadaczkowych zainteresowanie dietą ketogeniczną zaczęło maleć. Po raz kolejny zwrócono na nią uwagę po emisji przez jedną z amerykańskich sieci telewizyjnych programu o dwuletnim chłopcu o imieniu Charlie, cierpiącym na trudną do wyleczenia padaczkę. Chłopiec trafił do szpitala, gdzie zajął się nim między innymi dietetyk. Po wprowadzeniu u chłopca diety ketogenicznej udało się u niego wyeliminować napady padaczkowe. Aby dać możliwość poznania diety szerszemu gronu rodziców dzieci cierpiących na lekooporną padaczkę, ojciec chłopca założył Charlie Foundation, której zadaniem miała być akcja edukacyjna oraz promowanie diety ketogenicznej. Od tego czasu ponownie zaczęto prowadzić badania nad jej skutecznością leczniczą. Obecnie jest stosowana jako metoda leczenia epilepsji w wielu krajach. Zainteresowanie dietą ketogeniczną zwiększają doniesienia na temat jej możliwego działania neuroprotektynowego, czyli ochronnego względem komórek nerwowych między innymi w chorobie Alzheimera, Parkinsona czy w leczeniu nowotworów.

Można wyróżnić kilka wersji diety ketogenicznej: klasyczną, dietę MCT, zmodyfikowaną dietę Atkinsa oraz dietę LGIT. W przypadku klasycznej diety ketogenicznej, 90% kalorii dostarczanych organizmowi z pożywieniem pochodzi z tłuszczów, 7% z białka oraz 3% z węglowodanów. Jest to najbardziej restrykcyjny rodzaj diety ketogenicznej. Zmniejszenie ilości dostarczanych organizmowi węglowodanów skutkuje redukcją ich wykorzystania. W tej sytuacji organizm zużywa kwasy tłuszczowe, z których w wątrobie



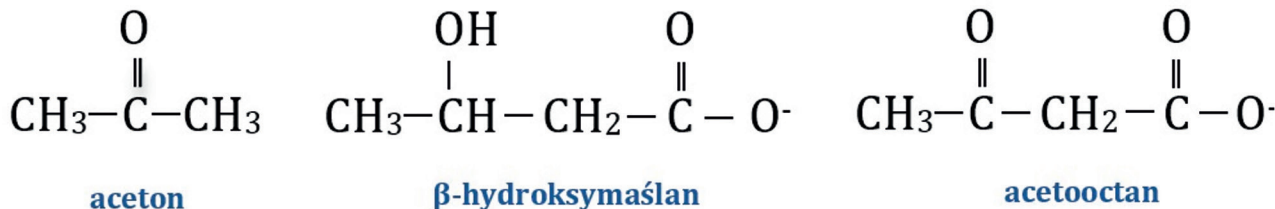
Ryc. 1. Procentowa zawartość poszczególnych składników odżywczych w wybranych rodzajach diety ketogenicznej. N - dieta normalna, LGIT - dieta o niskim indeksie glikemicznym, MAD - zmodyfikowana dieta Atkinsa, MCT - dieta oparta o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, CKD - klasyczna dieta ketogeniczna. (Setkowicz za Duke Children's Hospital & Health Center 2017).

Od tego czasu dieta ketogeniczna była z powodzeniem stosowana jako niefarmakologiczna metoda leczenia epilepsji. Niestety, ze względu na niezbyt

produkowane są ciała ketonowe, wśród których możemy wyróżnić acetoocetan, β -hydroksymaślan oraz aceton. Mimo że większość ciał ketonowych

obecnych w organizmie produkuje wątroba, nie jest ona w stanie zużyć ich w procesie produkcji energii z powodu braku niezbędnego do tego enzymu, który szczególnie licznie występuje w mózgu, sercu oraz nerkach. Stan, w którym występuje zwiększona produkcja ciał ketonowych nazywamy ketozą, wtedy stężenie ciał ketonowych we krwi wzrasta nawet do około 8 mmol/l, podczas gdy w normalnych warunkach nie przekracza ono 0,3 mmol/l. Dieta MCT oparta o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, pozwala na spożywanie większej ilości węglowodanów niż dieta klasyczna, co wpływa na poprawę smaku spożywanych potraw. Kolejną wersją diety ketogenicznej jest zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD). Nie ogranicza ona ilości spożywanych kalorii, białka czy też płynów. Ostatnim z dotychczas zaproponowanych wariantów jest dieta o niskim indeksie glikemicznym (LGIT) (Ryc. 1). Dieta ta, zaproponowana w 2005 roku, jest mniej restrykcyjna od jej pozostałych wariantów, pozwala bowiem na spożywanie wszystkich produktów, których indeks glikemiczny nie przekracza 50. Skuteczność diety MCT oraz LGIT w przypadku leczenia epilepsji jest podobna do skuteczności klasycznej diety ketogenicznej CKD [3].

i RT-PCR udowodniono, iż dieta ketogeniczna silnie zmienia ekspresję 42 genów związanych z białkami metabolizmu energetycznego oraz ścieżek transdukcji sygnałów wewnątrzkomórkowych, powodując między innymi wzrost ekspresji podjednostki D syntazy ATP oraz spadek kinazy białkowej C (PKC) [6]. W istocie mnogość badań wskazuje na szczególnie dużą rolę diety ketogenicznej w poprawie funkcjonowania mitochondriów, wiążącej się z działaniem antyoksydacyjnym oraz zwiększeniem dostępności energii w komórkach [7]. Dieta stymuluje również biogenezę mitochondriów, co także przekłada się na zwiększoną ekspresję genów mitochondrialnych, kodujących enzymy biorące udział w oddychaniu komórkowym, w konsekwencji zwiększając zasobność mózgu w ATP [8]. Co istotne, wpływa również na zwiększenie ekspresji tzw. „białek rozprzegających”, co potwierdzono dzięki badaniom na komórkach formacji hipokampa myszy [9]. Białka rozprzegające wpływają na obniżenie mitochondrialnego potencjału błonowego, którego wysoki poziom skutkuje produkcją wolnych rodników tlenowych. Sugeruje się również, że omawiana dieta może wpływać na obniżenie pobudliwości komórek poprzez hamowanie transmisji glutamatergicznej i nasilenie GABA-ergicznej.



Ryc. 2. Wzory chemiczne ciał ketonowych. (Lipiec 2017).

Do tej pory opisano kilkanaście mechanizmów działania diety ketogenicznej, jednakże wraz z przyrostem wiedzy na ten temat rośnie także liczba możliwych hipotez. Najczęściej jednak wskazuje się na istotną rolę podwyższonego poziomu ciał ketonowych we krwi, a zwłaszcza β -hydroksymaślanu i acetoctanu.

O bezpośrednim przeciwdrgawkowym działaniu ciał ketonowych mogłaby świadczyć chociażby większa efektywność diety u dzieci niż u dorosłych, co tłumaczone jest zależnym od wieku spadkiem ekspresji transporterów kwasów monokarboksylowych, ułatwiających przechodzenie ketonów przez barierę krew-mózg [4]. W roku 2015 dowiedziono, że ciała ketonowe działają na megakanały odpowiadające za zmianę przepuszczalności błon mitochondrialnych [5]. Dzięki badaniom z zastosowaniem mikromacierzy, potwierdzonych technikami Northern-blot

Kolejnym efektem działania diety ketogenicznej jest przeciwdziałanie apoptozie. Nie wiadomo jednak, który dokładnie z opisanych mechanizmów przyczynia się do korzystnego działania diety ketogenicznej w przypadku chorób neurodegeneracyjnych.

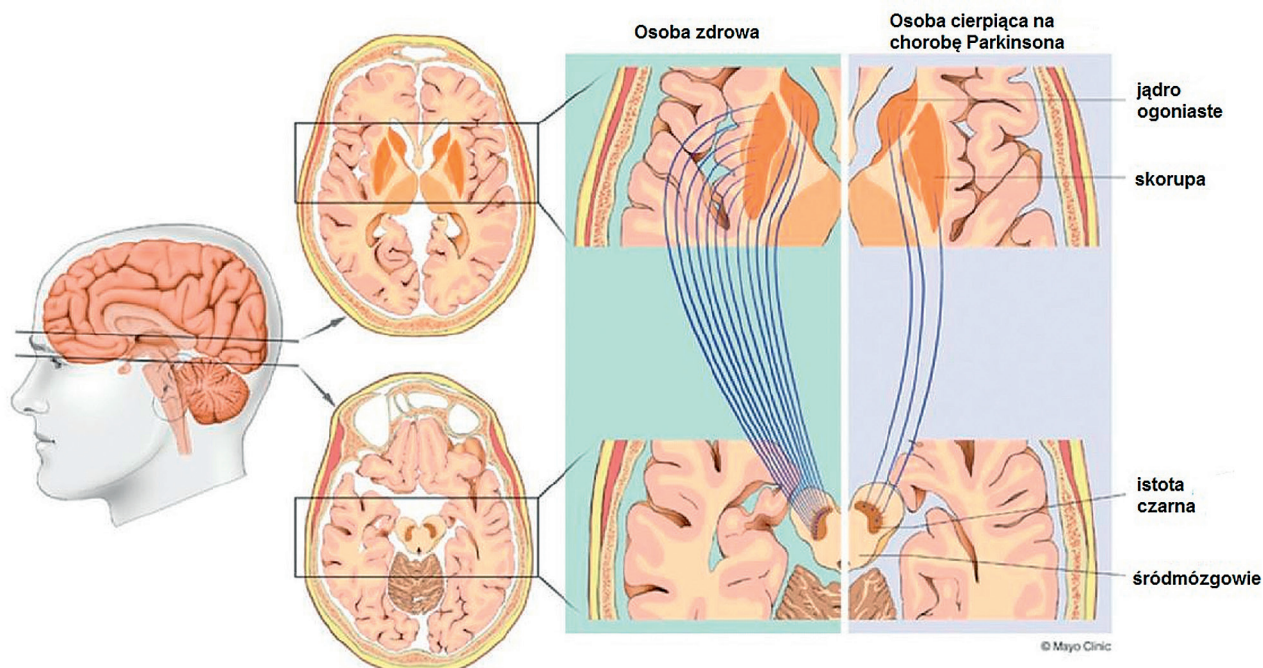
Najczęściej o diecie ketogenicznej wspominamy w kontekście epilepsji. Epilepsję definiuje się jako chorobę charakteryzującą się powtarzającymi się, nadmiernymi, nagłymi i/lub synchronicznymi wyładowaniami komórek nerwowych, które prowadzą do zaburzeń świadomości, upośledzenia funkcji umysłowych i zaburzeń ruchu czy czucia [10]. Choroba ta dotyka około 1% populacji ludzkiej, oznacza to, że na całym świecie napady padaczkowe występują u około 50 milionów ludzi [11]. Najczęściej wymienia się 3 kategorie przyczyn choroby: uwarunkowania genetyczne, strukturalne/metaboliczne oraz przyczyny nieznane. Przeważnie jednak mamy do czynienia z padaczkami o przyczynie nieznanej, nie

można wtedy zdiagnozować przyczyny choroby przy pomocy żadnej z dostępnych metod. [12].

Przez lata stosowania diety ketogenicznej zaobserwowano jej skuteczność w przypadkach padaczki lekoopornej, katastroficznych skurczów niemowlęcych czy syndromu Lennox-Gastauta [13]. Skuteczność ta przejawiała się zmniejszeniem aktywności drgawkowej średnio o 50%. Ponadto zaobserwowano, że dieta ketogeniczna stosowana u dzieci chorych na padaczkę daje długoterminowe efekty lecznicze [14]. Podobne zmiany odnotowano u nastolatków i dorosłych [15]. Wyniki badań klinicznych potwierdzono używając modeli zwierzęcych. Dieta ketogeniczna podwyższa próg występowania drgawek wywołanych poprzez kindling ciała migdałowatego lub przez podanie antagonistów GABA czy pentyletetrazolu [16]. W modelu drgawek wywołanych podaniem kwasu kainowego dieta ketogeniczna zmniejsza liczbę osobników reagujących drgawkami oraz natężenie drgawek [17]. Zaobserwowano też protekcyjne działanie diety ketogenicznej w modelu maksymalnego elektroszoku [18]. Ponadto zaobserwowano skuteczność diety ketogenicznej w modelu drgawek wywołanych poprzez inhalację fluorothylem u szczurów oraz drgawek audiogenicznych u myszy [19].

Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii oraz Poradnia Neurologiczna i Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Trudno zrozumieć dlaczego, pomimo licznych dowodów na jej skuteczność, lekarze tak rzadko decydują się na zastąpienie klasycznego sposobu leczenia padaczki dietą ketogeniczną.

Choroba Parkinsona jest drugą, po chorobie Alzheimera, co do częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną na świecie [20]. Choroba ta dotyka 1% ludzi powyżej 60 roku życia oraz 4% ludzi po 80 roku życia [3]. Charakteryzuje ją głównie degeneracja neuronów dopaminowych w części mózgu zwanej istotą czarną (Ryc. 3), co prowadzi do poważnych zaburzeń ruchowych. Do tej pory nie wynaleziono skutecznej metody leczenia tej choroby. Wyniki badań prowadzonych na zwierzęcych modelach choroby oraz liniach komórkowych z zastosowaniem diety ketogenicznej lub bezpośrednio ciał ketonowych są obiecujące [21][22][23][24]. W 2005 roku przeprowadzono pierwsze badanie kliniczne dotyczące skuteczności leczniczej diety ketogenicznej w przypadku choroby Parkinsona. Badanie to obejmowało pacjentów, którzy podjęli próbę zastosowania diety ketogenicznej w codziennym życiu przez okres 28 dni. Po



Ryc. 3. Lokalizacja istoty czarnej w mózgu człowieka (Broski i wsp.2014).

Chociaż dieta ketogeniczna na świecie jest znana i stosowana od ponad 80 lat, w Polsce po raz pierwszy została zastosowana dopiero w 2000 roku przez dr Marię Zubiel w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Nie zyskała jednak zbyt dużej popularności. Jej stosowania podjęły się jeszcze tylko dwie inne placówki: Oddział Neurologii Dziecięcej

tym czasie na podstawie specjalnej skali oceny stopnia zaawansowania choroby, stwierdzono redukcję objawów choroby średnio o 43,4% [25].

Prowadzone są również badania dotyczące możliwości zastosowania diety ketogenicznej w przypadku nowotworów. Komórki nowotworowe, nawet w warunkach dostępności tlenu, wytwarzają energię

w procesie glikolizy, który normalne komórki przeprowadzają jedynie w warunkach beztlenowych. Glikoliza ma mniejszą wydajność niż fosforylacja oksydacyjna, gdyż w warunkach tlenowych wytwarza zdecydowanie mniej energii z jednego mola glukozy [26]. Z tego wynika, że komórki nowotworowe wykazują zwiększony wychwyt i metabolizm glukozy niż komórki zdrowe, są więc niejako bardziej od niej zależne. Jedną z hipotez stawianych w tego rodzaju badaniach zakłada, że ograniczenie spożycia węglowodanów w diecie spowoduje zaburzenia metabolizmu komórek nowotworowych, prowadzące do zahamowania ich proliferacji oraz śmierci. Pierwsze badanie kliniczne dotyczące skuteczności leczniczej diety ketogenicznej w przypadku nowotworów mózgu zostało przeprowadzone w 1995 roku. Obejmowało dwoje dzieci ze zdiagnozowanymi nowotworami mózgu w zaawansowanym stadium. Po 8 tygodniach stosowania diety ketogenicznej przy pomocy badania PET (pozytonowa tomografia emisyjna) stwierdzono spadek metabolizmu glukozy w komórkach guza w obydwu przypadkach [27]. Również badania na zwierzęcych modelach oraz liniach komórkowych wskazują na potencjalną skuteczność diety w przypadku nowotworów [28][29]. Obecnie w amerykańskiej bazie badań klinicznych (clinicaltrials.gov) można znaleźć 8 zarejestrowanych badań dotyczących stosowania diety ketogenicznej w leczeniu nowotworów mózgu.

Bardzo ciekawe są też doniesienia na temat potencjalnej skuteczności diety ketogenicznej w walce z migreną. Jest to o tyle ważny temat, że migrena jest rodzajem bólu głowy, który prowadzi do przejściowej niesprawności psychofizycznej, utrudnia wykonywanie codziennych obowiązków, naukę czy pracę [30].

Jest więc konieczne opracowanie efektywnej metody leczenia tej dolegliwości. W 2014 roku włoska grupa badaczy opublikowała wyniki badania omawiające grupę 96 kobiet cierpiących na migrenę, spośród których 45 przeszło na dietę ketogeniczną. Po 4 tygodniach stosowania tej diety zaobserwowano spadek średniej częstotliwości bólu głowy z 5,11 na miesiąc do 0,91. Po przejściu na standardową dietę niskokaloryczną bóle głowy zaczęły pojawiać się częściej, jednak nie tak często jak przed przystąpieniem do badania [31].

Stosowanie diety wysokotłuszczowej może wiązać się z różnymi niepożądanymi objawami, dlatego też powinna być stosowana pod ścisłą kontrolą lekarza, aby zminimalizować ryzyko ich wystąpienia. Bardzo ważna jest również rola dietetyka, który wylicza dokładny skład diety indywidualnie dla każdego przypadku, w zależności od wieku, masy ciała czy lezonego schorzenia oraz pomaga w ułożeniu prawidłowego jadłospisu. Dieta ta powinna być stosowana tylko w uzasadnionych przypadkach oraz przy braku przeciwwskazań medycznych. Jedynie rygorystyczne przestrzeganie diety zapewnia jej skuteczność leczniczą [32][33].

Biorąc pod uwagę przytoczone przykłady stosowania diety ketogenicznej do leczenia chorób neurodegeneracyjnych (zarówno w badaniach klinicznych jak i pracach doświadczalnych), kluczowym wydaje się zastosowanie diety w odpowiednim stadium choroby (czasie trwania choroby), tak by możliwe było przeorganizowanie metabolizmu komórkowego z użycia do czynności życiowych glukozy na korzyść wspomagających przeżycie komórek nerwowych ciał ketonowych.

Bibliografia

1. Gawęcki J, Ziemiański Ś. 2012 Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu, Gawęcki Jan, Wydawnictwo Naukowe PWN
2. Wilczyńska A. 2012 Kwasy tłuszczowe w diecie człowieka a jego funkcjonowanie poznawcze i emocjonalne. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 7, 1: 35–42
3. Lipiec O. 2016 Dieta ketogeniczna w leczeniu choroby Parkinsona
4. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. 2016 Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med.* (1)
5. Kim DY, Simeone KA, Simeone TA, Pandya JD, Wilke JC, Ahn Y, Geddes JW., Sullivan PG, Rho JM. 2015 Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. *Ann Neurol.* 78(1):77–87
6. Noh HS, Lee HP, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Rho JM, Choi WS. 2004 A cDNA microarray analysis of gene expression profiles in rat hippocampus following a ketogenic diet. *Brain Res Mol Brain Res* 129(1–2):80–7.
7. Maalouf MA, Rho JM, Mattson MP. 2009 The Neuroprotective Properties of Calorie Restriction, the Ketogenic Diet and Ketone Bodies. *Brain Res Rev* 59(2):293–315.
8. Rho JM (2017). How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett.* 637, 4–10.

9. Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. 2004 The Ketogenic Diet Increases Mitochondrial Uncoupling Protein Levels and Activity. *Ann Neurol* 55(4):576–580
10. Bowman J, Dudek FE, Spitz M. 2001 Epilepsy, *Encyclopedia of Life Science*
11. Mukhopadhyay HK, Kandar CC, Das SK, Ghosh L, Gupta BK. 2012 Epilepsy and its Management: A Review, *Journal Of PharmaSciTech* 1(2):20–26
12. Rejdak K. Padaczka. 2012 Tom I pod redakcją Andrzeja Szczudlika, Joanny Jędrzejczak, Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej. Wydawnictwo: Termedia Wydawnictwa Medyczne; Poznań wyd.1
13. Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A. 2007 Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 48(1):82–8.
14. Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Vining EP, Rubenstein JE, Pyzik PL, Hemingway C. 2006 The outcome of children with intractable seizures: a 3- to 6-year follow-up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. *Epilepsia* 47(2):425
15. Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. 2006 The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.*68(2):145–80.
16. Bough KJ, Gudi K, Han FT, Rathod AH, Eagles DA. 2002 An anticonvulsant profile of the ketogenic diet in the rat. *Epilepsy Res* 50 (3):313–325.
17. Xu XP, Sun RP, Jin RF. 2006 Effect of ketogenic diet on hippocampus mossy fiber sprouting and GluR5 expression in kainic acid induced rat model. *Chin Med J (Engl)* 2119(22):1925–1929.
18. Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC 3rd, Burnham WM. 2003 Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol* 54:219–26.
19. Rho JM1, Anderson GD, Donevan SD, White HS. 2002 Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in l-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia*. 43:358–61.
20. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos, Mandel J. 2011 Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 6:S1–S58
21. Tieu K, Perier C, Caspersen C, Teismann P, Wu DC, Yan SD, Naini A, Vila M, Jackson-Lewis V, Ramasamy R, Przedborski S. 2003 D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation* 112: 892–901
22. Yang X, Cheng B. 2010 Neuroprotective and anti-inflammatory activities of ketogenic diet on MPTP-induced neurotoxicity. *Journal of Molecular Neuroscience* 42(2):145–53
23. Cheng B, Yang X, Hou Z, Lin X, Meng H, Li Z, Liu S. 2007 D-β-hydroxybutyrate inhibits the apoptosis of PC12 cells induced by 6-OHDA in relation to up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax mRNA. *Anatomic Neuroscience: Basic and Clinical* 134: 38-44
24. Cheng B, Yang X, An L, Gao B, Liu X, Liu S. 2009 Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Research* 1286:25–31
25. Vanitalie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. 2005 Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology* 64: 728–30
26. Malenda A, Nowis D. 2013 Znaczenie metabolizmu glukozy w diagnostyce oraz terapii nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego. *Hematologia* tom 4, nr 3, 227–238
27. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. 1995 Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr* 14(2):202–8.
28. Maurer GD, Brucker DP, Bähr O, Harter PN, Hattingen E, Walenta S, Mueller-Klieser W, Steinbach JP, Rieger J. 2011 Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer*. 2011 Jul 26;11:315
29. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, Scheck AC. 2012 The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma. *PLoS One* 7(5): e36197
30. Łukasik M, Owecki MK, Kozubski W. 2012 Leczenie doraźne i profilaktyka napadów migreny. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 7, 1: 7–18
31. Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Di Lenola D, Siracusano A, Rossi P, Pierelli F. 2015 Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol* Jan;22(1):170–7
32. Nazarewicz R. 2007 Konsekwencje stosowania wysokotłuszczowych diet ketogenicznych. *Bromat. Chem. Toksykol.* – XL 4, str. 371 – 374
33. Halczuk I, Belniak E, Halczuk P, Mitosek-Szewczyk K, Tynecka-Turowska M, Rejdak K. 2016 Dieta ketogeniczna – niefarmakologiczna metoda leczenia padaczki lekoopornej u dzieci. *Dobrostan a rozwój i zdrowie dzieci i młodzieży*, Wydawnictwo Naukowe NeuroCentrum s. 115–124