

Dieta ketogenna w terapii zaburzenia afektywnego dwubiegunowego – opis przypadku i przegląd literatury przedmiotu

Ketogenic diet in therapy of bipolar affective disorder – case report and literature review

Ireneusz Chmiel

Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Evita” w Nowej Rudzie;
gabinet dietetyczny „Zdrowa Caloria Dietetyka Kliniczna” w Kłodzku

Summary

Bipolar affective disorder is a chronic mental disorder, characterized by mood swings alternating between depression and manic or hypomanic episodes. Unfortunately, in some patients pharmacological treatment is not effective, and a certain group of patients shows treatment resistance. Therefore, other treatment methods are sought after, including a change in diet. The most promising is the ketogenic diet. In the presented case study of a male patient, thanks to the introduction of the ketogenic diet, full remission of the disease was achieved, doses of lamotrigine were reduced and quetiapine was completely discontinued. Previously, neither lamotrigine monotherapy nor combined treatment with quetiapine achieved euthymia. The effects of the diet may be related to, among others, the influence on ionic channels and increase in blood acidity (similar to the use of mood stabilizers), increase in gamma-aminobutyric acid (GABA) concentration, modulation of GABA_A receptors, effects on the concentration of catecholamines, blocking of AMPA receptors by medium-chain fatty acids, with significant share of omega-3 fatty acids, reduction in insulin levels, and changes in the gut microbiota. The ketogenic diet influences glutamate metabolism and nerve cell metabolism, which uses ketone bodies as energy sources. Ketosis can also stimulate biogenesis of mitochondria, improve brain metabolism, act as a neuroprotective factor, as well as increase glutathione synthesis and reduce oxidative stress. Due to the limited size of the present study, literature review includes selected papers published in the last two decades in the PubMed and Google Scholar scientific literature databases, in English and Polish, with the following key words: ketogenic diet, bipolar affective disorder, depression, schizophrenia.

Słowa kluczowe: dieta ketogenna, choroba afektywna dwubiegunowa, szybka zmiana faz

Key words: ketogenic diet, bipolar affective disorder, rapid cycling

Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest zaburzeniem psychicznym charakteryzującym się okresowym występowaniem epizodów maniakalnych lub hipomaniakalnych i depresyjnych [1]. Występowanie ChAD w populacji szacuje się na 1,5–2,4% [2], a ze względu na przewlekły charakter choroby istnieje wysokie ryzyko nawrotów [3]. W zależności od wielu czynników, m.in. od stadium choroby, farmakoterapia nie zawsze prowadzi do uzyskania eutymii, a u części pacjentów występuje oporność na leczenie farmakologiczne [4]. W związku z tym coraz częściej porusza się w tym kontekście tematykę zmiany stylu życia, w tym głównie diety, aktywności fizycznej i snu. Jednym z najbardziej obiecujących modeli żywienia, mających silny wpływ na układ nerwowy, jest dieta ketogenna. Jest to niskowęglowodanowy, wysokotłuszczowy oraz normobiałkowy system odżywiania, który powoduje zwiększoną syntezę ciał ketonowych (acetonu, acetoctanu, β -hydroksymaślanu), prowadząc do ketozy. Dieta ketogenna ma solidnie udokumentowane działanie przeciwpadaczkowe [5, 6], a ze względu na jej wpływ na OUN (ośrodkowy układ nerwowy) wykorzystywana jest również w innych chorobach neurodegeneracyjnych, m.in. chorobie Alzheimera, Parkinsona, stwardnieniu rozsianym [7, 8]. Z racji jej plejotropowych właściwości coraz więcej prac naukowych sugeruje potencjalne wykorzystanie diety ketogennej także w psychiatrii. Istnieją pewne przesłanki wskazujące na jej działanie antydepresyjne [9, 10] i przeciwpsychotyczne [11, 12]. W chorobie afektywnej dwubiegunowej może stabilizować nastrój m.in. przez wpływ na transmisję glutaminianu i kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), na stężenia monoamin, czynność i biogenezę mitochondriów, neurotrofiny, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i stanów zapalnych [13].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie korzyści dobrze zaplanowanej interwencji żywieniowej w chorobie afektywnej dwubiegunowej, a także przegląd piśmiennictwa związanego z dietoterapią ketogenną w zaburzeniach afektywnych, głównie ChAD.

Prezentacja przypadku

Mężczyzna urodzony w 1992 roku, z wykształceniem wyższym, aktywny zawodowo (praca biurowa), w szczęśliwym związku małżeńskim. Bez chorób współistniejących i uzależnień. W wywiadzie obciążenie rodzinne chorobami psychicznymi (w tym ChAD i depresja): ojciec, wuj, dziadek. Pierwsze symptomy chorobowe zaobserwowano w szkole średniej, w wieku 18 lat. Po raz pierwszy pojawił się lęk przed przestrzenią i tłumem (agorafobia), a następnie objawy hipomaniakalne: podwyższenie nastroju, gadatliwość, wesołkowatość. Momentem, który ujawnił chorobę, był wyjazd za granicę w celu podjęcia pracy. W zmienionym środowisku zaczęły się łagodne stany depresyjne, występujące co kilka dni i trwające od 2 do 4 dni. Z perspektywy czasu pacjent wspomina, że miał również krótkie okresy (1–2 dni) znacznie podwyższonego nastroju. Mężczyzna nie doświadczał epizodów maniakalnych. Wyżej wymienione objawy występowały coraz częściej i trwały dłużej – depresja od kilkunastu do kilkudziesięciu dni. Pacjent ze względu na dominujące depresje zaczął szukać pomocy.

W latach 2010–2012 był konsultowany przez dwóch psychologów, dwóch lekarzy psychiatrów oraz lekarza neurologa, jednak nie postawiono mu w tym czasie diagnozy choroby dwubiegunowej. Podczas ostatniej konsultacji u lekarza psychiatry otrzymał lek z grupy SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) – citalopram (Citabax) w dawce 20 mg/dobę, po którym jednak zgłaszał pogorszenie samopoczucia. Lek nie przyniósł poprawy w stabilizacji nastroju oraz wywoływał działania niepożądane, głównie zaburzenia koncentracji, apatię, senność i lęk. Leczenie trwało 3 miesiące, po czym pacjent zdecydował o przerwaniu farmakoterapii.

Diagnoza i leczenie

Rozpoznanie choroby afektywnej dwubiegunowej z ultraszybką zmianą faz postawiono w grudniu 2012 roku. Psychiatra przeprowadził szczegółowy wywiad, wypytał o obciążenia chorobowe w rodzinie oraz zastosował kwestionariusz zaburzeń nastroju. Wprowadzono następujące leczenie:

1. Lamotrygina (Lamitrin), styczeń 2013 – marzec 2013: dawka 100 mg/dobę. Brak poprawy po trzech miesiącach.
2. Lamotrygina (Lamitrin), kwiecień 2013 – czerwiec 2013: zwiększenie dawki do 200 mg/dobę. Pacjent pomimo zwiększania dawki lamotryginy nadal miał utrzymujące się objawy depresji.
3. Leczenie skojarzone: lamotrygina (Lamitrin) i kwetiapina (Bonogren), lipiec 2013 –grudzień 2013: dawki obydwu leków po 200 mg/dobę. Poprawa nastroju, jednak pacjent nadal zgłaszał stany depresyjne.
4. Leczenie skojarzone (zwiększenie dawek): lamotrygina (Lamitrin) i kwetiapina (Bonogren), styczeń 2014 – grudzień 2016: dawki odpowiednio po 300 mg/dobę. Istotna poprawa nastroju, jednak brak pełnej remisji. Pacjent nadal skarżył się na stany depresyjne, ale o mniejszym nasileniu.

Po wprowadzeniu terapii skojarzonej nastąpiła poprawa, nigdy nie osiągnięto wszakże całkowitej remisji. Pacjent nadal doświadczał depresji trwających od kilku do kilkunastu dni, niemniej miały one charakter zdecydowanie łagodniejszy. Leczenie farmakologiczne trwało przez 4 lata (2013–2016), przynosząc istotne korzyści w stabilizowaniu nastroju. Niestety leki nie spowodowały całkowitej poprawy, wykazywały szereg działań niepożądanych, w szczególności permanentną senność, zmęczenie i brak energii oraz problemy z koncentracją, co w rezultacie nadal obniżało jakość życia pacjenta. Brak definitywnej poprawy oraz działanie uboczne leków kierowały pacjenta do poszukiwania sposobów i ewentualnych zmian, które pozwolą uzyskać stan pełnej remisji.

Dietoterapia

Pacjent, szukając informacji na temat swojej choroby w Internecie, trafił na artykuł dotyczący diety ketogenicznej. Zaciekawiony tym rozwiązaniem rozpoczął samodzielnie eliminację produktów wysokowęglowodanowych. Następnie odbył konsultację z die-

tetykiem w celu poprawnego wprowadzanie założeń diety. Interwencję dietetyczną zasadniczo można podzielić na trzy etapy.

Od listopada 2016 roku mężczyzna rozpoczął żywienie niskowęglowodanowe i wysokotłuszczowe, trwające rok. Wyjściowe BMI wynosiło 22,6, wyniki zleconych badań laboratoryjnych były w normie (morfologia, lipidogram, glukoza, próby wątrobowe, kreatynina, kwas moczowy). Zarekomendowano wprowadzenie aktywności fizycznej (wpływ ruchu na nastrój), ale pacjent nie zastosował się do tych zaleceń, tłumacząc się brakiem czasu. System odżywiania polegał na eliminowaniu produktów o wysokiej zawartości węglowodanów, przede wszystkim zbóż, źródeł skrobi (ziemniaki, strączki), a także zasobnych w cukry proste owoców (banany, winogrona, jabłka, gruszki etc.), żywności przetworzonej, słodyczy, słonych przekąsek. Produktami dominującymi w jadłospisie były jaja, tłuste ryby (śledź, sardynka, makrela, łosoś), tłusty nabiał (sery pleśniowe, żółte, twarogowe), mięsa, a także warzywa (głównie zielone i czerwone), dolewane oleje roślinne (oliwa z oliwek, olej lniany, olej z awokado, olej MCT, olej kokosowy), zwierzęce (masło, smalec), oliwki, orzechy, pestki, nasiona i niewielkie ilości owoców niskowęglowodanowych (truskawki, maliny, jagody, porzeczki, brzoskwinie). Dominującym substratem energetycznym był tłuszcz, natomiast dieta miała charakter śródziemnomorski (istotny udział kwasów tłuszczowych jedno – i wielonienasyconych). W trakcie tych działań stężenie β -hydroksymaślanu oscylowało w granicach 0,3–0,5 mmol/l. Nastąpiły poprawa i stabilizacja nastroju, zwiększenie energii w ciągu dnia, lepsza regeneracja nocna (sen), polepszenie funkcji poznawczych i koncentracji, eliminacja lęków. Depresje były krótsze (1–4 dni), o zdecydowanie łagodniejszym przebiegu. Okresy całkowitej remisji objawów wydłużyły się od tygodnia do kilkunastu dni. Brak występowania hipomanii. Zmniejszono dawki leków do 200 mg lamotryginy i 200 mg kwetiapiny na dobę. W obrazie klinicznym brak istotnej zmiany masy ciała (BMI w zakresie 22,6–23,4), kontrolne wyniki badań laboratoryjnych przedstawione przez pacjenta w zakresach referencyjnych (morfologia, lipidogram, glukoza, próby wątrobowe, kreatynina, kwas moczowy).

W grudniu 2017 roku zdecydowano o wprowadzeniu ścisłej diety ketogennej (<30 g węglowodanów), opartej na tych samych produktach, z dokładnym wyliczeniem makroskładników pokarmowych oraz energii przez wykwalifikowanego dietetyka. Wartość energetyczna diety wynosiła 2500 kcal, zawartość białka 15%, tłuszczu 80% oraz węglowodanów 5%. Jadłospis pacjenta charakteryzował się dużą zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (EPA – eikozapentaenowy; DHA – dokozaheksaenowy; ALA – alfa-linolenowy), MCT (*Medium Chain Triglicerydes*), kwasu omega-6 (GLA – kwas gamma-linolenowy). Dieta nie została zmieniona pod względem jakościowym, jednak wprowadzono usystematyzowane proporcje względem substratów energetycznych i budulcowych. Stężenie β -hydroksymaślanu we krwi utrzymywało się na poziomie od 1,5 do 3 mmol/litr, co wskazuje na stan ketozy. Po tej interwencji dietetycznej nastąpiło spektakularne polepszenie samopoczucia pacjenta: zwiększenie energii w ciągu dnia, progresja funkcji kognitywnych, poprawa jakości snu oraz usprawnienie koncentracji i brak lęków. Okresy remisji trwały jeszcze dłużej: 2–4 tygodnie, przerywane łagodną, krótką depresją trwającą 1–2 dni, bez hipomanii. Ponownie zdecydowano o zmniejszeniu dawek leków: do 100 mg lamotryginy

i 100 mg kwetiapiny na dobę. W trakcie tej interwencji nie nastąpiła istotna zmiana masy ciała (BMI 22,6–23,4), monitorowane wyniki badań laboratoryjnych pozostawały w zakresach norm. Paradoksalnie wystąpiła poprawa parametrów lipidowych (głównie podwyższenie HDL oraz zmniejszenie trójglicerydów).

Z początkiem listopada 2018 roku wprowadzono ostatnią modyfikację planu żywieniowego: zastosowanie diety ketogennej wraz z cyklicznym, jednodniowym postem wprowadzanym co 7–10 dni w celu zwiększenia intensywności (tzw. głębokości) stanu ketozy. W diecie została podwyższona wartość energetyczna ze względu na deficyt spowodowany brakiem jedzenia w jednym dniu, z kolei udział procentowy makroskładników pozostawał niezmienny. W dzień postu mężczyzna przyjmował jedynie płyny (woda, herbata zielona, herbata czarna). Stężenie β -hydroksymaślanu niezmiennie wskazywało na ketozę, z podwyższeniem w dni postu do maksymalnie 5 mmol/litr. Wszystkie dotychczasowe efekty związane z funkcjami poznawczymi, stabilizacją nastroju, poziomem energii pozostawały niezmienione. Przełomem okazały się całkowity brak występowania depresji, które towarzyszyły pacjentowi od 8 lat, wejście w stan całkowitej remisji oraz wyłączenie z farmakoterapii kwetiapiny. Pacjent obecnie pozostaje przy dawce 100 mg lamotryginy, bez żadnych objawów chorobowych – depresji oraz hipomanii. Warto wspomnieć, że lamotrygina w monoterapii nie przynosiła oczekiwanych efektów, nawet w większych dawkach (300 mg/dobę). Na wizytach kontrolnych nie zaobserwowano istotnej zmiany masy ciała (BMI 22,6–23,4), a kontrolne wyniki zaleconych badań laboratoryjnych pozostawały w zakresach referencyjnych (morfologia, lipidogram, glukoza, próby wątrobowe, kreatynina, kwas moczowy). W 2019 roku wykonano również badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, które nie wykazało żadnych patologii.

Na podstawie opisanego procesu można przypuszczać, że nie tylko stan ketozy, ale również jej stopień intensywności (tzw. głębokość), może determinować działanie stabilizujące nastrój. W tym aspekcie interesującym narzędziem monitorującym skuteczność terapii dietą ketogenną może być współczynnik GKI (*Glucose Ketone Index*), wskazujący relację między stężeniem glukozy i β -hydroksymaślanu [14].

Dietoterapia odegrała istotną rolę w uzyskaniu remisji choroby przez pacjenta. Po wprowadzeniu diety ketogennej nastrój mężczyzny uległ diametralnej zmianie, a poprawa wystąpiła na każdym poziomie funkcjonowania. Interwencja żywieniowa prowadzona była pod kontrolą dietetyka klinicznego i lekarza psychiatry.

Dyskusja

Zastosowanie modeli niskowęglowodanowych nie ogranicza się wyłącznie do terapii padaczkowych. Dieta ketogenna znalazła zastosowanie również w leczeniu innych jednostek chorobowych takich jak otyłość, cukrzyca, zespół policystycznych jajników (PCOS), insulinooporność, trądzik, choroby neurodegeneracyjne [15–17].

Na podstawie zaprezentowanego przypadku należy zasignalizować, że sposób odżywiania może odgrywać ważną rolę również w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Dieta ketogenna wydaje się być najbardziej obiecująca, ponieważ silnie wpływa na zamianę pracy układu nerwowego, co prezentuje dostępna literatura

[18]. Liczne badania potwierdzają jej wysoką skuteczność w leczeniu padaczki, której etiopatogeneza cechuje się pewnym podobieństwem z zaburzeniami afektywnymi [15, 19]. Wiele chorób psychicznych łączy się z hipometabolizmem glukozy, zakłóceniami równowagi neuroprzebieżników, stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym. Istnieją dowody na to, że dieta ketogeniczna może mieć korzystny wpływ na wyżej wymienione biopatologie [20, 21]. Przedkliniczne badania oraz serie opisanych przypadków sugerują, że opisywany model żywienia wykazuje działanie antydepresyjne i stabilizujące nastrój [13]. Dieta ketogeniczna charakteryzuje się największą skutecznością w połączeniu z farmakoterapią, szczególnie w leczeniu opornej depresji. Stosowanie diety w epizodzie ciężkiej depresji prowadzi do poprawy objawów somatycznych i psychicznych [22]. Przeglądając się mechanizmom działania leków przeciwpadaczkowych, które efektywnie wykorzystuje się również w leczeniu ChAD, można zaobserwować wiele podobieństw, porównując je z działaniem diety ketogenicznej [23]. W tabeli przedstawiono obszary aktywności leków przeciwpadaczkowych oraz diety ketogenicznej.

Tabela. Mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych w ChAD na podstawie M. Jarema z modyfikacjami [24] oraz diety ketogenicznej [6, 25–28]

Mechanizm działania	Blokada kanału sodowego	Blokada kanału wapniowego	Modulacja receptorów GABA _A	Wzrost poziomu GABA	Blokada receptorów AMPA
Dieta ketogeniczna	+	+	+	+	+ kwasy tłuszczowe MCT
Lamotrygina	+	+			
Okskarbazepina	+	+			
Karbamazepina	+	+			
Kwas walproinowy	+	+		+	
Topiramát	+	+	+	+	+
Zonisamid	+	+	+		

„+” – obszar aktywności

Dostępna literatura przedmiotu prezentuje ograniczoną liczbę badań dotyczących wykorzystania diety ketogenicznej w chorobach psychicznych. Murphy i wsp. [29], nawiązując do poprawy koncentracji i funkcji poznawczych u dzieci chorych na padaczkę, wskazują na właściwości stabilizujące nastrój diety ketogenicznej. W przeprowadzonym badaniu na szczurach, wykorzystując test Porsolta, zaobserwowano, że osobniki karmione w sposób wysokotłuszczowy i niskowęglowodanowy wykazywały mniejszą podatność na negatywne nastroje, podobnie jak szczury przyjmujące antydepresanty. Konkluzja badaczy podkreśla potencjalne właściwości antydepresyjne diety ketogenicznej [29]. Ekstrapolując to badanie na opisany przypadek mężczyzny, można sformułować podobne wnioski, ponieważ u pacjenta ustąpiła permanentna depresja. Według Sussman i wsp. [30] dieta ketogeniczna zastosowana w okresie prenatalnym

u myszy wpływa na neuroanatomiczną strukturę mózgu potomstwa (zwiększenie objętości mózdzku, redukcja podwzgórza i ciała modzelowatego), zmniejszając potencjał depresyjny i lękowy. Interesujące wydaje się badanie przeprowadzone przez Prins i Matsumoto [31], w którym badacze wykazali wpływ diety ketogenicznej na odbudowę strukturalną mózgu oraz jego funkcjonalność u pacjentów z uszkodzeniami mózgu i rdzenia kręgowego. Oddziaływanie diety ketogenicznej na intelekt przedstawiono na modelach myszy z syndromem Kabuki. Autorzy badania sugerują, że wpływ diety na modyfikacje epigenetyczne, przez podwyższenie poziomu β -hydroksymaślanu, może być strategią leczenia niepełnosprawności intelektualnej oraz powiązanych zaburzeń [32]. Z tego względu przedstawione działanie może zostać wykorzystane u chorych z depresją, zaburzeniami afektywnymi, schizofrenią. Pacjenci z rozpoznaniem ChAD to zwykle osoby twórcze, kreatywne, często wyjątkowo utalentowane w dziedzinach artystycznych, naukowych lub biznesowych, jednak podczas epizodów chorobowych (depresja, mania) obserwuje się u nich dysfunkcje poznawcze (intelektualne) [33–36]. Dietoterapia ketogeniczna może poprawiać funkcjonowanie pacjentów w tym aspekcie. Badania przeprowadzone przez IJff i wsp. [37] na dzieciach i nastolatkach z epilepsją wykazały zdecydowanie niższy poziom zachowań lękowych i zaburzeń nastroju po zastosowaniu diety ketogenicznej. Grupa ta została oceniona jako bardziej produktywna, przechodząc również lepiej testy funkcji kognitywnych. Poprawę zachowania, zdolności społecznych oraz umiejętności uczenia się zanotowano również w badaniach u osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu [38, 39]. Rozwój neurobehawioralny oraz zmiany w zapisie EEG proporcjonalne do poprawy objawów klinicznych przedstawiono w badaniu Zhu i wsp. [40] na 42 dzieciach z lekooporną padaczką, u których stosowano dietę ketogeniczną. Według Włodarczyk i wsp. [11] dieta ketogeniczna może poprawiać funkcjonowanie i łagodzić symptomy choroby pacjentów ze schizofrenią przez wzrost syntezy GABA. Autorzy wskazują, że takie podejście dietetyczne zapobiega również nadmiernemu przyrostowi masy ciała, co często jest obserwowane przy wprowadzaniu niektórych leków. Krauter i wsp. [41] po raz pierwszy zademonstrowali wykorzystanie diety ketogenicznej na zwierzęcym modelu schizofrenii. W badaniach wykazano normalizację zachowań patologicznych u myszy karmionych w sposób niskowęglowodanowy i wysokotłuszczowy. Autorzy wnioskują, że patofizjologia schizofrenii związana jest z nieprawidłową neurotransmisją glutaminianu, zmniejszeniem GABA oraz poważnymi zaburzeniami metabolizmu glukozy. Dieta ketogeniczna wpływa na każdy z omawianych elementów, stąd może wywierać korzystne działanie w normalizacji procesów patofizjologicznych w schizofrenii. Przeprowadzone badania demonstrowają, że dieta ketogeniczna może stanowić nowe, bezpieczne i efektywne postępowanie w schizofrenii [41]. Według Yudkoff i wsp. [42] ketoza zmniejsza stężenie głównego neuroprzekaźnika pobudzającego – glutaminianu, pozwalając na bardziej efektywną konwersję glutaminy do GABA, czyli kluczowego neurotransmitera hamującego. Badania przeprowadzone na myszach żywionych dietą ketogeniczną wskazują na istotną zmianę poziomów amin katecholowych – dopaminy, norepinefryny i serotoniny. Aktywność układu dopaminergicznego, mierzona przez stosunek metabolitów dopaminy do zawartości dopaminy, była istotnie wyższa w regionach kory ruchowej i somatosensorycznej u zwierząt karmionych dietą ketogeniczną w porównaniu z tymi

samymi obszarami mózgu myszy pozostających na standardowej diecie. Rezultaty tych badań sygnalizują aktywność diety ketogennej względem mezo-kortykalnego systemu dopaminergicznego [43]. Kraft i Westman [44] opisują przypadek kobiety ze zdiagnozowaną schizofrenią, u której wprowadzenie diety ketogennej spowodowało nagłe ustąpienie objawów chorobowych, m.in. halucynacji, przesłuchów. Podobne wnioski przedstawiają Jaramillo i wsp. [45], którzy zaobserwowali pozytywny efekt stosowania diety ketogennej u pacjentów ze schizofrenią – poprawę w symptomatologii odnotowano po 14 dniach stosowania diety. Ciekawe wydają się również badania na szczurach, którym podawano egzogennie ciała ketonowe. Suplementacja powodowała wzrost stężenia β -hydroksymaślanu we krwi oraz redukowała zachowania lękowe [46].

Choroba afektywna dwubiegunowa oraz schizofrenia związane są z zaburzeniami metabolizmu energetycznego. Badacze coraz częściej wskazują na dysfunkcję mitochondriów, manifestującą się na poziomie oddychania komórkowego, zmian morfologicznych w mitochondriach, wzrostu polimorfizmów oraz mutacji mitochondrialnego DNA, obniżeniu poziomu jądrowych cząsteczek mRNA i białek zaangażowanych w oddychanie mitochondrialne, zmniejszeniu wysokoenergetycznych związków fosforowych i spadku pH w mózgu [47]. Domeną mitochondriów jest produkcja ATP, jednak są one również zaangażowane w kontrolowanie apoptozy, homeostazę wapnia oraz detoksyfikację reaktywnych form tlenu (ROS). W związku z tym oczywiście można przypuszczać, że ich dysfunkcja będzie związana z różnymi chorobami [48]. Badanie Hasan-Olive'a i wsp. [49] wykazało zwiększenie biogenezy oraz bioenergetyki mitochondriów poprzez oś PGC1 α –SIRT3–UCP2 u myszy karmionych dietą ketogenną. Badania Sullivana i wsp. [50] sugerują, że dieta ketogenna zmniejsza produkcję wolnych rodników za pomocą aktywacji mitochondrialnych termogenin (UCP). Z kolei Bough i wsp. [51] wskazują na polepszenie metabolizmu mózgowego, a także stymulację biogenezy mitochondriów. Zaprezentowano to na modelach szczurów, które żywione dietą ketogenną, miały zdecydowanie większą liczbę mitochondriów w hipokampie w porównaniu z grupą kontrolną. W innym badaniu na zwierzętach Bough [52] wykazał wzrost gęstości mitochondriów o 46% w tkankach osobników karmionych dietą ketogenną w porównaniu z grupą kontrolną. Większość mitochondriów znajdowała się w miejscach zaangażowanych w procesy neuronalne (np. dendryty, aksony). Zaobserwowano również, że 39 z 42 genów kodujących białka mitochondrialne uległo zwiększeniu po wprowadzeniu ketogennej diety. Zwiększenie liczby mitochondriów u myszy karmionych ketogennie zaobserwowali również Nysten i wsp. [53]. Według hipotezy Campbellów [23] dysfunkcja mitochondriów odgrywa przyczynową rolę w ChAD poprzez zaburzenia kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej i/lub mitochondrialnych białek nośnikowych, które przenoszą wewnątrzkomórkowy pirogronian. Ketony, omijając ten szlak metaboliczny, stanowią alternatywny substrat dla fosforylacji oksydacyjnej. Ketoza zmniejsza stany zapalne, dlatego zjawisko to z powodzeniem wykorzystuje się w chorobach metabolicznych [54]. Literatura przedmiotu coraz częściej wskazuje na udział stanów zapalnych również w patogenezie ChAD [55]. Wśród chorujących na omawiane zaburzenia obserwuje się pewną dysharmonię układu immunologicznego, definiowaną jako brak równowagi między cytokinami pro – i przeciwzapalnymi. Stan zapalny

w ChAD związany jest przede wszystkim ze wzrostem stężenia interleukin: IL-2, IL-4, IL-6 oraz TNF- α (*Tumor Necrosis Factor α*), CRP (*C Reactive Protein*), składników dopełniacza C3 i C4, a także immunologicznej odpowiedzi komórkowej [56]. Brietzke i Kapczinski [57] wskazują na istotny wzrost TNF- α zarówno w epizodzie manii, jak i depresji oraz jego normalizację podczas leczenia. Lit – pionierski i skuteczny lek wykorzystywany w leczeniu ChAD – wykazuje silne działanie przeciwzapalne, co może świadczyć o dużym znaczeniu owych procesów w patogenezie zaburzeń nastroju, ale również wpływać na jego większą efektywność farmakologiczną [58]. Według badań Maaloufa i wsp. [59] ciała ketonowe (β -hydroksymasłan, acetoctan) zmniejszają produkcję wolnych rodników indukowanych glutaminianem przez zwiększenie stosunku NAD⁺/NADH i wzmocnienie oddychania mitochondrialnego w neuronach kory nowej mózgu. Jarrett i wsp. [60] potwierdzają potencjał antyoksydacyjny diety ketogennej, co jest związane m.in. ze zwiększeniem mitochondrialnego GSH (glutationu). Szczury będące w stanie ketozy indukowanej dietą (pomiar β -hydroksymasłanu we krwi) wykazywały dwukrotny wzrost mitochondrialnego GSH w hipokampie w porównaniu z grupą kontrolną. Rezultaty badania dowodzą, że dieta ketogenna, podnosząc syntezę GSH, wzmacnia potencjał antyoksydacyjny oraz ochronę mtDNA przed uszkodzeniami aktywowanymi przez wolne rodniki [60]. Antyoksydacyjne właściwości diety ketogennej wykazano w badaniu Greco i wsp. [61] na samicach szczurów z poważnymi uszkodzeniami mózgu. Autorzy badania podkreślają, że alternatywne źródło energii, jakim są ciała ketonowe, przez właściwości przeciwutleniające zapobiega zaburzeniom mitochondrialnym, w których pośredniczy stres oksydacyjny.

Dobrze opisanym w literaturze przedmiotu czynnikiem wpływającym na pracę mózgu są wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3. Mają one potwierdzone działanie zmniejszające negatywne skutki choroby afektywnej, na co wskazują liczne badania i metaanalizy. Badacze podkreślają poprawę w szczególności podczas fazy depresyjnej [62, 63]. Skuteczność kwasów omega-3 można tłumaczyć ich silnym działaniem przeciwzapalnym i neuroplastycznym [64]. Co więcej, są one kluczowym substratem w syntezie serotoniny i dopaminy, dlatego ich działanie poprawiające nastrój może być związane z tym mechanizmem [65]. Wspomina się również, że kwasy omega-3 wpływają na modyfikację sygnalizacji białek G, a to z kolei przekłada się na reakcje neurotransmiterów [66]. Warto podkreślić, że tłuszcze – w zależności od rodzaju – charakteryzują się zawartością innych substancji działających przeciwzapalnie i antyoksydacyjnie. Najważniejsze przeciwutleniacze to alfa-tokoferol, beta-karoten, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E, K), koenzym Q-10, fosfolipidy, a także sprzężony kwas linolowy i kwas alfa-liponowy (ALA). Ze względu na ich lipofilny charakter są lepiej absorbowane i wykorzystywane przez organizm w porównaniu z antyoksydantami hydrofilnymi [67]. Wszystkie z wymienionych działań diety ketogennej mogą okazać się pomocne w leczeniu zaburzeń nastroju, w tym w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Istnieje również kilka innych powodów, dla których dieta ketogenna może znaleźć zastosowanie jako stabilizator nastroju w ChAD. Należy zwrócić uwagę, że niektóre farmakologiczne działania przeciwdrgawkowe mogą poprawiać obraz kliniczny w zaburzeniach nastroju, a dieta ketogenna jest jedną z metod leczenia epilepsji. Wśród

pacjentów z depresją lub manią obserwuje się hipometabolizm mózgowy, a dieta ketogenna wpływa korzystnie na profil energii w mózgu. Warto pamiętać, że zmiany zewnątrzkomórkowe zachodzące podczas stanu ketozy będą zmniejszać wewnątrzkomórkowe stężenia sodu – wspólną właściwość wszystkich skutecznych stabilizatorów nastroju [68]. Dieta ketogenna wpływa również na skład mikrobioty jelitowej, która może odgrywać pewną rolę w stabilizacji nastroju. Według Olson i wsp. [69] mechanizm przeciwpadaczkowy diety związany jest m.in. z kolonizacją gatunków *Akkermansia* i *Parabacteroides*, które pośredniczą w działaniu protekcyjnym. Nowe spojrzenie na to zagadnienie prezentują Heischmann i wsp. [70], którzy sugerują, że działanie diety ketogennej może mieć związek ze szlakiem metabolicznym tryptofanu. Badania na szczurach wykazały, że gryzonie będące na diecie ketogennej, jak również z restrykcjami kalorycznymi, miały obniżone wartości kinureny w osoczu i hipokampie w porównaniu z grupą kontrolną. Przesłanką potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania diety ketogennej jest analiza, jaką przeprowadzili badacze z Uniwersytetu Cambridge, którzy przeszledzieli internetowe wpisy i komentarze dotyczące stosowania diety w chorobie afektywnej dwubiegunowej: 141 wpisów (85,5%) wyrażało pozytywny wpływ diety ketogennej na stabilizację nastroju [71]. Phelps i wsp. [72] opisują dwa przypadki kobiet z ChAD typu II, które doświadczyły stabilizacji nastroju dzięki utrzymaniu stanu ketozy przez okres odpowiednio 2 i 3 lat. Efekty związane ze stosowaniem diety przewyższyły konwencjonalne leczenie farmakologiczne (podobnie jak w opisywanym przypadku mężczyzny), a poprawa była wyraźnie związana ze stanem ketozy. Obydwie kobiety nie sygnalizowały żadnych negatywnych skutków. Autorzy badania zaznaczają, że dieta ketogenna stanowi potencjalną opcję dla stabilizacji nastroju w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II. Popierają również hipotezę, że acydoza krwi może stabilizować nastrój przez zmniejszenie wewnątrzkomórkowego sodu i wapnia [72]. Efektywne działanie stabilizujące diety ketogennej w chorobie dwubiegunowej opisują Saraga i wsp. [73] na przykładzie kobiety z ChAD typu I. Po wprowadzeniu diety ketogennej ustąpiły chroniczne depresje, lęk, objawy maniakalne. Odstawiono również leki przeciwpsychotyczne (sertyndol).

Niestety mimo długiej historii jej stosowania w neurologii rola diety ketogennej w zaburzeniach psychicznych nie jest jasna. Dotychczasowe przesłanki naukowe mają znaczne ograniczenia, dlatego potrzeba dalszych badań w celu zweryfikowania wpływu diety ketogennej na różne zaburzenia psychiczne [74]. Należy jednak uznać, że ze względu na swoje potencjalne plejotropowe działanie stanowi ona obiecującą perspektywę w badaniach nad zaburzeniami nastroju, zwłaszcza w przypadkach oporności na leczenie [13].

Bezpieczeństwo stosowania diety ketogennej

Na przestrzeni ostatnich lat poglądy naukowców względem diet niskowęglowodanowych i wysokotłuszczowych znacząco się zmieniły. Dawniej uważano, że tłuszcze i cholesterol pokarmowy są niekwestionowaną przyczyną chorób układu sercowo-naczyniowego, z kolei aktualne badania coraz częściej podają w wątpliwość obowiązujące niegdyś paradygmaty.

Analiza przeprowadzona przez Haltona i wsp. [75] na 82 202 kobietach nie wykazała związku między wysokim spożyciem tłuszczu a chorobą wieńcową serca, zauważono jednak zwiększone ryzyko u osób na diecie o wyższym ładunku glikemicznym. Podobne wnioski przedstawiono w dużym badaniu kohortowym PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*), przeprowadzonym w 18 krajach o różnym rozwoju cywilizacyjnym, gdzie poddano analizie dietę 135 335 osób między 35. a 70. rokiem życia przez średnio 7,4 lat. Nie zaobserwowano związku między wysokim spożyciem tłuszczu a zwiększoną śmiertelnością, w tym również z powodów sercowo-naczyniowych. Większa śmiertelność dotyczyła natomiast osób, których dieta była bardziej zasobna w węglowodany. Wnioski z tej publikacji akcentują potrzebę rozważenia obecnych zaleceń dietetycznych [76]. Kontrowersje w świetle nauk medycznych wzbudzają kwasy tłuszczowe nasycone, obwiniane głównie o choroby układu sercowo-naczyniowego. Po wnikliwej analizie aktualnej literatury przedmiotu okazuje się jednak, że badania prowadzone na dużych grupach populacyjnych (metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania kohortowe i kliniczne) w dużej części nie wykazują związku między spożyciem owych kwasów tłuszczowych a zagrożeniami kardiologicznymi. Metaanaliza badań kohortowych opublikowana w 2019 roku w *Lipids Health and Disease* nie przynosi dowodów na istnienie związku między całkowitym spożyciem tłuszczów, w tym kwasów tłuszczowych nasyconych, jednonienasyconych i wielonienasyconych, a ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych. Istotny jest wszakże fakt, że zaobserwowano taką zależność między spożyciem kwasów tłuszczowych o konfiguracji trans [77]. Z kolei inna metaanaliza [78] wskazuje, że wysokie spożycie kwasów tłuszczowych nasyconych wśród populacji japońskiej zmniejsza ryzyko krwotoku śródmózgowego i udaru niedokrwiennego, niemniej nie dowiedziono takiej korelacji wśród innych badanych subgroup. Według metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych przeprowadzonej przez Hamleya [79] zastąpienie nasyconych kwasów tłuszczowych w większości wielonienasyconymi kwasami omega-6 nie redukuje ryzyka incydentów choroby wieńcowej serca, śmiertelności z nią związanej oraz śmiertelności całkowitej. Według tego autora rekomendacje wcześniejszych badań, w których podkreślano korzyści płynące z takiego zabiegu dietetycznego, wynikały z nieodpowiedniego włączania prób do analiz naukowych [79]. Następną metaanalizę – obejmującą 15 badań prospektywnych z udziałem 476 569 osób – wskazuje na związek między wyższym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych a zmniejszonym ryzykiem udaru mózgu oraz śmierci z tego powodu [80]. Średnio – i długoterminowe efekty stosowania diety ketogenicznej były obserwowane w badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Cicero i wsp. [81] na grupie 377 pacjentów. Wnioski z tego eksperymentu pozostają w zgodzie z wcześniej cytowaną literaturą. Badacze wykazali poprawę parametrów związanych z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, takich jak pomiary antropometryczne, ciśnienie krwi, poziomy lipidów, metabolizm glukozy. Ponadto uczestnicy badania byli obserwowani przez 12 miesięcy i wszystkie uzyskane korzyści zdrowotne nadal się utrzymywały [81].

Przegląd systematyczny i metaanaliza badań obserwacyjnych przeprowadzone przez de Souza i wsp. [82] nie wykazują związku między spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych a zwiększonym ryzykiem śmiertelności, występowania chorób

układu sercowo-naczyniowego, choroby niedokrwiennej serca, udaru niedokrwiennego czy cukrzycy typu II, wskazując jednocześnie na różnorodność i pewne ograniczenia metodologiczne owych obserwacji. Badacze apelują jednak o wnikliwą analizę skutków zdrowotnych zamiany m.in. tłuszczów nasyconych innymi alternatywnymi makroskładnikami, ponieważ przekłada się to docelowo na rekomendacje dietetyczne. Inna metaanaliza [83], uwzględniająca 7150 uczestników, nie dostarcza dowodów na korzystny wpływ diety o zmniejszonej lub zmodyfikowanej zawartości tłuszczu we wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Zamiana nasyconych kwasów tłuszczowych wielonienasyconymi nie była związana ze zmniejszeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Interesujące wnioski przedstawia metaanaliza Siri-Tarino i wsp. [84], włączająca 347 747 pacjentów, w której znalazły się argumenty za brakiem związku między spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej serca lub innych chorób związanych z układem krwionośnym [84].

Istnieje również model śródziemnomorski diety ketogennej, oparty na oliwie, rybach i zielonych warzywach. Taki wariant poprawia glikemię, markery kardiologiczne oraz może być wykorzystywany w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby [85, 86]. Omawiana interwencja żywieniowa może zostać bezpośrednio wykorzystana również wśród pacjentów z ChAD, gdyż według badań Łojko i wsp. [87, 88] ponad połowa owych chorujących prezentuje zaburzenia metabolizmu glukozy. Ponadto obserwuje się u tych pacjentów podwyższenie trójglicerydów na czczo oraz zwiększenie obwodu talii. Nawyki żywieniowe pacjentów z chorobą dwubiegunową w stanie eutymii również są gorsze w porównaniu z grupą kontrolną.

Żywienie oparte na modelu wysokotłuszczowym, jakim jest dieta ketogenna, może jednak nieść ze sobą pewne zagrożenia, w szczególności jeśli nie jest dobrze zaplanowane. Należy z całą mocą podkreślić, że tego typu terapia wymaga monitorowania stanu somatycznego pacjenta, a także wykonywania kontrolnych badań ultrasonograficznych i laboratoryjnych. Najczęściej występują problemy na poziomie przewodu pokarmowego takie jak biegunki, zaparcia lub wymioty [89]. Część piśmiennictwa wskazuje również na zaburzenia uwarunkowane głównie deficytem energetycznym i odżywczym (witaminy, składniki mineralne). Ze względu na małą podaż białka i węglowodanów wśród dzieci mogą występować zaburzenia związane z niską masą ciała oraz zatrzymanie wzrostu (hipoproteinemia) [90]. Dieta ketogenna najprawdopodobniej wpływa również na zmniejszenie IGF-1, co może wyjaśniać zaburzenia rozwoju fizycznego u dzieci [91]. U części osób można zaobserwować podwyższony poziom trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz lipoproteiny LDL (*Low-density Lipoprotein*), niemniej zwykle w przeciągu 12 miesięcy parametry te powracają do wartości referencyjnych. Dieta ketogenna może zwiększać ryzyko kamicy nerkowej, która występuje u 3–7% pacjentów, jednak odpowiednia podaż cytrynianów w diecie zapobiega formowaniu się kamieni (profilaktyczne alkalizowanie moczu). Literatura przedmiotu wskazuje również na przypadki kardiomiopatii, zapalenia trzustki, a także dysfunkcji wątroby i nerek, szczególnie podczas terapii skojarzonej wraz z kwasem walproinowym [92]. W większości przypadków jednoczesne podawanie walproinianu i wdrażanie diety ketogennej wydaje się wszakże bezpieczne [93]. Wprowadzenie diety

ketogennej wiąże się z występowaniem zaburzeń elektrolitowych, co może powodować m.in. ból głowy, zmęczenie, nudności, zawroty głowy i omdlenia, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zmniejszenie energii oraz zaburzenia rytmu serca – jest to tzw. grypa węglowodanowa (*keto-flu*) [94]. Często raportowanym skutkiem ubocznym jest również hipoglikemia [95]. W badaniach prowadzonych na szczurach dieta ketogeniczna wywoływała zaburzenia pH (kwasica), anemię oraz obniżenie poziomów enzymów antyoksydacyjnych [96]. Dieta ketogeniczna może mieć również potencjalny wpływ na rozwój niealkoholowego stłuszczenia wątroby oraz insulinooporności, głównie u gryzoni [97]. Ciała ketonowe mogą przyłączać się do białek poprzez ten sam mechanizm jak cukry (glikacja), tworząc addukty promujące stan zapalny [98]. Przegląd literatury Batch i wsp. [99] wskazuje, że dieta ketogeniczna wpływa na obniżenie ciśnienia krwi, utratę masy ciała, obniżenie trójglicerydów, hemoglobiny glikowanej oraz wzrost HDL (*High-density Lipoprotein*), ale autorzy zaznaczają zarazem wzrost frakcji lipoprotein LDL (*Low-density Lipoprotein*) i VLDL (*Very Low-density Lipoprotein*), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto ograniczenia związane z dietą mogą utrudniać jej utrzymywanie [99]. Zaktualizowany raport ekspertów z 2018 roku dotyczący ketogenicznych terapii żywieniowych wskazuje na niskie ryzyko poważnych skutków ubocznych, a najczęstsze objawy (żołądkowo-jelitowe) są stosunkowo łatwe do opanowania [92].

Podsumowanie i wnioski

Dieta ketogeniczna jest od blisko stu lat wykorzystywana w medycynie do leczenia padaczki lekoopornej, głównie u dzieci. Na podstawie przedstawionego przypadku oraz analizy dostępnej literatury przedmiotu można przypuszczać, że dieta ta może wykazywać również korzystne działanie w zaburzeniach afektywnych oraz innych chorobach psychicznych. Po wprowadzeniu przez pacjenta diety ketogenicznej oraz cyklicznego jednodniowego postu (zwiększenie intensywności ketozy) zaobserwowano stabilizację nastroju i całkowite ustąpienie depresji, istotnie zmniejszono dawki lamotryginy oraz całkowicie odstawiono kwetiapinę. Pacjent po 8 latach pierwszy raz wszedł w stan całkowitej remisji, utrzymującej się permanentnie. Aktywność diety związana jest prawdopodobnie z kilkoma mechanizmami, m.in. wpływem na kanały jonowe (sodowy, wapniowy) i zwiększeniem kwasowości krwi, podobnie do farmakologicznych stabilizatorów nastroju. Potencjalne działanie diety można również tłumaczyć wzrostem stężenia GABA, modulacją receptorów GABA_A oraz blokadą receptorów AMPA przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT). Dieta ketogeniczna korzystnie wpływa na przemiany glutaminianu oraz cały metabolizm komórki nerwowej, która wykorzystuje ciała ketonowe jako źródła energii. Ketoza pobudza biogenezę mitochondriów, usprawnia metabolizm mózgowy, działa neuroprotekcyjnie, zwiększa syntezę glutationu oraz zmniejsza stres oksydacyjny. Ponadto liczne badania i metaanalizy wskazują na bezpieczeństwo stosowania diety ketogenicznej, a nawet promują jej wdrożenie w niektórych zaburzeniach metabolicznych [43–46]. W związku z omawianymi przesłankami słuszne wydaje się przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań na większej grupie pacjentów oceniających wpływ diety

ketogennej na psychikę człowieka, z obligatoryjnym uwzględnieniem pacjentów chorych na zaburzenia afektywne dwubiegunowe, depresję i schizofrenię. Plejotropowe właściwości tej diety mogą się okazać pomocne w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych, łagodząc przebieg choroby, podnosząc jakość życia pacjentów i zwiększając prawdopodobieństwo uzyskania remisji.

Piśmiennictwo

1. Suwalska A, Abramowicz M, Rybakowski J. *Długoterminowa ocena nastroju w chorobie afektywnej dwubiegunowej*. Psychiatr. Pol. 2012; 46(5): 771–780.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. Jakuszkowiak-Wojten K, Gałuszko-Węgielnik M, Wojtas A. *Rola psychoterapii poznawczo-behawioralnej w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych*. Psychiatria. 2012; 9(1): 36–41.
4. Ferensztajn E, Rybakowski J. *Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*. Psychiatr. Pol. 2012; 48(6): 613–626.
5. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. *Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis*. J. Child Neurol. 2006; 21(3): 193–198.
6. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH i wsp. *Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders*. Lancet Neurol. 2018; 17(1): 84–93.
7. Christensen M, Damsgaard J, Fink-Jensen A. *Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: A systematic review*. Nord. J. Psychiatry. 2021; 75(1): 1–8.
8. Bahr LS, Bock M, Liebscher D, Bellmann-Strobl J, Franz L, Prüb P. *Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): Protocol of a randomized controlled study*. Trials. 2020; 21(1): 3.
9. Guan YF, Huang GB, Xu MD, Gao F, Lin S, Huang J. *Anti-depression effects of ketogenic diet are mediated via the restoration of microglial activation and neuronal excitability in the lateral habenula*. Brain Behav. Immun. 2020; 88: 748–762.
10. 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. 2019; 13(2): 1475–1479.
11. Włodarczyk A, Wiglusz MS, Cubała WJ. *Ketogenic diet for schizophrenia: Nutritional approach to antipsychotic treatment*. Med. Hypotheses. 2018; 118: 74–77.
12. Sarnyai Z, Kraeuter AK, Palmer CM. *Ketogenic diet for schizophrenia: Clinical implication*. Curr. Opin. Psychiatry. 2019; 32(5): 394–401.
13. Brietzke E, Mansur RB, Subramaniapillai M, Balanzá-Martínez V, Vinberg M, González-Pinto A i wsp. *Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2018; 94: 11–16.
14. Meidenbauer JJ, Mukherjee P, Seyfried TN. *The glucose ketone index calculator: A simple tool to monitor therapeutic efficacy for metabolic management of brain cancer*. Nutr. Metab. (Lond.). 2015; 12: 12.
15. 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(8): 789–796.

16. Westman EC, Tondt J, Maguire E, Yancy WS Jr. *Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus*. Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2018; 13(5): 263–272.
17. Pinto A, Bonucci A, Maggi E, Corsi M, Businaro R. *Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: New perspectives for neuroprotection in Alzheimer's disease*. Antioxidants (Basel). 2018; 7(5): 63.
18. Morris G, Maes M, Berk M, Carvalho AF, Puri BK. *Nutritional ketosis as an intervention to relieve astroglia: Possible therapeutic applications in the treatment of neurodegenerative and neuroprogressive disorders*. Eur. Psychiatry. 2020; 63(1): e8.
19. Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y i wsp. *Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies*. Epilepsia Open. 2018; 3(1): 9–17.
20. Norwitz N, Sethi Dalai S, Palmer CM. *Ketogenic diet as a metabolic treatment for mental illness*. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2020; 27(5): 269–274.
21. Ricci A, Idzikowski MA, Soares CN, Brietzke E. *Exploring the mechanisms of action of the antidepressant effect of the ketogenic diet*. Rev. Neurosci. 2020; 31(6): 637–648.
22. Operto FF, Matricardi S, Pastorino GMG, Verrotti A, Coppola G. *The ketogenic diet for the treatment of mood disorders in comorbidity with epilepsy in children and adolescents*. Front. Pharmacol. 2020; 11: 578396.
23. Campbell I, Campbell H. *A pyruvate dehydrogenase complex disorder hypothesis for bipolar disorder*. Med. Hypotheses. 2019; 130: 109263.
24. Jarema M. *Leki przeciwpadaczkowe II generacji w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej*. Wiadomości Psychiatryczne. 2004; 7(4): 285–291.
25. Strzelecki D. *Stabilizatory nastroju w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej*. Psycho-terapia i Uzależnienia. 2017; 2: 1–7.
26. Rogawski MA. *A fatty acid in the MCT ketogenic diet for epilepsy treatment blocks AMPA receptors*. Brain. 2016; 139(2): 306–309.
27. Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang DM. *Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: Beyond bipolar disorder*. Pharmacol. Rev. 2013; 65(1): 105–142.
28. Pumain R, Ahmed MS, Kurcewicz I, Trotter S, Louvel J, Turak B i wsp. *Lability of GABAA receptor function in human partial epilepsy: Possible relationship to hypometabolism*. Epilepsia. 2008; 49(Suppl 8): 87–90.
29. Murphy P, Likhodii S, Nysten K, Burnham WM. *The antidepressant properties of the ketogenic diet*. Biol. Psychiatry. 2004; 56(12): 981–983.
30. Sussman D, Germann J, Henkelman M. *Gestational ketogenic diet programs brain structure and susceptibility to depression & anxiety in the adult mouse offspring*. Brain Behav. 2015; 5(2): e00300.
31. Prins ML, Matsumoto JH. *The collective therapeutic potential of cerebral ketone metabolism in traumatic brain injury*. J. Lipid. Res. 2014; 55(12): 2450–2457.
32. Benjamin JS, Pilarowski GO, Carosso GA, Zhang L, Huso DL, Goff LA i wsp. *A ketogenic diet rescues hippocampal memory defects in a mouse model of Kabuki syndrome*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2017; 114(1): 125–130.
33. Goldberg, JF, Chengappa KNR. *Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2009; 11(Suppl 2): 123–137.
34. Green MF. *Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry. 2006; 67(Suppl 9): 3–8; discussion 36–42.

35. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea J i wsp. *Cognitive impairment in bipolar II disorder*. Br. J. Psychiatry. 2006; 189: 254–259.
36. Ferrier IN, Thompson JM. *Cognitive impairment in bipolar affective disorder: Implications for the bipolar diathesis*. Br. J. Psychiatry. 2002; 180: 293–295.
37. IJff DM, Postularat D, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, de Kinderen RJA, Hendriksen JGM i wsp. *Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial*. Epilepsy Behav. 2016; 60: 153–157.
38. Herbert MR, Buckley JA. *Autism and dietary therapy: Case report and review of the literature*. J. Child Neurol. 2013; 28(8): 975–982.
39. Napoli E, Dueñas N, Giulivi C. *Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders*. Front. Pediatr. 2014; 2: 69.
40. Zhu D, Wang M, Wang J, Yuan J, Niu G, Zhang G i wsp. *Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: A prospective study*. Epilepsy Behav. 2016; 55: 87–91.
41. Kraeuter K, Loxton H, Costa Lima B, Rudd D, Sarnyai Z. *Ketogenic diet reverses behavioral abnormalities in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia*. Schizophr. Res. 2018; 169(1–3): 491–493.
42. Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I. *Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA*. Epilepsia 2008; 49(Suppl 8): 73–75.
43. Church WH, Adams RE, Wyss LS. *Ketogenic diet alters dopaminergic activity in the mouse cortex*. Neurosci. Lett. 2014; 571: 1–4.
44. Kraft BD, Westman EC. *Schizophrenia, gluten, and low-carbohydrate, ketogenic diets: A case report and review of the literature*. Nutr. Metab. (Lond.). 2009; 6: 10.
45. Jaramillo JG, Vargas-Pico D, Espinosa-Mendoza T, Falk S, Llanos-Fernández K, Guerrero-Haro J i wsp. *The effects of the ketogenic diet on psychiatric symptomatology, weight and metabolic dysfunction in schizophrenia patients*. Clin. Nutr. Metab. 2018; 1(1): 1–5.
46. Ari C, Kovács Z, Juhasz G, Murdun C, Goldhagen CR, Koutnik AP i wsp. *Exogenous ketone supplements reduce anxiety-related behavior in Sprague-Dawley and Wistar Albino Glaxo/Rijswijk Rats*. Front. Mol. Neurosci. 2016; 9: 137.
47. Clay HB, Sullivan S, Konradi C. *Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia*. Int. J. Dev. Neurosci. 2011; 29(3): 311–324.
48. Milder J, Patel M. *Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet*. Epilepsy Res. 2012; 100(3): 295–303.
49. Hasan-Olive MM, Lauritzen KH, Ali M, Rasmussen LJ, Storm-Mathisen J, Bergersen LH. *A ketogenic diet improves mitochondrial biogenesis and bioenergetics via the PGC1 α -SIRT3-UCP2 Axis*. Neurochem. Res. 2019; 44(1): 22–37.
50. Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. *The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity*. Ann. Neurol. 2004; 55(4): 576–580.
51. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG i wsp. *Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet*. Ann. Neurol. 2006; 60(2): 223–235.
52. Bough KJ. *Energy metabolism as part of the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet*. Epilepsia. 2008; 49(Suppl 8): 91–93.
53. Nylen K, Velazquez JLP, Sayed V, Gibson KM, Burnham WM, Snead OC. *The effects of a ketogenic diet on ATP concentrations and the number of hippocampal mitochondria in Aldh5a1(-/-) mice*. Biochim. Biophys. Acta. 2006; 1790(3): 208–212.

54. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. *Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome*. Curr. Nutr. Rep. 2018; 7(3): 97–106.
55. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. *Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: A systematic review of the literature*. J. Clin. Psychiatry. 2009; 70(8): 1078–1090.
56. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant’anna M, Mascarenhas M, Escosteguy i wsp. *Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2009; 116(3): 214–217.
57. Brietzke E, Kapczinski F. *TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008; 32(6): 1355–13.
58. Rosenblat JD, McIntyre RS. *Bipolar disorder and inflammation*. Psychiatr. Clin. North Am. 2016; 39(1): 125–137.
59. Maalouf M, Sullivan PG, Davis L, Kim DY, Rho JM. *Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation*. Neuroscience. 2007; 145(1): 256–264.
60. Jarrett SG, Milder JB, Liang LP, Patel M. *The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels*. J. Neurochem. 2008; 106(3): 1044–1051.
61. Greco T, Glenn, TC, Hovda DA, Prins ML. *Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2016; 36(9): 1603–1613.
62. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. *Omega-3 for bipolar disorder: Meta-analyses of use in mania and bipolar depression*. J. Clin. Psychiatry. 2012; 73(1): 81–86.
63. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. *Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: A review of literature data*. J. Clin. Med. 2016; 5(8): 67.
64. Lin PY, Chang CH, Chong MF, Chen H, Su KP. *Polyunsaturated fatty acids in perinatal depression: A systematic review and meta-analysis*. Biol. Psychiatry. 2017; 82(8): 560–569.
65. Sicińska P, Pytel E, Kurowska J, Koter-Michalak M. *Suplementacja kwasami omega w różnych chorobach*. Postepy Hig. Med. Dosw. 2015; 69: 838–852.
66. Czysz AH, Rasenick MM. *G-protein signaling, lipid rafts and the possible sites of action for the antidepressant effects of N-3 polyunsaturated fatty acids*. CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2013; 12(4): 466–473.
67. Czeczot H, Cichosz G. *Antyoksydanty lipofilne – prozdrowotne działanie*. Farmacja Polska. 2017; 73(4): 254–262.
68. El-Mallakh RS, Paskitti ME. *The ketogenic diet may have mood-stabilizing properties*. Med. Hypotheses. 2001; 57(6): 724–726.
69. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. *The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of ketogenic diet*. Cell. 2018; 173(7): 1728–1741.
70. Heischmann S, Gano LB, Quinn K, Liang LP, Klepacki J, Christians i wsp. *Regulation of kynurenine metabolism by a ketogenic diet*. J. Lipid. Res. 2018; 59(6): 958–966.
71. Campbell IH, Campbell H. *Ketosis and bipolar disorder: Controlled analytic study of online reports*. BJPsych. Open. 2019; 5(4): e58.
72. Phelps JR, Siemers SV, El-Mallakh RS. *The ketogenic diet for type II bipolar disorder*. Neurocase. 2013; 19(5): 423–426.
73. Saraga M, Misson N, Cattani E. *Ketogenic diet in bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2020; 22(7): 765.

74. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BVM. *The current status of the ketogenic diet in psychiatry*. *Front. Psychiatry*. 2017; 8: 43.
75. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K i wsp. *Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women*. *N. Engl J. Med.* 2006; 355(19): 1991–2002.
76. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V i wsp. *Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study*. *Lancet*. 2017; 390(10107): 2050–2062.
77. Zhu Y, Bo Y, Liu Y. *Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of cohort studies*. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1): 91.
78. Muto M, Ezaki O. *High dietary saturated fat is associated with a low risk of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Japanese but not in non-Japanese: A review and meta-analysis of prospective cohort studies*. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018; 25(5): 375–392.
79. Hamley S. *The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: A meta-analysis of randomised controlled trials*. *Nutr. J.* 2017; 16(1): 30.
80. Cheng P, Wang J, Shao W, Liu M, Zhang H. *Can dietary saturated fat be beneficial in prevention of stroke risk? A meta-analysis*. *Neurol. Sci.* 2016; 37(7): 1089–1098.
81. Cicero AF, 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(4): 389–394.
82. Souza de RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T i wsp. *Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies*. *BMJ*. 2015; 351: h3978.
83. Schwingshackl L, Hoffmann G. *Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review, meta-analysis and meta-regression*. *BMJ Open*. 2014; 4: e004487.
84. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. *Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease*. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91(3): 535–546.
85. Pérez-Guisado J, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga A. *Spanish ketogenic mediterranean diet: A healthy cardiovascular diet for weight loss*. *Nutr. J.* 2008; 7: 30.
86. Pérez-Guisado J, Muñoz-Serrano A. *The effect of the Spanish ketogenic mediterranean diet on nonalcoholic fatty liver disease: A pilot study*. *J. Med. Food*. 2011; 14(7–8): 677–680.
87. Łojko D, Owecki M, Suwalska A. *Impaired glucose metabolism in bipolar patients: The role of psychiatrists in its detection and management*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16(7): 1132.
88. Łojko D, Stelmach-Mardas M, Suwalska A. *Diet quality and eating patterns in euthymic bipolar patients*. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23(3): 1221–1238.
89. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. *Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 11(11): CD001903.
90. Rogovik AL, Goldman RD. *Ketogenic diet for treatment of epilepsy*. *Can. Fam. Physician*. 2010; 56(6): 540–542.
91. Groleau V, Schall JI, Stallings VA, Bergqvist CA. *Long-term impact of the ketogenic diet on growth and resting energy expenditure in children with intractable epilepsy*. *Dev. Med. Child Neurol*. 2014; 56(9): 898–904.

92. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R i wsp. *Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group*. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2): 175–192.
93. Spilioti S, Pavlou E, Gogou M, Katsanika I, Papadopoulou-Alataki E, Grafakou O. *Valproate effect on ketosis in children under ketogenic diet*. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016; 20(4): 555–559.
94. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BV, Hawrelak JA. *Consumer reports of “Keto Flu” associated with the ketogenic diet*. *Front. Nutr.* 2020; 7: 20.
95. Mahmoud SH, Ho-Huang E, Buhler J. *Systematic review of ketogenic diet use in adult patients with status epilepticus*. *Epilepsia Open*. 2019; 5(1): 10–21.
96. Arsyad A, Idris I, Rasyid AA, Usman RA, Faradillah KR, Latif WOU i wsp. *Long-term ketogenic diet induces metabolic acidosis, anemia, and oxidative stress in healthy wistar rats*. *J. Nutr. Metab.* 2020; 2020: 3642035.
97. Kosinski C, Jornayvaz FR. *Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: Evidence from animal and human studies*. *Nutrients*. 2017; 9(5): 517.
98. Burkitt MJ. *An overlooked danger of ketogenic diets: Making the case that ketone bodies induce vascular damage by the same mechanisms as glucose*. *Nutrition*. 2020; 75–76: 110763.
99. Batch JT, Lamsal SP, Adkins M, Sultan S, Ramirez MN. *Advantages and disadvantages of the ketogenic diet: A review article*. *Cureus*. 2020; 12(8): e9639.

Adres: Ireneusz Chmiel
57-300 Kłodzko, ul. Grunwaldzka 1 C/1
e-mail: biuro@zdrowacaloria.pl

Otrzymano: 18.11.2020
Zrecenzowano: 3.01.2021
Otrzymano po poprawie: 16.03.2021
Przyjęto do druku: 3.05.2021