

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Barbora Kulhavá

Pozitivní a negativní aspekty ketózy na lidské zdraví
Positive and negative aspects of ketosis on human health

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: Prof. RNDr. Markéta Martínková, Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování:

Ráda bych tímto poděkovala vedoucí bakalářské práce Prof. RNDr. Markétě Martínkové, Ph.D. za její vstřícný přístup a poskytnutí cenných rad a postřehů při vedení této bakalářské práce.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze

Podpis:

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá tématem ketózy. Autorka se zaměřila na rozdíl mezi ketózou a ketoacidózou. Dále se věnuje rešerši literárních zdrojů s cílem zdokumentovat pozitiva a negativa stavů lidského organismu, které vedou k rozvoji ketózy (včetně aplikace ketogenních diet). Ketogenní diety jsou založené na omezení příjmu sacharidů v potravě, a naopak zvýšení příjmu tuků a normálním příjmu kvalitních bílkovin. V současné době jsou ketogenní diety také velmi populární volbou k rychlému snížení tělesné hmotnosti, avšak názory odborníků na tyto diety se velmi často liší. Práce má za cíl shrnout poznatky o mechanismu působení těchto diet, efektu na tělesnou kompozici a různých kontraindikacích. Bakalářská práce se dále věnuje možným pozitivním přínosům ketogenních diet v léčbě rakoviny, epilepsie a případných dalších zdravotních problémů.

KLÍČOVÁ SLOVA: Ketóza, ketogenní dieta, ketolátky, léčba rakoviny, dětská epilepsie, ketoacidóza

ANNOTATION

The Bachelor thesis addresses the topic of ketosis. The author focuses on the difference between ketosis and ketoacidosis. Furthermore, the author presents a research of literature sources with the aim of documenting the positives and negatives of the conditions of the human body which are leading to the development of ketosis including ketogenic diets. These diets are based on limiting the intake of carbohydrates in food and increasing the intake of fats with a normal intake of quality proteins. Currently, ketogenic diets are a very popular choice for rapid weight loss, but expert opinions on these diets often differ. The thesis aims to summarize findings on: the mechanism of action of these diets, the effects on body composition and various contraindications. The bachelor thesis further deals with the potential positive benefits of ketogenic diets in the treatment of cancer, childhood epilepsy and other possible health problems.

KEY WORDS: Ketosis, ketogenic diet, ketone bodies, cancer treatment, childhood epilepsy, ketoacidosis

Obsah

1	ÚVOD	6
2	KETOGENEZE	8
2.1	<i>Regulace ketogeneze</i>	9
2.2	<i>Utilizace ketoláték</i>	10
3	KETÓZA	10
3.1	<i>Ketóza a hladovění</i>	11
4	KETOACIDÓZA	12
4.1	<i>Diabetes mellitus</i>	12
4.1.1	<i>Diabetická ketoacidóza</i>	12
4.1.2	<i>Patofyziologie diabetické ketoacidózy</i>	13
5	KETOGENNÍ DIETY	14
5.1	<i>Vliv na tělesnou kompozici</i>	14
5.2	<i>Ketogenní dieta v léčbě epilepsie</i>	15
5.3	<i>Ketogenní diety v léčbě rakoviny</i>	16
5.4	<i>Kontraindikace ketogenních diet</i>	17
5.5	<i>Chronické onemocnění ledvin a ketogenní diety</i>	18
6	ZÁVĚR	21
7	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	22

1 ÚVOD

Ketóza je metabolický stav organismu charakterizovaný zvýšenou koncentrací ketolátek v krvi. Je to adaptivní mechanismus lidského těla na energetickou krizi vyvolanou nedostatečným příjmem sacharidů v potravě. Ve stavu hladovění jsou ketolátky zásadním zdrojem energie pro tkáně, které kromě glukózy mohou využít i jiné energetické substráty, a tím umožňují šetřit glukózu pro tkáně na glukóze závislé (např. erytrocyty). Bakalářská práce se zabývá procesem vzniku ketolátek ketogenezí, regulací ketogeneze a utilizací ketolátek v periferních tkání.

Dále práce řeší problém ketoacidózy. Ketoacidóza je oproti ketóze patologický stav lidského organismu, při kterém můžeme pozorovat extrémní zvýšení koncentrace ketolátek v krvi a moči. Tento stav je velmi často pozorován u neléčeného onemocnění diabetes mellitus a je označován jako diabetická ketoacidóza. Práce se zabývá patofyziologií diabetické ketoacidózy a shrnuje kroky metabolických procesů, které mohou k rozvinutí ketoacidózy přispívat.

V posledních letech nabývá pojem ketóza na popularitě také díky velké oblíbenosti ketogenních diet. Může tomu tak být díky vzrůstajícímu počtu obézních lidí ve světě. Obezita je celosvětový problém zapříčiněný hlavně nezdravým životním stylem a nedostatečným pohybem. Ketogenní diety prokazatelně snižují celkovou tělesnou hmotnost za relativně krátkou dobu, a proto jsou u lidí s nadváhou při hubnutí velmi častou volbou.

Mezi další pozitivní aspekty ketogenních diet patří jejich využití v léčbě epilepsie. U některých pacientů trpících epilepsií, kterým byla ketogenní dieta předepsána, došlo k redukci záchvatů a zlepšení kvality života. Dále práce shrnuje poznatky ohledně vlivu ketogenních diet v léčbě rakoviny. Část rešerše je pak věnována případným kontraindikacím ketogenních diet.

S ketogenní dietou a jejími negativními účinky na lidský organismus je často spojováno chronické onemocnění ledvin. Práce se zabývá definicí tohoto onemocnění a jeho projevem. Shrnuje poznatky různých studií na vliv ketogenních diet a diet s velkým obsahem proteinů na poškození ledvin.

SEZNAM ZKRATEK

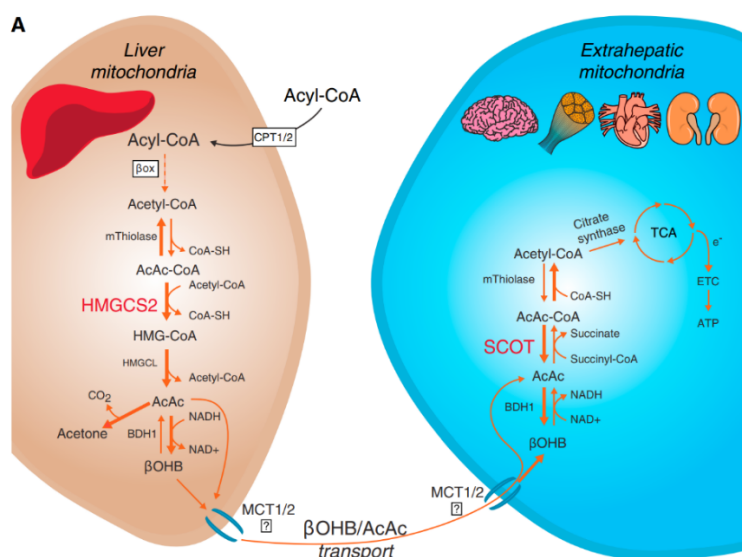
ATP	adenosintrifosfát
CDK	chronické onemocnění ledvin
CoA	koenzym A
DKA	diabetická ketoacidoza
DM	diabetes mellitus
GFR	glomerulární filtrace
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
HP diety	Diety s vysokým obsahem bílkovin
KD	ketogenní dieta
NAD ⁺	nikotinamidadeninukleotid oxidovaná forma
NADH	nikotinamidadeninukleotid redukována forma

2 KETOGENEZE

Ketogeneze je metabolický proces, ve kterém vznikají ketolátky. Ketolátky jsou důležitým alternativním zdrojem energie pro periferní tkáně, které mají schopnost kromě glukózy využít i jiné energetické substráty jako je např. mozek, svaly, srdce v době nedostatečného příjmu sacharidů (Obrázek 1).¹ Mezi ketolátky řadíme acetoacetát a beta-hydroxybutyrát. Během ketogeneze vzniká spontánní dekarboxylací acetoacetátu odpadní produkt aceton.

Substrátem ketogeneze je acetyl-koenzym A (CoA), který se tvoří (nejen) při beta-oxidaci mastných kyselin v mitochondrii. V prvním kroku ketogeneze dochází ke kondenzaci dvou molekul acetyl-CoA za vzniku acetoacetyl-CoA. Na tento intermediát je pomocí 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) syntázy připojen další acetyl za vzniku HMG-CoA. Další reakcí je odštěpení acetyl-CoA z HMG-CoA enzymem HMG-CoA lyázou za vzniku první ketolátky tohoto procesu acetoacetátu. Acetoacetát je pak přeměněn na beta-hydroxybutyrát pomocí beta-hydroxybutyrát dehydrogenázy nebo spontánně dekarboxyluje na aceton. Ketolátky jsou z jater exportovány skrze monokarboxylátové transportéry 1/2 (Obrázek 1).^{2,3}

Obrázek 1 – Vznik a využití ketolátek. Ketolátky vznikají v jaterních mitochondriích a jsou využity některými periferními tkáněmi.



HMGCS2 – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA syntáza 2, MCT1/2 – monokarboxylátový transportér 1/2, SCOT – sukcinyl-CoA-3-oxoacid-CoA transferáza, beta-OHB – beta-hydroxybutyrát, AcAc – acetoacetát, BDH1 – beta-hydroxybutyrát dehydrogenáza, TCA – Krebsův cyklus, ETC – elektronový transportní řetězec. ATP – adenosin trifosfát. Převzato z: ³

2.1 Regulace ketogeneze

Při endokrinní regulaci ketogeneze hrají hlavní roli hormony glukagon a inzulín produkované alfa a beta buňkami pankreatu. ⁴ Alfa a beta buňky jsou velmi citlivé na změny koncentrace glukózy v krvi a podle toho regulují syntézu příslušných hormonů. Při zvýšené koncentraci krevní glukózy je z beta buněk pankreatu sekretován inzulín, který stimuluje vstup glukózy do svalových a tukových buněk tím, že zvyšuje expresi glukózového transportéru typu 4 na povrchu plazmatické membrány. ⁵ V jaterních buňkách se glukóza ukládá jako zásobní látka ve formě glykogenu. ⁶ Inzulín také inhibuje hormon senzitivní lipázu a HMG-CoA syntázu a tím tlumí lipolýzu a ketogenezi. ⁷⁻⁹

Glukagon jako antagonist inzulínu má pozitivní účinky na ketogenezi. Stimuluje fosforylaci hormon senzitivní lipázy, klíčového enzymu, který indukují lipolýzu a uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně. ¹⁰ Glukagon také stimuluje fosforylaci acetyl-CoA karboxylázy, a tím tlumí syntézu malonyl-CoA. ¹¹

Malonyl-CoA je alosterický inhibitor karnitin acyltransferázy 1, která je součástí karnitinového transportního systému přenášejícího mastné kyseliny z cytosolu přes membrány mitochondrie do matrix. Snížením jeho koncentrace působením glukagonu, se zvyšuje transport mastných kyselin do mitochondrie, zvyšuje se beta-oxidace a tvorba acetyl-CoA, který může být využit jako substrát pro ketogenezi. ¹² Glukagon dále zvyšuje aktivitu HMG-CoA syntázy. ¹³

Tabulka 1 – Efekt inzulínu a glukagonu na regulaci hormon senzitivní lipázy, acetyl-CoA karboxylázy a HMG-CoA syntázy. Převzato a upraveno podle¹⁴

Enzym	Lokalita	Funkce	Efekt inzulínu	Efekt glukagonu
Hormon-senzitivní lipáza	Tuková tkáň	Štěpení triacylglycerolů na mastné kyseliny	Inhibiční	Stimulační
Acetyl-CoA karboxyláza	Hepatocyty	Katalýza přeměny acetyl-CoA na malonyl-CoA	Stimulační	Inhibiční
HMG-CoA syntáza	Mitochondrie hepatocytů	Přeměna acetoacetyl-CoA na HMG-CoA	Inhibiční	Stimulační

2.2 Utilizace ketolátek

Ketolátky slouží jako metabolické palivo při nedostatku glukózy pro některé periferní tkáně např. kosterní svalstvo, srdce, ledviny a mozek. ^{15–17} Periferní tkáně spotřebovávají pouze acetoacetát a beta-hydroxybutyrát. Aceton se na energetickém metabolismu nepodílí a je z těla vylučován dechem a močí. ¹⁸

Ketolátky jsou do periferních tkáních transportovány skrze monokarboxylátové transportéry 1/2. Jejich utilizace pak probíhá v matrix mitochondrie periferní tkáně. První reakcí tohoto procesu je přeměna beta-hydroxybutyrátu na acetoacetát a redukce NAD⁺ na NADH pomocí enzymu beta-hydroxybutyrát dehydrogenázy. Acetoacetát se přeměňuje na acetyl-CoA reakcí se sukcinyl-CoA. Tento krok je katalyzovaný enzymem sukcinyl-CoA-3-oxoacid-CoA transferázou. Poslední reakce je reverzibilní a dochází k rozkladu jedné molekuly acetoacetyl-CoA na dvě molekuly acetyl-CoA enzymem thiolázou. Acetyl-CoA poté vstupuje do Krebsova cyklu (Obrázek1). ³

3 KETÓZA

Ketóza je stav organismu charakterizovaný zvýšenou koncentrací ketolátek v krvi. K nadměrné produkci ketolátek přirozeně dochází při hladovění, fyzické zátěži nebo při dodržování ketogenních diet. ^{19–21} Ketóza navozená pomocí diet s nízkým obsah sacharidů se označuje jako nutriční ketóza a je vymezena rozmezím koncentrací ketolátek v séru mezi 0,5 – 5 mmol/l. ²² Koncentrace ketolátek se zvyšuje i u patofyziologických stavů jako je komplikace onemocnění diabetes mellitus zvláště prvního typu, zde se uvádí rozmezí koncentrace ketolátek v séru až 15 – 25 mmol/l. ²²

Prostřednictvím ketózy se organismus vyrovnává s energetickou krizí vyvolanou nedostatečným příjmem sacharidů. Ketolátky slouží jako alternativní zdroje energie pro tkáně, kde přispívají do cyklu výroby ATP a udržení energetické homeostáze. ^{3,23,24}

3.1 Ketóza a hladovění

Při hladovění lidský organismus prochází několika adaptačními fázemi.²⁵ Jako první fáze se označuje doba, ve které se spotřebovává glukóza z krve a její koncentrace se snižuje. Dále se snižuje obsah cirkulujícího inzulínu a začíná stoupat koncentrace glukagonu.^{25,26} Glukagon pak stimuluje glykogenolýzu a tělo začíná spotřebovávat zásobní glykogen na výrobu glukózy. K vyčerpání zásob glykogenu dochází po 12-16 hodinách.²⁷ Dále se v této fázi uplatňuje lipolýza tukové tkáně a uvolnění mastných kyselin, které přeměnou na acetyl-CoA mohou být využity jako další energetické platidlo.²⁵

Další fáze je označovaná jako fáze glukoneogeneze. Po vyčerpání zásob glykogenu je plně aktivována syntéza glukózy de novo, kdy po 42 hodinách se glukoneogeneze podílí na výrobě glukózy z 94 ± 2 %.²⁸ Dochází k mírné proteolýze svalů a generování glukogenních aminokyselin, které mohou sloužit jako prekurzory pro glukoneogenezi, mezi nejvíce zastoupenou aminokyselinou spotřebovanou v této fázi je aminokyselina alanin.²⁹ Glukóza se pak dostává do krve a je transportována hlavně do tkáních na glukóze závislých, kde je k dispozici jako energetický substrát.

Transport mastných kyselin do jater se v této fázi zvyšuje. V játrech dochází k nadprodukci acetyl-CoA, zároveň k redukci oxaloacetátu kvůli zvýšené glukoneogenezi. Acetyl-CoA se nedokáže ve větší míře využít v Krebsově cyklu, a tak vstupuje do procesu ketogeneze.²⁵

Jak již bylo zmíněno, ketolátky slouží jako náhradní zdroj energie ve tkáních, kde se v procesu ketolýzy přeměňují zpět na acetyl-CoA, který vstupuje do Krebsova cyklu. Umožňují tak šetřit cennou glukózu pro tkáně, které jsou na ni zcela závislé. V adaptaci na hladovění hrají ketolátky další důležité role. Inhibují proteolýzu ve svalech a umožňují tělu šetřit svou svalovou hmotu.³⁰

4 KETOACIDÓZA

Ketoacidóza je pro tělo závažný nežádoucí stav charakteristický extrémním zvýšením ketolátek v séru a moči. Je druhem metabolické acidózy vyskytující se hlavně u pacientů s neléčeným diabetes mellitus (DM) nebo u pacientů trpících alkoholismem.³¹

4.1 Diabetes mellitus

DM je chronické metabolické onemocnění vyznačované vysokými hladinami cukru v krvi po delší dobu. Tento stav je důsledkem defektu ve tvorbě inzulínu, nebo v jeho působení. DM rozdělujeme na dva hlavní typy DM 1. a 2. typu.³²

DM 1. typu je ve společnosti méně častý, odpovídá za 5-10 % pacientů trpících DM. Vyznačuje se autoimunitní destrukcí beta-buněk Langerhansových ostrůvků, které již nejsou schopny produkovat inzulín. Pacienti jsou doživotně odkázáni na inzulínovou terapii, která jim umožňuje regulovat hladiny cukru v krvi.³²

DM 2. typu je mezi pacienty s DM zastoupený z velké většiny. Asi 90-95 % všech diabetiků trpí DM 2. typu. Onemocnění je podmíněno inzulínovou rezistencí a sníženou produkcí inzulínu. Rizikovými faktory v rozvoji této nemoci jsou obezita, vyšší věk a nedostatek pohybu. Zlepšením životního stylu se tomuto typu diabetu dá předejít.^{32,33}

4.1.1 Diabetická ketoacidóza

Diabetická ketoacidóza (DKA) je forma ketoacidósy typicky vyskytující se převážně u pacientů s autoimunitním onemocněním DM 1. typu, ovšem různé studie ukázaly, že se toto onemocnění může projevovat i u osob trpících DM 2. typu.^{34,35} Pro správnou diagnostiku DKA musí být přítomna tři kritéria. Zaprvé koncentrace krevní glukózy je větší jak 11 mmol/L nebo pacient má již diagnostikovaný DM. Zadruhé koncentrace ketolátek v krvi přesahuje 3 mmol/L nebo při vyšetření moči je prokázána značná ketonurie. Zatřetí žilní koncentrace HCO_3^- je menší jak 15 mmol/L a žilní pH je menší než 7,3.³⁶

4.1.2 Patofyziologie diabetické ketoacidózy

Patogeneze DKA spočívá v úplném nebo relativním inzulinovém nedostatku v přítomnosti zvýšených hladin kontra regulatorních hormonů, mezi které spadá také glukagon. Glukagon stimuluje glukoneogenezi, glykogenolýzu a zvyšuje krevní hladinu glukózy.^{37,38} V nepřítomnosti inzulinu nebo při inzulinové resistenci tělních buněk, není glukóza z krve dostatečně spotřebována a u pacienta pozorujeme hyperglykémii.^{39,40}

Dále nízká hladina inzulinu společně s glukagonem stimuluje hormon senzitivní lipázu a uvolňování volných mastných kyselin z tukové tkáně. Vstup mastných kyselin do mitochondrie prostřednictvím karnitin transportního systému je taktéž indukován glukagonem.^{11,41} V mitochondrii se beta oxidací mastných kyselin tvoří acetyl-CoA. Ve stavu DKA se acetyl-CoA nestihá využít v Krebsově cyklu, a tak se jeho přebytek prostřednictvím ketogeneze přeměňuje na ketolátky. Schopnost využívat ketolátky ostatními tkáněmi jako jsou svaly se u DM snižuje.^{42,43} Generace ketolátek u DKA přesahuje jejich míru utilizace a exkrece a pozorujeme hyperketonémii.¹⁴ U pacientů s DKA pak můžeme pozorovat pach acetonu v jejich dechu.⁴⁴

V mnoha odborných textech a studiích se uvádí, že acidóza, která doprovází extrémní ketózu u DKA je zapříčiněna kyselou povahou organických kyselin beta-hydroxymáselné a acetyloctové, které disociují v extracelulární tekutině na karboxylový anion a uvolňují tak do okolí proton.^{14,40,45} Avšak ketolátky beta-hydroxybutyrát a acetoacetát jsou produkovány již ve formě konjugovaných bází a aceton není ani kyselina ani báze. Dále se při přeměně acetoacetátu na beta-hydroxybutyrát jeden proton spotřebovává.⁴⁶

Na téma, co acidózu u DKA způsobuje se do hloubky zaměřuje literární rešerše od Allan Green a Ronald E. Bishop.⁴⁶ Ta ukazuje na několik metabolických procesů spojených s ketogenezí, které by mohly acidózu způsobovat. Jako první uvádí lipolýzu tukové tkáně a uvolnění mastných kyselin, které sami o sobě mají schopnost disociovat v intracelulárním pH a uvolnit proton.⁴⁶

Dalším procesem přispívajícím k celkové acidóze je aktivace mastných kyselin přidáním CoA enzymem acyl-CoA-syntetázou. Při této reakci se uvolňuje pyrofosfát, který hydrolyzuje na dva anorganické fosfáty za uvolnění dvou protonů. ⁴⁶

Závěrem zmíněné analýzy je, že po překročení kapacity Krebsova cyklu pro utilizaci acetyl-CoA další lipolýza a následné metabolické reakce vedoucí k tvorbě acetyl-CoA budou generovat zvýšené množství protonů do okolí. ⁴⁶

5 KETOGENNÍ DIETY

Ketogenní diety (KD) jsou založené na omezení příjmu sacharidů v potravě, a naopak zvýšení příjmu tuků a normálním příjmu kvalitních bílkovin. Jsou založené na vyvolání nutriční ketózy, která je způsobena právě omezením příjmu sacharidů. V praxi by se celková denní energie KD měla skládat ze 60-90 % tuků (většinou 70-75 %), 5-10 % sacharidů a 20 % bílkovin (asi 1-1,7 g na 1 kg tělesné hmotnosti). ⁴⁷

Popularita ketogenních diet v posledních letech stoupá, což může souviset s globálním růstem obezity napříč dnešním světem. ⁴⁸ Mimo jejich účinnost na redukci hmotnosti bylo prokázáno i jejich terapeutické využití u dětských pacientů trpící epilepsií. ^{49,50}

5.1 Vliv na tělesnou kompozici

KD je efektivní v redukci tělesné hmotnosti, zmenšení obvodu pasu, a snížení tukové hmoty.⁵¹ Pokud je KD prováděna správně, tedy je dodržen příjem kvalitních bílkovin a zvýšený příjem tuků, dochází k redukci pouze tělního tuku, a ne svalové hmoty. Studie z roku 2021 prováděna na poloprofesionálních fotbalistech zkoumala efekt KD dodržované po dobu 30 dní na tělesnou kompozici. Za dobu 30 dní prokázala významný pokles tělesného tuku a konstantní udržení svalové hmoty. Svalová síla a výkonnost sportovců se za 30 dní KD nezměnila, což poukazuje na pozitivní efekt ketózy zachovávat svalstvo. ⁵²

Naproti tomu studie z roku 2018, která zkoumala efekt KD a diety s vysokým příjmem sacharidů, poukázala na zhoršení výkonnosti atletů při vysoce intenzivním tréninku. Autoři došli k závěru, že KD zhoršuje výkonnost při anaerobním cvičení. Ve studii nebyly provedeny přímé testy na tělesnou kompozici či sílu svalů. Nutno také podotknout, že účastníci studie dodržovali KD pouze 4 dny a nemuselo tedy dojít k úplné adaptaci těla na dietu. ⁵³

Studie publikovaná v roce 2020 zkoumala vliv nízkokalorických KD na tělesnou kompozici obézních pacientů ve srovnání s klasickou nízkokalorickou dietou. ⁵⁴ Pacienti měli index tělesné hmotnosti větší než 30 kg/m² a byli náhodně rozděleni do dvou skupin. První skupina podstoupila klasickou nízkokalorickou dietu s denním příjmem mezi 1400-1800 kilokalorií. Druhá skupina dodržovala nízkokalorickou KD s denním příjmem mezi 600-800 kilokalorií. Po skončení dvou měsíců byla u druhé skupiny pozorovaná signifikantně větší redukce tělesné hmotnosti než u skupiny první. U pacientů s nízkokalorickou KD došlo k redukci tělesné hmotnosti o 9,7 ± 3.9 kg, u pacientů s klasickou nízkokalorickou dietou došlo k redukci hmotnosti o 1.67 ± 2.2 kg. ⁵⁴

5.2 Ketogenní dieta v léčbě epilepsie

Epilepsie je neurologické onemocnění projevující se opakovanými epileptickými záchvaty. V dnešní době existují anti epileptické léky tzv. antiepileptika, které umožňují potlačit záchvaty a projevy epilepsie. Existují však případy tohoto onemocnění, kdy anti epileptické léky nefungují nebo mají pacienti na dané léky alergii. V takovýchto případech se jako účinná léčba v potlačení záchvatů prokázala KD. ^{50,55}

Data z různých studií ukazují, že léčba KD má za následek redukci epileptických záchvatů. ^{50,56,57} Výsledky studie z roku 2010, provedené na dvanácti dospělých ženách a mužích trpících opakovanými záchvaty, ukázala více jak 75% redukci v záchvatech u tří participantů. Tito pacienti s dietou přestali a po 1-7 měsících se míra záchvatů opět vrátila do původního stavu, jeden pacient znovu úspěšně zahájil léčbu KD. ⁵⁶

Ve studii publikované v roce 2016, která byla zaměřena na studium dopadu KD v léčbě dětské epilepsie, ukázala na spojitost mezi mentálním zdravím a redukcí záchvatů u pacientů trpících epilepsií a zároveň léčících se KD. Účastníci studie byli děti a adolescenti trpící opakovatelnými záchvaty, i po léčbě anti-epileptickými léky. Zúčastnění byli rozděleni do dvou skupin. První skupina byla kontrolní, druhé skupině byla předepsaná KD a byla označena jako KD. Byl testován efekt KD na náladu, kognitivní funkce a chování. Před začátkem experimentu byly u skupiny KD zaznamenány vysoké míry úzkosti, tenze, nepřátelství a zmatenosti. Po čtyřech měsících byla provedena kontrola, kde se ukázala jak významná redukce záchvatů, tak úzkosti, tenze a zmatenosti u pacientů ze skupiny KD.⁵⁸

5.3 Ketogenní diety v léčbě rakoviny

Rakovina je nádorové onemocnění vyznačující se masivní mutací DNA maligně transformovaných buněk v těle a jejich nekontrolovatelným růstem. Rakovinné buňky jsou zcela energeticky závislé na přísunu glukózy. V jejich metabolismu dochází k potlačení oxidativní fosforylace. energii získávají z glykolýzy, přeměnou glukózy na laktát, a to i za normálních hladin kyslíku.⁵⁹

Ve studii zkoumající účinky KD v léčbě rakoviny mozku na myších modelech byly dokázány anti nádorové a anti angiogenezní účinky. U myší, kterým byla podávána restriktivně KD se podařilo docílit zmenšení nádoru a zpomalení jeho růstu.⁶⁰ Ve studii byly myším modelům implantovány dva typy nádorů do pravé mozkové hemisféry. Jedné skupině byl implantován myší astrocytom, druhé skupině maligní gliom odvozený od lidského maligního gliomu. Tyto myši byly poté náhodně rozděleny do tří skupin. První skupina byla kontrolní, druhé skupině byla podávána nerestriktivně KD a třetí skupině byla podávána KD restriktivně s cílem snížit celkovou tělesnou hmotnost o 20 % za 3 dny. Výsledky studie ukázaly prokazatelný pokles hmotnosti nádoru pouze u třetí skupiny.⁶⁰

Ve studii z roku 2021, která zkoumala vliv KD u pacientek s rakovinou prsu, bylo pozorováno zmenšení velikosti nádoru. 80 pacientek s rakovinou prsu a již podstupující chemoterapii bylo rozděleno do dvou skupin. První skupina o 40 ženách byla kontrolující, druhá skupina se stejným počtem žen podstoupila KD. U druhé skupiny bylo pozorováno zmenšení nádoru v průměru o 27 mm po 12 týdnech KD.⁶¹

Oproti tomu studie zkoumající vliv KD na růst nádorů u pacientů trpících tuberózní sklerózou neprokázala anti nádorové účinky KD. Ve studii bylo sledováno pět pacientů trpících tuberózní sklerózou, čtyři z nich dodržovali KD po více jak dva roky. U pacientů byla pravidelně prováděna kontrola velikosti nádorů pomocí magnetické rezonance. U dvou pacientů se velikost nádorů zvětšila, u dalších dvou zůstala nezměněná.⁶²

5.4 Kontraindikace ketogenních diet

Kontraindikace KD souvisejí s poruchami metabolismu tuků a sacharidů.

Mezi absolutní kontraindikace spadají⁶³:

- Poruchy karnitinového cyklu
 - Primární deficiencie karnitinu
 - Deficit karnitin palmitoyl transferázy I a II
 - Deficit acylkarnitin translokázy
- Poruchy beta – oxidace mastných kyselin
 - deficit acyl – CoA dehydrogenázy MK se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
 - deficit acyl – CoA dehydrogenázy MK s dlouhým řetězcem (LCAD)
 - deficit acyl – CoA dehydrogenázy MK s krátkým řetězcem (SCAD)
 - deficit 3 – hydroxy – acyl – CoA MK s dlouhým řetězcem
 - deficit 3 –hydroxy – acyl – CoA MK se středně dlouhým řetězcem
- Porucha pyruvát dekarboxylázy

Mezi relativní kontraindikace pak spadá neschopnost pacienta dodržet dietu, nebo neochota spolupráce pacienta, rodiče nebo ošetřujícího lékaře.⁶³

5.5 Chronické onemocnění ledvin a ketogenní diety

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako poškození ledvin s poklesem hodnoty glomerulární filtrace (GFR) pod 60 ml/min/1.73 m² trvající déle jak 3 měsíce.⁶⁴ Toto onemocnění s pomalým progresivním vývojem je charakteristické změnou struktury a funkce ledvin, které jsou ireverzibilní. Podle hodnoty GFR rozdělujeme CKD do pěti typů stádií.⁶⁵ Rizikovost a rychlost progresu CKD se určuje ve vztahu s hodnotou GFR a albuminurií (Tabulka 2). Albuminurií se označuje zvýšená sekrece albuminu močí.⁶⁵

Tabulka 2 – Prognóza CKD podle kategorií hodnot GFR a albuminurie. Převzato a upraveno podle: ⁶⁴

				Kategorie podle hodnot albuminurie (mg/g)		
				A1	A2	A3
				normální	mírně zvýšená	vysoká
				30	30-299	≥300
Kategorie podle hodnot GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	normální/vysoká	≥90			
	G2	mírně snižená	60-90			
	G3a	snižená	45-59			
	G3b	výrazně snižená	30-40			
	G4	extrémně snižená	15-29			
	G5	selhání ledvin	<15			
zeleně: nízké riziko rozvoje CKD, žlutě: zvýšené riziko rozvoje CKD, oranžově: vysoké riziko rozvoje CDK, červeně: velmi vysoké riziko CKD						

S narůstající popularitou KD se mezi odborníky začaly diskutovat jejich možné negativní účinky na lidský organismus. Největším otazníkem je jejich vliv na poškození ledvin. Zastánci tvrzení, že KD mohou vést k poškození ledvin odkazují na studie, které ukázaly spojitost mezi dietami s vysokým obsahem bílkovin a glomerulární hyperfiltrací.⁶⁶

Glomerulární hyperfiltrace je jev, při kterém je celková hodnota GFR abnormálně zvýšena nebo je zvýšená glomerulární filtrace připadající na jeden nefron. Může být adaptací na snižující se počet funkčních nefronů nebo může být odpovědí na zvýšení glomerulární kapilárního tlaku a na zvýšení toku ultrafiltrátu a makromolekul přes membránu.⁶⁷ Glomerulární hyperfiltrace připadající na jeden nefron může být jedním z prvních příznaků rozvíjející se CKD. Pokud dochází k navýšení glomerulární filtrace připadající na jeden nefron díky snižujícímu se počtu funkčních nefronů, hodnota GFR se snižuje.⁶⁸ U ledvin s normálním počtem funkčních nefronů pozorujeme hyperfiltraci zpravidla po příjmu potravy s vysokým obsahem bílkovin nebo v těhotenství.^{69,70}

Diety s vysokým obsahem bílkovin (HP diety) se rozumí ty, u kterých množství přijatých bílkovin zastupuje 25-30 % celkové denní energie, tudíž více než 2 g bílkovin na 1 kg tělesné hmotnosti. Mezi tyto diety patří například Atkinsonova dieta nebo low glycemický index treatment, které jsou variantami KD využívaných k léčbě epilepsie u dětí i dospělých.^{71,72}

Studie z roku 1954 publikovaná v Journal of Laboratory and Clinical Medicine sledovala vliv příjmu bílkovin ve stravě na specifické funkce ledvin u zdravého člověka.⁷³ 5 zdravých žen a 15 zdravých mužů bylo po dobu 2 týdnů sledováno na třech specifických dietách: první denně zahrnovala 2,6g bílkovin na 1 kg tělesné váhy, druhá 1g bílkovin na 1kg a třetí 0,3g bílkovin na 1kg tělesné váhy. Hodnota GFR byla měřena pomocí clearance inulinu. GFR byla výrazně vyšší u testovaných dodržujících dietu s vysokým příjmem proteinu.⁷³ V jiné studii z roku 1985 byl testován krátkodobý efekt vysokého příjmu proteinu na renální hemodynamiku a GFR u mladých zdravých mužů a žen. Po jídle byl pozorován vzrůst GFR a hodnota zůstala zvýšená po dobu více jak 2 hodin.⁷⁴

Ačkoliv studie dokazují přímý účinek HP diet na zvýšení GFR, u lidí se zdravými ledvinami nebyl dosud prokázán vliv hyperfiltrace na rozvoj chronického onemocnění ledvin. Změna v glomerulární filtraci při HP dietách u zdravých lidí se vnímá jako adaptivní mechanismus lidského těla na zvýšené množství dusíku, který je z těla vylučován ve formě močoviny. Toto tvrzení je podpořeno výzkumem změn v hodnotách GFR u zdravých těhotných žen, kdy v těhotenství bylo zaznamenáno zvýšení GFR o skoro 65 %, necelé 3 měsíce po porodu se hodnoty GFR typicky vracely do normálu. I za těchto okolností není těhotenství vedeno jako rizikový faktor v rozvoji chronického onemocnění ledvin.⁷⁵

Nicméně u pacientů s již existující ledvinovou insuficiencí může při HP dietě docházet ke zhoršení ledvinných funkcí nebo až k rozvinutí chronického onemocnění ledvin. Studie The Nurses' Health Study porovnávala vliv HP diety na renální funkci u zdravých žen a žen s mírnou ledvinovou insuficiencí (definované GFR < 88 ml/min, GFR > 55 ml/min).⁷⁶ Ukázala, že pouze u žen s mírnou ledvinovou insuficiencí byla pozorována změna GFR o 1.69 ml/l s každým navýšením příjmu proteinů o 10 g. Studie došla k závěru, že dlouhodobý příjem stravy s vysokým obsahem proteinů může u žen s lehkou ledvinovou insuficiencí vést ke snižování GFR, a tím pádem k rozvinutí CKD. U zdravých žen tento trend nebyl pozorován.⁷⁶

Dle studie KD s vysokým obsahem bílkovin mohou u lidí, s již existující ledvinovou insuficiencí podporovat rozvoj CKD. U lidí se zdravými ledvinami tento efekt HP diet nebyl prokázán. Je nutné podotknout, že klasická KD nespadá do kritéria HP diet. Celková denní energie klasické KD by se měla skládat ze 70-75 % tuků, 5-10 % sacharidů a 20 % bílkovin (asi 1-1,7 g na 1 kg tělesné hmotnosti).⁴⁷

6 ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo shrnout poznatky o pozitivních a negativních aspektech ketózy na lidský organismus. Důležitou roli hraje ketóza při adaptaci lidského organismu na stav hladovění. Při nedostatku glukózy ketolátky slouží periferním tkáním jako alternativní zdroje energie, pomáhají tělu šetřit glukózu a zachovávat svalovou hmotu.

Nutriční ketóza vyvolaná díky ketogenním dietám je také velmi účinná v redukci tělesné hmotnosti. Bylo ukázáno, že pokud jsou ketogenní diety prováděny správně, nesnižují svalovou hmotu, ale pouze tělesný tuk. Avšak jejich vliv na výkonnost sportovců se v různých studiích liší a nelze tedy prokázat ani vyloučit jejich přímý efekt.

Část práce se věnovala shrnutí vlivů ketogenních diet na léčbu epilepsie a rakoviny. Při léčbě pacientů s epilepsií pomáhají ketogenní diety snižovat počet záchvatů a zlepšovat tak kvalitu života pacientů. V léčbě pacientek s rakovinou prsu, které podstoupily ketogenní dietu byla prokázána redukce nádorů a bylo poukázáno na možný anti nádorový účinek ketogenních diet. Ačkoliv je ketogenní dieta ve spojení s léčbou epilepsie využívána již několik let a byla prokázána několika studiemi jako účinná v redukci počtu záchvatů, její vliv na léčbu rakovinných onemocnění je zatím velmi málo probádán.

Mezi odborníky je často diskutován vliv ketogenních diet na funkci ledvin. Bylo ukázáno, že ketogenní diety mohou zhoršovat funkci ledvin u pacientů s již existující ledvinovou insuficiencí, nebyl ale dokázán jejich přímý vliv na rozvoj chronického onemocnění ledvin u zcela zdravých jedinců.

Po zpracování zdrojů o problému negativ a pozitiv ketózy na lidský organismu se ukázalo, že pod odborným vedením ketogenní diety a s nimi spojená ketóza mají převažující pozitivní vliv na zdravý lidského organismu.

7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Sekundární citace (rešerše) jsou označeny *

1. Owen, O. E. *et al.* Brain Metabolism during Fasting. <https://www.jci.org/articles/view/105650/pdf> (1967) doi:10.1172/JCI105650.
2. Dhillon, K. K. & Gupta, S. Biochemistry, Ketogenesis. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2024).
3. Puchalska, P. & Crawford, P. A. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* **25**, 262–284 (2017).
4. McGarry, J. D., Woeltje, K. F., Kuwajima, M. & Foster, D. W. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase. *Diabetes. Metab. Rev.* **5**, 271–284 (1989).
5. Yu, B., Poirier, L. A. & Nagy, L. E. Mobilization of GLUT-4 from intracellular vesicles by insulin and K⁺ depolarization in cultured H9c2 myotubes. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* **277**, E259–E267 (1999).
6. Verspohl, E. J., Roth, R. A., Vigneri, R. & Goldfine, I. D. Dual regulation of glycogen metabolism by insulin and insulin-like growth factors in human hepatoma cells (HEP-G2). Analysis with an anti-receptor monoclonal antibody. *J. Clin. Invest.* **74**, 1436–1443 (1984).
7. Choi, S. M. *et al.* Insulin Regulates Adipocyte Lipolysis via an Akt-Independent Signaling Pathway. *Mol. Cell. Biol.* **30**, 5009–5020 (2010).
8. Chakrabarti, P. *et al.* Insulin Inhibits Lipolysis in Adipocytes via the Evolutionarily Conserved mTORC1-Egr1-ATGL-Mediated Pathway. *Mol. Cell. Biol.* **33**, 3659–3666 (2013).
9. Nadal, A., Marrero, P. F. & Haro, D. Down-regulation of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by insulin: the role of the forkhead transcription factor FKHL1. *Biochem. J.* **366**, 289–297 (2002).
10. Perry, R. J. *et al.* Glucagon stimulates gluconeogenesis by INSP3R1-mediated hepatic lipolysis. *Nature* **579**, 279–283 (2020).

11. Mabrouk, G. M., Helmy, I. M., Thampy, K. G. & Wakil, S. J. Acute hormonal control of acetyl-CoA carboxylase. The roles of insulin, glucagon, and epinephrine. *J. Biol. Chem.* **265**, 6330–6338 (1990).
12. Chien, D., Dean, D., Saha, A. K., Flatt, J. P. & Ruderman, N. B. Malonyl-CoA content and fatty acid oxidation in rat muscle and liver in vivo. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* **279**, E259–E265 (2000).
13. Quant, P. A., Tubbs, P. K. & Brand, M. D. Glucagon activates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase *in vivo* by decreasing the extent of succinylation of the enzyme. *Eur. J. Biochem.* **187**, 169–174 (1990).
14. Laffel, L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **15**, 412–426 (1999).
15. Mizuno, Y. *et al.* The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism* **77**, 65–72 (2017).
16. Bak, A. M. *et al.* Prolonged fasting-induced metabolic signatures in human skeletal muscle of lean and obese men. *PLOS ONE* **13**, e0200817 (2018).
17. Hasselbalch, S. G. *et al.* Changes in cerebral blood flow and carbohydrate metabolism during acute hyperketonemia. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* **270**, E746–E751 (1996).
18. Reichard, G. A. *et al.* Plasma Acetone Metabolism in the Fasting Human. *J. Clin. Invest.* **63**, 619–626 (1979).
19. Kartin, B. L., Man, E. B., Winkler, A. W. & Peters, J. P. BLOOD KETONES AND SERUM LIPIDS IN STARVATION AND WATER DEPRIVATION 123. *J. Clin. Invest.* **23**, 824–835 (1944).
20. Johnson, R. H., Walton, J. L., Krebs, H. A. & Williamson, D. H. POST-EXERCISE KETOSIS. *The Lancet* **294**, 1383–1385 (1969).
21. Wachsmuth, N. B. *et al.* The Impact of a High-Carbohydrate/Low Fat vs. Low-Carbohydrate Diet on Performance and Body Composition in Physically Active Adults: A Cross-Over Controlled Trial. *Nutrients* **14**, 423 (2022).

22. Volek, J. S. & Phinney, S. D. *The Art and Science of Low Carbohydrate Living: An Expert Guide to Making the Life-Saving Benefits of Carbohydrate Restriction Sustainable and Enjoyable*. (Beyond Obesity, Lexington, KY, 2011).
23. Owen, O. E. *et al.* Brain Metabolism during Fasting*. *J. Clin. Invest.* **46**, 1589–1595 (1967).
24. Owen, O. E. & Reichard, G. A. Human forearm metabolism during progressive starvation. *J. Clin. Invest.* **50**, 1536–1545 (1971).
25. Palmer, B. F. & Clegg, D. J. Starvation Ketosis and the Kidney. *Am. J. Nephrol.* **52**, 467–478 (2021).
26. Carlson, M., Snead, W. & Campbell, P. Fuel and energy metabolism in fasting humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **60**, 29–36 (1994).
27. Cahill, G. F. Starvation in man. *Clin. Endocrinol. Metab.* **5**, 397–415 (1976).
28. Landau, B. R. *et al.* Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J. Clin. Invest.* **98**, 378–385 (1996).
29. Felig, P., Owen, O. E., Wahren, J. & Cahill, G. F. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J. Clin. Invest.* **48**, 584–594 (1969).
30. Thomsen, H. H. *et al.* Effects of 3-hydroxybutyrate and free fatty acids on muscle protein kinetics and signaling during LPS-induced inflammation in humans: anticatabolic impact of ketone bodies. *Am. J. Clin. Nutr.* **108**, 857–867 (2018).
31. Levy, L. J. Ketoacidosis Associated with Alcoholism in Nondiabetic Subjects. *Ann. Intern. Med.* **78**, 213 (1973).
32. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **34**, S62–S69 (2011).
33. Tuomilehto, J. *et al.* Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1343–1350 (2001).
34. Wang, Z. H., Kihl-Selstam, E. & Eriksson, J. W. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes— a population-based study from Northern Sweden. *Diabet. Med.* **25**, 867–870 (2008).

35. Balasubramanyam, A., Zern, J. W., Hyman, D. J. & Pavlik, V. New Profiles of Diabetic Ketoacidosis: Type 1 vs Type 2 Diabetes and the Effect of Ethnicity. *Arch. Intern. Med.* **159**, (1999).
36. Savage, M. W. *et al.* Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet. Med.* **28**, 508–515 (2011).
37. Chhibbere, V. L., Soriano, C. & Tayek, J. A. Effects of low-dose and high-dose glucagon and glucose production and gluconeogenesis in humans. *Metabolism* **49**, 39–46 (2000).
38. Chiasson, J. L., Liljenquist, J. E., Sinclair-Smith, B. C. & Lacy, W. W. Gluconeogenesis from Alanine in Normal Postabsorptive Man: Intrahepatic Stimulatory Effect of Glucagon. *Diabetes* **24**, 574–584 (1975).
39. Miles, J. M., Rizza, R. A., Haymond, M. W. & Gerich, J. E. Effects of Acute Insulin Deficiency on Glucose and Ketone Body Turnover in Man: Evidence for the Primacy of Overproduction of Glucose and Ketone Bodies in the Genesis of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes* **29**, 926–930 (1980).
40. Nyenwe, E. A. & Kitabchi, A. E. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* **65**, 507–521 (2016).
41. McGarry, J. D. & Foster, D. W. Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Production. *Annu. Rev. Biochem.* **49**, 395–420 (1980).
42. Ikeda, T. *et al.* Uptake of β -hydroxybutyrate in perfused hindquarter of starved and diabetic rats. *Metabolism* **40**, 1287–1291 (1991).
43. Oshida, Y. *et al.* Intramuscular 3-Hydroxybutyrate Levels after 60 Tetani/Min Contraction in Diabetic and Non-Diabetic Rats. *Endocr. J.* **45**, 363–370 (1998).
44. Owen, O. E. *et al.* Acetone Metabolism During Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes* **31**, 242–248 (1982).
45. Kamel, K. S. & Halperin, M. L. Acid–Base Problems in Diabetic Ketoacidosis. *N. Engl. J. Med.* **372**, 546–554 (2015).
46. Green, A. & Bishop, R. E. Ketoacidosis – Where Do the Protons Come From? *Trends Biochem. Sci.* **44**, 484–489 (2019).

47. Dyńska, D., Kowalcze, K. & Paziewska, A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients* **14**, 5003 (2022).
48. Chooi, Y. C., Ding, C. & Magkos, F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* **92**, 6–10 (2019).
49. Moreno, B., Crujeiras, A. B., Bellido, D., Sajoux, I. & Casanueva, F. F. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine* **54**, 681–690 (2016).
50. Neal, E. G. *et al.* The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* **7**, 500–506 (2008).
51. Di Rosa, C. *et al.* Mediterranean Diet versus Very Low-Calorie Ketogenic Diet: Effects of Reaching 5% Body Weight Loss on Body Composition in Subjects with Overweight and with Obesity—A Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **19**, 13040 (2022).
52. Antonio Paoli, A. *et al.* Effects of 30 days of ketogenic diet on body composition, muscle strength, muscle area, metabolism, and performance in semi-professional soccer players. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* **18**, 62 (2021).
53. Wroble, K. A. *et al.* Low-carbohydrate, ketogenic diet impairs anaerobic exercise performance in exercise-trained women and men: a randomized-sequence crossover trial. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **59**, (2019).
54. Cunha, G. M. *et al.* Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients With Obesity. *Front. Endocrinol.* **11**, 607 (2020).
55. Sourbron, J. *et al.* Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv. Syst.* **36**, 1099–1109 (2020).
56. Klein, P., Janousek, J., Barber, A. & Weissberger, R. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* **19**, 575–579 (2010).
57. Barborka, C. J. EPILEPSY IN ADULTS: RESULTS OF TREATMENT BY KETOGENIC DIET IN ONE HUNDRED CASES. *Arch. Neurol. Psychiatry* **23**, 904 (1930).

58. IJff, D. M. *et al.* Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav.* **60**, 153–157 (2016).
59. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* **123**, 309–314 (1956).
60. Zhou, W. *et al.* The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr. Metab.* **4**, 5 (2007).
61. Khodabakhshi, A. *et al.* Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clin. Nutr.* **40**, 751–758 (2021).
62. Chu-Shore, C. J. & Thiele, E. A. Tumor growth in patients with tuberous sclerosis complex on the ketogenic diet. *Brain Dev.* **32**, 318–322 (2010).
63. Kossoff, E. H. *et al.* Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* **50**, 304–317 (2009).
64. Quick Reference Guide on Kidney Disease Screening. *National Kidney Foundation* https://www.kidney.org/kidneydisease/siemens_hcp_quickreference (2014).
65. *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.* (National Kidney Foundation, New York, NY, 2002).
66. Cirillo, M. *et al.* Protein intake and kidney function in the middle-age population: contrast between cross-sectional and longitudinal data. *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 1733–1740 (2014).
67. Hostetter, T. H., Olson, J. L., Rennke, H. G., Venkatachalam, M. A. & Brenner, B. M. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* **241**, F85–F93 (1981).
68. Helal, I., Fick-Brosnahan, G. M., Reed-Gitomer, B. & Schrier, R. W. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 293–300 (2012).
69. Juraschek, S. P., Appel, L. J., Anderson, C. A. M. & Miller, E. R. Effect of a High-Protein Diet on Kidney Function in Healthy Adults: Results From the OmniHeart Trial. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 547–554 (2013).

70. Sturgiss, S. N., Wilkinson, R. & Davison, J. M. Renal reserve during human pregnancy. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* **271**, F16–F20 (1996).
71. Kamper, A.-L. & Strandgaard, S. Long-Term Effects of High-Protein Diets on Renal Function. *Annu. Rev. Nutr.* **37**, 347–369 (2017).
72. Verrotti, A., Iapadre, G., Di Francesco, L., Zagaroli, L. & Farello, G. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients* **12**, 2645 (2020).
73. Pullman, T. N., Alvtng, A. S., Dern, R. J. & Landowne, M. The influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man. *J. Lab. Clin. Med.* **44**, 320–332 (1954).
74. Bergström, J., Ahlberg, M. & Alvestrand, A. Influence of Protein Intake on Renal Hemodynamics and Plasma Hormone Concentrations in Normal Subjects. *Acta Med. Scand.* **217**, 189–196 (1985).
75. Martin, W. F., Armstrong, L. E. & Rodriguez, N. R. Dietary protein intake and renal function. *Nutr. Metab.* **2**, 25 (2005).
76. Knight, E., J. Stampfer, M., E. Hankinson, S., Spiegelman, D. & C. Curhan, G. The Impact of Protein Intake on Renal Function Decline in Women with Normal Renal Function or Mild Renal Insufficiency. *Ann. Intern. Med.* (2003).