



Zagrożenia wynikające ze stosowania diety ketogenicznej u osób starszych

Risk of alternative diet therapy for elderly patients

Maja Miętkiewska^{1, A-D}, Paweł Bogdański^{2, E-F}

¹ Studenckie Koło Naukowe Dietetyki Klinicznej, Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Miętkiewska M, Bogdański P. Zagrożenia wynikające ze stosowania diety ketogenicznej u osób starszych. Med Og Nauk Zdr. 2022; 28(1): 15–19. doi: 10.26444/monz/145972

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Przebieg procesu starzenia uzależniony jest m.in. od stylu życia. Mając na względzie wpływ żywienia na funkcjonowanie organizmu, istotną zdaje się analiza skutków stosowania u osób starszych restrykcyjnych modeli żywieniowych, cieszących się od lat dużą popularnością. W tym celu dokonano przeglądu literatury dotyczącej charakterystyki oraz skutków ubocznych diety ketogenicznej (KD) w kontekście osób starszych.

Metody przeglądu. Przeglądu piśmiennictwa dokonano, wykorzystując informacje pochodzące z bazy danych PubMed oraz Google Scholar.

Opis stanu wiedzy. KD jako dieta niskowęglowodanowa i wysokotłuszczowa prowadzi do powstawania ciał ketonowych, które stają się alternatywnym substratem energetycznym. Stosowanie tego modelu żywienia wiąże się ze zmianą proporcji kwasów tłuszczowych, w tym głównie ze zwiększeniem podaży nasyconych kwasów tłuszczowych, jak również przyczynia się do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. W literaturze przedmiotu można znaleźć kilka opisanych przypadków rozwinięcia kwasicy ketonowej w trakcie stosowania tej diety. Ponadto jej długotrwałe stosowanie nasila katabolizm białek, predysponuje do rozwoju niedożywienia, a wysoka podaż tłuszczu w tej diecie nasila stres oksydacyjny i stan zapalny, co stwarza środowisko kancerogenne i mutagenne. Sugeruje się, że KD może przyczyniać się do szybszego postępowania procesów starzenia i rozwoju chorób związanych z wiekiem.

Podsumowanie. Nieadekwatne dostarczanie składników odżywczych, obserwowane podczas stosowania KD, niesie wiele zagrożeń. Ze względu na mnogość skutków ubocznych oraz brak dowodów jednoznacznie potwierdzających bezpieczeństwo stosowania KD, nie należy jej rekomendować osobom starszym.

Słowa kluczowe

proces starzenia, dieta wysokotłuszczowa, dieta ketogenna, diety alternatywne

■ Abstract

Introduction and Objective. The course of the ageing process depends, among other things, on lifestyle. Considering the influence of nutrition on the functioning of the body, it seems important to analyze the effects of using by the elderly restrictive dietary models which have been very popular for years. Literature on the characteristics and side effects of the ketogenic diet (KD) was reviewed to assess the risks, in the context of older people.

Review methods. The literature review was performed using information from the PubMed and Google Scholar databases.

Brief description of the state of knowledge. KD as a low-carbohydrate and high-fat diet leads to the formation of ketone bodies, which become an alternative energy substrate. The use of this diet is associated with a change in the proportion of fatty acids, mainly with an increase in the supply of saturated fatty acids, and contributes to disorders of water-electrolyte balance. In the relevant literature several cases are described of ketoacidosis developed during the use of this diet. In addition, its long-term use increases protein catabolism and predisposes to the development of malnutrition. Moreover, the high supply of fat in this diet increases oxidative stress and inflammation, which creates a carcinogenic and mutagenic environment. The vascular system, kidneys and nervous system are particularly susceptible to reactive oxygen species; hence, it has been suggested that KD may contribute to the faster progress of the ageing processes and the development of age-related diseases.

Summary. The inadequate supply of nutrients observed while following KD carries many risks. Due to the multitude of side effects and the lack of evidence unequivocally confirming the safety of using a ketogenic diet it should not be recommended to the elderly.

Key words

ageing, high-fat diet, ketogenic diet, alternative diet

Adres do korespondencji: Maja Miętkiewska, Studenckie Koło Naukowe Dietetyki Klinicznej, Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, Polska
E-mail: maja.mietkiewska@gmail.com

Nadesłano: 24.10.2021; zaakceptowano do publikacji: 20.01.2022; publikacja online: 25.03.2022

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Procesom starzenia towarzyszą modyfikacje metabolizmu, jak również zmiany fizykochemiczne właściwości komórek, prowadząc do upośledzenia procesów samoregulacji,

regeneracji oraz zmian strukturalnych i funkcjonalnych w obrębie tkanek i organów. Z kolei modyfikacje w specyficznych szlakach metabolicznych prowadzą do związanego z wiekiem pogorszenia funkcjonowania komórek, tkanek oraz organów [1].

Przebieg procesu starzenia uzależniony jest m.in. od stylu życia [2]. Dostępność energii, jak również zwiększona lub zmniejszona podaż konkretnego składnika odżywczego mogą oddziaływać na funkcjonowanie całego organizmu [3] oraz modyfikować jego odpowiedź oraz modulować homeostazę energetyczną i aktywność mózgu. Układ nerwowy wymaga dostarczenia dużej ilości energii, a zapewnienie odpowiedniego stanu odżywienia może wpływać na jego prawidłowe funkcjonowanie [3].

Wykazano, że styl życia prowadzony w wieku średnim przekłada się na późniejszą pomyślność starzenia (z ang. *successful aging*), rozumianą jako koncepcja, w której bierze się pod uwagę trzy komponenty: obecność chorób, sprawność fizyczną i kognitywną, stopień zaangażowania i aktywny udział w życiu [2].

Mając na uwadze istotną rolę sposobu odżywiania w kontekście starzenia, wydaje się, iż konieczna jest ocena zagrożeń płynących ze stosowania przez tę grupę osób diety opartej na restrykcjach w zakresie podaży makroskładników. W tym celu dokonano przeglądu literatury dotyczącej charakterystyki oraz skutków ubocznych stosowania diety ketogenicznej u osób starszych.

METODY PRZEGLĄDU

Niniejsza publikacja bazuje na przeglądzie literatury dostępnej w wyszukiwarce PubMed oraz Google Scholar w latach 2004–2020, z uwzględnieniem słów kluczowych: „ageing” [All Fields] AND „ketogenic diet” [All Fields], „ketogenic diet” [All Fields] OR „diet, carbohydrate restricted” [MeSH Terms] OR „carbohydrate restricted” [All Fields] AND „alzheimer disease/diet therapy” [MeSH Terms]. Do przeglądu włączono jedynie pełne prace oryginalne oraz pogładowe, w języku polskim oraz angielskim.

OPIS STANU WIEDZY

Charakterystyka diety ketogenicznej

Dieta ketogeniczna (KD) zakłada redukcję węglowodanów, tak by stanowiły nie więcej niż 10% całkowitej wartości energetycznej przyjmowanego pożywienia. Wysoka jest natomiast podaż tłuszczu (zapewniającego 50–90% dobowego zapotrzebowania energetycznego) oraz zróżnicowana ilość białka (1,3–2,5 g/kg mc/dobę). Z tego względu można ją scharakteryzować jako dietę bogatą w tłuszcz i niską w węglowodanową [4]. Stosowana jest w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci [5], a w ostatnim czasie, bez wyraźnych wskazań naukowych – w celu redukcji masy ciała [6].

Można wyodrębnić kilka odmian klasycznej diety ketogenicznej, które różnią się głównie stosunkiem makroskładników, np.: modyfikowaną dietę ketogeniczną (2:1–1:1), modyfikowaną dietę Atkinsa (1:1), dietę uwzględniającą średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT), dietę o niskim indeksie glikemicznym (LGIT) [7]. Wyróżnia się też jej modyfikację przewidywaną przerywany lub wydłużony post [8].

Diety tego typu cieszą się dużą popularnością z uwagi na

ich efekt, jakim jest ograniczenie uczucia głodu [9]. Natomiast, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do procesów starzenia, znaczne ograniczenie wielu grup produktów może doprowadzić do istotnych niedoborów składników odżywczych, w tym witamin i składników mineralnych. W konsekwencji osoba starsza wykazująca liczne niedobory pokarmowe jest narażona na zmniejszenie rezerw czynnościowych organizmu i tym samym szybciej postępujący proces starzenia [10].

Mechanizm działania

Ograniczenie podaży węglowodanów z jednoczesnym zwiększeniem spożycia tłuszczu obniża poziom insuliny, co stymuluje wątrobę do utleniania kwasów tłuszczowych (KT) do ciał ketonowych (z ang. *ketonebodies*, KB), które trafiają do krwi [11]. KB (beta-hydroksymaślan (BHB), aceton, acetoocetan) stają się alternatywnym substratem energetycznym [4, 12].

Choroby neurodegeneracyjne oraz funkcje kognitywne

Kiedy M.K. Taylor i wsp. [13] zweryfikowali różnice zachodzące w diecie uczestników badania cierpiących na chorobę Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) po wprowadzeniu KD, zaobserwowali znaczny wzrost podaży nasyconych kwasów tłuszczowych (z ang. *saturated fatty acids*, SFA), jak i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (z ang. *monounsaturated fatty acids*, MUFA), natomiast nie dostrzegli zmian w podaży wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (z ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA). Jednak było to badanie z interwencją żywieniową trwającą zaledwie 3 miesiące, którym objęto małą, 15-osobową grupę, której średnia wieku wyniosła $71,7 \pm 8,5$ roku. Sugeruje się, że wysokie spożycie SFA wiąże się z upośledzeniem funkcji kognitywnych, w tym pamięci, występowaniem łagodnych zaburzeń poznawczych oraz jest czynnikiem ryzyka demencji i AD [14]. Ponadto zwiększone spożycie SFA związane jest z obniżoną zdolnością zapamiętywania czy zaburzeniami funkcji poznawczych [15]. Mechanizm regulujący to, jak tłuszcze dostarczane wraz z dietą oddziałują na funkcje kognitywne, nie jest do końca poznany. Sugeruje się, że dieta bogata w tłuszcz, w tym SFA, może upośledzać funkcje kognitywne poprzez wywołanie takich stanów jak hiperinsulinemia, stres oksydacyjny czy uszkodzenia śródbłonna naczyń [16].

Uważa się też, że obszary mózgu, na które oddziałuje pożywienie przyjmowane w ramach diety wysokotłuszczowej, odpowiedzialne są również za uczucie głodu. Wydaje się zatem, że dieta wysokotłuszczowa indukuje zmiany neurologiczne w obszarach mózgu zaangażowanych w regulację przyjmowania energii, które w efekcie warunkują wyższe spożycie tłuszczu z pożywieniem [14]. W kontekście preferencji żywieniowych należy zaznaczyć, że pacjenci z AD często wykazują w tym zakresie chęć spożywania produktów słodkich oraz wysokowęglowodanowych, co może okazać się dużą trudnością we wprowadzeniu i utrzymaniu drastycznych zmian sposobu żywienia, jakie pociąga za sobą KD [17].

Równowaga wodno-elektrolitowa

Niedobór węglowodanów powoduje ograniczenie wykorzystania glukozy na potrzeby komórek mięśniowych, umożliwiając poprawę jej dostępności dla komórek nerwowych i krwinek czerwonych, które w pierwszej kolejności wymagają stałego dowozu glukozy. Ograniczone wykorzystanie glukozy przez mięśnie prowadzi do zmniejszenia rezerw

glikogenu, a tym samym wody z nim związanej. Z tego powodu KD prowadzi do obniżenia zawartości wody w organizmie [9].

Podczas 4-miesięcznego stosowania niskokalorycznej KD przez osoby otyłe zaobserwowano u nich spadek masy ciała, przy czym już na początku tego okresu nastąpiła łagodna utrata beztłuszczowej masy ciała, która spowodowana była utartą wodą. Kolejne wizyty kontrolne ujawniły niewielką poprawę w zakresie zawartości wody w organizmie, ale wartość ta nie osiągała wartości początkowej [18]. Ponieważ jednak obserwacja dotyczyła grupy osób między 18. a 65. rokiem życia o średniej wieku 47,2 roku, nie można tego bezpośrednio przełożyć na populację osób starszych. Jednakże zaobserwowane zjawisko stanowi potencjalne zagrożenie dla seniorów, gdyż osoby starsze są zwykle bardziej narażone na odwodnienie niż ludzie młodzi. Działanie odwadniające KD można wytłumaczyć nasiloną diurezą, która jest konsekwencją wykorzystania aminokwasów jako prekursorów glukozy i zwiększonym wydalaniem azotowych produktów przemiany materii [9].

Wraz z wiekiem zdolność nerek do zagęszczania moczu – a tym samym wchłaniania zwrotnego wody – spada, co może zmniejszyć szansę na kompensację zmian (zwiększonego stężenia metabolitów) wywołanych wprowadzeniem KD. Wśród osób starszych istnieje wiele czynników ryzyka odwodnienia. Masa mięśniowa jest istotnym rezerwuarem płynów w organizmie. Z tego względu jej utrata połączona z nieodpowiednią dietą grozi deficytem wody, odwodnieniem oraz wystąpieniem niebezpiecznych skutków nadmiernej utarty wody. Wśród takich zagrożeń można wyróżnić: upadki, złamanie, dezorientację, zaburzenia świadomości, odleżyny, pogorszone gojenie się ran, zaparcia, infekcje układu moczowego, stres cieplny, infekcje, kamienie nerkowe, niewydolność nerek, nieprawidłowy metabolizm leków, udar i zawał mięśnia sercowego [19].

Nadal liczba badań opisujących skutki KD w kontekście składu ciała jest niewystarczająca, a badania dotyczące osób starszych i przewidujące dłuższą obserwację uczestników w celu zbadania długoterminowych skutków są nieosiągalne [20].

Katabolizm białek

Długotrwałe stosowanie KD może powodować nasilony katabolizm oraz zmniejszenie syntezy białek funkcjonalnych (białek błonowych, enzymów etc.) [4]. Organizm, pozbawiony dowozu węglowodanów na wystarczającym poziomie, zmuszony jest do nasilenia procesów glukoneogenezy, aby zachować odpowiednie stężenie glukozy we krwi. Odbywa się to poprzez zwiększone wydzielanie glukokortykosteroidów, glukagonu oraz hormonu wzrostu, które prowadzić może do nasilenia katabolizmu białek i w efekcie spadku masy mięśniowej [9]. U osób starszych obserwuje się postępującą utratę masy mięśniowej, która wymieniana jest wśród cech charakteryzujących sarkopenię. Przy jednoczesnym spadku siły i sprawności, istotnie przyczynia się ona do osłabienia, utraty samodzielności, a ponadto może prowadzić do niepełnosprawności czy zwiększonej śmiertelności wśród osób starszych [21].

Stres oksydacyjny oraz stan zapalny

Dysfunkcje mitochondrialne obserwowane u osób starszych mogą skutkować nadprodukcją nadtlenu, a w efekcie stresem oksydacyjnym [4]. Dieta bazująca na wysokim spożyciu

tłuszczu oddziałuje na przebieg reakcji wolnorodnikowych, a w efekcie może nasilać stres oksydacyjny [14].

Reaktywne formy tlenu, atakując nienasycone KT, a w szczególności PUFA, inicjują proces peroksydacji lipidów. Lipidy, które uległy oksydacji, powodują uszkodzenia innych makrocząsteczek, a powstające w wyniku tych procesów produkty są mutagenne i kancerogenne, dlatego mogą przyczyniać się do szybszego postępowania procesów starzenia, jak i rozwoju chorób związanych z wiekiem [22]. Strukturami szczególnie narażonymi na uszkodzenia są układ naczyniowy, nerki oraz układ nerwowy. Z kolei jedną z chorób, w której patogenezie stres oksydacyjny i stan zapalny wykazują synergistyczne działanie, jest nadciśnienie tętnicze [23].

Ze względu na dużą ilość PUFA w strukturze neuronów można zaobserwować znaczną podatność komórek nerwowych na utlenianie i łatwość wchodzenia w reakcje z reaktywnymi formami tlenu. W konsekwencji uruchomiona zostaje kaskada peroksydacji lipidów, prowadząca do destrukcji molekularnej. Podatność neuronów na utlenianie spowodowana jest niskim stężeniem istotnego antyoksydantu – glutationu – w tej strukturze. Dowodem na to jest obserwowane zmniejszenie zawartości PUFA w mózgu wraz ze wzrostem produkcji wolnych rodników [24].

Profil lipidowy, w tym jego frakcja, która uległa oksydacji, zdaje się być powiązany z chorobami ściśle związanymi z wiekiem, jak choroby nerek czy układu sercowo-naczyniowego. Potencjalna rola lipidów jako markera tych schorzeń podkreśla istotność podjęcia wszelkich działań zapobiegających zaburzeniom gospodarki lipidowej, które towarzyszą procesom starzenia [25].

Kwasica

W niektórych przypadkach stan ketozy może doprowadzić do rozwoju jawnej kwasicy ketonowej, powodującej spadek pH oraz stężenia wodorowęglanów w surowicy. Powstające ciała ketonowe (BHB i acetoctan), osiągając wysokie stężenie we krwi, działają jak aniony kwasowe i mogą powodować kwasicę, obniżając pH krwi [8]. W badaniach wykazywano, że najistotniejsza redukcja masy ciała następowała w momencie osiągnięcia wysokich stężeń ciał ketonowych [18], co może wiązać się z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju kwasicy ketonowej. W literaturze przedmiotu można znaleźć kilka opisanych przypadków rozwinięcia kwasicy ketonowej w trakcie stosowania diety nasilającej ketogenezę [8, 26]. Co więcej, wykazano, że kwasica nasila utratę masy kostnej poprzez zwiększenia aktywności osteoklastów i resorpcji tkanki kostnej [27]. U osób starszych obserwuje się związek między postępującą utratą masy kostnej a subkliniczną miażdżycą. Związek tych dwóch schorzeń wynika z wielu podobieństw w ich patofizjologii. Dodatkowo obniżanie masy kostnej wykazuje związek ze wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [28].

Odczuwanie głodu i procesy trawienia

Ciała ketonowe działają jak czynnik anoreksygeniczny, hamując wydzielanie NPY, utrzymują wydzielanie cholecystokininy (CCK) w odpowiedzi na posiłek oraz zmniejszą poziom greliny, co w efekcie wpływa na zmniejszenie odczuwania głodu i przekłada się na zmniejszenie spożycia pokarmów. Argument ten jest podawany jako korzystny efekt KD [20], natomiast inaczej należy na opisane zjawisko spojrzeć w kontekście osób starszych, gdyż może ono istotnie utrudniać pokrycie zapotrzebowania na białko oraz energię [4].

Urata apetytu jest zjawiskiem, które często pojawia się w procesie starzenia. Natomiast długotrwałe utrzymywanie się tego stanu skutkować może utratą masy ciała i niedożywieniem.

Opóźnienie procesu opróżniania żołądka spowodowane jest m.in. przez wydzielanie hormonów sytości, w tym CCK [29]. KB, działając jak czynniki anoreksygeniczne, dłużej utrzymują sekrecję CCK, a w efekcie opóźniają proces opróżniania żołądka. W ten sposób tak często odnotowywane u osób starszych zmniejszenie apetytu może być dodatkowo nasilane, a co za tym idzie może pojawić się dodatkowa trudność ze sprostaniem potrzebom żywieniowym tej grupy [30].

Znacznie zmniejszone spożycie owoców, warzyw oraz pełnoziarnistego pieczywa i płatków może być powodem najczęściej zgłaszanych negatywnych skutków diety niskowęglowodanowej, jakimi są zaparcia i bóle głowy. Długoterminowa eliminacja tych produktów może przyczynić się ostatecznie do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów. Ponadto, pomimo możliwego wzrostu spożycia warzyw nieskrobiowych, konsekwencją stosowania KD może być zmniejszenie podaży witaminy E, folianów, tiaminy, potasu, manganu, wapnia, magnezu, witaminy D, tak iż jej poziom nie będzie osiągał wartości zalecanego spożycia (RDA) [31], oraz zmniejszenie udziału błonnika w diecie [13].

Z uwagi na zmiany w składzie mikroflory jelitowej obserwowane u osób starszych, jak i ogólny spadek różnorodności mikroorganizmów zasiedlających jelito grube, kompozycja posiłków może mieć wpływ na funkcje trawienne, a zaniedbanie w tym obszarze skutkować będzie nasileniem procesów gnilnych, a w konsekwencji większą podatnością na choroby. Błonnik pokarmowy uznawany jest za skuteczne narzędzie zarówno w przypadku zgłaszanych przez osoby starsze dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jak i w kontekście poprawy składu mikroflory jelitowej [32]. Spożywanie błonnika pokarmowego jest niefarmakologiczną metodą obniżającą poziom cholesterolu we krwi, a jego prawidłowa podaż może realnie przelożyć się na zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Eliminując z jadłospisu jego źródła, które są istotnie ograniczane w KD, uniemożliwia się pokrycie rekomendowanego poziomu spożycia błonnika [33].

Pozostałe zagrożenia

Do innych skutków ubocznych powodowanych przez KD zaliczyć można dolegliwości żołądkowo-przełykowe (wymioty i biegunki), hiperlipidemię, zaburzenia elektrolitowe, arytmie. Ponadto w trakcie pierwszych tygodni po rozpoczęciu tej diety mogą pojawić się bóle głowy oraz osłabienie [7].

PODSUMOWANIE

Ze względu na mnogość skutków ubocznych oraz brak dowodów jednoznacznie potwierdzających bezpieczeństwo stosowania diety ketogenicznej, nie należy jej rekomendować osobom starszym. Wiedząc, że prawidłowy sposób odżywiania może warunkować pomyślny przebieg procesu starzenia, a jednocześnie mając świadomość zagrożeń płynących ze stosowania diety ketogenicznej, dla tej grupy osób należy poszukiwać jak najbardziej zdrowej wersji diety. Ponadto dużym ograniczeniem, niepozwalającym na jednoznaczne stwierdzenie bezpieczeństwa oraz skuteczności tego modelu żywienia, jest krótki czas trwania badań obserwacyjnych

z tego zakresu. Trwają one niespełna kilka miesięcy, a niekiedy obejmują zaledwie dwa spotkania z badanymi. Ponadto brakuje wiarygodnych metaanaliz oraz danych dotyczących długotrwałych efektów stosowania diety ketogenicznej.

PIŚMIENNICTWO

- Cohen RA, Marsiske MM, Smith GE. Neuropsychology of aging. *Handb Clin Neurol.* 2019; 167: 149–180. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8>
- Bosnes I, Nordahl HM, Stordal E, et al. Lifestyle predictors of successful aging: A 20-year prospective HUNT study. *PLoS One.* 2019 Jul 11; 14(7): e0219200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219200>
- Chianese R, Coccarello R, Viggiano A, et al. Impact of Dietary Fats on Brain Functions. *CurrNeuropharmacol.* 2018; 16(7): 1059–1085. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171017102547>
- Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 9; 20(16): 3892. <https://doi.org/10.3390/ijms20163892>
- Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients.* 2019 Oct 18; 11(10): 2510. <https://doi.org/10.3390/nul1102510>
- Koňajtis-Dołowy A, Jeruszka-Bielak M, Wawrzyniak A. Diety alternatywne, ich stosowanie w wybranych grupach osób oraz źródła informacji. *Kosmos* 2019; 68(2): 185–200. https://doi.org/10.36921/kos.2019_2535
- Pinto A, Bonucci A, Maggi E, et al. Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activity of Ketogenic Diet: New Perspectives for Neuroprotection in Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2018 Apr 28; 7(5): 63. <https://doi.org/10.3390/antiox7050063>
- Blanco JC, Khatri A, Kifayat A, et al. Starvation Ketoacidosis due to the Ketogenic Diet and Prolonged Fasting – A Possibly Dangerous Diet Trend. *Am J Case Rep.* 2019 Nov 22; 20: 1728–1731. <https://doi.org/10.12659/AJCR.917226>
- Rafał Nazarewicz. Konsekwencje stosowania wysokotłuszczowych diet ketogenicznych. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna.* 2007; 40(4): 371–374.
- Gordon S, Kidd M, Maeder A, et al. Health deficits in community dwelling adults aged 40 to 75 years. *BMC Geriatr.* 2019; 19: 148. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1152-9>
- Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, et al. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY).* 2017 Dec 6; 4: 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.11.002>
- Iqbal G, Ahmed T. Co-exposure of metals and high fat diet causes aging like neuropathological changes in non-aged mice brain. *Brain Res Bull.* 2019 Apr; 147: 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.02.013>
- Taylor MK, Swerdlow RH, Burns JM, et al. An Experimental Ketogenic Diet for Alzheimer Disease Was Nutritionally Dense and Rich in Vegetables and Avocado. *Curr Dev Nutr.* 2019 Feb 20; 3(4): nzz003. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz003>
- Francis H, Stevenson R. The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. *Appetite* 2013; 63: 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.12.018>
- Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocké M, et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology.* 2004 Jan 27; 62(2): 275–80. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000103860.75218.a5>
- Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 Jul; 23(7): 741–7. <https://doi.org/10.1002/gps.1969>
- Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, et al. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond).* 2009 Aug 10; 6: 31. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-6-31>
- Gomez-Arbelaez D, Bellido D, Castro AI, et al. Body Composition Changes After Very-Low-Calorie Ketogenic Diet in Obesity Evaluated by 3 Standardized Methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb 1; 102(2): 488–498. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2385>
- Hooper L, Bunn D, Jimoh FO, et al. Water-loss dehydration and aging. *Mech Ageing Dev.* 2014 Mar-Apr; 136–137: 50–8. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.009>

20. Caprio M, Infante M, Moriconi E, Cardiovascular Endocrinology Club of the Italian Society of Endocrinology. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2019 Nov; 42(11): 1365–1386. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01061-2>
21. Deer RR, Volpi E. Protein intake and muscle function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 May; 18(3): 248–53. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000162>
22. de Diego I, Peleg S, Fuchs B. The role of lipids in aging-related metabolic changes. *Chem Phys Lipids*. 2019 Aug; 222: 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.05.005>
23. Crowley SD. The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jan 1; 20(1): 102–20. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5258>
24. Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*. 2014 Apr; 30(2): 271–81. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>
25. Eum JY, Lee JC, Yi SS, et al. Aging-related lipidomic changes in mouse serum, kidney, and heart by nanoflow ultrahigh-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2020 May 10; 1618: 460849. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.460849>
26. Chen TY, Smith W, Rosenstock JL, et al. A life-threatening complication of Atkins diet. *Lancet*. 2006 Mar 18; 367(9514): 958. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68394-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68394-3)
27. Yuan FL, Xu MH, Li X, et al. The Roles of Acidosis in Osteoclast Biology. *Front Physiol*. 2016 Jun 24; 7: 222. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00222>
28. Campos-Staffico AM, Freitas WM, Carvalho LSF, et al. Lower bone mass is associated with subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and carotid thickness in the very elderly. *Atherosclerosis*. 2020 Jan; 292: 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.007>
29. Moran TH, McHugh PR. Cholecystokinin suppresses food intake by inhibiting gastric emptying. *Am J Physiol*. 1982 May; 242(5): R491–7. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1982.242.5.R491>
30. van der Meij BS, Wijnhoven HA, Finlayson GS, et al. Specific food preferences of older adults with a poor appetite. A forced-choice test conducted in various care settings. *Appetite*. 2015 Jul; 90: 168–75. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.03.011>
31. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet*. 2004 Sep 4–10; 364(9437): 897–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16986-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16986-9)
32. Donini LM, Savina C, Cannella C. Nutrition in the elderly: role of fiber. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 49 Suppl 1: 61–9. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.013>
33. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019 May 23; 11(5): 1155. <https://doi.org/10.3390/nu11051155>. PMID: 31126110; PMCID: PMC6566984