Metabolizam tijekom LCHF (ketogene) dijete

Cigić, Matea

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, University of Split, Faculty of science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:166:048874

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Science

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Odjel za kemiju

Završni rad

METABOLIZAM TIJEKOM LCHF (KETOGENE) DIJETE

Matea Cigić

Split, 2015.

Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za kemiju

Završni rad

METABOLIZAM TIJEKOM LCHF (KETOGENE) DIJETE

Matea Cigić

Split, 2015.

Ovaj rad, izrađen u Splitu, pod vodstvom mentorice doc.dr.sc. Viljemke Bučević Popović, predan je na ocjenu Odjelu za kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnica nutricionizma.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Viljemki Bučević Popović na pomoći, suradnji i strpljenju pri izradi ovog završnog rada.

Zahvaljujem svim profesorima i asistentima sa Odjela za kemiju na suradnji i stečenim znanjima.

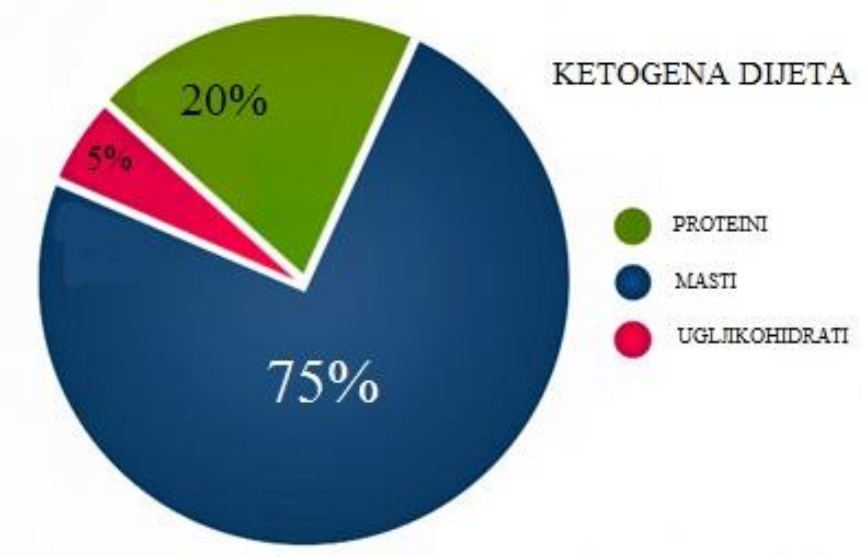
SADRŽAJ

1 UVOD 1
1.1 Ketogena dijeta 1
1.1.1 Atkinsonova dijeta 2
1.1.2 LCHF prehrana 3
1.1.3 Paleo dijeta 3
1.2 Cilj rada 4
2 METABOLIZAM ČOVJEKA 5
2.1 Metabolizam ugljikohidrata 7
2.1.1 Katabolizam glukoze: glikoliza, ciklus limunske kiseline i oksidacijska fosforilacija 7
2.1.2 Anabolizam glukoze: Glukoneogeneza 8
2.1.3 Glikogen 8
2.2 Metabolizam masnih kiselina 10
2.2.1 Katabolizam masti 12
2.2.2 Ketogeneza 13
2.2.3 Anabolizam masti 14
2.3 Metabolizam aminokiselina 15
2.3.1 Katabolizam i anabolizam aminokiselina 15
2.4 Metabolizam kolesterola 16
3 KETOGENA DIJETA - GLADOVANJE ILI NE ? 17
4 UČINCI KETOGENE (LCHF) PREHRANE 19
4.1 Učinci ketogene dijete kod epilepsije 19
4.2 Učinci ketogene dijete kod pretilosti 20
4.3 Učinci ketogene dijete kod neurodegenerativnih bolesti 20
4.4 Učinci ketogene dijete kod šećerne bolesti 21
4.5 Učinci ketogene dijete kod sportaša 21
4.6 Ostali učinci 21
5 ZAKLJUČAK 22
6 LITERATURA 23

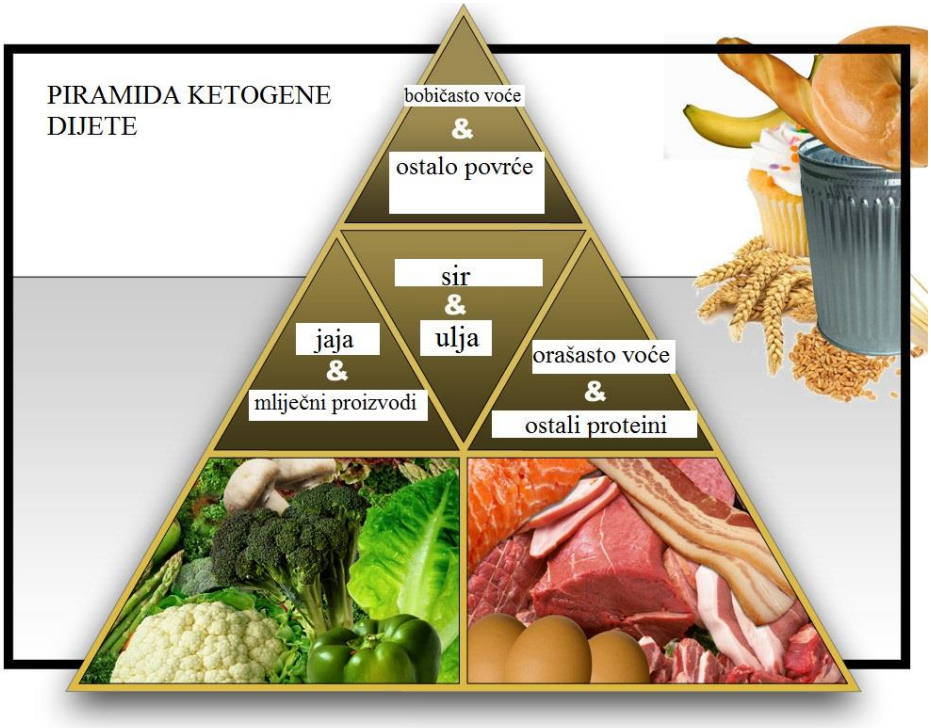
1 UVOD

1.1 KETOGENA DIJETA

Ketogena dijeta je dijeta u kojoj se većina kalorija osigurava iz masti, sadrži umjerenu količinu proteina, a ugljikohidrati su gotovo eliminirani (Slika 1.). Pri ovakvoj prehrani masne kiseline, koje se oksidiraju u ketonska tijela, postaju neizostavni izvor stanične energije.



Slika 1. Raspodjela kalorijske vrijednosti između masti, bjelančevina i ugljikohidrata u ketogenoj dijeti. (izvor: http://drsircus.com/wp-content/uploads/2015/06/killing.jpg)



Slika 2. Piramida ketogene prehrane (izvor: http://i.imgur.com/MTuUy.jpg)

Danas su različite dijete koncipirane upravo na ovakvom načinu planiranja obroka gdje su ugljikohidrati u drugom planu, a masti i proteini čine glavninu unesenih kalorija. Najpoznatije od njih su Atkinsonova dijeta, LCHF prehrana i Paleo dijeta. (Slika 2.)

1.1.1 Atkinsonova dijeta

Ovu dijetu je osmislio liječnik Robert C. Atkins. Atkinsonovu dijetu karakterizira visok unos proteina i masnoća, a nizak unos ugljikohidrata. Ovakav način prehrane ne ograničava konzumaciju mesa, sira i jaja, ali strogo kontrolira unos ugljikohidrata (šećer, kruh, tjestenina, mlijeko, voće i povrće). Dijeta se temelji na teoriji da se konzumacijom ugljikohidrata stimulira proizvodnja inzulina što dovodi do gladi, ponovne potrebe za hranom i konačno do debljanja. Ovaj tip dijete ima za cilj korištenje vlastitih masnih zaliha kao izvora stanične energije, što ima za posljedicu prvenstveno gubitak tjelesne težine (Slika 3.). [1]



Slika 3. Usporedba niskokalorijske dijete bogate ugljikohidratima i Atkinsonove dijete (izvor: http://gazettereview.com/wp-content/uploads/2015/08/aktins-diet.jpg)

1.1.2 LCHF prehrana

LCHF (Low Carb, High Fat) prehrana se bazira na smanjenom unosu ugljikohidrata, ali značajno povećanom unosu masnoća. Ono što definira ovu vrstu prehrane je strogo kontroliran unos žitarica i rafiniranih šećera, pri čemu je dozvoljena konzumacija prvenstveno povrća, ali i voća s nižim glikemijskim indeksom. Osnov prehrane sačinjavaju masti (maslinovo, bučino, kokosovo ulje, svinjska mast, orašasti plodovi...), zatim proteini (meso, riba, jaja...), te povrće i voće. Količina energije koju tijelo dobiva iz masti, a ne iz glukoze (unešenih ugljikohidrata), kod ove vrste prehrane, prepuštena je samom konzumentu koji ovu prehranu prilagođava svojim potrebama. Upravo zato, za razliku od Atkinsonove dijete koja ima ograničen rok primjene, ova prehrana, ukoliko se pravilno balansira unos nutrijenata, može biti doživotna. [2]

1.1.3 Paleo dijeta

Paleolitik dijeta, također poznata kao paleo dijeta ili dijeta špiljskog čovjeka je dijeta koja se temelji na hrani kojom su se hranili naši davni preci (poput mesa, orašastih plodova, povrća i bobica), a isključuje hranu koja se tada još nije poznavala (poput mliječnih proizvoda i većine žitarica). S obzirom na odabir namirnica i kod paleo dijete u prehrani je zastupljeno relativno malo ugljikohidrata (Slika 4.). [3]



Slika 4. Izgled tanjura kod paleo dijete (izvor: https://s-media-cache-ak0.pinimg.com/236x/fb/64/9a/fb649a4d838233268580136d8be213f3.jpg)

1.2 CILJ RADA

Cilj ovog završnog rada je opisati promjene u metabolizmu čovjeka koje se događaju kod nedostatnog unosa ugljikohidrata i povećanog unosa masti, odnosno prelaska na ketogenu dijetu u kojoj glavni izvor metaboličkog goriva predstavljaju ketonska tijela.

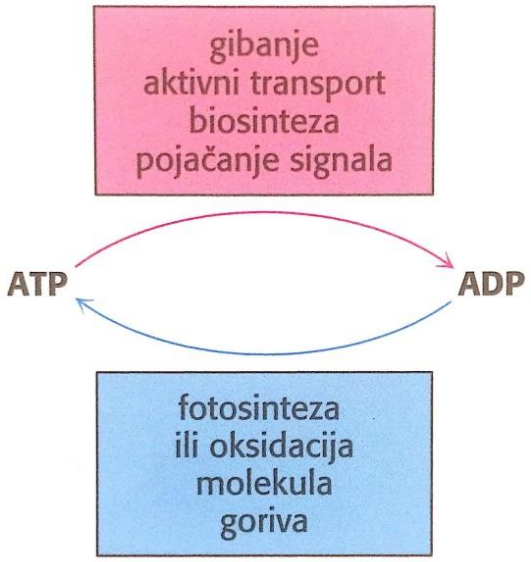
2 METABOLIZAM ČOVJEKA

Metabolizam je cjelokupni proces proizvodnje i iskorištavanja energije potrebne za rad i funkcioniranje ljudskog tijela, odnosno serija međusobno povezanih kemijskih reakcija na staničnoj razini. Svi ti metabolički putevi su međusobno ovisni i njihova je aktivnost međusobno usklađena. Pri tome razlikujemo metaboličke reakcije u kojima razgrađujemo energijom bogate hranjive tvari (katabolizam) i one u kojima trošimo dobivenu energiju za sintezu makromolekula (anabolizam).

Dakle, osnovna uloga metabolizma je:

- Opskrba i potrošnja energije
- Sinteza molekula za izgradnju staničnih struktura i molekula potrebnih za rad i funkciju stanice to jest za rast i razvoj
- Odstranjivanje otpadnih produkata

Glavni izvor, tj univerzalna valuta slobodne energije u biološkim sustavima je ATP (adenozin-trifosfat) koji u svojoj strukturi ima energijom bogate anhidridne veze. Hidrolizom ATP-a nastaje ADP (adenozin-difosfat) pri čemu je ciklus ATP-ADP osnovni način izmjene energija u biološkim sustavima (Slika 5.). Pri tome je važno napomenuti da je bitno osigurati stalnu proizvodnju ATP-a jer on nikada ne nastaje u suvišku.



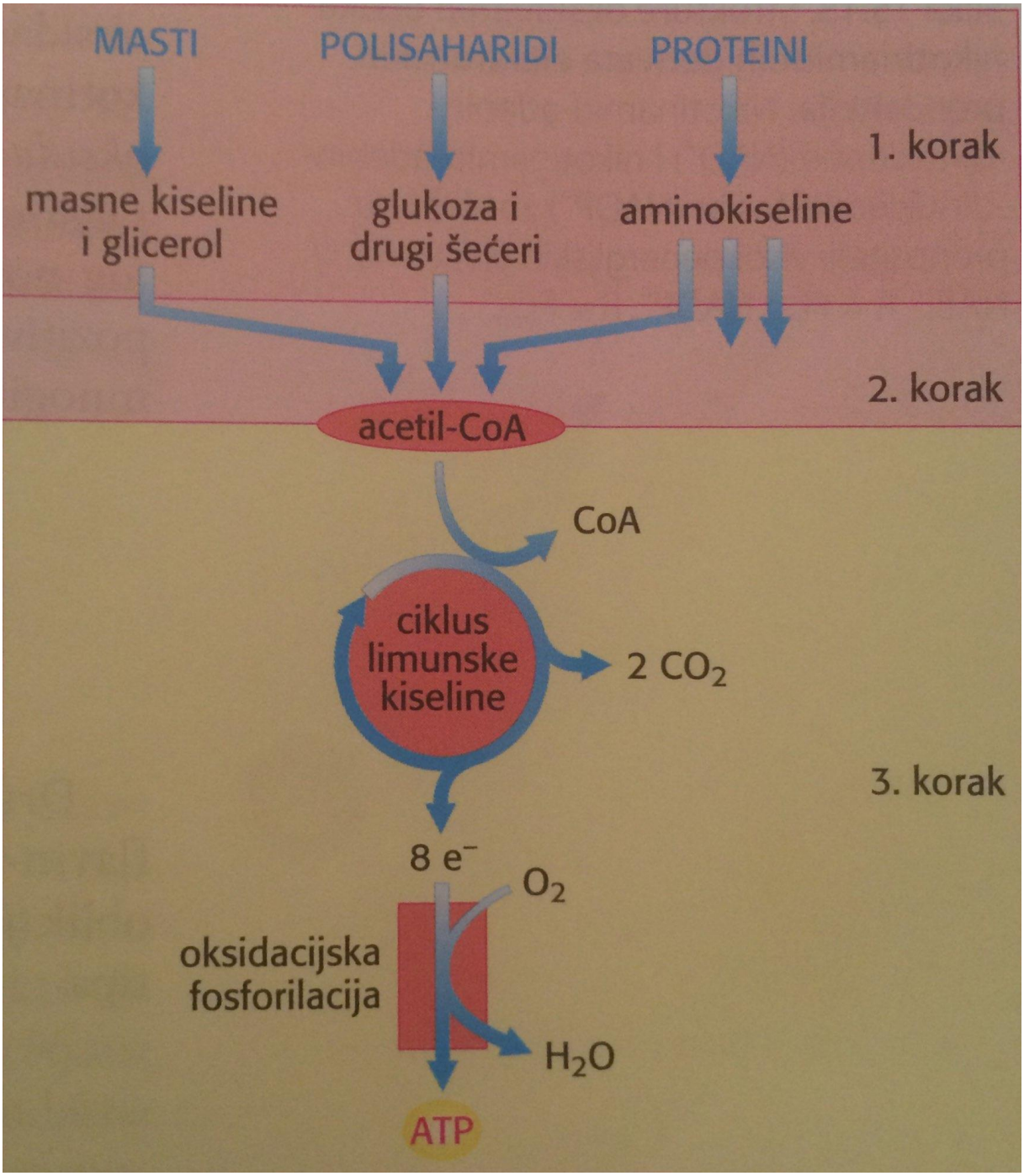
Slika 5. Ciklus ATP – ADP

(izvor: Stryer, L., Biokemija, Školska knjiga, 2013.)

Ljudsko tijelo spada u red heterotrofnih organizama (potrošača) koji iz gorivih molekula dobivaju energiju oksidacijom ugljika. Pri tome je minimalna količina energije neophodna za održavanje osnovnih životnih funkcija u stanju mirovanja poznata kao bazalni metabolizam.

Energija dobivena iz hrane oslobađa se u tri koraka (Slika 6.):

1. Cijepanjem velikih molekula na manje molekule
2. Razgradnjom brojnih malih molekula na jednostavne jedinice koje imaju središnju ulogu u metabolizmu
3. Nastanak ATP-a pri potpunoj oksidaciji molekula goriva



Slika 6. Tri koraka katabolizma

(izvor: Stryer, L., Biokemija, Školska knjiga, 2013.)

Makromolekule koje unosimo hranom dijelimo na ugljikohidrate, masne kiseline i proteine, od kojih svaka od tih složenih molekula ima svoj razgradni i sintetski put u ljudskom organizmu. [4]

2.1 METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA

Glavni izvori ugljikohidrata su škrob (skladišni polisaharid u biljkama), glikogen (skladišni polisaharid u životinja) i saharoza. Osnovna podjedinica tih polisaharida je glukoza, glavno gorivo za organizam. Glukoza se dobiva razgradnjom složenih ugljikohidrata, pri čemu kao prvi produkt nastaju oligosaharidi (uz pomoć alfa-amilaze iz gušterače i alfa-amilaze iz sline), dok daljnjim procesom hidrolize u crijevima nastaju monosaharidi (glukoza, fruktoza, galaktoza...) koji se dalje kroz epitel crijeva unose u krvotok.

Nakon dolaska u krvotok, raste koncentracija glukoze u krvi i ona se distribuira tamo gdje je najpotrebnija. Mozgu (osim u gladovanju) i eritrocitima glukoza predstavlja glavni izvor metaboličkog goriva. [4]

2.1.1 Katabolizam glukoze: glikoliza, ciklus limunske kiseline i oksidacijska fosforilacija

Kada glukoza uđe u stanicu, u citoplazmi započinje anaerobni proces glikolize. Procesom glikolize iz jedne molekule glukoze dobivamo dvije molekule piruvata, ali i dvije molekule ATP-a i dvije molekule NADH (koji je energijom bogati spoj, a inače reducirani oblik oksidansa NAD^+).

Ovisno o tome ima li stanica kisika ili ne, piruvat se može pretvoriti u laktat ili u acetil-CoA. Laktat nastaje homolaktičkom fermentacijom u anaerobnim uvjetima u čemu sudjeluje enzim laktat-dehidrogenaza. Odvijanje ove reakcije omogućava regeneraciju NAD^+ i održavanje kontinuiteta glikolize.

Ukoliko je sredina aerobna, piruvat se prenosi u matriks mitohodrija gdje se okidacijskom dekarboksilacijom pretvara u acetil-CoA uz pomoć enzima piruvat-dehidrogenaze. To je ireverzibilan proces. Upravo zbog činjenice da je ovo ireverzibilan proces, glukoza se ne može sintetizirati iz acetil-CoA, odnosno iz masnih kiselina o kojima će biti riječi kasnije. Ciklus limunske kiseline ili Krebsov ciklus je metabolički proces koji obuhvaća niz oksido-redukcijskih reakcija u kojima se acetilna skupina oksidira do 2 molekule CO_2. Većina svih gorivih molekula ulazi u ciklus kao acetil-CoA i predstavlja važan izvor preteča za sintezu biomolekula. Upravo zato, ciklus limunske kiseline predstavlja konačni zajednički put oksidacije molekula goriva (oksidacija ugljikohidrata, masnih kiselina i aminokiselina) i kao takav sudjeluje i u anabolizmu i u katabolizmu. Energija oslobođena tijekom ciklusa pohranjuje se u reduciranom obliku NADH i $FADH_2$, te u obliku ATP-a.

Nakon ciklusa limunske kiseline, oksidacijska fosforilacija predstavlja završni korak aerobne razgradnje ugljikohidrata, masnih kiselina i aminokiselina. To je proces u kojem prijenos

elektrona s NADH i $FADH_2$ na O_2 pokreće sintezu ATP. Oksidacijska fosforilacija se događa na repiracijskom lancu na unutrašnjoj membrani mitohindrija, i upravo su NADH i $FADH_2$ veza između ciklusa limunske kiseline i respiracijskog lanca.

Potpunom oksidacijom glukoze do CO_2 dobiva se 30 ili 32 molekule ATP-a. [4]

2.1.2 Anabolizam glukoze: Glukoneogeneza

Glukoneogeneza je proces sinteze glukoze iz neugljikohidratnih preteča. Te preteče su piruvat i laktat, glicerol, te ugljikovodični lanci većine aminokiselina, dok masne kiseline ne mogu poslužiti za sintezu glukoze.

Glukoneogeneza se odvija u jetri, korteksu bubrega, te vrlo malo u mozgu, skeletnim mišićima i srčanom mišiću. Ona je vrlo važan proces za vrijeme duljeg gladovanja, težeg fizičkog napora, te stresnog stanja jer se zalihe glukoze u obliku glikogena isrcpljuju već nakon 24 sata. Treba imati na umu da glukoneogeneza nije izravni obrat glikolize zbog tri ireverzibilne reakcije glikolize. Da bi se zaobišle te tri ireverzibilne reakcije glikolize, potrebne su četiri nove reakcije. U dvjema od njih piruvat se u mitohondrijima karboksilira u oksaloacetat, koji se potom u citoplazmi dekarboksilira i fosforilira u fosfoenolpiruvat. Preostale dvije reakcije su hidroliza fruktoza-1,6-bisfosfata i glukoza-6-fosfata.

Laktat se lako prevodi u piruvat djelovanjem enzima laktat- dehidrogenaze, a izvori laktata su skeletni mišići te eritrociti i druge stanice koje nemaju mitohondrije.

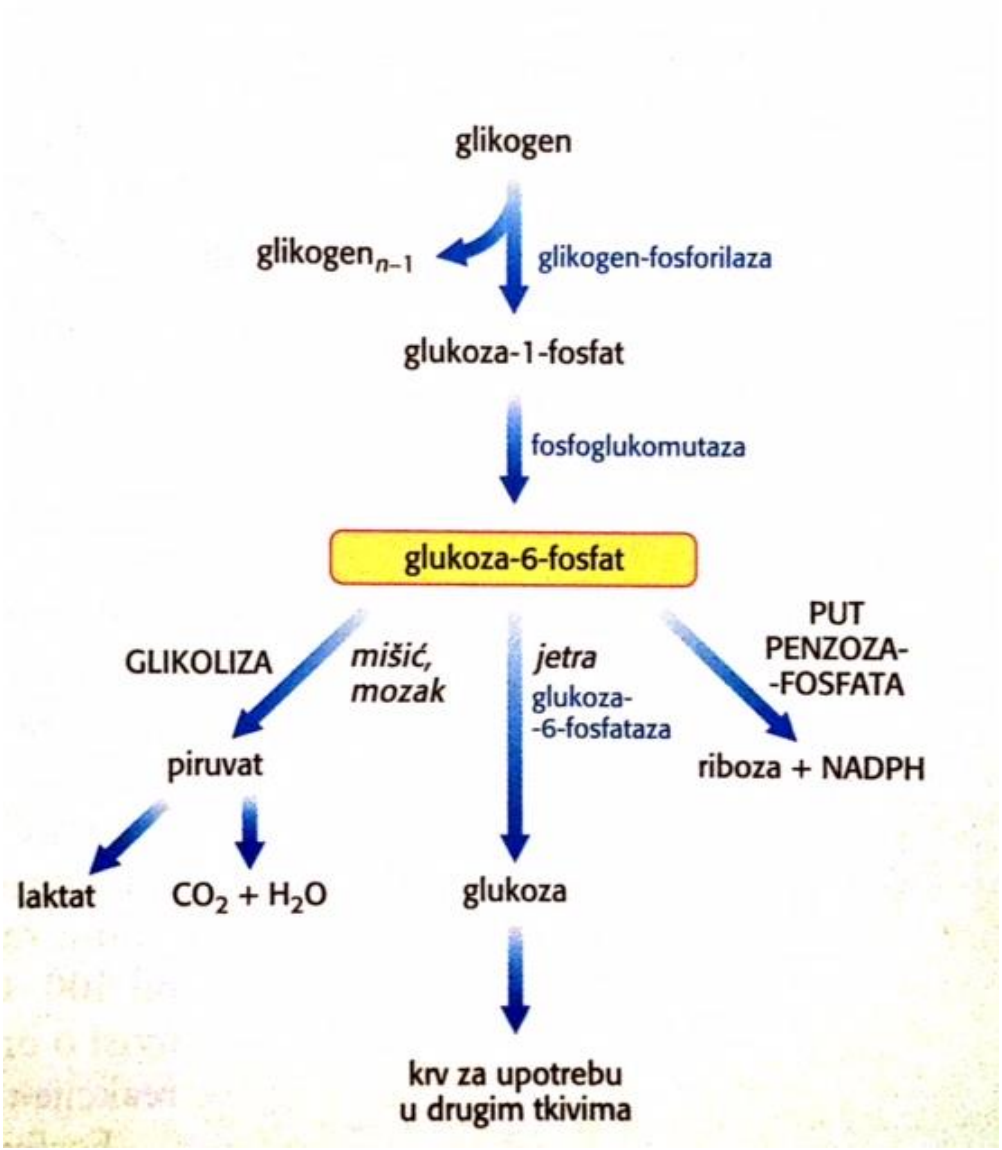
Aminokiseline nastaju razgradnjom proteina iz hrane i tijekom gladovanja razgradnjom proteina skeletnih mišića pri čemu se za glukoneogenezu iskorištavaju dugi ugljikovodični lanci aminokiselina. Oni se uključuju u ovaj proces u obliku piruvata ili u obliku oksaloacetata.

Glicerol nastaje u masnom tkivu hidrolizom triacilglicerola, pri čemu on iz masnih stanica ulazi u krv, zatim u jetru gdje se prevodi u dihidroksiacetonfosfat, te ulazi u proces glukoneogeneze čiji je krajnji produkt glukoza. [4]

2.1.3 Glikogen

Glikogen je lako dostupni skladišni oblik glukoze. To je visokorazgradni polimer glukoze koji se razgrađuje na svoje podjedinice – glukozu, u uvjetima kada postoji potreba za energijom. Glikogen se uglavnom pohranjuje na dva mjesta : u jetri i u skeletnim mišićima (Slika 7.). U jetri se kontrolira sinteza i razgradnja glikogena u svrhu održavanja razine glukoze u krvi koja je potrebna za funkcioniranje cijelog organizma, dok se u mišićima ta zaliha upotrebljava isključivo za potrebe samog mišića. Razgradnja i sinteza glikogena se kontrolira na hormonalnoj razini, a ključni hormoni koji sudjeluju u toj regulaciji su:

- Inzulin koji povećava kapacitet jetre za sintezu glikogena i potiče je
- Adrenalin i glukagon koji signaliziraju potrebu za razgradnjom glikogena, pri čemu je mišić primarni cilj za djelovanje adrenalina, dok je jetra pod utjecajem glukagona



Slika 7. Različite sudbine glukoza-6-fosfata

(izvor: Stryer, L., Biokemija, Školska knjiga, 2013.)

2.2 METABOLIZAM MASNIH KISELINA

Masne kiseline su građene od dugog ugljikovodičnog lanca sa karboksilnom skupinom na kraju. Razlikujemo četiri glavne fiziološke uloge masnih kiselina:

1. Služe kao molekulsko gorivo

   Masne kiseline su pohranjene u obliku triacilglicerola ili neutralnih masti koje su po svojoj strukturi nenabijeni esteri masnih kiselina i alkohola glicerola. Da bi se pokrile energijske potrebe stanice, masne kiseline triacilglicerola se oksidiraju.

2. Izgrađuju fosfolipide i glikolipide

   To su amfipatske molekule koje su sastavni dio bioloških membrana

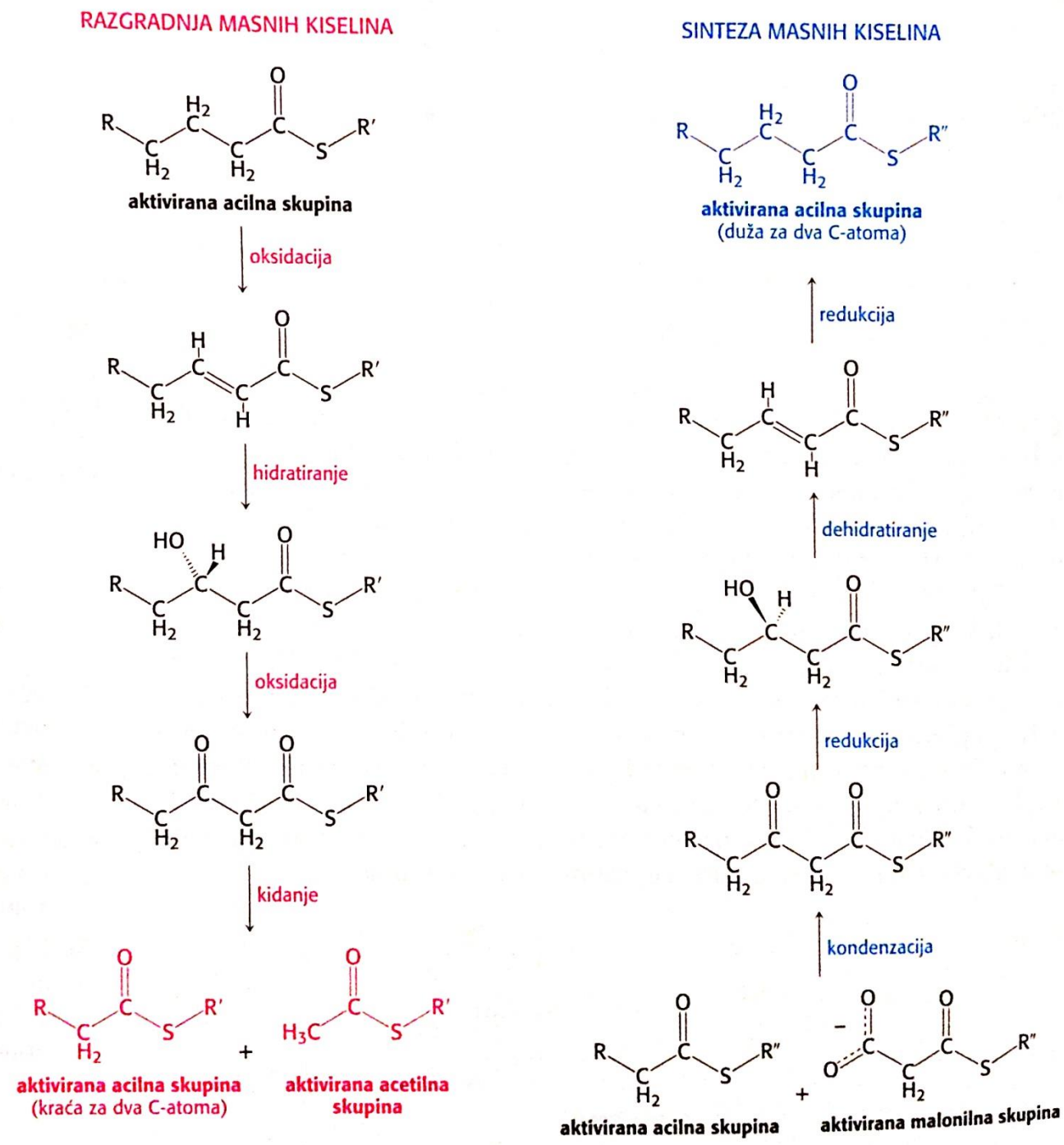
3. Kovalentnim vezivanjem vrše modifikaciju proteina

4. Derivati masnih kiselina služe kao hormoni i unutar stanični glasnici

Trigliceridi su koncentrirana skladišta metaboličke energije, koji su po svom sastavu esteri masnih kiselina i alkohola glicerola. Skladište se u bezvodnom obliku, visoko su reducirani i sudjeluju u termoregulaciji na način da sprječavaju gubitak tjelesne topline. Kod čovjeka, glavno mjesto skladištenja triacilglicerola je citoplazma adipoznih (masnih) stanica.

Energija dobivena potpunom oksidacijom masnih kiselina iznosi oko 9 kcal/g, nasuprot 4 kcal/g dobivene od ugljikohidrata i proteina. Razlog tome je upravo činjenica da su masne kiseline visoko reducirane i da se masti pohranjuju u gotovo bezvodnom obliku. Za razliku od njih, 1 gram suhog glikogena veže oko 2 grama vode. Stoga 1 gram bezvodne masti sadržava 6,75 puta više energije od 1 grama hidratiziranog glikogena.

Zalihe glikogena i glukoze dovoljne su za fiziološke funkcije organizma tijekom 24 sata, dok zalihe masti omogućuju višetjedno preživljavanje. [4]



Slika 8. Koraci u razgradnji i sintezi masnih kiselina

(izvor: Stryer, L., Biokemija, Školska knjiga, 2013.)

2.2.1 Katabolizam masti

Većina lipida se u ljudski organizam unosi u obliku triacilglicerola, pa ih stoga u crijevima moramo razgraditi do masnih kiselina uz pomoć crijevnog enzima lipaze iz gušterače (Slika 8.). Pošto su lipidi netopljivi u vodi, vrlo je važno njihovo emulgiranje uz pomoć žučnih soli i peristaltičke aktivnosti crijeva. Uz pomoć lipoproteinskih kompleksa, hilomikrona, triacilgliceroli se prenose iz tankog crijeva do jetre, skeletnih mišića, srčanog mišića i masnog tkiva. Zbog svog hidrofobnog karaktera, masne kiseline ne mogu predstavljati glavni izvor energije za mozak, jer ih spriječava krvno-moždana barijera koja ne omogućava difuziju.

U masnim stanicama, koje služe za sintezu i pohranu triacilglicerola i mobilizaciju gorivih molekula u stanju gladi, odvija je proces lipolize. U masnim stanicama djeluje enzim hormon-osjetljiva lipaza, koja je hormonski regulirana. U stanju sitosti, kada je razina inzulina visoka, inhibira se proces lipolize. Pri lučenju adrenalina, noradrenalina, glukagona i kortikotropnog hormona, lipoliza se potiče da bi se masne kiseline ispustile u krvotok.

Transport slobodnih masnih kiselina krvotokom odvija se uz pomoć serumskog proteina albumina koji na sebe vezuje te masne kiseline. One krvotokom dospijevaju u jetru i mišiće.

U matriksu mitohondrija se odvija razgradnja masnih kiselina procesom beta-oksidacije čiji je konačni produkt acetil-CoA. S obzirom na duljinu ugljikovodičnog lanca masnih kiselina ovaj se proces odvija višestruko (npr. kod palmitinske kiseline koja se sastoji od 16 C-atoma, beta-oksidacija se odvija 7 puta). Nastali produkt beta-oksidacije, acetil-CoA, intermedijer je aerobne razgradnje ugljikohidrata i masti.

S obzirom da se acetil-CoA ne može prevesti u piruvat, iz acetil-CoA ne možemo sintetizirati glukozu. Sudbina acetil-CoA ovisit će o energetskim potrebama organizma, te o dostupnosti potencijalno mogućih izvora glukoze u organizmu. [4]

Moguća su slijedeća dva ishoda:

- ukoliko je uravnotežena razgradnja masti i ugljikohidrata, acetil-CoA će se uključiti u ciklus limunske kiseline, te ćemo potom okidacijskom fosforilacijom doći do ATP-a
- ukoliko prevladava razgradnja masti kao kod primjerice ketogene dijete, zbog nedostatka oksaloacetata, koji se troši za sintezu glukoze u procesu glukoneogeneze, acetil-CoA ne može ući u proces ciklusa limunske kiseline, već se u jetri prevodi u ketonska tijela

2.2.2 Ketogeneza

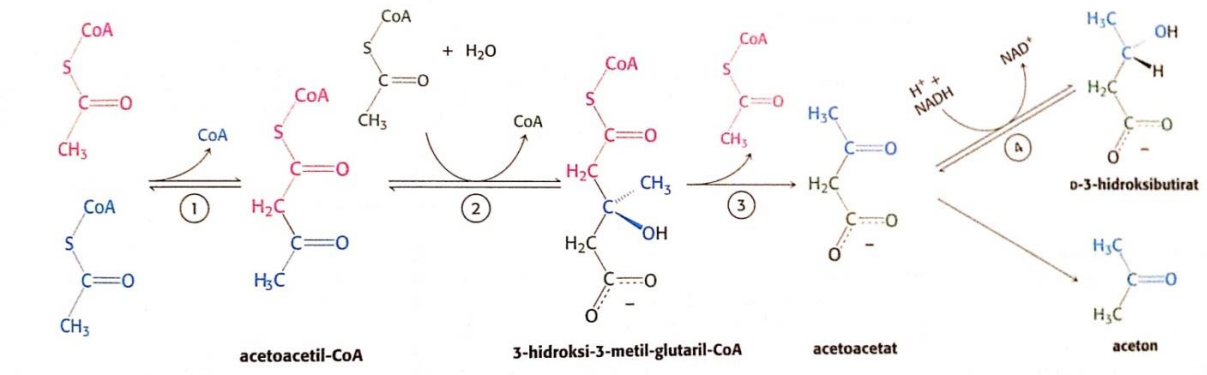
Acetil-CoA, nastao oksidacijom masnih kiselina, ulazi u ciklus limunske kiseline, samo kada su razgradnje masti i ugljikohidrata primjereno uravnotežene. Da bi mogao ući u citratni ciklus, acetil-CoA se mora spojiti sa oksaloacetatom. Međutim, količina oksaloacetata ovisi o količini ugljikohidrata, jer se on proizvodi iz piruvata nastalog u glikolizi.

Pri gladovanju, kod dijabetesa, te pri ketogenoj dijeti, okasloacetat se troši za sintezu glukoze u glukoneogenezi. Upravo zato ga nema dovoljno za kondenzaciju s acetil-CoA. U tom slučaju acetil-CoA se usmjerava prema sintezi ketonskih tijela (Slika 9.).

Ketonskim tijelima nazivamo acetoacetat, aceton i beta-hidroksibutirat i oni predstavljaju topivi oblik masti. Acetoacetat nastaje u tri koraka pri čemu se prvo odvija kondenzacija dvije molekule acetil-CoA u acetoacetil-CoA koji potom reagira s acetil-CoA i vodom te nastaje 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA. HMG-CoA se potom razlaže na acetoacetat i acetil-CoA. Redukcijom acetoacetata nastaje beta-hidroksibutirat ili može doći do spontane dekarboksilacije pri čemu nastaje aceton. Aceton se izlučuje putem urina ili se izdiše putem respiratornog sustava.

Nastali acetoacetat i beta-hidroksibutirat se uglavnom proizvode u mitohondrijima jetre odakle potom difundiraju u krvotok i odlaze u periferna tkiva. Oni predstavljaju gorivo u respiraciji i kvantitativno su značajni izvori energije. Srčani mišić i bubrezi više se koriste acetoacetatom nego glukozom jer se srce, važan mišić našeg tijela, ne može osloniti na glukozu kao metaboličko gorivo zbog oscilacije njene razine u krvi. Mozgu i krvnim stanicama, kao što je već rečeno, glukoza predstavlja glavno gorivo. Međutim, tijekom posebnih stanja (dijabetes, gladovanje ili ketogena dijeta), mozak se prilagođava na uporabu acetoacetata, pa čak i za zadovoljavanje do 75% energetskih potreba mozga, ukoliko je to neophodno, ali nikada do 100%.

Ketonska tijela se u perifernom tkivu razgrađuju do acetil-CoA u samo dva koraka. U prvom koraku se acetoacetat aktivira prijenosom CoA sa sukcinil-CoA, a u drugom koraku se acetoacetil-CoA, uz pomoć enzima tiolaze prevodi u dvije molekule acetil-CoA, koji dalje ulaze u citratni ciklus. Da bi se iskoristio beta-hidroksibutirat, potreban je još jedan korak u kojem se on prvo oksidira u acetoacetat. [4]



Slika 9. Nastanak ketonskih tijela

(izvor: Stryer, L., Biokemija, Školska knjiga, 2013.)

2.2.3 Anabolizam masti

Masne kiseline se razgrađuju i sintetiziraju različitim putovima. Za početak, sinteza se odvija u citoplazmi, za razliku od razgradnje koja se odvija u matriksu mitohondrija. Enzimi za sintezu masnih kiselina su spojeni u jedinstveni polipeptidni lanac zvan sintaza masnih kiselina. Rastući lanac masne kiseline se produžuje postupnim dodavanjem jedinica od po dva C atoma čiji je donor acetil-CoA. Ta elongacija masnih kiselina završava nastankom palmitata (C16), a za daljnje produljenje lanca, te eventualno uvođenje dvostrukih veza, potrebni su drugi enzimski sustavi.

Triacilgliceroli se iz jetre prenose u obliku VLDL (very low density lipoprotein) kompleksa, pri čemu se lipolizom trigliceridi oslobađaju iz VLDL-a i konačno pohranjuju u masnom tkivu. Ukoliko imamo višak glukoze, čak i nakon njene pohrane u obliku glikogena, glukoza također može ući u proces sinteze masnih kiselina, međutim u ketogenoj dijeti do toga ne dolazi zbog smanjenog unosa ugljikohidrata.

Masno tkivo je metabolički veoma aktivno, jer se uskladišteni trigliceridi stalno hidroliziraju, te se potom nanovo sintetiziraju, zbog čega dio masnih kiselina kruži u stanicama masnog tkiva, a dio između masnog tkiva i jetre. [4]

2.3 METABOLIZAM AMINOKISELINA

Biološke uloge aminokiselina su:

- Izgrađuju proteine
- Služe kao preteča za biosintezu glukoze, masnih kiselina, ketonskih tijela, te biološki značajnih spojeva dušika (npr. hem)
- Izvor su metaboličkog goriva

Aminokiseline sadrže dvije funkcionalne skupine: karboksilnu i amino skupinu, i R-aminokiselinski ogranak. Proteini su građeni od dvadeset različitih aminokiselina, od kojih razlikujemo esencijalne i neesencijalne.

Esencijalne ili bitne aminokiseline su one koje naš organizam nije u mogućnosti sam sintetizirati, već ih moramo unositi putem hrane. [4]

2.3.1 Katabolizam i anabolizam aminokiselina

Izvor aminokiselina su razgrađeni proteini uneseni putem hrane i oni razgrađeni unutar stanice. Aminokiseline nastale probavom proteina, prvenstveno se koriste kao gradivne jedinice za sintezu proteina, te spojeva s dušikom, dok se višak koristi kao metaboličko gorivo. Za razliku od glukoze i masnih kiselina koje se mogu skladištiti, aminokiseline se ne mogu ni pohraniti niti izlučivati.

Razgradnja proteina iz hrane započinje u želucu, pri čemu se događa denaturacija proteina. Glavni proteolitički enzim u želucu je pepsin. Razgradnja proteina se nastavlja u lumenu crijeva gdje skup enzima razgrađuje proteine u tripeptide, dipeptide i slobodne aminokiseline.

Ukoliko prehrana ne zadovoljava potrebe organizma za aminokiselinama, razgrađuju se tjelesni proteini. Glavno mjesto za razgradnju aminokiselina je jetra, iako razgradnja aminokiselina s razgranatim bočnim ograncima može započeti i u mišićima (leucin, izoleucin i valin). U jetri se razgradnja odvija na način da se ponajprije ukloni amino-skupina, a potom se preostala ugljikova okosnica metabolizira u glukozu na način da se uključi u proces limunske kiseline prevođenjem u jedan od međuprodukata ili acetil-CoA. Višak amonijaka u tijelu se pretvara u ureu koja se izlučuje putem bubrega mokraćom.

Ljudski organizam može sintetizirati 11 od ukupno 20 osnovnih aminokiselina. Te aminokiseline su neesencijalne, a putovi sinteze tih aminokiselina su jednostavni. [4]

2.4 METABOLIZAM KOLESTEROLA

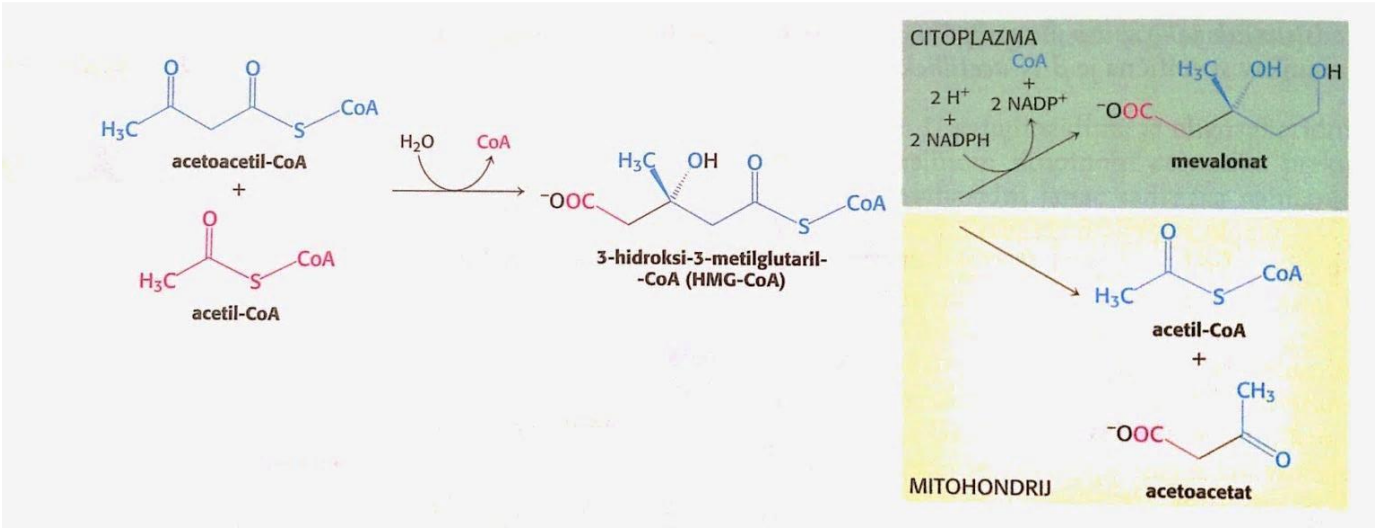
Kolesterol je po svojoj strukturi sterol. Dva su njegova izvora u našem organizmu: egzogeni kolesterol koji unosimo hranom i endogeni koji se sintetizira *de novo*. Glavo mjesto sinteze kolesterola je citosol stanica jetre, ali proces se može odvijati i u crijevima, kao i u svim ostalim stanicama.

Kolesterol je sastavni dio membrana, a služi i kao preteča u sintezi steroidnih hormona i žučnih soli, te kao preteča vitamina D.

Kolesterol se tijelom prenosi pomoću lipoproteinskih kompleksa, koji se razlikuju po svojoj gustoći. Najpoznatiji od njih su LDL (low density lipoprotein) i HDL (high density lipoprotein) koji imaju različite uloge, pri čemu LDL služi pri transportu kolesterola iz jetre u periferna tkiva, a HDL prikuplja kolesterol koji se otpušta iz umirućih stanica i prenosi ga natrag u jetru.

Endogeni kolesterol se u jetri sintetizira iz acetil-CoA povratnom reakcijom koju katalizira enzim tiolaza, pri čemu nastaje acetoacetil-CoA koji se potom prevodi u hidroksimetilglutaril-CoA čija sudbina ovisi o razini ATP-a u stanici. Pri tome je bitno naglasiti da se kolesterol ne sintetizira pri niskoj razini ATP-a, već proces skreće u smjeru sinteze ketonskih tijela. Upravo zato je HMG-CoA ključni intermedijer u toj sintezi (Slika 10.).

Kada govorimo o kolesterolu, do poremećaja u organizmu dolazi ukoliko se poveća koncentracija LDL-a i ukupnog kolesterola u krvnoj plazmi. Posebno rizična skupina je starija populacija čiji se hormonalni status upravo starenjem mijenja, te se kolesterol kod njih neće iskorištavati za stvaranje steroidnih hormona, kao što je to slučaj kod mlađih ljudi. Posljedica povećane koncentracije kolesterola u krvi su ateroskleroza i kardiovaskularna oboljenja. [4]



Slika 10. Sudbina HMG-CoA

(izvor: Stryer, L., Biokemija, Školska knjiga, 2013.)

3 KETOGENA DIJETA - GLADOVANJE ILI NE ?

Sukladno svemu dosad navedenom, dolazimo do glavnog pitanja: Što se događa kada je nedovoljan unos nutrijenata putem prehrane i u kojoj je mjeri ketogena dijeta povezana sa tim?

Prvi je zaključak da se tijelo počinje nalaziti u stanju gladi. Pri tome je prvi prioritet organizma osigurati dostatnu količinu glukoze za funkcioniranje organa i drugih tkiva koji u potpunosti ovise o njoj. Čak i u takvim uvjetima, razinu glukoze u krvi treba održavati na razini višoj od 2,2 mM. Drugi prioritet metabolizma je da se metabolički put s korištenja glukoze skrene na iskorištavanje masnih kiselina i ketonskih tijela u svrhu očuvanja mišićnih proteina. Zbog nedostatnog unosa ugljikohidrata, te nemogućnosti pretvorbe masnih kiselina u glukozu, proteini skeletnih mišića dolaze prvi na udar kao izvor ugljikovih atoma za sintezu glukoze u jetri. Međutim, taj gubitak mišićja mora biti sveden na najmanju moguću mjeru.

Nakon otprilike tri dana gladovanja počinju se u jetri stvarati velike količine ketonskih tijela, koje sada mozgu predstavljaju dostupni izvor goriva. U tom trenutku mozak počinje koristiti acetoacetat umjesto glukoze, te se nakon trodnevnog gladovanja oko 1/3 moždanih energijskih potreba pokriva ketonskim tijelima. Srce također počinje sa korištenjem ketonskih tijela. Nakon nekoliko tjedana gladovanja, ketonska tijela su glavno moždano gorivo. Usporedbe radi, na samom početku tj. prvog dana gladovanja mozak je trebao 120 g glukoze, a sada treba svega 40 g. Time je došlo do usporavanja razgradnje mišićnih proteina, sa 75 g na 20 g mišića dnevno. Ovakav metabolički ustroj se može održati dok se ne iscrpe sve zalihe triacilglicerola, a koliko će vremena trebati za to, ipak ovisi od čovjeka do čovjeka. Ukoliko dođe do potrošnje triacilglicerolne zalihe, jedini preostali izvor metaboličkog goriva su proteini, što u konačnici dovodi do smrti. [4]

Kod niskougljikohidratnih dijeta kao što je ketogena dijeta, metabolički ustroj na samom početku primjene takve prehrane ide u sličnom smjeru kao i metabolizam gladovanja. Pri tom je važno da se izbjegne gubitak proteina mišića ukoliko se unosi dovoljna količina ugljikohidrata i proteina što je kod LCHF prehrane svakako slučaj. Dakle, kod LCFH prehrane ketonska tijela nikada neće dostići razinu iskoristivosti moždanog goriva kao prilikom gladovanja.

Ovakav ustroj metabolizma se prepoznaje i u nekim drugim stanjima ljudskog organizma od kojih svakako možemo spomenuti novorođene bebe, koje u čekanju da poteče majčino mlijeko (što može potrajati i 2-3 dana nakon poroda), putem ketoze koriste energiju, kao i ljudi koji se izlažu veoma intenzivnim režimima tjelesnog vježbanja, gdje je utrošak energije puno veći od njenog unosa.

Bitno je navesti da je kod stanja ketoze optimalna razina ketona od 0,5 do 3 mM/L. Ukoliko se ketoni povećaju na mjeru iznad 10 mM/L organizam je u vrlo opasnom stanju što je slučaj kod npr. dijabetesa tipa 1, pri čemu je to patološko stanje znano kao ketoacidoza.

Postoji nekoliko načina na koji je moguće postići ketogeno stanje. Naime, ukoliko u organizam unosimo dnevno više od 50 g ugljikohidrata i/ili više od 120-150 g proteina, teško je moguće postići tzv. nutritivnu ketozu jer tijelo u tim uvjetima proizvodi previše inzulina. Također, dolazak u ketozu putem drastičnog izgladnjivanja je posve nepravilan način jer kroz dulje razdoblje izaziva posljedice kao što su slabljenje kostiju, usporeni rast (kod djece),

pojavu bubrežnih kamenaca zbog manjka antioksidansa, visoki kolesterol (zbog manjka vitamina i minerala), te gubitak mišićne mase (zbog manjka ugljikohidrata i proteina). Kako bi se izbjegle ove pojave bitno je znati kako pravilno održavati stanje ketoze.

Razlikujemo tri načina kojima se može postići ketogena dijeta:

1. Znatno smanjenje unosa ugljikohidrata (do 50 g) i proteina (do 100-120 g)
2. Povećan unos masti kao što je kokosovo ulje i MCT ulje (trigliceridi koji sadrže srednjelančane masne kiseline)
3. Dodavanjem ketogenih aminokiselina - lizina i leucina, pri čemu je moguće postići ketogeno stanje i bez drastičnog smanjenja ugljikohidrata i proteina (pri tom je leucin bolji izbor, jer se smatra da se može unijeti u većim količinama bez škodljivih učinaka)

Kao još jedan pokazatelj da ketonska dijeta može održavati organizam u funkcionalnom stanju su i Eskimi, odnosno Inuiti, koji svaku zimu zbog klimatskih uvjeta po 10-ak mjeseci provode u ketozi, pri čemu im je dostupna isključivo hrana na bazi masti koja zauzima i do 90% udjela u prehrani, te nešto pohranjenog povrća, mesa ili fermentirane hrane. To su u najvećoj mjeri ulje bakalara, fermentirane sirove iznutrice, te peraje morskih životinja bogate vitaminom C i antioksidansima. Upravo iznutrice osiguravaju 25% proteina. Tek kroz dva ljetna mjeseca bi im je dostupna i biljna hrana koja je omogućava da u tom periodu izađu iz ketoze.

4 UČINCI KETOGENE (LCHF) PREHRANE

Danas je sve više znanstvenih istraživanja koja se bave učincima ove prehrane u liječenju nekih vrlo ozbiljnih bolesti. Među njima su svakako najzastupljenija ona vezana uz epilepsiju i liječenje pretilosti, a sve se više radi i na istraživanjima na temu učinaka kod neurodegenerativnih, zloćudnih, pa čak i nekih autoimunih bolesti.

4.1 UČINCI KETOGENE DIJETE KOD EPILEPSIJE

Tijekom 20-ih godina prošlog stoljeća započelo se sa primjenom ketogene dijete kod pacijenata (uglavnom djece) sa dijagnosticiranom epilepsijom i to posebno kod pacijenata koji su loše reagirali na postojeće terapije ljekovima (antikonvulzantima). Od tada pa do danas je provedeno mnogo znanstvenih radova čiji je zajednički zaključak da ovakav način prehrane uzrokuje smanjenje učestalosti epileptičkih napadaja čak do 50% na promatranim skupinama. Liječenje epileptičnih napada ketogenom prehranom je, zbog ekspanzije sve većeg broja ljekova na tržištu koji su manje-više učinkovito djelovali na bolest, palo u zaborav, da bi se u novije vrijeme ponovno aktiviralo, posebno kod liječenja djece.

U prilog ovoj terapiji ide jedan od znanstvenih radova koji datira iz 1998. godine, u kojem su objavljeni rezultati ispitivanja na populaciji od 51-nog djeteta oboljelog od epilepsije (34 muške i 17 ženske djece u dobi od 1-8 godina, prosječne starosti 4,7 godina). Omjer unosa nutrijenata je bio 4:1 pri čemu četiri dijela predstavljaju masti, a jedan dio kombinacija proteina i ugljikohidrata.

Ispitanici su svi bili hospitalizirani, odabrana djeca su imala više od 10 epileptičkih napadaja tjedno, a bila su podijeljena u tri skupine ovisno o trajanju provođenja ove dijete, i to na slijedeći način:

1.skupina :

88% (45) pacijenata koji su provodili terapiju 3 mjeseca:

25% (13) je imalo uspješnost u smanjenju napadaja veću od 90% (6 djece je bilo sasvim bez napadaja)
29% (15) je imalo uspješnost od 50-90%
33% (17) je imalo poboljšanje manje od 50%

2.skupina:

69% (35) pacijenata koji su provodili terapiju 6 mjeseci:

29% (15) poboljšanje veće od 90% (6 djece je bilo sasvim bez napadaja)

24% (12) poboljšanje od 50-90%

16% (8) poboljšanje manje od 50%

3.skupina:

47% (24) pacijenata koji su provodili terapiju 12 mjeseci:

22% (11) poboljšanje veće od 90% (5-ero djece je bilo sasvim bez napadaja)

18% (9) poboljšanje od 50-90%

8% (4) poboljšanje manje od 50%

Skupina autora je ovom studijom pokazala da su njeni rezultati u skladu s rezultatima drugih istraživanja provođenim u posljednjih 50-tak godina. [7]

Također, 2012. godine je objavljen Cochrane sustavni pregled koji je uključivao 4 provedene studije sa ukupno 289 djece ili adolescenata. Rezultati su pokazali smanjenje frekvencije napada za 30-40% u usporedbi s kontrolnom skupinom. [8]

Važno je napomenuti da je ovakvu prehranu kod djece često otežano provoditi, što zbog njihove preferencije prema određenim vrstama hrane (izbirljivost ili sklonost slatkišima), što zbog potrebe za raznolikom prehranom važnom za rast i razvoj svakog djeteta.

4.2 UČINCI KETOGENE DIJETE KOD PRETILOSTI

Gotovo sva znanstvena istraživanja na temu pretilosti i ketogene dijete donose zaključak da je ona učinkovita kod kontrole apetita i posljedično tome, kod smanjenja tjelesne težine. Ovim učincima se pridružuju i smanjenje triglicerida, te dijastoličkog tlaka, ali i nešto veći porast HDL- i LDL- kolesterola. Posebnu pažnju treba obratiti na povratak uobičajenoj ishrani nakon dijete, jer ponovni unos ugljikohidrata treba biti postepen i pod nadzorom. Napose je naglašena mogućnost problema sa funkcijom bubrega. [9] [10] [11] [18]

4.3 UČINCI KETOGENE DIJETE KOD NEURODEGENERATIVNIH BOLESTI

Ne postoji dovoljno istraživanja koja bi nedvojbeno dokazala učinkovitost ketogene dijete kod ovakvih bolesti. Međutim, određeni broj pojedinačnih slučajeva oboljelih od neurodegenerativnih bolesti je pokazao korist pri njenoj primjeni. To se prvenstveno odnosi na bolesti poput Parkinsona i Alzheimera, kod kojih je došlo do izvjesnog poboljšanja u funkcijama pamćenja i koncentracije u periodu kada je mozak koristio ketonska tijela kao pogonsko gorivo. [12]

4.4 UČINCI KETOGENE DIJETE KOD ŠEĆERNE BOLESTI

Unatoč tome što postoje brojne studije na temu učinaka prehrane sa niskim unosom ugljikohidrata kod bolesnika sa šećernom bolesti, samo je jedna studija objavila rezultate kod primjene ketogene dijete u dijabetičara koji su pritom patili od pretilosti. [13]

Rezultati provedeni na uzorku od 363 bolesnika su pokazali da ketogena dijeta, u usporedbi sa klasičnom niskokalorijskom dijetom, daje bolje rezultate u kontroli šećerne bolesti kod pretilih ljudi, ali uz obaveznu napomenu da je takvu prehranu neophodno provoditi pod strogim liječničkim nadzorom zbog rizika od pada koncentracije glukoze u krvi. [18]

4.5 UČINCI KETOGENE DIJETE KOD SPORTAŠA

Studija provedena na sportašima – biciklistima iz 2014.godine je pokazala da LCHF prehrana može biti korisna tijekom priprema tj. fizičke aktivnosti niskog i srednjeg intenziteta jer stimulira metabolizam masnoća, smanjuje tjelesnu masu kao i sadržaj masti u tijelu, i smanjuje ozljede mišića. Međutim, kod aktivnosti visokog intenziteta utječe negativno zbog smanjenja pričuva glikogena u mišićima i snižene aktivnosti enzima koji sudjeluju u metabolizmu ugljikohidrata. [14][18]

Također, studija provedena na ljudima sa prekomjernom tjelesnom težinom je pokazala da povećanje razine ketonskih tijela u krvi izaziva osjet umora i smanjenje želje za vježbanjem. [15]

4.6 OSTALI UČINCI

Iako se danas mnogo govori o tome da smanjen unos šećera tj. ugljikohidrata pomaže pri smanjenju tumorskih stanica kod ljudi oboljelih od raznih vrsta karcinoma, nema studije koja potvrđuje da je to znanstveno osnovano. Pregled postojećih saznanja o učincima raznih dijeta na bazi prehrane sa niskim unosom ugljikohidrata, koju su proveli Huebner i suradnici 2014. nije dao klinički dokaz o učinkovitosti bilo koje od dijeta (prvenstveno alkalne, makrobiotičke, dijete sa sirovim povrćem i voćem, Gersonovog režima.. itd). Stoga je moguće povući zaključak da ni ketogena dijeta ne bi odstupala od ovih saznanja.

U prilog jednom od mogućih negativnih učinaka LCHF prehrane je opsežna studija provedena u Švedskoj u trajanju od 25 godina na uzorku od 140.000 ljudi. Ukratko , tom studijom je pokazano da je istovremeno sa prihvaćanjem LCHF načina prehrane (koja je u Švedskoj vrlo popularna posljednjih godina) također došlo i do povećanja kolesterola u krvi kod promatrane populacije. To ne znači nužno da je LCHF prehrana „zaslužna“ za to, ali svakako stoji upozorenje da treba oprezno pristupiti njenoj primjeni. Stoga Švedska nacionalna institucija za hranu nije poduprla smjernicu po kojoj se više od 30-35% dnevnog unosa energije bazira na mastima. [16] [18]

Dokazana uspješnost ketogene prehrane pri liječenju epilepsije, bila je poticaj osnivanja „The Charlie foundation for ketogenic therapy“ prije 20 godina. Fondacija se bavi primjenom i promicanjem ketogene dijete s utvrđenim protokolom liječenja mnogih bolesti poput Alzheimerove i Parkinsonove, tumora mozga i karcinoma, ali i nadalje prvenstveno epilepsije kod djece. [17]

5 ZAKLJUČAK

Danas sve više pričamo o raznim vrstama prehrane i restriktivnim dijetama, možda baš zato što se suvremeni čovjek vrti u začaranom krugu prehrane koju nam diktira ovisnost o šarenim artiklima s polica samoposluga. Za zdravo funkcioniranje organizma hrana mora biti u svom što izvornijem obliku da bi bila nutritivno kvalitetna i što bolje iskoristiva. S te točke gledišta, ketogena prehrana nije loša u onom dijelu u kojem poziva na odbacivanje rafiniranih namirnica, te okretanje prirodnoj prehrani. Pozitivna značajka dijete je i ograničavanje unosa ugljikohidrata koji pretjeranom konzumacijom dovode do pretilosti i dijabetesa. Međutim, upitno je pozivanje na povećani unos masti koje za posljedicu mogu imati povećanje kolesterola i promjene u kardiovaskularnom sustavu. Potrebno je nastaviti sa znanstvenim istraživanjima na ovu temu, te proučiti dugoročne učinke ketogene dijete na ljudski organizam. Radi navedenog, zdravstvene smjernice i nadalje preporučaju mediteransku prehranu kao optimalnu za opću populaciju.

6 LITERATURA

1. Atkins diet: How it works http://www.atkins.com/how-it-works (pristupljeno: 30.08.2015.)
2. LCHF prehrana. https://en.wikipedia.org/wiki/Low-carbohydrate_diet (pristupljeno: 30. 8. 2015)
3. Paleolithic diet https://en.wikipedia.org/wiki/Paleolithic_diet (pristupljeno: 30.08.2015.)
4. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, Biokemija, 1. izd., Školska knjiga, Zagreb 2013.
5. News Medical: What is ketogenic diet http://www.news-medical.net/health/What-is-the-Ketogenic-Diet.aspx (pristupljeno: 30. 8. 2015)
6. LCHF prehrana. https://en.wikipedia.org/wiki/Low-carbohydrate_diet (pristupljeno: 30. 8. 2015)
7. Eileen P. G. Vining, MD; John M. Freeman, MD; Karen Ballaban-Gil, MD; Carol S. Camfield, MD; Peter R. Camfield, MD; Gregory L. Holmes, MD; Shlomo Shinnar, MD, PhD; Robert Shuman, MD; Edwin Trevathan, MD; James W. Wheless, MD ; and The Ketogenic Diet Multi-Center Study Group: A Multicenter Study of the Efficacy of the Ketogenic Diet http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=774424 (pristupljeno: 07.09.2015.)
8. Robert G. Levy; Paul N. Cooper; Pratima Giri; Jennifer Weston: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001903.pub2/abstract (pristupljeno: 07.09.2015.)
9. Antonio Paoli: Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe? http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945587/ (pristupljeno: 07.09.2015.)
10. Basilio Moreno; Diego Bellido; Ignacio Sajoux; Albert Goday; Dolores Saavedra; Ana B. Crujeiras; Felipe F. Casanueva: Comparison of very low-calorie ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity http://link.springer.com/article/10.1007/s12020-014-0192-3 (pristupljeno: 07.09.2015.)
11. A. A. Gibson; R. V. Seimon; C. M. Y. Lee; J. Ayre; J. Franklin; T. P. Markovic; I. D. Caterson; A. Sainsbury: Do ketogenic diets really suppress appetite? http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12230/abstract;jsessionid=C366F15BAE61AF324EEACF4D7B28539C.f04t04
12. Maciej Gasior; Michael A. Rogawski; Adam L. Hartman: Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2367001/ (pristupljeno: 07.09.2015)
13. Hussain TA; Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM: Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673594 (pristupljeno: 07.09.2015)
14. Adam Zajac; Stanisław Poprzecki; Adam Maszczyk; Miłosz Czuba; Małgorzata Michalczyk; Grzegorz Zydek: The Effects of a Ketogenic Diet on Exercise Metabolism and Physical Performance in Off-Road Cyclists http://www.mdpi.com/2072-6643/6/7/2493 (pristupljeno: 07.09.2015)

15. Andrea M. White; Carol S. Johnston; Pamela D. Swan; Sherrie L. Tjonn; Barry Sears: Blood Ketones Are Directly Related to Fatigue and Perceived Effort during Exercise in Overweight Adults Adhering to Low-Carbohydrate Diets for Weight Loss: A Pilot Study http://www.andjrnl.org/article/S0002-8223(07)01475-7/abstract?cc=y (pristupljeno: 07.09.2015)
16. Ingegerd Johansson; Lena Maria Nilsson; Birgitta Stegmayr; Kurt Boman; Göran Hallmans; Anna Winkvist: Associations among 25-year trends in diet, cholesterol and BMI from 140,000 observations in men and women in Northern Sweden http://www.nutritionj.com/content/pdf/1475-2891-11-40.pdf (pristupljeno: 20.09.2015)
17. The Charlie Foundation for ketogenic therapies http://www.charliefoundation.org/ (pristupljeno: 07.09.2015)
18. Dokazi u medicini: LCHF prehrana – malo ugljikohidrata i puno masti: ima li povoljne učinke na zdravlje? http://dokaziumedicini.hr/lchf-prehrana-malo-ugljikohidrata-i-puno-masti-ima-li-povoljne-ucinke-na-zdravlje/ (pristupljeno: 22.09.2015)