

**Raport 2024:  
Terapeutyczne ograniczanie węglowodanów  
i posty przerywane u pacjentów chorych metabolicznie.**

Aktualne dane naukowe

Autorzy: Damian Dyńka, Łukasz Rodzeń, Mateusz Rodzeń



**fundacja**  
Bracia Rodzeń  
fundacja-bracia-rodzen.pl

## Spis treści

- 3 \_ Streszczenie
- 4 \_ Wstęp
- 7 \_ Terapeutyczne ograniczanie węglowodanów (TOW)
- 8 \_ Choroby i zaburzenia metaboliczne
- 9 \_ Insulinooporność jako podłoże wielu chorób metabolicznych
  - 9 \_\_\_\_\_ Insulinooporność - alarmujące zjawisko
  - 9 \_\_\_\_\_ Insulinooporność - na czym polega?
  - 10 \_\_\_\_\_ Insulinooporność a choroby metaboliczne
- 12 \_ Cukrzyca typu 2
  - 12 \_\_\_\_\_ Czym jest cukrzyca typu 2?
  - 12 \_\_\_\_\_ Mechanizm powstawania cukrzycy typu 2
- 14 \_ Diety niskowęglowodanowe i cukrzyca typu 2 - co mówią różne organizacje?
- 19 \_ Rola ograniczania węglowodanów w cukrzycy typu 2
  - 19 \_\_\_\_\_ Rola ograniczania węglowodanów w cukrzycy typu 2 - wyniki metaanaliz i przeglądów systematycznych
- 24 \_ Leczenie cukrzycy w dawnych czasach
- 25 \_ Otyłość jako narastający problem związany z chorobami metabolicznymi
- 27 \_ Terapeutyczne ograniczanie węglowodanów w walce z otyłością
- 29 \_ Psychiatria metaboliczna
  - 29 \_\_\_\_\_ Czym jest psychiatria metaboliczna?
  - 29 \_\_\_\_\_ Diety niskowęglowodanowe a psychiatria metaboliczna
- 31 \_ Korzyści ograniczania węglowodanów w innych chorobach
- 33 \_ Korzyści postów przerywanych w cukrzycy typu 2
  - 33 \_\_\_\_\_ Co mówią zalecenia?
  - 34 \_\_\_\_\_ Korzyści postów przerywanych w otyłości
- 36 \_ Analiza obecnych zaleceń w świetle aktualnej wiedzy
- 38 \_ Podsumowanie - Dlaczego warto rozważyć ograniczanie węglowodanów w chorobach metabolicznych?
- 39 \_ Wnioski
- 40 \_ Lista rekomendacji
- 42 \_ Piśmiennictwo

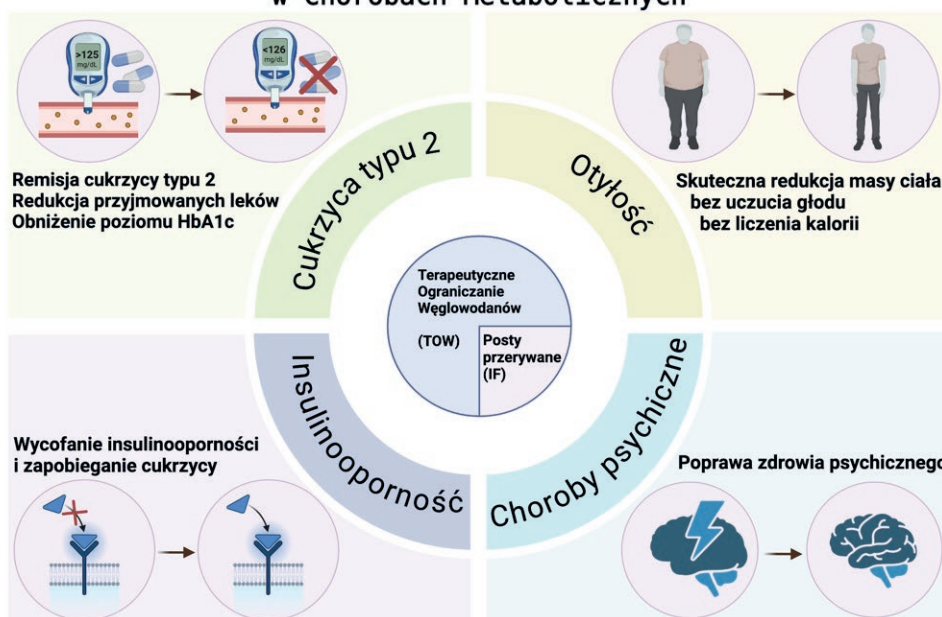
## Streszczenie

W obliczu rosnącej częstości występowania chorób metabolicznych (pomimo istniejących zaleceń w postępowaniu), takich jak cukrzyca typu 2 i otyłość, kluczowe staje się poszukiwanie skutecznych interwencji terapeutycznych. Niniejszy artykuł analizuje aktualny stan wiedzy na temat terapeutycznego ograniczania węglowodanów oraz stosowania postów przerywanych u pacjentów z chorobami metabolicznymi, przedstawiając wyniki badań i rekomendacje na rok 2024. Wnioski z licznych badań wskazują na istotną rolę diet niskowęglowodanowych w poprawie parametrów zdrowotnych pacjentów z cukrzycą typu 2, redukcji masy ciała u pacjentów z otyłością, możliwe korzyści ograniczania węglowodanów w psychiatrii oraz szereg korzyści wynikających z integracji postów przerywanych w strategii zarządzania sposobem żywienia. **Raport podkreśla konieczność aktualizacji obowiązujących zaleceń dietetycznych, aby uwzględnić te interwencje jako standardowe elementy terapii w leczeniu chorób metabolicznych.**

W szczególności, proponuje się zmniejszenie spożycia węglowodanów do poniżej 100 g dziennie, co może prowadzić do poprawy kontroli glikemii, obniżenia poziomu hemoglobiny glikowanej (A1C) i zmniejszenia zapotrzebowania na farmakoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 (CT2). **Ponadto, zastosowanie postów przerywanych, w połączeniu z dietą niskowęglowodanową, oferuje dodatkowe korzyści w kontekście zarządzania masą ciała i stabilizacji poziomów glukozy.** Edukacja pacjentów i pracowników ochrony zdrowia w zakresie tych interwencji jest kluczowym elementem skutecznej strategii walki z chorobami metabolicznymi, co może przynieść znaczące korzyści zdrowotne i ekonomiczne.

**Słowa kluczowe:** terapeutyczne ograniczanie węglowodanów (TOW), choroby metaboliczne, diety niskowęglowodanowe, diety ketogenne, posty przerywane (IF), insulinooporność, cukrzyca, otyłość, psychiatria metaboliczna

### Terapeutyczne Ograniczanie Węglowodanów i Posty Przerywane w Chorobach Metabolicznych



Streszczenie graficzne

## Wstęp

Gwałtownie rosnąca częstość występowania chorób metabolicznych w ostatnich trzech dekadach stanowi poważny problem zarówno w aspekcie zdrowotnym jak ekonomicznym, będąc dotkliwym obciążeniem dla systemów opieki zdrowotnej. Wyniki "Global burden of metabolic diseases, 1990-2021" [Zhang i in. 2024] oraz "The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019" wyraźnie zaznaczają, że wskaźniki częstości występowania wzrosły dla wszystkich chorób metabolicznych, a sama częstość występowania tych chorób zwiększyła się niezależnie od wskaźnika społeczno-demograficznego (SDI) poszczególnych krajów. Szczególnie podkreśla się problem cukrzycy i otyłości, których wskaźniki zachorowalności w czasie nie uległy zmianie w tych dekadach. Faktem jest, co zaznaczono we wnioskach "The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019", że choroby metaboliczne stanowią poważne globalne wyzwanie zdrowotne w XXI wieku [Chew i in. 2023; Garus-Pakowska i in. 2023]. Dotyczy to również Polski, o czym świadczą m.in. dane z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), który wskazuje, że w samym 2022 roku z usług publicznej służby zdrowia skorzystało 3,1 miliona chorych na cukrzycę. **Ministerstwo Zdrowia szacuje, że na podstawie dynamiki zachorowalności na cukrzycę (2,7 mln pacjentów z cukrzycą typu 2 zarejestrowanych w 2017 roku) do 2030 roku liczba chorych wzrośnie do 4,2 miliona**, przy czym zaznacza, że nawet 25% osób ma niezdiagnozowaną cukrzycę typu 2 i nie leczy się z tego powodu [PAP, 2023]. Z kolei wcześniejsze dane z GUS szacowały, że w 2016 roku chorych na cukrzycę w wieku  $\geq 15$  lat w Polsce było 2,1 miliona osób [Stat.gov, 2017].

Artykuł biuletynu otwartego dostępu "Infos" wydawanego przez Biuro Analiz Sejmowych Kancelarii Sejmu (które służy eksperckim wsparciem posłom i organom Sejmu) z 2024 roku wskazuje, że w celu zwalczania cukrzycy wymagane są zintegrowane działania skierowane zarówno do pacjentów, jak i całej

społeczności. Podkreśla filary skutecznej strategii walki z cukrzycą, jakimi są m.in. edukacja, zaawansowane technologie, dostęp do badań, finansowania, promocji zdrowia i współpracy międzysektorowej. Wskazuje się znaczenie nie tylko aktywności fizycznej, ale również sposobu odżywiania [Sejm.gov, 2024]. W ramach filarów skutecznej strategii walki z cukrzycą istnieje przestrzeń na wprowadzenie terapeutycznego ograniczania węglowodanów (opisanego szerzej w rozdziale "2"), które szczególnie w przypadku walki z cukrzycą typu 2 charakteryzuje się wysoką jakością dowodów naukowych. Istnieje zauważalny trend światowy idący w tym kierunku, prezentowany już przez wiele organizacji i konsensów naukowych (o czym szerzej w rozdziale "6"). Przykładowo, najnowszy dokument rządu Australijskiego z czerwca 2024 roku o tytule "The State of Diabetes Mellitus in Australia in 2024" przygotowany przez Komisję Stałą ds. Zdrowia, Opieki nad Osobami Starszymi i Sportu w australijskiej Izbie Reprezentantów wyszczególnia w rozdziale "3" dotyczącym prewencji cukrzycy i otyłości, podrozdział o znaczeniu diet niskowęglowodanowych, w którym sugeruje się, że **stosowanie ograniczania węglowodanów może mieć głębszy wpływ na cukrzycę typu 2 niż interwencje farmakologiczne**, a jest to tylko jedna z wielu wzmianek o dietach niskowęglowodanowych w tym dokumencie [Parliament of Australia, 2024]. Podobnie jest z postami przerywanymi (IF), które (jak pokazują badania wykazane w rozdziale "13", mogą skutecznie wpływać zarówno na zmniejszenie masy ciała, jak również u pacjentów diabetologicznych obniżać wartości glikemii. Zostało to dostrzeżone w najnowszym dokumencie pt. "Standards of Care in Diabetes-2024" (ale również w poprzednich wydaniach) Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego (ADA). Napisano tam "Ogólnie rzecz biorąc, ograniczone czasowo jedzenie lub skrócenie okna żywieniowego można dostosować do

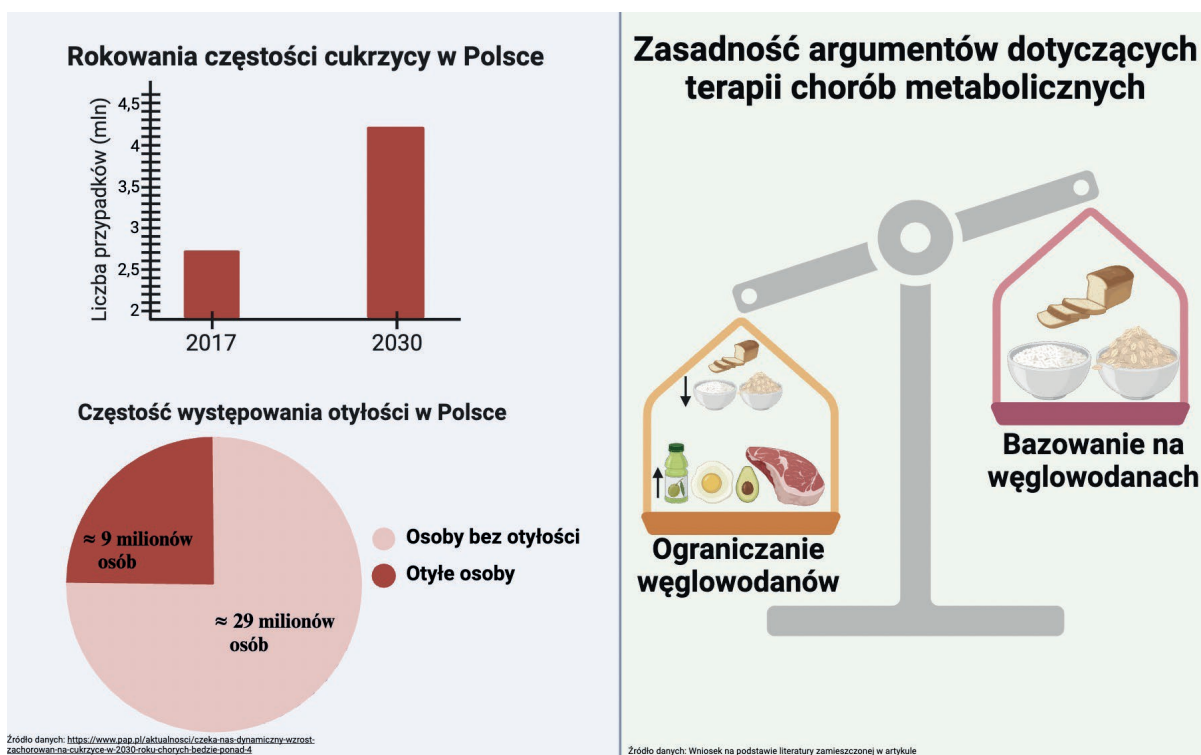
każdego wzorca żywienia i wykazano, że jest bezpieczne dla dorosłych z cukrzycą typu 1 lub typu 2. Osoby chore na cukrzycę, które przyjmują insulinę i/lub leki pobudzające wydzielanie insuliny, powinny być monitorowane przez lekarza w okresie postu. **Ze względu na prostotę przerywanego postu i ograniczonego czasowo jedzenia mogą to być przydatne strategie dla osób chorych na cukrzycę, które szukają praktycznych narzędzi do zarządzania odżywianiem.**" [ADA, 2024 (5)]. Mając na uwadze fakt, że IF można dostosować do każdego rodzaju diety, może wykazywać synergistyczne działanie z dietami niskowęglowodanowymi. Wynika to z faktu, że diety te z reguły hamują głód i dają uczucie sytości, w związku z czym naturalnie powodują mniejszą chęć na częste jedzenie, w związku z czym często stosowane są w okienkach żywieniowych. Szczegółowe dokumenty wielu organizacji zaprezentowano w rozdziale "6". Podążanie już teraz w kierunku strategii terapeutycznego ograniczania węglowodanów mogłoby zmniejszyć ilość nowych przypadków cukrzycy typu 2 (i skutecznie leczyć obecne), która (jak szerzej opisano w rozdziale "5" i "7") jest ściśle związana z całkowitą zawartością tego makroskładnika w diecie. Jednocześnie odciążenie systemu opieki zdrowotnej umożliwiłoby skierowanie uwagi na inne sektory zdrowia publicznego, co zapoczątkowałoby ciąg pozytywnych zmian, szczególnie w aspektach zdrowotno-ekonomicznych w Polsce.

Cukrzycę (szczególnie typu 2) (CT2) można traktować jako wzorowy przykład tego typu choroby metabolicznej, co do której wyniki badań naukowych dotyczących ograniczania węglowodanów (a więc diet niskowęglowodanowych w CT2) są raczej jednoznaczne i wykazują szereg korzyści. Dlatego też można stwierdzić, że zasadność takiego postępowania ma ugruntowanie w literaturze [Dyńska i in. 2023; Jing i in. 2023; Zhou i in. 2022; Jayedi i in. 2022; Li i in. 2022]. Obok cukrzycy, podobnie jest z otyłością, która również występuje często u chorych metabolicznie i jest ściśle powiązana z innymi chorobami metabolicznymi (np. cukrzycą typu 2, insulinoopornością, niealkoholowym stłuszcze-

niem wątroby itd.) [Chandrasekaran i in. 2024; Cusi i in. 2024; Arneith i in. 2024]. W przypadku otyłości (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) statystyki również są alarmujące, o czym świadczy m.in. opublikowany dokument "World Obesity Atlas 2024" z marca 2024 roku. Szacuje się bowiem wzrost częstości jej występowania u samych osób dorosłych z 0,81 miliarda w 2020 r. do 1,53 miliarda w 2035 r., a nadwagi (BMI  $\geq 25$  do 30 kg/m<sup>2</sup>) z 1,39 miliarda w 2020 r. do 1,77 miliarda w 2035 r. Co istotne, biorąc pod uwagę odsetek wszystkich dorosłych na świecie, już w 2030 roku co druga osoba dorosła (50%) będzie miała otyłość lub nadwagę (obecnie jest to 42%), a w 2035 roku szacuje się że będzie to większość osób dorosłych (54%). Niepokojący jest też fakt, że podobne tendencje opisuje się wśród dzieci. Mianowicie, jest to wzrost z 175 milionów otyłych dzieci (w 2020 roku) do 380 milionów w 2035 roku, i 260 milionów dzieci z nadwagą w 2020 roku do 390 milionów przypadków w 2035 roku. Jednocześnie biorąc pod uwagę odsetek wszystkich dzieci na świecie, 22% dzieci było dotkniętych nadwagą i otyłością w 2020 roku, zaś do 2035 roku będzie to aż 39% [World Obesity Federation, 2024]. To niezwykle alarmujący problem także w Polsce. Okazuje się bowiem, że według Programu Cities Changing Diabetes (CCD), polskie dzieci tyją najszybciej w całej Europie [IZWOZ, 2022]. Według najnowszego raportu Najwyższej Izby Kontroli z 2024 roku, na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego i Narodowego Funduszu Zdrowia **w Polsce 9 milionów dorosłych zmaga się z otyłością, a wydatki bezpośrednie z nią związane osiągnęły aż 9 miliardów złotych w samym 2022 roku.** NIK raportuje, że "Zamiast zapobiegać nadwadze i otyłości oraz leczyć te schorzenia, placówki POZ kierowały pacjentów do poradni zajmujących się powikłaniami tych chorób. Tymczasem kolejki do poradni specjalistycznych były coraz dłuższe. Np. liczba osób oczekujących na przyjęcie do poradni diabetologicznej wzrosła prawie czterokrotnie.". Wykazano, że system opieki zdrowotnej nie zapewniał kompleksowej opieki osobom z otyłością, nadwagą i ich powikłaniami oraz brakowało powszechnego

dostępu do poradnictwa dietetycznego i opieki zespołów interdyscyplinarnych. Podkreśla się też, że nie opracowano ogólnopolskiej strategii profilaktyki oraz leczenia nadwagi i otyłości [NIK, 2024]. W tym miejscu znajduje się szeroka przestrzeń na wdrożenie i promowanie terapeutycznego ograniczania węglowodanów. Istnieją bowiem istotne dowody świadczące o tym, że dla ogółu populacji są to bardziej uzasadnione zalecenia w stosunku do obecnych, które sugerują bazowanie na węglowodanach jako przeważającym makroskładnikiem (o czym traktują dalsze części artykułu). Jednym zła-

niem, obecne zalecenia nie opierają się na silnie ugruntowanych danych, podczas gdy wiele badań wskazuje raczej większą zasadność argumentów dotyczących skuteczności terapeutycznego ograniczania węglowodanów. Rycina 1 podsumowuje statystyki dotyczące otyłości i cukrzycy w Polsce, jednocześnie obrazując zasadność argumentów dotyczących dwóch rodzajów zaleceń.



Rycina 1. Statystyki cukrzycy i otyłości w Polsce + zasadność argumentów dotyczących obu rodzajów zaleceń.

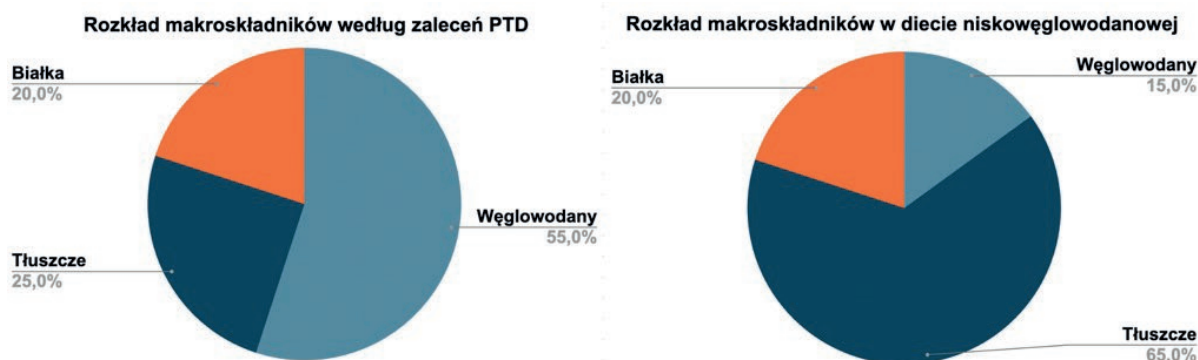
## Terapeutyczne ograniczanie węglowodanów (TOW)

Używany w niniejszej publikacji termin “terapeutyczne ograniczanie węglowodanów” dotyczy ograniczania udziału energii z węglowodanów w całodziennym żywieniu. Słowo “terapeutyczne” odnosi się ściśle do ograniczania udziału energii z węglowodanów u pacjentów chorych metabolicznie, u których tego typu zmiana w żywieniu ma udokumentowany korzystny wpływ na terapię w/w chorób (o czym traktuje niniejszy artykuł). Przykładowo, oficjalne zalecenia udziału energii z węglowodanów u chorych na cukrzycę według stanowiska Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w dokumencie “Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024” wynosi od 45% do 60%, podczas gdy udział tłuszczu od 25% do 40% całodziennego udziału spożywanej energii [PTD, 2024]. Tym samym, przy diecie 2500 kcal u chorego metabolicznie jest to od 281g do 375g węglowodanów dziennie. **Według modelu TOW zmniejszony zostaje udział energii z węglowodanów do poniżej 100g dziennie,** przy jednoczesnym zwiększeniu udziału energii z tłuszczu do 50-80%. Zalecenia dotyczące spożywania białka pozostają na aktualnie zalecanym poziomie 15–20% (około 1–1,5 g/ kg m.c./dzień). W modelu TOW opisywane są dwie grupy diet: części: diety niskowęglowodanowe niewprowadzające w stan ketozy (50–100g węglowodanów dziennie) oraz diety ketogenne wprowadzające w stan ketozy (<50g węglowodanów dziennie). Skuteczność

samego ograniczania węglowodanów w CT2 potwierdzają m.in. wyniki metaanalizy Goldenberga i wsp. na podstawie 23 badań o łącznej ilości 1357 uczestników. Autorzy wywnioskowali, że **pacjenci przestrzegający diety niskowęglowodanowej przez sześć miesięcy mogą doświadczyć remisji cukrzycy bez negatywnych konsekwencji** (wskaźnik remisji znacznie wyższy w porównaniu z pacjentami stosującymi inne diety) [Goldenberg i in. 2021]. W tym miejscu warto zaznaczyć, że termin “remisja” jest jak najbardziej akceptowalny i adekwatny, a przede wszystkim możliwy do osiągnięcia, o czym świadczy chociażby konsensus Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego (ADA) i inne dowody [Matthew i in. 2021; Taheri, 2021].

O ile zwykle ograniczanie węglowodanów do 100g dziennie wydaje się być korzystnym rozwiązaniem dla chorych metabolicznie (szczególnie pacjentów z cukrzycą typu 2), to diety ketogenne (<50g dziennie) mogą wykazywać dodatkowe korzyści [Dyńska i in. 2023].

Konkludując, terapeutyczne ograniczanie węglowodanów (TOW) dotyczy ograniczania ilości węglowodanów w diecie do poniżej 100g u chorych metabolicznie. Ograniczenie ich ilości do <50g stosuje się w dietach ketogenicznych (inaczej ketogenicznych), które również wykazują korzyści u w/w pacjentów i także zaliczają się do TOW. Porównanie udziału makroskładników w obu sposobach żywienia przedstawia rycina 2.



Rycina 2. Porównanie procentowego udziału makroskładników w diecie według zaleceń PTD vs w diecie niskowęglowodanowej

## Choroby i zaburzenia metaboliczne

“Choroby metaboliczne” to szerokie pojęcie obejmujące choroby, które wynikają z zaburzeń biochemicznego metabolizmu organizmu. Wobec szerokiego pojęcia, istnieje też szereg podziałów, niemniej z pewnością można wyróżnić choroby metaboliczne nabyte tj. głównie cukrzyca czy otyłość (oficjalnie, choć kontrowersyjnie uznawana za chorobę) (o których traktuje niniejsza publikacja), oraz dziedziczne, związane z zaburzeniami genetycznymi (np. fenylketonuria czy choroba Gauchera) [Garus- Pakowska i in. 2023; Hoffman, 2023].

Choroby metaboliczne stanowią globalny problem zdrowotny dla całego świata, co intensywnie rośnie w ostatnich 3 dekadach. **Powszechne choroby metaboliczne to poza cukrzycą typu 2 i otyłością m.in. stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD), nadciśnienie i hipercholesterolemia** [Zhang i in. 2024]. Zatrważające globalne statystyki związane z tymi chorobami zostały zaprezentowane we wstępie. Samo pojęcie “zaburzenia metaboliczne”, choć często używane zamiennie to jest pojęciem nieco szerszym niż typowo “choroby metaboliczne”, gdyż obejmują również wszelkie nieprawidłowości w procesach metabolicznych organizmu, które nie stanowią odrębnej jednostki chorobowej, niemniej są istotne i mogą prowadzić do takich chorób [Zakir i in. 2022]. W tym kontekście “osoby chore metabolicznie” można uznać również za osoby np. z insulinoopornością (która nie jest wyodrębnioną jednostką chorobową). Jednocześnie do grupy “zaburzeń metabolicznych” można zaliczyć wszelkie choroby metaboliczne, jednak nie wszystkie zaburzenia metaboliczne są wyodrębnioną jednostką chorobową. Dodatkowo, warto wyodrębnić prężnie rozwijającą się dziedzinę psychiatrii metabolicznej, która łączy zdrowie metaboliczne i psychiczne. Psychiatria metaboliczna zwraca uwagę na fakt, że insulinooporność, stany zapalne i stres

oksydacyjny mogą być wręcz przyczyną niektórych chorób psychicznych (chorób mózgu). Na stronie Stanford Metabolic Psychiatry można przeczytać, że **terapię metaboliczne mogą być potężnym narzędziem w łagodzeniu objawów depresji, lęku i innych poważnych chorób psychicznych** [Stanford metabolic psychiatry, 2024].

**Niniejszy artykuł bierze pod uwagę w szczególności cukrzycę typu 2 i otyłość** (których alarmujące globalne i polskie statystyki przedstawione są we wstępie) oraz stan bezpośrednio z nimi związany czyli insulinooporność, która jest zaburzeniem metabolicznym, ale nie jest (uznawaną) chorobą [Freeman i in. 2024]. Dodatkowo porusza tematykę psychiatrii metabolicznej w nieco szerszym kontekście, gdyż jest to z jednej strony silnie powiązane z zaburzeniami metabolicznymi na które jesteśmy w stanie wpłynąć dietą (np. ketogenną) [metabolic psychiatry, 2024 (link)] (o czym szerzej w rozdziale “11”), a z drugiej strony jest to globalnie narastający problem [Kieling i in. 2024].

# Insulinooporność jako podłoże wielu chorób metabolicznych

## Insulinooporność - alarmujące zjawisko

Insulinooporność (IO) to niezwykle powszechne zjawisko i globalny problem. Nie są znane dokładne dane na temat jej częstości występowania (gdyż nie jest uznawana jako wyodrębniona jednostka chorobowa), ale już kilka lat temu szacowało się, że częstość występowania IO wśród dorosłych na całym świecie waha się od 15,5% do 46,5% [Fahed i in. 2020]. Raczej statystyki skupiają się na cukrzycy typu 2, która jest bezpośrednim następstwem insulinooporności (i wraz z nią przebiega). Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna oszacowała, że w 2021 roku na świecie żyło 537 milionów osób z cukrzycą i ta liczba ma wzrosnąć do 643 milionów w 2030 roku i 783 milionów w 2045 roku. Cukrzyca jest określana najszybciej rozwijającym się globalnym problemem zdrowia publicznego [Hossain i in. 2024]. W związku z tym można stwierdzić, że liczba przypadków insulinooporności jest znacznie większa niż liczba przypadków cukrzycy typu 2, gdyż insulinooporność występuje zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, a dodatkowo wiele milionów osób ma IO, która jeszcze nie doprowadziła do CT2. Dlatego też, **o ile cukrzycę ma 10,5% populacji światowej, o tyle insulinooporność może mieć (w zależności od regionu) nawet do 46,5% całej populacji** [IDF, dostęp 2024 (link); Fahed i in. 2020], w tym 4 na 10 dorosłych Amerykanów w wieku 18-44 lat [Parcha i in. 2022]. Brak konkretnych danych w Polsce, jednak szacuje się, że nawet 40% Polaków (w wieku 35 - 79 lat) może zmagać się z insulinoopornością [szpitalnaklinikach, link].

Warto w tym miejscu zauważyć, że istnieją uzasadnione przesłanki dotyczące potrzeby zdefiniowania insulinooporności jako choroby (obecnie jeszcze nie jest uznawana za chorobę). Tego typu zabieg z pewnością poprawiłby diagnostykę oraz

ustandaryzował proces postępowania u osób z insulinoopornością. Biorąc pod uwagę tak szerokie rozpowszechnienie insulinooporności, a z drugiej strony w wielu przypadkach cienką granicę do cukrzycy typu 2, wczesne wykrywanie i odpowiednie postępowanie wydaje się być wręcz kluczowe dla zapobiegania dalszemu postępowi nowych przypadków cukrzycy typu 2.

## Insulinooporność - na czym polega?

Insulinooporność polega na oporności tkanek obwodowych ciała na działanie insuliny (wszystkich, które mają receptory na insulinę, ale głównie wątroby, mięśni i tkanki tłuszczowej). Insulina to hormon produkowany przez trzustkę w odpowiedzi głównie na wzrost stężenia glukozy (występujący po spożyciu węglowodanów), mająca zadanie "wpuszczenia" glukozy do komórek i zmniejszenia jej stężenia we krwi [Freeman i in. 2024, NIDDK, 2024]. **W momencie insulinooporności, komórki mają upośledzoną odpowiedź na działanie insuliny, co prowadzi do trudności w transporcie glukozy do komórek i wzrostu jej stężenia we krwi.** W odpowiedzi na to trzustka zwiększa produkcję insuliny, próbując zredukować poziom glukozy. To jednak prowadzi do jeszcze większej oporności tkanek, co skutkuje podwyższonym poziomem insuliny, dalszą opornością na jej działanie oraz utrzymującym się wysokim poziomem glukozy [Lee i in. 2021; Li i in. 2022]. Przez wiele lat podczas insulinooporności poziom glukozy (glikemia) może utrzymywać się w granicach normy, właśnie dzięki agresywnemu wydzielaniu insuliny przez trzustkę, która wprowadza nadmiar glukozy do komórek. Jednak z czasem, gdy hiperinsulinemia (nadmiernie wysokie stężenie insuliny - nieodzowny element insulinooporności) się pogłębia, zaczyna to być widoczne w wynikach poziomu glukozy. Często dopiero po kilkunastu

latach trwania tego stanu glikemia przekracza normę, co przyciąga uwagę lekarzy i skłania do podjęcia leczenia. **Dlatego tak ważne jest, aby próbować wychwycić problemy metaboliczne już na etapie hiperinsulinemii i insulinooporności, zanim doprowadzą do poważniejszych komplikacji zdrowotnych.** Warto również zauważyć, że wobec powyższego istnieją uzasadnione przesłanki, by rozważyć klasyfikację insulinooporności jako choroby, choć obecnie nie jest ona formalnie uznawana za taką. Taki krok mógłby znacząco usprawnić diagnostykę oraz ujednoczyć postępowanie u pacjentów z tym schorzeniem. Biorąc pod uwagę szerokie rozpowszechnienie tego problemu oraz fakt, że często prowadzi on do cukrzycy typu 2, kluczowe wydaje się wczesne wykrywanie oraz właściwe postępowanie, aby skutecznie zapobiegać dalszemu rozwojowi tej choroby. Rolę hiperinsulinemii w postępującym procesie do cukrzycy opisuje publikacja z sierpnia 2024 roku, w której wskazuje się m.in. na rolę edukacji pacjenta, profilaktyki i wczesnej diagnozy [Rangraze i in. 2024]. W momencie, gdy poziom glukozy na czczo wynosi 100 mg/dl do 125 mg/dl mówimy o stanie przedcukrzycowym, jednak od 126 mg/dl jest to już cukrzyca [Sapra i in. 2024], wobec czego istnieje cienka granica pomiędzy istniejącą oficjalnie zaklasyfikowaną chorobą, a jej brakiem.

Etiologia insulinooporności może być nabyta, mieszana i dziedziczna, jednak najczęściej występuje nabyta [Samuel i in. 2016]. Wśród nabytych, jako główne przyczyny przytacza się kwestie nieprawidłowego żywienia, brak aktywności fizycznej, starzenie się, otyłość trzewna (która zaostrza insulinooporność, a insulinooporność przyczynia się do pogłębiania otyłości), niektóre leki (np. glukokortykoidy czy selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), toksyczność nadmiaru glukozy oraz lipotoksyczność z nadmiaru krążących wolnych kwasów tłuszczowych [Freeman i in. 2024]. Na podstawie aktualnej literatury z pewnością należy zwrócić szczególną uwagę na rolę żywienia. Przykładowo wiadomo, że żywność ultra przetworzona prowadzi do większego spożycia energii w

porównaniu do żywności nieprzetworzonej, czego efektem jest zwiększenie masy ciała i pogłębiania insulinooporności [Hall i in. 2019]. W jednym z badań wykazano, że spożycie ultra przetworzonej żywności już na poziomie 10% udziału w diecie może zwiększać ryzyko cukrzycy typu 2 [Almarshad i in. 2022]. **Tymczasem promowana i popularna w dietetyce zasada 80/20 [virtua health, link; PZU, 2023, dietetycy.org, 2022] dopuszcza spożywanie nawet 20% niezdrowej żywności, pomimo braku dowodów naukowych na skuteczność tej zasady (a wręcz istnienia dowodów na jej niekorzystny wpływ na zdrowie).** Paradoksalnie, często orędownikami tej zasady są osoby uznające się za bazujące na "Medycynie opartej na dowodach" (z ang. EBM). O ile dopuszczenie zjedzenia czegoś "niezdrowego" wydaje się być czymś akceptowalnym dla osoby zdrowej metabolicznie, o tyle zalecanie osobom chorym metabolicznie spożywania 20% żywności, prowadzi do dalszego pogłębiania zaburzeń metabolicznych.

## Insulinooporność a choroby metaboliczne

Insulinooporność (IO) jest ściśle powiązana z szeregiem chorób metabolicznych, w tym tych najczęściej występujących. W artykule z 2024 roku zaznaczono, że IO jest kluczowym elementem w rozwoju m.in. cukrzycy typu 2, otyłości, niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD) czy nawet chorób sercowo-naczyniowych. Autorzy doszli do konkluzji, że zrozumienie IO ma zasadnicze znaczenie w radzeniu sobie z narastającą częstością występowania chorób metabolicznych na świecie, a jej kontrola jest kluczowym aspektem leczenia tych zaburzeń i ich powikłań [Drabczyk i in. 2024]. Należy jednocześnie zauważyć, że choroby te często współwystępują ze sobą. Oznacza to, że istnienie jednej choroby metabolicznej u pacjenta zwiększa ryzyko, że prawdopodobnie może on zmagać się także z innymi chorobami z tej grupy (ale nie tylko). Przykładowo, w ostatnich latach oszacowano,

że w Stanach Zjednoczonych >70% osób z cukrzycą typu 2 ma stłuszczenie wątroby, a jeśli te osoby są jednocześnie otyłe (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) częstość jej występowania wzrasta do 90%. Nawet u szczupłych osób rozwój stłuszczenia wątroby związany z insulinoopornością, rozwija się u co najmniej połowy pacjentów z CT2. Tym samym, NAFLD jest najczęstszą chorobą przewlekłą u osób z cukrzycą typu 2 [Lomonaco i in. 2021; Ajmera i in. 2023; Harrison i in. 2021; Barb i in. 2021]. Z kolei samo NAFLD zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych przynajmniej dwukrotnie [Mantovani i in. 2021; Cusi i in. 2020]. Podsumowuje to publikacja z 2024 roku [Cusi, 2024]. **W przypadku cukrzycy typu 2 można wprost stwierdzić, że IO jest początkowym etapem rozwoju tej choroby i bezpośrednio do niej prowadzi.** Szacuje się, że IO poprzedza rozwój cukrzycy o 10-15 lat [Freeman i in. 2024]. Niestety, coraz częściej dotyczy także dzieci, które za 10-15 lat będą dorosłymi osobami z cukrzycą typu 2. Wobec tego, fundamentalne znaczenie ma rola wczesnego rozpoznania i wdrożenia interwencji [Tagi i in. 2019]. Podwyższone poziomy glukozy wynikające z insulinooporności, które jeszcze nie wskazują na cukrzycę (ale idą w tym kierunku) określane są stanem przedcukrzycowym. Co istotne, pomimo (jeszcze) braku cukrzycy, już na tym etapie mogą rozpocząć się powikłania charakterystyczne dla tej choroby [Sibiya i in. 2024]. Niestety, IO jest także powiązana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka [Arcidiacono i in. 2012]. Wprost zaznacza się, że hiperinsulinemia wywołana insulinoopornością wiąże się ze zwiększeniem tego ryzyka, gdyż insulina jest ściśle związana z postępowaniem chorób nowotworowych [Szablewski, 2024].

Reasumując wiadomo, że choroby metaboliczne często ze sobą współwystępują i są ze sobą silnie powiązane, a wspólnym mianownikiem jest insulinooporność. W publikacji z 2023 roku przytacza się dowody, że insulinooporność (IO) jest wręcz centralnym mechanizmem w wielu chorobach metabolicznych. **Wobec tego sugeruje się, że IO należy uznać za cel terapeutyczny u chorych**

**metabolicznie, co pozwoliłoby na leczenie wszystkich tych chorób jednocześnie.** Poza korzyściami zdrowotnymi, podkreśla się, że tego typu postępowanie zmniejszyłoby także wydatki na opiekę zdrowotną [Zhao i in. 2023].

## Cukrzyca typu 2

### Czym jest cukrzyca typu 2?

Cukrzyca typu 2 (CT2) to przewlekła choroba metaboliczna, charakteryzująca się uporczywą hiperglikemią **(nadmiernie wysokim stężeniem glukozy we krwi), która wynika z oporności tkanek na działanie insuliny (czyli z insulinooporności)**, w przeciwieństwie do cukrzycy typu 1 w której problemem jest brak wydzielania insuliny z trzustki). CT2 stanowi około 90% wszystkich rodzajów cukrzycy [Goyal i in. 2024]. Jak wcześniej wskazano, Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna oszacowała, że w 2021 roku na świecie żyło 537 milionów osób z cukrzycą, a do roku 2030 (czyli już za niecałe sześć lat) ta liczba ma wzrosnąć do 643 milionów. W 2045 roku ma to być już 783 miliony osób. Nie dziwi fakt, że cukrzyca jest określana najszybciej rozwijającym się globalnym problemem zdrowia publicznego [Hossain i in. 2024]. Szacuje się, że globalnie najwyższy wskaźnik zapadalności na tę chorobę będzie najwyższy w grupie wiekowej 40-70 lat, a wskaźnik śmiertelności u osób w wieku 60-85+ lat do 2034 roku. W każdym razie, prognozuje się, że oba te wskaźniki będą rosły w najbliższych latach [Ye i in. 2023]. Problem zdecydowanie dotyczy także Polski (co przedstawiono we wstępie). Alarmujące prognozy Ministerstwa Zdrowia wskazują na wzrost liczby chorych na cukrzycę w Polsce z 2,7 miliona pacjentów w 2017 roku do 4,2 miliona w 2030 roku. Rosnący trend zdecydowanie widać już w 2022 roku, w którym z usług publicznej służby zdrowia skorzystało 3,1 miliona chorych na cukrzycę [PAP, 2023].

### Mechanizm powstawania cukrzycy typu 2

Mechanizm powstawania cukrzycy typu 2 został poniekąd wyjaśniony w rozdziale "4.2"

dotyczącym insulinooporności (IO). Wynika to z faktu, że IO jest podstawą do rozwoju CT2, a choroba ta jest dalszym następstwem insulinooporności. Ten rozdział skupi się na szerszym kontekście.

Można stwierdzić, że pierwszym etapem rozwoju cukrzycy typu 2 jest nieodpowiedni styl życia, charakteryzujący się brakiem aktywności fizycznej, stresem i przede wszystkim nieprawidłowym żywieniem [Bruckner i in. 2024; Oyewole i in. 2024]. Wiadomo, że stres może zaburzać homeostazę glukozy (i to na szereg różnych ścieżek molekularnych). Stres może zatem nawet poprzedzać insulinooporność [Yaribeygi i in. 2022]. Wiadomo jednocześnie, że stres jest związany z nieprawidłowymi nawykami żywieniowymi. Nawet u zdrowych osób prowadzi do zwiększenia spożycia niezdrowej (i zmniejszenia spożycia zdrowej) żywności [Hill i in. 2021; Hill i in. 2023; Lopez Cortez i in. 2021]. Nieprawidłowości w zachowaniu związanym z przyjmowaniem pokarmu i magazynowaniem tłuszczu obserwowane podczas stresu sprzyjają przybieraniu masy ciała [Heshmati i in. 2023; APA, 2013]. **Nadmierna masa ciała z kolei przyczynia się do dalszej insulinooporności, co tworzy błędne koło** [Tong i in. 2023; Gołacki i in. 2022]. Problem niezdrowej, ultra przetworzonej żywności jest szerszy niż jedynie zjadanie stresu, gdyż z uwagi na jej uzależniający charakter [LaFata i in. 2022], coraz więcej osób po nią sięga, nawet jeśli jest to niezwiązane ze stresem (choć stres zwiększa ryzyko). Wysokiej jakości dane potwierdzają korelację spożycia tego typu ultra przetworzonej żywności z przyrostem masy ciała i nadwagą/otyłością [Dicken i in. 2024; LaFata i in. 2024]. Dodatkowo, przyrost masy ciała jak i niezdrowa żywność zwiększają ryzyko najpierw insulinooporności, po czym przeradza się to w cukrzycę typu 2. Spożycie żywności ultra przetworzonej jest nie tylko związane bezpośrednio z IO, CT2 i otyłością, ale też z zespołem metabolicznym czy niealkoholowym

stłuszczeniem wątroby (które dalej nasilają insulinooporność tworząc kolejne błędne koło) [Almarshad i in. 2022; Grinshpan i in. 2023]. Warto dodać, że insulinooporność może dotyczyć także mózgu, co jak wykazano, jest powiązane m.in. z długotrwałą otyłością [Heni i in. 2024]. Wszystkie te zależności składają się na pogłębianie problemu insulinooporności, który po przekroczeniu stężenia glukozy na czczo 126mg/dl lub HbA1c  $\geq$  6.5% określany jest już jako cukrzyca [Goyal i in. 2024]. Granica między insulinoopornością a cukrzycą jest niewielka, dlatego też wiele osób może nie zdawać sobie sprawy z faktu, że już są dotknięci cukrzycą typu 2.

## Diety niskowęglowodanowe i cukrzyca typu 2 – co mówią różne organizacje?

Istotność dowodów naukowych dotyczących ograniczania węglowodanów w cukrzycy typu 2 już doprowadziło do licznych konsensusów, wzmianek i stanowisk różnych organizacji z całego świata.

### 1. Rząd Australijski

[Parliament of Australia, 2024].

W czerwcu 2024 roku opublikowano dokument rządu Australijskiego o tytule *“The State of Diabetes Mellitus in Australia in 2024”* przygotowany przez Komisję Stałą ds. Zdrowia, Opieki nad Osobami Starszymi i Sportu w australijskiej Izbie Reprezentantów.

W dokumencie znajduje się wiele wzmianek o zastosowaniu ograniczania węglowodanów w cukrzycy. Oto kilka z nich:

- A. Słowo wstępne przewodniczącego, w którym znajduje się zdanie: *“Ujawniono istotne dowody potwierdzające znaczenie diety niskowęglowodanowej we wszystkich postaciach cukrzycy, a dowody te należy nadal promować i oceniać.”*
- B. Poświęcenie podrozdziału (w rozdziale “3” dotyczącym prewencji cukrzycy i otyłości) dietom niskowęglowodanowym. Cytując jeden fragment: *“W trakcie dochodzenia Komisja otrzymała dowody dotyczące stosowania diety niskowęglowodanowej w leczeniu cukrzycy. W swoim wniosku Sydney Low Carb Specialists omówili zalety ograniczenia węglowodanów i argumentowali, że taka dieta może mieć głębszy wpływ na cukrzycę typu 2 niż interwencje farmakologiczne.”*

- C. Punkt 3.29 w rozdziale pt. *“Australian Dietary Guidelines”* Cytat: *“Profesor Peter Brukner wezwał ponadto do przeprowadzenia niezależnej analizy badań nad obecnym stanem wiedzy na temat żywienia, która mogłaby stanowić podstawę do aktualizacji wytycznych. Jak powiedział: „Problem z poprzednimi wytycznymi dietetycznymi polegał na tym, że odpowiedzialność za nie została powierzona stowarzyszeniu dietetyków. Oczywiście większość dietetyków jest zatrudniona w przemyśle spożywczym, co rodzi ogromny konflikt interesów. Dlatego potrzebujemy całkowicie niezależnych osób do analizy dowodów. Istnieje ogromna ilość dowodów. Wiele z nich nie jest najwyższej jakości — to problem z badaniami nad żywieniem — ale obecnie mamy mnóstwo dowodów wskazujących, że podejście z ograniczeniem węglowodanów jest niezwykle korzystne, nie tylko dla cukrzycy typu 2 i otyłości, ale także dla całego szeregu innych chorób przewlekłych, które są związane z insulinopornością.”*

**Dodatkowo**, rząd Australijski opublikował w 2021 roku dokument pt. *“Australian National Diabetes Strategy 2021 – 2030”*, który dotyczy strategii postępowania z cukrzycą od 2021 do 2030 roku. W punkcie *“Goal 3: Reduce the burden of diabetes and its complications and improve quality of life”* napisano:

“Remisję cukrzycy typu 2 u dorosłych (HbA1c < 6,5% przy braku przyjmowania leków obniżających poziom glukozy we krwi) można osiągnąć dzięki interwencjom dietetycznym i operacji bariatrycznej. Interwencje dietetyczne obejmują całkowitą dietę zastępczą, a następnie stopniowe ponowne wprowadzanie żywności i diety niskowęglowodanowe. Potrzeba więcej dowodów, aby ustalić długoterminowe skutki remisji cukrzycy wywołanej dietą” [Australian Government, 2021].

## 2. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) [ADA (5) 2024]

W najnowszym dokumencie “Standards of Care in Diabetes-2024”, które uznawane jest za jedno z najważniejszych źródeł zaleceń klinicznych dotyczących postępowania w cukrzycy (stanowiąc jednocześnie najbardziej wszechstronne i autorytatywne wytyczne) w rozdziale “5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024” wyszczególniono podrozdział dotyczący węglowodanów.

Oto przykładowy fragment:

“W przypadku osób z cukrzycą typu 2 stwierdzono, że wzorce żywieniowe o niskiej i bardzo niskiej zawartości węglowodanów w szczególności zmniejszają poziom hemoglobiny glikowanej (A1C) i potrzebę stosowania leków przeciwhiperglykemicznych [Evert i in. 2013; Kirkpatrick i in. 2019; Meng i in. 2017; Goldenberg i in. 2021; Lennerz i in. 2021; Schwingshackl i in. 2018]. Systematyczne przeglądy i metaanalizy RCT wykazały, że wzorce żywieniowe ograniczające węglowodany, szczególnie te uważane za niskowęglowodanowe (<26% całkowitej energii), były skuteczne w zmniejszaniu poziomu hemoglobiny glikowanej w krótkim okresie (<6 miesięcy), przy mniejszej różnicy we wzorcach żywieniowych po 1 roku [Korsmo-Haugen i in. 2019; Goldenberg i in. 2021;

Sainsbury i in. 2018; van Zuuren i in. 2018; Sacks i in. 2009]”

## 3. Komitet Doradczy ds. Żywienia (SACN) oraz “Diabetes UK” [GOV.UK. 2021;

SACN to Komitet Doradczy ds. Żywienia, który doradza różnym organizacjom rządowym Wielkiej Brytanii, jak zostało przedstawione na stronie rządowej UK [Gov.UK, 2024].

“Diabetes UK” to wiodąca organizacja charytatywna Wielkiej Brytanii i jednocześnie jedna z najbardziej wpływowych organizacji związanych z cukrzycą na świecie [Diabetes UK, 2024]

W 2021 roku obie organizacje wspólnie opublikowały 347 stronicowy raport pt. “Lower carbohydrate diets for adults with type 2 diabetes” w celu przejrzenia dowodów dotyczących stosowania diet niskowęglowodanowych u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z obecnymi zaleceniami rządu UK.

Zaznaczono, że raport został “zainicjowany w odpowiedzi na prośbę Public Health England o systematyczną ocenę dowodów naukowych na temat diet „niskowęglowodanowych”, uznając, że takie diety są coraz częściej promowane”

Nad raportem pracowali zarówno członkowie SACN jak również członkowie nominowani przez Diabetes UK, British Dietetic Association, Royal College of Physicians i Royal College of General Practitioners.

Wyniki opublikowano w British Journal of Nutrition [Singh i in. 2022].

W konkluzjach podsumowujących wszystkie dowody wymieniono m.in.:

- “Ogólnie rzecz biorąc, dowody sugerują korzystne efekty diet niskowęglowodanowych dla niektórych wyników (HbA1c, stężenie glukozy na czczo, TAG w surowicy) w krótszym okresie (do 6 miesięcy). Ponieważ

*krótsze oceny nie raportowały wyników między 6 a 12 miesiącem, nie jest pewne, czy sugerowane korzyści utrzymują się dłużej niż 6 miesięcy”*

- *“Diety niskowęglowodanowe mogą umożliwić redukcję leków na cukrzycę, ale interpretacja jest skomplikowana ze względu na niespójności w raportowaniu i pomiarze zmian w stosowaniu leków”*

Dodatkowo, w zaleceniach zamieszczono punkt:

- *“Dla dorosłych żyjących z cukrzycą typu 2 i nadwagą lub otyłością, dieta o niższej zawartości węglowodanów może być zalecana przez lekarzy jako skuteczna opcja krótkoterminowa (do 6 miesięcy) w celu poprawy kontroli glikemii i stężenia TAG w surowicy.”*

Należy pamiętać, że to raport z 2021 roku, zaś aktualnie istnieją kolejne, nowe badania które dalej potwierdzają skuteczność diet niskowęglowodanowych w cukrzycy typu 2

#### 4. Diabetes UK

Jak przytoczono wyżej, jest to wiodąca organizacja charytatywna Wielkiej Brytanii i jednocześnie jedna z najbardziej wpływowych organizacji związanych z cukrzycą na świecie [Diabetes UK, 2024]

W 2021 roku opublikowała także oświadczenie dla pracowników służby zdrowia dotyczące remisji cukrzycy typu 2 w dokumencie pt. “Remission in adults with type 2 diabetes” [Diabetes.org (dostęp 2024)], w którym wspomina o wynikach badań świadczących o możliwości remisji cukrzycy typu 2 stosując dietę niskowęglowodanową:

*“Amerykańskie badanie nierandomizowane, którego celem było wywołanie ketozy za pomocą diety niskowęglowodanowej, wykazało, że odsetek remisji cukrzycy typu 2*

*wyniósł 25% w roku 1 i 18% w roku 2”*

przytaczając dwie publikacje [Hallberg i in. 2018; Athinarayanan i in. 2019]

#### 5. Diabetes Canada

“Diabetes Canada” (wcześniej “Canadian Diabetes Association”) to wiodąca organizacja charytatywna w Kanadzie działająca od 1953 roku. Jak można przeczytać na oficjalnej stronie, organizacja ta jest najbardziej zaufanym dostawcą edukacji, badań, zasobów i usług na temat cukrzycy w kraju [Diabetes.ca, 2024].

Diabetes Canada opublikowało w 2020 roku stanowisko w sprawie stosowania diet niskowęglowodanowych u chorych na cukrzycę w dokumencie pt. “Diabetes Canada Position Statement on Low-Carbohydrate Diets for Adults With Diabetes: A Rapid Review”

We wnioskach z tego dokumentu wyszczególniono m.in. punkty tj.:

- *“Obecna analiza wskazuje, że dieta niskowęglowodanowa może być skuteczna w utracie wagi i poprawie kontroli glikemii, z jednoczesnym zmniejszeniem zapotrzebowania na terapie przeciwcukrzycowe. Inne porównywane podejścia dietetyczne również mogą być skuteczne w utracie wagi i poprawie kontroli glikemii, jednak nie osiągnęły tego w połączeniu z redukcją zapotrzebowania na terapie przeciwcukrzycowe, co stanowi istotny rezultat”*
- *“Przegląd sugeruje ponadto, że diety bardzo niskowęglowodanowe mogą być lepsze od diet porównywalnych (wyższej zawartości węglowodanów) w poprawie kontroli glikemii, masy ciała i mogą zmniejszyć zapotrzebowanie na leki w krótkim okresie (do 12 miesięcy), ale dowody dotyczące długoterminowych korzyści są ograniczone”*

Dodatkowo, sformułowano w tym dokumencie nawet zalecenia, a to niektóre z nich:

- *“Zdrowe diety o niskiej lub bardzo niskiej zawartości węglowodanów mogą być uważane za jeden ze zdrowych nawyków żywieniowych dla osób żyjących z cukrzycą typu 1 i typu 2 w celu utraty wagi, poprawy kontroli glikemii i/ lub zmniejszenia potrzeby stosowania terapii przeciw hiperglikemicznych. Osoby chore powinny skonsultować się ze swoim lekarzem w celu określenia celów i zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych”*
- *“Lekarz może wesprzeć osoby chore na cukrzycę, które chcą stosować dietę o niskiej zawartości węglowodanów, zalecając dokładniejsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi, dostosowanie leków, które mogą powodować hipoglikemię (sulfonylomoczniki i insulina) lub zwiększać ryzyko DKA (inhibitory SGLT2, niedostateczne dawkowanie insuliny u osób z niedoborem insuliny) oraz w celu zapewnienia odpowiedniego spożycia błonnika i składników odżywczych”*
- *“Osoby chore na cukrzycę, które rozpoczynają dietę niskowęglowodanową, powinny zwrócić się o pomoc do dietetyka, który pomoże im stworzyć kulturowo odpowiedni, przyjemny i zrównoważony plan. Dietetyk może zaproponować sposoby modyfikacji spożycia węglowodanów, które najlepiej odpowiadają wartościom, preferencjom, potrzebom i celom leczenia danej osoby w miarę przechodzenia na dietę niskowęglowodanową lub z niej.”*

## **6. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA)**

W 2019 roku ADA opublikowało konsensus pt. *“Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report”*, którego autorami (jak można przeczytać w publikacji) byli eksperci dobrani w ogólnokrajowym naborze [Evert i in. 2019].

- Można w nim przeczytać fragmenty tj.:
  - “Zmniejszenie całkowitego spożycia węglowodanów u osób z cukrzycą wykazało najwięcej dowodów na poprawę glikemii i może być stosowane w różnych schematach żywieniowych, które odpowiadają indywidualnym potrzebom i preferencjom. W przypadku wybranych dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów glikemicznych lub w przypadku których priorytetem jest zmniejszenie leków przeciwglikemicznych, zmniejszenie całkowitego spożycia węglowodanów za pomocą planów żywieniowych o niskiej lub bardzo niskiej zawartości węglowodanów jest wykonalnym podejściem.”*
  - *“Dieta niskowęglowodanowa, zwłaszcza dieta bardzo niskowęglowodanowa (VLC), obniża poziom hemoglobiny glikowanej (A1C) i zmniejsza potrzebę stosowania leków przeciwhiperglikemicznych. Te diety należą do najlepiej przebadanych diet w przypadku cukrzycy typu 2”*
  - *“Coraz więcej badań bada wpływ diety wysokotłuszczowej i niskowęglowodanowej na czynniki ryzyka kardiometabolicznego, a dwa systematyczne przeglądy wykazały korzyści diety niskowęglowodanowej w porównaniu z dietą niskotłuszczową w zakresie parametrów ryzyka glikemii i chorób sercowo-naczyniowych w leczeniu cukrzycy typu 2”*

A to tylko niektóre z wzmianek o ograniczaniu węglowodanów w cukrzycy typu 2

## 7. Diabetes Australia

“Diabetes Australia” to wiodąca organizacja non-profit w Australii, zajmująca się szeroko rozumianym wsparciem dla osób z cukrzycą, edukacją, promowaniem zdrowego stylu życia czy wspieraniu badań. W 2019 roku organizacja opublikowała oświadczenie oparte na najnowszych (na rok 2018) dowodach, zawierające informacje i praktyczne porady dla pacjentów z cukrzycą, którzy rozważają dietę niskowęglowodanową [diabetesaustralia, 2018]

W kluczowych punktach tego dokumentu zamieszczono m.in:

- *“W przypadku osób z cukrzycą typu 2 istnieją wiarygodne dowody na to, że dieta niskowęglowodanowa może być bezpieczna i przydatna w obniżeniu średniego poziomu glukozy we krwi w krótkim okresie (do 6 miesięcy). Może również pomóc zmniejszyć masę ciała i pomóc w kontrolowaniu czynników ryzyka chorób serca, takich jak podwyższony cholesterol i podwyższone ciśnienie krwi.”*
- *“Osoby chore na cukrzycę, które zaczynają dietę niskowęglowodanową, powinny monitorować poziom glukozy we krwi i, jeśli to konieczne, porozmawiać z lekarzem o konieczności zastosowania leków na cukrzycę, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii (niskiego poziomu glukozy we krwi)”*
- *“Osoby chore na cukrzycę, które rozważają dietę niskowęglowodanową, są zachęcane do spersonalizowanej porady u akredytowanego praktykującego dietetyka, który ma doświadczenie w leczeniu cukrzycy”*

## Rola ograniczania węglowodanów w cukrzycy typu 2

Jednym z najbardziej uzasadnionych zastosowań ograniczania węglowodanów w diecie (poza leczeniem padaczki dietą ketogenną, stosowane od ponad 100 lat w praktyce klinicznej) wydaje się właśnie profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. Potwierdzają to coraz częściej nie tylko wymienione wyżej stanowiska, konsensusy i zapisy różnych organizacji, ale najwyższej jakości dowody naukowe, obejmujące metaanalizy, przeglądy systematyczne i randomizowane badania kontrolowane, co zostało wykazane poniżej.

### Rola ograniczania węglowodanów w cukrzycy typu 2 - wyniki metaanaliz i przeglądów systematycznych

#### Diety niskowęglowodanowe a cukrzyca typu 2 - metaanalizy i przeglądy systematyczne

Zależność między ilością węglowodanów a parametrami istotnymi dla cukrzycy typu 2 tj. m.in. hemoglobina glikowaną (HbA1c), glukozą na czczo, masą ciała, ale również profilem lipidowym zostało przedstawione w metaanalizie oceniającej efekt ograniczania węglowodanów (zależny od dawki) w leczeniu cukrzycy typu 2. Okazało się że w porównaniu do ilości węglowodanów pomiędzy 55% a 65% (dla porównania aktualne zalecenia w cukrzycy 40-60%) każda redukcja ilości węglowodanów o 10%, aż do 10% udziału z energii było związane ze zmniejszeniem glukozy na czczo (średnio o 6mg/dl (0,34mmol/l)), HbA1c (średnio o -0,20%) i masy ciała (średnio o -1,44kg) w 6 miesięcznej obserwacji [Jayedi i in. 2022]. Dodatkowo, liniowo począwszy od 65% węglowodanów aż do 10% zmniejszało się także stężenie trójglicerydów i skurczowe ciśnienie tętnicze. Interesujących wyników dokonali autorzy innej metaanalizy, w której porównywali skuteczność diet niskowęglowodanowych (<26% całkowitej energii lub <130 g węglowodanów dziennie)

do diet określanych jako niskotłuszczowe. Niestety kryterium diet "niskotłuszczowych" była ilość węglowodanów >26% całkowitej energii lub >130 g dziennie, a więc nie mówią nic o ilości procentowej tłuszczu, a diety o kilka gramów węglowodanów większe niż określone "niskowęglowodanowe" nawet przy podobnej ilości tłuszczu były już określane jako "niskotłuszczowe" co zadziało na niekorzyść diet niskowęglowodanowych, gdyż niejako "wypląszczyło" różnice. Okazuje się, że pomimo tego wyniki przemawiają na korzyść diet niskowęglowodanowych. Pod względem kontroli markerów kardiometabolicznych i ryzyka zdarzeń niepożądanych u pacjentów z CT2 i otyłością obie diety były równie skuteczne, ale dieta niskowęglowodanowa wykazała przewagę pod względem obniżania HbA1c oraz masy ciała i zmniejszeniem zapotrzebowania na leki przeciwiglikemiczne. Autorzy wprost piszą, że dietę niskowęglowodanową w krótkim lub średnim okresie można zalecić osobom dorosłym z nadwagą i otyłością oraz niekontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu uzyskania kontroli glikemii i utraty masy ciała [Apekey i in. 2022]. Kolejna metaanaliza oceniała skuteczność diet niskowęglowodanowych i bardzo niskowęglowodanowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Wykazano, że w ciągu 6 miesięcy stosowania diety niskowęglowodanowej pacjenci doświadczyli znacznie większej remisji cukrzycy (bez negatywnych skutków) w porównaniu z innymi dietami. Wskaźnik remisji cukrzycy (zdefiniowanej jako HbA1c <6,5%) u pacjentów stosujących dietę niskowęglowodanową wynosił 76/133 (57%) v 41/131 (31%) w grupach kontrolnych. Autorzy we wnioskach napisali "*pacjenci stosujący diety niskowęglowodanowe przez sześć miesięcy mogą doświadczyć większych wskaźników remisji cukrzycy bez negatywnych skutków w porównaniu z innymi dietami powszechnie zalecanymi w leczeniu cukrzycy typu 2 (na przykład diety niskotłuszczowe)*" [Goldenberg i in. 2021]. W kolejnej metaanalizie zwrócono

uwagę na niezwykle istotny fakt, mianowicie zaznaczono, że diety niskowęglowodanowe poza wpływem korzystnym na HbA1c, trójglicerydy i HDL powodują zmniejszenie zapotrzebowania na leki na cukrzycę, co może zmniejszyć obserwowane korzyści z ograniczenia węglowodanów w diecie na HbA1c. Autorzy we wnioskach napisali *“Zmniejszenie spożycia węglowodanów może przynieść poprawę kliniczną w leczeniu cukrzycy typu 2. Potrzebne są dalsze badania, aby zrozumieć prawdziwy wpływ ograniczenia spożycia węglowodanów na HbA1c niezależnie od zmniejszenia dawek leków i aby rozwiązać znane problemy związane z przestrzeganiem tej interwencji dietetycznej. Potrzebna jest jasność co do właściwej klasyfikacji diety niskowęglowodanowej”* [Huntriss i in. 2018]. W praktyce może to oznaczać, że pacjenci z cukrzycą odstawiający leki dzięki diecie niskowęglowodanowej mogą mieć np. tak samo niską hemoglobinę glikowaną w porównaniu do pacjentów na innych rodzajach diet, ale którzy taki poziom HbA1c zawdzięczają głównie farmakoterapii. W końcowym rezultacie wychodzi na brak istotnych różnic, tymczasem różnica jest zasadnicza - prawidłowa kontrola glikemii bez leków (ograniczając węglowodany) vs dzięki lekom (na innych rodzajach diet). **Należy to wyraźnie podkreślić, że obserwowane w badaniach wyniki często mogą być wręcz niedoszacowane i w praktyce korzystne efekty diet niskowęglowodanowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być jeszcze większe.** Metaanaliz, które zgodnie pokazują pewne korzyści diet niskowęglowodanowych (szczególnie w okresie 6 miesięcznym) w porównaniu do diet kontrolnych, jest znacznie więcej [Silverii i in. 2020; McArdle i in. 2019; Sainsbury i in. 2018; Meng i in. 2017; Valenzuela i in. 2017]. Warto także podkreślić w tym miejscu istotną rolę technologii cyfrowych mających na celu edukację i pomoc pacjentom z cukrzycą typu 2 w stosowaniu diet niskowęglowodanowych. Zauważyli to autorzy przeglądu systematycznego z 2023 roku, którzy w swoim badaniu zwrócili uwagę także na interwencje wspomagane

technologią, dzięki którym uczestnicy otrzymywali edukację i informacje zdrowotne za pośrednictwem bezpośredniego interfejsu z internetem. Autorzy we wnioskach napisali *“poleganie na narzędziach cyfrowych, które edukują i zapewniają wsparcie osobom z ze stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2 w samodzielnym zarządzaniu ich stanem klinicznym w oparciu o zasady diet niskowęglowodanowych lub bardzo niskowęglowodanowych, może skutkować poprawą zdrowia, kontrolą glikemii i utratą wagi, co może skutkować remisją T2DM.”* [Jooste i in. 2023].

Wszystkie zaprezentowane powyżej wyniki są tylko częścią wszystkich dowodów. Istnieje bowiem dodatkowo kolejny szereg metaanaliz i przeglądów systematycznych, ale dotyczących wpływu diety ketogennej (czyli również niskowęglowodanowej, ale o jeszcze mniejszym udziale węglowodanów niż dopuszczany w metaanalizach opisanych powyżej) na pacjentów z cukrzycą typu 2.

### **Diety ketogenne a cukrzyca typu 2 - metaanalizy i przeglądy systematyczne**

Kolejny, niezwykle szeroki dział badań nad dietami niskowęglowodanowymi w cukrzycy typu 2 dotyczy wpływu diet ketogennych na tę chorobę. Wobec tego nie dziwi fakt istnienia już szeregu metaanaliz i przeglądów systematycznych, które opierają się na wielu badaniach, stanowiąc najwyższy dowód naukowy. Na ten moment w samej wyszukiwarce naukowej “PubMed” istnieje już 27 tego typu publikacji, podczas gdy całkowita ilość wyników po wpisaniu frazy “ketogenic diet and diabetes” to aż 668 różnego rodzaju badań i publikacji naukowych w tym zakresie. Należy pamiętać, że wszystko to dotyczy zaledwie ułamka badań nad dietami niskowęglowodanowymi, gdyż pojęcie “diety niskowęglowodanowe” jest znacznie szersze niż pojęcie “diety ketogenne”.

W lipcu 2024 roku opublikowano wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą,

w którym oceniano wpływ diety ketogennej na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu do diet kontrolnych. Na podstawie uwzględnionych 29 badań okazało się, że przestrzeganie diety ketogennej skutkowało istotnym obniżeniem stężenia glukozy na czczo we krwi, stężenie hemoglobiny glikowanej, insuliny, wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR), trójglicerydów oraz ciśnienia tętniczego krwi (zarówno skurczowego jak rozkurczowego) i wzrostem HDL, co jest wartością korzystną. Nie znaleziono istotnych różnic w zakresie cholesterolu LDL i całkowitego. Wobec tego, poza korzystnym wpływem diety ketogennej na parametry ściśle związane z cukrzycą, autorzy wnioskują, że u osób przestrzegających diety ketogennej odnotowano istotniejszą poprawę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z osobami stosującymi diety kontrolne [Ghasemi i in. 2024]. Poprawę profilu lipidowego potwierdza inna metaanaliza z 2023 roku, w której autorzy dodatkowo konkludują, że może być skuteczną i bezpieczną alternatywą dla kontroli glikemii i redukcji masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres do 2 lat [Choy i in. 2023]. Idąc dalej, interesujących obserwacji dokonali autorzy innej metaanalizy z 2023 roku, w której postanowili porównać aż 10 różnych sposobów żywienia (m.in. dietę ketogenną, dietę śródziemnomorską, dietę niskotłuszczową, dietę niskowęglowodanową, wegetariańską/wegańską a nawet oficjalnie rekomendowaną (np. przez ADA) na kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2. **Stwierdzono większą redukcję stężenia hemoglobiny glikowanej u pacjentów stosujących dietę ketogenną w porównaniu do diet zalecanych według oficjalnych rekomendacji i do wszystkich pozostałych diet.** Stworzono ranking wszystkich podejść żywieniowych, w których na 10 możliwych diet, dieta ketogenna osiągnęła 1. miejsce znacznie wyprzedzając wszystkie pozostałe diety, w tym rekomendowane w cukrzycy (które znalazły się aż na 6. miejscu). Co ciekawe, pod kątem wpływu na poziom glukozy diety rekomendowane znalazły się na

przedostatnim (9) miejscu. Pozostaje zatem pytanie o zasadność oficjalnych zaleceń, gdyż w kontekście glukozy na czczo wyprzedziło ją 8 innych diet. W każdym razie, wykres rankingowy dla połączonych wyników również wykazał dietę ketogenną na 1. miejscu, z kolei diety rekomendowane nie znalazły się nawet w czołówce [Jing i in. 2023]. Idąc dalej, metaanaliza z 2022 roku wykazała, że diety ketogenne wywierały korzystniejszy wpływ na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (profil lipidowy, poziom glukozy, HbA1c, masa ciała) u pacjentów z nadwagą/otyłością szczególnie u tych z cukrzycą typu 2, w porównaniu z pacjentami stosującymi inne rodzaje diet [Luo i in. 2022]. Autorzy innej metaanalizy z tego roku postawili za cel sprawdzić wpływ diety ketogennej (KD) i postów przerywanych (IF) na kontrolę glikemii i masy ciała u pacjentów z cukrzycą. Wykazano, że dieta ketogenna w porównaniu do innych diet istotnie zmniejszała masę ciała, oraz miała lepszy wpływ na redukcję hemoglobiny glikowanej. Post przerywany również wpłynął na obniżenie tych wskaźników (choć nieistotnie w porównaniu do interwencji kontrolnych). Słusznie autorzy tej, jak i innych metaanaliz (m.in. wymienionych wyżej) wskazują na potrzebę ostrożnego stosowania [Zaki i in. 2022]. Nie dziwi ten fakt, gdyż jak wykazano w wielu (powyżej i poniżej) badaniach, dieta ketogenna jest tak mocnym narzędziem, że często wymaga odstawienia lub zmniejszenia dawki leków u pacjentów diabetologicznych, inaczej możliwe jest wystąpienie hipoglikemii. Autorzy innej metaanalizy wnioskują *“U pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy otrzymują dietę ketogenną w celu obniżenia poziomu glukozy we krwi, nie obserwuje się zwiększonego poziomu całkowitego cholesterolu i LDL oraz zmniejszonego poziomu HDL. Ponadto dieta ta może osiągnąć krótkotrwałą redukcję poziomu trójglicerydów”*. W związku z tym zaprzecza niektórym obawom wynikającym ze stosowania diety ketogennej, jakoby miała pogarszać profil lipidowy u pacjentów z CT2 [Li i in. 2022]. Korzyści diety ketogennej w kontekście m.in. wpływu na glikemię jest nieustannie potwierdzana w każdej kolejnej

metaanalizie i przeglądach systematycznych. Nie da się bowiem ukryć tej właściwości KD, nawet stosując niekorzystną metodologię dla tego stylu żywienia. Idąc dalej, autorzy metaanalizy z 2022 roku wnioskujeją *“Ogólnie rzecz biorąc, wyniki te sugerują, że dieta ketogeniczna może być skuteczną interwencją dietetyczną w celu kontroli masy ciała i glikemii, a także poprawy profili lipidowych u pacjentów z nadwagą i cukrzycą typu 2. Stąd dieta ketogeniczna może być zalecana w ramach interwencji terapeutycznej u pacjentów z nadwagą i cukrzycą typu 2.”* [Zhou i in. 2022]. Interesującej metaanalizy dokonał Zaki i wsp., w której porównywano wpływ diet niskowęglowodanowych do diet ketogennych, a więc obu wariantów diety niskowęglowodanowej, ale różniących się ilością węglowodanów i stanem ketozy, ale również z dietami kontrolnymi (niebędącymi niskowęglowodanowymi) w zakresie glikemii i masy ciała. Okazuje się że zarówno diety niskowęglowodanowe, jak i ketogenne w porównaniu do diet kontrolnych wykazały się skutecznym obniżeniem hemoglobiny glikowanej. Jednakże, jeśli chodzi o porównanie samych diet niskowęglowodanowych (nieketogennych) i niskowęglowodanowych (ketogennych) to diety ketogenne wykazały przewagę w obniżaniu HbA1c oraz masy ciała [Zaki i in. 2022]. Większy spadek HbA1c i masy ciała po 3 i 6 miesiącach u pacjentów z CT2 nastąpił po stosowaniu diety ketogennej niż rekomendowanych diet, co wykazano z innej metaanalizy z 2022 roku. Dodatkowo, przez okres 12 miesięcy była lepsza w obniżaniu stężenia trójglicerydów, zwiększeniu HDL i zmniejszeniu stosowania leków przeciwcukrzycowych [Rafiullah i in. 2022]. Skuteczność diety ketogennej u pacjentów z CT2 potwierdza systematyczny przegląd Tinguely i wsp. Autorzy wskazują, że KD poprawia wartości HbA1c już po 3 tygodniach i efekt ten utrzymuje się co najmniej przez 1 rok (brak dalszych danych), co jest związane ze zmniejszeniem zapotrzebowania na leki obniżające stężenie glukozy [Tinguely i in. 2021]. Z kolei wnioski z metaanalizy z 2020

roku, dotyczącej wpływu diety ketogennej (przed i po) u pacjentów z cukrzycą typu 2 są następujące *“Dieta ketogeniczna nie tylko ma działanie terapeutyczne na kontrolę glikemii i lipidów u pacjentów z cukrzycą typu 2, ale także znacząco przyczynia się do ich utraty masy ciała”* [Yuan i in. 2020]. Autorzy innej metaanalizy z tego samego roku piszą *“Wyniki naszych badań potwierdziły, że diety ketogeniczne były skuteczniejsze w poprawie parametrów metabolicznych związanych z kontrolą glikemii, masy ciała i lipidów u pacjentów z nadwagą lub otyłością, zwłaszcza u tych z wcześniej istniejącą cukrzycą, w porównaniu z dietami niskotłuszczowymi.”* [Choi i in. 2020]. Inne metaanalizy i przeglądy systematyczne również wskazują na określone korzyści diet ketogennych u pacjentów z cukrzycą typu 2 [Skow i in. 2023; Krebs i in. 2022].

Należy mieć na uwadze że wszystkie wymienione powyżej publikacje w rozdziale “7” to same metaanalizy i przeglądy systematyczne, a więc uznawane jako najwyższe w hierarchii dowodów naukowych. Każda tego typu publikacja obejmuje wiele badań naukowych i wysnuwa na ich podstawie określone wnioski. Jeśli wszystkie metaanalizy zgodnie pokazują korzyści diet ketogennych w cukrzycy typu 2 - ten fakt należy odnotować i wziąć pod uwagę w formułowaniu zaleceń dla pacjentów diabetologicznych.

### **Diety ketogenne a cukrzyca typu 2 - randomizowane badania kontrolowane (RCT)**

Zaraz po metaanalizach i przeglądach systematycznych najwyżej w hierarchii dowodów naukowych są randomizowane badania kontrolowane. W tym zakresie istnieje również szereg badań dotyczących wpływu KD na CT2. Przykładowo, Li i wsp. postanowili porównać wpływ diety ketogennej ze standardowo zalecaną dietą u pacjentów z cukrzycą typu 2 (niedawno zdiagnozowaną) i nadwagą/otyłością. Okazało się, że u pacjentów stosujących KD nastąpiło większe zmniejszenie

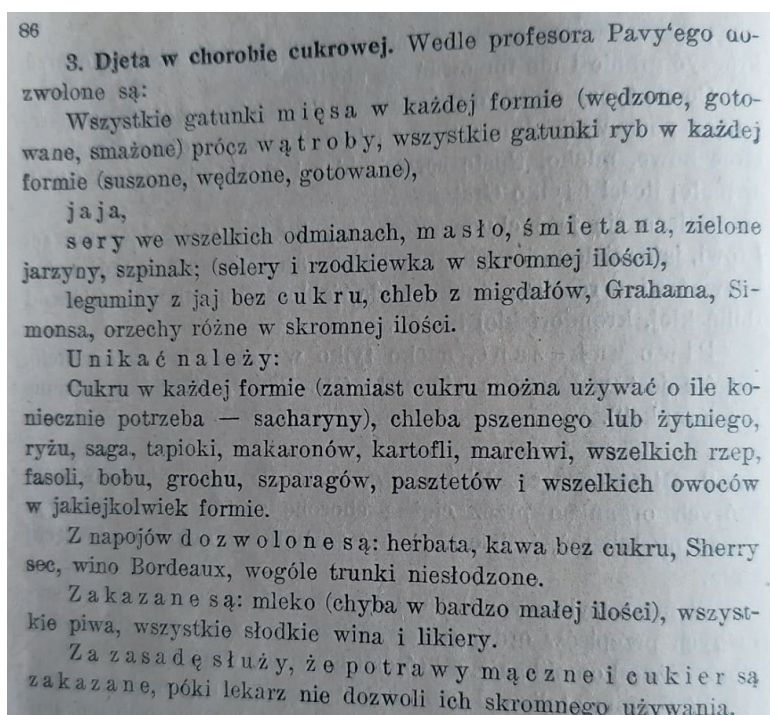
m.in. masy ciała, wskaźnika masy ciała (BMI), glukozy na czczo, insuliny na czczo, hemoglobiny glikowanej, trójglicerydów czy LDL. Autorzy zauważyli jednak mniejszą chęć przestrzegania KD niż rutynowej diety dla diabetyków [Li i in. 2022], jednak nie dziwi ten fakt z uwagi ograniczenia kalorii do 1500kcal/dzień. Inne wyniki przedstawia w randomizowanym badaniu kontrolowanym Saslow i wsp. w którym porównywano u pacjentów z CT2 i nadwagą wpływ interwencji online według zasad diety ketogennej bez ograniczeń kalorycznych vs według zasad "Create Your Plate" Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego (ADA). Było to badanie jeszcze dłuższe niż poprzednie (12 tygodni) gdyż trwało 32 tygodnie i co ciekawe, jedynie 8% postanowiło zrezygnować w grupie stosującej dietę ketogenną w porównaniu do aż 46% pacjentów stosujących dietę kontrolną. Okazało się jednocześnie, że w porównaniu do diety kontrolnej osoby stosujące dietę ketogenną obniżyli stężenie HbA1c i trójglicerydów bardziej i co ciekawe, nastąpiła **znacznie większa utrata masy ciała u pacjentów stosujących KD pomimo braku konieczności liczenia kalorii** (pacjenci mogli jeść do syta) [Saslow i in. 2017]. Istnieje również 12 miesięczne randomizowane badanie kontrolowane, w którym autorzy porównywali dietę ketogenną o bardzo małej ilości węglowodanów z dietą niskotłuszczową, o średniej zawartości węglowodanów i ograniczoną kalorycznie u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym/cukrzycą typu 2 i zwiększoną masą ciała. Po 12 miesiącach pacjenci stosujący dietę ketogenną zmniejszyli stężenie hemoglobiny glikowanej bardziej (spadek ze średnio 6,6% do średnio 6,1%), a uczestnicy stosujący dietę porównawczą ze średnio 6,9% do 6,7%. Tak samo było z masą ciała, która u uczestników KD zmniejszyła się ze średnio 99,9kg do 92kg po 12 miesiącach w porównaniu do grupy porównawczej u której nastąpił spadek masy ciała ze średnio 97,5kg do 95,8kg. Co najważniejsze, żadna z osób stosujących dietę niskotłuszczową nie była w stanie odstawić żadnego z leków na cukrzycę w ciągu całego badania trwającego

12 miesięcy. W tym samym czasie 60% osób stosujących dietę ketogenną mogło odstawić przyjmowane leki takie jak sulfonilomocznik lub inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (vs 0 osób w grupie porównawczej) oraz 30% osób mogło odstawić metforminę (w porównaniu do 0 osób w grupie porównawczej) [Saslow i in. 2017 (2)]. Interesujące są również wyniki randomizowanego badania kontrolowanego Goday i wsp., w którym oceniano bezpieczeństwo i tolerancję diety ketogennej vs standardowej diety niskokalorycznej u otyłych osób z cukrzycą typu 2. Okazało się, że zarówno utrata masy ciała jak i zmniejszenie obwodu talii były istotnie większe u pacjentów stosujących dietę ketogenną u których jednocześnie zaobserwowano większy spadek HbA1c. Autorzy podkreślają że nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych [Goday i in. 2016]. Jak zatem widać, z randomizowanych badań kontrolowanych również klaruje się skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diety ketogennej u pacjentów z cukrzycą typu 2 z dużo większą nadzieją na odstawienie leków przeciwcukrzycowych.

## Leczenie cukrzycy w dawnych czasach

Leczenie cukrzycy na przestrzeni wieków zmieniało się, jednak co warto zaobserwować - na przestrzeni lat obserwowano korzyści terapeutycznego ograniczania węglowodanów i niejednokrotnie tego typu postępowanie stosowano u pacjentów [Mudaliar i in. 2023]. Przykładowo, Thomas Willis wprowadził ograniczenie węglowodanów u swoich pacjentów już w połowie XVII wieku, (choć nie było to robione prawidłowo), a chwilę później spopularyzowano dietę mięsną, dzięki zasłudze Johna Rollo. Z kolei uznawany za "ojca diabetologii" Apollinaire Bouchardat pierwszy raz wprowadził indywidualną terapię obejmującą m.in. ćwiczenia, regularne badanie moczu i zwracanie uwagi na zawartość węglowodanów w diecie. Z kolei pod koniec XIX wieku "ojciec nowoczesnej medycyny amerykańskiej" Sir William Osler zalecał pacjentom z cukrzycą defacto dietę ketogenną, bowiem 65% tłuszczu, 32% białka i tylko 3% węglowodanów - co wpisuje się ściśle w ramy diety ketogennej. Wielu innych specjalistów w tym czasie również zalecało podobne postępowanie - często oparte na postach

okresowych i ograniczeniu węglowodanów [Zinman i in. 2017; Frederick i in. 1919]. W każdym razie, stosowane od mniej więcej 1700 roku ograniczanie węglowodanów w walce z cukrzycą zaczęło się kończyć w momencie wynalezienia insuliny w 1921 roku. Przed 1921 rokiem to właśnie ograniczanie węglowodanów wydłużało życie pacjentom z cukrzycą [Lennerz i in. 2021]. Od tamtego czasu zaczęto stosować większą ilość węglowodanów u pacjentów z cukrzycą. Pierwsze wytyczne ADA z 1971 roku pomimo przyznania faktu, że nie ma na to dowodów (podobnie jak wytyczne z 2024 roku), sugerowało że 45% udziału węglowodanów wydaje się akceptowalne. To jednocześnie czas coraz szerszego rozpowszechnienia diet niskowęglowodanowych i na większą skalę stosowania diet bazujących na węglowodanach w leczeniu cukrzycy. Faktem jest jednocześnie, że epidemia cukrzycy nie maleje, a wciąż rośnie [Nuttall i in. 1979; Lennerz i in. 2021; Feinman i in. 2015]. Na rycinie 3. przedstawiono zalecenia żywieniowe na cukrzycę w Polskiej książce pt. "Uniwersalna Książka Kucharska" z roku 1910.



Rycina 3. Zalecenia żywieniowe na cukrzycę w polskiej książce z roku 1910, pt. "Uniwersalna książka kucharska" aut. Maria Ochorowicz-Monatowa

## Otyłość jako narastający problem związany z chorobami metabolicznymi

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) otyłość (BMI >30kg/m<sup>2</sup>) i nadwagę (>25kg/m<sup>2</sup>) definiować można jako nieprawidłowe lub nadmierne gromadzenie się tłuszczu, które stanowi zagrożenie dla zdrowia. WHO wskazuje, że w latach 1990-2022 na świecie odsetek dzieci (5-19 lat) z otyłością wzrósł aż czterokrotnie (z 2% do 8%), a dorosłych ponad dwukrotnie (z 7% do 16%). Jednocześnie, pomimo ogromnej ilości osób z niedowagą na świecie, aktualnie jeszcze więcej osób zmagających się z otyłością. W 2022 roku ponad 2,5 miliarda dorosłych osób w wieku >18 lat miało nadwagę, a spośród nich 890 milionów otyłość [WHO, 2024; WHO (2), 2024]. To problem także ekonomiczny, szacuje się bowiem że do 2035 roku globalne koszty nadwagi i otyłości osiągną 4,32 biliona dolarów rocznie, co daje niemal 3% PKB [Mahase i in. 2023]. Konkretna epidemiologia zawarta jest we wstępie niniejszego artykułu, a tutaj przytoczone są tylko niektóre dane. Zatem jak przytoczono we wstępie, alarmujących statystyk dostarcza opublikowany w marcu 2024 roku dokument pt. "World Obesity Atlas 2024". Szacuje się w nim wzrost częstości występowania samej otyłości u dorosłych z 0,81 miliarda w 2020 r. do 1,53 miliarda w 2035 r., a nadwagi (BMI ≥25 do 30 kg/m<sup>2</sup>) z 1,39 miliarda w 2020 r. do 1,77 miliarda w 2035 r. Alarmujący jest fakt, że już za 6 lat co druga osoba będzie miała otyłość lub nadwagę (50%) i z każdym kolejnym rokiem już większość osób na świecie będzie miała nadmierną masę ciała (nadwagę/otyłość). Dzieci z otyłością ma być w 2035 roku aż 380 milionów (dla porównania w 2020 roku to 175 milionów) [World Obesity Federation, 2024].

**Na podkreślenie wymaga fakt, że polskie dzieci tyją najszybciej w całej Europie**, według Programu Cities Changing Diabetes (CCD) [IZWOZ, 2022], podczas gdy wśród dorosłych z otyłością w Polsce zmagają się 9 milionów osób.

Oficjalnie otyłość jest uznawana za chorobę, chociaż istnieją co do tego kontrowersje,

mianowicie nie wszystkie organizacje się z tym zgadzają. Wynika to m.in. z braku jednoznacznie dobranych kryteriów klasyfikacji otyłości [PTLO, 2024; Wu i in. 2024; Luli i in. 2021]. Uznanie otyłości za chorobę otworzyło również drogę firmom farmaceutycznym do promowania i rozwijania "leków na otyłość". Również w tym zakresie istnieją kontrowersje, gdyż nie brakuje opinii sugerujących, iż przemysł farmaceutyczny wywarł nacisk na medyczne instytucje. Na stronie czasopisma "AMA Journal of Ethics" można przeczytać *"Międzynarodowa standaryzacja kategorii BMI, w dużej mierze motywowana wprowadzeniem leków odchudzających i finansowana przez przemysł farmaceutyczny, doprowadziła do powstania i nadużywania arbitralnych kategorii BMI, które nie identyfikują tego samego poziomu ryzyka zdrowotnego u poszczególnych osób lub populacji. Kategorie te zostały wykorzystane do uzyskania mylących szacunków populacyjnych nadwagi i otyłości, które są w rzeczywistości szacunkami częstości występowania klinicznie zdiagnozowanej choroby opartymi wyłącznie na wzroście i wadze", a dalej "skupienie się na kategoriach BMI i utracie wagi stworzyło narrację korzystną dla miliardowego przemysłu odchudzającego, ale przyniosło niewiele korzyści zdrowotnych w dłuższej perspektywie i może pogłębić dyskryminację i stygmatyzację związaną z wagą."* Artykuł również wskazuje historię m.in. International Obesity Task Force (IOTF) zajmującej się otyłością, powołanej jako organizację charytatywną i jak sądzi autor - finansowaną niemal w całości ze składek przemysłu farmaceutycznego [AMA, 2023].

Jednak niezależnie od klasyfikacji - zdecydowanie jest to globalny problem i sama w sobie otyłość jest związana z insulinoopornością oraz cukrzycą typu 2 [Chandrasekaran i in. 2024; American Diabetes Association, 2024; Arneth i in. 2024] i zwiększa ryzyko szeregu różnych chorób, w tym sercowo-naczyniowych [Perone i

in. 2023], niealkoholowego stłuszczenia wątroby [Ko i in. 2023], nowotworów [Pati i in. 2023], a nawet demencji czy choroby Alzheimera która może być związana z opornością na leptynę (podczas gdy dieta ketogenna uwrażliwia na działanie leptyny) [Flores-Cordero i in. 2022; Virtahealth, 2018].

## Terapeutyczne ograniczanie węglowodanów w walce z otyłością

Redukcja masy ciała jest (poza klinicznymi wskazaniami) najczęstszym powodem stosowania diety ketogennej. Wójcik i wsp. przeprowadzili badanie dotyczące motywacji kobiet do stosowania tej diety. Okazało się, że aż 77% uczestniczek stosowała KD w celu odchudzenia i poprawy składu ciała [Wójcik i in. 2021]. Nie bez powodu jest to bardzo powszechne zastosowanie tego modelu żywienia, bowiem wykazuje on przewagę na wielu płaszczyznach nad dietami bazującymi na węglowodanach.

Po pierwsze, jest to kwestia hamowania głodu i apetytu. **Okazuje się, że dieta niskowęglowodanowa (głównie ketogenna) pozwala na uczucie ciągłej sytości, nawet pomimo redukcji kalorycznej i wynikającej z tego redukcji masy ciała.** Przykładowo w jednym z badań wykazano, że uczestnicy (pacjenci z cukrzycą typu 2) pomimo, że po okresie odchudzenia na diecie ketogennej (spadek masy ciała średnio o 7,2%), odczuwali mniejszy głód niż przed rozpoczęciem diety. Co istotne, nie musieli liczyć kalorii mogąc jeść do syta a deficyt kaloryczny osiągnęli naturalnie, jedząc intuicyjnie. Dodatkowo zmniejszyli stężenie HbA1c i niektórzy mogli nawet wyeliminować leki na cukrzycę [McKenzie i in. 2018]. Wynika to m.in. z wpływu KD na hormony głodu i sytości (np. zmniejszając poziom greliny - hormonu głodu) i uwrażliwieniu mózgu na działanie leptyny (hormonu sytości). Autorzy jednej z metaanalizy zaznaczyli wprost, że korzyści diet ketogennych polegają na hamowaniu uczucia głodu pomimo utraty masy ciała (tymczasem na innych dietach utrata masy ciała, a więc deficyt kaloryczny jest związany z uczuciem głodu) [Gibson i in. 2015; Roekenes i in. 2021].

Innym czynnikiem jest szybka redukcja masy ciała na początku, co może stanowić dodatkowy czynnik motywujący osoby do kontynuowania stosowania niskowęglowodanowego stylu

żywienia. Z pewnością większa utrata masy ciała w początkowych dniach (w porównaniu do diet bazujących na węglowodanach) istotnie wpłynie na motywację osób ją stosujących. Tak szybka redukcja masy ciała wynika z utraty zapasów glikogenu i zmniejszenia retencji wody w organizmie. Minimalna ilość węglowodanów = uszczuplenie glikogenu (który stanowi zapas cukru w organizmie), który wiąże 3-4g wody (na 1g glikogenu), co za tym idzie działanie moczopędne i utrata nie tylko glikogenu ale również zgromadzonej wody [Oh i in. 2024; Roach i in. 2012; Fernández-Elías i in. 2015; Sumithran i in. 2013].

Kolejnymi czynnikami jest stabilizacja glikemii i poprawa wrażliwości insulinowej. Diety niskowęglowodanowe (szczególnie ketogenna) zawierają marginalną ilość węglowodanów, a więc po tego typu posiłkach glukoza nie wzrasta tak jak po posiłkach z przewagą węglowodanów (lub często nie wzrasta nawet wcale). Podczas gdy promowane są diety oparte na węglowodanach o niskim indeksie glikemicznym (IG), posiłki ketogenne mają niższy IG niż produkty węglowodanowe o najniższych wartościach tego wskaźnika. W każdym razie, nie ma również wahań poziomów cukru w ciągu doby, a jednocześnie wiadomo że tego typu wahania wpływają na uczucie głodu [Ahmed i in. 2024; Holesh i in. 2024; Schultes i in. 2003]. Wiadomo na przykładzie badania nad 1070 uczestnikami, że większe poposiłkowe spadki poziomów glukozy (co jest następstwem pierwotnego wyrzutu glukozy, która później spada (po wydzieleniu insuliny) były związane z krótszym czasem do kolejnego posiłku, co wprost sugeruje większe łaknienie, oraz większe spożycie energii w ciągu 3-4h po posiłku, co przekłada się na bilans całodobowy energii [Wyatt i in. 2021]. Również zmniejszenie wartości insuliny i uwrażliwienie organizmu na działanie insuliny dzięki diecie ketogennej będzie sprzyjać redukcji masy ciała, gdyż

zarówno otyłość nasila insulinooporność jak również sama insulinooporność utrudnia proces odchudzania [Ludwig i in. 2023]. Tymczasem wykazano wśród uczestników z cukrzycą typu 2, którzy zastosowali dietę ketogenną jedząc do syta, zmniejszenie wartości insuliny w porównaniu do pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących się do diety według rekomendacji ADA. Ponadto utracili większą ilość masy ciała (5,5kg vs 2,6kg) i 44% mogło odstawić leki na cukrzycę (vs 11% w grupie porównawczej) [Saslow i in. 2014].

Ponadto takie działanie jak obniżanie stanu zapalnego, który trwa przewlekłe podczas otyłości [Hildebrandt i in. 2023], jest domeną diet ketogennych. Z reguły, KD uznawane są bowiem wprost jako diety przeciwzapalne, co wynika z szeregu mechanizmów ich działania, chociażby poprzez hamowanie inflamasyonu NLRP3 [Youm i in. 2015]. Z drugiej strony sama utrata masy ciała obniża stan zapalny [Phillips i in. 2020], która jest ułatwiona zastosowaniem diety ketogennej. Nie należy zapominać, że dieta ketogenna marginalizuje bądź wręcz eliminuje cukry proste, które z kolei są prozapalne. Dzięki temu również wykazuje większy potencjał przeciwzapalny niż diety oparte na węglowodanach, dopuszczające spożycie cukru nawet do 10% [Jarosz i in. 2017].

Kolejnym aspektem może być zmniejszenie uzależnienia od jedzenia, szczególnie wysoko przetworzonego. Wiadomo bowiem, że uzależnienie od jedzenia będzie wprost prowadzić do przejadania się, co bezpośrednio prowadzi do wzrostu masy ciała. **Tymczasem istnieją już badania, które dowodzą skuteczności diety ketogennej w zmniejszaniu różnego rodzaju uzależnień** [Wiers i in. 2024; Kong i in. 2023] i wykazuje potencjał w terapii uzależnień od jedzenia. W artykule Sethi i wsp. podkreślono, że wysoko przetworzone, rafinowane (lub po prostu węglowodany o wysokim indeksie glikemicznym) są możliwym wyzwalaczem, który pośredniczy w reakcjach neurochemicznych podobnych do uzależnienia. Zmiany sygnalizacji metabolicznej i neurobiologicznej nasilają głód i powodują objawy przejadania się, z kolei diety niskowęglowodanowe (ketogenne) wy-

kazują w tym zakresie potencjał terapeutyczny [Sethi i in. 2020]. W jednym z badań wśród osób z otyłością i jednocześnie objawami uzależnienia od jedzenia i napadami objadania się wykazano, że **po zastosowaniu diety ketogennej zarówno napady objadania się jak i objawy uzależnienia od jedzenia znacznie się zmniejszyły** [Carmen i in. 2020]. Z kolei skuteczność kliniczną krótkoterminowej interwencji niskowęglowodanowej dostarczanej do grupy w formie online wraz z edukacją i wsparciem społecznym u osób z uzależnieniem od jedzenia wykazał Unwin i wsp. [Unwin i in. 2022].

Niezwykle istotnym aspektem (a być może najistotniejszym) jest wpływ diet niskowęglowodanowych (szczególnie ketogennych) na aspekty psychiczne. Wiadomo bowiem, że psychika w otyłości odgrywa znaczącą rolę, dlatego też od ponad 2 dekad obserwuje się coraz częstszy nacisk na rolę psychologicznego podejścia w celu walki z otyłością. Oczywistym jest bowiem fakt, że tylko zdolność do wprowadzenia trwałych zmian w stylu życia gwarantuje stabilną masę ciała w ujęciu długoterminowym. Psychologiczne podejście sprzyja lepszemu zarządzaniu stresem i stanami emocjonalnymi przy zmniejszonym poleganiu na jedzeniu [Andy, 2018]. To niezwykle istotne mając na uwadze fakt, że stres jest związany z przejadaniem się, ale również ciągłe próby utraty masy ciała, utrzymanie jej i ciągłe myślenie o tym może być związane z większą ilością objawów niepokoju czy nawet depresji [Li i in. 2024; Jung i in. 2023]. Diety niskowęglowodanowe w tym zakresie mogą odgrywać istotną rolę, poprzez wpływ na uczucie sytości (brak uczucia głodu i ciągłej irytacji z tego powodu), poprzez brak wahań glukozynie prowadzących do ciągłych zmian nastroju, a same ciała ketonowe korzystnie wpływają na działanie układu nerwowego. Dodatkowo, wpływ diet niskowęglowodanowych na aspekty psychologiczne potwierdza także cała dziedzina nauki i praktyki klinicznej, nazwana psychiatrią metaboliczną.

# Psychiatria metaboliczna

## Czym jest psychiatria metaboliczna?

Psychiatria metaboliczna to stosunkowo nowa, prężnie rozwijająca się dziedzina badająca wzajemne zależności zdrowia psychicznego i metabolicznego. Jak można przeczytać na stronie Uniwersytetu Stanforda "Psychiatria metaboliczna stoi na skrzyżowaniu zdrowia metabolicznego i psychicznego. Coraz powszechniejsze staje się zrozumienie, że stany zapalne, stres oksydacyjny i insulinooporność mogą być przyczyną niektórych zaburzeń mózgu i chorób psychicznych. **Terapie metaboliczne mogą być skutecznym narzędziem w łagodzeniu objawów depresji, lęku i innych poważnych chorób psychicznych.**" [metabolicpsychiatry, 2024]. Zwraca się uwagę, że ponad 40% osób z poważnymi chorobami psychicznymi ma jednocześnie zespół metaboliczny. Co istotne, nawet już przed diagnozą choroby psychicznej można zaobserwować niedobory energii metabolicznej w mózgu [metabolicpsychiatry, 2024 (2)]. Oznacza to, że wczesne "zaopiekowanie" się tymi zmianami mogłoby zapobiec (lub przynajmniej złagodzić) rozwinięcie się i wystąpienie różnego rodzaju chorób psychicznych. Związek między czynnikami metabolicznymi a rozwojem i leczeniem schorzeń psychicznych w całym okresie życia jest zauważalny [Barch i in. 2023]. Terapeutyczny aspekt psychiatrii metabolicznej obejmuje głównie eliminację rafinowanych węglowodanów, cukru i przetworzonej żywności, ale często także redukcję całkowitej ilości spożywanych węglowodanów, oraz zastosowanie diet ketogennych [psychiatryredefined, 2024]. Zostało to dostrzeżone m.in. przez fundację Baszucki Group, która wspiera naukowców i buduje bazę dowodów związaną z wpływem zarówno diety ketogennej jak innych interwencji metabolicznych dla osób zmagających się z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi [baszuckigroup, 2024]. Naukowiec i lekarz, dzięki której psychiatria metabolicz-

na została zapoczątkowana w obecnej formie jest dr Shebani Sethi z Uniwersytetu Stanforda, która skupia swoją pracę badawczą i kliniczną właśnie na psychiatrii metabolicznej i co z tym związane - psychiatrii, zaburzeniach odżywiania, medycynie otyłości, czy zespole metabolicznym [stanford.edu, 2024].

## Diety niskowęglowodanowe a psychiatria metaboliczna

Chociaż jest to nowa, prężnie rozwijająca się dziedzina nauki, istnieje już szereg badań naukowych i publikacji, które dowodzą istotnej roli terapii metabolicznej w psychiatrii. W 2024 roku Sethi i wsp. opublikowali badanie, w którym wdrożono 4-miesięczną interwencję w postaci diety ketogennej u pacjentów ze schizofrenią lub chorobą afektywną dwubiegunową z istniejącymi nieprawidłowościami metabolicznymi. **Pomimo braku konieczności liczenia kalorii, uczestnicy istotnie zredukowali m.in. masę ciała** (średnio o 12%), trzewną tkankę tłuszczową (średnio o 36%), wskaźnik insulinooporności (HOMA-IR) (średnio o 27%), czy stężenie trójglicerydów (średnio o 25%). Co jednak najbardziej istotne to uczestnicy ze schizofrenią zaobserwowali 32% redukcję wyników w Krótkiej Psychiatrycznej Skali Oceny (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS), z kolei Całkowite ogólne wrażenie kliniczne (CGI) poprawiło się średnio o 31%. To tylko niektóre korzystne efekty, a całe badanie świadczy o terapeutycznym potencjale diet ketogennych u osób z poważnymi chorobami psychicznymi [Sethi i in. 2024]. Możliwy potencjał ciał ketonowych w przypadku zaburzeń neuropsychiatrycznych został przedstawiony w kolejnym badaniu z 2024 roku [Sahay i in. 2024]. Ponadto, w przypadku chorób takich jak schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa i ciężka depresja ujawniono znaczące zaburzenia we wszystkich szlakach metabolicznych,

przy czym największe zaburzenia wystąpiły w glikolizie, cyklu kwasu trikarboksylowego (TCA) i łańcuchu transportu elektronów (ETC). W jednym z badań zastosowano dietę ketogenną u 31 dorosłych osób z ciężką, przewlekłą chorobą psychiczną. Zaobserwowano poprawę w Skali Oceny Depresji Hamiltona ze średnio 25,4 do 7,7, a w Skali Oceny Depresji Montgomery-Åsberg ze średnio 29,6 do 10,1, a to nie wszystkie zaobserwowane korzyści. Ponadto jednocześnie zaobserwowano poprawę we wskaźnikach zdrowia metabolicznego. Autorzy wnioskują, że stosowanie diety ketogennej w tym badaniu okazało się wykonalne, dobrze tolerowane i wiązało się ze znaczącą i istotną poprawą objawów depresji i psychozy oraz wielu markerów zdrowia metabolicznego [Danan i in. 2022]. Istnieje również systematyczny przegląd literatury z tego zakresu opublikowany w 2023 roku. Na podstawie wielu badań wykazano, że istnieją pewne dowody na skuteczność diet ketogenicznych u osób z chorobą afektywną dwubiegunową, chorobą schizoafektywną i prawdopodobnie jednobiegunową depresją/lękiem [Dietch i in. 2023]. W serii przypadków opublikowanych w 2024 roku okazało się, że nawet całkowita remisja depresji była możliwa dzięki zastosowaniu diety ketogennej. Na podstawie 3 pacjentów wykazano, że u 2 w ciągu 7 tygodni nastąpiła remisja poważnej depresji i uogólnionego lęku, a u 3 pacjenta nastąpiło to w ciągu 12 tygodni. Jednocześnie zaobserwowano poprawę zdrowia metabolicznego i stracili od 10,9 do 14,8% masy ciała. Nastąpiło to w wyniku leczenia spersonalizowaną dietą ketogeniczną opartą na produktach zwierzęcych [Calabrese i in. 2024]. Dowodów na skuteczność diety ketogennej w psychiatrii jest więcej [Laurent, 2024; Chrysafi i in. 2024].

## Korzyści ograniczania węglowodanów w innych chorobach

Ograniczanie węglowodanów nie tylko nie szkodzi w innych chorobach, ale może wykazywać wręcz terapeutyczny, lub po prostu korzystny efekt. Przykładowo przegląd badań i z 2023 roku [Dyńska i in. 2023] uwzględnia kompleksowo wpływ diet ketogennych na choroby sercowo-naczyniowe (CVD). Wykazano m.in. że dieta ketogenna wpływa korzystnie na profil lipidowy (szczególnie u osób otyłych, które redukują masę ciała), działa przeciwzapalnie i kardioprotekcyjnie co wynika m.in. z korzyści stanu ketozy, eliminacji cukrów prostych, zmniejszenia całkowitej ilości węglowodanów czy wzrostu podaży kwasów omega-3. Potencjalnie same ciała ketonowe często są paliwem ratunkowym dla niewydolnego serca, a jednocześnie korzystnie oddziałują na funkcję śródbłonna. KD oddziałuje również pośrednio poprzez zmniejszenie czynników ryzyka CVD, a także często wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi [Dyńska i in. 2023]. Metaanaliza z 2024 roku [Wang i in. 2024] potwierdza korzyści diety ketogennej w zakresie poprawy stężenia triglicerydów, ciśnienia krwi, masy ciała i kontroli glikemii. Z kolei zaznacza się jednocześnie, że jej wpływ na podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL uzasadnia ostrożne podejście. Wynika to bezpośrednio z obserwacji, że u osób otyłych cholesterol LDL i całkowity (pomijając spadek trójglicerydów i wzrost HDL) zmniejsza się, podczas gdy u szczupłych zdrowych metabolicznie osób rośnie. W najnowszym badaniu z sierpnia 2024 roku oceniono występowanie blaszek miażdżycowych naczyń wieńcowych u osób charakteryzujących się fenotypem lean mass hyper-responder (LMHR), u których podczas diety ketogennej obserwuje się wzrost LDL  $\geq 190$  mg/dl, HDL  $\geq 60$  mg/dl i obniżony poziom trójglicerydów  $\leq 80$  mg/dl, w porównaniu do grupy osób zdrowych (MiHeart). Średnie wartości cholesterolu całkowitego w grupie diety ketogennej wynosił  $369 \pm 95$  mg/dl i LDL

$272 \pm 91$  mg/dl, w porównaniu do  $205 \pm 40$  mg/dl i  $123 \pm 38$  mg/dl w grupie porównawczej. Okazało się, że w ciągu średnio 4,7 roku stosowania diety ketogennej i znacznie wyższymi wartościami LDL i cholesterolu całkowitego w porównaniu z drugą grupą MiHeart, nie było różnic w obciążeniu blaszkami miażdżycowymi oraz nie zaobserwowano korelacji między poziomem LDL a blaszkami miażdżycowymi w angiografii tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (CCTA) [Budoff i in. 2024]. Tym samym wiadomo z jednej strony, że LDL u otyłych osób chorych metabolicznie może być problemem, ale zmniejsza się podczas stosowania KD. Z drugiej zaś strony u osób zdrowych metabolicznie z fenotypem LMHR nawet jak wzrasta, to raczej nie stanowi zwiększonego ryzyka miażdżycy w porównaniu do innych zdrowych osób nie stosujących diety ketogennej.

**Dodatkowo, diety niskowęglowodanowe wykazują potencjał terapeutyczny w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby (NAFLD), a raczej stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z metabolizmem (MAFLD), gdyż tego typu zmianę nomenklatury przyjęto zauważając ścisły związek tej choroby z zaburzeniami metabolicznymi.** Przedstawia to nasz najnowszy artykuł naukowy z sierpnia 2024 roku. Pokazujemy w nim, że KD wpływa na szereg kluczowych czynników z perspektywy regresji NAFLD. Mianowicie jest to utrata masy ciała (ważna dla wycofania MAFLD), która jest szczególnie ułatwiona na diecie ketogennej, gdyż deficyt kaloryczny może być osiągnięty w większości przypadków bez konieczności liczenia kalorii, a także zmniejsza insulinooporność (występującą razem z MAFLD) i poprawia glikemię, zmniejsza stan zapalny (a progresja tej choroby jest ściśle związana z procesami zapalnymi), eliminuje fruktozę (której nadmiar może negatywnie wpływać na stłuszczenie wątroby), oraz poprawia nieprawidłowości mikrobiomu

jelitowego skorelowanego z MAFLD [Dyńska i in. 2024].

Sugeruje się także możliwe zastosowanie diet ketogennych w terapii dny moczanowej, gdyż główne ciało ketonowe ( $\beta$ -hydroksymaślan) wpływa hamująco na inflamasom NLRP3 wyzwalając kaskadę reakcji pożądaną w przypadku terapii tej choroby [Goldberg i in. 2017]. Metaanaliza z 2023 roku sugeruje potencjał obniżania kwasu moczowego poprzez bardzo niskokaloryczną dietę ketogenną [Gohari i in. 2023]. KD może odgrywać także korzystną rolę w zdrowiu skóry (wykazując np. potencjał terapeutyczny w trądziku) [Harb i in. 2023; Barrea i in. 2024], czy nawet lipodemię [Di Renzo i in. 2023]. Ostatnie badanie z września 2024 roku rzuciło także nowe światło na terapię chorób zapalnych jelit. Przedstawiono serię 10 przypadków osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna u których była możliwa remisja choroby dzięki diecie ketogennej opartej na produktach odzwierzęcych. Oceniono to na podstawie Kwestionariusza Zapalnych Chorób Jelit (IBDQ-32), gdzie zaobserwowano średni wzrost punktów z 95 do 126 (na 224 możliwe), co wskazuje na remisję kliniczną. Co istotne, remisja była możliwa bez konieczności przyjmowania leków i sami pacjenci twierdzą, że ich dieta jest przyjemna, zrównoważona i jednocześnie poprawia ich jakość życia [Norwitz i in. 2024].

## Korzyści postów przerywanych w cukrzycy typu 2

### Co mówią zalecenia?

Korzyści ze stosowania IF w cukrzycy typu 2 bezpośrednio wynikają z pożądaných dla cukrzycy efektów postów przerywanych. Mianowicie, niezaprzeczalnym faktem jest, że jeśli post w ciągu doby trwa 16 godzin, a tylko 8 godzin okres jedzenia, to wahania glukozy i insuliny (dwóch głównych czynników z punktu widzenia kontroli cukrzycy) będą mniejsze niż jeśli 16h w ciągu doby miałyby być częste posiłki (i związane z nimi wyrzuty glukozy i insuliny), a tylko 8h postu (w ciągu nocy). Jest to na tyle logiczne, że dla większości osób powinno wydać się oczywiste. Nie wchodzi tutaj jednak typowo kwestia logiki, ale mocnych dowodów naukowych, które są tak istotne, że Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne (ADA) w najnowszym dokumencie "Standards of Care in Diabetes-2024" (co rozpoczęto już we wcześniejszych wydaniach) postanowiło zwrócić na to uwagę, pisząc "Ogólnie rzecz biorąc, **ograniczone czasowo jedzenie lub skrócenie okna żywieniowego można dostosować do każdego wzorca żywienia i wykazano, że jest bezpieczne dla dorosłych z cukrzycą typu 1 lub typu 2.** Osoby chore na cukrzycę, które przyjmują insulinę i/lub leki pobudzające wydzielanie insuliny, powinny być monitorowane przez lekarza w okresie postu. Ze względu na prostotę przerywanego postu i ograniczonego czasowo jedzenia mogą to być przydatne strategie dla osób chorych na cukrzycę, które szukają praktycznych narzędzi do zarządzania odżywianiem." [ADA, 2024 (5)]. Chociaż cieszy fakt docenienia ogromu dowodów naukowych przez organizację ADA, to wciąż wydaje się, że posty przerywane traktowane są niejako obok, jako jedna z dalekich alternatyw. W najnowszym dokumencie Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego "Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2024 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego" nie ma nic

na temat możliwości zastosowania postów przerywanych w cukrzycy typu 2, co de facto ignoruje szereg publikacji naukowych i aktualną wiedzę [PTD, 2024].

### Co mówią wyniki badań?

Liczba badań naukowych związanych z wpływem postów przerywanych na cukrzycę cały czas rośnie, ilość wyników publikacji naukowych w samej wyszukiwarce naukowej PubMed po wpisaniu frazy "intermittent fasting and diabetes" to aż 619 pozycji, z czego aż 38 publikacji to najwyżej stojące w hierarchii dowodów naukowych metaanalizy i przeglądy systematyczne (stan na 8 września 2024 roku). Uzasadnione byłoby nieuwzględnienie wyników tych badań, jeśli wskazywałyby na niekorzyść IF dla pacjentów diabetologicznych, mieszane dowody lub zwyczajną neutralność tego podejścia. Tymczasem badania zgodnie pokazują korzyści postów przerywanych w cukrzycy typu 2, co sugeruje chociażby uwzględnienie tego w zaleceniach jako alternatywa do ciągłego, częstego jedzenia (które to z kolei nie wydaje się uzasadnione naukowo, a jednak zalecane w cukrzycy).

Przytaczając same najnowsze metaanalizy i przeglądy systematyczne, w lipcu 2024 roku opublikowano metaanalizę, w której oceniano wpływ postu przerywanego w porównaniu do diet kontrolnych lub ograniczenia kalorii na skład ciała i zdrowie kardiometaboliczne u osób ze stanem przedcukrzycowym i cukrzycą typu 2 (T2D). Na podstawie 14 różnych badań i 1101 dorosłych osób **wykazano, że IF jest skuteczny w odchudzaniu i specyficznych markerach zdrowia kardiometabolicznego u osób ze stanem przedcukrzycowym lub CT2.** IF wpłynął na zmniejszenie masy ciała, hemoglobiny glikowanej, stężenia glukozy na czczo, cholesterol całkowity, trójglicerydy [Khalafi i in. 2024]. Należy pamiętać, że to tylko czas w ciągu doby w którym jemy - IF

nie mówi o konkretnym jedzeniu czy deficycie kalorycznym. Dlatego też można połączyć efekty odpowiedniej diety, deficytu kalorycznego i postu przerywanego jako jednej skutecznej interwencji u pacjentów diabetologicznych. Metaanaliza z 2023 roku podsumowała aktualne dowody dotyczące wpływu postów przerywanych u pacjentów z cukrzycą typu 2 na markery kontroli metabolicznej i potrzebę stosowania leków na cukrzycę. We wnioskach napisano, że **brane pod uwagę posty przerywane mogą poprawiać regulację glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 a nawet umożliwić zmniejszenie dawkowania leków na cukrzycę** (obniżających poziom glukozy) [van den Burg i in. 2023]. W innej metaanalizie wykazano, że co prawda sam IF nie wpłynął istotnie bardziej na poziom glukozy (co jest ściśle uzależnione od metodologii i dobranej grupy kontrolnej), ale podkreśla się rolę IF jako profilaktyczna interwencja u osób ze stanem przedcukrzycowym, wskazując że działa dobrze w dłuższej perspektywie w celu osiągnięcia kontroli glikemii [Sharma i in. 2023]. Kolejna metaanaliza, również z 2023 roku, wykazała korzyści całodziennego powstrzymywania się od jedzenia w Ramadanie (co de facto jest postem przerywanym) u pacjentów z cukrzycą typu 2. Poziomy HbA1c i glukozy na czczo zmniejszyły się po okresie Ramadanu w porównaniu do wartości początkowych. We wnioskach wprost sugeruje się korzystne efekty tego typu postu przerywanego na dorosłych pacjentów z CT2 [Elmajnoun i in. 2023]. Kolejna metaanaliza porównywała efekty postów przerywanych z efektami ciągłego ograniczania podaży energii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym z jednoczesną nadwagą lub otyłością. Brano pod uwagę wpływ na kontrolę glikemii i masę ciała. Okazuje się, że IF ma taki sam korzystny wpływ na glikemię, poziomy insuliny i profil lipidowy co ciągle ograniczanie podaży energii (które może być dla wielu osób problematyczne). Autorzy wnioskują, że posty przerywane są bezpieczną interwencją i mogą być wdrożone u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym [Wang i in. 2021]. Abdelrahim i wsp. zwracają

uwagę na ryzyko hipoglikemii w wyniku postu przerywanego (w okresie Ramadanu) u pacjentów z CT2. W publikacji wskazuje się o możliwej potrzebie dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych, gdyż jest to na tyle silne narzędzie, że poziomy glukozy mogą spaść poniżej normy. Wskazuje się także dużą rolę samej edukacji i świadomości pacjenta z cukrzycą [Abdelrahim i in. 2021]. Mając na uwadze szereg dowodów skuteczności postów przerywanych jako interwencji w cukrzycy typu 2 warto byłoby rozważyć wpisanie tego do zaleceń, szczególnie, że mogą być łączone z zaleceniami dietetycznymi wykazując synergię działania.

### Korzyści postów przerywanych w otyłości

Działanie i skuteczność postów przerywanych w otyłości jest bardzo prosta. Osoby mogące jeść w ściśle określonym okienku żywieniowym najzwyczajniej zjedzą mniej niż mając wiele częstych posiłków przez większość doby. Dodatkowo, wolny od jedzenia czas mogą poświęcić pracy i dowolnym zajęciom, bez stresowania się przygotowaniem i pilnowaniem częstych godzin posiłków. Z kolei (jak omówiono wyżej) stres jest niezwykle istotnym czynnikiem wpływającym na nieprawidłowe relacje z jedzeniem, co w rezultacie często prowadzi do otyłości. Przykładowo, w jednym z badań z 2024 roku wykazano, że zarówno posty przerywane 16:8 jak i 14:10 były skuteczniejsze w porównaniu z grupą kontrolną oceniając pod kątem zwiększonej utraty masy ciała, wartości glukozy i profilu lipidowego u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 [Sukkriang i in. 2024]. **Skuteczność IF w redukcji masy ciała potwierdza także nowa metaanaliza z 2024 roku.** Wykazano w niej, że zastosowanie postów przerywanych u dorosłych osób spowodowało zmniejszenie masy ciała, tkanki tłuszczowej ale jednocześnie niewielką zmianą masy tkanki beztłuszczowej (co jest korzystne) [Yao i in. 2024]. Autorzy innej metaanalizy z przeglądem systematycznym z 2024 roku postanowili ocenić wpływ IF na możliwe działania niepożądane. Wydaje się

to zasadne, gdyż korzysta z tego narzędzia wiele osób z nadwagą i otyłością. Na podstawie 15 randomizowanych badań kontrolowanych z 1365 osobami nie wykazano większego ryzyka działań niepożądanych u dorosłych osób z nadwagą/otyłością korzystających z postów przerywanych w porównaniu do grup kontrolnych [Zhong i in. 2024]. Skoro IF umożliwia redukcję masy ciała i poprawia skład ciała, nasuwa się zasadne pytanie - czy wobec tego wydajność fizyczna osób stosujących te narzędzie będzie się zmieniać? Odpowiada na to przegląd systematyczny z 2024 roku, w którym wykazano że IF poprawia skład ciała bez zmniejszania wydajności fizycznej, co jest korzystnym wynikiem [Conde-Pipó i in. 2024]. W każdym razie, osoby z otyłością/nadwagą mogą skorzystać z postów przerywanych, gdyż ułatwiają redukcję masy ciała. Wynika to z krótszego okienka żywieniowego w którym ciężiej się przejeść, łatwości w dostosowaniu do dnia codziennego (łatwiej niż np. 5 posiłków od rana do nocy), tym samym mniejszego stresu (co jest istotnym czynnikiem z perspektywy objadania się) i nie należy zapominać, że w czasie trwania postu nie ma wahań poziomów glukozy i insuliny (co odbywa się po każdym posiłku, głównie węglowodanowym) które często wpływają na zwiększony apetyt i często większą irytacją (szczególnie właśnie wtedy, gdy jest to dieta redukcyjna)

## Analiza obecnych zaleceń w świetle aktualnej wiedzy

Aktualna wiedza została przedstawiona we wszystkich poprzednich rozdziałach, z kolei obecne zalecenia zostały wspomniane we wstępie. Aby usystematyzować jednak wiedzę, warto nakreślić jednak zasadność zmiany zaleceń.

1. Zalecenia dotyczące proporcji makroskładników dla osób z cukrzycą to według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w dokumencie "Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024" to udział energii z węglowodanów na poziomie 45-60%, z tłuszczów 25-40% i białka 15-20% (około 1-1,5 g/ kg m.c./ dzień).

Przy standardowej diecie 2500 kcal u pacjenta jest to od 281g do 375g węglowodanów dziennie. Według rekomendacji PTD "główne źródło węglowodanów powinny stanowić pełnoziarniste produkty zbożowe, zwłaszcza o niskim IG (< 55)". Biorąc to pod uwagę, można obliczyć orientacyjną ilość węglowodanów w produktach, aby lepiej to zobrazować. Przykładowo przyjmując, że 100g chleba pełnoziarnistego ma średnio 40g węglowodanów, byłoby to od 700g do 935g, czyli prawie 1 kg chleba dziennie. Przyjmując, że kasza gryczana ma 71,5g węglowodanów (wg strony Departament Rolnictwa Stanów Zjednoczonych) [FDC, 2024], byłoby to od 393g do 524g kaszy gryczanej dziennie. Dla porównania, 1 torebka suchej kaszy gryczanej to zazwyczaj 100g, co oznacza kilka torebek tej kaszy dziennie. Wliczając w to fakt, że nasiąka wodą kilkakrotnie podczas gotowania dawałoby to nawet 2kg ugotowanej kaszy dziennie. Należy pamiętać, że mowa jest nie o sportowcach wyczynowych, ale o pacjentach z cukrzycą. Z dokumentu Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego "Standards of Care in Diabetes-2024" [ADA, 2024 (2)] możemy przeczytać, że "Cukrzyca to grupa zaburzeń metabolicznych metabolizmu węglowodanów,

w których glukoza jest zarówno niedostatecznie wykorzystywana jako źródło energii, jak i nadmiernie produkowana z powodu nieprawidłowej glukoneogenezy i glikogenolizy, co prowadzi do hiperglikemii (1)" [Sacks i in. 2023]. **Paradoksem jest zatem zalecenie osobom chorym na cukrzycę bazowanie na węglowodanach, które są źródłem glukozy.** Szczególnie, że tego typu postępowanie nie ma merytorycznego uzasadnienia. Często bowiem jako argument powołuje się na konieczność spożywania węglowodanów, aby nie nastąpiła hipoglikemia. Faktycznie to możliwe, jednak dotyczy głównie osób przyjmujących leki obniżające poziom glukozy. Tutaj jest kolejny paradoks, bowiem z jednej strony każe się pacjentom spożywać posiłki bogate w węglowodany, a z drugiej stosuje się farmakoterapię mającą na celu zmniejszyć poziom glukozy, który rośnie po tych posiłkach. Idąc dalej, zaleca się spożywanie węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym (aby poziom glukozy rósł powoli), a nie zaleca się posiłków niskowęglowodanowych (np. ketogennych) po których często stężenie glukozy nie rośnie wcale. Przykładem jest randomizowane badanie kontrolowane z 2023 roku, w którym porównywano stężenia glukozy i insuliny po posiłku diety ketogennej vs po posiłku diety śródziemnomorskiej (niezwykle popularnej, uznawanej za jedną z najzdrowszych diet na świecie). Po posiłku śródziemnomorskim poziom glukozy wzrósł ze średnio  $85 \pm 2$  mg/dl do  $110 \pm 5$  mg/dl w 20 minucie, kończąc w 180 minucie na poziomie  $78 \pm 4$  mg/dl. Dla porównania, po posiłku KD glukoza nie wzrosła w żadnej minucie, osiągając możliwie stabilny poziom we wszystkich punktach czasowych. Podobnie stężenie insuliny było kilkakrotnie większe po posiłku według diety śródziemnomorskiej w porównaniu do KD [Battezzati i in. 2023]. W dokumencie PTD jednocześnie w rozdziale "Zalecenia dietetyczne" i podrozdziale "I. Zalecenia ogólne" można przeczytać pierwszy punkt

*“Celem leczenia dietetycznego osób z cukrzycą jest uzyskanie i utrzymanie: prawidłowego (bliskiego normy) stężenia glukozy w osoczu krwi w celu prewencji powikłań cukrzycy”* tymczasem stabilne, prawidłowe stężenie glukozy w osoczu, często bez konieczności stosowania farmakoterapii można uzyskać w dużo prostszy sposób stosując diety niskowęglowodanowe niż (tak jak aktualnie się zaleca) bazujące na węglowodanach.

**Brak wystarczającej ilości dowodów na akurat taki, a nie inny udział energii z węglowodanów został dostrzeżony przez samo Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.** Mianowicie, w rozdziale “6. Terapia behawioralna” i podrozdziale “II. Zalecenia szczegółowe” opisano, że brakuje wystarczających dowodów na ustalenie jednej optymalnej ilości węglowodanów w diecie dla osób z cukrzycą, podczas gdy w kolejnym punkcie już wprost zaleca się udział 45% do 60%.

## II. Zalecenia szczegółowe

### Skład diety

#### 1. Węglowodany:

- brakuje wystarczających dowodów naukowych na ustalenie jednej, optymalnej ilości węglowodanów w diecie dla osób z cukrzycą,
- udział węglowodanów w diecie powinien wynosić około 45% całkowitej ilości energii; jeśli węglowodany pochodzą z produktów o niskim IG i dużym udziale błonnika, ich udział w ogólnej kaloryczności diety może być większy (nawet do 60%); wysoka podaż kalorii z węglowodanów powinna być zalecana osobom o bardzo dużej aktywności fizycznej, z kolei niższa od 45% podaż kalorii pochodzących z węglowodanów (25–44%) może być czasowo zalecana osobom o niewielkiej aktywności fizycznej, u których możliwości jej zwiększenia są ograniczone, np. z uwagi na schorzenia współistniejące,

Powyżej fragment dokumentu “Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego”

## Podsumowanie – Dlaczego warto rozważyć ograniczanie węglowodanów w chorobach metabolicznych?

Choroby metaboliczne są ściśle związane z postępowaniem cywilizacji, który związany jest z coraz częstszym spożywaniem ultra przetworzonej, często uzależniającej żywności, brakiem aktywności fizycznej, stresem i wspólnym podłożem - insulinoopornością. To wszystko sprawia, że dużo gorzej znosimy wysoką ilość węglowodanów w porównaniu np. do tzw. pierwotnych ludów, które spożywają żywność naturalną, nie mają przewlekłego stresu i są w ciągłym ruchu. Dodatkowo, są to produkty uzależniające, najczęściej mieszanki węglowodanowo-tłuszczowe (np. pizza, ciasta) lub same węglowodanowe (np. żelki), podczas gdy nie spotyka się produktów zawierających sam tłuszcz i białko, które mogłyby tak uzależnić w wyniku wysokich doznań sensorycznych. To jeden z powodów dla których ograniczenie całkowitej ilości węglowodanów jest w dzisiejszych czasach, w krajach cywilizowanych, takich jak Polska, uzasadnione. Jednocześnie wiadomo, że trudniej jest się przejeść produktami tłuszczowo-białkowymi niż zawierającymi mieszankę wszystkich makroskładników. **Oznacza to, że już na etapie rozwoju chorób metabolicznych można istotnie im zapobiec obniżając ilość węglowodanów w ogólnych rekomendacjach** (co spowodowałoby też marginalizację żywności ultra przetworzonej, poprawiając jakość diety). Kolejnym czynnikiem jest fakt, że w dzisiejszych czasach większość populacji nie ma dużej aktywności fizycznej w trakcie dnia, tym samym nie ma uzasadnienia na spożywanie aż tak dużej (jak obecnie zalecana) ilości węglowodanów.

W momencie, gdy istnieje już problem zaburzeń metabolicznych, ograniczanie węglowodanów jako ogólne zalecenie wydaje się jeszcze bardziej potrzebne. Przykładowo, osoba otyła chcąc zredukować masę ciała, stosując dietę niskowęglowodanową i wysokotłuszczową z reguły nie będzie musiała liczyć kalorii (gdyż deficyt kaloryczny wytworzy się jedząc intuicyjnie), będzie mogła jeść do syta i

jednocześnie chudnąć nie odczuwając głodu, co potwierdzają badania (jest to jedna z zalet diety ketogennej). Zachowa przy tym stabilne poziomy glukozy, dzięki czemu nie będzie odczuwać ciągłych wahań energii, napadów głodu i irytacji. Podobnie jest z postem przerywanym, który często łatwiej dopasować do codziennego życia niż np. 5 regularnych posiłków w ciągu dnia. Wiadomo jednocześnie, że ograniczenie czasu na jedzenie zmniejszy również możliwości przejadania się, a badania potwierdzają, że wpłynie także korzystnie np. na wartości glikemii.

**Z kolei cukrzyca to choroba związana z zaburzonym metabolizmem węglowodanów, tymczasem aktualne zalecenia mówią aby na nich opierać dietę takich chorych, co nie znajduje przekonującego uzasadnienia naukowego.**

Zaleca się spożywanie węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym, aby poziom glukozy zwiększał się powoli, zamiast sugerowania posiłków niskowęglowodanowych, po których poziom glukozy może nie zwiększać się w ogóle. Jednocześnie, gdy poziom glukozy rośnie za wysoko (a na tym polega cukrzyca) po tych posiłkach, stosuje się farmakoterapię aby obniżyć wysokie stężenie cukru, zamiast po prostu nie dopuszczać do jego wzrostu. Fakt, że aktualna literatura medyczna nie znajduje uzasadnienia stosowania tak dużej ilości węglowodanów, a raczej pokazuje wręcz swego rodzaju szkodliwość, uzasadnia ponowne rozważenie aktualnych zaleceń dotyczących ilości węglowodanów.

Należy mieć na uwadze, że lekarze działają zgodnie z zaleceniami i modyfikacja aktualnych zaleceń o punkt związany z węglowodanami i posty przerywane dałyby jednocześnie **zielone światło lekarzom i innym pracownikom służby zdrowia** do stosowania i zalecania tych interwencji. Mogłoby to przyczynić się do poprawy stanu zdrowia milionów pacjentów.

## Wnioski

Terapeutyczne Ograniczanie Węglowodanów (TOW) w chorobach metabolicznych (tj. m.in. cukrzyca typu 2, otyłość) wykazuje korzystniejsze efekty i większą racjonalność stosowania w porównaniu do aktualnych (bazujących na węglowodanach) zaleceń. Posty przerywane (IF) mogą stanowić komplementarne narzędzie w stosowaniu TOW, wykazując synergistyczne działanie i poprawiając parametry zdrowotne. Modyfikacja obecnych zaleceń (przykładając większą uwagę do TOW i IF) wydaje się korzystna, bezpieczna, racjonalna i konieczna.

## Lista rekomendacji

Aby zmienić obecną globalną trajektorię cukrzycy typu 2 i innych chorób metabolicznych, konieczne jest, by organizacje ochrony zdrowia były gotowe zainwestować odpowiednie zasoby w tworzenie wytycznych opartych na obiektywnej i rzetelnej analizie naukowej.

W związku z powyższym przedstawiamy rekomendacje, które mogą przyczynić się do poprawy zdrowia publicznego, obniżenia kosztów leczenia chorób przewlekłych oraz zwiększenia świadomości na temat skutecznych strategii profilaktyki i leczenia chorób metabolicznych.

### 1 Rekomendacja

#### Zmiana oficjalnych zaleceń żywieniowych

Wprowadzenie modyfikacji aktualnych zaleceń żywieniowych o element dotyczący spożycia węglowodanów oraz praktyki postu przerywanego. Dzięki temu lekarze i inni pracownicy służby zdrowia zyskają formalne upoważnienie do stosowania i zalecania tych interwencji, co mogłoby znacząco przyczynić się do poprawy stanu zdrowia milionów pacjentów

### 2 Rekomendacja

#### Zmiany w programach nauczania profesjonalistów służby zdrowia

Wprowadzenie zmian w programach nauczania dla studentów medycyny, dietetyki i pielęgniarstwa, które uwzględniają najnowsze dowody naukowe dotyczące diet niskowęglowodanowych i ketogenicznych oraz ich zastosowania w leczeniu chorób

metabolicznych. Nowe programy powinny również obejmować szkolenia z zakresu bezpiecznego i efektywnego stosowania tych diet u pacjentów.

### 3 Rekomendacja

#### Analiza ekonomiczna kosztów chorób metabolicznych.

Przeprrowadzenie kompleksową analizy ekonomicznej bezpośrednich i pośrednich kosztów wszystkich chorób metabolicznych w tym: cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, NAFLD, insulinooporności i innych wymienionych w tym artykule.

### 4 Rekomendacja

#### Wprowadzenie programów pilotażowych

Zainicjowanie pilotażowych programów zdrowotnych w wybranych regionach, które będą testować i monitorować skuteczność Terapeutycznego Ograniczania Węglowodanów i postów przerywanych w leczeniu chorób metabolicznych. Wyniki tych programów powinny posłużyć jako podstawa do ewentualnej modyfikacji Narodowego Programu Zdrowia na kolejne lata .

## 5 Rekomendacja

### **Wczesna diagnostyka insulinooporności**

Zwiększenie nacisku na wczesną diagnostykę insulinooporności jako prekursora cukrzycy typu 2. Należy wdrożyć programy wczesnego wykrywania insulinooporności, aby umożliwić wdrożenie odpowiednich terapii dietetycznych jeszcze przed wystąpieniem pełnoobjawowej cukrzycy typu 2.

## Piśmiennictwo:

1. Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD, Lip GYH, Tilg H, Valenti L, Somers VK, Byrne CD, Targher G, Yang W, Viveiros O, Opio CK, Mantzoros CS, Ryan JD, Kok KY, Jumaev NA, Perera N, Robertson AG, Abu-Abeid A, Misra A, Wong YJ, Ruiz-Úcar E, Ospanov O, Kizilkaya MC, Luo F, Méndez-Sánchez N, Zuluaga M, Lonardo A, Al Momani H, Toro-Huamanchumo CJ, Adams L, Al-Busafi SA, Sharara AI, Chan WK, Abbas SI, Sookoian S, Treeprasertsuk S, Ocama P, Alswat K, Kong AP, Ataya K, Lim-Loo MC, Oviedo RJ, Szepietowski O, Fouad Y, Zhang H, Abdelbaki TN, Katsouras CS, Prasad A, Thaher O, Ali A, Molina GA, Sung KC, Chen QF, Lesmana CRA, Zheng MH. Global burden of metabolic diseases, 1990-2021. *Metabolism*. 2024 Aug 14;155999. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155999. Epub ahead of print. PMID: 39151887.
2. Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, Kong G, Lin C, Chin YH, Lim WH, Huang DQ, Quek J, Fu CE, Xiao J, Syn N, Foo R, Khoo CM, Wang JW, Dimitriadis GK, Young DY, Siddiqui MS, Lam CSP, Wang Y, Figtree GA, Chan MY, Cummings DE, Nouredin M, Wong VW, Ma RCW, Mantzoros CS, Sanyal A, Muthiah MD. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab*. 2023 Mar 7;35(3):414-428.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.003. PMID: 36889281.
3. Garus-Pakowska, A. Metabolic Diseases—A Challenge for Public Health in the 21st Century. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 6789. <https://doi.org/10.3390/ijerph20186789>
4. <https://www.pap.pl/aktualnosci/czeka-nas-dynamiczny-wzrost-zachorowan-na-cukrzyce-w-2030-roku-chorych-bedzie-ponad-4>
5. <https://stat.gov.pl/infografiki-widzety/infografiki/infografika-swiatowy-dzien-walki-z-cukrzyca-14-listopada,46,2.html>
6. <https://www.sejm.gov.pl/Sejm9.nsf/publikacjaBAS.xsp?documentId=D53DCB0DA4541E95C1258AC9004C0F5E&lang=PL>
7. Parliament of Australia, The State of Diabetes Mellitus in Australia in 2024. House of Representatives, Standing Committee on Health, Aged Care and Sport, June 2024. CANBERRA. © Commonwealth of Australia 2024. ISBN 978-1-76092-680-9 (Printed version), ISBN 978-1-76092-681-6 (HTML version)
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S77-S110. doi: 10.2337/dc24-S005. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024 Apr 1;47(4):761-762. doi: 10.2337/dc24-er04. PMID: 38078584; PMCID: PMC10725816.
9. Dyńka, D.; Kowalcze, K.; Ambroziewicz, F.; Paziewska, A. Effect of the Ketogenic Diet on the Prophylaxis and Treatment of Diabetes Mellitus: A Review of the Meta-Analyses and Clinical Trials. *Nutrients* 2023, 15, 500. <https://doi.org/10.3390/nu15030500>
10. Zhou C, Wang M, Liang J, He G, Chen N. Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 22;19(16):10429. doi: 10.3390/ijerph191610429. PMID: 36012064; PMCID: PMC9408028.

11. Jayedi A, Zeraattalab-Motlagh S, Jabbarzadeh B, Hosseini Y, Jibril AT, Shahinfar H, Mirrafiei A, Hosseini F, Bidar SS. Dose-dependent effect of carbohydrate restriction for type 2 diabetes management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2022 Jul 6;116(1):40-56. doi: 10.1093/ajcn/nqac066. PMID: 35537861.
12. Li M, Yuan J. Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Hosp.* 2022 Aug 25;39(4):916-923. English. doi: 10.20960/nh.03987. PMID: 35243868.
13. Jing T, Zhang S, Bai M, Chen Z, Gao S, Li S, Zhang J. Effect of Dietary Approaches on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review with Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients.* 2023 Jul 15;15(14):3156. doi: 10.3390/nu15143156. PMID: 37513574; PMCID: PMC10384204.
14. Chandrasekaran, P.; Weiskirchen, R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 1882. <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>
15. Cusi K, Budd J, Johnson E, Shubrook J. Making Sense of the Nonalcoholic Fatty Liver Disease Clinical Practice Guidelines: What Clinicians Need to Know. *Diabetes Spectr.* 2024 Winter;37(1):29-38. doi: 10.2337/dsi23-0014. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38385100; PMCID: PMC10877212.
16. Arneth, B. Mechanisms of Insulin Resistance in Patients with Obesity. *Endocrines* 2024, 5, 153-165. <https://doi.org/10.3390/endocrines5020011>
17. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024. London:World Obesity Federation, 2024.<https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>
18. <https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/szkola-gmina-system-partnerstwo-przeciw-epidemii-otylosci-i-cukrzycy/>
19. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/coraz-wiecej-osob-z-choroba-otylosciowa-coraz-dluzsze-kolejki.html>
20. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics In Diabetes*, 2023, vol. 4. Issue 3-4
21. Neudorf H, Little JP. Impact of fasting & ketogenic interventions on the NLRP3 inflammasome: A narrative review. *Biomed J.* 2024 Feb;47(1):100677. doi: 10.1016/j.bj.2023.100677. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37940045; PMCID: PMC10821592.
22. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, Beardsley J, Johnson JA, Thabane L, Johnston BC. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ.* 2021 Jan 13;372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743. PMID: 33441384; PMCID: PMC7804828.
23. Matthew C. Riddle, William T. Cefalu, Philip H. Evans, Hertz C. Gerstein, Michael A. Nauck, William K. Oh, Amy E. Rothberg, Carel W. le Roux, Francesco Rubino, Philip Schauer, Roy Taylor, Douglas Twenefour; Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1 October 2021; 44 (10): 2438–2444.

24. Taheri S. Defining type 2 diabetes remission: KISS goodbye to confusion? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):806-808. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00290-4. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34735858.
25. Hoffman, M. Inherited Metabolic Disorders. 2023. <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/inherited-metabolic-disorder-types-and-treatments>
26. Zakir F., Mohapatra S., Farooq U., Mirza M. A., and Iqbal Z., Introduction to metabolic disorders, *Drug Delivery Systems for Metabolic Disorders*, 2022, Elsevier, 1–20, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99616-7.00001-3>.
27. <https://www.metabolicpsychiatry.com/what-is-metabolic-psychiatry>
28. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
29. <https://www.metabolicpsychiatry.com/clinical-trials>
30. Kieling C, Buchweitz C, Caye A, Silvani J, Ameis SH, Brunoni AR, Cost KT, Courtney DB, Georgiades K, Merikangas KR, Henderson JL, Polanczyk GV, Rohde LA, Salum GA, Szatmari P. Worldwide Prevalence and Disability From Mental Disorders Across Childhood and Adolescence: Evidence From the Global Burden of Disease Study. *JAMA Psychiatry.* 2024 Apr 1;81(4):347-356. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5051. PMID: 38294785; PMCID: PMC10831630.
31. Fahed, M., Abou Jaoudeh, M.G., Merhi, S. et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocr Disord* 20, 85 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00558-9>
32. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci Rep.* 2024 Mar 22;7(3):e2004. doi: 10.1002/hsr2.2004. PMID: 38524769; PMCID: PMC10958528.
33. <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
34. Parcha V, Heindl B, Kalra R, Li P, Gower B, Arora G, Arora P. Insulin Resistance and Cardiometabolic Risk Profile Among Nondiabetic American Young Adults: Insights From NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):e25-e37. doi: 10.1210/clinem/dgab645. PMID: 34473288; PMCID: PMC8684535.
35. <https://www.szpitalnaklinach.pl/blog/insulinoopornosc-leczenie-objawy-przyczyny/>
36. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes/prediabetes-insulin-resistance#insulinresistance>
37. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022 Jan;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34965646; PMCID: PMC8831809.
38. Li, M., Chi, X., Wang, Y. et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Sig Transduct Target Ther* 7, 216 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>
39. Rangraze IR, El-Tanani M, Arman Rabbani S, Babiker R, I Matalka I, Rizzo M. Diabetes and its

- Silent Partner: A Critical Review of Hyperinsulinemia and its Complications. *Curr Diabetes Rev.* 2024 Aug 26. doi: 10.2174/0115733998311738240813110032. Epub ahead of print. PMID: 39192649.
40. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. [Updated 2023 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
  41. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016 Jan;126(1):12-22.
  42. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, Chung ST, Costa E, Courville A, Darcey V, Fletcher LA, Forde CG, Gharib AM, Guo J, Howard R, Joseph PV, McGehee S, Ouwerkerk R, Rasinger K, Rozga I, Stagliano M, Walter M, Walter PJ, Yang S, Zhou M. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* 2019 Jul 2;30(1):67-77.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.008. Epub 2019 May 16. Erratum in: *Cell Metab.* 2019 Jul 2;30(1):226. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.020. Erratum in: *Cell Metab.* 2020 Oct 6;32(4):690. doi: 10.1016/j.cmet.2020.08.014. PMID: 31105044; PMCID: PMC7946062.
  43. Almarshad MI, Algonaiman R, Alharbi HF, Almujaaydil MS, Barakat H. Relationship between Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients.* 2022 Jun 7;14(12):2366. doi: 10.3390/nu14122366. PMID: 35745095; PMCID: PMC9228591.
  44. <https://www.virtua.org/articles/the-80-20-rule-eat-healthy-and-have-your-cake-too>
  45. <https://zdrowie.pzu.pl/poradnik-o-zdrowiu/szczegoly/jedzenie-slodyczy-na-diecie-zasada-80-20>
  46. <https://dieteticy.org.pl/jak-ograniczyc-slodycze/>
  47. DRABCZYK, Marta, KOSYRA, Kamila, MAGDA, Inga, MARCZYŃSKA, Zuzanna and ZYŚK, Antoni. Insulin resistance and metabolic diseases - a review. *Journal of Education, Health and Sport.* Online. 19 February 2024. Vol. 61, pp. 186-199. [Accessed 30 August 2024]. DOI 10.12775/JEHS.2024.61.012.
  48. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care* 2021;44:399–406
  49. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023;78:471–478
  50. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J Hepatol* 2021;75:284–291
  51. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29:1950–1960
  52. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 2021;70:962–969

53. Cusi K, Godinez Leiva E. Cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease: looking at the liver to shield the heart. *Curr Opin Lipidol* 2020;31:364–366
54. Kenneth Cusi; Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Spectr* 15 February 2024; 37 (1): 5–7. <https://doi.org/10.2337/dsi23-0015>
55. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 4;10:342. doi: 10.3389/fendo.2019.00342. PMID: 31214120; PMCID: PMC6558106.
56. Sibiya N, Kurylowicz A, Khathi A. Editorial: Prediabetes - early interventions and prevention in insulin resistance. *Front Nutr*. 2024 Jun 3;11:1434569. doi: 10.3389/fnut.2024.1434569. PMID: 38887497; PMCID: PMC1181999.
57. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, Foti D, Chiefari E, Brunetti A. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:789174. doi:10.1155/2012/789174. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22701472; PMCID: PMC3372318.
58. Szablewski, L. Insulin Resistance: The Increased Risk of Cancers. *Curr. Oncol*. 2024, 31, 998-1027. <https://doi.org/10.3390/curroncol31020075>
59. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 28;14:1149239. doi: 10.3389/fendo.2023.1149239. PMID: 37056675; PMCID: PMC10086443.
60. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. [Updated 2023 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
61. Ye J, Wu Y, Yang S, Zhu D, Chen F, Chen J, Ji X, Hou K. The global, regional and national burden of type 2 diabetes mellitus in the past, present and future: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 14;14:1192629. doi: 10.3389/fendo.2023.1192629. PMID: 37522116; PMCID: PMC10376703.
62. Bruckner, F.; Gruber, J.R.; Ruf, A.; Edwin Thanarajah, S.; Reif, A.; Matura, S. Exploring the Link between Lifestyle, Inflammation, and Insulin Resistance through an Improved Healthy Living Index. *Nutrients* 2024, 16, 388. <https://doi.org/10.3390/nu16030388>
63. Oyewole Babalola, O., Olamide Ottu, P., Akinnusi, E., Olayinka Aturamu, P., & Iwaloye, O. (2024). Lifestyle Interventions to Manage Insulin Resistance. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.1005259
64. Hill, D., Conner, M., Clancy, F., Moss, R., Wilding, S., Bristow, M., & O'Connor, D. B. (2021). Stress and eating behaviours in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychology Review*, 16(2), 280–304. <https://doi.org/10.1080/17437199.2021.1923406>
65. Hill D, Conner M, Bristow M, O'Connor DB. Daily stress and eating behaviors in adolescents and young adults: Investigating the role of cortisol reactivity and eating styles. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Jul;153:106105. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106105. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37028138.
66. Lopes Cortes M, Andrade Louzado J, Galvão Oliveira M, Moraes Bezerra V, Mistro S, Souto Medeiros D, Arruda Soares D, Oliveira Silva K, Nicolaevna Kochergin C, Honorato Dos Santos de Carvalho VC, Wildes Amorim W, Serrate Mengue S. Unhealthy Food and Psychological

- Stress: The Association between Ultra-Processed Food Consumption and Perceived Stress in Working-Class Young Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 7;18(8):3863. doi: 10.3390/ijerph18083863. PMID: 33917015; PMCID: PMC8103503.
67. <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2013/eating>
  68. Heshmati HM, Luzi L, Greenway FL, Rebello CJ. Editorial: Stress-induced weight changes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 22;14:1209975. doi: 10.3389/fendo.2023.1209975. PMID: 37284214; PMCID: PMC10241186.
  69. Gołacki J, Matuszek M, Matyjaszek-Matuszek B. Link between Insulin Resistance and Obesity-From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jul 10;12(7):1681. doi:10.3390/diagnostics12071681. PMID: 35885586; PMCID: PMC9321808.
  70. Tong Y, Xu S, Huang L, Chen C. Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment. *Drug Discov Today*. 2022 Mar;27(3):822-830. doi: 10.1016/j.drudis.2021.11.001. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767960.
  71. LaFata EM, Gearhardt AN. Ultra-Processed Food Addiction: An Epidemic? *Psychother Psychosom*. 2022;91(6):363-372. doi: 10.1159/000527322. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36349805.
  72. Dicken, S.J., Batterham, R.L. Ultra-processed Food and Obesity: What Is the Evidence?. *Curr Nutr Rep* 13, 23–38 (2024). <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00517-z>
  73. LaFata EM, Allison KC, Audrain-McGovern J, Forman EM. Ultra-Processed Food Addiction: A Research Update. *Curr Obes Rep*. 2024 Jun;13(2):214-223. doi: 10.1007/s13679-024-00569-w. Epub 2024 May 18. PMID: 38760652; PMCID: PMC11150183.
  74. Grinshpan LS, Eilat-Adar S, Ivancovsky-Wajcman D, Kariv R, Gillon-Keren M, Zelber-Sagi S. Ultra-processed food consumption and non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and insulin resistance: A systematic review. *JHEP Rep*. 2023 Nov 17;6(1):100964. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100964. PMID: 38234408; PMCID: PMC10792654.
  75. Heni M. The insulin resistant brain: impact on whole-body metabolism and body fat distribution. *Diabetologia*. 2024 Jul;67(7):1181-1191. doi: 10.1007/s00125-024-06104-9. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38363340; PMCID: PMC11153284.
  76. Australian National Diabetes Strategy 2021-2030, Australian Government Department of Health. (2021) Australian Government Department of Health. (page 18)
  77. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3821–3842
  78. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of bodyweight and other cardiometabolic risk factors: scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol* 2019;13:689–711.e681
  79. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:124–131
  80. Lennerz BS, Koutnik AP, Azova S, Wolfsdorf JI, Ludwig DS. Carbohydrate restriction for diabetes: rediscovering centuries-old wisdom. *J Clin Invest* 2021;131:e142246

81. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control inpatients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2018;33:157–170
82. Korsmo-Haugen HK, Brurberg KG, Mann J, Aas AM. Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:15–27
83. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239–252
84. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr* 2018;108:300–331
85. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859–873
86. <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>
87. <https://www.diabetes.org.uk>
88. Singh M, Hung ES, Cullum A, Allen RE, Aggett PJ, Dyson P, Forouhi NG, Greenwood DC, Pryke R, Taylor R, Twenefour D, Waxman R, Young IS. Lower carbohydrate diets for adults with type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2022 May 14;127(9):1352-1357. doi: 10.1017/S0007114521002373. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34719409.
89. <https://www.diabetes.org.uk/for-professionals/improving-care/clinical-recommendations-for-professionals/statement-remission-type2>
90. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams P, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at One Year: An Open Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther*. 2018. DOI: 10.1007/s13300-018-0373-9.
91. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, et al. Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-year Non-randomized Clinical Trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10:348. DOI: 10.3389/fendo.2019.00348.
92. <https://www.diabetes.ca/en-CA/about-diabetes-canada/about-us>
93. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS Jr. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019 May;42(5):731-754. doi: 10.2337/dci19-0014. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31000505; PMCID: PMC7011201.
94. <https://www.diabetesaustralia.com.au/position-statements/>
95. Apekey TA, Maynard MJ, Kittana M, Kunutsor SK. Comparison of the Effectiveness of Low Carbohydrate Versus Low Fat Diets, in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Oct 19;14(20):4391. doi: 10.3390/nu14204391. PMID: 36297075; PMCID: PMC9609579.
96. Huntriss R, Campbell M, Bedwell C. The interpretation and effect of a low-carbohydrate

- diet in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Mar;72(3):311-325. doi: 10.1038/s41430-017-0019-4. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29269890.
97. Silverii GA, Botarelli L, Dicembrini I, Girolamo V, Santagiuliana F, Monami M, Mannucci E. Low-carbohydrate diets and type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2020 Nov;57(11):1375-1382. doi: 10.1007/s00592-020-01568-8. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32638087.]
  98. McArdle PD, Greenfield SM, Rilstone SK, Narendran P, Haque MS, Gill PS. Carbohydrate restriction for glycaemic control in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019 Mar;36(3):335-348. doi: 10.1111/dme.13862. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30426553.
  99. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 May;139:239-252. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.026. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29522789.
  100. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Sep;131:124-131. doi:10.1016/j.diabres.2017.07.006. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28750216.
  101. Valenzuela Mencía J, Fernández Castillo R, Martos Cabrera MB, Gómez-Urquiza JL, Albendín García L, Cañadas de la Fuente GA. Dietas bajas en hidratos de carbono para diabéticos de tipo 2. Revisión sistemática [Diets low in carbohydrates for type 2 diabetics. Systematic review]. *Nutr Hosp.* 2017 Feb 1;34(1):224-234. Spanish. doi: 10.20960/nh.999. PMID: 28244795.
  102. Jooste BR, Kolivas D, Brukner P, Moschonis G. Effectiveness of Technology-Enabled, Low Carbohydrate Dietary Interventions, in the Prevention or Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults: A Systematic Literature Review of Randomised Controlled and Non-Randomised Trials. *Nutrients.* 2023 Oct 13;15(20):4362. doi: 10.3390/nu15204362. PMID: 37892437; PMCID: PMC10609579.
  103. Ghasemi P, Jafari M, Maskouni SJ, Hosseini SA, Amiri R, Hejazi J, Chambari M, Tavasolian R, Rahimlou M. Impact of very low carbohydrate ketogenic diets on cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes; GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Nutr Metab (Lond).* 2024 Jul 19;21(1):50. doi: 10.1186/s12986-024-00824-w. PMID: 39030553; PMCID: PMC11264514.
  104. Choy KYC, Louie JCY. The effects of the ketogenic diet for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of recent studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2023 Dec;17(12):102905. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102905. Epub 2023 Nov 15. PMID: 38006799.
  105. Luo W, Zhang J, Xu D, Zhou Y, Qu Z, Yang Q, Lv Q. Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2022 Dec 13;9:1092031. doi: 10.3389/fnut.2022.1092031. PMID: 36583214; PMCID: PMC9792675.
  106. Zaki HA, Iftikhar H, Abdalrubb A, Al-Marri NDR, Abdelrahim MG, Fayed M, Elgassim MAM, Elarref MA. Clinical Assessment of Intermittent Fasting With Ketogenic Diet in Glycemic Control and Weight Reduction in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Oct 30;14(10):e30879. doi: 10.7759/cureus.30879. PMID: 36465743; PMCID: PMC9708052.
107. Li M, Yuan J. Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Hosp*. 2022 Aug 25;39(4):916-923. English. doi: 10.20960/nh.03987. PMID: 35243868.
  108. Zaki HA, Iftikhar H, Bashir K, Gad H, Samir Fahmy A, Elmoheen A. A Comparative Study Evaluating the Effectiveness Between Ketogenic and Low-Carbohydrate Diets on Glycemic and Weight Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 May 31;14(5):e25528. doi: 10.7759/cureus.25528. PMID: 35800806; PMCID: PMC9246466.
  109. Rafiullah M, Musambil M, David SK. Effect of a very low-carbohydrate ketogenic diet vs recommended diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022 Feb 10;80(3):488-502. doi: 10.1093/nutrit/nuab040. PMID: 34338787.
  110. Tinguely D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2021 Aug 27;21(9):32. doi: 10.1007/s11892-021-01399-z. PMID: 34448957; PMCID: PMC8397683.
  111. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, Hong D, Tian S, Sun C. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2020 Nov 30;10(1):38. doi: 10.1038/s41387-020-00142-z. PMID: 33257645; PMCID: PMC7705738.
  112. Choi YJ, Jeon SM, Shin S. Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Jul 6;12(7):2005. doi: 10.3390/nu12072005. PMID: 32640608; PMCID: PMC7400909.
  113. Skow SL, Jha RK. A Ketogenic Diet is Effective in Improving Insulin Sensitivity in Individuals with Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(6):e250422203985. doi: 10.2174/1573399818666220425093535. PMID: 35469570.
  114. Parry-Strong A, Wright-McNaughton M, Weatherall M, Hall RM, Coppell KJ, Barthow C, Krebs JD. Very low carbohydrate (ketogenic) diets in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Dec;24(12):2431-2442. doi: 10.1111/dom.14837. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36064937; PMCID: PMC9826205.
  115. Li S, Lin G, Chen J, Chen Z, Xu F, Zhu F, Zhang J, Yuan S. The effect of periodic ketogenic diet on newly diagnosed overweight or obese patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2022 Feb 3;22(1):34. doi: 10.1186/s12902-022-00947-2. PMID: 35115003; PMCID: PMC8811985.
  116. Saslow, L.R.; Mason, A.E.; Kim, S.; Goldman, V.; Ploutz-Snyder, R.; Bayandorian, H.; Daubenmier, J.; Hecht, F.M.; Moskowitz, J.T. An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J. Med. Internet Res*. 2017, 19, e36.
  117. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, Ploutz-Snyder R, Goldman V, Cox RM, Mason AE, Moran P, Hecht FM. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in

- overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017 Dec 21;7(12):304. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9. PMID: 29269731; PMCID: PMC5865541.
118. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, Oleaga A, Moreno B, Casanueva FF. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016 Sep 19;6(9):e230. doi: 10.1038/nutd.2016.36. PMID: 27643725; PMCID: PMC5048014.
  119. Mudaliar S. The Evolution of Diabetes Treatment Through the Ages: From Starvation Diets to Insulin, Incretins, SGLT2-Inhibitors and Beyond. *J Indian Inst Sci*. 2023 Feb 21:1-11. doi: 10.1007/s41745-023-00357-w. Epub ahead of print. PMID: 36845885; PMCID: PMC9942084.
  120. Zinman B, Skyler JS, Riddle MC, Ferrannini E. Diabetes research and care through the ages. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1302–1313. doi: 10.2337/dci17-0042.
  121. Frederick M. Allen, Edgar Stillman, and Reginald Fitz, M.D. Total Dietary Regulation in the Treatment of Diabetes. Monographs of the Rockefeller Institute for Medical Research, No. 11, Oct. 15, 1919. The Rockefeller Institute for Medical Research, New York.
  122. Lennerz BS, Koutnik AP, Azova S, Wolfsdorf JI, Ludwig DS. Carbohydrate restriction for diabetes: rediscovering centuries-old wisdom. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1):e142246. doi: 10.1172/JCI142246. PMID: 33393511; PMCID: PMC7773350.
  123. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, Accurso A, Frassetto L, Gower BA, McFarlane SI, Nielsen JV, Krarup T, Saslow L, Roth KS, Vernon MC, Volek JS, Wilshire GB, Dahlqvist A, Sundberg R, Childers A, Morrison K, Manninen AH, Dashti HM, Wood RJ, Wortman J, Worm N. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):1-13. doi: 10.1016/j.nut.2014.06.011. Epub 2014 Jul 16. Erratum in: *Nutrition*. 2019 Jun;62:213. doi: 10.1016/j.nut.2018.12.002. PMID: 25287761.
  124. [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)
  125. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
  126. Mahase E. Global cost of overweight and obesity will hit \$4.32tn a year by 2035, report warns *BMJ* 2023; 380 :p523 doi:10.1136/bmj.p523
  127. [https://ptlo.org.pl/dla\\_pacjenta/24-co\\_to\\_jest\\_otylosc](https://ptlo.org.pl/dla_pacjenta/24-co_to_jest_otylosc)
  128. <https://policysearch.ama-assn.org/policyfinder/detail/obesity?uri=%2FAMADoc%2FHOD.xml-0-3858.xml>
  129. Luli M, Yeo G, Farrell E, Ogden J, Parretti H, Frew E, Bevan S, Brown A, Logue J, Menon V, Isack N, Lean M, McEwan C, Gately P, Williams S, Astbury N, Bryant M, Clare K, Dimitriadis GK, Finlayson G, Heslehurst N, Johnson B, Le Brocq S, Roberts A, McGinley P, Mueller J, O’Kane M, Batterham RL, Miras AD. The implications of defining obesity as a disease: a report from the Association for the Study of Obesity 2021 annual conference. *EClinicalMedicine*. 2023 Apr 6;58:101962. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101962. PMID: 37090435; PMCID: PMC10119881.
  130. Wu, Y.; Li, D.; Vermund, S.H. Advantages and Limitations of the Body Mass Index (BMI) to Assess Adult Obesity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2024, 21, 757. <https://doi.org/10.3390/ijerph21060757>

131. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement\_1): S145–S157. <https://doi.org/10.2337/dc24-S008>
132. *AMA J Ethics.* 2023;25(7):E550-558. doi: 10.1001/amajethics.2023.550. <https://journalofethics.ama-assn.org/article/use-and-misuse-bmi-categories/2023-07>
133. Ko E, Yoon EL, Jun DW. Risk factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Feb;29(Suppl):S79-S85. doi: 10.3350/cmh.2022.0398. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36517003; PMCID: PMC10029944.
134. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, Alba G, Flores-Barragán A, Sánchez-Margalet V. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin. *Int J Mol Sci.* 2022 May 6;23(9):5202. doi: 10.3390/ijms23095202. PMID: 35563589; PMCID: PMC9099768.
135. <https://www.virtahealth.com/blog/ketosis-appetite-hunger>
136. Wójcik K, Łyszczarz A, Kolarzyk E. Motywacja aktywnych fizycznie kobiet do podjęcia diety ketogenicznej oraz ocena ich sposobu żywienia i stanu odżywienia. *Med Og Nauk Zdr.* 2021; 27(4): 466–472. doi: 10.26444/monz/143812(2)
137. Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, Ayre J, Franklin J, Markovic TP, Caterson ID, Sainsbury A. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Jan;16(1):64-76. doi: 10.1111/obr.12230. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25402637.
138. Roekenes J, Martins C. Ketogenic diets and appetite regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021 Jul 1;24(4):359-363. doi: 10.1097/MCO.0000000000000760. PMID: 33883420.
139. Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low-Carbohydrate Diet. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537084/>
140. Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, Tagliabracci VS. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem J.* 2012 Feb 01;441(3):763-87.
141. Fernández-Elías, V.E.; Ortega, J.F.; Nelson, R.K.; Mora-Rodriguez, R. Relationship between muscle water and glycogen recovery after prolonged exercise in the heat in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015, 115, 1919–1926.
142. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jul;67(7):759-64. doi: 10.1038/ejcn.2013.90. Epub 2013 May 1. PMID: 23632752.
143. Ahmed FW, Majeed MS, Kirresh O. Non-Diabetic Hypoglycemia. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573079/>
144. Holesh JE, Aslam S, Martin A. Physiology, Carbohydrates. [Updated 2023 May 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459280/>
145. Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, Fehm HL, Born J, Peters A. Modulation of hunger by

- plasma glucose and metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1133-41. doi: 10.1210/jc.2002-021450. PMID: 12629096
146. Wyatt, P, Berry, SE, Finlayson, G [orcid.org/0000-0002-5620-2256](https://orcid.org/0000-0002-5620-2256) et al. (12 more authors) (2021) Postprandial glycaemic dips predict appetite and energy intake in healthy individuals. *Nature Metabolism*, 3 (4). pp. 523-529. ISSN 2522-5812 <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00383-x>
  147. Ludwig DS. Carbohydrate-insulin model: does the conventional view of obesity reverse cause and effect? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023 Oct 23;378(1888):20220211. doi: 10.1098/rstb.2022.0211. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37661740; PMCID: PMC10475871.
  148. Saslow, L. R. et al. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PLoS One*9, e91027 (2014).
  149. Hildebrandt, X., Ibrahim, M. & Peltzer, N. Cell death and inflammation during obesity: “Know my methods, WAT(son)”. *Cell Death Differ* 30, 279–292 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01062-4>
  150. Youm, YH., Nguyen, K., Grant, R. et al. The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21, 263–269 (2015). <https://doi.org/10.1038/nm.3804>
  151. Jarosz M., Sajór I., Gugala-Mirosz S. i wsp., Węglowodany, [w:] Normy żywienia dla populacji Polski, [red.] M. Jarosz, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa, 2017, 98–114
  152. Wiers CE, Manza P, Wang GJ, Volkow ND. Ketogenic diet reduces a neurobiological craving signature in patients with alcohol use disorder. *Front Nutr.* 2024 Feb 12;11:1254341. doi: 10.3389/fnut.2024.1254341. PMID: 38410637; PMCID: PMC10895037.
  153. Kong D, Sun JX, Yang JQ, Li YS, Bi K, Zhang ZY, Wang KH, Luo HY, Zhu M, Xu Y. Ketogenic diet: a potential adjunctive treatment for substance use disorders. *Front Nutr.* 2023 Jul 27;10:1191903. doi: 10.3389/fnut.2023.1191903. PMID: 37575322; PMCID: PMC10414993.
  154. Sethi S, Sinha A, Gearhardt AN. Low carbohydrate ketogenic therapy as a metabolic treatment for binge eating and ultraprocessed food addiction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Oct;27(5):275-282. doi: 10.1097/MED.0000000000000571. PMID: 32773576.
  155. Carmen M, Safer DL, Saslow LR, Kalayjian T, Mason AE, Westman EC, Sethi S. Treating binge eating and food addiction symptoms with low-carbohydrate Ketogenic diets: a case series. *J Eat Disord.* 2020 Jan 29;8:2. doi: 10.1186/s40337-020-0278-7. Erratum in: *J Eat Disord.* 2023 Sep 29;11(1):171. doi: 10.1186/s40337-023-00881-1. PMID: 32010444; PMCID: PMC6988301.
  156. Unwin J, Delon C, Giæver H, Kennedy C, Painschab M, Sandin F, Poulsen CS, Wiss DA. Low carbohydrate and psychoeducational programs show promise for the treatment of ultra-processed food addiction. *Front Psychiatry.* 2022 Sep 28;13:1005523. doi: 10.3389/fpsy.2022.1005523. PMID: 36245868; PMCID: PMC9554504.
  157. Andy Roldus. (2018). Psychological perspectives in obesity. *Appetite*, 123, 71e73.
  158. Li, W., Wang, D., Chen, H. et al. The relationship between psychological distress and weight maintenance in weight cycling: mediating role of eating behavior. *BMC Public Health* 24, 894 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18349-5>

159. Jung FUCE, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. The relationship between weight history and psychological health-Differences related to gender and weight loss patterns. PLoS One. 2023 Feb 13;18(2):e0281776. doi: 10.1371/journal.pone.0281776. PMID: 36780486; PMCID: PMC9925088.
160. <https://www.metabolicpsychiatry.com/what-is-metabolic-psychiatry>
161. [https://www.metabolicpsychiatry.com \(2\)](https://www.metabolicpsychiatry.com (2))
162. Barch DM. Special Section: Metabolic Psychiatry. Biol Psychiatry Glob Open Sci. 2023 Oct 16;3(4):580-581. doi: 10.1016/j.bpsgos.2023.08.017. PMID: 37881584; PMCID: PMC10593917.
163. <https://www.psychiatryredefined.org/what-is-metabolic-psychiatry/>
164. <https://baszuckigroup.com/our-work/metabolism-mental-health/metabolic-psychiatry-initiative/>
165. <https://med.stanford.edu/profiles/shebani-sethi>
166. Sethi S, Wakeham D, Ketter T, Hooshmand F, Bjornstad J, Richards B, Westman E, Krauss RM, Saslow L. Ketogenic Diet Intervention on Metabolic and Psychiatric Health in Bipolar and Schizophrenia: A Pilot Trial. Psychiatry Res. 2024 May;335:115866. doi: 10.1016/j.psychres.2024.115866. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38547601.
167. Sahay S, Pulvender P, Rami Reddy MVSR, McCullumsmith RE, O'Donovan SM. Metabolic Insights into Neuropsychiatric Illnesses and Ketogenic Therapies: A Transcriptomic View. Int J Mol Sci. 2024 Jul 29;25(15):8266. doi: 10.3390/ijms25158266. PMID: 39125835; PMCID: PMC11312282.
168. Danan A, Westman EC, Saslow LR, Ede G. The Ketogenic Diet for Refractory Mental Illness: A Retrospective Analysis of 31 Inpatients. Front Psychiatry. 2022 Jul 6;13:951376. doi: 10.3389/fpsy.2022.951376. PMID: 35873236; PMCID: PMC9299263.
169. Dietch DM, Kerr-Gaffney J, Hockey M, Marx W, Ruusunen A, Young AH, Berk M, Mondelli V. Efficacy of low carbohydrate and ketogenic diets in treating mood and anxiety disorders: systematic review and implications for clinical practice. BJPsych Open. 2023 Apr 17;9(3):e70. doi: 10.1192/bjo.2023.36. PMID: 37066662; PMCID: PMC10134254.
170. Calabrese L, Frase R, Ghaloo M. Complete remission of depression and anxiety using a ketogenic diet: case series. Front Nutr. 2024 May 14;11:1396685. doi:10.3389/fnut.2024.1396685. PMID: 38887496; PMCID: PMC11182043.
171. Laurent N. Retrospective case study: ketogenic metabolic therapy in the effective management of treatment-resistant depressive symptoms in bipolar disorder. Front Nutr. 2024 Aug 12;11:1394679. doi:10.3389/fnut.2024.1394679. PMID: 39188977; PMCID: PMC11346312.
172. Chrysafi M, Jacovides C, Papadopoulou SK, Psara E, Vorvolakos T, Antonopoulou M, Dakanalis A, Martin M, Voulgaridou G, Pritsa A, Mentzelou M, Giaginis C. The Potential Effects of the Ketogenic Diet in the Prevention and Co-Treatment of Stress, Anxiety, Depression, Schizophrenia, and Bipolar Disorder: From the Basic Research to the Clinical Practice. Nutrients. 2024 May 21;16(11):1546. doi: 10.3390/nu16111546. PMID: 38892480; PMCID: PMC11174630.
173. Dyńka, D.; Kowalcze, K.; Charuta, A.; Paziewska, A. The Ketogenic Diet and Cardiovascular Diseases. Nutrients 2023, 15, 3368. <https://doi.org/10.3390/nu15153368>

174. Wang Z, Chen T, Wu S, Dong X, Zhang M, Ma G. Impact of the ketogenic diet as a dietary approach on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2024 Aug;120(2):294-309. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.04.021. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39097343.
175. Budoff, M, Manubolu, V, Kinnering, A. et al. Carbohydrate Restriction-Induced Elevations in LDL-Cholesterol and Atherosclerosis: The KETO Trial. *JACC Adv.* 2024 Aug, 3 (8) .<https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101109>
176. Dyńka, D.; Rodzeń, Ł.; Rodzeń, M.; Łojko, D.; Kraszewski, S.; Ibrahim, A.; Hussey, M.; Deptuła, A.; Grzywacz, Ż.; Ternianov, A.; et al. Beneficial Effects of the Ketogenic Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD/MAFLD). *J. Clin. Med.* 2024, 13, 4857. <https://doi.org/10.3390/jcm13164857>
177. Mustafa MS, Shafique MA, Aheed B, Ashraf F, Ali SMS, Iqbal MF, Haseeb A. The impact of ketogenic diet on drug-resistant epilepsy in children: A comprehensive review and meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2024 Jun;193(3):1495-1503. doi: 10.1007/s11845-024-03622-8. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38315271.
178. Goldberg EL, Asher JL, Molony RD, Shaw AC, Zeiss CJ, Wang C, Morozova-Roche LA, Herzog RI, Iwasaki A, Dixit VD.  $\beta$ -Hydroxybutyrate Deactivates Neutrophil NLRP3 Inflammasome to Relieve Gout Flares. *Cell Rep.* 2017 Feb 28;18(9):2077-2087. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.004. PMID: 28249154; PMCID: PMC5527297.
179. Gohari S, Ghobadi S, Jafari A, Ahangar H, Gohari S, Mahjani M. The effect of dietary approaches to stop hypertension and ketogenic diets intervention on serum uric acid concentration: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2023 Jun 28;13(1):10492. doi: 10.1038/s41598-023-37672-2. PMID: 37380733; PMCID: PMC10307853.
180. Harb D, Abdullah L, Kurban M, Abbas O. Ketogenic Diet and the Skin. *Skinmed.* 2023 Nov 10;21(5):315-320. PMID: 37945356.
181. Barrea L, Cacciapuoti S, Megna M, Verde L, Marasca C, Vono R, Camajani E, Colao A, Savastano S, Fabbrocini G, Muscogiuri G. The effect of the ketogenic diet on Acne: Could it be a therapeutic tool? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(19):6850-6869. doi: 10.1080/10408398.2023.2176813. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36779329.
182. Di Renzo L, Gualtieri P, Zomparelli S, De Santis GL, Seraceno S, Zuena C, Frank G, Cianci R, Centofanti D, De Lorenzo A. Modified Mediterranean-Ketogenic Diet and Carboxytherapy as Personalized Therapeutic Strategies in Lipedema: A Pilot Study. *Nutrients.* 2023 Aug 20;15(16):3654. doi: 10.3390/hu15163654. PMID: 37630844; PMCID: PMC10457774.
183. Norwitz NG and Soto-Mota A (2024) Case Report: Carnivore–ketogenic diet for the treatment of inflammatory bowel disease: a case series of 10 patients. *Front. Nutr.* 11:1467475. doi: 10.3389/fnut.2024.1467475. COPYRIGHT© 2024 Norwitz and Soto-Mota. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms. TYPE Case Report PUBLISHED 02 September 2024 DOI 10.3389/fnut.2024.1467475(2)

184. Pietzner, M., Uluvar, B., Kolnes, K.J., et al. (2024). Systemic proteome adaptations to 7-day complete caloric restriction in humans. *Nature Metabolism*. doi:10.1038/s42255-024-01008-9.
185. Kersten S. The impact of fasting on adipose tissue metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2023 Mar;1868(3):159262. doi: 10.1016/j.bbalip.2022.159262. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36521736.
186. Visioli F, Mucignat-Caretta C, Anile F, Panaite SA. Traditional and Medical Applications of Fasting. *Nutrients*. 2022 Jan 19;14(3):433. doi: 10.3390/nu14030433. PMID: 35276792; PMCID: PMC8838777.
187. Hart, Benjamin L and Lynette A Hart (Geyer). "Sickness Behavior in Animals: Implications for Health and Wellness." *Encyclopedia of Animal Behavior* (2019): n. pag.
188. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022 Jan 31;14(3):631. doi: 10.3390/nu14030631. PMID: 35276989; PMCID: PMC8839325
189. Hailu KT, Salib K, Savithri Nandeesh S, Kasagga A, Hawrami C, Ricci E, Hamid P. The Effect of Fasting on Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Jan 30;16(1):e53221. doi: 10.7759/cureus.53221. PMID: 38425626; PMCID: PMC10902743.
190. Aragon AA, Schoenfeld BJ. Does Timing Matter? A Narrative Review of Intermittent Fasting Variants and Their Effects on Bodyweight and Body Composition. *Nutrients*. 2022 Nov 25;14(23):5022. doi: 10.3390/nu14235022. PMID: 36501050; PMCID: PMC9736182.
191. Khalafi M, Habibi Maleki A, Symonds ME, Rosenkranz SK, Rohani H, Ehsanifar M. The effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with prediabetes or type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Sep;26(9):3830-3841. doi: 10.1111/dom.15730. Epub 2024 Jul 2. PMID: 38956175.
192. van den Burg EL, van Peet PG, Schoonakker MP, van de Haar DE, Numans ME, Pijl H. Metabolic impact of intermittent energy restriction and periodic fasting in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Nutr Rev*. 2023 Sep 11;81(10):1329-1350. doi: 10.1093/nutrit/nuad015. PMID: 36888890; PMCID: PMC10494137.
193. Sharma SK, Mudgal SK, Kalra S, Gaur R, Thakur K, Agarwal R. Effect of Intermittent Fasting on Glycaemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *touchREV Endocrinol*. 2023 May;19(1):25-32. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.25. Epub 2023 Jan 17. PMID: 37313231; PMCID: PMC10258621.
194. Elmajnoun HK, Faris ME, Abdelrahim DN, Haris PI, Abu-Median AB. Effects of Ramadan Fasting on Glycaemic Control Among Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2023 Mar;14(3):479-496. doi: 10.1007/s13300-022-01363-4. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36725794; PMCID: PMC9981835.
195. Wang X, Li Q, Liu Y, Jiang H, Chen W. Intermittent fasting versus continuous energy-restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Sep;179:109003. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109003. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34391831.
196. Abdelrahim D, Faris ME, Hassanein M, Shakir AZ, Yusuf AM, Almeneessier AS, BaHammam AS. Impact of Ramadan Diurnal Intermittent Fasting on Hypoglycemic Events in Patients With

- Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 8;12:624423. doi: 10.3389/fendo.2021.624423. PMID: 33763029; PMCID: PMC7984365.
197. Sukkriang N, Buranapin S. Effect of intermittent fasting 16:8 and 14:10 compared with control-group on weight reduction and metabolic outcomes in obesity with type 2 diabetes patients: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2024 Sep;15(9):1297-1305. doi: 10.1111/jdi.14186. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38932663; PMCID: PMC11363092.
  198. Yao K, Su H, Cui K, Gao Y, Xu D, Wang Q, Ha Z, Zhang T, Chen S, Liu T. Effectiveness of an intermittent fasting diet versus regular diet on fat loss in overweight and obese middle-aged and elderly people without metabolic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr Health Aging*. 2024 Mar;28(3):100165. doi: 10.1016/j.jnha.2024.100165. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38308923.
  199. Zhong F, Zhu T, Jin X, Chen X, Wu R, Shao L, Wang S. Adverse events profile associated with intermittent fasting in adults with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J*. 2024 Jul 10;23(1):72. doi: 10.1186/s12937-024-00975-9. PMID: 38987755; PMCID: PMC11234547.
  200. Conde-Pipó, J.; Mora-Fernandez, A.; Martinez-Bebia, M.; Gimenez-Blasi, N.; Lopez-Moro, A.; Latorre, J.A.; Almendros-Ruiz, A.; Requena, B.; Mariscal-Arcas, M. Intermittent Fasting: Does It Affect Sports Performance? A Systematic Review. *Nutrients* 2024, 16, 168. <https://doi.org/10.3390/nu16010168>
  201. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/170286/nutrients>
  202. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002. PMID: 38078589; PMCID: PMC10725812.
  203. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2023;46:e151–e199
  204. Battezzati A, Foppiani A, Leone A, De Amicis R, Spadafranca A, Mari A, Bertoli S. Acute Insulin Secretory Effects of a Classic Ketogenic Meal in Healthy Subjects: A Randomized Cross-Over Study. *Nutrients*. 2023 Feb 23;15(5):1119. doi: 10.3390/nu15051119. PMID: 36904127; PMCID: PMC10005334.