

რევამ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტივაძე, თამილა სილაგაძე, მარინა ყუფარაძე,
 ზვიად მაღლაფერიძე, თამარ ლაზაშვილი, ია ავალიანი
კეტოგენური დიეტის ახალი პრესპექტივები
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის
 დეპარტამენტი

REVAZ TABUKASHVILI, VERA KAPETIVADZE, TAMILA SILAGADZE, MARINA KUPARADZE,
 ZVIAD MAGLAPERIDZE, TAMAR LAZASHVILI, IA AVALIANI

NEW PERSPECTIVES OF KETOGENIC DIET

Tbilisi State Medical University, Internal Disease of Propaedeutics Department

SUMMARY

The clinical efficacy of ketoids has gradually gained great recognition. The purpose of this review article is to show that keto cells are considered not only as an alternative source of energy during starvation and low carbohydrate diets, but also as signaling molecules. It has been found that in species such as mice, rats, fish, flies, etc., low-calorie diets play an important role in the process of prolonging life and stopping age-related diseases. Ketomolecules formed on the background of the ketogenic diet are important regulators of metabolic health and prolongation of life of our body, which by many, still unknown, molecular mechanisms alleviate the aging process of phenotype, modulate the process of lipolysis, increase lipolysis, resilience, energy expenditure, affects the process of autophagy.

Keywords: ketogenic diet, ketomolecules, metabolic health.

მიუხედავად იმისა, რომ კეტოსხეულების კლინიკურმა ეფექტურობამ თანდათანობით აღიარება მოიპოვა, ჯერ კიდევ არსებობს მოსაზრებები მათი პოტენციური მექანიზმების შესახებ, რომლებიც ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გამოვლენილი.

ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში საკმაოდ დიდი ცოდნა დაგროვდა გენეტიკურ და მეტაბოლურ პროცესებზე, მათ როლზე დაბერებისა და მასთან ასოცირებული დაავადებების განვითარებაში. აღმოჩნდა, რომ ამ პროცესებში გარკვეული მონაწილეობა კეტოსხეულებსაც აქვთ.

ამ მიმოხილვითი სტატიის მიზანია იმის ჩვენება, რომ კეტოსხეულები განიხილებიან როგორც არა მხოლოდ ენერჯის ალტერნატიული წყარო (პერიფერიული ქსოვილებისათვის: ტვინი, გული, კუნთი, ჩონჩხის კუნთები) შიმშილისა და დაბალნახშირწყლოვანი დიეტების დროს, არამედ აღმოჩნდა, რომ ისინი (განსაკუთრებით β -ჰიდროქსიბუტირატი) მოქმედებენ როგორც სასიგნალო მოლეკულები, როგორც უჯრედების მემბრანაზე, ასევე ციტოზოლში და ბირთვში განლაგებულ რეცეპტორებზეც კი, რითაც აქტიურად მონაწილეობენ ლიპოლიზის პროცესებში, ოქსიდაციურ სტრესში, ნეიროპროტექციაში, ანთებით პროცესებსა და გენების ექსპრესიის საკითხებშიც კი.

კვლევის მიზნები: პრობლემიდან გამომდინარე ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენს კეტოგენური დიეტის შესახებ ინფორმაციის მოპოვება და ახალი პრესპექტივების განხილვა.

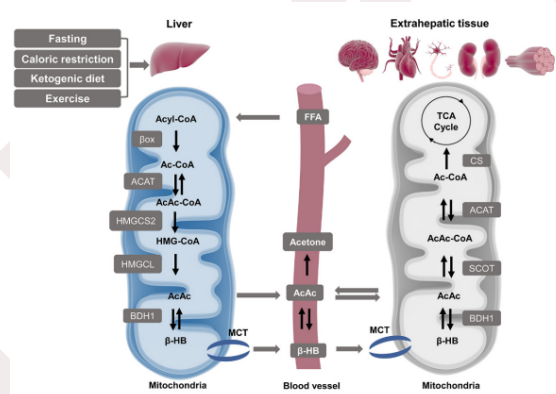
კვლევის მასალები და მეთოდები: ნაშრომში აღწერილია კეტოგენური დიეტის რაობა, ნახშირწყლების მკვეთრი შეზღუდვის ფონზე, კალორიულობის შემცირების გზით, სისხლში გლუკოზის და შესაბამისად ინსულინის დონის მკვეთრი ცვალებადობის შემცირებით, მადის დაქვეითების მიღწევა.

კვლევის შედეგები: დიეტა თანამედროვე ადამიანებში ერთ-ერთ ძირითად პრობლემად იქცა. თუ წინა ეპოქაში ადამიანები ხელმძღვანელობდნენ პრინციპით „მთავარია ვჭამოთ მისთვის, რომ ცოცხლები დავრჩეთ“, ანდა „ვჭამოთ გემრიელად“ ლობუნებით - თანამედროვეობაში პროდუქტების სიჭარბე და კვების სფეროში დაგროვილი სამეცნიერო გამოცდილების გათვალისწინებით ადამიანებმა დაინყეს საკვების შერჩევა ჯანმრთელობაზე სასარგებლო ზეგავლენის კუთხით. დიეტა - ბერძნული სიტყვაა და ცხოვრების წესს, კვების რეჟიმს ნიშნავს. რაციონი კი - ლათინური და ზომას, დათვლას გულისხმობს, ხოლო დიეტა და რაციონი ეს არის ადამიანების მიერ საკვების მიღების წესების ერთობლიობა [1].

კვების რეჟიმი შეიძლება იყოს: გამაჯანსაღებელი, წონის დასაკლებად გამოყენებული, შერჩეული რაიმე დავადების სამკურნალოდ, ან დაავადების პროფილაქტიკის მიზნით. დღევანდელი ცხოვრების უმოძრაო წესიდან გამომდინარე ყველაზე გავრცელებულია წონის დასაკლებლად გამოყენებული დიეტები. მედიცინა ურჩევს ადამიანებს, შეინარჩუნონ სხეულის ნორმალური მასა იმით, რომ შეზღუდონ მაღალკალორიული პროდუქტები, ტკბილი და გაზიანი სასმელები და გამოიყენონ მცენარეული პროდუქტები [2].

ყველა დიეტის ძირითადი პრინციპია ყოველდღიური მენიუდან ამოღებულ იქნას ერთ-ერთი პროდუქტი მეორეს სასარგებლოდ. დღევანდელ დღეს ფართოდ გავრცელებულ დაბალნახშირწყლოვან და უნახშირწყლო დიეტებში მკვეთრად იზღუდება ნახშირწყლების რაოდენობა. როდესაც დღიურ რაციონში მისი რაოდენობა ზომიერად იზღუდება 50-150გრ-მდე დღე-ღამეში, (მოზრდილებში ნორმალ ითვლება დღე-ღამეში 350 გრ. ნახშირწყალი). მას თან არ ახლავს ღრმა ბიოლოგიური ძვრები ორგანიზმში და ასეთი დაბალნახშირწყლოვანი დიეტები ითვლება არაკეთილშესრულად. მათი ეფექტურობა განპირობებულია საერთო კალორიულობის შემცირებით და სისხლში გლუკოზისა და შესაბამისად ინსულინის დონის მკვეთრი ცვალებადობის შემცირებით, რომელიც საერთო ჯამში განაპირობებს მადას. კეტოგენურ დიეტებში კი მოიაზრებენ ნახშირწყლების მკვეთრ შეზღუდვას დღეში მაქსიმუმ 50გრ-მდე და უფრო ნაკლებამდე.

კეტოსხეულები და მათი მეტაბოლიზმი: კეტოსხეულები (KB) მცირე ზომის მოლეკულებია, რომლებიც ნივთიერებათა ცვლის პროცესში წარმოიქმნებიან ღვიძლის მიტოქონდრიულ მატრიქსში (შედარებით ნაკლებად - თირკმლებში) ცხიმოვანი მუჟავეების დაუანგვის შედეგად მიღებული აცეტილ კოენზიმ-A-საგან, შემდეგ კი ტრანსპორტირდებიან ექსტრაჰეპატურ ქსოვილებში ტერმინალური დაუანგვისთვის (სურათი 1). კეტოგენებში მონაწილეობას იღებენ ე.წ. კეტოგენური ამინომუჟავეები (ლენცინი თიროზინი, ფენალანინი) თუმცა მცირე პროცენტით [3]. კეტოსხეულებს მიეკუთვნებიან: 1. β-ჰიდროქსიბუტირატი (β-ოქსიერბომუჟავა, ოქსიბუტარატი), 2. აცეტოაცეტატი (აცეტომარმუჟავა), 3. აცეტონი (პროპანონი).



სურათი 1.

აქედან β-ჰიდროქსიბუტირატი, ყველაზე უფრო გავრცელებული კეტოსხეულია, წარმოიქმნება მიტოქონდრიუმში აცეტოაცეტატისაგან, მისი აღდგენის შედეგად. ის წყალში ხსნადი ნივთიერებაა, ორი ენანტიომერის (სტერეოიზომერების წყვილი, რომლებიც ერთმანეთის სარკისებური გამოსახულებებია) R/S-β-ჰიდროქსიბუტირატის და D/L β-ჰიდროქსიბუტირატის სახით არსებობს, ამასთან R-ენანტიომერი უფრო დიდი რაოდენობით ცირკულირებს სისხლში. ნახშირწყლოვანი შიმშილის დროს სისხლში იკლებს ინსულინის რაოდენობა, სამაგიეროდ იმატებს კორტიზონისა და გლუკაგონის რაოდენობა, რომლებიც ასტიმულირებენ ადიპოციტებიდან არაესტეფიციური ცხიმოვანი მუჟავეების გამოყოფას, რომლებიც ხვდებიან რა სისხლის მიმოქცევაში, მიიტანებიან ღვიძლში და მთელი რიგი რეაქციების სერიით ხდება ე.წ. „უნივერსალური მეტაბოლიტიკის“ – აცეტილ კოენზიმ A-ს წარმოქმნა [4,5,6].

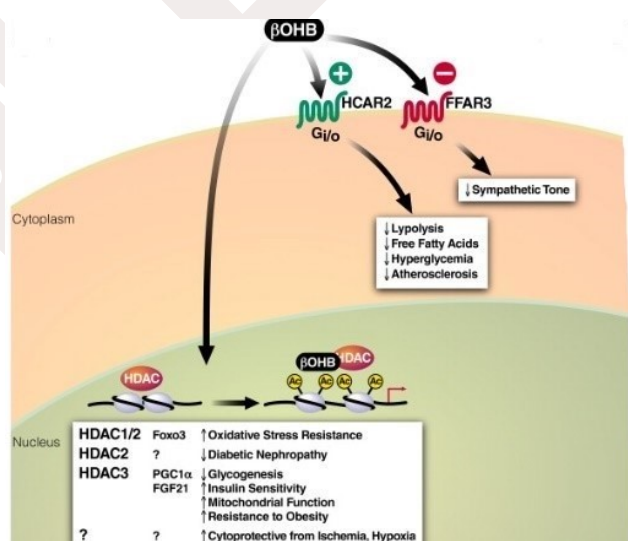
ფიზიოლოგიურ პირობებში აცეტილ კოენზიმ-A-ს მეტაბოლიზმის ძირითადი გზაა - მისი დაკავშირება ოქსალოაცეტატთან და შემდეგ შესაბამის ციკლში ჩართვით ენერჯის გამოყოფა. აცეტილ კოენზიმ A-ს ნაწილი გამოიყენება თავისუფალი ცხიმოვანი მუჟავეების რესინთერბირებისთვის და ქოლესტერინის სინთეზზე და მხოლოდ ძალიან ცოტა მიდის კეტოსხეულების სინთეზზე [7,8].

პირველ ეტაპზე ორი მოლეკულა აცეტილ კოენზიმ A-საგან მიიღება აცეტოაცეტილ კოენზიმ A (სურ.1), შემდეგ მას უერთდება კიდევ ერთი მოლეკულა აცეტილ კოენზიმ A და წარმოიქმნება β-ჰიდროქსი-β-მეთილ-გლუტარულ კოენზიმ A (HMGკოენზიმ A), რომელიც შემდეგ იშლება აცეტოლ-მარმუადად, აცეტო-აცეტატი და აცეტო კოენზიმ A.

ყველა რეაქცია მიდის ფერმენტების მონაწილეობით. აცეტოაცეტატი პირველი მონაწილეობით [9], რომელიც NAD დამოკიდებულია [10,11], ანდა მეტაბოლიზმის პროცესში აცეტოაცეტატი განიცდის სპონტანურ დეკარბოქსირებას - მოცილდება რა მას კარბოქსიდის ჯგუფი (სურათი 2), მიიღება აცეტონი და CO₂, ასე რომ ღვიძლის მიტოქონდრიუმში ხდება სამივე კეტოსხეულის სინთეზი. შემდეგ სისხლით კეტოსხეულები მიიტანებიან ექსტრაჰეპატურ უჯრედებამდე, სპეციალური სატრანსპორტო ცილებით - მონოკარბოქსილატებით (MCT), რომლებსაც აქვთ გამოხატული ქსოვილოვანი სპეციფიურობა (სურ 1) MCT-1 ყველგანაა, MCT-2 სპეციფიურია ნეირონებისა და თირკმლის ქსოვილებისთვის, MCT-4 გვხვდება ჩონჩხის კუნთებში, ფილტვებში, გულსა და გლიურ უჯრედებში [12,13]. ექსტრაჰეპატურ უჯრედებში მიმდინარეობს კეტოლიზი აცეტილ კოენზიმ A-მდე, რომლებიც შედიან რა კრებსის ციკლში, გვაძლევენ ატფ-სა და შესაბამის ენერჯიას. ერთი მოლეკულა β-ჰიდროქსიბუტირატის უანგვით მიიღება 22,5 ატფ-ის მოლეკულა ისე, რომ ექსტრაჰეპატური ქსოვილები კეტოსხეულებს იყენებენ, როგორც ენერჯიის წყაროს, მაგრამ თვით ღვიძლს არ შეუძლია მათი ენერჯიის წყაროდ გამოყენება, ვინაიდან არ ფლობს შესაბამის ფერმენტებს. ღვიძლი მუშაობს ძირითადად გლუკოზზე, ხოლო კეტოლიზის დროს ცხიმოვან მუჟავეებზე [14,15]. ფიზიოლოგიურ პირობებში კეტოსხეულების კონცენტრაცია სისხლში 0,05-0,1 მმოლ/ლ-ის ფარგლებში მერყეობს. ნუტრიციული კეტოზის დროს 0,5 მმოლ/ლ-მდე შეიძლება გაიზარდოს, ხოლო ხანგძლივი შიმშილის, კეტოგენური დიეტის, ფიზიკური დატვირთვის, სტრესის დროს მათმა რაოდენობამ 5-7 მმოლ/ლ-დე შეიძლება მოიმატოს [16,17,18], ხოლო დიაბეტური კეტოციდოზის დროს 10-25 მმოლ/ლ-ს შეიძლება მიაღწიოს [19,20].

ყოველდღიურად ღვიძლიდან წამოსული კეტოსხეულები ორგანიზმს ენერჯიის 5%-ით უზრუნველყოფენ, ხოლო ხანგძლივი შიმშილის დროს მათი წვლილი ორგანიზმის ენერჯიულ უზრუნველყოფის საკითხებში 20%-მდე მატულობს [21].

ნახშირწყლების აბსოლუტური ან ფარდობითი დეფიციტის დროს ძლიერდება ლიპოლიზის პროცესი, რის გამოც ღვიძლთან მიდის ბევრი ცხიმოვანი მუჟა და ღვიძლშივე ხდება მისი ტრანსფორმაცია აცეტილ კოენზიმ A-ად, რომლის კრებსის ციკლში ჩართვა შეზღუდულია, იმიტომ რომ ნახშირწყლოვანი დეფიციტი განაპირობებს ოქსალატების რაოდენობის შემცირებას, რომელიც აუცილებელია აცეტილ კოენზიმ A-ს კრებსის ციკლში ჩასართავად. გარდა ამისა, ასეთ პირობებში იმ ფერმენტების აქტივობაც ქვეითდება, რომლებიც აკატალიზებენ აცეტილ კოენზიმ A-დან თავისუფალი ცხიმოვანი მუჟავეების რეგინთეზს და ქოლესტერინის სინთეზს: შედეგად რჩება მხოლოდ ერთი გზა - კეტოსხეულების წარმოქმნა, რომელიც აქტიურად მიმდინარეობს.



სურათი 2.

β-ჰიდროქსიბუტირატი - როგორც სასიგნალო მოლეკულა: ბოლო წლებში β-ჰიდროქსიბუტირატი განიხილება არამართო როგორც ენერჯიის წყარო ტვინის, გულის და ჩონჩხის კუნთის უჯრედებისათვის, ხანგძლივი შიმშილის, ფიზიკური აქტივობის დროს, არამედ როგორც

სასიგნალო მოლეკულა და უჯრედის ბევრი ფუნქციის მოდულატორი [22,23]. ნახშირწყლების აბსოლუტური ან ფარდობითი დეფიციტის დროს ძლიერდება ლიპოლიზის პროცესი, რის გამოც ღვიძლთან მიღის ბევრი ცხიმოვანი მუჟა და ღვიძლშივე ხდება მისი ტრანსფორმაცია აცეტილ კოენზიმ A-ად, რომლის კრების ციკლში ჩართვა შეზღუდულია, იმიტომ რომ ნახშირწყლოვანი დეფიციტი განაპირობებს ოქსალატების რაოდენობის შემცირებას, რომელიც აუცილებელია აცეტილ კოენზიმ A-ს კრების ციკლში ჩასართავად. გარდა ამისა, ასეთ პირობებში იმ ფერმენტების აქტივობაც ქვეითდება, რომლებიც აკატალიზებენ აცეტილ კოენზიმ A-დან თავისუფალი ცხიმოვანი მუჟავენების რესინთეზს და ქოლესტერინის სინთეზს: შედეგად რჩება მხოლოდ ერთი გზა-კეტოსხეულების წარმოქმნა, რომელიც აქტიურად მიმდინარეობს.

2000 წ. კაშივასა და მისი კოლეგების მიერ აღმოჩენილი იქნა β -ჰიდროქსიბუტირატის ანტიოქსიდანტური ზეგავლენა ნეირონებზე [28], კერძოდ უჯრედის დამუშავებამ β -ჰიდროქსიბუტირატით გამოიწვია ციტოზოლში NADP/NADPH თანაფარდობის ცვლილება და გლუტათიონის აღდგენა, რომელიც ძირითადი დაბალმოლეკულური უჯრედული ანტიოქსიდანტია.

β -ჰიდროქსიბუტირატი ზეგავლენას ახდენს აგრეთვე ოქსიდანტურ სტრესზე, ნეირონების აპოპტოზზე, აძლიერებს ნეიროტროფების წარმოქმნას, განსაკუთრებით ასაკოვან ტვინში, ნეირონების ფუნქციებს, როგორც ატფ-ის წარმონაქმნის გაძლიერებით ასევე კალიუმის არხებით აქტივაციით, ზრდის დოფამინის მოცულობას შუა ტვინში, რითაც არეგულირებს მოტორულ ფუნქციებს [29,30].

β -ჰიდროქსიბუტირატი უჯრედის ზედაპირზე G-ცილასთან შეუღლებულ სპეციფიკურ რეცეპტორებთან დაკავშირების შემდეგ უჯრედის შიგნით აგზავნის რა სიგნალების კასკადს, აღმოჩნდა, რომ მას უჯრედის გენომზე შეუძლია ზეგავლენის მოხდენა. ამის გარკვევაში მეცნიერებს ეპიგენეტიკა დაეხმარა, რომელიც სწავლობს მოლეკულური მექანიზმებით, გენების აქტივობის ცვლილებას, როცა დნმ-ის პირველადი სტრუქტურა უცვლელი რჩება. ეპიგენეტიკური მექანიზმები მოიცავს: დნმ-ის პოსტრანსლაციურ მოდიფიცირებას ჰისტონების აცეტირება-დეაცეტირებითა და ფოსფორილირებით (PTMM) და მიკროტრანსკრიფციული რეგულირებით (miRNAs).

β -ჰიდროქსიბუტირატი განიხილება, როგორც ჰისტონების დეაცეტირების პროცესებზე მოქმედი ეპოგენეტიკური რეგულატორი (I კლასის ჰისტონ დეაცეტილაზას ენდოგენური ინგიბიტორი) [31]. გარდა ამისა β -ჰიდროქსიბუტირატის მაღალმა დონემ შეიძლება გამოიწვიოს ჰისტონებში ლიზინის β -ჰიდროქსიბუტირება და აპოპტოზი [32,33], ხოლო პარკინსონიანი თავგების ბაზალურ უჯრედებში ხდება სხვადასხვა ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის მატება, რამაც შეამცირა ოქსიდანტური დარღვევები [34,35].

β -ჰიდროქსიბუტირატის კავშირი დაბერების პროცესთან და ასაკთან ასოცირებულ დავადებებზე მისი ზეგავლენა - აღმოჩნდა რომ დაბალკალორიული დიეტები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ სიცოცხლის გახანგრძლივებისა და ასაკთან ასოცირებული დავადებების შეჩერების პროცესში, ისეთ სახეობებში, როგორიცაა თავგები, ვირთხები, თევზები, ჭიები, ბუზები [36]. ამაში დიდია სწორედ კეტოსხეულების როლი [37], კერძოდ β -ჰიდროქსიბუტირატი ითვლება მთავარ ანტიასაკოვან მეტაბოლიტად, ვინაიდან მისი რაოდენობა მკვეთრად მატულობს შიმშილით და დაბალკალორიული დიეტების დროს [38]. ასე რომ, β -ჰიდროქსიბუტირატი განიხილება, როგორც პოტენციური რეგენერაციული მეტაბოლიტიკი და ასაკთან ასოცირებული დავადებების მიმდინარეობის შემამსუბუქებელი საშუალება (სურათი 3).

ასაკი ითვლება სიმსივნური პროცესების ერთ-ერთ კრიტიკულ რისკ-ფაქტორად. სიმსივნური უჯრედები თავიანთი პროლიფერაციისთვის ითხოვენ ბევრ ენერჯიას. ამ ენერჯიას ძირითადად იღებენ ანაერობული გლუკოლიზის შედეგად, რომელიც ვარბურგის ეფექტითაა ცნობილი [39]. ასე რომ სიმსივნური უჯრედისათვის გლუკოზის ხელმისაწვდომობის ინჰიბირებით შეიძლება შევამციროთ ონკოგენები და მეტასტარიზების პროცესი [40,41] და შესაბამისად კეტოდიეტის როლი ამ პროცესში თეორიულად ახსნადი იქნებოდა, თუმცა გამოქვეყნებულმა, ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების შედეგებმა დაადასტურეს, რომ კეტოდიეტა ვერ ახდენს მნიშვნელოვან ზეგავლენას სიმსივნური პროცესების პროგნოზირებაზე, თუმცა ის წარმატებით გამოიყენება, როგორც ადიუვანტური თერაპია სხვა სიმსივნის სანინაალმდეგო პრეპარატებთან ერთად, რაც

მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტთა ცხოვრების ხარისხს [4,43]. თუმცა კეტოსხეულების ზეგავლენა სიმსივნურ პროცესებზე ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია.

ასაკთან ერთად იზრდება ნეიროდეგენერაციული დავადებების რიცხვი, რომელთაც მრავალფაქტორული პათოფიზიოლოგიური საფუძველი აქვს. ერთ-ერთი კი არის დეფექტები მიტოქონდრიალურ მეტაბოლიზმში და ატფ-ის პროდუქციის შემცირება, ხოლო β-ჰიდროქსიბუტირატს შეუძლია მიტოქონდრული მეტაბოლიზმის გამოსწორება რამოდენიმე მექანიზმით, ისეთებით როგორცაა მიტოქონდრული ნივთიერებათა ცვლის ინდუქცია, ჟანგვითი სტრესის შემცირება და იმით, რომ ის გამოიყენება როგორც ენერჯის ალტერნატიული სუბსტრატი [44,45]. გარდა ამისა, როგორც მტკიცდება, β-ჰიდროქსიბუტირატს შეუძლია შეამციროს ანთებითი პროცესები ნეირონებში მიკროგლიის პათოლოგიური პროცესის ინჰიბირებით [46,47] და შეამციროს ნეიროტოქსინების ტოქსიურობაც [48].

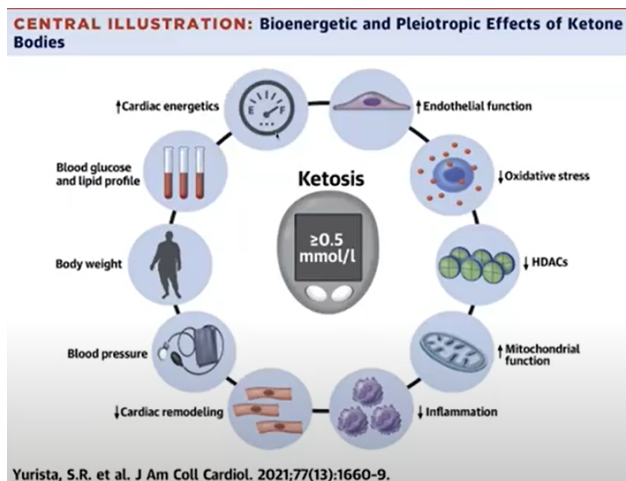
ასაკთან ერთად მატულობს კუნთოვანი დისფუნქციები, ისეთი როგორცაა ჩონჩხის კუნთების სარკოპენია და ატროფია, რომელიც მიმდინარეობს ორგანიზმში ანაბოლიტიკური პროცესების დაქვეითებისა და კატაბოლიზმის გაძლიერების გამო. არცთუ დიდი ხნის წინ ნაჩვენები იქნა ადამიანებში თერაპიული კეტოზის დროს წამოქმნილი β-ჰიდროქსიბუტირატის ანტიკატაბოლიტიკური ზეგავლენა და პირიქით ანაბოლური და რეგენერაციული პროცესების გაძლიერებით [45,50] ჩონჩხის კუნთების გაუმჯობესება მოხდა თავველებზე ჩატარებულ ცდებში [51,52], რომელიც აიხსნება β-ჰიდროქსიბუტირატის მიერ HDAC-ის ინჰიბირებით, ხოლო მას კუნთების მეტაბოლიზმში ერთ-ერთი გადამწყვეტი როლი აქვს [53].

ისეთი დავადებები როგორცაა ათეროსკლეროზი, ართრიტი, მეტაბოლური სინდრომი, ღვიძლის ცხიმოვანი დავადებები, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-2, სარკოპენია, სიმსივნე და ნეიროდეგენერაციული მოშლილობები ასაკთან ერთად მატულობს და ყველა ამ დავადების უკან დგას ანთებითი მექანიზმების გააქტიურება, იმუნოკომპენეტურობის დაქვეითების შედეგად [54,55].

β-ჰიდროქსიბუტირატი ღღევანდელ ღღეს ითვლება, როგორც ანთებითი პროცესების, ასევე იმუნური უჯრედებისთვისაც ერთ-ერთ ძირითად მოდულატორად, თუ როგორ და რა მექანიზმებით აკეთებს ის ამას, ჯერჯერობით ისევ დავის საგანია [56]. ერთ-ერთია NLRP3-ის რეგულაცია ნეიტროფილებში, მაკროფაგებში და ანთებითი მოლეკულების პროდუქციის დათრგუნვა [57].

ნუტრიციულ კეტოზს აქვს მეტაბოლური დაარღვევების რემისიის უნარი, ანუ შეუძლია გამოასწოროს ის უარყოფითი მეტაბოლური ძვრები, რაც პრედიაბეტის დროს გვაქვს.

დიაბეტის პრელუდიაში (პრედიაბეტში) ერთ-ერთი წამყვანი ადგილი უჭირავს ჭარბ წონას. ჩატარებული 12 კვლევის მეტა-ანალიზის დროს, სადაც ერთმანეთს შეადარეს დაბალკალორიული დიეტა (დიეტა, სადაც ცხიმის წილი იყო დაბალი) და კეტოდიეტა [58], კეტოგენურ დიეტას გამოხატული ჰქონდა წონაში კლების ეფექტი და რაც საყურადღებოა ეს ეფექტი ხანგრძლივად შენარჩუნდა. ამ შედეგებითი ეფექტურობის შესაძლო მიზეზებს შორის მოიაზრება: კეტოგენური დიეტის ფონზე მადის დაქვეითება, ბაზალური მეტაბოლიზმის ზრდა, ინსულინის დონის დათრგუნვა, რასაც მოყვება შიმშილის შეგრძნების დაქვეითება, ინსულინთან მიბმული ანაბოლური პროცესების დათრგუნვა-დაქვეითება და გლიკოგენთან და სტეროიდებთან მიბმული კატაბოლური პროცესების გაძლიერება, გამოხატული შარდმდენი ეფექტით [59]. კეტოგენური დიეტა დადებითად ზემოქმედებს პრედიაბეტის კიდევ ერთ ფაქტორზე - ქოლესტერინის დონეზე. ამ კუთხით კიდევ ერთი პარადოქსული შედეგი იქნა ნანახი, კერძოდ კეტოგენური დიეტის ფონზე შემცირდა ტრიგლიცერიდების რაოდენობა და გაიზარდა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების (HDL-ის) რაოდენობა. რაც შეეხება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდებს (LDL-ს), მისი დონე გაიზარდა, მაგრამ ნაკლებად ათეროგენული დიდი ზომის LDL-ის ლიპოპროტეიდებს ხარჯზე, რომლებმაც ჩაანაცვლა ძალიან ათეროგენური მცირე ზომის-დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები LDL [60]. კეტოგენური დიეტა ამცირებს ორგანიზმში წყლის შეკავებას, რითაც დადებით ზეგავლენას ახდენს და არეგულირებს არტერიულ წნევას [61].



სურათი 3.

კვლევების მეტანალიზით აგრეთვე დადგინდა, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-2-ის მქონე პაციენტებში კეტოდიეტის დროს შემცირდა გლუკოზის დონე სისხლში, საშუალოდ 1,29 მმოლ/ლ (23,2 მგ(დმ)-ით, ხოლო გლიკირებული ჰემოგლობინის (HBA1) დონე საშუალოდ 1,07%-ით [62]. 1%-ით. გლუკოზირებული ჰემოგლობინის შემცირება კი სერიოზული ანტიდიაბეტური მედიკამენტების ეფექტის ტოლფასია და ნიშნავს პრედიკტის ყველა შესაძლო, როგორც მიკრო ასევე მაკროსისხლძარღვანი გართულებების ძალიან სერიოზულ შემცირებას. ამავე მეტანალიზში დიაბეტიანების BMT შემცირდა საშუალოდ 3,13 კგ/მ2-ით, მუცლის გარშემოწერილობა - 9,7სმ-ით, ხოლო წონა 8,6 კგ-ით. ასე რომ კეტოზი ახდენს გავლენას ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებაზე, ამცირებს ოქსილატურ სტრესს, აუმჯობესებს მიტოქონდრიარულ ფუნქციას, ამცირებს ანთებით პროცესებს, კარდიოციტების რემოდულირებას, ამცირებს სისხლში გლუკოზისა და ლიპიდების დონეს, აუმჯობესებს გულის ენერგეტიკულ უნარს (სურ 3).

დასკვნა: კეტოგენური დიეტის ფონზე წარმოქმნილი კეტომოლეკულები წარმოადგენენ ჩვენი ორგანიზმის მეტაბოლური ჯანმრთელობისა და სიცოცხლის გახანგრძლივების მნიშვნელოვან მარეგულირებელ ნივთიერებას, რომლებიც ბევრი, ჯერ კიდევ უცნობი მოლეკულური მექანიზმებით, ამსუბუქებენ ფუნქციის დაბერების პროცესს, მოდულაციას უკეთებენ ლიპოზს, ენერჯის ხარჯვას, ცვლიან მეტაბოლიზმის სიჩქარეს, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობას, ზემოქმედებენ აუტოფაგის პროცესებზე, ცვლიან კვებით ქცევებს. β -ჰიდროქსიბუტირატი (ყველაზე გავრცელებული კეტოსხეული), როგორც სასიგნალო ბიომოლეკულა, ზემოქმედებს უჯრედულ ფუნქციებზე, გენომზეც კი, როგორც ეპიგენეტიკური რეგულატორი, რომელიც შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც თერაპიული საშუალება მთელი რიგი სიმსივნური დავადებების, ნეიროდეგენერაციული პროცესების, გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიების, კუნთოვანი დისფუნქციის, ანთებითი პროცესებისა და მეტაბოლური სინდრომის დროს [51,52].

კიდევ ბევრის კვლევაა საჭირო, რომ ეს თითქოს და უბრალო მოლეკულები იქცნენ დაბერებისა და ასაკოვანი დისფუნქციის დაწყების გადავადების ჯადოსნურ საშუალებებად.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Словарь иностранных слов. — М.: «Русский язык», 1989. — 624 с. ISBN 5-200-00408-8
2. Policy and Action for Cancer Prevention Food, Nutrition, and Physical Activity.
3. Thomas, L.K.; Ittmann, M.; Cooper, C. The role of leucine in ketogenesis in starved rats. *Biochem. J.* 1982, 204, 399–403
4. Soto-Mota, A.; Norwitz, N.G.; Clarke, K. Why a d- β -hydroxybutyrate monoester? *Biochem. Soc. Trans.* 2020, 48, 51–59. [CrossRef]
5. Cahill, G.F., Jr.; Herrera, M.G.; Morgan, A.P.; Soeldner, J.S.; Steinke, J.; Levy, P.L.; Reichard, G.A., Jr.; Kipnis, D.M. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J. Clin. Investig.* 1966, 45, 1751–1769
6. Reichard, G.A., Jr.; Owen, O.E.; Haff, A.C.; Paul, P.; Bortz, W.M. Ketone-body production and oxidation in fasting obese humans. *J. Clin. Investig.* 1974, 53, 508–515

7. Mary K. Campbell, Shawn O. Farrell. *Biochemistry* (неопр.). 5th. Cengage Learning 2006, 579. ISBN 0534405215
8. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. *Биологическая химия: УчебнПод. ред. акад. АМН СССР С. С. Дебова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990, 528*
9. Newman, J.C.; Verdin, E. β -hydroxybutyrate: Much more than a metabolite. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2014, 106, 173–181. Bock, H.; Fleischer, S. Preparation of a homogeneous soluble D-beta-10
10. Hydroxybutyrate dehydrogenase from mitochondria. *J. Biol. Chem.* 1975, 250, 5774–5781.
11. Lehninger, A.L.; Sudduth, H.C.; Wise, J.B. D-beta-Hydroxybutyric dehydrogenase of mitochondria. *J. Biol. Chem.* 1960, 235, 2450–2455
12. Halestrap, A.P.; Wilson, M.C. The monocarboxylate transporter family—role and regulation. *IUBMB Life* 2012, 64, 109–119.
13. Halestrap, A.P. The SLC16 gene family—Structure, role and regulation in health and disease. *Mol. Asp. Med.* 2013, 34, 337–349.
14. Owen, O.E.; Morgan, A.P.; Kemp, H.G.; Sullivan, J.M.; Herrera, M.G.; Cahill, G.F., Jr. Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Investig.* 1967, 46, 1589–1595
15. Abbasi, J. Ketone Body Supplementation—A Potential New Approach for Heart Disease. *JAMA* 2021, 326
16. Krebs, H. Biochemical aspects of ketosis. *Proc. R. Soc. Med.* 1960, 53, 71–80. [CrossRef] [PubMed]
17. Robinson, A.M.; Williamson, D.H. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol. Rev.* 1980, 60, 143–187. [CrossRef] [PubMed]
18. Laffel, L. Ketone bodies: A review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999, 15, 412–426
19. Gershuni, V.M.; Yan, S.L.; Medici, V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Curr. Nutr. Rep.* 2018, 7, 97–106. [CrossRef]
20. Cahill, G.F., Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr.* 2006, 26, 1–22.
21. Balasse, E.O.; Féry, F. Ketone body production and disposal: Effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab. Rev.* 1989, 5, 247–270
22. Rojas-Morales, P.; Tapia, E.; Pedraza-Chaverri, J. β -Hydroxybutyrate: A signaling metabolite in starvation response? *Cell. Signal.* 2016, 28, 917–923
23. Cotter, D.G.; Schugar, R.C.; Crawford, P.A. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013, 304, H1060–H1076
24. (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 26649–26652
25. Offermanns, S. The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target. *Trends. Pharm. Sci.* 2006, 27, 384–390
26. Tunaru, S.; Kero, J.; Schaub, A.; Wufka, C.; Blukat, A.; Pfeffer, K.; Offermanns, S. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat. Med.* 2003, 9, 352–355.
27. Lukasova, M.; Malaval, C.; Gille, A.; Kero, J.; Offermanns, S. Nicotinic acid inhibits progression of atherosclerosis in mice through its receptor GPR109A expressed by immune cells. *J. Clin. Investig.* 2011, 121, 1163–1173
28. Kashiwaya, Y.; Takeshima, T.; Mori, N.; Nakashima, K.; Clarke, K.; Veech, R.L. D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97
29. Shaafi, S.; Najmi, S.; Aliasgharpour, H.; Mahmoudi, J.; Sadigh-Etemad, S.; Farhoudi, M.; Baniasadi, N. The efficacy of the ketogenic diet on motor functions in Parkinson's disease: A rat model. *Iran. J. Neurol.* 2016, 15, 63–69.
30. Tieu, K.; Perier, C.; Caspersen, C.; Teismann, P.; Wu, D.C.; Yan, S.D.; Naini, A.; Vila, M.; Jackson-Lewis, V.; Ramasamy, R.; et al. D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *J. Clin. Investig.* 2003, 112, 892–901.
31. Newman, J.C.; Verdin, E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014, 25, 42–52.

32. Xu, D.; Lian, D.; Wu, J.; Liu, Y.; Zhu, M.; Sun, J.; He, D.; Li, L. Brain-derived neurotrophic factor reduces inflammation and hippocampal apoptosis in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *J. Neuroinflamm.* 2017, 14, 156.
33. Makar, T.K.; Trisler, D.; Sura, K.T.; Sultana, S.; Patel, N.; Bever, C.T. Brain derived neurotrophic factor treatment reduces inflammation and apoptosis in experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neurol. Sci.* 2008, 270, 70–76
34. Mattson, M.P.; Lovell, M.A.; Furukawa, K.; Markesbery, W.R. Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca²⁺ concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 1995, 65, 1740–1751.
35. Kirschner, P.B.; Jenkins, B.G.; Schulz, J.B.; Finkelstein, S.P.; Matthews, R.T.; Rosen, B.R.; Beal, M.F. NGF, BDNF and NT-5, but not NT-3 protect against MPP⁺ toxicity and oxidative stress in neonatal animals. *Brain Res.* 1996, 713, 178–185.
36. Witte, A.V.; Fobker, M.; Gellner, R.; Knecht, S.; Flöel, A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 1255–1260.
37. Roberts, M.N.; Wallace, M.A.; Tomilov, A.A.; Zhou, Z.; Marcotte, G.R.; Tran, D.; Perez, G.; Gutierrez-Casado, E.; Koike, S.; Knotts, T.A.; et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell Metab.* 2017, 26, 539–546.
38. Veech, R.L.; Bradshaw, P.C.; Clarke, K.; Curtis, W.; Pawlosky, R.; King, M.T. Ketone bodies mimic the life span extending properties of caloric restriction. *IUBMB Life* 2017, 69, 305–314
39. Kumari, S.; Badana, A.K.; Malla, R. Reactive oxygen species: A key constituent in cancer survival. *Biomark Insights* 2018, 13, 1177271918755391
40. Klement, R.J.; Champ, C.E.; Otto, C.; Kämmerer, U. Anti-tumor effects of ketogenic diets in mice: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2016, 11, e0155050
41. Allen, B.G.; Bhatia, S.K.; Anderson, C.M.; Eichenberger-Gilmore, J.M.; Sibenaller, Z.A.; Mapuskar, K.A.; Schoenfeld, J.D.; Buatti, J.M.; Spitz, D.R.; Fath, M.A. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol.* 2014, 2, 963–970
42. Klement, R.J.; Sweeney, R.A. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res. Notes* 2016, 9, 143.
43. Schmidt, M.; Pfetzer, N.; Schwab, M.; Strauss, I.; Kämmerer, U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr. Metab.* 2011, 8, 54.
44. Fortier, M.; Castellano, C.A.; Croteau, E.; Langlois, F.; Bocti, C.; St-Pierre, V.; Vandenberghe, C.; Bernier, M.; Roy, M.; Descoteaux, M.; et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2019, 15, 625–634.
45. Srivastava, S.; Baxa, U.; Niu, G.; Chen, X.; Veech, R.L. A ketogenic diet increases brown adipose tissue mitochondrial proteins and UCP1 levels in mice. *IUBMB Life* 2013, 65, 58–66
46. Xu, X.; Zhang, Q.; Tu, J.; Ren, Z. D-β-hydroxybutyrate inhibits microglial activation in a cell activation model in vitro. *J. Med. Coll. PLA* 2011, 26, 117–127.
47. Youm, Y.H.; Nguyen, K.Y.; Grant, R.W.; Goldberg, E.L.; Bodogai, M.; Kim, D.; D’Agostino, D.; Planavsky, N.; Lupfer, C.; Kanneganti, T.D.; et al. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.* 2015, 21, 263–269.
48. Han, Y.M.; Ramprasath, T.; Zou, M.H. β-hydroxybutyrate and its metabolic effects on age-associated pathology. *Exp. Mol. Med.* 2020, 52, 548–555
49. Stubbs, B.J.; Koutnik, A.P.; Volek, J.S.; Newman, J.C. From bedside to battlefield: Intersection of ketone body mechanisms in geroscience with military resilience. *GeroScience* 2021, 43, 1071–1081.
50. Koutnik, A.P.; D’Agostino, D.P.; Egan, B. Anticatabolic Effects of Ketone Bodies in Skeletal Muscle. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019, 30, 227–229.9
51. Kwak, S.E.; Bae, J.H.; Lee, J.H.; Shin, H.E.; Zhang, D.; Cho, S.C.; Song, W. Effects of exercise-induced beta-hydroxybutyrate on muscle function and cognitive function. *Physiol. Rep.* 2021, 9, e14497.

52. Munroe, M.; Pincu, Y.; Merritt, J.; Cobert, A.; Brander, R.; Jensen, T.; Rhodes, J.; Boppart, M.D. Impact of β -hydroxy β methylbutyrate (HMB) on age-related functional deficits in mice. *Exp. Gerontol.* 2017, 87, 57–66
53. Walsh, M.E.; Bhattacharya, A.; Sataranatarajan, K.; Qaisar, R.; Sloane, L.; Rahman, M.M.; Kinter, M.; Van Remmen, H. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell* 2015, 14, 957–970
54. Angiolilli, C.; Baeten, D.L.; Radstake, T.R.; Reedquist, K.A. The acetyl code in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Epigenomics* 2017, 9, 447–461
55. Praticò, D.; Trojanowski, J.Q. Inflammatory hypotheses: Novel mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration and new therapeutic targets? *Neurobiol. Aging* 2000, 21, 441–453
56. Puchalska, P.; Crawford, P.A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab.* 2017, 25, 262–284
57. Camberos-Luna, L.; Massieu, L. Therapeutic strategies for ketosis induction and their potential efficacy for the treatment of acute brain injury and neurodegenerative diseases. *Neurochem. Int.* 2020, 133, 104614
58. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* (2013) 110:1178–87. doi: 10.1017/S0007114513000548
59. Boletnebud U. «The Keto Diet Harm And Benefits» // «Health without drugs» - Published on 2019 February 14
60. Stella Iacovides and Rebecca, M. Meiring «The effect of a ketogenic diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet on sleep, cognition, thyroid function, and cardiovascular health independent of weight loss: study protocol for a randomized controlled trial» - Published on 2018 Jan 23
61. Hall, K. D. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. /K. D. Hall, K. Y. Chen, J. Guo ... [et al.] // *American journal of clinical nutrition.* -2016. Vol. 104, no. 2 (August), 324–333.
62. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis *Nutrition & Diabetes (IF5.097)*, Pub Date: 2020-11-30.

*РЕВАЗ ТАБУКАШВИЛИ, ВЕРА КАПЕТИВАДЗЕ, ТАМИЛА СИЛАГАДЗЕ,
МАРИНА КУПАРАДЗЕ, ЗВИАД МАГЛАПЕРИДЗЕ, ТАМАР ЛАЗАШВИЛИ, ИЯ АВАЛИАНИ*
НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики
внутренних болезней

РЕЗЮМЕ

Клиническая эффективность кето-клеток постепенно получила широкое признание. Цель данной обзорной статьи - показать, что кето-клетки рассматриваются не только как альтернативный источник энергии при голодании и низкоуглеводных диетах, но и как сигнальные молекулы. Установлено, что у таких видов, как мыши, крысы, рыбы, мухи и др., низкокалорийные диеты играют важную роль в процессе продления жизни и купирования возрастных заболеваний. Кетомолекулы, образующиеся на фоне кетогенной диеты, являются важными регуляторами метаболического здоровья и продления жизни нашего организма, которые посредством многих, пока ещё неизвестных, молекулярных механизмов облегчают процессы старения фенотипа, модулируют процесс липолиза, повышают липолиз, сопротивляемость, расход энергии, влияет на процесс аутофагии.

*რევამ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტიაძე, თამილა სილაგაძე, მარინა ყუფარაძე,
ზვიად მაღლაფერიძე, თამარ ლაზაშვილი, ია ავალიანი*

კეტოგენური დიეტის ახალი პრესკრიპციები

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის
დეპარტამენტი

რეზიუმე

კეტოსხეულების კლინიკურმა ეფექტურობამ თანდათანობით დიდი აღიარება მოიპოვა. ამ მიმოხილვითი სტატიის მიზანია, აჩვენოს, რომ კეტოსხეულები განიხილება, როგორც არა მხოლოდ ენერჯის ალტერნატიული წყარო შიმშილისა და დაბალნახშირწყლოვანი დიეტების დროს, არამედ, როგორც სასიგნალო მოლეკულები. აღმოჩნდა, რომ ისეთ სახეობებში, როგორებიცაა თაგვები, ვირთხები, თევზები, ჭიები, ბუზები და სხვა, დაბალკალორიული დიეტები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სიცოცხლის გახანგრძლივებისა და ასაკთან ასოცირებული დაავადებების შეჩერების პროცესში. კეტოგენური დიეტის ფონზე წარმოქმნილი კეტომოლეკულები წარმოადგენს ჩვენი ორგანიზმის მეტაბოლური ჯანმრთელობისა და სიცოცხლის გახანგრძლივების მნიშვნელოვან მარეგულირებელ ნივთიერებას, რომლებიც ბევრი, ჯერ კიდევ უცნობი მოლეკულური მექანიზმით ამსუბუქებს ფენოტიპის დაბერების პროცესს, მოდულაციას უკეთებს ლიპოლიზს, ენერჯის ხარჯვას, ცვლის მეტაბოლიზმის სიჩქარეს, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობას, ზემოქმედებს აუტოფაგიის პროცესებზე.