

ĆWIEK, Maciej, BIGDOŃ, Anna Maria, GORCZYCA, Przemysław, GÓRA, Mateusz, HUNEK, Adrian Krzysztof, KOZŁOWSKA, Martyna, KREFT, Rafał, SYDOR, Patryk, WARTACZ, Marcel and WOŹNIAK, Aleksander. The ketogenic diet in schizophrenia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;43(1):141-160. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.43.01.012>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45130>
<https://zenodo.org/record/8227525>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023:

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 17.07.2023. Revised:30.07.2023. Accepted: 07.08.2023. Published: 15.08.2023.

The ketogenic diet in schizophrenia

Maciej Ćwiek

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0004-4408-8734>;

maciek.cwiek@gmail.com

Anna Maria Bigdoń

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0004-9297-5696>

annabigdon.12@gmail.com

Przemysław Gorczyca

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0001-1952-3376>;

gorczyca.przemysl.aw2@gmail.com

Mateusz Góra

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-
718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0004-3621-1974>

mateuszgora1995@gmail.com

Adrian Krzysztof Hunek

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Fryderyka
Szopena 2,

35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0003-9281-4166>

a.k.hunek@gmail.com

Martyna Kozłowska

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W Orłowskiego Centrum
Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<https://orcid.org/0000-0001-9452-438X>

martyna.sara@gmail.com

Rafał Kreft

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-
718 Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-6852-9806>

rafalkrzysztofkreft@gmail.com

Patryk Sydor

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-
718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0005-5887-2498>

sydor.patryk@gmail.com

Marcel Wartacz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-
718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0008-6870-7121>

vartaccini7@gmail.com

Aleksander Woźniak

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

<https://orcid.org/0000-0002-0078-4162>

alekelaj@gmail.com

Abstract:

Schizophrenia is a mental illness that manifests itself in the second or third decade of life with no coherent aspect. The primary pharmacological therapy is antipsychotic medication, which mostly work by suppressing the activity of dopamine. Unluckily, many of schizophrenic patients experience hardship from severe positive or negative symptoms that can not be completely treated with available treatment. Last theory of schizophrenia mechanism contain systemic and central proinflammatory process, in brain glutamatergic neurotransmission and impaired systemic and cerebral energy metabolism. Ketogenic diet is firm controlled high-fat, low protein, low-carbohydrate diet, with lipid to non lipid ratio 4:1. Main mechanism is to cause ketosis. The situation in which ketones bodies are used as a substrate to generate energy in the organism. It could be that a ketogenic diet could help to compensate for the imbalance of GABA levels in schizophrenic brain. The ketogenic diet as an addition to drug treatment, hopefully may offer therapeutic opportunities to better result of the disease concerning symptomatology and preventing the gain of weight, due to some medication side effects or comorbidities.

The aim of study:

Information regarding the role of the ketogenic diet in the treatment of schizophrenia is inconclusive. This article aims to slant the impairment of glucose metabolism and metabolism in schizophrenia to provide a rationale for targeted metabolic interventions, focusing on recent preclinical and clinical results of the efficacy of the ketogenic diet in the treatment of schizophrenia as a combination treatment with currently used antipsychotic drugs.

Materials and Methods:

Using the keywords: Schizophrenia, Schizoaffective, Ketogenic, Diet, Ketones, Ketosis, GABA-ergic activity, were searched electronic Polish and foreign full-text bibliographic databases, among others: Polish Medical Bibliography, PubMed, Google Scholar.

Conclusion:

A therapeutic ketogenic diet results in restoration of normal synaptic communication and alleviation of debilitating psychiatric symptoms. However, more research is needed both at the preclinical level and in the form of controlled clinical trials before the ketogenic diet can find its place in the mainstream treatment and management of schizophrenia.

Keywords:

Schizophrenia, Schizoaffective, Ketogenic, Ketogenic Diet, Ketones, Ketosis, GABA-ergic activity

Wprowadzenie

Schizofrenia jest zaburzeniem psychicznym, które najczęściej pojawia się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia i nie ma stałego przebiegu, a jego pochodzenie pozostaje niejasne[1]. Charakteryzuje się złożonym zespołem objawów, obejmującym omamy,

urojenia, zachowania stereotypowe, wycofanie społeczne oraz upośledzenie funkcji wykonawczych i procesów uwagi. Nadal istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb w zakresie kontroli objawów i nawrotów choroby [2,3]. Leczeniem farmakologicznym pierwszego rzutu są leki przeciwpsychotyczne, które działają głównie poprzez hamowanie aktywności dopaminy [4]. Niestety, u wielu chorych na schizofrenię występują uporczywe objawy: pozytywne lub negatywne, których nie można w pełni leczyć obecnie stosowanymi lekami. Najnowsze koncepcje mechanizmu choroby obejmują zmiany w mózgowym przekazywaniu glutamatergicznym [5,6], ogólnoustrojowe i ośrodkowe procesy prozapalne [7,8] oraz upośledzenie ogólnoustrojowego i mózgowego metabolizmu energetycznego [7,9,10]. W niniejszym artykule dokonano przeglądu zgromadzonych dowodów na upośledzenie gospodarki i metabolizmu glukozy, jak również innych procesów bioenergetycznych, w tym funkcji mitochondriów, w mózgu, w celu dostarczenia przesłanek dla ukierunkowanych interwencji metabolicznych, skupiając się na ostatnich przedklinicznych i klinicznych wynikach skuteczności diety ketogenicznej. Ponadto, podkreślimy luki w naszej wiedzy w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnej terapeutycznej interwencji diety ketogenicznej jako leczenia skojarzonego z obecnie stosowanymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Dieta Ketogeniczna:

Na temat diety ketogenicznej przeprowadzono wiele badań dotyczących nie tylko utraty masy ciała, ale także wpływu na zwierzęta i ludzi zdrowych lub somatycznie chorych (cukrzyca, zespół metaboliczny, hipercholesterolemia) [11,12], a także chorych psychicznie [13]. Obecnie dysponujemy długoterminowymi badaniami dotyczącymi skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania diety ketogenicznej. Większość wskazuje na dietę ketogeniczną jako długoterminową, bezpieczną dietę w celu wyrównania poziomu glukozy, wyrównania stosunku lipidów HDL do LDL, zmniejszenia BMI czy leczenia padaczki odpornej na leczenie [14]. Istnieją również badania wskazujące, że leczenie dietą ketogenną sprzyja negatywnym zmianom w lipidogramie, przyczyniając się do zwiększenia ryzyka aterogennego u pacjentów z padaczką oporną na leczenie [15,16]. Dieta ketogeniczna składa się ze sztywno kontrolowanej diety wysokotłuszczowej, niskobiałkowej i niskowęglowodanowej, zwykle o stosunku lipidów do nie-lipidów (stosunek tłuszczu do białka

i węglowodanów) 4:1 [17]. Woodyatt zauważył, że u normalnej osoby w stanie głodu lub spożywającej dietę zawierającą mało węglowodanów i duży procent tłuszczu, wzrasta ilość ketonów: acetonu, acetooctanu i kwasu betahydroksymasłowego [18], przy braku glukozy służy jako alternatywne paliwo dla organizmu [19]. Obecnie nie istnieją międzynarodowe protokoły kierujące wdrażaniem diety, a zalecenia żywieniowe opierają się raczej na indywidualnych wskazaniach lekarza prowadzącego. W związku z tym, istnieje potrzeba opracowania bardziej standardowych protokołów dotyczących zaleceń żywieniowych dla celów klinicznych i badawczych [20].

Metabolizmy glukozy w mózg

Prawidłowa komunikacja synaptyczna wymaga odpowiedniego ukształtowania kolców dendrytycznych oraz syntezy, uwalniania i recyklingu neuroprzekazników. Ciągłe formowanie i przebudowa kolców oraz utrzymanie neurotransmisji jest kosztowne energetycznie [21]. Glukoza jest głównym substratem energetycznym dla mózgu [22]. Z niej wytwarzana jest wysokoenergetyczna cząsteczka ATP na drodze glikolizy w cytoplazmie oraz cyklu kwasu trikarboksylowego (TCA) i fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach [22]. Odwrócenie ruchów jonów, które generują odpowiedzi postsynaptyczne, zużywa większość energii pochodzącej z ATP [23]. Glukoza jest nie tylko głównym substratem dla ATP, ale metabolizm glukozy powoduje również produkcję glutaminianu i subsekwentnie GABA [22]. Dlatego też deficyty w zaopatrzeniu w glukozę i energię synaptyczną prowadzą do upośledzenia komunikacji synaptycznej i ostatecznie mogą skutkować zaburzeniami funkcji mózgu i zachowania [24].

Upośledzenie metabolizmu glukozy w mózgu w schizofrenii

Liczne badania transkryptomyczne, proteomiczne i metabolomiczne zidentyfikowały szlak glikoliza-glukoneogeneza jako konsekwentnie zaburzony zarówno w mózgu, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym [10,25,26]. W ostatnim badaniu Sullivan i wsp. [27] badali szlaki bioenergetyczne w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej

(DLPFC) u pacjentów ze schizofrenią i osób z grupy kontrolne. Stwierdzili zmniejszenie aktywności heksokinazy (HXK) i fosfofruktokinazy (PFK) w DLPFC, jak również zmniejszenie ekspresji mRNA PFK1. W szczególności w neuronach piramidowych stwierdzono zwiększoną ekspresję mRNA transportera monokarboksylianowego 1a zmniejszoną ekspresję mRNA HXK1, PFK1, transportera glukozy 1 (GLUT1) i GLUT3, co łącznie sugeruje zaburzenia funkcji bioenergetycznych oraz specyficzny dla neuronów defekt wykorzystania glukozy w DLPFC w schizofrenii [28]. Dowody *in vivo* na nieprawidłowości bioenergetyczne mózgu u pacjentów ze schizofrenią i ich zdrowego rodzeństwa zostały ostatnio dostarczone przy użyciu spektroskopii transferu magnetyzacji, wykazując obniżenie wewnątrzkomórkowego pH, co sugeruje względny wzrost udziału glikolizy w syntezie ATP, z wynikającym z tego nagromadzeniem kwasu mlekowego [29].

Co ciekawe, podwyższony poziom mleczanu stwierdzono w pośmiertnej DLPFC pacjentów ze schizofrenią [30]. Pirogronian, końcowy produkt glikolizy, oraz NADPH są niższe we wzgórzu u osób ze schizofrenią w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej [31], a także są niższe w modelu anatomicznym z hipofunkcją receptora NMDA [32]. W podobnym modelu stwierdzono w hipokampie wzrost regulacji transketolazy, która łączy glikolizę ze szlakiem pentozowo-fosforanowym i jest odpowiedzialna za łagodzenie stresu oksydacyjnego [33]. Mitochondria są elektrowniami komórek. Wytwarzają one energię chemiczną w postaci ATP poprzez łańcuch transportu elektronów w procesie fosforylacji oksydacyjnej, wykorzystując zredukowane nośniki elektronów powstające w cyklu kwasu trójkarboksylowego (TCA), zużywające glikolityczny produkt końcowy-pirogronian. Zgromadzono wiele dowodów potwierdzających rolę mitochondrialnej dysfunkcji w schizofrenii [25,30, 34-40]. Szczególną uwagę zwrócono na kompleks łańcucha transportu elektronów, co potwierdzają ostatnie badania wykazujące obniżony poziom białka i funkcjonowania dla rdzeniowej podjednostki oksydazy cytochromu c1, flawoproteiny 2, dehydrogenazy NADH ubichinonu, jednej z najsilniej zaburzonych podjednostek w schizofrenii [41]. Ponadto ustalono bezpośredni związek między funkcją mitochondriów, a deficytami związanymi ze schizofrenią, wykazując, że transfer wyizolowanych aktywnych, prawidłowych mitochondriów do limfoblastów pochodzących ze schizofrenii wywołuje długotrwałą poprawę różnych funkcji mitochondriów, w tym komórkowego zużycia tlenu i potencjału błonowego mitochondriów ($\Delta\psi(m)$), poprawę różnicowania się pochodzących

ze schizofrenii indukowanych pluripotencjalnie komórek macierzystych w neurony, a także przez aktywację cyklu glutaminian-glutamina. Co więcej, w translacyjnym modelu zwierzęcym, modelu matczynej aktywacji immunologicznej, wykazano, że wewnątrz przed czołowe wstrzyknięcie do kory mózgowej izolowanego aktywnego, normalnego transferu mitochondriów u dorosłych szczurów eksponowanych prenatalnie na imitującego wirusa zapobiega zaburzeniu mitochondrialnego (Δ psi(m)) potencjału błonowego i ubytków uwagi w wieku dorosłym [42]. Dane te dostarczają silnych dowodów na upośledzenie metabolizmu glukozy, energii i funkcji mitochondriów w schizofrenii. Dlatego też metoda terapeutyczna, która przywraca odpowiedni lub omija zaburzony metabolizm energetyczny, może stanowić nowe podejście do leczenia schizofrenii.

Dieta ketogeniczna wpływa prawidłowo na metabolizm glukozy i energii w mózgu.

Diety bogate w tłuszcz i ubogie w węglowodany, takie jak dieta ketogeniczna, naśladują efekty postu. Wynikające z tego zmniejszenie ilości krążącej insuliny i sygnalizacji insulinowej sprzyja przesunięciu metabolicznemu w kierunku utylizacji kwasów tłuszczowych [43]. Metabolicznie dieta ketogeniczna prowadzi do poprawy wrażliwości na insulinę, obniżenia poziomu glukozy we krwi i utraty masy ciała [44]. β -Hydroksymaślan (BHB), główne krążące ciało ketonowe, jest w pełni utleniane jako substrat energetyczny w mózgu [22]. Ponadto hamuje on deacetylazy histonowe i powoduje pozytywną regulację genów zaangażowanych w regulację metaboliczną, ochronę przed stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym [45]. Dieta ketogeniczna była już z powodzeniem stosowana w leczeniu schorzeń neurologicznych związanych z nieprawidłowym metabolizmem energetycznym, w tym padaczki, stwardnienia [52-54] zanikowego bocznego, urazowego uszkodzenia mózgu i choroby Alzheimera [46,52-54]. Ostatnio stwierdzono, że zastosowanie diety ketogenicznej poprawia podstawowe objawy upośledzonej towarzyskości, komunikacji i zachowań powtarzalnych w zwierzęcych modelach autyzmu [46,13,47]. Korzystny wpływ diety ketogenicznej na normalizację metabolizmu energetycznego mózgu jest osiągnięty poprzez omijanie glikolizy, dostarczanie alternatywnych substratów energetycznych w postaci ciał ketonowych oraz resetowanie procesów leżących u podstaw metabolizmu glukozy i energii. Ponadto wykazano, że dieta ketogeniczna poprawia

biogenezę mitochondrialną i bioenergetykę [48,49,50]. Dodatkowo dieta ketogeniczna zmniejsza toksyczność glutaminianu, promuje tonus hamujący GABA i zmniejsza powstawanie reaktywnych form tlenu, a wszystko to może poprawiać funkcjonowanie neuronów [51].

Dieta ketogeniczna w zwierzęcych modelach schizofrenii.

Zwierzęce modele schizofrenii dzielą się na cztery metody indukcji, w tym: rozwojową, indukowaną lekami, lekową lub manipulowaną genetycznie [55].

W niedawno opracowanym modelu zwierzęcym schizofrenii indukowanej lekiem (MK-801, dizokilpina) u myszy C57BL/6 wykazano, że 3 tygodnie diety ketogenicznej (77,6% tłuszczu, 9,5% białka i 4,7% włókna surowego, AD włókna 4,7%) normalizują zachowania patologiczne [56]. Obejmowały one: nadpobudliwość psychoruchową, zachowania stereotypowe, wycofanie społeczne i deficyty pamięci operacyjnej, które odzwierciedlają pozytywne, negatywne i poznawcze objawy zaburzenia. Obserwowanym działaniem niepożądanym była utrata masy ciała. Podwyższone stężenie ketonu β -hydroksymaślanu i obniżone stężenie glukozy wskazywały, że nastąpiła adaptacja metaboliczna. Ponadto wykazano, że skuteczność diety ketogenicznej jest niezależna od czasowego ograniczenia kalorii, ponieważ jej efekt w postaci deficytu hamowania impulsów wywołanego przez MK-801 utrzymywał się nawet po ustaniu utraty masy ciała [57].

Zbieżnych dowodów na skuteczność diety ketogenicznej dostarczyło wykorzystanie myszy DBA/2, u których zaproponowano występowanie różnorodnych cech behawioralnych i metabolicznych przypominających schizofrenię [59,60].

W badaniu typu proof-of-concept Tregellas i wsp. [58] badali wpływ diety ketogenicznej na bramkowanie w hipokampie P20/N40 u myszy DBA/2, endofenotyp translacyjny, który odzwierciedla deficyty hamowania w bramkowaniu sensorycznym P50 u pacjentów ze schizofrenią. Wykazali, że zwierzęta z najwyższym poziomem ketonów we krwi wykazywały najniższe wskaźniki bramkowania P20/N40,

wskazując, że dieta ketogeniczna normalizuje deficyty bramkowania sensorycznego. Ten wstępny wynik, w połączeniu ze skutecznością diety ketogenicznej na wywołane przez MK-801 zaburzenia bramkowania sensomotorycznego, mierzonego jako przedimpulsowe hamowanie napadu reakcji [57], sugeruje, że dieta ketogeniczna może skutecznie oddziaływać na deficyty bramkowania sensorycznego, które są konceptualizowane jako podstawowe w rozwoju epizodów halucynacyjnych u osób ze schizofrenią. Chociaż dalsze badania przedkliniczne z wykorzystaniem modeli zwierzęcych o różnej etiopatogenezie, takich jak model neurorozwojowy napędzany matczyną aktywacją immunologiczną, są potrzebne, aby dostarczyć dodatkowych dowodów na skuteczność diety ketogenicznej w schizofrenii, ostatnie wyniki przedstawione tutaj dają wsparcie dla testowania diety ketogenicznej u pacjentów ze schizofrenią.

Dieta ketogeniczna u pacjentów ze schizofrenią: przegląd dowodów z badań przypadków.

W badaniu z 1965 roku efekt diety ketogenicznej testowano u 10 pacjentek ze schizofrenią. U wszystkich uczestników stwierdzono złe prognozy rokownicze i nie odpowiadali oni dobrze na leczenie w tym czasie. Przez cały czas trwania diety równolegle stosowano terapie, w tym farmakoterapia i terapia elektrowstrząsami. Skalę Oceny Beckomberga podawano pacjentom trzykrotnie w okresie stosowania diety (2 dni, 2 tygodnie i 1 tydzień po odstawieniu), stwierdzono istotnie statystycznie zmniejszenie symptomatologii po dwóch tygodniach ustalonej diety ketogenicznej.[61] Było to jednak małe, słabo kontrolowane badanie, a ponadto nie wyszczególniono proporcji lipidów do nie-lipidów i nie stwierdzono, czy poziomy ketonów były mierzone przez cały czas trwania badania. Kolejną kwestią jest to, że badanie zostało przeprowadzone w 1965 roku przed pojawieniem się atypowych leków przeciwpsychotycznych i ich metabolicznych skutków ubocznych.

W 2009 roku u 70-letniej kobiety z przewlekłą schizofrenią od lat młodzieńczych odnotowano znaczną poprawę po rozpoczęciu diety ketogenicznej w celu utraty masy ciała [62]. Pacjentka miała codzienne omamy słuchowe i wzrokowe i była

wielokrotnie hospitalizowana. Liczne próby leczenia farmakologicznego nie doprowadziły do opanowania objawów. Pacjentka rozpoczęła dietę ketogeniczną w celu utraty wagi. W ciągu 8 dni od rozpoczęcia diety nie zgłaszała halucynacji i poprawę swojego samopoczucia. Po roku schudła o kolejne 5 kg i nadal nie miała halucynacji.

Dwa przypadki z roku 2018 z Ekwadoru, były to bliźniaki różnopłciowe w drugiej dekadzie życia z schizofrenia, która rozpoczęła się w wieku 18 i 14 lat. Zastosowano terapeutyczną dietę ketogeniczną w stosunku 3 : 1 przez 6 tygodni[63]. Oceny obejmowały między innymi punktację PANSS, BMI, skład masy ciała (procent tkanki tłuszczowej) i testy funkcji wątroby. Obaj pacjenci mieli trudności z przestrzeganiem diety i żaden z nich nie osiągnął umiarkowanego lub wysokiego poziomu ketozy przez dłuższy czas. Niemniej jednak, po 15 dniach łagodnej ketozy u obu pacjentów zmniejszyła się punktacja w skali PANSS. Obaj pacjenci stracili masę ciała i tkankę tłuszczową.

W badaniu z 2017 roku [64] mężczyzna (przypadek nr 1) i kobieta (przypadek nr 2) z zaburzeniami schizoafektywnymi zostali poddani diecie ketogenicznej odpowiednio przez 1 rok i 4 miesiące. U obu stwierdzono drastyczną poprawę w punktacji skali pozytywnego i negatywnego zespołu (PANSS), obaj też stracili znaczne ilości masy ciała. U każdego z pacjentów wystąpiły epizody nieprzestrzegania diety, a objawy powróciły w ciągu kilku dni. Objawy ponownie zmniejszyły się po wznowieniu stosowania diety. Obaj pacjenci pozostawali na lekach przeciwpsychotycznych podczas próby stosowania diety ketogenicznej, ale ich reakcje na leczenie były znacznie wzmocnione.

Ostatnie dwa opisy przypadków opublikowane w 2019 roku, oceniające długoterminowe efekty diety ketogenicznej dwóch pacjentek u których zdiagnozowano przewlekłą schizofrenię[65]. Pierwszym przypadkiem była kontynuacja badania kobiety opisanej w opisie przypadku z roku 2009[62]. Dieta ketogeniczna była utrzymywana nieprzerwanie od 12 lat, straciła łącznie 150 kilogramów, zgłosiła całkowitą remisję objawów psychotycznych i odstawiła wszystkie leki psychotropowe w ciągu roku od rozpoczęcia diety. Ponadto, nie

potrzebowała już opiekuna ani usług zespołu PACT (Program of Assertive Community Treatment), który funkcjonował przez lata, i żyła samodzielnie.

Drugim przypadkiem była pacjentka 39 letnia z diagnozą schizofrenii, jadłowstrętem psychicznym, lękiem, depresją, halucynacjami i paranoją. Od 2003 roku, kiedy zdiagnozowano jej schizofrenię, próbowała wielu leków, lecz po żadnej farmakoterapii objawy nie ustępowały. W 2013 roku pacjentka została poddana diecie ketogenicznej przez lekarza medycyny funkcjonalnej, z powodu objawów przewlekłego niepokoju żołądkowego. Wkrótce po rozpoczęciu diety gwałtownie odstawiła czternaście przyjmowanych leków i wpadła w ciężką psychozę, była hospitalizowana, ale kontynuowała dietę ketogeniczną podczas pobytu w szpitalu. Zaczęto podawać jej dekanian haloperidolu i kontynuowano dietę ketogeniczną.

W ciągu jednego miesiąca zgłosiła całkowite ustąpienie objawów psychotycznych po raz pierwszy od 1993 roku, mimo że w przeszłości próbowała stosować dekanian haloperidolu bez odpowiedzi na leczenie. W ciągu następnego roku odstawiono jej dekanian haloperidolu i przez ostatnie 5 lat nie przyjmowała leków przeciwpsychotycznych. Straciła 30 kilogramów po rozpoczęciu diety, co zaostriżyło jej anoreksję, ale odzyskała 14 kilogramów, by obecnie mieć normalną masę ciała. Kontynuuje dietę ketogeniczną, a ponieważ jej objawy ustąpiły, ukończyła szkołę wyższą i obecnie pracuje na pełen etat.

Ograniczenia

Ograniczeniem może być przestrzeganie schematu diety, który mógłby zredukować lub wykluczyć spożywanie pokarmów wysokowęglowodanowych, takich jak chleb, bułki, ryż, ziemniaki, słodycze, banany, napoje gazowane itp. Jak pokazują badania, nawet 3/4 pacjentów przerywa przypisane im leczenie [67]. Istnieje szansa, że u niektórych pacjentów dieta może mieć negatywny wpływ na lipidogram, o czym wspomniano wcześniej [15, 16]. Również w rzadkich przypadkach kwasica ketonowa może być zdarzeniem niepożądanym stosowania diety niskowęglowodanowej [68].

Spekulacje:

Możliwa jest hipoteza, że dieta ketogeniczna zmienia stosunek GABA do glutaminianu na korzyść GABA, poprzez hamowanie katabolizmu i zwiększenie

syntezy GABA oraz metabolizmu glutaminianu. Yudkoff i wsp. spekulują, że ketoza aktywuje metabolizm astrocytów mózgowych, co skutkuje zwiększoną konwersją glutaminianu do glutaminy, a także sprawnym usuwaniem glutaminianu i sprawną konwersją glutaminy do GABA [66], co mogłoby pomóc w wyrównaniu zaburzonego poziomu GABA badanego w mózgu schizofrenika, prowadząc do ewentualnego lepszego przebiegu choroby symptomatologii i zapobiegania przyrostowi masy ciała w odniesieniu do niektórych stosowanych leków odpowiedzialnych za przyrost masy ciała (olanzapina, klozapina), a także chorób korelujących (cukrzyca, zespół metaboliczny).

Podsumowanie:

Zaburzenia metabolizmu glukozy i energii oraz funkcjonowania mitochondriów stają się ważnym mechanizmem patofizjologicznym w schizofrenii. Terapeutyczna dieta ketogeniczna pozwala na ingerencję w te procesy, co skutkuje przywróceniem prawidłowej komunikacji synaptycznej i złagodzeniem wyniszczających objawów psychiatrycznych. Ponadto, ze względu na wpływ diety ketogenicznej na metabolizm ogólnoustrojowy, możliwe jest, że cechy metaboliczne i ryzyko sercowo-naczyniowe typowe dla pacjentów z przewlekłą schizofrenią, mogą być uwzględnione w tej interwencji dietetycznej. Jednak zanim dieta ketogeniczna znajdzie swoje miejsce w głównym nurcie leczenia i postępowania w schizofrenii, potrzeba więcej badań zarówno na poziomie przedklinicznym, jak i w postaci kontrolowanych badań klinicznych.

Disclosures

Author's contribution:

Conceptualization: Ćwiek M., Bigdoń A.; Methodology: Ćwiek M, Górczyca P.; Software: Góra M., Hunek A.; Check: Woźniak A.,Wartacz M.; Formal analysis: Sydor P., Kozłowska M.; Investigation: Ćwiek M.; Resources: Kreft R.,Bigdoń A.; Data curation: Kreft R., Kozłowska M.; Writing - rough preparation: Góra M., Wartacz M.; Writing - review and editing: Hunek A., Górczyca P., Sydor P.; Visualization: Woźniak A., Kozłowska M.; Supervision: Ćwiek M.; Project

administration: Ćwiek M., Bigdoń A. All authors have read and agreed with the published version of the manuscript

Funding Statement: No funding received.

Institutional Review Board Statement: Not applicable. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. In accordance with the law in force in the Republic of Poland, retrospective studies do not require the opinion or consent of the 103 Bioethics Committee, as they are not a medical experiment in which human organisms would be interfered with. For this reason, we did not seek the consent of the Commission. What's more, the results of the study did not affect the management of patients at any stage, so the above-mentioned procedure was followed.

Informed Consent Statement: Not applicable. The study was retrospective and was conducted on the basis of collected medical documentation.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References:

1. Picchioni MM, Murray RM. 2007 Jul Schizophrenia. *BMJ*. 14;335(7610):91-5.
2. van Os J, Kapur S. 2009.Schizophrenia. *Lancet*; 374:635–645.
3. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB.2016. Schizophrenia. *Lancet*; 388:86–97.
4. Włodarczyk A, Szarmach J, Cubala WJ, Wiglusz MS. 2007.Benzodiazepines in combination with antipsychotic drugs for schizophrenia: gaba-ergic targeted therapy, *Psychiatria Danubi*, 2017; Vol. 29, Suppl. 3, pp 345-348. PubMed: 28953788.
5. Coyle JT, Basu A, Benneyworth M, Balu D, Konopaske G. 2012 Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. *Handb Exp Pharmacol*. (213):267-95

6. Thomas EHX, Bozaoglu K, Rossell SL, Gurvich C. 2017 The influence of the glutamatergic system on cognition in schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.*;77:369-387.
7. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. 2018 Is psychosis a multi-system disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Mol Psychiatry.*24(6):776-794
8. Muller N. 2018 Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*; 44:973–982.
9. Sullivan CR, O'Donovan SM, McCullumsmith RE, Ramsey A. 2018 Defects in bioenergetic coupling in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 83:739–750.
10. Zuccoli GS, Saia-Cereda VM, Nascimento JM, Martins-de-Souza D. 2017 The energy metabolism dysfunction in psychiatric disorders postmortem brains: focus on proteomic evidence. *Front Neurosci*; 11:493.
11. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. 2013 Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.*;67(8):789-96.
12. Yancy WS Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. 2005 A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond).*1;2:34.
13. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BVM. 2017 The Current Status of the Ketogenic Diet in Psychiatry, *Front Psychiatry*;.8:43.
14. Dashti HM, Mathew TC, Hussein T, Asfar SK, Behbahani A, Khoursheed MA, Al-Sayer HM, Bo-Abbas YY, Al-Zaid NS. 2004 Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Exp Clin Cardiol.*;9(3):200-5.
15. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. 2003 Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA.* Aug 20;290(7):912-20.
16. Azevedo de Lima P, Prudêncio MB, Murakami DK, de Brito Sampaio LP, Neto AMF, Damasceno NRT. 2017. Effect of classic ketogenic diet treatment on lipoprotein subfractions in children and adolescents with refractory epilepsy, *Nutrition*;33:271-277
17. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. 2007 Apr. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia.*;48(4):801-5.

18. WOODYATT RT. 1921 OBJECTS AND METHOD OF DIET ADJUSTMENT IN DIABETES. *Arch Intern Med (Chic)*;28(2):125–141.
19. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, Shinnar S, Shuman R, Trevathan E, Wheless JW. 1998 Nov. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol*;55(11):1433-7.
20. Kossoff EH. 2008 Nov. International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia*;49 Suppl 8:11-3.
21. Harris JJ, Jolivet R, Attwell D. 2012 Synaptic energy use and supply. *Neuron*;775:762–777.
22. Dienel GA. 2019 Brain glucose metabolism: integration of energetics with function. *Physiol Rev*; 99:949–1045.
23. Magistretti PJ, Pellerin L. 1999 Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 354:1155–1163.
24. Kann O, Papageorgiou IE, Draguhn A. 2014 Highly energized inhibitory interneurons are a central element for information processing in cortical networks. *J Cereb Blood Flow Metab*; 34:1270–1282.
25. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, et al. 2004 Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry* ; 9:684–697; 43.
26. Chouinard VA, Henderson DC, Dalla Man C, et al. 2019 Impaired insulin signaling in unaffected siblings and patients with first-episode psychosis. *Mol Psychiatry*; 24(10): 1513–1522.
27. Sullivan CR, Koene RH, Hasselfeld K, et al. 2019 Neuron-specific deficits of bioenergetic processes in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia *Mol Psychiatry*. 9:1319-1328.
28. Sullivan CR, Mielnik CA, Funk A, et al. 2019 Measurement of lactate levels in postmortem brain, iPSCs, and animal models of schizophrenia. *Sci Rep*; 9:5087.
29. Du F, Cooper AJ, Thida T, et al. 2014 In vivo evidence for cerebral bioenergetic abnormalities in schizophrenia measured using ³¹P magnetization transfer spectroscopy. *JAMA Psychiatry* ; 71:19–27.

30. Prince JA, Harro J, Blennow K, et al. 2000 Putamen mitochondrial energy metabolism is highly correlated to emotional and intellectual impairment in schizo-phrenics. *Neuropsychopharmacology* ; 22:285–292.
31. Martins-de-Souza D, Maccarrone G, Wobrock T, et al.2010 Proteome analysis of the thalamus and cerebrospinal fluid reveals glycolysis dysfunction and potential biomarkers candidates for schizophrenia. *J Psychiatr Res* ; 44:1176–1189.
32. Wesseling H, Chan MK, Tsang TM, et al.2013 A combined metabonomic and proteomic approach identifies frontal cortex changes in a chronic phencyclidine rat model in relation to human schizophrenia brain pathology. *Neuropsychopharmacology* ; 38:2532–2544.
33. Ernst A, Ma D, Garcia-Perez I, et al. 2012 Molecular validation of the acute phencyclidine rat model for schizophrenia: identification of translational changes in energy metabolism and neurotransmission. *J Proteome Res* ; 11:3704–3714.
34. Maurer I, Zierz S, Moller H-J. 2001 Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. *Schizophr Res*; 48:125–136.
35. Karry R, Klein E, Ben Shachar D. 2004 Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* ; 55:676–684.
36. Altar CA, Jurata LW, Charles V, et al.2005 Deficient hippocampal neuron expression of proteasome, ubiquitin, and mitochondrial genes in multiple schizophrenia cohorts. *Biol Psychiatry* ; 58:85–96.
37. Clay HB, Sullivan S, Konradi C. 2011 Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*; 29:311–324.
38. Robicsek O, Karry R, Petit I, et al. 2013 Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* ; 18:1067–1076.
39. Ben-Shachar D. 2017 Mitochondrial multifaceted dysfunction in schizophrenia;complex I as a possible pathological target. *Schizophr Res*; 187:3–10.
40. Holper L, Ben-Shachar D, Mann JJ. 2019 Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar

- disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease. *Neuropsychopharmacology* ; 44:837–849.
41. Bergman O, Karry R, Milhem J, Ben-Shachar D. 2020 NDUFV2 pseudogene (NDUFV2P1) contributes to mitochondrial complex I deficits in schizophrenia. *Mol Psychiatry* ;25(4):805-820.
 42. Robicsek O, Ene HM, Karry R, et al. 2018 Isolated mitochondria transfer improves neuronal differentiation of schizophrenia-derived induced pluripotent stem cells and rescues deficits in a rat model of the disorder. *Schizophr Bull* ;44:432–442.
 43. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. 2013 Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*; 67:789–796.
 44. Kennedy AR, Pissios P, Otu H, et al. 2007 A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* ;292:E1724–E1739.
 45. Achanta LB, Rae CD. 2017 Beta-hydroxybutyrate in the brain: one molecule, multiple mechanisms. *Neurochem Res* ; 42:35–49.
 46. Verrotti A, Iapadre G, Pisano S, Coppola G. 2017 Ketogenic diet and childhood neurological disorders other than epilepsy: an overview. *Exp Rev Neurother* ; 17:461–473.
 47. Cheng N, Rho JM, Masino SA. 2017 Metabolic dysfunction underlying autism spectrum disorder and potential treatment approaches. *Front Mol Neurosci* ; 10:34.
 48. Hasan-Olive MM, Lauritzen KH, Ali M, et al. 2019 A ketogenic diet improves mitochondrial biogenesis and bioenergetics via the PGC1alpha-SIRT3-UCP2 axis. *Neurochem Res* ; 44:22–37.
 49. Branco AF, Ferreira A, Simoes RF, et al. 2016 Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur J Clin Invest*; 46:285–298.
 50. Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, et al. 2015 Mitochondria: the ketogenic diet—a metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol*;63:55–59.
 51. Rogawski MA, Loscher W, Rho JM. 2016 Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*;2;6(5):a022780.

52. D'Andrea Meira I, Romao TT, Pires do Prado HJ, et al. 2019 Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. *Front Neurosci* ; 13:5.
53. Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ.2019 Apr The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutrition.* ;60:118-121.
54. Koppel SJ, Swerdlow RH.2018 Neuroketotherapeutics: a modern review of a century-old therapy. *Neurochem Int* ; 117:114–125.
55. Jones C, Watson D, Fone K.2011 Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol* 164(4):1162–94.
56. Kraeuter AK, Loxton H, Lima BC, Rudd D, Sarnyai Z. 2015 Ketogenic diet reverses behavioral abnormalities in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Schizophr Res* 169(1–3):491.
57. Kraeuter AK, van den Buuse M, Sarnyai Z. 2018 Ketogenic diet prevents impaired prepulse inhibition of startle in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Schizophr Res* ; 206:244–250.
58. Tregellas JR, Smucny J, Legget KT, Stevens KE. 2015 Effects of a ketogenic diet on auditory gating in DBA/2 mice: a proof-of-concept study. *Schizophr Res*; 169:351–354.
59. Sarnyai Z, Jashar C, Olivier B.2015 Modeling combined schizophrenia-related behavioral and metabolic phenotypes in rodents. *Behav Brain Res* ; 276:130–142.
60. Olivier B, Leahy C, Mullen T, et al. 2001 The DBA/2J strain and prepulse inhibition of startle: a model system to test antipsychotics? *Psychopharmacology (Berl)*; 156:284–290.
61. Pacheco A, Easterling W, Pryer M.1965 A pilot study of the ketogenic diet in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 121(11):1110–1.
62. Kraft BD, Westman EC.2009 Schizophrenia, gluten, and low-carbohydrate, ketogenic diets: a case report and review of the literature. *Nutr Metab (Lond)* ; 6:10.
63. Gilbert-Jaramillo J, Vargas-Pico D, Espinosa-Mendoza T, et al. 2018 The effects of the ketogenic diet on psychiatric symptomatology, weight and metabolic dysfunction in schizophrenia patients. *Clin Nutr Metab.* 1(1): 1-5
64. Palmer CM.2017 Ketogenic diet in the treatment of schizoaffective disorder: two case studies. *Schizophr Res* ; 189:208–209.

65. Palmer CM, Gilbert-Jaramillo J, Westman EC. 2019 The ketogenic diet and remission of psychotic symptoms in schizophrenia: two case studies. *Schizophr Res*; 208:439–440.
66. Yudkoff M, Daikhin, Horyn O, Nissim I, Nissim I. 2008 Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA, *Epilepsia*. 8(8):73-5.
67. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. 2005 Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia, *N Engl J Med*; .22;353(12):1209-23
68. von Geijer L, Ekelund M,. 2015 Ketoacidosis associated with low-carbohydrate diet in a non-diabetic lactating woman: a case report, *J Med Case Rep*;. 1;9:224