

Medisinske virkninger av høyfettkosthold

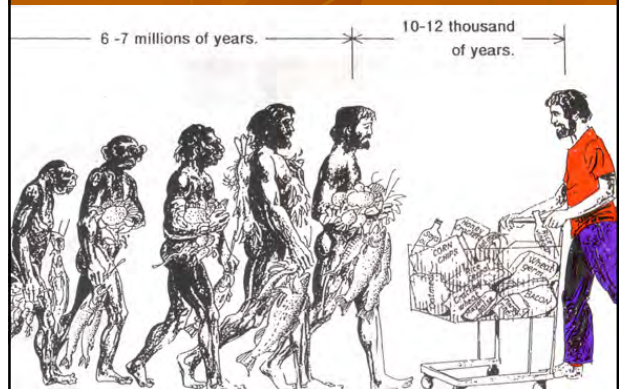


Konferanse om lavkarbokosthold

Arrangert av Lille Måne Forlag AS i samarbeid med 4M-klinikken, Foreningen KOS, Helsemagasinet VOF
Høyres Hus, Oslo, 14. november 2010

©Dr.philos. Dag Viljen Poleszynski 2010, ansvarlig redaktør VOF/leder av KOS

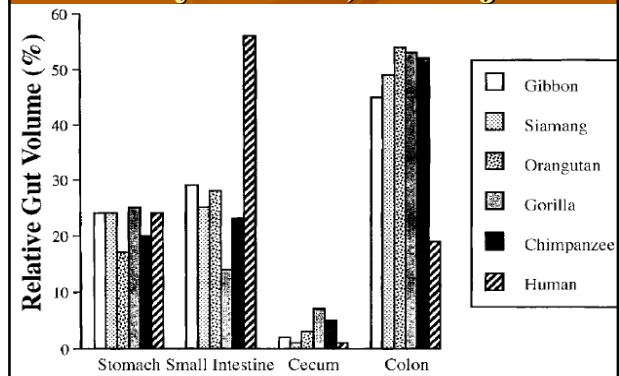
Menneskets lavkarbofortid



Fett økte hjernens volum

- ❖ Store aper spiser 87-99% plantekost av lav kvalitet
- ❖ Fiberrik kost krever kraftige kjever, en stor kropp (gorilla veier 160 kg ♂/93 kg ♀, orangutang 69kg ♂ /37 kg ♀) og et stort fordøyelsesapparat
- ❖ Jo større fordøyelsesapparat, desto mindre må hjernen bli
- ❖ Menneskehjernen bruker 23 % av total energi i hvile - nyfødte 87 %, ved fylte 5 år 44 %
- ❖ Hjernens utvikling krevde matvarer av høy kvalitet, dvs. kjøtt + tilpasset bruk planter (varmebehandling)
- ❖ Fordøyelsesapparatet begrenset hjernens muligheter – hjernens vekstmuligheter krevde mindre tarmvolum
- ❖ Milton K. The critical role played by animal source foods in human (Homo) evolution. J. Nutrition 2003;133: 3886S-98S

Liten tykktarm, stor hjerne



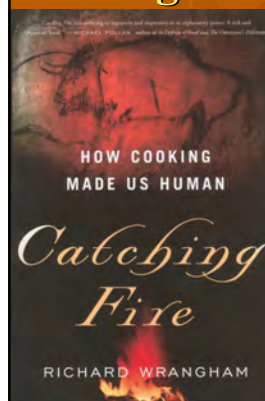
Milton K. The critical role played by animal source foods in human (Homo) evolution. J Nutrition 2003; 133: 3886S-92S

Jegere og sankere tenker rasjonelt



- ❖ Overlevesstrategi: Mest mulig energi fra byttedyr i forhold til muskelenergien som kreves for jakt og sanking
- ❖ Logisk jaktstrategi: først drepe store og så mindre byttedyr; ved dårlig jakt sankes energirikere planter (avokado), honning
- ❖ Animalsk mat framfor plantekost gir større energiutbytte og høyere matkvalitet (protein, fett, vitaminer, mineraler)
- ❖ De **feiteste** delene av dyra spises først (indrefilet kastes)

Koking/steking et framskritt



- ❖ Letter å tygge og fordøye mat
- ❖ Mindre volum, bedre smak, mer energi, bedre opptak av næringsstoffer
- ❖ Varme dreper mikroorganismer
- ❖ Naturlig utvalg favoriserte mindre tarmar, munn og lepper, mindre tyggemusklene osv.
- ❖ Hjernens volum kunne øke
- ❖ Varmebehandling av maten – avgjørende for skillet mellom aper og Homo?

Ketonlegemer for bedre "fitness"

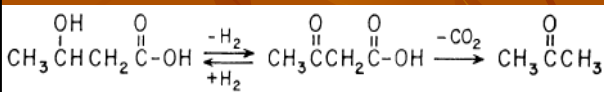
- ❖ Ketose viktig for forfedrenes overlevelse fordi det ga energisubstrater til vår store hjerne i perioder da vi inntok lite glukose (10-20 g/d under istidene?)
- ❖ Ketonener sparer muskelprotein til glukoneogenese
- ❖ Ketonener gir per enhet oksygen mer ATP til hjernen, til rottehjerner og spermier
- ❖ Ketonener ga mindre celledød i to modeller av hhv. Alzheimers og Parkinsons sykdom
- ❖ Ketonener kan potensielt motvirke en rekke nevrologiske lidelser, genetiske eller ervervede
- ❖ Klinisk kan D-β-OH-butytrat økes til 2-5 mmol/L vha tilført 100-150 g/dag av syntetiske estere *per os*

Evolusjonær tilpasning til ketoner

- ❖ Seleksjonspress førte til at menneskets forgjengere i løpet av evolusjonen ventet seg til å bruke ketonlegemer som substrat for hjernen og andre vev
- ❖ Mild ketose var *normaltilstanden* før mennesket begynte å dyrke korn for 10.000 år siden
- ❖ Ketonener anses som "superbrensel" fordi kroppen lager ATP mer effektivt fra ketoner enn fra både glukose og fettsyrer
- ❖ Uten tilpasningen til bruk av ketoner som energisubstrat kunne mennesket neppe utviklet en like stor hjerne
- ❖ Glukose (sukker) er *ikke* hjernens beste brensel!

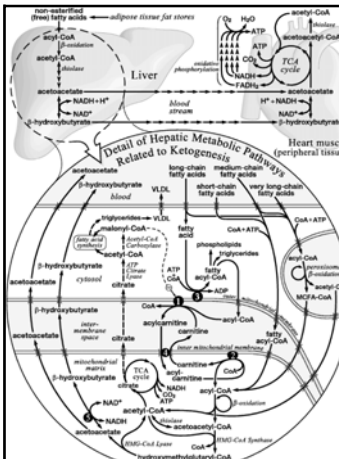
Hva er ketoner/ketonlegemer?

- ❖ Organiske syrer dannes i leveren fra fettsyrer: D-β-OH-butytrat (smørsyre), acetacetat (eddiksyre) og aceton ("neglelakkfjerner").
- ❖ "Smørsyre" og acetteddiksyre brukes av hjernen og nyrene, mens aceton skilles ut via lungene.



β-OH-butytrat Acetteddiksyre Aceton

Beta-hydroksibutytrat og acetteddiksyre står i likevekt med hverandre, avhengig av forholdet mellom NADH og NAD+. Fra eddiksyre fjernes langsomt og irreversibelt CO₂ slik at det dannes aceton, som skilles ut via huden, lungene og urin.



Leveren danner ketoner fra fettsyrer og skiller dem ut i blodet. Ketoner brukes av en rekke organer og vev.

VanTallie TB, Nufert TH. Ketones. Nutrition Reviews 2003; 61: 327-41.

Ketonener fra lever til andre vev

Figure 1. Hepatic formation and peripheral utilization of ketone bodies. Mobilization of non-esterified fatty acids (NEFA) from adipose tissue fat stores by the activation of hormone-sensitive lipase is an initial step that provides ample substrate for the hepatic production of ketone bodies (β-hydroxybutyrate and acetoacetate). Once fatty acids enter the hepatocyte from the blood circulation, they are activated to CoA esters by the family of membrane-bound fatty acyl-CoA synthetases. The action of one of these synthetases (long-chain acyl CoA synthetase) is identified as (3). After CoA esterification, the metabolic paths diverge based on the fatty acid (acyl) chain length. Short- and medium-chain acyl-CoAs readily cross the outer and inner mitochondrial membranes and undergo β-oxidation into acetyl-CoA and acetoacetate (the terminal 4-carbon fragment). Long-chain acyl-CoAs readily cross the outer mitochondrial membrane, after which they must be converted to long-chain acylcarnitine by membrane-bound carnitine palmitoyltransferase I, or CPT-1 (1), for subsequent transport across the inner mitochondrial membrane. The inner membrane-bound enzyme, carnitine acylcarnitine transferase (4), exchanges one long-chain acyl-CoA from the intermembrane space with one free (unacylated) carnitine from the matrix, thereby permitting carnitine's return to the intermembrane space. The inner membrane-bound enzyme carnitine palmitoyltransferase II, or CPT-II (2), converts the fatty acid back into its CoA ester for subsequent β-oxidation, freeing carnitine for recycling. Very long-chain acyl-CoAs and unsaturated fatty acids of various lengths are transported into peroxisomes, along with long- and medium-chain acyl-CoAs, for chain-length reduction via β-oxidation. Unlike mitochondrial β-oxidation, peroxisomal β-oxidation does not proceed to completion. This results in peroxisomal export of medium-chain acyl and acylcarnitine compounds to the mitochondria for further oxidation. Mitochondrial β-oxidation produces acetyl-CoA, which enters the TCA cycle for further oxidation to produce ATP. Ketogenesis occurs when hepatic energy requirements are met allowing excess acetyl-CoA to be acted upon by thiolase, which condenses two acetyl-CoAs to form acetoacetyl-CoA. Hydroxymethylglutaryl-CoA synthase (HMG-CoA synthase) condenses acetoacetyl-CoA with acetyl-CoA to form hydroxymethylglutaryl-CoA, which is then dissociated into acetoacetyl-CoA and acetyl-CoA by hydroxymethylglutaryl-CoA lyase (HMG-CoA lyase). The action of the enzyme β-hydroxybutyrate dehydrogenase (5) reduces much of the acetoacetyl-CoA to β-hydroxybutyrate using NADH as a reductant. Both acetoacetyl-CoA and β-hydroxybutyrate are transported back through the mitochondrial membranes for export into the blood circulation. The pathway of lipogenesis, illustrated by dashed lines, becomes activated in the fed state and results in the synthesis of fatty acids and their esterification into triacylglycerol (triglycerides). The first committed intermediary in fatty acid synthesis is malonyl-CoA, which inhibits CPT-1 (enzyme 1). This inhibition is illustrated as a thin dashed line pointing to CPT-1. Inhibition of CPT-1 prevents mitochondrial uptake of fatty acyl-CoA (and its subsequent β-oxidation), and thereby blocks ketogenesis. In the fed (non-ketotic) state, triglyceride is exported from the liver as very low-density lipoprotein (VLDL).

Resultater fra museforsøk: Ketoner motvirker Parkinsons

Kim Tietu,¹ Celine Perier,¹ Casper Caspersen,² Peter Teismann,¹ Du-Chu Wu,¹ Shi-Du Yan,^{2,3} Ali Naini,¹ Miquel Vila,¹ Vernice Jackson-Lewis,¹ Ravichandran Ramasamy,² and Serge Przedborski^{1,3,4}

Parkinson disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by a loss of the nigrostriatal dopaminergic neurons accompanied by a deficit in mitochondrial respiration. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) is a neurotoxin that causes dopaminergic neurodegeneration and a mitochondrial deficit reminiscent of PD. Here we show that the infusion of the ketone body D-β-hydroxybutyrate (DβHB) in mice confers partial protection against dopaminergic neurodegeneration and motor deficits induced by MPTP. These effects appear to be mediated by a complex II-dependent mechanism that leads to improved mitochondrial respiration and ATP production. Because of the safety record of ketone bodies in the treatment of epilepsy and their ability to penetrate the blood-brain barrier, DβHB may be a novel neuroprotective therapy for PD.

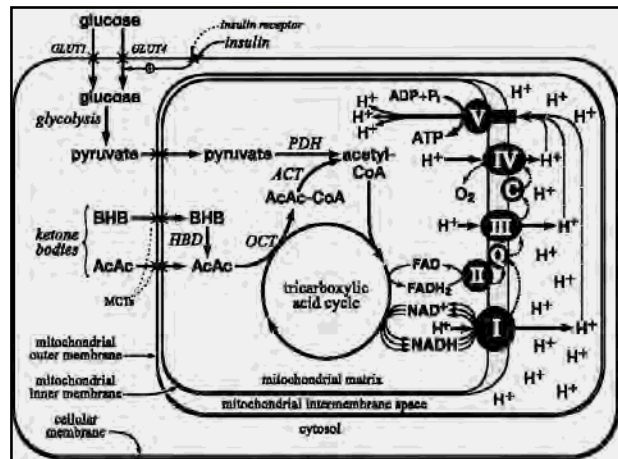
J. Clin. Invest. 112:892-901 (2003). doi:10.1172/JCI200318797

Ketoner i blod: normalt, ved diabetes og etter faste (fedme)

Table 1. Postabsorptive Plasma Concentrations of Acetoacetate (AcAc) and β -Hydroxybutyrate (BHB) and Rates of Ketone Release and Removal, Together with Rate Coefficients for Ketone Removal (mean \pm SD) in Normal, Diabetic, and Normally Fed and Subsequently Food-deprived Severely Obese Subjects

Diagnosis	Metabolic State	AcAc (mM/L)	BHB (mM/L)	Ketone Release Rate ($\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	Ketone Removal Rate ($\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	Rate Coefficient for Ketone Removal ^a (min^{-1})
Normal (n = 11)	Postabsorptive	0.05 \pm 0.02	0.07 \pm 0.04	81 \pm 66	110.7 \pm 105.9	0.168 \pm 0.169
Diabetic ^b (n = 6)	Postabsorptive	0.67 \pm 0.75	1.79 \pm 2.63	208 \pm 118	218.8 \pm 87.4	0.055 \pm 0.040
Obese ^c (n = 10)	Postabsorptive	0.15 \pm 0.06	0.27 \pm 0.12	171 \pm 70	210.1 \pm 93.2	0.066 \pm 0.040
	Food-deprived 1-2 weeks ^d	1.04 \pm 0.26	5.97 \pm 1.13	569 \pm 286	567.3 \pm 256.2	0.027 \pm 0.019

^aFraction lost by oxidation and excretion.
^bRecently diagnosed, untreated patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
^cSubjects severely obese.
^dSubjects received 50 kcal and 1 multivitamin tablet/day.
 Data from Reference 18.



Figur 2 i VanItallie og Nufert 2003 viser ATP dannet i perifere vev fra ketoner og glukose. Insulinmangel hemmer opptak av glukose, men ikke av ketoner!

Figure 2. Production of ATP (adenosine triphosphate) in extrahepatic tissues arising from use of ketones and glucose. Glucose is regulated by a family of GLUT transporter proteins. GLUT4 transporters, found in most body tissues, are mediated by insulin. GLUT1 transporters, common in tissues such as brain and erythrocytes, allow glucose uptake without insulin mediation. By contrast uptake of ketone bodies (shown as BHB and AcAc) occurs via the family of monocarboxylate transporters (MCTs), which are not insulin mediated. MCT proteins enable ketones to pass readily through the blood-brain barrier. Many types of peripheral cells including brain cells, not only use glucose, but also use ketones to produce acetyl-CoA. Glucose utilization depends on glycolytic enzymes (not shown), which produce pyruvate. Pyruvate, in turn, enters the mitochondrion and is converted to acetyl-CoA by the pyruvate dehydrogenase multienzyme complex (PDH). Ketone substrates enter the mitochondrion in the form of (1) acetoacetate (AcAc) and (2) β -hydroxybutyrate (BHB), which is readily converted to acetoacetate by β -hydroxybutyrate dehydrogenase (HBD). Two enzymes principally control ketolysis. First, 3-oxoacid-CoA transferase (OCT) adds coenzyme-A to AcAc, which is then split into two molecules of acetyl-CoA by acetoacetyl-CoA thiolase (ACT). Acetyl-CoA undergoes oxidative degradation in the TCA cycle to reduce the electron carriers NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) and FAD (flavin adenine dinucleotide) to NADH and FADH₂, respectively. Acetyl-CoA is also used for lipid or steroid synthesis (not shown). NADH and FADH₂ donate electrons to the protein complexes I, III, and IV to pump protons (shown as H⁺) out of the matrix and into the intermembrane space which generates a proton motive force (pmf) between the intermembrane space and the matrix. The pmf provides the energy to drive protons back through complex V (ATP synthase) to produce ATP from ADP (adenosine diphosphate) and inorganic phosphate (P_i).

Ketoner øker hjertets effektivitet like mye som insulin (rotter)

Table 2. Insulin and Ketone Effects on Cardiac Efficiency, Acetyl-CoA Production, [NADH]/[NAD⁺] Ratio, and Free Energy of ATP Hydrolysis (ΔG_{ATP}) in the Perfused Rat Heart

Substrates Added to Perfusate	Acetyl CoA ^a	[NADH]/[NAD ⁺] ^b (mitochondrial)	ΔG of ATP Hydrolysis ^c (cytosolic) kJ/mol	Cardiac Efficiency ^d (%)	Cardiac Efficiency ^e (% relative to glucose)
Glucose	1	0.05	-56.2	10.5	100
Glucose + Insulin	9	0.22 ^f	-58.9 ^f	13.4 ^f	~128
Glucose + Ketones	15	0.62 ^f	-57.6 ^f	13.0 ^f	~124
Glucose + Insulin + Ketones	18	0.43 ^f	-58.9 ^f	14.3 ^f	~136

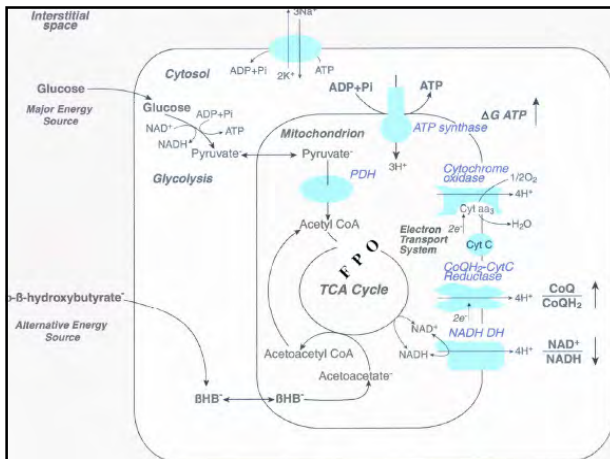
^aData of Sato K et al.¹⁸ and ^bKashiwaya et al.^{17,19}
^cNumbers represent multiples of that measured with perfusate containing only glucose.
^dExpressed by Kashiwaya et al.^{17,19} as [NAD⁺]/[NADH].
^eIndicates a significant difference ($P < 0.05$) from perfusate containing 10 mmol/L glucose; ketones added at 4 mM/L. D- β -hydroxybutyrate + 1 mM/L acetoacetate.

Terapeutisk potensial med ketoner

- ❖ Eksperiment med rotteceller og humane kulturer med nerveceller: En human nervecellekultur simulerte en modell av Alzheimers, en annen Parkinsons sykdom.
- ❖ D- β -OH-butyrat var en mer effektiv energikilde for hjernen og reduserte antallet døde celler.
- ❖ En rekke genetiske og miljøbetingede nevrologiske tilstander kan trolig lindres med ketonlegemer.
- ❖ Særlig lovende: Behandling av epilepsi som ikke lar seg behandle medikamentelt og skader hvor hjernen får for lite oksygen (hypoksi).
- ✓ Veech RL, Chance B mfl. Ketone bodies, potential therapeutic uses. IUMBMB Life 2001; 51: 241-7.

Mitokondriens biokjemi med ketoner

- ❖ Ketoner gitt i tillegg til glukose endrer mitokondriens stoffskifte drastisk ved at det øker hydrolysen av ATP og den metabolske effektiviteten
- ❖ Forholdet NADH : NAD⁺ og CoQ₁₀ : CoQH₂ øker, og derfor øker energipotensialet i reaksjonene med NADH dehydrogenase
- ❖ Akutt tilsvarende virkningene av ketoner virkningene til insulin i insulinfølsomt vev. Dette er særlig viktig i hjernen, som pga. blod-hjerne-barrieren flere steder mangler insulin.
- ❖ Ketoner er særlig viktige ved epilepsi: De øker forskjellen i ladde partikler (ioner) utenfor og inni cellene og fører til hyperpolarisering av celledemembraner.
- ❖ Mer ATP dannes i hjertemusklene fra ketoner enn fra glukose



Overlev sult på ketoner!

- ❖ Hjernen bruker 20 % av kroppens energi i hvile
- ❖ Hvordan overlevde jegere periodisk sult i fortidsmiljøet?
- ❖ George F. Cahill jr. viste på 1960-tallet at 75 prosent av hjernens energibehov kunne dekkes av ketoner (mest β -OH-butyrate).
- ❖ En mann på 70 kg overlever 2-3 måneder uten mat *fordi* ketonlegemer kan erstatte glukose i hjernen. Leveren må da ikke omdanne glykogene aminosyrer til glukose (48-56% av aminosyrene i de fleste proteiner).
- ❖ Hjernen trenger bare *litt* glukose!
- ✓ Cahill GF, Veech RL. Ketoacids? Good medicine? Trans Am Clin Climatol Assoc. 2003; 114:149-61

Ketoner – livredder og hjerneføde

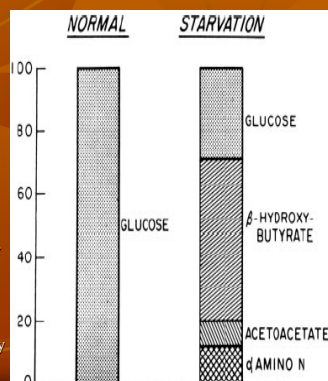
- ❖ Når D- β -OH-butyrate erstatte glukose i hjernen, *reduseres* behovet for å danne glukose i leveren (og nyrene). Dermed spares muskelvev ved at glykogene aminosyrer ikke trengs.
- ❖ Studier viser at D- β -OH-butyrate er "superbrensel" som lager ATP *mer effektivt* enn fra glukose eller fettsyrer.
- ❖ Rottehjerner som gis ketoner, trekker seg sammen bedre enn om de får glukose og får redusert oksygenbehov
- ❖ Nervesceller i vevskulturer beskyttes bedre mot giftstoffer som dannes ved Alzheimers og Parkinsons
- ❖ Modell med rotter viste lavere dødelighet av lungeceller utsatt for blodningssjokk; mus levde lengre uten oksygen.

Ketoner – hjernens "superbrensel"

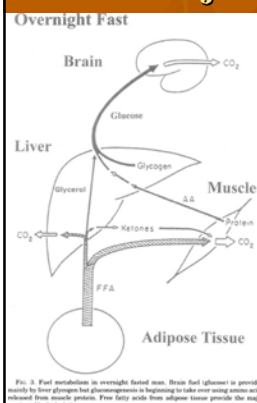
- ❖ Mange lærebøker hevder at hjernen trenger 125-150 g glukose/dag. Sukkerholdige matvarer og Cola under eksamen for å sikre hjernen glukose er ugunstig fordi det gir store svingninger i blodsukkeret. Hvis blodsukkeret blir høyt eller raskt synker til lavere enn fastenivå, fungerer hjernen dårlig.
- ❖ Jan Kwaśniewski anbefaler mye fett og lite karbohydrat. Et slikt kosthold gjør at fettsyrer omdannes til ketonlegemer, som brukes av en rekke vev. Han har i årtier hevdet at ketonlegemer er best for hjernen.
- ❖ For ca. 50 år siden viste amerikanske forskere at hjernen under faste kan erstatte glukose med ketonlegemer. En normalt fungerende hjerne trenger ca. 30 gram glukose per døgn.
- ❖ Det har vært kjent i over 70 år at ketogen diett effektivt motvirker epilepsi (Mat&Helse 3/2005).

Hjernen trenger *litt* sukker

- ❖ Vanlig oppfatning: Hjernen bruker 125-150 g glukose/døgn
- ❖ Ved faste/fettrik ernæring er 30-40 g glukose/døgn nok
- ❖ 2/3 av hjernens energibehov dekkes av ketonlegemer
- ✓ Owen OE. Ketone bodies as fuel for the brain during starvation. Biochemistry and Molecular Biology Education 2005; 33: 246-51

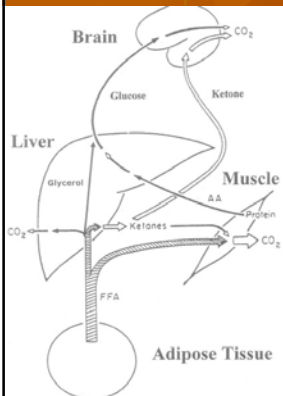


"Normalhjernen" bruker glukose



- ❖ På høykarbokosthold bruker hjernen glukose for å danne ATP
- ❖ Under søvn og/eller faste brytes først ned glykogen til glukose
- ❖ Ved tomme leverdepoter må muskelprotein brukes for å skaffe nok glukose
- ❖ Fettvev sender fettsyrer til hvilende muskler for å danne ATP

Hjernen fungerer bedre med ketoner



- ❖ Energistoffskiftet ved langvarig faste og/eller høyfettkosthold
- ❖ Hjernen bruker mest ketoner og sparer derfor muskelprotein
- ❖ Mennesket overlevde pga. tilpasning til fett
- ❖ Fettrik mat må følgelig være gunstig fysisk og psykisk

Produksjon av ketonlegemer

- ❖ Hos pattedyr kobles fettsyrer til CoA i cellevæsken og danner fettsyre-S-CoA, som koblet til l-karnitin fraktes inn i mitokondriene.
- ❖ CoA består av pantotensyre, ribose, to ringformede nitrogenforbindelser kalt adenin og en svovelgruppe (SH) som kan binde til seg fettsyrer.
- ❖ Inne i mitokondriene brytes fettsyrer ned til tokarbonforbindelser som kobles til CoA og danner acetyl-CoA.
- ❖ Tokarbonforbindelser avgis til oksalacetat i Krebs-syklus og danner sitronsyre.
- ❖ CO₂ spaltes av i flere trinn mens elektroner avgis til elektrontransportkjeden og danner ATP og H₂O.

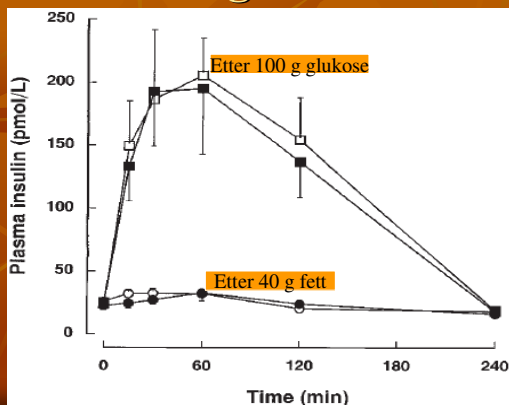
Ketoner - nyttige for mange celler

- ❖ Acetyl-CoA kan brukes til å lage ketoner i leveren. Et enzym forbinder to og to acetyl-CoA til acetacetat og D-β-OH-butyrat. Disse fraktes via blodet til andre vev, hvor ketonene bygges om til acetyl-CoA. Tokarbonolekylene inngår i Krebs-syklus, oksideres til CO₂ og H₂O og danner ATP
- ❖ Ved diabetes kan ketonnivået bli ufysiologisk høyt (lav pH) ved at fettsyrer forbrennes og ikke glukose
- ❖ Faste/høyfettkosthold fører til ufarlig, mild ketose
- ❖ Høyfettkosthold og faste fører til effektiv bruk av ketonlegemer til å danne ATP i ulike vev!

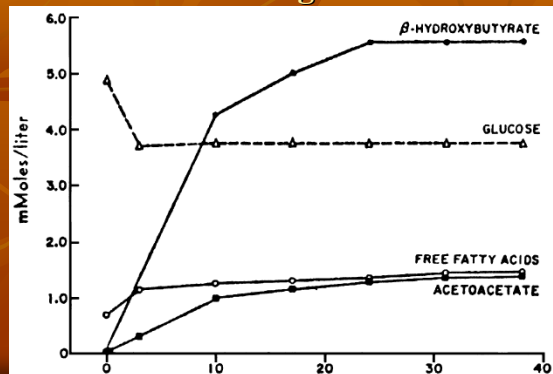
Ulike virkninger av fett og sukker

- ❖ 12 friske menn fikk kveldsmåltid med varierende mengde fett (62 eller 16 E%) og karbohydrat (31 eller 76 E%)
- ❖ Til frokost fikk de enten 100 g glukose (GBT) eller 40 g fett (FBT), og blodparametre målt i 4-6 timer
- ❖ Konklusjon: En fettrik aftensmat ga litt høyere blodsukker på GBT morgenen etter, men lavere TG, insulinsvar og litt høyere FFS.
- ❖ Fett (FBT) øker ikke insulinnivået, slik glukose gjør
- ❖ Svarte markeringer = etter høfyfettmåltid; åpne markeringer = etter karbohydratrikt måltid.

Insulin etter glukose eller fett



Blodglukose, fettsyrer og ketonlegemer under 40 dagers faste



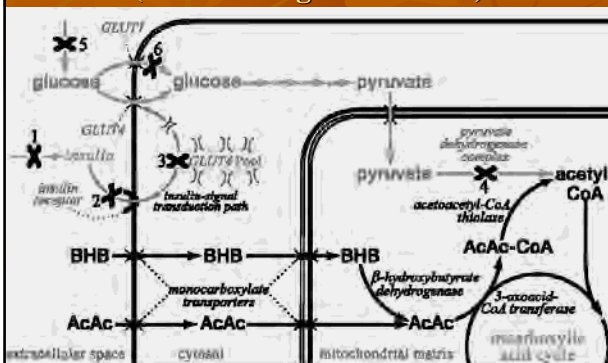
Energireservene til en vanlig mann på 70 kg varer ~ 68 dager

Energikilde	Vekt (kg)	Energi (kcal)	Overlevelse
Fettvev (TAG)	12	110.000	55 dager
Muskelprotein	6	24.000	12 dager
Muskelglykogen	0,4	1.600	18 timer
Leverglykogen	0,1	400	5 timer
Glukose (plasma)	0,014	56	40 min.
Total energi		136.056	68 dager

Ketoner mot nervesykdommer

- ❖ Ketoner fungerer som "superbrensel": forsøk med rottehjerter viste øktevne til å trekke seg sammen og redusert oksygenbehov, sammenliknet med fettsyrer eller glukose.
- ❖ Ketoner beskytter nerveceller som i vevskulturer utsettes for giftstoffer som forbindes med Alzheimers eller Parkinsons sykdom.
- ❖ Rottmodeller har vist redusert død av lungeceller som ble utsatt for blødningssjokk.
- ❖ I et forsøk levde mus som ble tilført lite oksygen (hypoksi), lenger på ketoner enn glukose/fettsyrer.

Hvordan ketoner motvirker epilepsi (VanItallie og Nufert 2003)



Hvorfor dannes mindre acetyl koenzym A fra pyruvat og forløpere?

- 1) Insulinmangel
- 2) Abnorme insulinreseptorer
- 3) Redusert glukosetransport pga. færre GLUT4-transportører assosiert med insulinresistens
- 4) Mangel på eller funksjonsfeil i pyruvat dehydrogenasekompleks (PDH)
- 5) For lite glukose ved cellemembranen
- 6) GLUT1-mutasjoner

Terapeutiske virkninger av ketoner

- ❖ Oppdaget i urin fra diabetikere ca. 1850
- ❖ Før 1900: ketoner i urinen = abnorme, uønskede restprodukter etter ufullstendig fettforbrenning
- ❖ Etter 1900: Ketoner er normale metabolitter som dannes i leveren
- ❖ 1920-tallet: Høyfettdiett (hyperketogen) effektivt mot epilepsi hos barn
- ❖ 1967: Ketoner kan erstatte glukose som hjernens viktigste brensel under hyperketonemi eller faste
- ❖ 1990-tallet: Diettindusert hyperketonemi terapeutisk effektivt ved flere sjeldne, genetiske sykdommer i nervevev
- ❖ Terapeutisk potensial ved Alzheimers, Parkinsons, MS, ALS og andre nevrologiske tilstander

Ketoner = superbrensel

- ❖ 50 års forskning på faste og bruk av glukose, fettsyrer og ketoner i ulike celler og vev viser at skal vi prestere maksimalt intellektuelt og fysisk, bør hjernen og andre vev som kan bruke ketonlegemer, alltid har tilgang på dette "superbrenset".
- ❖ Optimalt inntak av glukose er for de fleste ca. 50-70 g/d.
- ❖ Vi får nok ketoner ved å spise mye fett!

Er kreft en stoffskiftesykdom?

- Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *N&M* 2010; 7:7.

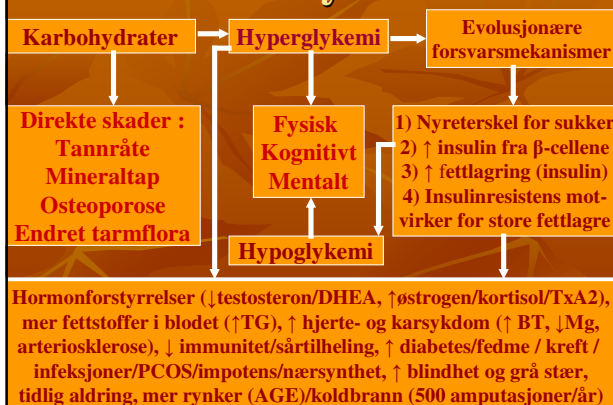
Abstract

Emerging evidence indicates that impaired cellular energy metabolism is the defining characteristic of nearly all cancers regardless of cellular or tissue origin. In contrast to normal cells, which derive most of their usable energy from oxidative phosphorylation, most cancer cells become heavily dependent on substrate level phosphorylation to meet energy demands. Evidence is reviewed supporting a general hypothesis that genomic instability and essentially all hallmarks of cancer, including aerobic glycolysis (Warburg effect), can be linked to impaired mitochondrial function and energy metabolism. A view of cancer as primarily a metabolic disease will impact approaches to cancer management and prevention.

Lavkarbo/ketogen diett mot kreft

- ❖ Seyfried TN mfl. Targeting energy metabolism in brain cancer with calorically restricted ketogenic diets. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl. 8): 114-6.
- ❖ Zhou W mfl. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutrition & Metabolism* 2007; 4:5.
- ❖ Zuccoli G mfl. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case report. *Nutrition & Metabolism* 2010; 7:33.
- ❖ Shelton LM mfl. Calorie restriction as an anti-invasive therapy for malignant brain cancer in the VM mouse. *ASN Neuro* 2010; 2(3)

Sukker/karbohydrater tar liv



Utvalgt litteratur

- ✓ Cahill GF, Veech RL. Ketoacids? Good medicine? *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2003; 114: 149-61.
- ✓ Felig P mfl. Utilization of metabolic fuels in obese subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 1968; 21: 1429-38.
- ✓ Lehninger AL. *Principles of biochemistry.* NY: Worth Publishers, Inc., 1982.
- ✓ Owen OE mfl. Brain metabolism during starvation. *Clinical Research* 1966; 14: 351.
- ✓ Owen OE mfl. Brain metabolism during fasting. *Journal of Clinical Investigation* 1967; 46: 1589-95.
- ✓ VanItallie TB, Nufert TH. Ketones: Metabolism's ugly duckling. *Nutrition Reviews* 2003; 61: 327-41.
- ✓ Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, Lardy, HA, Cahill GF. Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUMBMB Life* 2001; 51: 241-7.