Albanian-American Development Foundation

UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE

CleanScore

Universiteti I Mjekësisë, Tiranë

Fakulteti i Mjekësisë

Departamenti i Biokimisë

KONKURS MBI PUNËT KËRKIMORE

JSTOR

FUSHA E APLIKIMIT: Nutricion dhe Dietologji

"Efektet në organizëm të dietës ketogjenike me shumë pak karbohidrate"

Punoi: Sara Gjevori

Mjekësi e përgjithshme, Viti I pestë 2021-2022

Tiranë 2021

Hyrje

Komplikimet kardiovaskulare të obezitetit kanë rritur interesin tek ndërhyrja me dietë për të ulur peshën, duke përfshirë këtu dietat që janë me pak karbohidrate dhe të pasura në yndyrna ose proteina.[1] Një dietë që po fiton shume terren kohët e fundit është edhe dieta ketogjenike.

Dieta ketogjenike bazohet në strategjinë e konsumit minimal të karbohidrateve dhe rritjen e konsumit të yndyrave.[2] Energjia e trupit furnizohet nga trupat ketonike dhe jo nga glukoza në gjak. Kjo dietë përdoret për qëllime terapeutike, duke përfshirë këtu diabetin dhe obezitetin apo dhe duke ulur mundësinë e konvulsioneve tek ata që vuajnë me epilepsi.

Ketogjeneza gjen aplikime në disa fusha si trajtimi I gjendjeve neurologjike si tek femijët edhe tek adultët, në gjinekologji, në sindromën metabolike dhe së fundmi ka zgjuar interes edhe në fushën onkologjike. Për më tepër, dieta ketogjenike është konsideruar e vetmja terapi në çrregullimet metabolike të tilla si sindroma e deficencës së proteinës transportuese të glukozës (GLUT-1), çrregullime te kompleksit mitokondrial (C1MDs) dhe deficenca e priuvat dehidrogjenazës.[3]

Qëllimi I procesit të ketogjenezës është të induktojë prodhimin e ketoneve në mëlçi përmes beta-oksidimit të acideve të lira yndyrore, por pa e përjashtuar trupin nga kaloritë e nevojshme për të mbështetur rritjen dhe zhvillimin.
Megjithatë, opinioni I përgjithshëm dhe ai shkencor mbetet I ndarë për efektet reale të kësaj diete. Duhet ruajtur nje balancë mes efekteve pozitive dhe atyre më pak pozitive të kësaj diete. Vetëm duke bërë një përcaktim paraprak të gjendjes së pacientit dhe qëllimit për të cilin po ndërmerret kjo dietë, mund të arrihen rezultatet e dëshiruara.

Zhvillimi

Dieta ketogjenike është përdorur në fillim të viteve 1920 për të trajtuar epilepsinë pediatrike.[4] Në fillim pacienti vendoset në një regjim fillestar me deprivim nga ushqimi dhe pasohet nga një dietë që konsiston në 80% te kalorive nga yndyrnat dhe vetëm 20% të kalorive vijnë nga proteinat dhe karbohidratet. Në fillim të viteve 1940 kur dhe u zhvilluan medikamentet për trajtimin e epilepsisë, dieta ketogjenike është përdorur edhe më pak për shkak të efekteve anësore potenciale që mund të rezultonin nga përmbajtja e lartë me yndyrna e kësaj diete. Sipas udhëzimeve të botuara në British Medical Journal, fëmijët me epilepsi tek të cilët krizat nuk kanë patur një përgjigje të mirë ndaj defibrilatorit të automatizuar ekstern (AED) referohen tek specialisti terciar për t'u konsideruar dieta ketogjenike (Nunes, 2012).[5]

Efektet metabolike

Karbohidratet janë burimi parësor I energjisë për indet. Kur trupit I mungojnë karbohidratet, atëherë edhe sekretimi I insulinës ulet duke bërë që trupi të vendoset në gjendje katabolike. Kështu, një dietë me shumë pak karbohidrate, si dieta ketogjenike mbart efekte metabolike. Insulina serike ulet nga eleminimi I karbohidrateve dhe për rrjedhojë ndodh lipoliza në indin adipoz dhe proteliza në muskujt skeletik. Acidet yndyrore që vijnë nga lipoliza, oksidohen në

mëlçi ku prodhimi I acetil-CoA indukton ketgjenezën.[4] Gliceroli nga lipoliza përdoret për të gjeneruar glukozë nga glukoneogjeneza. Ndërsa aminoacidet e cliruara nga muskujt përdoren për të prodhuar glukozë ose trupa ketogjenik bazuar në natyrën e tyre glukogjenike ose ketogjenike.[6] Glukoza dhe trupat ketonike të sintetizuar shpërndahen në qarkullim dhe rrjedhimisht përdoren nga sistemi nervor qendror, veshka, zemra dhe organe të tjera. Funksioni I organeve mund të alterohet nga këto ndryshime metabolike mëqenëse ketoza ndikon në eksitabilitetin nervor. Veshka detyrohet të eskretojë azot, ujë dhe kalçium. Kështu ndikon në densitetin kockor. Rritja e përqëndrimit serik të acideve yndyrore jo të esterifikuara rrit mundësine për zhvillimin e riskut kardiovaskular, rezistencë insulinike dhe steatozë të mëlçisë.

Rënia në peshë

Në fakt, diskutimet në lidhje me përdorimin ose jo të këtyre dietave duket se e kanë ndarë opinionin e përgjithshëm, por edhe atë të studiuesve në dy panele. Nuk kanë qënë të pakta artikujt në favor apo kundër dietave me sasi shumë të limituar të karbohidrateve. Pikëpyetje në lidhje me rënien e peshës nga pacientet që përdorin dieta me shumë pak karbohidrate dhe të pasura në yndyrë kanë qënë subjekt të polemikave të forta dhe të vazhdueshme.[7] Megjithatë, studimet kanë raportuar që dieta ketogjenike me shumë pak karbohidrate dhe dieta mesdhetare janë superiore në uljen e peshës trupore krahasuar me dietat me pak yndyrë.[8] Aktualisht rënia në peshë është motivi kryesor që kjo dietë po përdoret gjerësisht ditët e sotme. Dieta ketogjenike gjithashtu ka efekt diuretik. Kështu, rënia fillestare në peshë I dedikohet fillimisht humbjes së ujit. Më pas shfaqen efektet reale në peshë.

Dislipidemia

Në një studim sistemik dhe meta-analizë me kërkim klinik të zhvilluar nga Santos et al., u analizuan nga një total I 23 individësh prej një popullate të randomizuar rreth 17 investigime klinike. Autorët dolën në përfundimin që dietat me pak karbohidrate kanë një efekt pozitiv në peshë, BMI, perimetri abdominal, presionin e gjakut, HDL-chol, trigliceridet, gliceminë, hemoglobinën A1c (HbA1c), insulinën dhe proteinën C reactive (2012 cit. në Santos,2020) .[9]

Në një studim tjetër meta-analize të zhvilluar nga Bueno et al., u ekzaminuan ne total 13 raste të randominizuara. Autorët raportuan një rezultat statistikisht të rëndësishëm në 6 muajt e parë, por në një periudhë prej 12-14 muajsh rëndësia e rezultateve ishte në rënie. Pjesëmarrësit që ndiqnin dietën ketogjenike me shumë pak karbohidrate kishin një rritje me rëndësi të LDL-chol krahasuar me ata që ndiqnin një dietë me pak kalori (2013 cit. në Bueno,2020).[9] Kjo rritje e LDL-chol mund të çojë në zhvillimin e aterosklerozës dhe rritje të riskut për sëmundje kardiovaksulare.

Sharman et al. ka indikuar që duke u ushqyer me një dietë ketogjenike ndikohen në mënyrë të favorshme biomarkerët për sëmundjet kardiovaskulare tek personat me peshë mesatare, duke treguar që kjo dietë ul triacilgliceridet serike dhe insulinën, ndërkohë që rritet acidi betahidroksibutirik pas një periudhe 6 javore.[10]

Mungesa e evidencave lidhur me implikimet afatgjatë kardiovaskulare indikon që dhënia e rekomandimit kundër ose në favor të dietës ketogjenike është një temë që hap debat. Nga ana

tjetër, shumë studime dëshmojnë një përmirësim të profilit lipidik lidhur me dietën ketogjenike, sepse rritet HDL-chol dhe ulen trigliceridet. Mirëpo, kjo dietë shoqërohet me rritje te LDL-chol dhe të kolesterolit total.

Sindroma e ovarit policistik

Është raportuar një impakt pozitiv I dietës ketogjenike në femrat me sindromën e ovarit policistik (PCOS). Femrat me PCOS kanë simptoma si menstruacione jo të rregullta, infertilitet, obezitet dhe efekte të tjera fenotipike si hiperandrogjenizmi që mund shprehet me hirsutizëm. PCOS është e lidhur me çrregullime metabolike dhe endokrinologjike të cilat përfshijnë rezistencën insulinike, hiperinsulineminë, diabetin tip 2, dislipidemitë dhe hiperandrogjenizmi. Trajtimi targeton përmirësimin e rezistencës insulinike, rënien në peshë, ulje e raportit të hormonit luteinizues (LH) dhe hormonit folikular stimulues (FSH) dhe ulje të androgjenëve. Një studim nga Mavropoulos et al., përfshiu dietën ketogjenike tek disa femra të moshës 18-45 vjeç të diagnostikuara me PCOS, me BMI (body mass index) më të madhe se 27kg/m^2 dhe pa sëmundje të tjera. Pjesëmarrëset mbajtën për një periudhë 6 mujore dietën ketogjenike në formë strikte me më pak se 20g karbohidrate në ditë. Pas 24 javësh, rezultatet e studimit treguan një rënie të konsiderueshme dhe të rëndësishme statistikisht të nivelit të insulinës serike (nga 23.5 ne 8.2), ulje të raportit LH me FSH (nga 2.23 ne 1.21) dhe rënie të testosteronit të lirë (nga 2.19 ne 1.70). Për më tepër, subjektet në studimin patën një ulje të rëndësishme të peshës dhe të BMI-së (2005 cit. në Mavropoulos, 2020). Pavarësisht rezultateve të favorshme të studimit, ka limitime në përgjithësimin e përfundimeve për shkak të numrit të vogël të popullatës në studim.[9]

Përdorimi në onkologji

Kalimi në ketogjenezë mendohet që luan një rol të rëndësishëm në suprimimin e rritjes tumorale, sepse shumë qeliza tumorale e kanë të pamundur të përdorin ketonet si një burim energjie. Kështu dieta ketogjenike mund të potencojë efektet antitumorale.[11] Për këtë, efektet metabolike të dietës ketogjenike kanë një rëndësi të veçantë në onkologji. Shumë sëmundje kancerogjene mund të përmbajnë defekte mitokondrale që I bën ato të varur nga fermentimi glikolitik, një rrugë inefikase e prodhimit të energjisë krahasuar me fosforilimin oksidativ.[12] Një dietë ketogjenike targeton këtë efekt, efekti Warburg, duke I bërë qelizat kanceroze ``të uritura``, pikërisht përmes zgjatjes së kohës mes vakteve dhe uljes së përqëndrimit të glukozës në gjak. Ndër të tjerë mekanizma që potencojnë efektin antitumral përmendet edhe ulja e sekretimit të insulinës, e cila njihet si një prej zhvilluesve të kancerit. Normalisht, nuk pritet që vetëm përmes uljes së përqëndrimit të glukozës në gjak dhe pranisë së elementeve të tjerë furnizues të energjisë si flutamina të mund të trajtohet kanceri. Megjithatë, kjo dietë mund të veprojë në mënyrë sinergjike me trajtimet e tjera si inhibitorët e fosfoinzitide-3-kinazë, apo të ndihmojë në parandalim.[12]

Sindroma metabolike

Sindroma metabolike është një ndër indikacionet e dietës ketogjenike. Kjo sindromë konsiderohet atëherë kur përmbushen disa kritere diagnostike si obeziteti, hipertensioni, triglideridemia e lartë dhe nivelet e ulura të HDL-së.[3] Rënia në peshë është linja e parë e mbrojtjes ndaj sindromës metabolike. Strategjitë për rënien në peshë jane fokusuar në dietat me

pak karbohidrate ose në dietat me pak yndyrna. Pavarësisht se të dyja këto tipe të dietave janë të njohura për rënien nga pesha, studime intervencionale me ulje të yndyrnave nuk kanë arritur rezultate pozitive afatgjata në peshë ose në kriteret e sindromës metabolike. Në kontrast, dieta me pak karbohidrate ka treguar një përmirësim të profilit lipidik, ulje të presionit të gjakut, glukozës plazmatike dhe adipozitetit visceral.[13]

Efektet në neurologji

Prej kohësh janë kërkuar alternativa të ndryshme të trajtimit të migrenës. Për më tepër, një dietë ketogjenike strikte me shumë pak karbohidrate dhe me shumë yndyrna është eksploruar për trajtimin e migrenës për dekada. Në një studim prospektive me 96 gra mbipeshë me migrenë, u zbulua që dieta ketogjenike ishte e lidhur me një ulje të frekuencës së krizave të migrenës.[14] Disa janë mekanizmat përmes së cilës ketogjenza ndikon në përmirësimin e migrenës.

Disa raportime kanë treguar që pacientët me Alzheimer, që kanë edhe rezistencë qendrore të insulinës, kanë shfaqur përmirësime klinike me këtë dietë ose edhe duke marrë ketonet në formë ekzogjene.[12]

Në fillimet e saj, dieta ketogjenike është përdorur për trajtimin e epilepsise pediatrike. Një ndër ketonet më të rëndësishme është beta-hidroksibutirati I cili lidhet me kontrollin e krizave të epilepsisë. Përqëndrimi në gjak I trupave ketonik, kryesisht beta-hidroksibutirati, ka qenë një ndër indikatorët e suksesit për klinikën e dietës ketogjenike.[4]

Efektet afatgjata

Komplianca afatgjatë është e ulët dhe kjo mund të jetë një çështje e rëndësishme për dietën ketogjenike. Edhe pse dieta ketogjenike është dukshëm superiore në induksionin e uljes së peshës tek personat e shëndetshëm, por me obezitet. Rënia në peshë është e shpejtë, intense dhe zgjat për të paktën 2 vite.[15] Megjithatë, kuptimi I impaktit klinik, sigurisë, tolerancës, efikasitetit, kohëzgjatjes së trajtimit dhe prognoza pas ndalimit te dietës është e vështirë dhe kërkon studime të tjera për të kuptuar më në thellësi mekanizmat specifike.

Studimet afatgjata tek kafshët sygjerojnë që pesha trupore, diabeti, acidet yndyrore jo të esterifikuara plazmatike dhe sekretimi I insulinës rriten në subjektet me vetëm 20% të energjisë nga karbohidratet. Gjithashtu, në eksperimetet afatgjatë me lepujt është treguar që dieta me shumë pak karbohidrate indukton prodhimin e trigliceridëve dhe steatozën e mëlcisë pa ndryshime në kolesterolin apo glukozën plazmatike.[6]

Kundërindikacione

Personat që vuajnë nga diabeti dhe që marrin insulinë ose hipoglicemiantë vuajnë nga një hipoglicemi e rëndë nëse mjekimet e tyre nuk rishikohen në mënyrë të përshtatshme përpara se të fillohet kjo dietë. Dieta ketogjenike është e kundërindikuar në pacientët me pankreatit, insuficencë hepatike, çrregullime të metabolizmit të yndyrnave, deficencë primare të karnitinës, deficencë e palmitoiltransferazë e karnitinës, deficencë e translokazës së karnitinës, deficencë e piruvatkinazë apo profirazë.[15] Personat në dietë ketogjenike rrallë mund te kenë një test fals pozitiv të alkoolit. Për shkak të ketonemisë, acetoni në trup mund që të reduktohet në

isopropanol nga dehidrogjenaza hepatike që mund të japë rezultatin fals pozitiv tek testi I alkoolit.[15] Ka mungesë të dhënash për përdorimin e dietës ketogjenike në shtatëzani dhe efektet që mund të ketë tek fetusi. Nëse shtatëzania ndodh gjatë periudhës që nëna është duke ndjekur dietën ketogjenike, atëherë këshillohet kalimi në një dietë me indeks të ulët glicemik, por me sasi të mjaftueshme karbohidratesh në mënyrë që të parandalohet ketoza.[3]

Efektet anësore

Kur një dietë me shumë pak karbohidrate përdoret për periudha të gjata kohore, mund të ndodhi marrje e pakët e kalçiumit dhe e fibrave. Kjo shkakton konstipacion dhe alterime të funksionit të kockave.[6] Ka mendime që këto dieta ulin përqëndrimin e serotoninës në tru dhe shkaktojnë efekte anësore në funksionet psikologjike duke përfshirë humorin dhe aftësitë konjitive. Kjo mbështetet nga fakti që karbohidratet përfshihen në sintezën e serotoninës, duke rritur raportin e triptofanit plazmatik krahasuar me aminoacidet e tjera.[6]

Amenorrhea e vëzhguar tek gratë gjatë ketozës shpjegohet me mbiprodhimin e gonadotropinave folikulostimuluese dhe pamundësisë të folikujve cistike për të kaluar në fazën e luteinizmit, duke bërë që endometri të qëndrojnë në fazën profilerative.[16]

Ndër efektet anësore më të shpeshta janë krampet muskulare, hipotensioni dhe konstipacioni. Për të korrektuar ato mjafton të rregullohet suplementimi me mineralet specifike dhe të rritet hidratimi.[3] Efekte të tjera anësore të rralla që janë zbuluar në literaturë, përmenden hiperlipidemia (zakonisht tranzitore dhe që menaxhohet me konsumin e Omega-3 ose medikamente që ulin lipidet), gurë në tëmth (veçanërisht tek personat me rënie të madhe peshe, e trajtueshme me acid ursodeoksikolik), çrregullime menstruale, alopeci dhe thonjë delikate.[3]

Studimet përmendin faktin që dietat me shumë pak karbohidrate shkaktojnë efekte anësore si dhimbja e kokës, krampe muskulare, diarre, lodhje dhe skuqje të lëkurës.[6]

Përfundime

Dieta ketogjenike përbën një regjim të vërtetë I cili ka efektet e tij metabolike. Në momentin e ndërmarrjes së vendimit për të nisur një regjim të tillë duhen vëzhguar të gjithë indikacionet dhe kundërindikacionet e kësaj diete. Debatet në favor ose jo të kësaj diete do të mbeten ende të hapura. Megjithatë, në varësi të kushteve mjekësore të pacientit merret vendimi. Pacientit I kërkohen disa analiza para dhe gjatë regjimit. Këtu përmendim matjen e glukozës, insulinës, kolesterolit total, LDL, HDL, trigliceridet, vitamina B12, vitamina D, elektrolitet etj.[3] Nuk duhet harruar kontrolli I vazhdueshëm I peshës dhe I presionit të gjakut.

Efektet anësore afatshkurtra (rreth dy vite) të dietës ketogjenike janë të përcaktuara. Megjithatë, ndikimet shëndetësore afatgjata nuk janë të përcaktuara mirë për shkak të literaturës së limituar.[15]

Ndikimet e dietës ketogjenike janë të shumta. Dieta ketogjenike merr pjesë në përmirësimin e shumë sëmundjeve të sistemit nervor. Ndikimi tek tumoret është përmes efektit Warburg dhe uljes së përqëndrimit të insulinës dhe faktorëve të tjerë të rritjes. Ka efekt kundër inflamacionit

përmes ketoneve, tek diabeti përmes uljes së nevojës për insulinë dhe uljes së peshës.[12] E ardhmja për këtë dietë duket premtuese, por ende ka hapesirë për kërkime më të plota.

Rekomandime

Shkenca e nutricionit është në ndryshim të vazhdueshme. Më shumë punë duhet bërë në drejtim të zbulimit të mekanizmave ndërveprues, efekteve të mundëshme dhe përmirësimet e mëtejshme të regjimeve të ndryshme ushqimore.

Për shkak të kompleksitetit të mekanizmave dhe mungesës së studimeve afatgjatë, një rekomandim I përgjithshëm për të përdorur dietën ketogjenike për parandalimin e tipit të dytë të diabetit ose për sëmundje kardiovaskulare mund të jetë pak premature, por gjithsesi mbetet e përshtatshme për rënien nga pesha. Çdo rast duhet studiuar në veçanti.

Megjithatë, edhe pse në një periudhë të shkurtër kohore dieta ketogjenike mund të ndihmojë në rënien nga pesha, kjo nuk është fort e mbështetur në një periudhë afatgjata. Për më tepër, shumë studime tregojnë që dieta është e lidhur me shumë komplikacione që kanë çuar në urgjencë pacientët për shkaqe si dehidrimi, çrregullimet e elektrolitëve dhe hipoglicemia.[15]

Përzgjedhja e pacientit për t'u referuar dietës ketogjenike duhet bërë pas një vlerësimi të hollësishëm. Pacientit I duhen bërë të qarta paraprakish pritshmëritë dhe komplikacionet e mundshme nga kjo dietë. Për më tepër, duhet të informohet për pjesën e shtesave te mineraleve dhe vitaminave që rekomandohen të merren. Në praktikë mund të hasen edhe vështirësi në gjetjen e ushqimeve që përmbajnë realisht vlerat ushqimore të kërkuara.

Është e volitshme që mjekët e përgjithshëm, infermierët, dietologët dhe mjekët internistë të jenë të përditësuar me të dhënat e reja në lidhje me dietën ketogjenike. Ndërveprimi I disa disiplinave do të sillte një qasje më efikase.

REFERENCAT

1. Foo, S. Y., Heller, E. R., Wykrzykowska, J., Sullivan, C. J., Manning-Tobin, J. J., Moore, K. J., Gerszten, R. E., Rosenzweig, A., & Spiegelman, B. M. (2009). Vascular Effects of a Low-Carbohydrate High-Protein Diet. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(36), 15418–15423. http://www.jstor.org/stable/40484727

2. Salas, B., & Simões, B. G. (2014). The European Commission Initiates Infringement Proceedings against the UK over its "Traffic Light" Nutrition Labelling Scheme. *European Journal of Risk Regulation*, *5*(4), 531–534. http://www.jstor.org/stable/24323769

3. Di Lorenzo, C., Ballerini, G., Barbanti, P., Bernardini, A., D'Arrigo, G., Egeo, G., Frediani, F., Garbo, R., Pierangeli, G., Prudenzano, M., Rebaudengo, N., Semeraro, G., Sirianni, G., Valente, M., Coppola, G., Cervenka, M. and Spera, G., 2021. Applications of Ketogenic Diets in Patients with Headache: Clinical Recommendations. *Nutrients*, 13(7), p.2307. doi:10.3390/nu13072307

4. Stephanie Lab, Erin Delaney, & John Zenchak. (2005). Replacing the Ketogenic Diet with Oral β-hydroxybutyrate. *Bios*, *76*(3), 162–167. http://www.jstor.org/stable/4608752

5. Nunes, V. D., Sawyer, L., Neilson, J., Sarri, G., & Cross, J. H. (2012). Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ: British Medical Journal*, *344*(7842), 47–49. http://www.jstor.org/stable/41502042

6. Frigolet, M.-E., González, M. T., & Barragán, V.-E. R. (2011). Low-Carbohydrate Diets: A Matter of Love or Hate. *Annals of Nutrition & Metabolism*, *58*(4), 320–334. https://www.jstor.org/stable/48514136

7. Rabast, U., Kasper, H., & Schönborn, J. (1977). Obesity and Low-Carbohydrate Diets — Comparative Studies. *Nutrition and Metabolism*, *21*, 56–59. http://www.jstor.org/stable/45099298

8. de Luis, D. A., Aller, R., Izaola, O., Soto, G. D., Gómez, J. J. L., Hoyos, E. G., Torres, B., Villar, A., & Romero, E. (2015). Effects of a High-Protein/Low-Carbohydrate versus a Standard Hypocaloric Diet on Weight and Cardiovascular Risk Factors during 9 Months: Role of a Genetic Variation in the Cannabinoid Receptor Gene (CNR1) (G1359A Polymorphism). *Annals of Nutrition & Metabolism*, *66*(2/3), 125–131. https://www.jstor.org/stable/48514685

9. Batch, J., Lamsal, S., Adkins, M., Sultan, S. and Ramirez, M., (2020). Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*,.*12*(8), e9639. doi:10.7759/cureus.9639

10. Kim, J.-Y., Yang, Y.-H., Kim, C.-N., Lee, C.-E., & Kim, K.-I. (2009). Effects of Very-Low-Carbohydrate (Horsemeat or Beef-Based) Diets and Restricted Feeding on Weight Gain, Feed and Energy Efficiency, as well as Serum Levels of Cholesterol, Triacylglycerol, Glucose, Insulin and Ketone Bodies in Adult Rats. *Annals of Nutrition & Metabolism*, *53*(3/4), 260–267. https://www.jstor.org/stable/48507943

11. Mattson, M. P., Allison, D. B., Fontana, L., Harvie, M., Longo, V. D., Malaisse, W. J., Mosley, M., Notterpek, L., Ravussin, E., Scheer, F. A. J. L., Seyfried, T. N., Varady, K. A., & Panda, S. (2014). Meal frequency and timing in health and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(47), 16647–16653. http://www.jstor.org/stable/43279367

12. Ludwig, D., (2019). The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *The Journal of Nutrition*, 150(6), 1354-1359. doi:10.1093/jn/nxz308

13. Nettleton, J. A., Jebb, S., Risérus, U., Koletzko, B., & Fleming, J. (2014). Role of Dietary Fats in the Prevention and Treatment of the Metabolic Syndrome. *Annals of Nutrition & Metabolism*, *64*(2), 167–178. https://www.jstor.org/stable/48514353

14. Millstine, D., Chen, C. Y., & Bauer, B. (2017). Complementary and integrative medicine in the management of headache. *BMJ: British Medical Journal*, *357*. https://www.jstor.org/stable/26944572

15. Masood, W., Annamaraju, P., & Uppaluri, KR., (2021) Ketogenic Diet. Treasure Island: *StatPearls Publishing* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/

16. Ketosis And Gonadotrophin Secretion. (1943). *The British Medical Journal*, *1*(4291), 419–419. http://www.jstor.org/stable/20325792