

Bölüm 5

KETOJENİK DİYET

F. Hümeyra ZENGİN¹

GİRİŞ

Hastalıkların tedavisi için diyet müdahaleleri, ilaçların ortaya çıkmasından önce sıklıkla kullanılmaktaydı. Örneğin, açlık; nörolojik hastalıkların ilk tedavisi ve Hipokrat koleksiyonundaki “düşme hastalığının” veya nöbetlerin tedavisi için kaydedilen tek tedavi yöntemiydi (1). Woodyatt 1921 yılında yaptığı gözlemede, açlıkla oluşan aseton ve beta-hidroksibutirik asidin, karbonhidrat (CHO) oranı düşük ve yağ oranı çok yüksek bir diyet ile de vücutta oluştuğunu göstermiştir (2). Aynı zamanda Dr. Wilder, Mayo Clinic’te diğer yollarla ketonemi (anormal derecede yüksek miktarda keton cisimlerinin ortaya çıkışı) oluştuğunda da açlığın faydalarının elde edilebileceğini ve CHO’un çok sınırlı miktar da olduğu, yağların ve proteinin enerjinin yaklaşık %90’ını sağladığı bir diyetin açlık kadar etkili olduğunu ve çok daha uzun süre ketozisin korunmasını sağladığını öne sürmüştür. Dr. Wilder 1921’de ilk kez Mayo Clinic’te bir dizi hasta da keton üreten bu diyeti uygulamış ve tedavi edilen hastalar hakkında rapor vermiş ve böylece “ketojenik diyet (KD)” terimini ilk defa kullanmıştır (3). Merritt ve Putnam 1938’de diphenylhydantoin’i keşfettiğinde, doktor ve araştırmacıların dikkatleri, KD’den yeni antiepileptik ilaçlara yönelmiştir. Epilepsi için yeni bir medikal tedavi dönemi başlamış ve KD gözden düşmüştür. 1971’de Chicago Üniversitesi’nden Dr. Peter Huttenlocher, KD’yi daha lezzetli hale getirmek için, besinlerin daha az kısıtlanmasına olanak sağlayan, orta zincirli yağ asidi (MCT) diyetini önermiştir. Ancak yeni antiepileptik ilaçlar mevcut olduğundan, KD daha az başvurulan bir yöntem olmaya devam etmiştir. Son yıllarda KD’de ilgi, NBC-TV’de yayınlanan bir program sayesinde çarpıcı şekilde artmıştır. Bu televizyon programı, Johns Hopkins Hastanesi’ne çaresizlikle başvuran dirençli nöbetleri olan 2 yaşındaki

¹ Uzm. Dyt. Sağlık Bakanlığı SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, humeyrazengin@hotmail.com

vermeyenleri karşılaştırıldığında, Clostridiales, Clostridia, Ruminococcaeae, Lahnospiraceae, Alistipes ve Tikenellaceae yanıt vermeyenlerde anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca, bağırsak bakterilerinin, dirençli epilepsili hastalarında potansiyel bir terapötik hedef olmasının yanı sıra etkinlik için bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (63).

KONTRENDİKASYONLAR

Diyabet hastası olup, insülin veya oral hipoglisemik ajanlar alan hastalar, ilaçlar bu diyete başlamadan önce uygun şekilde ayarlanmazlarsa ciddi hipoglisemiye maruz kalabilirler. KD, oral alımı düşük, pankreatit, karaciğer yetmezliği, böbrek taşları, kardiyomyopati, yağ metabolizması bozuklukları, primer karnitin eksikliği, karnitin palmitoiltransferaz eksikliği, karnitin translok eksikliği, porfiriaz veya piruvat kinaz eksikliği olan hastalarda ve sodyum glikoz cotransporter 2 inhibitörleri kullananlarda kontrendikedir (8,19).

SONUÇ

KD epilepsi tedavisinde kanıtlanmış etkilerinin yanında, obezite, tip 2 diyabet, dislipdemi, nörodejeneratif hastalıklar, kanser gibi hastalıkların diyet tedavisi için oldukça popülerlik kazansa da, kullanımını destekleyen kanıtlar şu anda sınırlıdır ve diyetin birçok potansiyel riski vardır. Diyetin kesilmesinden sonra klinik etkilerin, güvenlik, tolere edilebilirlik, etkinlik, tedavi süresi ve prognozun anlaşılması zordur. Ayrıca uzun süreli diyet uyumu düşüktür ve bu KD'le ilgili büyük bir sorun olarak düşünülmektedir. KD'in etkili olabilmesi ve potansiyel risklerin azalabilmesi için diyetisyenlerin ve hekimlerin sıkı tıbbi gözetimi altında gerçekleştirilmesi önemlidir. Genel önerilerde bulunulmadan önce, kontrollü uzun vadeli çalışmalardan (> 1 yıl) elde edilen veriler ışığında KD'nin potansiyel terapötik etkilerinin aydınlatılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: keton, diyet, epilepsi,

Kaynakça

1. Clanton RM, Wu G, Akabani G, et al. Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. *Amino Acids* (2017) 49:1–20. DOI 10.1007/s00726-016-2336-7
2. Woodyatt RT. Objects and method of diet adjustment in diabetics. *Arch Intern Med* 1921;28:125–141.
3. Wilder R. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin. Proc.* 1921;2, 307–308.
4. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008 Nov;49 Suppl 8:3-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x.
5. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol.* 1998 Nov;55(11):1433-7.
6. Barry D, Ellul S, Watters L, et al. The ketogenic diet in disease and development. *International Journal of Developmental Neuroscience* 68 (2018) 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.04.005>

7. Paoli A, Rubini A, Volek JS, et al. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition* (2013) 67, 789–796; doi:10.1038/ejcn.2013.116.
8. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, et al. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med*. 2017 Oct-Dec;63(4):242-251. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_16_17.
9. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol*. 2012 Apr;25(2):173-8. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283515e4a.
10. Tagliabue A, Ferraris C, Uggeri F, et al. Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Feb;17:33-37. doi: 10.1016/j.clnesp.2016.11.003.
11. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet--can we be more liberal? *Epilepsy Res*. 2012 Jul;100(3):278-85. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.06.007.
12. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*. 1989 Apr;31(2):145-51.
13. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2008;7 (6):500–6.
14. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005 Dec 13;65(11):1810-2.
15. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, et al. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1118-26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x.
16. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, et al. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*. 2003 23;61(12):1789-91.
17. Vaccarezza M, Agostinho A, Alberti MJ, et al. [National consensus on the modified Atkins diet]. *Rev Neurol*. 2016 Apr 16;62(8):371-6.
18. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, et al. Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPAR α . *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 13;17(12). pii: E2093.
19. Masood W, Uppaluri KR. Ketogenic Diet. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-.2019 Mar 21
20. Mahan LK and Raymond JK (2019). *Krause Besin & Beslenme Bakım Süreci*. (Gamze Akbulut, Çev. Ed.). Ankara. Nobel Tıp Kitabevleri.
21. Lut AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann*. 2016 Dec 1;45(12):e446-e450. doi: 10.3928/19382359-20161109-01.
22. Shilpa J and Mohan V. Ketogenic diets: Boon or bane? *The Indian journal of medical research*, 2018;148(3), 251–253. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1666_18.
23. Mohorko N, Černelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T, et al. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutr Res*. 2019 Feb;62:64-77. doi: 10.1016/j.nutres.2018.11.007.
24. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, et al. 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(7):1178-1187. doi:10.1017/S0007114513000548.
25. Fromentin G, Darcel N, Chaumontet C, et al. Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutr Res Rev*. 2012 Jun;25(1):29-39. doi: 10.1017/S0954422411000175.
26. Klein S. Clinical trial experience with fat-restricted vs. carbohydrate-restricted weight-loss diets. *Obes Res*. 2004 Nov;12 Suppl 2:141S-4S.
27. Feinman RD, Fine EJ. "A calorie is a calorie" violates the second law of thermodynamic. *Nutr J*. 2004 Jul 28;3:9.
28. Paoli A, Grimaldi K, Bianco A, et al. Medium term effects of a ketogenic diet and a Mediterranean diet on resting energy expenditure and respiratory ratio. *BMC Proceedings* 2012, 6(Suppl 3):P37

29. Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Jan;16(1):64-76. doi: 10.1111/obr.12230.
30. Lyngstad A, Nymo S, Coutinho SR et al. Investigating the effect of sex and ketosis on weight-loss-induced changes in appetite. *Am J Clin Nutr.* 2019 Jun 1;109(6):1511-1518. doi: 10.1093/ajcn/nqz002.
31. Mohorko N, Černelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T et al. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutr Res.* 2019 Feb;62:64-77. doi: 10.1016/j.nutres.2018.11.007.
32. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients.* 2017 May 19;9(5).pii: E517. doi: 10.3390/nu9050517.
33. Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT et al. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 May 1;17(1):56. doi: 10.1186/s12933-018-0698-8.
34. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):583-612. doi: 10.1007/s13300-018-0373-9.
35. Rosenbaum M, Hall KD, Guo J, et al. Glucose and Lipid Homeostasis and Inflammation in Humans Following an Isocaloric Ketogenic Diet. *Obesity(Silver Spring).* 2019Jun;27(6):971-981. doi: 10.1002/oby.22468.
36. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr* 2013; e-pub ahead of print 1 May 2013; doi:10.1038/ejcn.2013.90.
37. Włodarek, D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients* 2019, 11, 169; doi:10.3390/nu11010169.
38. Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, et al. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*2017 Dec 6;4:28-36. doi:10.1016/j.trci.2017.11.002.
39. Kashiwaya Y, Bergman C, Lee JH, et al. A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013Jun;34(6):1530-9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.023.
40. Shaafi S, Najmi S, Aliasgharpour H et al. The efficacy of the ketogenic diet on motor functions in Parkinson's disease: A rat model. *Iran J Neurol.* 2016 Apr 3;15(2):63-9.
41. Chung HY and Park YK. Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *Journal of Cancer Prevention,* 2017;22:1 27-134. <https://doi.org/10.15430/JCP.2017.22.3.127>
42. Ok JH, Lee H, Chung HY, et al. The Potential Use of a Ketogenic Diet in Pancreatobiliary Cancer Patients After Pancreatectomy. *Anticancer Res.* 2018 Nov;38(11):6519-6527. doi: 10.21873/anticancer.13017.
43. Kasumi E, Sato N. A ketogenic diet improves the prognosis in a mouse model of peritoneal dissemination without tumor regression. *J Clin Biochem Nutr.* 201 May;64(3):201-208. doi:10.3164/jcfn.18-103.
44. Brietzke E, Mansur RB, Subramaniapillai M et al. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Nov;94:11-16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.020.
45. Murphy P, Likhodii S, Nylan K, et al. The antidepressant properties of the ketogenic diet. *Biol Psychiatry.* 2004 Dec 15;56(12):981-3.
46. El-Rashidy OF, Nassar MF, Abde-Hamid IA, et al. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2013;128(6):402-8.

47. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, et al. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy & Behavior* 2007;10(3):432-6.
48. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2013;54(3):481-6.
49. Guzel O, Uysal U, Arslan N. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2019 Jan;23(1):143-151. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.11.007
50. Grandl G, Straub L, Rudigier C, et al. Short-term feeding of a ketogenic diet induces more severe hepatic insulin resistance than an obesogenic high-fat diet. *J Physiol.* 2018 Oct;596(19):4597-4609. doi: 10.1113/JP275173.
51. Ellenbroek JH, van Dijck L, Töns HA et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced β - and α -cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014 Mar 1;306(5):E552-8. doi: 10.1152/ajpendo.00453.2013.
52. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet.* 2012 Feb;25(1):16-26. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01172.x.
53. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, et al. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2003 Apr;44(4):618-20
54. Martin K, Jackson CF, Levy RG, et al. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub3.
55. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, et al. [Update on the adverse effects during therapy with a ketogenic diet in paediatric refractory epilepsy]. *Rev Neurol.* 2018 Mar 16;66(6):193-200.
56. Simm PJ, Bicknell-Royle J, Lawrie J, et al. The effect of the ketogenic diet on the developing skeleton. *Epilepsy Res.* 2017 Oct;136:62-66. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.014.
57. Bielohuby M, Matsuura M, Herbach N, et al. Short-term exposure to low-carbohydrate, high-fat diets induces low bone mineral density and reduces bone formation in rats. *J Bone Miner Res.* 2010;25:275-84.
58. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: A prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2018;3:e419-28.
59. Cardillo S, Seshadri P, Iqbal N. The effects of a low-carbohydrate versus low-fat diet on adipocytokines in severely obese adults: three-year follow-up of a randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006 May-Jun;10(3):99-106.
60. Ma D, Wang AC, Parikh I, et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci Rep.* 2018 Apr 27;8(1):6670. doi: 10.1038/s41598-018-25190-5.
61. Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, et al. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 2018, 145, 163-168. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.06.015
62. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al. Reduced Mass and Diversity of the Colonic Microbiome in Patients with Multiple Sclerosis and Their Improvement with Ketogenic Diet. *Front Microbiol.* 2017 Jun 28;8:1141. doi: 10.3389/fmicb.2017.01141
63. Spinelli E, Blackford R. Gut Microbiota, the Ketogenic Diet and Epilepsy. *Pediatr Neurol Briefs.* 2018 Sep 21;32:10. doi: 10.15844/pedneurbriefs-32-10.