

Bölüm 33

KETOJENİK DİYET

Pınar ARICAN¹

1. GİRİŞ

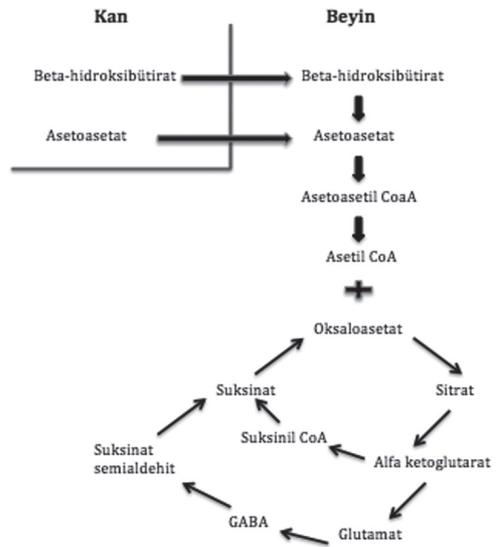
Ketojenik diyet; proteinden sınırlı, düşük karbohidrat ve yüksek yağ içeriğine sahip bir diyet türüdür. Diyetin amacı, belirli yiyeceklerin sınırlı oranlarda yenmesiyle vücudun açlık durumunu taklit ederek karaciğerde yağ asitlerinden keton üretmesini sağlamaktır.^{1,2} İlk olarak 1921'de Russel Wilder tarafından açlığın epileptik nöbetler üzerinde olumlu etkisinin fark edilmesi ile ketojenik diyet terimi kullanılmıştır ve uzun yıllardır bu diyet epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır.³

2. ETKİ MEKANİZMASI

Vücutta sentezlenen keton cisimleri kalp, kas dokusu ve böbrekler tarafından enerji üretimi için kolayca kullanılabilirler. Keton cisimleri, beyne alternatif bir enerji kaynağı sağlamak için kan-beyin bariyerini de geçebilirler. Beyin doğrudan yağ asitlerini kullanmaz ama keton cisimlerini okside eder. Ketonemi, ketojenik diyetin etkili olması için gereklidir.^{4,5}

Yağ asidi biyosentezi sitozolde yer alırken, yağ asidi oksidasyonu mitokondride meydana gelir ve adenosin trifosfat (ATP) üretir. Oksitlenebilir substrat, diyet kaynaklarından (ketojenik diyet) veya periferik yağ depolarının mobilizasyonundan (açlıktan) elde edilebilir. Artmış yağ asidi oksidasyonu karaciğer tarafından keton oluşumuna yol açar. Karaciğerde, 3 oksaloasetat CoA transferaz enzim eksikliği nedeni ile asetoasetat oluştuğunda yağ asitlerine geri metabolize edilemez.⁶

Glukoz, beyin metabolizması için ana substrattır. Açlık ve ketojenik diyet gibi belirli koşullar altında, insan beyni yakıt için keton cisimlerini kullanır. Keton cisimlerinin beyne geçişi monokarboksilik bir transport sistemine bağlıdır. Keton cisimlerinin iki bileşeni olan asetoasetat ve beta-hidroksibütirat, öncelikle mitokondriyal bölgede metabolize edilir. Beyinde, asetoasetil-CoA, asetil-CoA'ya bölünür ve trikarboksilik asit döngüsünde oksitlenir (Şekil 1).^{7,8} Beta-hidroksibütirat ve asetoasetat'ı asetil CoA'ya parçalayan enzimler, erken yaşlarda maksimal ekspresyon gösterirler ve bu sayede çocukların beyinde ketonlar yetişkinlere kıyasla daha fazla kullanılır.⁹



Şekil 1. Beyinde keton cisimleri kullanımı

¹ Çocuk Nöroloji Uzmanı, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, pinararican@windowlive.com

11. ALTERNATİF DİYETLER

Son yıllarda, yapılması daha kolay, daha fazla enerji, sıvı ve protein alımına izin veren diyetler ketojenik diyetle alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Bunlardan en çok kullanılan Modifiye Atkins diyeti ve düşük glisemik indeks diyetidir. Etkinlik ve yan etki profillerini değerlendirmek için üç diyetle ilgili yeterli karşılaştırılmalı çalışma bulunmamaktadır, ancak bu alternatif diyetlerin son 10 ila 15 yıl içerisinde, kullanımları yaygınlaşmıştır.^{55,56}

11.1. Modifiye Atkins Diyeti

Modifiye Atkins diyeti, yüksek yağ alımına izin verirken karbonhidrat alımını sınırlamaktadır. Klasik ketojenik diyetin aksine protein ve enerji alımında sınırlama yapılmamaktadır. Aynı zamanda diyetle başlamak için açlığa gerek duyulmamaktadır. Diyetin bileşimine bakıldığında %60'ı yağ, %30'u protein ve %10'u karbonhidrat içermektedir. Modifiye Atkins diyetindeki oran klasik ketojenik diyetteki 1:1 oranına benzerdir.⁵⁷ Çocuklarda karbonhidrat sınırlaması başlangıçta 10 g/gün iken bir sonraki ayda 15 g/güne ve nöbet kontrolünün sağlanmasına bağlı olarak 20-30 g/güne de çıkılabilmektedir.⁵⁵ Poorshiri ve ark. çalışmasında, ketojenik diyet ve Modifiye Atkins diyeti arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmazken Modifiye Atkins diyetinde daha az yan etki bildirilmiştir.⁵⁸

11.2. Düşük Glisemik İndeks Diyeti

Düşük glisemik indeks diyetinde, düşük glisemik indeksli karbonhidratlarla karbonhidrat alımı 40-60 g/güne kadar sınırlandırılırken total enerjinin %60'ı yağdan, %20-30'u ise proteinden gelmektedir. Glisemik indeks, karbonhidrat içeren bir yiyeceğin, eşit miktardaki referans karbonhidrata göre kan şekerini yükseltme hızının ölçümüdür. Düşük glisemik indeks diyetindeki oran klasik ketojenik diyetteki 1:1 oranına benzerdir. Düşük glisemik indeks diyetinde ketojenik diyetle göre keton vücut seviyelerinde yükselme daha az olur. Pfeifer ve ark., düşük glisemik indeks diyetini klasik ketojenik diyet ile karşılaştırıldığında iki diyetin benzer etkinliğe sahipken düşük glisemik indeks diyetinin daha iyi tolere edilebilir ve daha kolay uygulanabilir olduğunu bildirmişlerdir.^{59,60}

12. SONUÇ

Ketojenik diyet, özellikle epilepsi cerrahisi için uygun olmayan, antiepileptik ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastaları için bir alternatif olarak düşünülmelidir. Ketojenik diyet tedavisinin etkinliği, diyet kurallarına uyulması ve diyetin düzenli yapılması ile doğrudan ilişkilidir. Hastaların ve ailelerinin, multidisipliner profesyonel bir ekip tarafından sürekli destek, izlem ve eğitimi gereklidir. Ketojenik diyet tedavisi, dirençli epilepsi tedavisinde daha sık ve daha uzun süreli, epilepsi dışı endikasyonlarda ise alternatif tedavi seçeneği olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ketojenik diyetin uzun dönem uygulanmasındaki etkilerini inceleyecek prospektif, daha fazla hasta sayılı çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett* 2017;637: 4–10.
2. D'Andrea-Meira I, Krüger LT, Romão T, et al. Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. *Front Neurosci* 2019;13:5.
3. Wilder R. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921;2:307–308.
4. Hawkins RA, Biebuyck JF. Ketone bodies are selectively used by individual brain regions. *Science* 1979;205:325.
5. Cullingford TE. Molecular regulation of ketogenesis. In: Stafstrom CE, Rho JM, eds. *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004:201–215
6. Mayes PA. Oxidation of fatty acids: ketogenesis. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al., editors. *Harper's biochemistry*. 24th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1996.
7. Yudkoff M, Daikhin Y, Melo TM, et al. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. *Annu Rev Nutr* 2007;27:415.
8. Nakazawa M, Kodama S, Matsuo T. Effects of ketogenic diet on electroconvulsive threshold and brain contents of adenosine nucleotides. *Brain Dev* 1983;5:375.
9. Nehlig A. Age-dependent pathways of brain energy metabolism: the suckling rat, a natural model of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999;37:211.
10. Nakazawa M, Kodama S, Matsuo T. Effects of ketogenic diet on electroconvulsive threshold and brain contents of adenosine nucleotides. *Brain Dev* 1983;5:375.
11. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48:43–58.
12. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia open* 2018;3:175–192.
13. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002;33:122–132.

14. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome – Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015;109:81–89.
15. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010;51:1403–1407.
16. Millichap JJ, Millichap JG. Ketogenic diet as preferred treatment of FIRES. *Pediatr Neurol Briefs* 2015;29:3.
17. Nababout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51:2033–2037.
18. Kang HC, Lee YM, Kim HD, et al. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007;48:82–88.
19. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016;35:83.
20. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inher Metab Dis* 2017;40:237–245.
21. Kuchkuntla AR, Shah M, Velapati S, et al. Ketogenic Diet: an Endocrinologist Perspective. *Current nutrition reports*, 2019;8:402-410.
22. 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;15:63.
23. The efficacy of the ketogenic diet on motor functions in Parkinson's disease: a rat model. *Iran J Neurol* 2016;15:63–69.
24. Packer RM, Law TH, Davies E, et al. Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;55:62–68.
25. Ruskin DN, Fortin JA, Bisnauth SN, et al. Ketogenic diets improve behaviors associated with autism spectrum disorder in a sex-specific manner in the EL mouse. *Physiol Behav* 2017;68:138–145.
26. Kraeuter AK, van den Buuse M, Sarnyai Z. Ketogenic diet prevents impaired prepulse inhibition of startle in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Schizophr Res* 2019;206:244-250.
27. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, et al. Feasibility, safety, and beneficial effects of MCT-based Ketogenic diet for breast Cancer treatment: a randomized controlled trial study. *Nutr Cancer* 2019;1-8.
28. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer-where do we stand?. *Mol Metab* 2019. pii: S2212-8778(19)30427-2. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.026.
29. Neth BJ, Mintz A, Whitlow C, et al. Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease: a pilot study. *Neurobiol Aging* 2019. pii: S0197-4580(19)30336-7. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.015.
30. Campbell IH, Campbell H. Ketosis and bipolar disorder: controlled analytic study of online reports. *BJPsych Open* 2019;5:e58. doi: 10.1192/bjo.2019.49.
31. Nathan J, Kale DK, Naik VD, et al. Dietary Therapy in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Case Report. *Cureus* 2019;11(8):e5341. doi: 10.7759/cureus.5341.
32. Zarnowska I, Luszczki JJ, Zarnowski T, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between common antiepileptic drugs and acetone, the chief anti-convulsant ketone body elevated in the ketogenic diet in mice. *Epilepsia* 2009;50:1132–1140.
33. Takeoka M, Riviello JJ, Pfeifer H, et al. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:1072–1075.
34. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Empiric use of oral potassium citrate reduces symptomatic kidney stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2009;124:e300–e304.
35. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002;43:1168–1171.
36. Roan M. Management of long-term ketogenic parenteral nutrition. *Child Obes Nutr* 2011; 3:282–287.
37. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50:304-317.
38. Van Der Louw E, Aldaz V, Harvey J, et al. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):48-56. doi: 10.1111/dmcn.14306.
39. Rubenstein JE. Use of the ketogenic diet in neonates and infants. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:30-2. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01829.x.
40. Bergqvist AGC, Schall JI, Gallagher PR, et al. (2005). Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005;46:1810–1819.
41. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol* 2009;24:979-988.
42. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, et al. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1678-84.
43. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001;42:1445-1451.
44. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, et al. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2008;23(7):758–61.
45. Lin A, Turner Z, Doerrer SC, et al. Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. *Pediatr Neurol* 2017;68:35–39.
46. Kang HC, Chung DE, Kim DW, et al. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116–1123.
47. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2013;40:158-167.
48. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2001;16:682

49. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, et al. Cardiac complications in patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000;54:2328–2330.
50. Erickson JC, Jabbari B, Difazio MP. Basal ganglia injury as a complication of the ketogenic diet. *Mov Disord* 2002;18:448.
51. Baumeister FAM, Oberhoffer R, Liebhaber GM, et al. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. *Neuropediatrics* 2004;35:250.
52. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:707–716.
53. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol* 2014;261:589–599.
54. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010;51:1403–1407.
55. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, et al. A modified Atkins diet is effective for the treatment of pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:421–424.
56. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65:1810–1812.
57. Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen, JH, et al. Danish study of a Modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet? *Seizure* 2011;20:151–155.
58. Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, et al. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. *Acta Neurol Belg* 2019;1-5. doi: 10.1007/s13760-019-01225-0.
59. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, et al. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1118–1126.
60. Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA. Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia* 2008;49:42–45.