

2. BÖLÜM

KETOJENİK DİYET ETKİ MEKANİZMALARI

İpek Burcu PARLAK İBİŞ¹
Aycan ÜNALP²

Yaklaşık yüzyılı aşkın süredir klinikte kullanılmasına rağmen ketojenik diyet (KD) tedavisinin etki mekanizmaları halen net olarak bilinmemektedir. Son yirmi yıl içinde, KD etkisinin terapötik mekanizmalarını anlamaya olan ilgi giderek artmıştır. Birçok çalışmada KD'in hücrel metabolizma üzerinde önemli etkileri olduğu vurgulanmaktadır.

Ketojenik diyetin etki mekanizmalarını anlamak için öncelikle ketozisin nasıl oluştuğunu anlamak gerekmektedir. Beyin genellikle enerji kaynağı olarak glikozu kullanmaktadır. Karbonhidrat alımının azaldığı, uzun süreli açlık veya enerji ihtiyacının arttığı dönemlerde, vücudun glikojen depoları azalır veya tükenir. Küçük çocuklar için daha kısa olmak üzere normalde yetişkinler için yaklaşık 18 ila 24 saat süren açlıkta veya yaklaşık 100 dakikalık egzersizde bu depoların tükeneceği bilinmektedir.¹ Açlık veya KD'te karbonhidratlar yerine yağlardan keton cismi oluşmaktadır ve beyin enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanmaktadır.

Diyetle alınan yağ asitleri normalde karaciğerde β -oksidasyonla parçalanarak trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne giren asetil-CoA'ya dönüştürülür. Yağ asidi seviyeleri yükseldiğinde ve TCA döngüsünün metabolik kapasitesini aştığında asetil-CoA ketogeneze yönlendirilir. Çünkü asetil-CoA miktarının artmasıyla pirüvat dehidrogenaz enzimi inhibe olur ve pirüvat karboksilaz enzimi aktive olur. Böylece pirüvattan oluşan oksaloasetatlar, sitrik asit döngüsünden çok glukoneogenezde kullanılırlar. Bu durumda sitrik asit döngüsü (ara ürünlerinin glukoneogenezde kullanılması nedeniyle) yavaşlayacağından, asetil-CoA'lar birikir ve bunlar da keton cisimleri sentezine yönlendirilir. İşte açlık veya KD'de dokular enerji gereksinimini

¹ Uzm. Dr., SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü, mdipekburcu@hotmail.com

² Prof. Dr., SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü, aycanunalp67@gmail.com

hasarı azaltacaktır.⁴⁴ KD tedavisinin mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği bilinmektedir ve bu nedenle metabolik bozuklukların yol açtığı nöbetlerin tedavisi için kullanılmaktadır. Glukoz ve mitokondriyal hipometabolizma çocukluk çağı epilepsi sendromlarından Dravet sendromunun patogenezinde katkıda bulunur. Ketojenik diyet ile Dravet sendromu tanılı zebra balığı modelinde mitokondriyal solunum bozukluğunun düzeltildiği ve glukoz metabolizmasının restore edildiği görülmüştür.⁴⁵

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); epileptogenezde etkili olan AMP kinaz ve mTOR sinyal yolağı (mammalian target of rapamycin) ile ilişkilidir. Hücre proliferasyonunda ve santral sinir sistemi gelişiminde mTOR yolağı çok önemli bir rol oynamaktadır. KD, mTOR yolağı inhibisyonu ile antikonvülzan etki göstermektedir. Ketojenik diyet, beyin ve karaciğerde BDNF üretimini ve sirkadiyen aktivitesini etkilemektedir.⁴⁶

Ketojenik diyetin nöroprotektif aktivitesinin yanısıra potansiyel olarak hastalığı modifiye edici etkiler gösterdiği bilinmektedir. Ketojenik diyetin otizm, Rett sendromu, travmatik beyin hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, Alzheimer, Parkinson hastalığı olarak, beyin tümörü, prostat kanseri, diyabet ve obezite gibi birçok klinik durumu iyileştirdiği bilinmektedir. Bu bozuklukların bazılarının birlikte olduğu ve bu nedenle tek bir terapi ile birden fazla hastalığı iyileştirmeye yardımcı olma fırsatı sunduğu unutulmamalıdır.

Ketojenik diyet etki mekanizmalarını anlamak, nöronlar ve glia içindeki metabolik aktivitenin karmaşıklığı nedeniyle daha da zorlaşmaktadır. Diyetle temel bir değişikliğin nörolojik hastalıklar üzerinde böylesine derin, terapötik etkilere sahip olabileceği gerçeği, KD'nin etki mekanizmalarını aydınlatmanın önemini vurgulamaktadır. Ketojenik diyet etki mekanizmalarına artan ilgi nörolojik bozukluklar için ortaya çıkan bir strateji olarak tedavi için umut verici bir temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Merritt JL, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21:479-493. doi:10.1007/s11154-020-09568-3
2. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev.* 2009;59:293-315. doi:10.1016/j.brainres-rev.2008.09.002
3. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19:93-106. doi:10.1007/s11154-018-9448-1
4. Masino SA, Rho JM. Mechanisms of Ketogenic Diet Action. National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Accessed May 2, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787591>

5. Wirrell EC. Ketogenic ratio, calories, and fluids: Do they matter? In: *Epilepsia*; 2008;17-19. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01825.x
6. Al-Mudallal AS, LaManna JC, Lust WD, Harik SI. Diet-induced ketosis does not cause cerebral acidosis. *Epilepsia* 1996;37:258-261. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00022.x
7. Kraig RP, Ferreira Filho CR, Nicholson C. Alkaline and acid transients in cerebellar microenvironment. *J Neurophysiol* 1983;49:831-850. doi:10.1152/jn.1983.49.3.831
8. Ziemann AE, Schnizler MK, Albert GW, et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nat Neurosci* 2008;11:816-822. doi:10.1038/nn.2132
9. Dulla CG, Frenguelli BG, Staley KJ, Masino SA. Intracellular acidification causes adenosine release during states of hyperexcitability in the hippocampus. *J Neurophysiol* 2009;102:1984-1993. doi:10.1152/jn.90695.2008
10. Gielen M, Le Goff A, Stroebel D, Johnson JW, Neyton J, Paoletti P. Structural Rearrangements of NR1/NR2A NMDA Receptors during Allosteric Inhibition. *Neuron* 2008;57:80-93. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.021
11. Mercik K, Pytel M, Cherubini E, Mozrzymas JW. Effect of extracellular pH on recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ and $\alpha 1\beta 2$ GABAA receptors. *Neuropharmacology* 2006;51:305-314. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.03.023
12. van Delft R, Lambrechts D, Verschuure P, Hulsman J, Majoie M. Blood beta-hydroxybutyrate correlates better with seizure reduction due to ketogenic diet than do ketones in the urine. *Seizure* 2010;19:36-39. doi:10.1016/j.seizure.2009.10.009
13. Lund TM, Risa Ø, Sonnewald U, Schousboe A, Waagepetersen HS. Availability of neurotransmitter glutamate is diminished when β -hydroxybutyrate replaces glucose in cultured neurons. *J Neurochem* 2009;110:80-91. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06115.x
14. Likhodii S, Nylen K, Burnham WMI. Acetone as an anticonvulsant. *Epilepsia* 2008;49:83-86. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01844.x
15. Gasior M, Hartman AL, Rogawski MA. The anticonvulsant activity of acetone does not depend upon its metabolites. *Epilepsia* 2008;49:936-937. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01518_3.x
16. Kalapos MP. Possible mechanism for the effect of ketogenic diet in cases of uncontrolled seizures. The reconsideration of acetone theory. *Med Hypotheses* 2007;68:1382-1388. doi:10.1016/j.mehy.2006.10.041
17. Yang L, Zhao J, Milutinovic PS, Brosnan RJ, Eger EI, Sonner JM. Anesthetic properties of the ketone bodies β -hydroxybutyric acid and acetone. *Anesth Analg* 2007;105:673-679. doi:10.1213/01.ane.0000278127.68312.dc
18. Ma W, Berg J, Yellen G. Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening KATP channels. *J Neurosci* 2007;27:3618-3625. doi:10.1523/JNEUROSCI.0132-07.2007
19. Saka M, Çakır RE. Antiepileptic Effects of Ketogenic Diet. *Int Peer-Reviewed J Nutr Res* 2014;01:13-13. doi:10.17362/dbhad.201428958
20. Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: Metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends Neurosci* 2013;36:32-40. doi:10.1016/j.tins.2012.11.005
21. Juge N, Gray JA, Omote H, et al. Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. *Neuron* 2010;68:99-112. doi:10.1016/j.neuron.2010.09.002
22. Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. *Epilepsia* 2008;49:73-75. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01841.x
23. Erecińska M, Nelson D, Daikhin Y, Yudkoff M. Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: Fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *J Neurochem* 1996;67:2325-2334. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.67062325.x
24. Masino SA, Geiger JD. Are purines mediators of the anticonvulsant/neuroprotective effects of ketogenic diets? *Trends Neurosci* 2008;31:273-278. doi:10.1016/j.tins.2008.02.009
25. Xu L, Rensing N, Yang XF, et al. Leptin inhibits 4-aminopyridine- and pentylentetrazole-induced seizures and AMPAR-mediated synaptic transmission in rodents. *J Clin Invest* 2008;118:272-280. doi:10.1172/JCI33009
26. Hrynevich S V., Waseem T V., Hébert A, Pellerin L, Fedorovich S V. β -Hydroxybutyrate sup-

- ports synaptic vesicle cycling but reduces endocytosis and exocytosis in rat brain synaptosomes. *Neurochem Int* 2016;93:73-81. doi:10.1016/j.neuint.2015.12.014
27. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, et al. The b-hydroxybutyrate receptor HCA 2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun* 2014;5. doi:10.1038/ncomms4944
 28. Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Malloy CR, Pascual JM. Heptanoate as a neural fuel: Energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:175-182. doi:10.1038/jcbfm.2012.151
 29. Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, et al. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J Neurochem* 2014;129:426-433. doi:10.1111/jnc.12646
 30. Thevenet J, De Marchi U, Domingo JS, et al. Medium-chain fatty acids inhibit mitochondrial metabolism in astrocytes promoting astrocyte-neuron lactate and ketone body shuttle systems. *FASEB J.* 2016;30:1913-1926. doi:10.1096/fj.201500182
 31. Maciejak P, Szyndler J, Turzyńska D, et al. Is the interaction between fatty acids and tryptophan responsible for the efficacy of a ketogenic diet in epilepsy? The new hypothesis of action. *Neuroscience* 2016;313:130-148. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.11.029
 32. Chang P, Augustin K, Boddum K, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain* 2016;139:431-443. doi:10.1093/brain/awv325
 33. Yazdi S, Stein M, Elinder F, Andersson M, Lindahl E. The Molecular Basis of Polyunsaturated Fatty Acid Interactions with the Shaker Voltage-Gated Potassium Channel. *PLoS Comput Biol* 2016;12. doi:10.1371/journal.pcbi.1004704
 34. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, Lederer WJ, Leaf A. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4182-4187. doi:10.1073/pnas.94.8.4182
 35. Börjesson SI, Hammarström S, Elinder F. Lipoelectric modification of ion channel voltage gating by polyunsaturated fatty acids. *Biophys J* 2008;95:2242-2253. doi:10.1529/biophysj.108.130757
 36. Xiao YF, Li X. Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain Res* 1999;846:112-121. doi:10.1016/S0006-8993(99)01997-6
 37. Abdallah DM. Anticonvulsant potential of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone in pentylenetetrazole-induced acute seizures and kindling in mice. *Brain Res* 2010;1351:246-253. doi:10.1016/j.brainres.2010.06.034
 38. Devivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol* 1978;3:331-337. doi:10.1002/ana.410030410
 39. Nakazawa M, Kodama S, Matsuo T. Effects of ketogenic diet on electroconvulsive threshold and brain contents of adenosine nucleotides. *Brain Dev* 1983;5:375-380. doi:10.1016/S0387-7604(83)80042-4
 40. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol* 2006;60:223-235. doi:10.1002/ana.20899
 41. Nylen K, Velazquez JLP, Sayed V, Gibson KM, Burnham WM, Snead OC. The effects of a ketogenic diet on ATP concentrations and the number of hippocampal mitochondria in Al-dh5a1-/- mice. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* 2009;1790:208-212. doi:10.1016/j.bbagen.2008.12.005
 42. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2013;40:158-167. doi:10.1017/S0317167100013676
 43. Maalouf M, Sullivan PG, Davis L, Kim DY, Rho JM. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience* 2007;145:256-264. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.11.065
 44. Mattson MP, Liu D. Mitochondrial potassium channels and uncoupling proteins in synaptic plasticity and neuronal cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304:539-549. doi:10.1016/S0006-291X(03)00627-2

45. Kumar MG, Rowley S, Fulton R, Dinday MT, Baraban SC, Patel M. Altered glycolysis and mitochondrial respiration in a zebrafish model of Dravet syndrome. *eNeuro*. 2016;3:1002-1011. doi:10.1523/ENEURO.0008-16.2016
46. Genzer Y, Dadon M, Burg C, Chapnik N, Froy O. Effect of dietary fat and the circadian clock on the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Mol Cell Endocrinol* 2016;430:49-55. doi:10.1016/j.mce.2016.04.015.