

## Alzheimer Hastalığında Ketojenik Diyet Tedavisi

Gülsüm KARA\*, Gül Eda KILINÇ\*\*

### Öz

Alzheimer, bellek kaybı ve bilişsel fonksiyonlardaki azalma ile karakterize progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Patogenezinde yer alan glikoz hipometabolizmasının yıkıcı sonuçlarını engellemek, artmış oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı azaltmak ve mitokondriyal işlevleri geliştirmek amacıyla çeşitli diyet müdahaleleri kullanılmıştır. Bunlardan biri ketojenik diyet olmuştur. Ketojenik diyet, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyetdir ve vücut enerjisinin yağlardan karşılanmasını sağlamaktadır. Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda tedavi yöntemi olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Bunun en önemli nedenlerinden birisi beyinin glikoza bağımlılığını azaltacak alternatif bir enerji kaynağı oluşturabilmesidir. Yağların mitokondride  $\beta$ -oksidasyonu sonucu keton cisimcikleri oluşmaktadır. Bu keton cisimcikleri beyin temel enerji kaynağı olan glikozun yokluğunda alternatif enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Sonuç olarak glikoz metabolizması düzeltmekte, mitokondriyal fonksiyonlar gelişmekte, oksidatif stres azalarak sistemik inflamatuvar azalmaktadır. Ketojenik diyetin  $\beta$ -Amiloid plak birikimi ve nörofibril yumak oluşumuna etkisi ise hala tartışmalıdır. Yapılan bazı hayvan modelli çalışmalarda  $\beta$ -Amiloid plak birikimini azalttığı sonucuna varılmıştır. Ancak bunun tersi sonuçlara sahip araştırmalar da mevcuttur. Dolayısıyla diyetin etkisini açıklayabilmek için daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede ketojenik diyetin Alzheimer üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Alzheimer, beslenme, ketojenik diyet.

### Ketogenic Diet Treatment in Alzheimer's Disease

#### Abstract

Alzheimer's is a progressive neurodegenerative disease characterized by memory loss and decreased cognitive function. Various dietary interventions have been used to prevent the devastating consequences of glucose hypometabolism in its pathogenesis, to reduce increased oxidative stress and inflammatory response, and to improve mitochondrial functions. One of them has been the ketogenic diet. The ketogenic diet is a high-fat, low-carb diet that provides the body's energy from fat. It has been suggested that it can be used as a treatment method in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. One of the most important reasons for this is that it can create an alternative energy source that will reduce the brain's dependence on glucose. Ketone bodies are formed as a result of  $\beta$ -oxidation of fats in mitochondria. These ketone bodies are used as an alternative energy source in the absence of glucose, the main energy source of the brain. As a result, glucose metabolism is corrected, mitochondrial functions develop, oxidative stress decreases and systemic inflammation decreases. The effect of the ketogenic diet on  $\beta$ -Amyloid plaque accumulation and neurofibrillary tangle formation is still controversial. In some animal model studies, it has been concluded that it reduces the accumulation of  $\beta$ -Amyloid plaque. However, there are also studies with opposite results. Therefore, more studies are needed to explain the effect of diet. In this review, it was aimed to evaluate the effect of the ketogenic diet on Alzheimer's.

#### Derleme Makale (Review Article)

**Geliş / Received:** 10.10.2021 & **Kabul / Accepted:** 08.12.2021

**DOI:** <https://doi.org/10.38079/igusabder.1007739>

\* Öğrenci, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye,

E-posta: [gulsuunkara@gmail.com](mailto:gulsuunkara@gmail.com) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-8994-3851](https://orcid.org/0000-0002-8994-3851)

\*\* Arş. Gör., Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye,

E-posta: [dvt.edaa@gmail.com](mailto:dvt.edaa@gmail.com) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-9068-3081](https://orcid.org/0000-0002-9068-3081)

**Keywords:** Alzheimer's, nutrition, ketogenic diet.

## Giriş

Alzheimer, beynin çeşitli bölgelerinde gerçekleşen nöron dejenerasyonlarını takiben beyin fonksiyonlarında azalma görülen bir hastalıktır. Hastalığın evrimi hem progresif hem de geri dönüşsüz olup özellikle hafıza kaybı ile ortaya çıkar<sup>1,2</sup>. Dünyada artan yaşlı popülasyonu ile birlikte daha sık karşılaşılan Alzheimer hastalığının patogenezi açıklanmaya ilişkin birçok hipotez geliştirilmiştir. Bu hipotezlere göre çeşitli diyet türlerinin hastalığın ilerlemesine etkisi olup olmadığı araştırılmaktadır. Son yıllarda araştırmalara en çok konu olan beslenme çeşitlerinden biri ise ketojenik diyet olmuştur<sup>3</sup>. Ketojenik diyet, yüksek oranda yağ ve düşük oranda karbonhidrat içerir. Kan glikoz ve insülin seviyelerini düşürerek açlığı taklit eden mekanizmaya sahiptir. Alzheimer hastalarında görülen bozulmuş glikoz metabolizmasını ve mitokondri fonksiyonlarını iyileştirmeye, nöron kaybını azaltmaya yönelik tedavi stratejisi olarak düşünülmüştür. Çünkü bu faktörlerin  $\beta$ -Amiloid plak oluşumunu tetiklediği savunulmaktadır. Bu diyet ile vücudun enerji ihtiyacı glikoz yerine yağ asitlerinden karşılanmaktadır. Dolayısıyla beynin glikoza bağımlılığını azaltarak glikoz metabolizmasını geliştireceği düşünülmüştür. Aynı zamanda enerji kaynağı olarak kullanılan ketonlar glikoza kıyasla daha fazla Adenozin Trifosfat (ATP) ve daha az serbest radikal oluşturmaktadır. Buna karşılık inflamatuvar yanıtlar ve sitokinler azalarak nörokoruyucu etki göstermektedir<sup>4,5</sup>. Bu çalışmanın amacı ketojenik diyetin Alzheimer üzerine etkisini değerlendirmektir.

## Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet, yüksek miktarda yağ, düşük miktarda karbonhidrat içeren ve ketozisi aktive eden bir diyettir. Uzun yıllardır epilepsi hastalığında tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Epilepsi hastalarında açlık durumunda nöbet gelişimi azalır. Açlık metabolizmasını taklit eden ketojenik diyet, nöbetleri azaltmak amacıyla kullanılmaktadır<sup>6</sup>. Ketojenik diyetin en önemli özelliği karaciğerde keton cisimciklerinin oluşmasını sağlamasıdır. Bu diyetin enerji kaynağını oluşturan yağlar, vücuda yeterli karbonhidrat alınmaması ve glikojen depolarının tükenmesinin ardından karaciğerde  $\beta$ -oksidasyona uğrayarak keton cisimciklerini oluşturmaktadır<sup>6,7</sup>. Bu ketozlar;  $\beta$ -hidroksibütirat, asetoasetat ve asetonur. Beynin temel enerji kaynağı olan glikozun yokluğunda oluşturulan keton cisimcikleri alternatif enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca beyin gelişiminde, hücre membranlarında, lipitlerin biyosentezinde ve hücre sinyallerinin oluşumunda görev almaktadır<sup>8</sup>. Temel olarak dört farklı ketojenik diyet türü bulunmaktadır. Bunlar, klasik ketojenik diyet, modifiye Atkins diyeti (MAD), orta zincirli trigliserit (MCT) diyeti, düşük glisemik indeks (LGI) diyetidir. Bu diyetlerin birbirinden farkı içerdikleri yağ türü ve miktarının farklı olmasıdır<sup>9</sup>. Ancak diyet türlerinin arasında etkinliği açısından önemli bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Diyet türünün seçiminde göze alınan nokta bireylerin yaşı, ekonomik olanakları ve besin tercihleri olmaktadır<sup>10</sup>.

## Ketojenik Diyetin Nöroprotektif Etki Mekanizması

Ketojenik diyetin epilepsi nöbetlerini nasıl baskıladığına dair çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalara göre ketojenik diyetin olası etki mekanizmaları üzerine hipotezler oluşturulmuştur. En güçlü hipotez, keton cisimciklerinin doğrudan antikonvulsan etki hipotezidir. Ketojenik diyet ile vücut fonksiyonları için gereken enerji, karaciğer hücrelerinin mitokondrisinde yağların oksidasyonu ile gerçekleşir. Oksidasyon sonucu yüksek miktarda açığa çıkan ve biriken Asetil-CoA,  $\beta$ -hidroksibütirat ve asetoasetatın sentezlenmesini sağlar. Bu ketonlar kan-beyin bariyerini geçerek beyin için alternatif bir enerji kaynağı olmaktadır<sup>11</sup>. Enerji kaynağı olarak

kullanıldıklarında epilepsi nöbetlerinde azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Ketonlar, koenzim Q10 seviyelerini azaltarak serbest radikal oluşumunu engeller. Glutasyon peroksidaz aktivitesini artırarak lipid peroksidasyonunu önler. Ayrıca glikozdan daha fazla enerji sağladığı için beyinde glikozdan daha etkin bir enerji kaynağı olduğu savunulmaktadır. Keton cisimciklerine ek olarak, çoklu doymamış yağ asitlerinin de antikonvülsan etki gösterdiği öne sürülmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri, sodyum veya kalsiyum membran kanallarını bloke ederek nöronal membran uyarılabilirliğini azalttığını böylece antikonvülsan etki gösterdiği düşünülmektedir. Aynı zamanda ketojenik diyetin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu belirten teoriler de bulunmaktadır<sup>12,6-8</sup>.

### **Alzheimer Hastalığında Ketojenik Diyet Uygulaması**

Ketojenik diyetin epilepsi hastalığının yanı sıra Alzheimer, Parkinson, Amiyotrofik Lateral Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de yararlı olduğu öne sürülmüştür<sup>3</sup>. Yapılan çalışmalar ile Alzheimer hastalığının patolojisine ilişkin metabolik değişiklikler ile sekonder gelişen değişiklikleri önlemekte veya geciktirmekte önemli rolü olabileceği desteklenmiştir<sup>13,14</sup>. Ketojenik diyetin Alzheimer hastalığındaki olası etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir.

### **Glikoz Metabolizması Üzerine Etkisi**

Alzheimer hastalarında ilerleyen bilişsel ve motor fonksiyonları dejenerasyonu, beyindeki bozulmuş glikoz metabolizmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çünkü Alzheimer hastaları ve hastalık için genetik risk faktörü taşıyan bireylerde serebral glikoz kullanımında azalma ile insülin sinyallerinde ve seviyelerinde değişiklik olduğu gözlemlenmiştir<sup>14</sup>. Düşük serebral glikoz kullanımı, beyinde  $\beta$ -Amiloid plak birikiminden ve nöron kaybından daha erken evrede başlamaktadır. Bu durumun nedeni henüz bilinmemektedir; ancak beyinde glikoz taşınmasında veya kullanımında ya da mitokondriyal fonksiyonlarda bozulmalar olabileceği tahmin edilmektedir. Beyin hücreleri, azalan glikoz alımı ve bozulan metabolizmaya karşı enerji bakımından yetersiz kalmaktadır. Bu durumda nöronal fonksiyonlar gittikçe kötüleşmekte ve bilişsel fonksiyon bozuklukları ilerlemektedir<sup>4</sup>. Yüksek miktarda işlenmiş karbonhidrat ve şeker alımıyla karakterize edilebilen yüksek glisemik diyetler,  $\beta$ -Amiloid birikim ile yakından ilişkilidir. Çünkü glisemik yükü yüksek diyetler periferik glikoz ve insülin sekresyonunda ciddi artışlara neden olur. Bu artış,  $\beta$ -Amiloid plak oluşumunu tetiklemektedir<sup>2</sup>. Alzheimer hastalarının beyin hücrelerindeki mitokondriyal DNA'ları oksidatif stresten hasar gördüğü ve mitokondrideki enzim etkinliğinin azaldığı belirtilmiştir. Bu durumun amiloid öncü proteinin işlevini değiştirerek  $\beta$ -Amiloid üretimini tetikleyebileceği ve bu birikim arttıkça mitokondri fonksiyonlarında da eş zamanlı bozulmaların artacağı düşünülmektedir<sup>13</sup>.

Glikoz hipometabolizması ve mitokondriyal disfonksiyon, beyinde enerji dengesizliğine neden olmaktadır. Beyin için oldukça verimsiz olan glikoz yerine ketonların kullanılması metabolizmayı iyileştirmektedir<sup>15</sup>. Keton cisimcikleri, glikoza göre daha fazla ATP üretilmesini sağlamaktadır. Artan mitokondriyal solunum ile birlikte ketonların nörokoruyucu etkileri ortaya çıkmaktadır. Ketosizle oluşan biyokimyasal değişiklikler, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek, glikoza bağımlılığı azaltarak ve insülin duyarlılığını artırarak nöroprotektif fayda sağlamaktadır. Ketonlar, mitokondrinin detoksifikasyon etkisini arttırmaktadır. Mitokondriyal solunum zincirinde Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) oksidasyonunu arttırmakta ve Nikotinamid Adenin Dinükleotidin (NAD + / NADH) oksitlenmiş ve indirgenmiş formları arasındaki oranı dengelemektedir. Artmış NAD + / NADH oranı, mitokondriyi oksidatif strese karşı korumada önemli rol oynamaktadır<sup>4</sup>. Azalmış oksidatif stres beraberinde azalmış inflamatuvar tepkiye yol açarak sistemik inflamasyonu da azaltmaktadır. Bu durum glikoza kıyasla ketonların mitokondriyal işlevi iyileştireceğini göstermektedir. Ek olarak ketojenik diyet, oksidatif stres

oluşumunu etkileyen ana enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesini artırarak hipokampusta glutatyon düzeylerini yükseltmekte; gama-aminobütirik asit (GABA) fosforilasyonunu artırmaktadır<sup>16</sup>.

### Bilişsel Fonksiyonlara ve Demansa Etkisi

Alzheimer hastalığının en temel belirtisi bellek kaybıdır. Hastalığın progresif sürecinde bellek kaybını takiben günlük hayatı oldukça zorlaştıracak belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu gelişime neden olan en büyük risk faktörü beyin dokusundaki hipometabolizma olduğu düşünülmektedir. Glikoz hipometabolizması sonucu beyinde kronik enerji eksikliği gözlenmesi; ilerleyen süreçlerde nöronal fonksiyonlarda bozulma ile bilişsel fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır. Alzheimer hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda, ketojenik diyetin beyine alternatif bir enerji kaynağı sağlayarak bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>17,18</sup>. Bu çalışmalardan birkaçı Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre ketojenik diyet uygulanmasının, kısa vadede Alzheimer hastalarında bilişsel performansı arttırdığını göstermiştir. Bununla birlikte çalışmalar, nörolojik etkilerin, Alzheimer Hastalığı için en yaygın genetik risk faktörü olan ApoEε4 alleline bağlı olduğunu ileri sürmektedir, çünkü bilişsel faydalar sadece ApoEε4 alleli taşımayan hastalar arasında gözlemlenmiştir. Ancak yakın tarihli bir vaka çalışması, heterozigot ApoEε4 alleli olan bir hastada ketojenik diyetten sonra bilişsel iyileşmeler bildirmiştir. Hafif bilişsel bozukluk ile birlikte Alzheimer hastalığı ve metabolik sendrom tanısı alan, heterozigot ApoEε4 alleli taşıyan 71 yaşındaki bir kadına 10 hafta düşük karbonhidratlı ve yüksek yağlı ketojenik diyet uygulanmıştır. 10 haftanın sonunda hastanın metabolik sendroma ilişkin biyokimyasal bulguları ve bilişsel fonksiyonları, beslenme ve yaşam tarzı müdahale protokolü ile pozitif bir korelasyon göstererek önemli ölçüde iyileştiği gözlemlenmiştir<sup>15</sup>.

**Tablo 1.** Alzheimer hastalarında ketojenik diyetin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar

Araştırmacılar	Amaç	Örneklem Grubu	Prosedür	Süre	Sonuç
<b>Ohnuma ve ark.</b> <sup>19</sup>	Oral ketojenik bir formülün bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirmek	Hafif-orta evrede sporadik Alzheimer 22 Japon hasta	Hastalara 90 gün boyunca keton formula verilmiştir.	90 gün	Hiçbir hastada keton formülünün tüketimi bilişsel işlevi iyileştirmemiştir.
<b>Henderson ve ark.</b> <sup>20</sup>	Oral ketojenik formülün (AC-1202) bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirmek	Hafif-orta evre Alzheimer teşhisi alan 152 hasta	Randomize çift kör plasebo kontrollü gerçekleştirilen çalışmada hastalara normal diyeti ile birlikte her gün AC-1202 veya plasebo verilmiştir.	90 gün	ApoEε4 alleli taşımayan hastalarda plase-boya kıyasla bilişsel fonksiyonlarda önemli gelişme gözlemlenmiştir.
<b>Rebello ve ark.</b> <sup>21</sup>	MCT diyetinin bilişsel fonksiyonlara etkisini gözlemek	Hafif bilişsel bozukluğu olan 58-78 yaş aralığında 6 hasta	Randomize çift-kör plasebo kontrollü, bireyler 56 g/gün MCT içeren ketojenik diyet veya plasebo verilmiştir.	24 hafta	Sadece ApoEε4 aleli taşıyan ve plasebo aldığı tespit edilen Alzheimer hastalarında herhangi bir bilişsel fonksiyonda iyileşme gözlemlenmemiştir.
	Hafif bilişsel bozukluğa sahip hastalarda hiperketoneminin	Ortalama yaşı 74,7 olan hafif-orta bilişsel	Çift kör plasebo kontrollü gerçekleştirilen çalışmada	Hastalara 2 kere MCT emülsiyonu veya plasebo	Sadece ApoEε4 alleli taşımayan bireylerde kısa vadeli bilişsel

<b>Reger ve ark.<sup>22</sup></b>	etkisini gözlemlemek	bozukluğa sahip veya Alzheimer hastası 20 kişi	hastalara MCT emülsiyonu veya plasebo verilmiştir.	verilip 90 ve 120 dakika sonra gözlem yapılmıştır.	performansta artış gözlemlenmiştir.
<b>Taylor ve ark.<sup>23</sup></b>	Ketojenik diyetin fizibilitesini ve bilişsel işlevler üzerine etkisini değerlendirmek	Çok hafif, hafif veya orta evre Alzheimer hastası 15 kişi	Hastalara 90 gün boyunca MCT destekli ketojenik diyet (%70 yağ, %30 protein) ve ardından 30 gün boyunca normal diyet verilmiştir.	120 gün	Çalışmayı tamamlayanlar bilişsel değerlendirmede önemli gelişme göstermiştir ancak hastaların ketojenik diyeti sonlandırıp normal diyete başlamaları ile birlikte başlangıca dönmüştür.
<b>Xu ve ark.<sup>24</sup></b>	Alzheimer hastalarında MCT kullanımının bilişsel fonksiyonlara etkisini değerlendirmek	57-87 yaş aralığında hafif-orta evre Alzheimer hastalığı teşhisi almış 53 hasta	Randomize çift-kör plasebo kontrollü gerçekleştirilen çalışmada hastalara günde 3 kere MCT jölesi veya plasebo (kanola yağı) verilmiştir.	30 gün	MCT grubunda $\beta$ -hidroksibütirat, asetoasetat önemli ölçüde yüksek çıkmıştır. ApoE $\epsilon$ 4 alleli taşımayan hastalarda MCT'nin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi olmuştur.
<b>Ota ve ark.<sup>25</sup></b>	Alzheimer hastalığı olan hastalarda MCT bazlı ketojenik formülün bilişsel işlev üzerindeki etkisini incelemek	Ortalama yaşı 73,4 olan hafif-orta evre Alzheimer hastalığı tanısı almış 20 Japon hasta	Hastalara tek seferlik 20g MCT içeren ketojenik formül veya izokalorik plasebo verilmiştir. Daha sonra tüm hastalara 12 hafta boyunca 50 g ketojenik formül verilmiştir.	12 hafta	İlk denemede 20g MCT tüketen hastalarda $\beta$ -hidroksibütirat seviyelerinde önemli artış gözlemlenmiştir. Ancak bilişsel fonksiyonlarda değişiklik olmamıştır. 12 haftalık deneme sonucunda, çalışmayı tamamlayan 16 hastada bilişsel fonksiyon testlerinde olumlu sonuçlar gözlemlenmiştir.
<b>Philips ve ark.<sup>26</sup></b>	Ketojenik diyetin bilişsel fonksiyonlara etkisini gözlemlemek	Alzheimer hastalığı tanısı almış 26 hasta	Hastalara randomize kontrollü ketojenik diyet veya plasebo verilmiştir.	12 hafta	Ketojenik diyeti uygulayan hastalar, günlük işlev ve yaşam kalitesinde iyileşme göstermiştir.
<b>Fortier ve ark.<sup>27</sup></b>	Ketojenik diyetin bilişsel fonksiyonlara etkisini gözlemlemek	Hafif bilişsel bozukluğa sahip 122 hasta	Randomize kontrollü yapılan çalışmada hastalara günde 2 kere ketojenik içecek veya plasebo verilmiştir.	6 ay	Ketojenik içecek tüketen hastaların bilişsel performansları ve kan keton seviyeleri plaseboya kıyasla önemli ölçüde artmıştır.

### Tau Proteinine ve $\beta$ -Amiloid Plak Oluşumuna Etkisi

Alzheimer hastalığının gelişmesine ve ilerlemesine neden olduğu kabul edilen nöroprotektif mekanizmalardan birisi  $\beta$ -Amiloid plak birikimidir. Fare modeli yapılan çalışmalarda ketojenik diyetin  $\beta$ -Amiloid seviyelerini düşürdüğü ve nöronlara girişinin engelleyerek hücre içi agregasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir<sup>17,2</sup>. Kashiwaya ve ark., ketojenik diyetin  $\beta$ -Amiloid ve tau proteini üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, transgenik 30 fareyi iki gruba ayırarak, 15 ay boyunca keton esteri içeren bir diyet veya karbonhidratla zenginleştirilmiş bir diyet vermişlerdir.

Bu süreçte  $\beta$ -Amiloid ve tau proteini analizleri, davranış testleri, öğrenme ve hafıza testleri, korku koşullandırma testi yapılmıştır. Ketojenik diyet uygulanan farelerde  $\beta$ -hidroksibutirat seviyeleri önemli ölçüde yüksek çıktığı saptanmıştır.  $\beta$ -Amiloid ve tau proteini analizlerine göre ketojenik diyet verilen farelerde karbonhidratla zenginleştirilmiş diyetin verildiği farelere kıyasla  $\beta$ -Amiloid ve tau proteini birikiminin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Ayrıca bilişsel fonksiyonlarda ve davranış değişikliklerinde gelişmeler gözlemlendiği belirtilmiştir<sup>28</sup>. Benzer bir çalışmada, Alzheimer hastalığı gözlenen bir fare modelinde, ketojenik diyetin beyindeki  $\beta$ -Amiloid seviyelerini düşürerek toksisiteyi azalttığı ve mitokondriyal fonksiyonları geliştirdiği saptanmıştır. Öğrenmeyi ve hafızayı geliştirdiği belirtilmiştir<sup>18</sup>. Ancak yukarıdaki sonuçlarla çelişen bir başka çalışmada ketojenik diyetin transgenik fare modelinde kullanılmasıyla motor fonksiyonlarının iyileştiği fakat  $\beta$ -Amiloid plak seviyelerine ve tau proteinin birikmesine etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre ketojenik diyetin,  $\beta$ -Amiloid plak ve tau proteini birikiminin azalmasıyla pozitif korelasyon eğiliminde olduğu görülmektedir. Fakat yapılan çalışmaların sonuçlarına göre araştırmacılar halen fikir birliğine varamamışlardır. Çünkü çalışmaların yetersiz olduğu belirtilmiştir<sup>17</sup>.

### **Ketojenik Diyetin Olumsuz Etkileri**

Yetişkinlerde epilepsi nöbetlerini kontrol altına almak amacıyla uygulanan ketojenik diyet tedavisine ait çalışmalara göre tedavi sırasında en yaygın görülen yan etkiler gastrointestinal sistem etkileri, kilo kaybı ve kan lipid profilindeki değişikliklerdir. Yetişkinlerdeki nörodejeneratif hastalıklarda ketojenik diyet kullanımına ilişkin yapılan çalışmalarda da benzer yan etkiler gözlemlenmiştir fakat veriler sınırlıdır ve yetersizdir. Çünkü az sayıda insan çalışması bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların da katılımcı sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması nedeniyle başka olası yan etkileri saptamak güç olmaktadır. Gastrointestinal yan etkiler arasında kabızlık, mide bulantısı, kusma, ishal, nadiren pankreatit ve iştah azalması görülmektedir<sup>29,30</sup>. Ketozis durumunda mide motor fonksiyonunda ve dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonlarında azalma görülmektedir. Bireylerin tükettikleri besinlerin hacmi azalmakta, porsiyonları küçülmekte ve yemek yeme süreleri kısalmaktadır. Bu durum kilo kaybı ile sonuçlanmaktadır<sup>31</sup>. Ayrıca azalmış besin alımı azalmış protein alımına neden olabilmektedir. Bunun sonucunda proteinlerin katabolizmasında artma ve sentezinde azalma görülebilir. Azalmış karbonhidrat alımına bağlı vitamin ve mineral eksiklikleri ortaya çıkmaktadır. Posa alımı yetersiz kalmaktadır. Yetersiz posa alımı ile bağırsak sağlığı bozulmaktadır. Alzheimer hastalarında bağırsak sağlığını korumak, inflamasyonu azaltmak ve antioksidan kapasiteyi arttırmak adına oldukça önemlidir. Diyabetik hastalarda ise hipoglisemiye; insülin ünitelerinde azalmaya, tip 2 diyabet için verilen oral ilaçların dozlarının kesilmesine veya azaltılmasına neden olabilir. Bu nedenle insülin veya antidiyabetik ilaç kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir<sup>32</sup>. Diğer potansiyel yan etkiler, osteopeni, osteoporoz, hipomagnezemi, hiponatremi, azalmış mineral kemik yoğunluğu, nefrolitiazis, kardiyomyopati, bozulmuş karaciğer fonksiyonlarıdır ve uzun süreli ketojenik diyet kullanımında bu yan etkilerle karşılaşılma olasılığı yüksektir<sup>16, 31, 33</sup>.

### **Sonuç ve Öneriler**

Alzheimer hastalığı,  $\beta$ -Amiloid plak birikimi, nörofibril yumak oluşumu ile karakterizedir. Glikoz hipometabolizması, mitokondriyal disfonksiyon, artmış oksidatif stres ve artmış inflamatuvar yanıt da ayırt edici patofizyolojik özelliklerindedir. Azalmış glikoz alımı ve metabolizması ilerleyici bilişsel dejenerasyonla güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Günümüzde hastalığı iyileştirecek veya gelişmesini geciktirecek herhangi bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Diyet türleri ile glikoz hipometabolizmasına müdahale, potansiyel değiştirilebilir bir tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir. Beyinde glikoz kullanımını sınırlandıran ketojenik diyetin nörolojik

hastalıkların tedavisinde kullanımına ilişkin çalışmalar az olsa da bilişsel işlevleri iyileştirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Hayvan modelli çalışmalarda ise  $\beta$ -Amiloid plak birikimini önlediği ve motor fonksiyonlarını geliştirdiğini belirten çalışmalar vardır. Ancak çalışmaların süreleri kısadır. Bununla birlikte ketojenik diyetin sürdürülebilirliği zordur ve Alzheimer hastalarında uzun vadede kullanımının olumsuz etkileri olabilir. Bu nedenle ketojenik diyetin uzun vadeli potansiyel tedavi yöntemi olarak kabul etmek için daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Eratne D, Farrand S, Kelso W, et al. Alzheimer's disease paper 1: Clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian Psychiatry*. 2018;26(4):347-357. doi:10.1177/1039856218762308.
2. Pavon S, Lazaro E, Martinez O, et al. Ketogenic diet and cognition in neurological diseases: A systematic review. *Nutrition in Clinical Care*. 2021;79(7):802-813. doi:10.1093/nutrit/nuaa113.
3. Rusek M, Czuczwar J, Koziol M, Pluta R. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;20(16):3892. doi:10.3390/ijms20163892.
4. Lange K, Lange K, Gertruda E, Kanaya S, et al. Ketogenic diets and Alzheimer's disease. *Food Science and Human Wellness*. 2017;6(1):1-9. doi:10.1016/j.fshw.2016.10.003.
5. Batch J, Adkins A, Lamsal S, Sultan S, Ramirez M. Advantages and disadvantages of the ketogenic diet: A review article. *Cruces*. 2020;12(8):1-8. doi:10.7759/cruces.9639.
6. Barzegar M, Afghan M, Behtari M, Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: Overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *An International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System*. 2019;24(4):1-10. doi:10.1080/1028415X.2019.1627769.
7. Uyar G, Şanlier N. Çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde ketojenik diyet uygulamalarının etkisi. *Türk J Neurology*. 2018;24:216-225. doi:10.4274/tnd.71473.
8. Barry D, Ellul S, Watters L, et al. The ketogenic diet in disease and development. *J. Developmental Neuroscience*. 2018;68(1):53-58. doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.04.005.
9. Türk E. Ketojenik Diyet Kullanan Hastalarda Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi. [tıpta uzmanlık tezi]. Ankara, Türkiye: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıp Fakültesi; 2018.
10. Ilgaz F, Ardıçlı D, Günbey C, Topçu M, Yalnızoğlu D. Dirençli epilepside düşük glisemik indeksli diyet tedavisi: Olgu sunumu. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2019;47(2):108-113. doi:10.33076/2019.BDD.1262.
11. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Canadian Journal of Neurology Sciences*. 2013;40(2):158-167. doi:10.1017/S0317167100013676.
12. Koh S, Auvin S, Dupuis N. Ketogenic diet and neuroinflammation. *Epilepsy Research*. 2020;167:1-8. doi:10.1016/j.eplepsyres.2020.106454.
13. McDonald T, Cervenka M. The expanding role of ketogenic diets in adult neurological disorders. *Brain Sciences*. 2018;8(8):148. doi:10.3390/brainsci8080148.

14. McDonald T, Cervenka M. Ketogenic diets for adult neurological disorders. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2018;15:1018–1031. doi:10.1007/s13311-018-0666-8.
15. Morrill S, Gibas K. Ketogenic diet rescues cognition in ApoE4 $\beta$  patient with mild Alzheimer's disease: A case study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1187-1191. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.035.
16. Pinto A, Bonucci A, Businaro R, Corsi M, Maggi E. Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: New perspectives for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Journal of Antioxidants*. 2018;7(5):63. doi:10.3390/antiox7050063.
17. Vinciguerra F, Graziano M, Frittitta L, Hagnas M, Tumminia A. Influence of the mediterranean and ketogenic diets on cognitive status and decline: A narrative review. *Nutrients*. 2020;12(4):1019-1042. doi:10.3390/nu12041019.
18. Koziol M, Pluta R. To treat or not to treat Alzheimer's disease by the ketogenic diet? That is the question. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(5):857-858. doi:10.4103/1673-5374.268900.
19. Ohnuma T, Arai H, Higashiyama R. Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: A prospective, open-label pilot study. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;8(11): 29-36. doi: 10.2147/CIA.S95362.
20. Henderson S, Constantin L, Garvin F, Jones J, Vogel J. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutrition&Metabolism*. 2009;10(6):31. doi:10.1186/1743-7075-6-31.
21. Rebello C, Greenway F, Johnson W, Keller J, Liu A. Pilot feasibility and safety study examining the effect of medium chain triglyceride supplementation in subjects with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *BBA Clinical*. 2015;3:123-125. doi:10.1016/j.bbacli.2015.01.001.
22. Reger M, Hale C, Henderson S, et al. Effects of  $\beta$ -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of Aging*. 2004;25(3):311-314. doi:10.1016/S0197-4580(03)00087-3.
23. Taylor M, Burns J, Mahnken J, Sullivan D, Swerdlow R. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018;4:28-36. doi:10.1016/j.trci.2017.11.002.
24. Xu Q, Zhang Y, Zhang X et al. Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4 $^{-/-}$ : A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clinical Nutrition*. 2020;39(7):2092-2105. doi:10.1016/j.clnu.2019.10.017.
25. Ota M, Matsuo J, Ishida I et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2019;690:232-236. doi: 10.1016/j.neulet.2018.10.048.



26. Phillips M, Deprez L, Mortimer G, et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021;13(51):1-12. doi: 10.1186/s13195-021-00783-x.
27. Fortier M, Castellano C, St-Pierre V et al. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(3):543-552. doi:10.1002/alz.12206.
28. Kashiwaya Y, Bergman C, Clarke K, 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*. 2013;34(6):1530-1539. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.023.
29. Davis J, Ellison J, Fournakis N. Ketogenic diet for the treatment and prevention of dementia: A review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2020;34(1):3-10. doi:10.1177/0891988720901785.
30. McDonald T, Cervenka M. Ketogenic diets for adult neurological disorders. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2018;15:1018-1031. doi:10.1007/s13311-018-0666-8.
31. Wlodarek D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease). *Nutrients*. 2019;11(1):169. doi:10.3390/nu11010169.
32. Dashti H, Mathew T, Al-Zaid N. Efficacy of low-carbohydrate ketogenic diet in the treatment of type 2 diabetes. *Medical Principles and Practice*. 2021;30:223-235. doi:10.1159/000512142.
33. Özdemir A, Demirel Z. Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnol and Strategic Health Research*. 2017;1:25-33.