

DERLEME/REVIEW

**KETOJENİK DİYETLER VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR: KANITA
DAYALI BİR DEĞERLENDİRME***KETOGENIC DIETS AND CARDIOVASCULAR DISEASES: AN EVIDENCE-BASED
EVALUATION*Elif DADAK YILDIRIM¹, Pınar GÖBEL²

Geliş tarihi/Received: 12.09.2024 • Kabul tarihi/Accepted: 08.10.2024

ÖZET

Günümüzde artan obezite ve kronik hastalık prevalansları ağırlık kaybı sağlamak ya da hastalıkların tedavisinde ilaç kullanımını azaltmak amacı ile yeni diyet yöntemlerine olan talebi önemli ölçüde artırmıştır. Uzun yıllardır obezite ve diğer hastalık komplikasyonlarının önüne geçebilmek adına pek çok diyet çeşidi gündeme gelmiş ve bu alanlarda farklı çalışmalar yürütülmüştür. Şüphesiz ki ketojenik diyet en çok ilgi çeken diyet türlerinden biri olmuştur. Keton cisimlerinin üretimini teşvik etmek amacıyla açlık durumunun metabolizmasını taklit eden bu diyet türü yüksek yağ ve çok düşük karbonhidrat içeriğine sahiptir. Ketojenik diyetin terapötik etkisi yapılan son çalışmalara göre başta epilepsi olmak üzere diyabet, obezite ve kanser gibi pek çok hastalığın tedavisinde umut vadeci görünmektedir. Yüksek yağ içeriğinin kalp damar hastalıkları ve genel risk faktörleri üzerindeki etkisi ise tartışmalı bir konu olup artan ilgiye bağlı olarak yaygın ve bilinçsiz şekilde uygulanması, potansiyel uzun vadeli sonuçlarıyla ilgili bazı endişeleri beraberinde getirmektedir. Bu derleme, kardiyovasküler sağlığa yönelik ketojenik diyet yaklaşımını incelemekte ve ketojenik diyetlerle ilgili mevcut bilimsel kanıtları değerlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlıklı beslenme, Ketojenik diyet, Kardiyovasküler hastalıklar, Metabolizma

1.İletişim/Correspondence: Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: elif.dadak@dpu.edu.tr • ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0532-2342>

2.Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
• ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7152-1581>



ABSTRACT

Today, the increasing prevalence of obesity and chronic diseases has significantly increased the demand for new dietary methods to achieve weight loss or to reduce the use of drugs in the treatment of diseases. For many years, many types of diets have come to the agenda in order to prevent obesity and other disease complications and different studies have been carried out in these areas. Undoubtedly, the ketogenic diet has been one of the most interesting diet types. It mimics the metabolism of starvation to promote the production of ketone bodies and is high in fat and very low in carbohydrates. According to recent studies, the therapeutic effect of the ketogenic diet seems promising in the treatment of many diseases such as epilepsy, diabetes, obesity and cancer. The impact of high fat content on cardiovascular diseases and general risk factors is a controversial issue, and its widespread and unconscious implementation due to its increasing popularity raises some concerns about its potential long-term consequences. This review examines the ketogenic diet approach to cardiovascular health and assesses the current scientific evidence on ketogenic diets.

Keywords: Healthy eating, Ketogenic diet, Cardiovascular diseases, Metabolism



GİRİŞ

Beslenme yaşam kalitesinin artırılması, büyüme ve gelişmenin sağlanması, sağlığın korunması, iyileştirilmesi, geliştirilmesi için gerekli olan besin öğeleri ve biyoaktif bileşenlerini sağlayan besinlerin tüketilmesidir. Güncel çalışmalarda, beslenme sürecinde farklı diyet çeşitlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Bu durum da kullanılan diyetlerin sağlık üzerinde olumlu ya da olumsuz etkileri olabileceği düşüncesini akla getirmiştir (1).

Günümüzde artan obezite prevalansı ağırlık kaybetmek için yeni diyet yöntemlerine olan talebi önemli ölçüde artırmıştır. Uzun yıllardır ağırlık takibi sağlamak, obezite ve diğer hastalık komplikasyonlarının önüne geçebilmek adına pek çok diyet profili gündeme gelmiş ve bu alanlarda farklı çalışmalar yürütülmüştür (2). Şüphesiz ki ketojenik diyet (KD), en çok ilgi gören diyetlerden birisi olmuştur (3). Araştırmacılar ve insanlar dünya çapında KD'ye büyük ilgi duymaktadır (4).

KD Tanımı ve Tarihçesi

KD, 1920'lerden bugüne geleneksel olarak inatçı epilepsiyi tedavi etmek için kullanılan karbonhidrat (CHO) bakımından kısıtlı bir diyet modelidir (5). Aynı zamanda ağırlık kaybı amacı ile bireyler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir (6). KD'nin kullanımı, 2008'de epilepsi ve diğer nörolojik bozukluklar için diyet tedavilerinde düzenlenen ilk uluslararası konferanstan bu yana artmaya devam etmiştir. Bu konferansın ardından Uluslararası Çalışma Grubu Konsensüs Bildirisi (International Ketogenic Diet Consensus Statement- IKDCS) yayınlanmıştır. Bu belgenin amacı, dünyadaki daha büyük merkezlerden elde edilen deneyim ve uygulamaları paylaşarak KD'nin daha doğru ve daha etkili bir yöntem olarak kullanımını sağlamak olmuştur (7). Son zamanlarda KD, metabolik sendrom için etkili bir yaşam tarzı müdahalesi olarak kabul görmüş, ağırlık kaybında hatta pek çok hastalığın mevcut komplikasyonlarının iyileşmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir (8).

KD Türleri

KD oranı, diyetteki toplam yağ gramının, CHO ve proteinin toplam gramına oranlanmasıyla [yağ: (protein + CHO)] hesaplanmaktadır. En yaygın kullanılan oranlar ise 3:1 ve 4:1 olarak kabul gören klasik KD uygulamaları olmaktadır. Bu şekilde, diyet enerjisinin %90'ının yağlardan, %10'unun da CHO ve protein birleşiminden sağlanması amaçlanmaktadır. KD'nin en popüler versiyonu CHO alımını yaklaşık 20-50 g/gün ile sınırlamaktadır (6). Günümüzde yaygın olarak kullanılan diğer KD türleri ise



- Modifiye Atkins Diyeti (MAD),
- Orta Zincirli Trigliserit (MCT- Medium Chain Trygliseride) diyeti ve
- Düşük glisemik indeks diyeti (LGI- Low Glycemic Index) olarak belirtilmektedir (9).

MAD: Bu diyet %60-65 yağ, %30 protein ve %10 CHO oranlarını içermektedir. Klasik KD'ye göre protein oranı daha yüksek ve enerji kısıtlaması olmayan bir diyet türüdür. Enerji kısıtlaması olmadığından ağırlık kazanımına dikkat edilmelidir (9-14).

MCT diyeti: Orta zincirli yağ asitlerine ağırlık veren bu diyet türünde, diyet oranı [yağ: (protein + CHO)] 1,2:1 ya da 1,6:1 olarak şekillenmektedir. Daha yüksek CHO içermesinden dolayı daha lezzetli ve tüketimi diğer diyet türlerine göre daha kolaydır. Ancak şiddetli diyare bu diyet türü için önemli bir dezavantajdır (9-14).

Düşük glisemik indeksli diyet: Günlük 40-60 gram CHO tüketimi sağlayan bu diyetle seçilen CHO kaynaklarının düşük glisemik indeksli olmasına önem verilmektedir (9-14).

KD'nin Uygulanma Alanları

KD'ler düşük oranda CHO ve yüksek oranda yağ içeren, metabolik süreçleri değiştiren ve karaciğerde yağdan türetilen keton cisimlerinin üretimiyle sonuçlanan diyetlerdir (10). Düşük CHO'lu diyetler, net diyet CHO'ların toplam enerji alımının yaklaşık %10-25'ine katkıda bulunması olarak tanımlanırken, çok düşük CHO'lu KD'ler net CHO tüketimini enerji alımının ≤ 10 'u ile sınırlar ve amino asitler nedeniyle protein tüketimini de sınırlayabilir. Bu tür diyet kalıpları, daha yüksek CHO'lu diyet kalıplarına karşı hem potansiyel ağırlık kaybı hem de diyabet kontrolü sağladığı savunulmaktadır (11). Son zamanlarda KD, refrakter epilepsi tedavisinin yanı sıra otizm, yaşlanma, obezite, diyabet, metabolik sendromda kan şekeri regülasyonu ve insülin sinyali düzenleme ve çeşitli kanser türlerinin tedavisinde destekleyici olarak kullanılmaktadır (12). Bu diyetlerin mekanizmaları, yağ oksidasyonunu teşvik etmeleri ve inflamasyonu tetikleyen eklentilerin oluşumunda proteinlere glukoz eklenmesini en aza indirmeleridir. Ancak optimum sağlık için gereken diyet CHO miktarı tartışma konusu olmaya devam etmektedir (13).

KD için Genel Metabolizma

Beynin kullandığı en önemli enerji kaynağı CHO'ların yapısında bulunan glukozdur (15). Buna karşın KD'lerde CHO bakımından zengin olan tahıl, nişastalı sebze ve meyve besin gruplarından sağlanan glukozun tüketimi kısıtlanmaktadır. Bu durum ise metabolizmayı alternatif bir enerji kaynağına yönlendirmektedir (14). Glukoz yokluğunda ise vücutta alternatif



enerji kaynağı olarak yağ yakımı başlamakta ve yağların kullanımı ile ketonların üretimi gerçekleşmektedir. Ketonlar, esas olarak hepatositlerin mitokondrileri tarafından üretilen, ancak bir dereceye kadar kalpte, bağırsakta, ketojenik enzimler olan tiolaz ve HMG-CoA sentazda üretilen organik bileşiklerdir. Ketogenezin anahtar düzenleyicileri insülin ve glukagon hormonlarıdır. İnsülin ketogenezi inhibe ederken, glukagon ketogenezi uyarır. Düzenleyici metabolik yol, hormona duyarlı lipaz ve asetil koenzim A (CoA) karboksilaz ile β -hidroksi- β -metilglutaril CoA (HMG CoA) sentaz aracılığıyla çalışır. İnsülin, hormona duyarlı lipazın inhibisyonu yoluyla lipolizi azaltır ve ketogenezin substratı olan serbest yağ asitlerinin miktarını düşürür. İnsülin, lipogenezi kontrol eden asetil-CoA-karboksilazı uyarır. Ek olarak insülin, ketogenezde hız sınırlayıcı adım olan mitokondriyal HMG-CoA sentazı inhibe eder (16).

Ketogenez süreci, yağ asitlerinin lipoliz sonucu serbest yağ asitlerine dönüşmesiyle başlar ve bunlar daha sonra adipositten hepatosit ve asetil CoA'ya oksitlenir (14). Düşük glukoz koşullarında asetil CoA birikir ve daha sonra tiolaz enzimi ile asetoasetil CoA'ya dönüştürülür. Daha sonra, HMG CoA sentaz tarafından katalize edilen asetoasetil CoA'dan bir HMG CoA sentezi gerçekleşir (16). HMG CoA, HMG CoA liyaz ile asetoasetil CoA ve asetoasetata geri dönüştürülür. Asetoasetat ayrıca β -hidroksibütirat hidrojenaz yoluyla 3- β -hidroksibütirata veya enzimatik olmayan dekarboksilasyon yoluyla asetona dönüştürülebilir. Aseton artık kullanılmaz ve böylece idrarla atılır veya akciğerler yoluyla dışarı verilir. Keton cisimlerinden enerji elde etmek için ketoliz meydana gelmelidir. Ketolizde, asetoasetat ve 3- β -hidroksibütirat, süksinil CoA: 3-oksoasit CoA transferaz (SCOT) ve asetiltransferaz (ACAT1) tarafından tekrar asetil CoA'ya dönüştürülür. Asetil CoA, krebs döngüsünden geçer ve molekül başına 22 adenozin trifosfat (ATP) oluşumu ile oksitlenmeye devam eder. Ketoliz çoğunlukla hepatik olmayan hücrelerde meydana gelmektedir. Çünkü karaciğer ana keton üreticisi olmasına rağmen, SCOT eksikliği bunları kullanma yeteneğini sınırlar (14). CHO'dan mahrum kaldığı sürece metabolizma ketotik durumda kalmaktadır. Keton cisimciklerinin üretimi dinlenme bazal metabolizma hızı (BMH) ve vücut yağ yüzdesi gibi faktörlere bağlıdır. Süper yakıt olarak adlandırılan keton cisimcikleri glukozla kıyasla daha fazla ATP üretmekte, böylece vücudun enerji açığı sırasında bile verimli yakıt üretimini sürdürmesi sağlanmaktadır (17). KD'lerin güvenli ve etkili bir diyet sağladığı öne sürülmüştür. Ancak ketoz risksiz değildir, diyabetik ketoasidozda görüldüğü gibi çok yüksek konsantrasyonlarda keton cisimlerinin tehlikeleri geniş çapta belgelenmiştir (13). Bu nedenle uygulanması aşamasında komorbiditeler ortaya



çıkabileceğinden hastanın sürekli izlenmesini gerektirir (18). KD'nin sağlığa kısa vadeli etkileri iyi belirlenmesine rağmen uzun vadeli etkileri için sonuçlar yetersizdir. Kanda optimum keton seviyesinde (normal yaşamda) vücudun yağ depolaması azalmaktadır. Ketojenik beslenme modelinde leptin, ghrelin, kortizol hormonları artmakta; trigliseridler, insulin ve inflamasyon azalmaktadır. KD'nin en yaygın ve kısa vadeli yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, uykusuzluk, egzersiz toleransında zorluk ve bazen keto gripi olarak adlandırılan kabızlık gibi bir dizi semptomu içermektedir (17). Bu nedenle KD'nin eksik yönleri, avantaj ve dezavantajları, koruyucu yönlerine dair mekanizmaların belirlenmesi ve mümkünse daha pratik farmakolojik protokollerin uygulanması kritik öneme sahiptir (19). Ketojenik diyetlerin farklı sağlık etkileri insan ve hayvan çalışmaları ile değerlendirilmiştir.

İnsan çalışmaları:

Yakın zamanda 15.428 yetişkin ile yapılan ve yedi ulusu kapsayan prospektif çalışmanın meta analizinde yüksek yağlı ve düşük CHO içerikli KD'nin uygulandığı bireylerde hastaların önemli ölçüde daha yüksek plazma tümör nekroz faktörü seviyelerine rastlanılmış ve bu durum yükselen plazma keton cisimciklerine bağlı olarak artan mortalite riskiyle ilişkilendirilmiştir (20). İsveçli 43.396 kadın üzerinde yapılan bir araştırma, düşük CHO'lu diyetlerin artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Obez bireyler üzerinde 12 hafta boyunca KD uygulaması gerçekleştiren bir çalışma sonucunda bireylerin vücut ağırlığı ve açlık kan şekerlerinde önemli azalmalar meydana gelmiştir. Ayrıca KD'nin obez bireylerde kalp hastalığı risk faktörlerini olumlu yönde etkileyerek güvenli bir beslenme modeli olabileceği ifade edilmiştir (22). Bir inceleme, KD'nin kardiyovasküler sağlık göstergeleri üzerindeki etkilerini tartışmalı olarak bildirmiş ve KD'nin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerindeki artışlarla ilişkili olmasına rağmen, aynı zamanda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerini de artırabileceğini savunmuştur. Altı ay süre ile 60 obez bireyde kardiyorenal metabolizma üzerine KD etkilerini inceleyen farklı bir çalışmada ise yüksek protein ve yağ oranlarına rağmen mevcut diyet uygulamasının kalp ve böbrek sağlığını riske atmadığı sonucu elde edilmiştir. Ancak uzun vadedeki etkileri konusunda fikir birliğine varılmamıştır (2).

KD'lerin aterojenik dislipidemili yetişkinler üzerindeki etkisini değerlendirmek için tasarlanmış bir çalışma, 90 gün sonra ApoB ve LDL kolesterolünde önemli artışlar rapor etmiştir. Bireylerin kan lipid seviyelerinde önemli olumsuzluklar tespit eden bu çalışma,



öncesinde dislipidemi tanısı olan ve dislipidemiye karşı genetik yatkınlık taşıyan bireylerin bu diyet modelinden uzak durması gerektiğini vurgulamıştır (23). İlaça dirençli epilepsili erişkin hastalarda KD'nin kardiyometabolik parametreler (lipid profili, glisemik profil ve vücut kompozisyonu değişkenleri) ve nöbet kontrolü üzerindeki etkisini değerlendirmek için prospektif bir çalışma yapılmıştır. Hastalar 24 hafta boyunca günde 20 g CHO, yeterli protein miktarları ve yağ kısıtlaması ile takip edilmiştir. On ikinci ve 24. haftalarda yapılan ölçümlerde artmış nöbet kontrolü, insülin ve HOMA-IR seviyesinde azalma, etkin kan şekeri kontrolü, azalmış toplam yağ kütlesi/beden kütle indeksi (BKİ)/bel çevresi gibi olumlu sonuçlar elde edilmiş, ancak aynı zamanda artmış LDL kolesterol seviyelerine de rastlanmıştır. Kan lipidleri haricindeki diğer olumlu bulguların kardiyometabolik belirteçleri iyileştirme üzerine olumlu etkisi olabileceği vurgulanmış ve kan lipidlerindeki yükseklik önemli bir risk teşkil etmeyebilir, uzun vadede ki bulguları değerlendirilmelidir denilmiştir (18). Diyetteki yağ oranı artışının plazma lipidlerini olumsuz etkilediğini gösteren bir çalışmada ise LDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), non-HDL kolesterol, trigliserit ve total apoB'nin arttığı, HDL kolesterolün anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada KD ile dislipidemi gelişiminin bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (24). Farklı bir çalışmada ise CHO'nun ciddi şekilde kısıtlanması, nişastalı olmayan sebzeleri ve diyet posası bakımından zengin nişastalı sebzelerin yanı sıra kardiyometabolik riskin azalmasıyla ilişkilendirilen besinler olan çoğu meyve, baklagiller ve tam tahılların tüketimi azaldığı ve bu durumda kardiyovasküler hastalıklar için ek risk teşkil edebileceği belirtilmiştir (5). Son zamanlarda epileptik hastaların 6-24 aylık takipleri ile kan lipidlerinin yükseldiği ve karotid arterde intima kalınlaşmasının KD'nin potansiyel kardiyovasküler riskleri hakkında endişeleri artırdığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada Ağustos 2001 ile Ocak 2016 arasında Almanya'daki iki hastanede Glut1D hastaları KD tedavisine alınmıştır. Çalışmanın asgari takip süresi 10 yıldır. KD'ye başlamadan önce BKİ, toplam kolesterol, HDL/LDL kolesterol ve trigliseritlerin standart sapma skorları (SDS), 6 ay, 2 yıl ve 5 yıllık ilgili değerlerle kıyaslanmıştır. Tedaviden 10 yıl sonra, BKİ, karotis intima medya kalınlığı (CIMT) ölçümü ve kan basıncı ile değerlendirilen kardiyovasküler risk, sağlıklı bir referans popülasyonla (n=550) karşılaştırılmıştır. Dislipidemi bildiren çalışmaların çoğunun aksine, 6-24 aylık takipte sonuçlar başlangıçtaki dislipideminin zamanla normale dönebileceğini göstermiştir. Veriler KD'nin neden olduğu ilk dislipideminin geçici olabileceğini ve 10 yıl sonra CIMT'nin normal kaldığını göstermiştir. Uzun süreli KD uygulamasında BKİ ve kan basıncı parametrelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (22).



Sandhoff hastalığı, GM2 gangliozitlerin birikmesiyle meydana gelen kaba yüz hatları, gelişim geriliği, refrakter nöbetler, hipertrofik kardiyomiyopatisi karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Sandhoff hastaları üzerinde KD uygulamasının kalp sağlığı ve genel nöbet gelişimi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada miglustat ve KD ile tedavi, hastalığın kardiyak belirtilerini önemli ölçüde iyileştirmiş, kardiyak tutulumun miglustat tedavisine duyarlı olduğunu, ancak etki mekanizmasının hala belirlenemediği ifade edilmiştir (25). Aşırı kilolu/obez yetişkinlerde çok düşük, düşük ve orta CHO'lu, yüksek yağlı diyetler ile yüksek CHO'lu, düşük yağlı diyetlerin 6, 12 ve 24 ay süreli uygulamasının LDL kolesterol ve diğer lipid belirteçleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilen bir meta-analizde, en az 6 ay süreli CHO kısıtlaması, düşük yağlı diyetlerle karşılaştırıldığında lipid belirteçlerini iyileştirmede üstün görülmüştür (26). Daha düşük CHO alımı, insülin seviyelerini düşürüp ve HMG-CoA liyazı aktive ederken HMG-CoA redüktaz aktivasyonunu ve kolesterol sentezini engellemektedir. Ancak KD'ler dislipidemisi olan ya da akut pankreatite yatkınlığı olan bireylerde kontraendikedir (5). KD'nin arteriyel morfoloji ve boyundaki büyük damarların endotel fonksiyonu ve kardiyak diyastolik fonksiyon üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, en az 6 aylık uygulamadan sonra her hastaya CIMT, karotis arter sertliği, ekokardiyografi ve diyastolik fonksiyon değerlendirmesi ölçümü yapılmıştır. Çalışma sonucunda KD ile tedavi edilen hastaların, CIMT'sinde herhangi bir değişiklik olmaksızın arteriyel sertliklerinde önemli bir artış bulunmuş ve böylece arteriyel sertliğin kardiyovasküler hasarın erken bir belirteci olduğu doğrulanmıştır (27). Enerji kısıtlı düşük CHO'lu yüksek yağlı ketojenik ve ketojenik olmayan diyetin güç, vücut kompozisyonu, hormonal ve lipid profili üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada eğitilmiş ve orta yaşlı 20 erkek, 4 hafta boyunca ağırlık koruma programı ve direnç eğitimine dahil edilmiştir. Ardından 8 hafta boyunca ketojenik ve ketojenik olmayan diyet gruplarına ayrılmıştır. Keton cisimciği (beta hidroksibütirat) seviyeleri haftalık, testosteron ve insülin seviyeleri iki haftada bir, kuvvet ve vücut kompozisyonu aylık, lipid profili ve kan glukoz seviyeleri ise çalışmanın başında ve sonunda ölçülmüştür. Çalışma sonucunda insülin seviyeleri önemli düzeyde azalırken, kan glukozu ve kan yağlarında anlamlı değişiklikler bulunmamıştır (28). Öte yandan, birçok araştırma ile KD uygulamalarının faydaları da rapor edilmiştir. Philadelphia'da 132 obez yetişkinin dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada, düşük CHO diyeti uygulanmış ve 1 yıl sonunda ortalama ağırlık kaybının normal diyet gruplarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca KD'nin kan trigliseritlerini ve kolesterolü düşürmek ve HDL kolesterol seviyesini yükseltmek gibi diğer faydaları tespit edilmiştir (29). Raporlar, KD'nin insülin



direncini tersine çevirmeye yardımcı olduğunu ve böylece kan glukozunu ve insülini stabilize etmeye yardımcı olduğunu belirtmektedir (30,31). Ayrıca KD uygulayan bireylerde vücut enerjisini, dayanıklılığı ve esnekliği artırmanın yanı sıra daha az sistemik inflamasyon ve ağrı olduğunu bildirilmiştir (31). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KD'nin birçok hastalığın önlenmesinde, kontrolünde ve tedavisinde anahtar bir rol oynama potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Diyabet, epilepsi, akne, nörolojik hastalıklar (örneğin baş ağrısı, nörotravma, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, uyku bozuklukları, beyin kanseri, otizm, ağrı ve multipl skleroz), kanser ve polikistik over sendromu (PCOS) bu hastalıklar arasında yer almaktadır (32-34). Obez bireyler üzerinde 12 hafta boyunca gerçekleştirilen KD uygulaması sonucunda diyetin güvenli olduğu ve obez bireylerde kalp hastalığı risk faktörlerini olumlu yönde değiştirdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada sunulan veriler, KD'nin obez bireylerde ağırlık kaybı için doğal bir terapi görevi görmesinin yanı sıra triailgliserol, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığını ve HDL kolesterol seviyesini artırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar, nispeten uzun bir süre KD uygulamasının güvenli olduğunu ve obez bireylerde kalp hastalığı risk faktörlerini olumlu yönde değiştirdiğini göstermektedir (35). İnsanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar sonucunda olumlu ve olumsuz veriler elde edilmiştir. Uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin (SFA) (16- ve 18-karbon), esas olarak LDL kolesterolü artırarak ve damar sisteminde aterosklerotik plakların büyümesini teşvik ederek kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bildirilmektedir (36). Bu doğrultuda, SFA yüksek alımının kardiyovasküler sağlık ve inflamatuvar süreçler üzerindeki potansiyel zararlı etkileri nedeniyle KD tartışmalıdır.

Hayvan çalışmaları:

Hipertansif bireylerde KD etkilerini inceleyen bir çalışmada fareler üzerinden 10 haftalık bir modelleme yapılmış ve eNOS ekspresyonu, inflamatuvar faktörler ve nispi sinyal yolu incelenmiştir. Çalışma sonucunda KD'nin trigliserit seviyesini artırdığı, mezenterik arterlerde endotel bağımlı gevşemeyi bozduğunu ve farelerde hipertansiyon gelişimini ilerlettiği bildirilmiştir. Bu durum hipertansif bireylerde KD'nin klinik uygulamasında daha dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir (8). Farelerde yüksek yağlı diyetin genel metabolik etkilerini inceleyen bir çalışmada ise yüksek yağlı diyet, serbest yağ asitleri ve sitokinler tarafından lipoksijenaz aktivasyonu yoluyla glukozu artıran ve ardından glukoz intoleransını ve hiperinsülinemiye indükleyen yağ sentezi yolunun enzim aktivitesini artırarak trigliserit ekspresyonunu yükseltecektir. Adipoz dokudaki hiperinsülinemi ve inflamasyon, lipolizi ortaya



çıkarak karaciğerde serbest yağ asitlerinin glukoneogenezi teşvik etmesine neden olacaktır. Yüksek yağlı diyetin indüksiyonu altında, farelerde serum kolesterol konsantrasyonu 16. haftada normal kalmış, ancak 24. haftada kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek ve hiperkolesterolemi oluşmuştur. Bu sonuçlar, farelerde yüksek yağlı diyet tüketiminin neden olduğu deneysel hiperglisemi ve hipertrigliseridemi modelini göstermiştir. Yüksek yağlı diyet uzun vadede bilişsel işlevleri etkilemiş, inflamasyonu artırmış ve sonuç olarak nörodejenerasyon için risk faktörlerini tetiklemiştir. Çalışma sonucunda yüksek yağlı diyet uzun süreli uygulandığında inflamasyonu tetiklediği ve bu durumun da dolaylı olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bildirilmiştir (10).

Kardiyak arestin kalp ve beyin üzerinde oluşturabileceği hasara odaklanan farklı bir çalışmada ise fareler 4 hafta süreyle KD ile beslenmiş, ardından kalp durması ve kardiyopulmoner resüsitasyona tabi tutulmuşlardır. KD'nin sağkalımı iyileştirdiği ve pentoz fosfat yolağı ve ilgili antioksidan savunma sisteminin aracılık ettiği kardiyak arest sonrası beyin hasarını azalttığı tespit edilmiştir (37). KD'nin farelerde yaşlanmayla ilişkili miyokardın yeniden şekillenmesini ve işlev bozukluğuna etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, genç ve yaşlı erkek fareler, dört ay boyunca KD veya standart şekilde beslenmiştir. Deney sonunda miyokardiyal fonksiyon, ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Yetişkin grubuyla karşılaştırıldığında, uzun süreli KD tüketiminin yetişkin farelerde miyokardiyal fonksiyon üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır. Ancak Newman ve ark. (38), KD'nin yaşlı farelerde genç kardiyak fenotipi koruduğunu bildirmiştir. Çalışmada kalp hızı, sol ventrikül kütlesi, aort kapağı basınç gradyanı ve fraksiyonel kısalma üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (38).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite tedavisi ve pek çok kronik hastalığa ait komplikasyonların iyileştirilmesinde, KD uygulamalarına dair olumlu sonuçların elde edildiği çalışmalar artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara ait risk faktörleri ve genel tedavi prosedüründe KD uygulamalarını içeren çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da bazı komplikasyonlar ve artmış risk faktörleri göz ardı edilememiştir. Buna bağlı olarak net bir bulgu ile genelleme yapılamazken özellikle insan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, kalp damar hastalıkları açısından genetik yatkınlığı olan ve kalp damar hastalıklarına ait risk faktörlerini taşıyan bireyler için KD uygulamalarının uzun vadedeki yan etkilerinin bilinmediğini, bu nedenle KD'nin güvenli olmayacağı yönünde olmuştur. KD uygulamaları belirli tıbbi durumları olan bireyler için faydalı bulunmuştur. Ancak yapılan insan ve hayvan çalışmalarında bu tür



diyetlerin kardiyovasküler hastalıklar açısından uzun vadede güvenli olup olmadığını sorgulamak için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle uzun vadede uygulamanın olası etkilerini daha iyi anlayabilmek ve daha bilinçli uygulama için insanlar ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kısaltmalar

ACAT1: Asetiltransferaz

ATP: Adenozil trifosfat

BKİ: Beden kütle indeksi

BMH: Bazal metabolik hız

CHO: Karbonhidrat

CIMT: Karotis intima medya kalınlığı

CoA: Koenzim A

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HMG CoA: β -hidroksi- β -metilglutaril CoA

IKDCS: International Ketogenic Diet Consensus Statement

KD: Ketojenik diyet

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LGI: Düşük glisemik indeks diyeti

MAD: Modifiye atkins diyeti

MCT - Medium Chain Triglyceride: Orta zincirli trigliserit

PCOS: Polikistik over sendromu

SCOT: Süksinil CoA: 3-oksoasit CoA transferaz

SDS: Standart sapma skoru

SFA: Doymuş yağ asidi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein



Çıkar çatışması / Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Maddi Destek / Funding sources: Yazarlar maddi destek almadıklarını beyan ederler. / The authors declare that they have not received financial support.

Yazarlık katkısı / Author contributions: EDY: Çalışmanın tasarımı, ilgili literatürün taranması, makale taslağının oluşturulması, yayınlanacak versiyonun son onayına katkı sağlamıştır. **PG:** Çalışmanın tasarımı, içerik için eleştirel gözden geçirme, yayınlanacak versiyonun son onayına katkı sağlamıştır. / **EDY:** Contributed to the design of the study, review of relevant literature, drafting of the article, and final approval of the version to be published. **PG:** Contributed to the design of the study, critical revision of the content and final approval of the version to be published.

KAYNAKLAR

1. Özdemir S, Sert H, Çakıroğlu H. Batı tipi diyet ve ketojenik diyetin vücut ağırlığı, BKİ, total kolesterol ve trigliserit üzerindeki etkisi. 4. Uluslararası Hemşirelik ve İnovasyon Kongresi Tam Metin Sözel Sunumları, 19-20 Aralık, 2020, İstanbul. Kongre kitabı 2020; s. 76-84.
2. Du Y, Wang J, Li S, Dennis B. A Technology assisted precision ketogenic diet intervention for cardio-renal-metabolic health in overweight or obese adults: protocol for a randomized controlled trial. Contemp Clin Trials. 2022;119:106845.
3. Baysal A. Journal of nutrition and dietetics 2013: general overview. Bes Diy Der. 2014;42(1):1-3.
4. Alhaj O, Elshoryi N, Alathamneh A, Wishah M. Knowledge and perception of the ketogenic diet followers among arab adults in seventeen countries. Obes Med. 2021;25:100354.
5. Kirkpatrick C, Bolick J, Etherton P, Sikand G. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of lowcarbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the national lipid association nutrition and lifestyle task forc. J Clin Lipidol. 2019;13:689-711.
6. Goldberg I, Ibrahim N, Bredefeld C, Foo S. Ketogenic diets, not for everyone. J Clin Lipidol. 2021;15:61-7.
7. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia. 2009;50:304-17.



8. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015;31(1):1–13.
9. Choi HR, Kim J, Lim H, Park YK. Two-week exclusive supplementation of modified ketogenic nutrition drink reserves lean body mass and improves blood lipid profile in obese adults: a randomized clinical trial. *Nutrients*. 2018;10(12):1895.
10. Lin D, Kao N, Cross T, Lee W. effects of ketogenic diet on cognitive functions of mice fed high-fat-high-cholesterol diet. *J Nutr Biochem*. 2022;104:108974.
11. Belardo D, Michos E, Blankstein R, Blumenthal R. Practical, evidence-based approaches to nutritional modifications to reduce atherosclerotic cardiovascular disease: an American society for preventive cardiology clinical practice statement. *Am J Prev Cardiol*. 2022;10:100323.
12. Vergati M, Krasniqi E, Monte GD, Rioldino S, Vallone D, Guadagni F, et al. Ketogenic diet and other dietary intervention strategies in the treatment of cancer. *Curr. Med. Chem*. 2017;24(12):1170–85.
13. Burkitt MJ. An overlooked danger of ketogenic diets: making the case that ketone bodies induce vascular damage by the same mechanisms as glucose. *Nutrition*. 2020;75:110763.
14. Drabińska N, Wicskowski W, Piskula M. Recent advances in the application of a ketogenic diet for obesity management. *Trends Food Sci Technol*. 2021;110:28–38.
15. Kossoff EH, Freeman JM, Turner Z, Rubenstein JE. *Ketogenic diets: treatment for epilepsy and other disorders*, 5th ed. New York: demos HEALTH; 2011.
16. Weber DD, Gohari S, Tulipan J, Catalano L. Ketogenic diet in the treatment of cancer e where do we stand? *Mol Metab*. 2020;33:102-21.
17. Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. Ketogenic Diet. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
18. Neves G, Lunardi M, Gabiatta M, Venske D. Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified atkins ketogenic diet for adult patients with pharmaco-resistant epilepsies in a middle-income country. *Epilepsy Res*. 2020;160:106280.
19. Moreno C, Mobbs C. Epigenetic mechanisms underlying lifespan and age-related effects of dietary restriction and the ketogenic diet. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;455:33-40.
20. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3: 419–28.



21. Lagiou P, Sandin S, Lof M, Trichopoulos D, Adami HO, Weiderpass E. Low Carbohydrate-high protein and incidence of cardiovascular disease in Swedish women: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344.
22. Heussinger N, Marina A, Beyerlein A, Leiendecker B. 10 Patients, 10 years e long term follow-up of cardiovascular risk factors in glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: a prospective, multicenter case series. *Clin Nutr*. 2018;37:2246-51.
23. Walton CM, Perry K, Hart RH, Berry SL, Bikman BT. Improvement in glycemic and lipid profiles in type 2 diabetics with a 90-day ketogenic diet. *J Diabetes Res*. 2019;2019(1):8681959.
24. Kwiterovich PO, Vining EPG, Freeman JR. Lipid Research Atherosclerosis Research. John Hopkins Medicine. 2003. <https://www.hopkinsmedicine.org/johns-hopkins-childrens-center/what-we-treat/specialties/lipid-research-atherosclerosis/research.html>. Accessed 10 October 2020.
25. Schiller I, Pabon L, Hufnagel S, Serrano N. Neurological and cardiac responses after treatment with miglustat and a ketogenic diet in a patient with sandhoff disease. *Eur J Med Genet*. 2015;58:180-3.
26. Gjuladin HT, Davies LG, Penson P, Baghbadorani AR. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2019;77(3):161–80.
27. Coppola G, Natale F, Torino A, Capasso R. The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case–control study. *Seizure*. 2014;23(4):260-5.
28. Vidic V, Ilic V, Toskic L, Jakovic N. effects of calorie restricted low carbohydrate high fat ketogenic vs. non-ketogenic diet on strength, body-composition, hormonal and lipid profile in trained middle-aged me. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1465-502.
29. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2004;140(10):778–85
30. Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr. Metabol*. 2005;2(1):1–7.
31. Dupuis N, Curatolo N, Benoist JF, Auvin S. Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia*. 2015;56(7):e95–8.



32. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. 2008. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):500–6.
33. Wheless JW. *History and Origin of the Ketogenic Diet.* Epilepsy and the Ketogenic Diet. Totowa, NJ: Humana Press. 2004, p.31–50.
34. Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020;8(1):1–11.
35. Dashti H, Bo-Abbas Y, Asfar S, Mathew T. Ketogenic diet modifies the risk factors of heart disease in obese patients. *Preliminary Report.* 2003;19:901-902.
36. Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2002;113(9):13–24.
37. Peng F, Zhang Y, Zhang L, Yang M, Chen C, Yu H, et al. Ketogenic diet attenuates post-cardiac arrest brain injury by upregulation of pentose phosphate pathway-mediated antioxidant defense in a mouse model of cardiac arrest. *Nutrition.* 2022;103:111814.
38. Newman JC, Covarrubias AJ, Zhao M, Yu X, Gut P, Ng CP, et al. Ketogenic diet reduces midlife mortality and improves memory in aging mice. *Cell Metab.* 2017;26(3):547-57.

