

## Ketojenik Diyetlerin Obezite Tedavisindeki Etkinliği

### Effectiveness of Ketogenic Diets in Obesity Treatment

Nida Nur ADIYAN\*  
Zeynep PARLAK ÖZER\*\*

#### ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 1975'ten beri dünya çapında obezite prevalansı üç katına çıkmış ve epidemik ölçüğe ulaşmıştır. Obezitenin önlenmesi ve tedavisi; yeme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve davranış terapisini içeren yaşam tarzı değişikliklerine dayanmaktadır. Beslenme stratejileri olarak çeşitli (düşük yağlı, yüksek proteinli vb.) beslenme modelleri kullanılmıştır ve son yıllarda da epilepsi için yardımcı bir tedavi olan ketojenik diyetlere ilgi gösterilmiştir. Ketojenik diyetlerde karbonhidrat oranı düşük tutularak beynin başlıca enerji kaynağı olan glikoz kullanımı yerine keton cisimcikleri kullanılmakta ve çeşitli mekanizmalar aracılığı ile iştah hormonları, mikrobiyota, vücut ağırlığı kaybı üzerinde etki göstermektedir. Bu derleminin amacı, ketojenik diyetlerin iştah hormonları, mikrobiyota üzerindeki çeşitli mekanizmaları inceleyerek vücut ağırlığı kaybı ve yönetiminin sağlanmasına ilişkin güncel literatür bilgilerini incelemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Ketojenik diyetler, Obezite, İştah mekanizması, Ketozis

#### ABSTRACT

According to the World Health Organization, the worldwide prevalence of obesity has tripled since 1975 and has reached epidemic proportions. Prevention and treatment of obesity; it is based on lifestyle changes that include eating habits, physical activity, and behavioral therapy. Various nutritional models (low-fat, high-protein, etc.) have been used as nutritional strategies, and in recent years there has been interest in ketogenic diets as an adjunctive treatment for epilepsy. Ketone bodies are used instead of glucose, which is the main energy source of the brain, by keeping the carbohydrate rate low in ketogenic diets, and it affects appetite hormones, microbiota, and body weight loss through various mechanisms. The aim of this review is to examine the current literature information on body weight loss and management by examining various mechanisms on appetite hormones and microbiota of ketogenic diets.

**Key Words:** Ketogenic diets, Obesity, Appetite mechanism, Ketosis

#### Sorumlu Yazar:

**Adı Soyadı:** Uzm. Dyt. Nida Nur ADIYAN

**Adres:** Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**e-mail:** [nnursonmez@gmail.com](mailto:nnursonmez@gmail.com)

\* Uzm. Dyt., Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

\*\* Dr. Öğr. Üyesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

## GİRİŞ

Obezite, sağlık hizmetlerinin müdahalelerine rağmen hızla büyüyen bir halk sağlığı sorunudur (Küçük ve Yıbar, 2021). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), obezitenin küresel prevalansının 1975 ile 2016 yılları arasında neredeyse üç katına çıkmış olduğunu belirtmiştir (WHO, 2021). Dünya çapında 650 milyonu obez olmak üzere 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu olduğu bildirilmiştir (Rosa ve diğerleri, 2020). “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2019” raporuna göre Türkiye’de obezite prevalansı ise; 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı 2016 yılında %19,6 iken, 2019 yılında %21,1 olarak bulunmuştur (TÜİK, 2020).

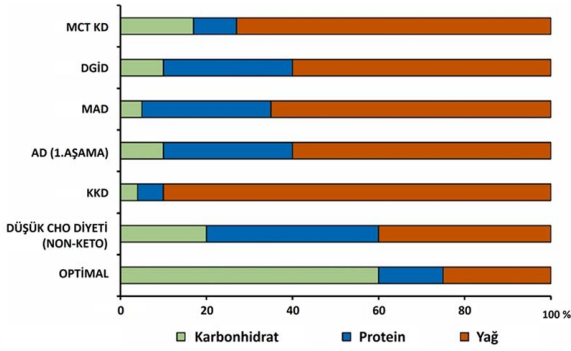
Obezite; tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve belirli kanser türleri dahil olmak üzere çeşitli komorbid durumların giderek artan insidansı için ana risk faktörlerinden biridir (Demeer ve Plaisance, 2020). Bu nedenle, obezitenin sağlık yükünü azaltmak için, enerji dengesinin ve vücut ağırlığının nasıl kontrol edildiğini anlamak hayati önem taşımaktadır (Demeer ve Plaisance, 2020; Benelam, 2009). Dolayısıyla güvenli ve etkili diyetler yoluyla ağırlık kaybı (WL) tedavileri sağlanması gerekmektedir (Demeer ve Plaisance, 2020).

Geçmişte, obezitenin tedavisi ve önlenmesindeki etkinlikleri açısından makrobesin bileşiminde farklılıklar gösteren birçok diyet modeli test edilmiştir ve halen de denenmektedir. Bazı araştırmalar, diyet türü ne olursa olsun diyete uyumun, kısa ve uzun vadede ağırlık kaybı başarısının en iyi göstergesi olduğunu öne sürmektedir (Gibson ve Sainsbury, 2017; Koliaki ve diğerleri, 2018). Bu nedenle, hastanın diyete bağlılığını arttıran anahtar stratejilerin bulunması oldukça önemlidir. Son yıllarda, birçok hastalıkta terapötik rollerine dayanan, artan bilimsel kanıtlarla desteklenen ketojenik diyetlere (KD’ler) büyük ilgi gösterilmiştir (Rosa ve diğerleri, 2020; Demeer ve Plaisance, 2020). Bu derleme çalış-

masında ketojenik diyetin obezite tedavisindeki etkinliği ve iştah mekanizmasındaki işleyişi üzerinde durulmaktadır.

## Ketojenik Diyet ve Türleri

Çocuklarda ve yetişkinlerde dirençli epilepsi tedavisinde beslenme tedavisinin etkisini gözlemleyen Lennox ve Stanley isimli iki nörolog KD’in etkilerini ve yararlarını 1920’lerde kabul etmiştir (Rosa ve diğerleri, 2020). 1921 yılında ise ilk kez Dr. Wilder, açlık durumunu taklit eden ve ketozisi artıran KD uygulamasının epilepsi nöbetlerinin kontrolünü sağladığını kanıtlamıştır. Yaklaşık yüz yıldır kullanılmakta olan KD’ler, çoklu ilaç ve cerrahi tedavilerin başarısız kalması ile son yıllarda yeniden gündeme gelmiştir (Metin, 2021) Ayrıca son çalışmalar KD’lerin ilaca dirençli epilepsi, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, kadınlarda infertilite ve endometriozis tedavisinin yanı sıra obezite tedavisi için yararlı bir diyet aracı olabileceğini önermektedir (Metin, 2021; Liu ve diğerleri, 2018; Paoli ve diğerleri, 2013). KD’lerde ketojenik oran, diyet içeriğindeki yağın, protein ve karbonhidrat toplamına oranı olarak hesaplanmaktadır. Bu oran, farklı KD türleri arasında değişiklik gösterir ve 1:1 ile 4:1 arasında değişebilir (Goday ve diğerleri, 2016; Calcaterra ve diğerleri, 2021). Dolayısıyla, izin verilen karbonhidrat miktarı, enerji ve protein gereksinimlerinin hesaplanmasından ve gerekli yağ miktarının belirlenmesinden kaynaklanmaktadır (Calcaterra ve diğerleri, 2021; van der Louw ve diğerleri, 2016). Günümüzde, Şekil 1’de görüldüğü gibi farklı bileşimlere sahip beş tip KD, şu anda klinik beslenme tedavisi olarak uygulanmaktadır (Goswami ve Sharma, 2019).



**Şekil 1.** Farklı ketojenik diyet, düşük karbonhidrat diyeti ve optimal diyetin karbonhidrat, protein ve yağın sağladığı kalori oranlarının karşılaştırılması (Drabinska ve diğerleri, 2021).

MCT KD: Orta Zincirli Trigliserid Ketojenik Diyet, DGİD:düşük glisemik indeks diyeti, MAD: Modifiye Atkins Diyeti, AD: Atkins Diyeti, KKD: Klasik Ketojenik Diyet, Düşük CHO Diyeti: Düşük Karbonhidrat Diyeti

**Klasik Ketojenik Diyet (KKD):** KKD, en kısıtlayıcı ve uygulanması en zor olan KD türüdür ve sadece epilepsi tedavisi için kullanılmaktadır (Drabinska ve diğerleri, 2021). Diyetin uzun zincirli trigliseritler (LCT) baskındır ve en sık kullanılan oranlar, 3-4 g yağa karşılık 1 g protein+karbonhidrat şeklindedir (3:1/4:1) (Metin, 2021). Bu nedenle, enerjinin yaklaşık %80-90'ı yağlardan elde edilir ve kalan %10'u hem protein gereksinimini karşılamak için gereken miktarını hem de kalan enerjiden hesaplanan alınabilecek karbonhidrat miktarını içermektedir. Bu tür KD, en kısa sürede ketoz durumunu elde etmeyi amaçlamaktadır (Metin,2021; Drabinska ve diğerleri, 2021). KKD'de amino asit yıkımını engellemek için gerekli protein alımının yapılması zorunludur. Bu yüzden, ketojenik oran diyetin etkinliğinin ve tolerasyonun belirlenmesinde oldukça önemlidir (Küçük ve Yıbar, 2021). Büyüme ve gelişme dönemlerinde olan çocuklarda olduğu gibi protein gereksiniminin fazla olduğu durumlarda, KKD tedavisi alan bireyler 3:1, 2:1 gibi oranlar ile diyetle başlanıp daha sonra 3,5:1, 4:1 gibi oranlarda doktor ve diyetisyen kontrolünde takip edilebilmektedir (Ünalp, 2017). Ayrıca uygulama güçlüğü nedeniyle KKD'te hastaneye yatış

gerekmekte ve idrarda ketonlar pozitif olana kadar hasta 24-72 saat aç bırakılmaktadır (Metin,2021; Drabinska ve diğerleri, 2021). KKD, karbonhidrat kısıtlaması nedeniyle takip edilmesi çok zordur ve birçok hasta için lezzet tatmin edici değildir. Bu nedenle, KKD'nin çeşitli modifikasyonları önerilmiştir (Drabinska ve diğerleri, 2021).

**Atkins Diyeti (AD):** Dr. Atkins tarafından obezite tedavisi (ağırlık kaybı) için geliştirilmiş olup 1970'lerde popüler hale gelmiştir (Küçük ve Yıbar, 2021; Metin, 2021). Ancak KD'lerin ağırlık kaybı üzerindeki etki mekanizmaları hala bir tartışma konusudur (Küçük ve Yıbar, 2021). Atkins diyeti, karbonhidratlara aşırı kısıtlamalar getirirse de ılımlı miktarda protein alımına izin vermektedir. AD'nin karakteristik özelliği, dört aşamadan oluşan bir diyet modeli olmasıdır: (aşama 1) günde 20 g'dan az karbonhidratla en kısıtlı olmakta; (aşama 2) karbonhidrat alımı günde 25-50 g'a çıkmakta; (aşama 3) karbonhidrat tüketimi günde 80 g'a ulaşmaktadır. Aşama 3, istenilen vücut ağırlığı elde edilene kadar devam ettirilmektedir. Aşama 4'te ise günde 100 g'a kadar karbonhidrat tüketilmesine izin verilmekte ve azaltılmış vücut ağırlığını korumak için takip edilmektedir. Ketoz durumu sadece ilk aşamada gözlenmekle beraber, aşamalar ilerledikçe diyet daha uygulanabilir hale gelmektedir (Drabinska ve diğerleri, 2021). Ağırlık kaybını etkileyen mekanizmalara ilişkin hipotezler değerlendirildiğinde; proteinlerin doyum etkisinin daha fazla olması, iştahı düzenleyen hormonların üzerindeki etkileri, keton cisimciğinin olası doğrudan iştah bastırıcı etkisi nedeniyle iştahın azalması, lipogenezde azalma ve lipolizin artması, dinlenme metabolizma hızında değişiklik olmaksızın solunum katsayısında azalma ve yağ oksidasyonunun artması, glikoneogenezin artan metabolik maliyeti ve proteinlerin termik etkisi olarak özetlenebilmektedir (Küçük ve Yıbar, 2021). AD'nin, faydalı etkilerinin uzun vadede potansiyel olumsuz

etkilerden daha ağır basıp basmadığını belirlemek için hala yeterli bilgi bulunmamaktadır (Drabinska ve diğerleri, 2021).

**Modifiye Atkins Diyeti (MAD):** Dr. Atkins tarafından tasarlanmış olan Atkins diyeti, 2003 yılında ilk kez Kossoff ve ark. (2009) tarafından epilepsi hastaları için modifiye edilerek kullanılmıştır (Metin, 2021; Kossoff ve diğerleri, 2009). MAD, Johns Hopkins Hastanesinde KKD ile karşılaştırıldığında daha az kısıtlayıcı bir tedavi olarak tasarlanmış olup (2-1:1 oranı), enerji kısıtlaması olmaksızın günlük ortalama karbonhidrat tüketimi çocuklarda 10, yetişkinlerde 15-20 gram ile sınırlandırılmıştır (Ünalp, 2017). Dolayısıyla AD'nin modifikasyonu, daha az kısıtlayıcı aşamalara geçilmeden ilk aşamanın süresiz olarak sürdürülmesi ile ketoz durumunun korunmasını içermektedir (Drabinska ve diğerleri, 2021). Hastaneye yatış ve açlık periyodu uygulamaları olmaksızın diyetle başlanabilmektedir ancak hasta ve bakımından sorumlu kişinin karbonhidrat sayımını öğrenmesi gerekmektedir (Ünalp, 2017).

**Orta Zincirli Trigliserid Ketojenik Diyet (MCT KD):** 1971 yılında Huttenlocher, diyetle LCT yerine MCT kullanılarak diyetin tadını iyileştirmek ve epilepsili hastaların diyetine bağlılığını arttırmak amacıyla bu KD'in uygulanmasını önermiştir (Metin, 2021). Kokusuz, renksiz ve tatsız olan MCT yağlar aynı zamanda LCT'ye oranla daha kolay ve sayıca fazla miktarda keton oluşumunu sağlamakta,  $\beta$ -oksidasyon için mitokondriye taşınırken karnitine gereksinim duymamakta ve portal dolaşım ile direkt karaciğere taşınmaktadır. Dolayısıyla farklı besinlerin tüketimine olanak sağlanarak diyetle çeşitlilik sağlanarak diyetin lezzeti ve tüketilebilirliği sağlanabilmektedir (Ünalp, 2017). MCT KD'te, enerjinin yaklaşık %60'ı MCT'den sağlanmakta olup bu oran karın ağrısı, ishal kusma gibi gastrointestinal semptomlarda artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle, bir adaptasyon aşaması olarak, enerjinin %30'u orta

%30'u uzun zincirli trigliseridlerden sağlandığı modifiye edilmiş MCT diyeti geliştirmiş ve tolerasyona göre diyetteki MCT oranının aşamalı olarak %60'a kadar çıkarılabileceği belirtilmiştir (Metin,2021; Drabinska ve diğerleri, 2021). 2008 yılında Neal ve ark. (2008) tarafından %40-50 MCT oranının KKD kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. İlaça dirençli epilepsi tedavisi olarak MCT KD'nin sıklıkla kullanılmasının yanı sıra son bulgular bu diyetin kolon kanseri tedavisinde kemoterapiyi destekleyebileceğini de göstermektedir (Furukawa ve diğerleri, 2018).

**Düşük Glisemik İndeks Diyeti (DGİD):** 2002 yılında tasarlanmış olan bu KD türü, en az kısıtlayıcı diyet türü olup epilepsi tedavisinde ilk kez 2005 yılında Pfeifer tarafından kullanılmıştır. Bu diyetle, enerjinin %60'ı yağlardan, %20-30'u proteinlerden, geri kalanı ise karbonhidratlardan sağlanmaktadır. Günlük karbonhidrat alımı, düşük glisemik indeksli (GI<50) karbonhidratlarla sınırlandırılmış olup 40-60 g'a kadar ulaşabilmektedir. DGİD'te ketozis seviyesi KKD'e oranla düşük olmasına rağmen etkisi nörolojik olarak görülmektedir. Bu durum, diyetin nöroprotektif etkisinin artan ketozisten ziyade kan glukozundaki dalgalanmaların azalmasıyla sağlandığı düşünülmektedir (Metin,2021; Drabinska ve diğerleri, 2021).

### **Ketoz Fizyolojisi**

KD, yüksek yağ (%70-90 enerji), karbonhidrat kısıtlaması (%4-19) ve büyümeyi desteklemek için yeterli miktarda protein içeren bir beslenme protokolüdür (van der Louw ve diğerleri, 2016). KD'lerin temel amacı, karbonhidrat oranı düşük tutularak beyin başlıca enerji kaynağı olan glikoz kullanımını yerine yağlardan (keton cisimcikleri) enerji sağlayarak ketozis oluşturmaktır (Küçük ve Yıbar, 2021; Drabinska ve diğerleri, 2021).

Beslenmeyle indüklenen ketozis, düşük doku glikojen seviyeleri nedeniyle yağ asidi oksidasyonunun karaci-

ğerde keton üretimine yönlendirildiği durumdur (Demeer ve Plaisance, 2020). Glikoz rezervleri tükendiğinde merkezi sinir sistemi (MSS) yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanamamakta ve alternatif enerji kaynağı olarak asetil-CoA'dan sağlanan keton cisimleri (asetoasetat ve  $\beta$ -hidroksibütirat) üretilmektedir (Calcaterra ve diğerleri, 2021).  $\beta$ -hidroksibütirat ve asetoasetat, hücrelere monokarboksilat taşıyıcı aracılığıyla girmekte ve beyin için alternatif bir substrat sağlamaktadır. Sonuç olarak, keton cisimcikleri; glikolitik ATP üretiminde azalmayı ve mitokondriyal oksidasyon ile ATP üretiminde artışı sağlamaktadır (Veyrat-Durebex ve diğerleri, 2018). Keton cisimcikleri, alternatif bir yakıt olarak rol oynamasının dışında hücre membran ve lipitlerinin biosentezi için de gerekli yapıyı oluşturmaktadır (Metin, 2021).

KD'in, farklı mekanizmalar aracılığıyla, merkezi sinir sistemini (MSS) temel alarak anti-konvülzan etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmışken, KD'lerin ağırlık kaybı üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmalar hala tartışma konusudur (Paoli, 2014). KD'in obezite fenotipini ve durumunu etkileyebileceği birçok potansiyel mekanizmanın (metabolik ve MSS etkileri, hücresel etkiler ve mikrobiyota gibi) olduğu Şekil 2'de gösterilmiştir (Calcaterra ve diğerleri, 2021).

### **Ketojenik Diyetlerin Obezite ve İştah Mekanizması Üzerindeki Etkinliği**

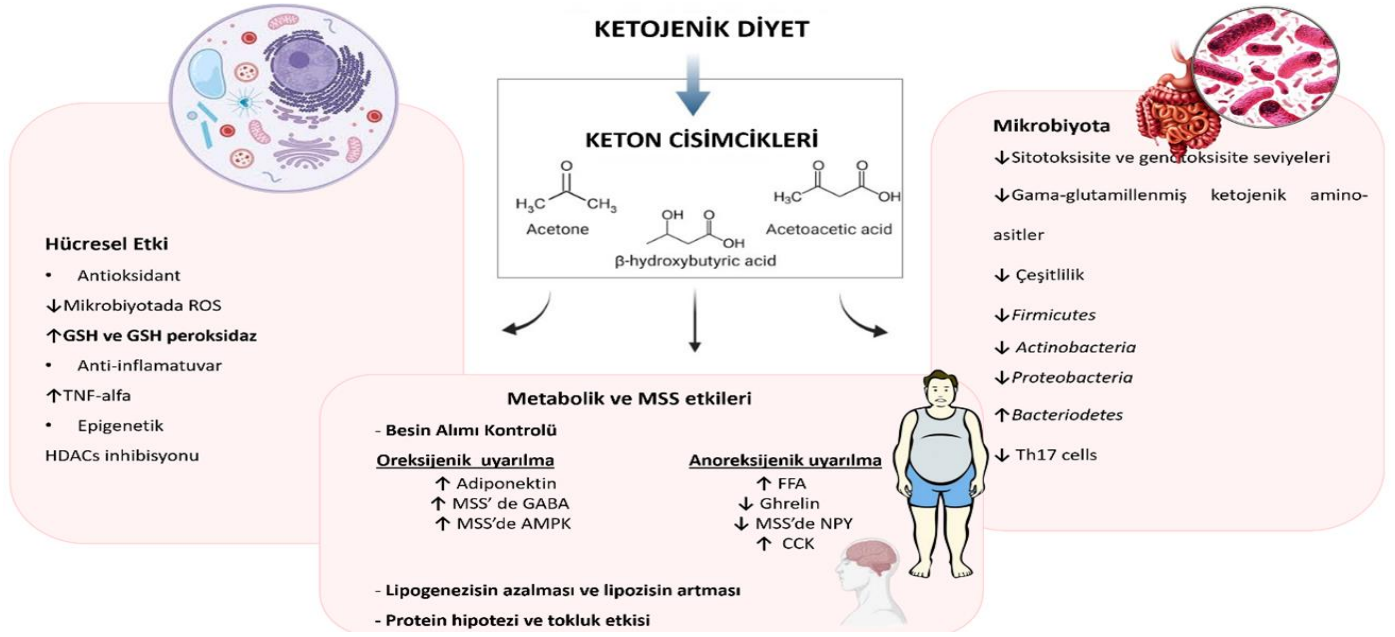
Obezite ile ilgili müdahalelerde, KD son zamanlarda popüler bir diyet olarak ortaya çıkmıştır (Kumar ve diğerleri, 2021). KD'ler, hızlı (çoğunlukla su kaybı nedeniyle) ve tatmin edilen ağırlık kaybını sağlayabilmektedir, ancak diğer diyetler gibi vücut ağırlığını korumak için sürdürülebilir değildir. Tamamlanan çalışmaların süresi oldukça kısadır (oluşabilecek yan etkilerden dolayı birkaç hafta, maksimum 12 ay). Bu yüzden KD'in sürdürülebilir olduğunu ve etkilerinin diğerlerin-

den daha kalıcı olduğuna dair net bir bilgi sağlanamamıştır (Drabinska ve diğerleri, 2021; O'Neil e Raggi, 2020).

Gibson ve ark. (2015), meta analizlerinde, KD ile ağırlık kaybının iştah artışının önlenmesine dayandığını ve bireylerin normalden daha az aç (veya daha fazla tok veya tatmin olmuş) hissedebileceğini bildirmiştir.

Yapılan çalışmalarda, iştah baskılanmasının sadece katılımcıların ketotik olduğu sürece sürdüğü ( $\beta$ -HB $\geq$ 0,3 mmol/L) belirtilmiştir (Countinho ve diğerleri, 2018; Nymo ve diğerleri, 2018; Sumithran ve diğerleri, 2013). Katılımcıların ketozisten çıktıklarında ise açlık hissinde ve ghrelin sekresyonunda önemli bir artış olduğu ifade edilmiştir (Demeer ve Plaisance, 2020). Ayrıca KD, lipogenezi azaltarak ve lipolizi artırarak metabolik yolları değiştirmekte, böylece yağ dokusu ve dislipidemi durumunu da etkilemektedir. İştah mekanizmasını baskılaması ile ilgili bir diğer hipotez de KD'in diğer diyet protokollerine kıyasla enerji tüketimini artıran bir süreç gerektirdiği ve bu durumda yeterli protein alımının olumlu rolünü öne sürmektedir. Aslında, KD sırasında glikoz üretimi, diyet veya doku kaynaklı proteinlere dayanan enerji gerektiren bir süreç olan glukoneogenez yolundan elde edilmektedir. Dolayısıyla, KD'lerde yeterli protein alımı sağlandığında, (protein hipotezi) proteinlerin tokluk etkisini artırarak iştahı etkileyen olası bir mekanizmasının olabileceği belirtilmektedir (Calcaterra ve diğerleri, 2021; Paoli, 2014; Kumar ve diğerleri, 2021).

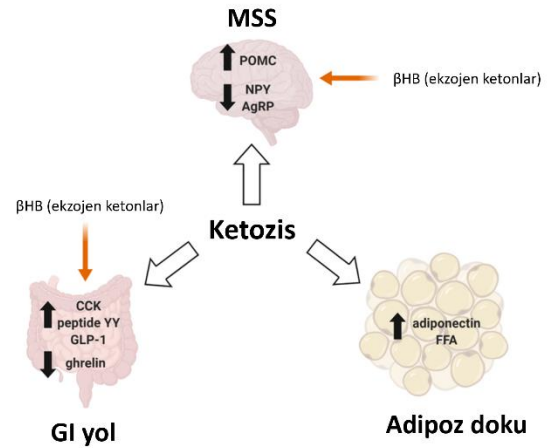
KD'lerin iştah baskılanmasını sağlayan mekanizmalar henüz net bir şekilde belirlenmemiş olsa da hafif ketoz Şekil 3'te de gösterildiği gibi en anlamlı açıklama gibi düşünülmektedir (Demeer ve Plaisance, 2020). Daha ayrıntılı olarak; ketozis, iştahla ilgili hormonların salgılanması üzerinde, özellikle  $\beta$ -HB'tan dolayı hem oreksijenik hem de anoreksijenik yollar ile doğrudan veya



**Şekil 2.** Ketojenik diyetlerin iştahı etkilediği düşünülen olası mekanizmalar (Calcaterra ve diğerleri, 2021)

dolaylı bir etkiye sahip olabilmektedir. KD, oreksijen mekanizmalarında; β-HB, beyin reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltırken adiponektin, beyin γ-aminobütirik asit (GABA) ve AMP ile aktive olan protein kinaz fosforilasyonunun dolaşımdaki konsantrasyonlarını arttırmaktadır. Anoreksijenik mekanizma ise, β-HB serbest yağ asitlerinin salgılanmasını arttırmakta, nöropeptid Y'yi (NPY) ve hipotalamusun beslenmeyle ilgili bölümlerinden aguti ilişkili protein ekspresyonunu azaltmakta, kolesistokin (CCK) salgısını arttırmakta, ghrelin sekresyonunu azaltmakta ve AMP ile aktive olan protein kinaz ekspresyonunu azaltmaktadır (Demer ve Plaisance, 2020; Calcaterra ve diğerleri, 2021; Paoli ve diğerleri, 2015). Bu durumda, zıt uyarıların net dengesi, algılanan açlıkta genel bir azalma ve sonuç olarak daha düşük besin alımı ile sonuçlanmaktadır (Calcaterra ve diğerleri, 2021).

KD'in, obez bireylerde ağırlık kaybını sağlamanın dışında sağlık üzerinde olumlu etkileri de öne sürülmüştür. Obezite, adipoz doku başına proliferasyonunun; adipositler, bağışıklık hücreleri ve epitel hücreleri arasındaki sinyali değiştirdiği bilinen, sistemik düşük



**Şekil 3.** Ketozun iştahı etkileyebileceği olası mekanizmalar (Demer ve Plaisance, 2020)

dereceli bir inflamatuvar durumdur. Dolayısıyla obezite durumunda vücutta; sitokinler, TNF-alfa ve IL-6 gibi insülin direncini artıran ve inflamatuvar süreçleri uyarıcı aktif moleküller salgılanmaktadır. KD, tedavi sonrasında TNF-α'yı düşürerek inflamasyona karşı potansiyel bir araç olarak düşünülmüştür (Calcaterra ve diğerleri, 2021; Drabinska ve diğerleri, 2021; Paoli, 2014). Meidenbauer ve ark. (2014)'nin C57BL/6J fareleri üzerinde 32 gün süreyle yaptıkları çalışmaya göre; KD ve

balık yağı takviyesinin inflamasyonu azaltarak sağlığı iyileştirici etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, önemli düzeyde vücut ağırlığı kaybı sağlanmış ve kan glukoz, toplam kolesterol, LDL-C seviyeleri ve inflamatuvar sitokinlerde (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) azalma olduğu da ifade edilmiştir. De Luis ve ark. (2016)'nın obez bireylerde 6 ay takip edilerek yaptıkları randomize klinik çalışmada, DHA ile desteklenen VLCKD'nin, insülin, trigliseritler, toplam kolesterol, LDL kolesterol (LDL-K), C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve resistin konsantrasyonlarını azalttığı belirtilmiştir.

Keton cisimleri hücresele düzeyde yararlı antioksidan ve anti-inflamatuvar moleküllerdir. KD, mitokondride daha düşük miktarlarda ROS (reaktif oksijen türleri) üreten ve hayvanlarda glutatyon (GSH) ve glutatyon peroksidaz aktivitesini artıran antioksidan etkilerle ilişkilendirilmiştir (Calcaterra ve diğerleri, 2021). Yapılan çalışmalarda, hipotalamusta enerji homeostazını düzenleyen ROS'a bağlı bir sinyal yolunun olduğu ve ROS'a duyarlı mekanizmaların aktivasyonunun tokluğu teşvik edebileceği gösterilmiştir (Paoli ve diğerleri, 2015; Benani ve diğerleri, 2007).

### **Ketojenik Diyet ve Mikrobiyota**

Farklı diyet bileşenlerinin, bağırsak mikrobiyotasını ve çeşitliliğini etkileyerek konakçı sağlığını doğrudan modüle ettiği bilinmektedir (Rosa ve diğerleri, 2020; Calcaterra ve diğerleri, 2021; Paoli ve diğerleri, 2015). KD'in, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikleri ile iştah baskılayıcı etkisine aracılık edebileceği öne sürülmüş olsa bile bununla ilgili veriler oldukça kısıtlıdır (Demeer ve Plaisance, 2020).

İtalyan Endokrinoloji Derneği'nin (SIE) fikir birliği beyanı, bir VLCKD'nin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini değiştirmek için yararlı bir araç olduğunu belirtmiştir. Örneğin, bezelye ve peynir altı suyu proteinlerinin (genellikle çok düşük kalorili ketojenik öğün ikamelerinde

kullanılır), bağırsak sağlığı için olumlu bir faktör olan kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırdıkları için mikrobiyota türlerini değiştirmede daha etkili olduğunu ifade etmiştir (Caprio ve diğerleri, 2019).

Ang ve ark. (2020)'nin fazla kilolu veya obez olan, diyabetik olmayan 17 erkek birey ile yürüttüğü çalışmada, bireylerin iki ay süresince yatarak tedavisi ve izlemi yapılmıştır. Katılımcılara 4 hafta boyunca standart bir diyet (%50 karbonhidrat, %15 protein ve %35 yağ) veya KD (%5 karbonhidrat, %15 protein ve %80 yağ) verilmiş ve dördüncü haftanın sonunda diyetleri değiştirilmiştir. Actinobacteria, Bacteroidetes ve Firmicutes filumunun ve 19 cinsin sayısı, KD'den sonra gruplar arasında farklılık göstermiştir.

KD uygulanmasında, alınan karbonhidrat ve posa miktarının az olması nedeniyle, bağırsak metabolitleri (kısa zincirli yağ asitleri: bütirat, asetat, propiyonat) ve Bifidobakteri konsantrasyonları önemli ölçüde azalmaktadır. Bütirat, GLP-1 sekresyonunun modifikasyonu yoluyla tokluğu artırma ve besin alımını azaltma yeteneğine sahip olduğu düşünülecek olursa KD'te tokluğun azalmasına ve besin alımının artmasına neden olabilmektedir (Demeer ve Plaisance, 2020). Bifidobakterilerin ise, insülin duyarlılığını iyileştirmede, enerji harcamasını artırmada ve kolorektal kanser hücrelerinin çoğalmasını önlemede faydalı olan bütiratın yanı sıra bağırsak sağlığı için de önemli olduğu bilinmektedir (Rosa ve diğerleri, 2020).

Yapılan son çalışmalarda, KD'te Bifidobacterium düzeylerinin düşmesinin ve keton cisimciklerinin artmasının (özellikle beta-hidroksibütirat) bağırsak ve visseral yağ proinflatuar Th17 hücrelerinin seviyelerindeki azalmasını inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu nedenle inflamatuvar durumların olası modülatörleri olarak hareket ettiğini ileri sürmüştür (Calcaterra ve diğerleri, 2021; Ni ve diğerleri, 2016; Attaye ve diğerleri, 2022; O'Callaghan ve van Sinderen, 2016). Hem farelerde

hem de insanlarda yapılan bir çalışmada insülin direnci ve obezite düşük dereceli inflamasyon ile karakterize edildiği için Th17 hücrelerinin azaltılmasının bu sürecin tersine çevrilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ferrari ve ark. (2020)'nin çocukları örneklem olarak belirlediği retrospektif bir çalışmada, yüksek yağlı diyet protokolünün bağırsak sağlığı üzerindeki etkisini incelemiş ve KD'in yüksek yağlı bir protokol olmasına rağmen, sitotoksisite ve genotoksisite seviyelerinde azalma gösterdiğini belirtmişlerdir. KD, bağırsak mikrobiyota türleri ve metabolitlerindeki değişikliklerle inflamatuvar durumu iyileştirmek için de olası bir terapötik strateji olarak dikkat çekmektedir (Calcaterra ve diğerleri, 2021).

KD'in ağırlık kaybı üzerindeki yararlı etkileri ve bağırsak mikrobiyotasının tam rolü belirsizdir. Bununla birlikte ağırlık kaybının başlı başına bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirebilmektedir. Bu durum KD'in ağırlık kaybına karşı bağırsak mikrobiyota bileşimi ve işlevi üzerindeki net etkisinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (O'Callaghan ve van Sinderen, 2016).

#### **Ketojenik Diyetlerin Ağırlık Kaybı Üzerine Etkisi**

Düşük karbonhidrat yüksek protein içeriğiyle KD'lerin, dengeli bir zayıflama diyetine nispeten daha fazla vücut ağırlığı kaybını sağlayabileceği öne sürülmektedir. Bu durum iki hipotez ile ifade edilmiştir. İlk hipoteze göre; proteinlerden sağlanan enerjinin daha fazla olması ve vücudun proteinleri metabolize edebilmek için daha fazla enerji harcamasıdır, ikinci hipoteze göre ise, yüksek protein içeriğinin doygunluk hissi oluşturarak ve dolaylı yollardan iştahı baskılaması nedeniyle besin alımının azalmasıdır. Bununla birlikte, besin seçim kısıtlılığından kaynaklanan enerji alımının düşük olması da ağırlık kaybı ile ilişkilendirilmektedir (Food Inside, 2021).

Uluslararası Gıda Bilgi Konseyi (IFIC) Vakfı tarafından yapılan 1000'den fazla Amerikalıyı kapsayan bir anke-

te göre, 2018 ve 2019 yılları arasında ağırlık kaybını hedefleyen ve uygulayanların giderek arttığı popüler olan tek beslenme modelinin KD'ler olduğu belirtilmiştir (Food Inside, 2021). Bu durum, KD'lerin ağırlık kaybı için sürdürülebilirliği ve güvenilirliğini konusunda endişeleri öne çıkartmıştır (Drabinska ve diğerleri, 2021). Drabinska ve ark. (2021)'nin KD'in etkinliğine ilişkin derleme çalışmalarında, son beş yılda (2015-2019) yayınlanan çalışmalar incelenmiş ve KD müdahalelerinin 25 günden 1 yıla kadar sürdüğü belirtilmiştir. İncelenen çalışmalarda 3 günlük besin tüketim kaydı, beslenme günlüğü,  $\beta$ -hidroksibütirik asit konsantrasyonları, keton çubukları, kişisel raporlar gibi yöntemler ile veriler toplanarak değerlendirmenin yapıldığı ifade edilmiştir. Sonuç olarak, KD'in genellikle obez bireylerde vücut ağırlığı kaybını önemli ölçüde sağlamak amacıyla kullanıldığı, bunun da kısa süreli beslenme müdahalelerinde etkili olduğu için (ketotik durumda) mantıklı olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, beslenme müdahalesi takibinden sonra vücut ağırlığı yönetiminin sağlanmasının ve bunun incelenmenin önemi üzerinde durulmuştur.

KD'ler, kısıtlayıcı içeriği nedeniyle sürdürülmesi zor olan bir beslenme modelidir. Bunun yanında olumsuz etkileri kısa ve uzun süreli olarak ortaya çıkabilmektedir. Yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, bulantı, kusma, kabızlık, letarji, asidoz ve hipoglisemi gibi belirtiler en yaygın ve nispeten kısa süreli karşılaşılan yan etkiler olarak tanımlanırken; dislipidemi, artmış trigliserit seviyeleri, şiddetli hepatik steatoz, hipoproteinemi, vitamin ve mineral eksiklikleri, redoks dengesizliği, kardiyomiyopati ve nefrolitiazis ise uzun süreli yan etkiler olarak belirtilmiştir (Küçük ve Yıbar, 2021).

KD'lerin uzun süreli etkinliği, güvenilirliği, sürdürülebilirliği ve sağlık faydaları sınırlı literatür nedeniyle yeterince bilinmemekte olup bu beslenme modeline uyum



zayıf görünmektedir (Brouns, 2018; Heikura ve diğerleri, 2019).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

KD'ler, antikonvülsan etkinliğiyle bilirse de yapılan bazı çalışmalarda ağırlık kaybı ve yönetiminde etkili bir strateji olarak önerilmektedir. Ancak KD'in uzun süreli uygulanmasındaki güvenilirliğini onaylayan kapsamlı çalışmalar eksiktir. KD'lerin, iştah baskılanmasını indüklediği mekanizmalar tam açıklanamasa da bunun ketozisle sağlanan periferik ve merkezi sinyaller arasındaki karmaşık yollar aracılığıyla gerçekleştirildiği düşünülmektedir. KD'lerin, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini arttırdığı ifade edilse de KZYA'nin üretilmesinde rol alan posa içeriği bakımından yetersiz olduğundan, açlık-tokluk mekanizmasında görev alan mikrobiyal metabolitlerin azalmasına sebep olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla KD'in ağırlık kaybı ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri belirsizdir. Bu nedenle, farklı mekanizmalar aracılığıyla obezite yönetiminde sürdürülebilirliğine ilişkin daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

Attaye I, van Oppenraaij S, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M. The role of gut microbiota on the beneficial effect on ketogenic diets. *Nutrients*. 2022; 14(1), 191. doi; 10.3390/nu14010191

Aydoğdu GS, Akbulut G. Aralıklı açlık diyetleri ve düşük karbonhidratlı diyetlerin obezite tedavisindeki etkinliği. *Bes Diy Derg*. 2020; 48(1), 98-106. doi; 10.33076/2020.BDD.1302.

Benani A, Troy S, Carmona MC, Fioramonti X, Lorsignol A, Leloup C, et al. Role for mitochondrial reactive oxygen species in brain lipid sensing: Redox regulation of food intake. *Diabetes*. 2007; 56(1), 152-60. doi; 10.1007/s12020-016-0964-z.

Benelam B. Satiety, satiety and their effect on eating behaviour. *Nutrition Bulletin*. 2009; 34(2), 126-73. doi: 10.1111/j.1467-3010.2009.01753.x.

Brouns F. Overweight and diabetes prevention: Is a low-carbohydrate- high diet recommendable? *European Journal of Nutrition*. 2018; 57(4), 1301-12. doi; 10.1007/s00394-018-1636-y.

Calcaterra V, Verduci E, Pascuzzi MC, Magenes VC, Fiore G, Di Profio E, et al. Metabolic derangement in pediatric patient with obesity: The role of ketogenic diet as therapeutic tool. *Nutrients*. 2021; 13(8), 1-31. doi; 10.3390/nu13082805.

Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, et al. Very-low-calorie ketogenic diet (vckd) in the management of metabolic diseases: Systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2019; 42(11), 1365-86. doi; 10.1007/s40618-019-01061-2.

Coutinho SR, With E, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, Martins C. The impact of rate of weight loss on body composition and compensatory mechanisms during weight reduction: A randomized control trial. *Clin Nutr*. 2018; 37(4), 1154-62. doi; 10.1016/j.clnu.2017.04.008.

Deemer SE, Plaisance EP. Impact of Ketosis on appetite regulation – A review. *Nutr Res*. 2020; 77, 1-11. doi: 10.1016/j.nutres.2020.02.010.

De Luis, D., Domingo, J.C., Izaola, O., Cazanueva, F.F., Bellido, D., Sajaoux, I. Effect of DHA Supplementation in A Very Low-Calorie Ketogenic Diet in The Treatment of Obesity: A Randomized Clinical Trial. *Endocrine*. 2016; 54(1), 111-22.

Drabinska N, Wiczowski W, Piskula MK. Recent advances in the application of a ketogenic diet for obesity management. *Trends in Food Science and Technology*. 2021; 110, 28-38. doi; 10.1016/j.tifs.2021.01.080.

Falsaperla R, D'Angelo G, Pratico AD, Mauceri L, Barbagallo M, Pavone P, et al. Ketogenic diet for infants with epilepsy: A literature review. *Epilepsy Behav*. 2020; 112(107361), 1-4. doi; 10.1016/j.yebeh.2020.107361.

Ferraris C, Guglielmetti M, Pasca L, De Giorgis V, Ferraro OE, Brambilla I, et al. Impact of the ketogenic diet on linear growth in children: A single-center retrospective analysis of 34 cases. *Nutrients*. 2019; 11(7), 1-12. doi; 10.3390/nu11071442.

Food Insight. 2021 Food and Health Survey. 2021. Available from: <https://foodinsight.org/2021-food-health-survey/> [Erişim Tarihi: 19.01.2022].

Furukawa K, Shigematus K, Iwase Y, Mikami W, Hoshi H, Nishiyama T, et al. Clinical effects of one year of chemotherapy with a modified medium-chain triglyceride ketogenic diet on the recurrence of stage IV colon cancer. *Journal of Japanese Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018; 33(5), 1139-46. doi; 10.11244/jspen.33.1139.

- Gibson AA, Sainsbury A. Strategies to improve adherence to dietary weight loss interventions in research and real-world settings. *Behav Sci.* 2017; 7(3) doi: 10.3390/bs7030044.
- Gibson AA, Seimon RV, Lee CMY, Ayre J, Franklin J, Markovic TP, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015; 16(1), 64–76. doi: 10.1111/obr.12230.
- Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, Garcia Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low calorie ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes.* 2016; 6(9), 1-7. doi: 10.1038/nutd.2016.36.
- Goswami JN, Sharma S. Current perspectives on the role of the ketogenic diet in epilepsy management. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15, 3273-85. doi: 10.2147/NDT.S201862.
- Heikura IA, Burke LM, Hawley JA, Ross ML, Garvican-Lewis L, Sharma AP, et al. A short-term ketogenic diet impairs markers of bone health in response to exercise. *Frontiers in Endocrinology.* 2019; 10(880), 1-10. doi: 10.3389/fendo.2019.00880.
- Küçük CK, Yıbar A. Popüler diyet akımlarının vücut ağırlığı ve sağlık üzerine etkileri. *Akademik Gıda.* 2021; 19(1): 98-107. doi: 10.24323/akademik-gida.927722.
- Koliaki C, Spinou T, Spinou M, Brinia, ME, Mitsopoulou D, Katsilambros N. Defining the optimal dietary approach for safe, effective and sustainable weight loss in overweight and obese adults. *Healthcare.* 2018; 6(3) doi: 10.3390/healthcare6030073.
- Kossoff EH, Zuheer-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. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x.
- Kumar S, Behl T, Sachdeva M, Sehgal A, Kumari S, Kumar A, et al. Implicating the effect of ketogenic diet as a preventive measure to obesity and diabetes mellitus. *Life Sci.* 2021; 264(1) doi: 10.1016/j.lfs.2020.118661.
- Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia.* 2018; 3(1), 9–17. doi: 10.1002/epi4.12098.
- Meidenbauer JJ, Ta N, Seyfried TN. Influence of a ketogenic diet, fish-oil and calorie restriction on plasma metabolites and lipids in C57BL/6J mice. *Nutr Metab.* 2014; 11(23), 1-13. doi: 10.1186/1743-7075-11-23
- Metin S. Epilepsi ve ketogenic diyetler. In: Tayfur M, editör. *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-4.* 2nd ed. Ankara: Hatipoğlu Yayıncılık; 2021. p. 81-95.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: Randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(6), 500-6. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9.
- Ni FF, Li CR, Liao JX, Wang GB, Lin SF, Xia Y, et al. The effects of ketogenic diet on the Th17/Treg cells imbalance in patients with intractable childhood epilepsy. *Seizure.* 2016; 38, 17–22. doi: 10.1016/j.seizure.2016.03.006.
- Nymo S, Coutinho SR, Torgersen LH, Bomo OJ, Haugvaldstad I, Truby H, et al. Timeline of changes in adaptive physiological responses, at the level of energy expenditure, with progressive weight loss. *Br J Nutr.* 2018; 120(2), 141–9. doi: 10.1017/S0007114518000922.
- O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. *Front. Microbiol.* 2016; 7, 925. doi: 10.3389/fmicb.2016.00925
- O'Neill B, Raggi P. The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis.* 2020; 292, 119-26. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.021.
- Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogeniz diet and food intake control: A complex relationship. *Front Psychol.* 2015; 6(27), 1-9. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00027
- Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(2), 2092–107. doi: 10.3390/ijerph110202092.
- Paoli A, Rubini AL, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(8), 789–96. doi: 10.1038/ejcn.2013.116.
- Rosa DC, Lattanzi G, Taylor SF, Manfrini S, Khazrai YM. Very low calorie ketogenic diets in overweight and obesity treatment: effect on anthropometric parameters, body composition, satiety, lipid profile and microbiota. *Obesity Research and Clinical Practice.* 2020; 14(6), 491-503. doi: 10.1016/j.orcp.2020.08.009.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(7), 759–64. doi: 10.1038/ejcn.2013.90.
- Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. 2020. Erişim Linki: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661> [Erişim Tarihi: 12.12.2021].
- Ünalp A. Çocukluk çağı epilepsilerinde ketojenik diyet uygulamaları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi.* 2017; 7(3), 169-77. doi: 10.5222/buchd.2017.169.

van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(6), 798–809. doi; 10.1016/j.ejpn.2016.07.009.

Veyrat-Durebex C, Reynier P, Procaccio V, Hergesheimer R, Corcia P, Andres CR, et al. How can a ketogenic diet improve motor function? *Front Mol Neurosci*. 2018; 11(15) doi; 10.3389/fnmol.2018.00015.

World Health Organization. Obesity and Overweight. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Erişim Tarihi: 12.10.2021].