

Tip 2 Diabetes Mellitusta Ketojenik Diyetin Etkileri

Association Between Type 2 Diabetes Mellitus And Ketogenic Diet

Fadime GÖKTAŞ^{1*}, Neslihan TEKİN KARACAER²

¹Aksaray Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Aksaray / TÜRKİYE

²Aksaray Üniversitesi, Sabire Yazıcı Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Aksaray / TÜRKİYE

ÖZET

Tip 2 DM hastaları için hazırlanmış iyi bir beslenme planı kan glikoz seviyelerini normal düzeylerde tutmaları için önemlidir. Diyabet hastaları için önerilen ketojenik diyet (KD), son yıllarda popüler olan, yüksek oranda yağ, düşük karbonhidrat ve orta düzeyde protein içeren ve bilimsel temelleri olan bir diyettir. Diyabetin etiolojisinde yer alan sağlıksız beslenme ve obezite sorunu göz önüne alındığında KD'nin diyabet hastalarında kullanılabilirliği araştırmacıların merakını uyandırmıştır. Açlığın fizyolojik durumunu taklit eden KD ile vücutta yeterli karbonhidrat bulunmadığı için diyetle alınan yağlar veya depo yağlar, önce yağ asitlerine ve ardından keton cisimlerine dönüşerek beslenme ketozisi oluşturulur. Keton cisimleri beyin de dahil olmak üzere vücutta enerji kaynağı olarak kullanılır. Böylece kan glikoz düzeyi ve insülin salınımı kontrol altına alınabilir. Keton cisimlerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasının yanı sıra, sinyal moleküllü özellikleri ile vücutta birçok işleve sahiptir. KD modelinin kilit yönü, karbonhidratların 50 gr/günlük'den daha az alınmasının sağlanması ve hastaları nutrisyonel ketoziste tutmaktır. Günümüzde KD'nin diyabet hastalarında kilo verme, glikoz ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan diyabette ketozisin hastalar için güvenli olup olmadığı noktasında fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Bu derleme çalışmanın amacı KD'nin Tip 2 DM' patogenezinde ve yönetiminde olası rolünü ve etkilerini araştırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 DM; ketojenik diyet, düşük karbonhidrat diyeti, beslenme ketozisi.

ABSTRACT

A good nutrition plan for people with type 2 DM is important to maintain normal blood glucose levels. The ketogenic diet (KD), which is recommended for diabetic patients, is a scientifically based diet with high fat, low carbohydrate and moderate protein content that has become popular in recent years. Considering the problem of unhealthy diet and obesity in the etiology of diabetes, the usability of the KD in diabetic patients has aroused the curiosity of researchers. With the KD, which mimics the physiological state of hunger, dietary fats or stored fats, which are taken in the diet due to the lack of sufficient carbohydrates in the body, are first converted into fatty acids and then into ketone bodies, creating nutritional ketosis. Ketone bodies are used as an energy source in the body, including the brain. Thus, blood glucose levels and insulin release can be controlled. In addition to being used as an energy source, ketone bodies have many functions in the body with signaling molecule properties. The key aspect of the KD model is to maintain patients in nutritional ketosis with carbohydrate intake less than 50 g/day. Currently, KD has been shown to have positive effects on weight loss, glucose and lipid metabolism in diabetic patients. On the other hand, there is disagreement as to whether ketosis in diabetes is safe for patients. The aim of this review study is to investigate the possible role and effects of KD in the pathogenesis and management of Type 2 DM.

Key Words: Type 2 DM, ketogenic diet, low carbohydrate diet, nutritional ketosis.

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etki mekanizmasındaki bozukluklar nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden istenilen düzeyde yararlanamaması sonucu gelişen, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). DM'nin en önemli bulgusu yetersiz insülin salınımı veya insülin fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen hiperglisemidir. Diyabetin etiolojisinde ise genetik sebepler, yanlış beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam ve diğer çevresel etkenler rol oynamaktadır. Tüm diyabetli hastaların %90-95'ini oluşturan, hiperglisemi ve insülin direnci ile karakterize Tip 2 DM genellikle orta-ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda toplumlardaki hızlı büyüme, sağlıksız ve düzensiz beslenme, obezite ve sedanter yaşam prevalanslarındaki artışlar nedeniyle çocuk ve adolesan yaşlarında da Tip 2 DM sıklığı giderek artmaktadır (2).

Başarılı bir diyabet tedavisinin temel hedefleri fazla kilolu ve obez hastalarda ağırlığı azaltmak, yaşam tarzı değişiklikleri ve glikoz düşürücü ilaçlar ile hiperglisemiyi kişiselleştirilmiş bir hedef aralığında tutmaktır (3). Yaşam tarzı müdahaleleri Tip 2 DM yönetim stratejileri arasında ilk sırada yer almaktadır. Doğru bir beslenme planı diyabet hastalarının kan glikoz seviyelerinin normal düzeylerde kalmasını sağlayacaktır. Bu amaçla literatürde diyabet hastaları için önerilen birçok diyet türü bulunmaktadır. Ancak prediyabet ve Tip 2 DM hastalarında hiperglisemiyi kontrol etmek için optimal bir diyetin ne olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Şöyle ki, iyi bir glisemik kontrol sağlayabilmek için kilo vermenin ve toplam kalori alımının azaltılmasının önemli olduğu gerçektir. Ancak hastalara tavsiye edilmesi gereken 3 ana gıda bileşeninin (karbonhidrat, yağ ve protein) ideal oranı halen belirsizliğini korumaktadır (4).

Ketojenik diyet (KD), keton cisimlerinin üretimini teşvik etmek amacıyla uygulanan besin içeriğinin büyük bir kısmı yağlardan oluşan ve karbonhidrat kaynaklarının çok sınırlı olduğu bir diyet rejimidir. Son on yılda KD'lere ilgi hızla artmıştır ve keton cisimlerinin kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve nörodejenerasyon gibi birçok hastalıkta potansiyel bir terapötik strateji olduğu düşünülmektedir (5). Bu derleme çalışmanın amacı KD'nin Tip 2 DM'li bireylerde glisemik değişkenlik, lipid profili, vücut ağırlığı, oksidatif stres ve ilaç kullanımı üzerindeki etkisinin yanı sıra hastalığın tedavisinde etkinliği ve tolere edilebilirliğini/pratikliğini tartışmaktır.

Ketojenik Diyet (KD)

KD, yüksek oranda yağ, düşük karbonhidrat ve orta düzeyde protein içeren bilimsel temelleri olan bir diyettir. 1900'lerin başında, insülinin keşfinden önce, kan glikoz seviyesini düşük tutmak ve insülin duyarlılığını geliştirmek için düşük karbonhidratlı diyetler diyabet tedavisinde kullanılıyordu. Ancak 1921'de insülinin keşfi KD'nin klinik

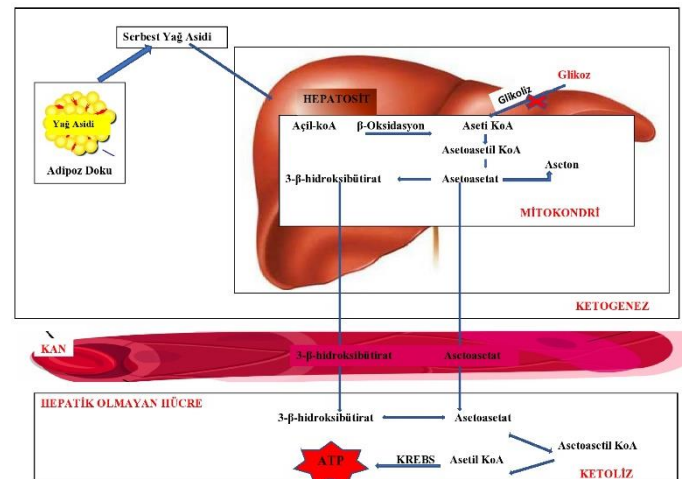
kullanımını azaltmıştır (5). KD, açlığın metabolik durumunu taklit etmek amacıyla; kalori kaynağının karbonhidratlar yerine ağırlıklı olarak yağlardan sağlanarak karaciğerde yağ asidi oksidasyonunda ve keton cisimlerinin üretiminde artış ile enerji metabolizmasında radikal bir değişikliğe neden olur (6). Son yıllarda KD'nin kilo yönetimi ve beslenme ketozisini indükleyerek metabolik sendromun önlenmesindeki yararlı etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle keton cisimlerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasının yanısıra, sinyal molekülleri olarak da işlev görmesi sebebiyle KD; Tip 2 DM, epilepsi, obezite, diyabet, Alzheimer, Parkinson, polikistik over sendromu ve kanser gibi hastalıklarda etkileri araştırılmıştır.

Son çalışmalar KD'nin hastaların kilo vermesine, metabolik sendrom belirtilerini tersine çevirmesine, Tip 2 DM hastaları için insülin gereksinimlerini azaltmasına veya ortadan kaldırmasına yardımcı olma konusunda umut vaat etmektedir (7). Diğer taraftan yüksek yağ içeriği nedeniyle bu diyet ile ilgili bazı endişeler de bulunmaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar KD'nin hepatik inflamasyona ve dislipidemiye neden olabileceğini göstermiştir. Ayrıca hastaların KD'ye uyumunun daha zayıf olduğu da görülmüştür (8,9). Bu nedenle KD ve Tip 2 DM arasındaki ilişkilerin altında yatan mekanizmalar hala bir tartışma konusudur.

Keton Metabolizması

Keton gövdesi oksidasyonu, açlık, yenidoğan dönemi, egzersiz sonrası, gebelik ve düşük karbonhidratlı diyetlere bağlılık dahil olmak üzere sayısız fizyolojik durumda ekstrahepatik dokulardaki enerji metabolizmasına önemli katkı sağlar (10). Yağ asitlerinin β -oksidasyonunun artması ile oluşan asetil-KoA'lar, karaciğer mitokondrisinde glikozun yerini alacak alternatif bir yakıt kaynağı olan keton cisimlerine (asetoasetat, β -hidroksibütirat ve aseton) çevrilerek dolaşıma verilir. Sistemik dolaşıma verilen keton cisimleri başta beyin olmak üzere ekstrahepatik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılır (11). Keton cisimlerinin sentezi (ketogenez) ve yıkımı (ketoliz) birlikte keton metabolizmasını oluşturmaktadır (Şekil 1).

Şekil-1. Keton metabolizması



Bu biyokimyasal yollar sayesinde sınırlı karbonhidrat kaynaklarının mevcudiyetinde veya karbonhidratların etkili bir şekilde kullanılmadığı durumlarda enerjinin büyük bir kısmı yağlardan elde edilir. Bir gecelik açlıktan sonra ketogenez ile oluşan keton cisimleri vücudun enerji ihtiyacının %2-6'sını karşılarken, 3 günlük bir açlıktan sonra enerji ihtiyacının %30-40'ını karşılar (12). Temel gıda bileşenlerinden olan ve beslenmede önemli role sahip olan yağlar, vücudun en konsantr enerji kaynağıdır. Çünkü yağlar, ağırlık ve hacim başına daha fazla enerji depolar ayrıca çözünürlüğü ve konformasyonun korunması için ilave su gerekmez. Şöyle ki insan vücudunda kaslarda bulunan glikojen ağırlık olarak 1/3 (glikoz/su) oranında suya bağlı olarak depolanır. Bununla birlikte yapılarında karbonhidrat ve proteinlere kıyasla düşük sayıda oksijen atomuna karşılık yüksek sayıda karbon atomu içerdiği için yağlar, karbonhidrat ve proteinlerin birim ağırlığı başına iki katından daha fazla enerji (1 gr yağ 9 kcal, 1 gr karbonhidrat 4 kcal ve 1 gr protein 4 kcal) sağlar (13).

Normal dengeli bir diyet, beyin ve diğer dokuların glikoz gereksinimlerini karşılamak için yeterli besin içeriğini sağlar. Bu koşullar altında karaciğer tarafından ketogenez ihmal edilebilir düzeydedir, plazma keton konsantrasyonu genellikle 0,5 mM/L'den düşüktür ve sirkadiyen salınımlar sergiler (10). 24 saatlik açlık veya uzun süreli egzersizden sonra sağlıklı bireylerin kanında çok az miktarda (yaklaşık 1 mM/L) keton cisimleri bulunur (fizyolojik ketoz). Fizyolojik ketozis durumunda böbrek eşiği aşılmadığı için keton cisimleri idrarda bulunmazlar (14). Keton cisimlerinin artması ile görülen genel bozukluk tablosuna ketozis adı verilir. Ketozis ile ilgili bazı ilginç ve doğal gerçekler şunlardır; insan beyni doğum sonrası erken evrede keton cisimlerine ihtiyaç duyar. Kolostrumun yüksek yağ ve düşük laktoz içeriği nedeniyle yenidoğanların metabolizması hafif ketotiktir. Yeni doğan insan beyninin tükettiği enerjinin yaklaşık yarısı β -OHB'dendir. Emzirmeden birkaç gün sonra laktoz içeriği artar ve ketozis kaybolur. Bununla birlikte kuşlar, göç için birincil metabolik yakıt olan yağları kullanırlar. Diğer taraftan kontrolsüz diyabette keton cisimlerinin kan düzeyi 20 mM/L'ye kadar çıkabilir (15). Farklı fizyolojik koşullarda plazmadaki keton cisimlerinin konsantrasyonları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo-1. Farklı fizyolojik koşullarda insan plazmasındaki keton düzeyleri.

Fizyolojik Durum	Plazmada β -OHB Konsantrasyonu (mM/L)
Normal sirkadiyen varyasyon	0,1-0,4
Uzun süreli egzersizden sonra	0,3-2
1-2 günlük oruçtan sonra	1-2
2-3 haftalık oruçtan sonra	5-7
1-3 haftalık ketojenik diyetten sonra	0,5-5
Diyabetik ketoasidoz sırasında	3-25

Ketogenezin Kontrolü

Ketogenez hızı, üç enzimin aktivitesine bağlıdır; periferik adipositlerden salınan hormona duyarlı lipaz, karaciğerde bulunan asetil-KoA karboksilaz ve HMG-KoA sentaz. Bu enzimlerin salınımı ketogenezini inhibe etme görevi gören dolaşımdaki insülin ve ketogenezini uyarma işlevi gören epinefrin ve glukagon tarafından mükemmel bir şekilde kontrol edilir (16). Örneğin insülin, hormona duyarlı lipazın fosforilasyonunu tetikleyerek ketogenezini inhibe eder ve asetil-KoA karboksilazı uyararak lipogenezini aktive eder. Glukagon ise cAMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından hem lipaz hem de asetil-KoA karboksilazın fosforilasyonunu tetikleyerek ketogenezini uyarır. Özetle düşük bir glukagon/insülin oranı ketogenezini inhibe ederken, yüksek bir glukagon/insülin oranı, açlık veya diyabette olduğu gibi, adipositlerde lipolizi teşvik ederek ve karaciğerde SYA'lerinin β -oksidasyonunu uyararak ketogenezini destekler (17). Madison ve ark. çalışmalarında açlık durumunda artan keton vücut seviyelerinin "kendi kendini frenleme" etkisi yarattığını bildirmişlerdir. Bunun nedenin ise yüksek keton seviyelerinin, insülin salınmasını uyararak (düşük glikoz seviyelerine rağmen), adipoz doku, insülinin yağ asidi salımı üzerindeki inhibitör etkisine karşı artan bir duyarlılık geliştirir ve keton cisimlerinin kendileri doğrudan lipolizi inhibe eder (18).

Ketojenik Diyetin Biyokimyası

KD, beslenme ketozisine neden olan çok düşük karbonhidrat (<50 g/gün veya <10 g/gün enerji alımı), yüksek yağ (toplam enerjinin >%75'i) içeren diyet olarak tanımlanır. KD modelinin kilit yönü, karbonhidratların 50 gr/günlük'den daha az alınımının sağlanmasıdır. Bunun için bu diyetle karbonhidrat içeriği yüksek besinler (tahıllar, nişastalı sebzeler, meyveler vb.) tamamen çıkartılır. Böylece glikozdan enerji alımı sınırlanarak vücut metabolizmasını glikoliz yerine keton cisimlerinin oksidasyonuna yönlendirerek metabolizmayı ketogeneze doğru kaydırır (16). Karbonhidrat tüketimi büyük ölçüde azaltıldığında vücut hem diyet trigliseritlerini hem de adipoz dokularda bulunan trigliseritleri lipoliz yoluyla parçalayarak keton cisimlerini elde eder. KD'deki üretilen keton cisimlerinin miktarı, beslenme veya fizyolojik ketozis olarak adlandırılan 0.5 ile 3 mM/L arasındadır. Vücut karbonhidratlardan mahrum kaldığı sürece, metabolizma ketotik durumda kalır. Keton cisimleri kan pH'ında herhangi bir değişiklik olmaksızın küçük konsantrasyonlarda üretildiğinden (1-5 mM/L), DM ile ilişkili yaşamı tehdit eden ketoasidozdan farklı olarak beslenme ketozisi oldukça güvenli kabul edilir (8).

Daha düşük karbonhidratlı beslenme planında önerilen yiyecek seçenekleri şunları içerir: nişastalı olmayan sebzeler, balık, et, kümes hayvanları ve yumurta gibi protein içeren yiyecekler, zeytinyağı ve tereyağı gibi doğal yağlar, fındık, avokado gibi doğal olarak yağ, lif ve/veya protein içeren gıdalar (19). KD'nin yağ içeriğinin daha az doymuş yağlarla veya daha fazla çoklu doymamış yağlar ile değiştirilmesiyle,

karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde KD'nin daha az zararlı hale getirilerek daha iyi ketoneminin sağlanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca orta zincirli yağ asitlerinin (hindistan cevizi yağı ve hurma çekirdeği yağı gibi) takviyeleri ketozu indüklemektedir. Bu yağ asitleri grubu, lenfatik sistem yerine doğrudan portal vene emilerek karaciğerde β -oksidasyonla hızla keton cisimlerine dönüşür (14). Son 20 yıldır bu diyetin konfor ve uygulanabilirliğini arttırmak amacıyla kolaylaştırılmış ve modifiye edilmiş çeşitli KD formları önerilmiştir.

Tip 2 DM'de Ketojenik Diyet

Tip 2 DM, hem farmasötik hem de teknolojik tedavi seçeneklerindeki son gelişmelere rağmen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Diyabette Tıbbi Bakım Standartları 2021'de, karbonhidrat kısıtlı beslenme tedavisinin Tip 2 DM'nin yönetimi için uygun bir seçenek olduğunu kabul etmektedir (20). Diyabet hastalarının beslenme programına yeni bir kapı açan KD'nin kısa vadede iştah azalmasında, kilo vermede ve glisemik kontrolü sağlamada etkili olduğu düşünülmektedir. Günlük diyet karbonhidrat alımının aşırı derecede kısıtlanması, monosakkaritlerin emiliminde bir düşüşe neden olur, kan glikoz seviyelerini düşürür ve DM hastalarında sık görülen kan şekeri dalgalanmalarını sınırlar, bu da glikoz metabolizmasının pozitif yönde düzenlenmesinin bir göstergesi olarak düşünülmektedir (21). Tip 2 DM'de KD'nin öngörülen etkileri aşağıda açıklanmıştır.

Glisemik Kontrol Üzerine Etkileri

Hiperglisemi, diyabetin en belirgin özelliğidir ve karbonhidrat kısıtlaması, kan glikoz düzeylerini düşürmede büyük etkiye sahiptir. Diyet karbonhidratları insülin salgılanması için ana itici güçtür ve glisemik indeksleri (GI) (alımlarından sonra kan glikozunun ne kadar hızlı yükseldiğini gösteren bir indeks) ve glisemik yükleri (karbonhidrat miktarı ve glisemik indeksten türetilir) bakımından birbirinden farklıdır (22). Karbonhidrat kısıtlaması insülin gereksinimlerinde azalma, insülin duyarlılığında iyileşme ve postprandiyal glikoz düzeylerinin düşmesini sağlayabilir. KD'nin çok düşük sindirilebilir karbonhidrat içeriği nedeniyle glisemik indeksi çok düşüktür. Böylece yemek sonrası aşırı yükselmeyen glikoz seviyeleri nedeniyle insülin salınımında çok düşük artışlar olur. Zhang ve ark. sekiz hafta boyunca KD ile beslenen diyabetik farelerde glisemik kontrolün sağlandığını ve glikoz homeostazının iyileştiğini belirtmişlerdir (23). Tip 2 DM'nin ortaya çıkışındaki temel mekanizmanın hiperinsülinemi ve insülin direnci olduğu bilinmektedir. İnsülin direncinin en belirgin özelliği, kas hücrelerinin dolaşımdaki glikozu alma yeteneğinin bozulmasıdır. İnsülin direncine sahip bir kişi, iskelet kasında enerji için oksidasyonun aksine, diyet karbonhidratının büyük bir kısmını, yağa dönüştürüldüğü (yani de novo lipogenez) karaciğere yönlendirecektir (24). Diyetteki karbonhidrat, yağa dönüştürülemez miktarda sınırlandırıldığında, insülin

direncinin belirti ve semptomları iyileşir veya genellikle tamamen kaybolur. KD ile indüklenen periferik kanda ketozda hafif bir artış, periferik insülin duyarlılığını artırabilirken, hiperinsülinemi ile ilişkili stresi azaltabilir. Ayrıca eksojen insülin gereksinimlerini azaltarak glisemik profilleri iyileştirebilir (25). 13 çalışmayı içeren sistematik bir meta analiz çalışmasına göre, KD'nin temel besin ögesi gereksinimlerini karşılamakla kalmayıp, aynı zamanda negatif bir enerji dengesi oluşturduğu belirlenmiştir (7). Westman ve ark. ve Partsalaki ve ark., KD'nin karbonhidratın neden olduğu glisemik yanıtı azaltarak ve potansiyel insülin direncini iyileştirerek Tip 2 DM'yi iyileştirdiğini göstermişlerdir (26,27). HbA1c seviyesi, Tip 2 DM'li hastalarda son 2-3 aydaki ortalama kan şekeri konsantrasyonlarını yansıtabilir. Uzun vadeli glisemik regülasyonu izlemek için etkili bir parametre olan HbA1c diyabetin teşhisi ve yönetimi için altın standart bir indeks olarak kabul edilir (28). Araştırmacılar, karbonhidrat kısıtlamasının HbA1c düzeylerini düşürmede en büyük etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Hallberg ve ark. 349 Tip 2 DM'li yetişkin hasta üzerinde yaptığı bir yıllık KD uygulaması sonucunda HbA1c düzeylerinde %1.3'lük bir azalma olmuştur (5). Tip 2 DM'nin klinik sonuçlarının KD kaynaklı iyileşmesinin altında yatan moleküler mekanizma, sistem biyolojisi yaklaşımı çalışmalarında da araştırılmıştır. Bu çalışmalarda insülin direnci ile ketozun ana yolları arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Şöyle ki, insülin direnci yolunun bir efektör proteini olan glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4), KD'nin anahtar yollarından biri olan yağ asitleri metabolizmasının proteinleri ile doğrudan bir ilişkisi olduğu ayrıca keton cisimlerinin spesifik sitokinleri bloke ederek bazı enflamatuvar süreçleri hafiflettiği belirlenmiştir (29).

Lipidler Profili Üzerine Etkileri

KD uygulamalarında serum lipidleri ve lipid metabolizmasının akıbeti araştırmacılar için her zaman bir endişe kaynağı olmuştur. Yağlar, karbonhidratlardan daha yüksek kaloriye sahip olduğundan yüksek yağlı bir diyetin daha yüksek bir enerji alımına eşlik edeceğine ve obeziteye neden olabileceğine inanılmaktadır (30). Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada, düşük karbonhidratlı bir diyetin lipid profilinde önemli faydalar sağladığı hayvan ve klinik çalışmalarında gösterilmiştir. Dashti ve ark. obez ve diyabetik olan 64 hastaya 56 hafta boyunca uygulanan KD'nin etkilerini araştırdılar. Uzun süreli KD uygulamasını takiben kan-lipid parametrelerinde; TG'nin 3,67 mM/L, TC'nin 1,88 mM/L ve LDL'nin 1,78 mM/L azaldığı, HDL'nin ise 0,14 mM/L arttığı gözlenmiştir (31). KD'nin lipid metabolizmasını arttırdığı bir gerçektir. KD, tüm vücutta yağ asidi oksidasyonunu ve karaciğer ketogenezi önemli ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle bu diyetin karaciğer yağını azalttığı gösterilmiştir (32,33). Ayrıca, KD endojen kolesterol sentezini de etkilemektedir. Şöyle ki; kolesterol biyosentezinde anahtar bir enzim olan HMG-KoA redüktaz insülin tarafından aktive edilir. Artan kan glikoz konsantrasyonları ve daha yüksek insülin seviyeleri, endojen kolesterol sentezinin artmasına

neden olur. Bu nedenle, diyet karbonhidratlarının ve uygun kolesterol alımının azaltılması, kolesterol biyosentezinin inhibisyonuna yol açacaktır (31). Tip 2 DM'de insülin direnci olan hastalarda lipid metabolizması bozuklukları yaygın görülen önemli bir sorundur. Dislipidemi, hücreler için lipotoksik olup, insülin direncine yol açar ve/veya onu ağırlaştırır. Bu tablonun en belirgin göstergesi ise Trigliserit (TG) ve SYA artışıdır. Dolayısıyla diyabetik hastalarda lipid profilinin iyileştirilmesi insülin direncini de etkileyecektir (34). Diğer taraftan bazı araştırmacılar ise düşük karbonhidratlı ve yüksek yağlı KD'nin diyabetli hastalarda lipid profilini kötüleştirilebileceğine dikkat çekmişlerdir. Lima ve ark. KD uygulanan 38 hastada diyetin 3. ayında başlangıç değerlerine göre Total kolesterol, TG, LDL, HDL düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın diyetin 6. ayında da devam ettiğini tespit etmişlerdir (35).

Glikoz Düşürücü İlaç Kullanımına Etkileri

ADA, Tip 2 DM'li hastalar için, karbonhidrat kısıtlı beslenme düzenlerinin antihiperlipidemik ilaçlara olan ihtiyacı azalttığı bildirmiştir (20). KD'nin insülin ve hipoglisemik ilaçlarla paralel olarak kısa veya uzun süre uygulandığı birkaç çalışmada, KD'nin glisemik düzeyi iyileştirmenin yanı sıra bu tür ilaçlara olan ihtiyacı azaltmadaki terapötik etkisini göstermiştir. Saslow ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, KD'den sonra katılımcıların %60'ı sülfonilüreleri ve/veya dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerini (DPP-4) inhibitörlerini ve %30'u metformini bırakırken, kontrol grubunda ilaç kullanımında bir değişiklik olmamıştır (36). Webster ve ark. Tip 2 DM'li hastalarda 15 ay uygulanan düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet sonrasında 11 hastanın 8'inde insülinin tedavisinin sonlandırıldığını bildirmişlerdir (3). Başka bir çalışmada diyabetik ketoasidoz riskinin artması nedeniyle, SGLT-2 inhibitörleri alan hastaların çok düşük karbonhidratlı/ketojenik diyetlerden kaçınmaları bildirilmiştir (37). Antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda KD'nin güvenli bir şekilde başlatılabilmesi için hipoglisemi ve hipotansiyon riskini azaltmak ve ilaç dozunu ayarlamak gerekir. Randomize kontrollü bir çalışmada Tip 2 DM hastalarında KD uygulanmasının önündeki engellerin aşılması ve uygulanabilirliğinin sağlanması için disiplinlerarası bakım ekiplerinin dahil olduğu, hipoglisemi ve hipotansiyona neden olabilecek ilaçları azaltarak ve kan şekeri ve kan basıncı düzenli olarak değerlendirilerek başarı elde edilebileceğini önermiştir (19).

Ağırlığa Etkileri

KD'nin kilo verme mekanizması temel olarak, lipoliz ve glukoneogenezin artışına karşılık lipogenezdeki azalmayı teşvik eden insülin seviyelerinin düşürülmesiyle ilişkilidir. Şöyle ki, KD sırasında yemek sonrası düşük insülin seviyeleri, vücut ağırlığı ve yağ kaybını açıklayan kritik bir faktördür (31). Hallberg ve ark. tarafında yapılan bir çalışmada diyabetik hastalar bir yıl boyunca KD ile takip edilmiştir. %92'si obez hastalardan oluşan bu çalışmada hastaların vücut ağırlığında

ortalama %12 oranında bir azalma görülmüştür (5). Çok sayıda meta-analiz ve inceleme, KD'nin vücut ağırlığı kontrolü üzerindeki etkisini araştırmış ve beslenme ketozunun vücut ağırlığı yönetiminde yararlı bir süreç olduğu belirtmişlerdir (38,39). Bununla birlikte, KD'nin vücut ağırlığı kaybı üzerindeki kesin mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar, KD'nin ya doğrudan keton cisimlerini etkileyerek ya da iştah kontrol hormonlarını (glukagon benzeri peptit-1, kolesistokinin, ghrelin) düzenleyerek iştahı baskıladığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda KD'lerden sonra yüksek yağ tüketiminin, lipogenezde azalma, lipolizde ve glukoneogenezde artmaya bağlı metabolik etkilerin olabileceği düşünülmüştür (33). Genel olarak, başlangıçtaki kilo kaybının diürece atfedilebileceği görülmektedir. Keton cisimlerinin atılımı (ketonüri) renal sodyumu ve dolayısıyla idrarla su kaybını artırır. Ek olarak, KD'nin erken evresinin belirgin bir özelliği olan glikojenoliz, eşlik eden su salınımı ile ilişkilidir (depolanmış her 1 gr glikojen için yaklaşık 3 gr su depolanır). Daha sonraki kilo kaybı için araştırmacılar ketonların beyin tokluk merkezi üzerinde hareket ettiğini ve açlığı bastırdığını öne sürmüşlerdir (31,40).

Keton Cisimleri ve Oksidatif Stres

Keton metabolizması glikolize kıyasla oksidatif stresi azaltmaktadır. KD'nin mitokondriyal biyogenezi uyardığı, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği böylece oksidatif stresi azalttığı ayrıca karaciğerdeki lipid peroksidasyonunu azaltarak oksidatif hasarı önlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Keton cisimleri arasında en çok çalışılan β -OHB'nin mitokondriyal solunumu iyileştirdiği ve kompleks I işlev bozukluğunu atlayarak sebest radikal üretimini azalttığı gösterilmiştir (41). Parry ve ark. 10 aylık 344 rat ve izokalorik KD ve standart diyetin kullanıldığı bir deneyde, karaciğer ve iskelet kas dokusu SOD1 ve CAT düzeylerinin KD'de anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek buldular (42). Kronik hiperglisemi ile seyreden diyabet, vücutta inflamatuvar bir ortam oluşturarak oksidatif strese yol açarak diyabet tablosunu ağırlaştırır. KD'nin diyabetik hastalarda oksidatif stresin iyileştirilmesinde yararlı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İnsan ve hayvanlar ile yapılan çalışmalarda diyabette KD'nin koruyucu ve tedavi edici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Falk ve ark. keton cisimlerinin, reaktif oksijen türlerinin azalması ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin artması yoluyla antiinflamatuvar ajanlar olarak işlev gördüğünü göstermiştir (43).

Ketojenik Diyetin Yan Etkileri

KD'nin kısa vadeli olumsuz etkileri, genellikle diyet tedavisinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar. En yaygın olanları hipoglisemi, uyuşukluk, sinirlilik, metabolik asidoz, kusma, dehidratasyon ve gastrointestinal problemlerdir (44). Bu komplikasyonlar karbonhidrattan yağ bazlı enerji kullanımına (keto-adaptasyon) geçişe bağlı olduğu için oldukça öngörülebilir ve potansiyel olarak önlenbilir

görülmektedir (31). KD'yi hızlı başlatmaktan ziyade kademeli, yavaş başlama yöntemiyle, aç kalma olmadan, sıvı veya kalori kısıtlaması olmadan ve sıvı formülasyonla diyetle başlanması gelişebilecek komplikasyonları büyük ölçüde önler. KD'nin uzun süreli yan etkileri ise vitamin ve mineral eksiklikleridir. Çözüm olarak KD süresince günlük elektrolit, multivitamin, potasyum sitrat ve kalsiyum, D vitamini ve mineral takviyesi yapılmalıdır (45). Bazı çalışmalarda KD'nin böbrek taşı oluşumu ve ürik asit üretiminin artması ve atılımının azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni sınırlı sıvı alımı ve susuzluğun keton cisimleri tarafından bastırılmasıdır. DM'li hastalarda KD'nin etkinliği nedeniyle, hipoglisemi meydana gelebilir ve uygulanması gereken insülin dozunda önemli bir azalmaya veya oral antidiyabetik ilaçların kesilmesine neden olabilir. Bu nedenle insülin veya antidiyabetik ilaç kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir (46,47). KD ile ilgili bir diğer endişe, serbest radikallerle savaşan polifenoller ve antioksidanlar içeren meyve ve sebzeler gibi sağlıklı gıdaların alımında azalma olmasıdır. Tip 2 DM, oksidatif stres ile ilişkilidir ve polifenollerin ve antioksidanların arzını sınırlamak, vücuttaki antioksidan-oksidasyon sisteminin dengesizliğini artırabilir. Bu durumu aşmak için özellikle Tip 2 DM'li hastalarda KD'nin polifenol ekstreleri ve antioksidanlarla desteklenmesi önerilmektedir (48).

SONUÇ

Tip 2 DM'nin en önemli bulgusu yetersiz insülin salınımı veya insülin fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen hiperglisemidir. KD, yağ metabolizmasıyla keton cisimleri üretiminin indüklendiği bir diyet formudur. KD, Tip 2 DM'li hastalarda kilo kaybı, glisemik kontrolün ve lipid kontrollerinin iyileştirilmesi üzerine etkisi birçok çalışmada kanıtlanmıştır. KD uygulanan DM hastalarını nutrisyonel ketoziste (0,5-3,0 mM/L) tutarak olumlu sonuçlar alınabilir. Diğer taraftan DM hastalarında KD ile gelişebilecek olumsuz etkilerin, kilo kaybı ve glisemik kontrolün iyileştirilmesinden kaynaklanan faydalarla dengelemek gerekir. KD, sürdürülebilirliği zor bir diyet olduğu için disiplinler arası ekip iş birliği ile hastanın bu süreçte yakın takip edilmesi önemlidir. KD'nin Tip 2 DM hastalarında potansiyel tedavi yöntemi olarak kabul etmek için daha çok klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Yayınlanma tarihi Kasım 2018.
2. Goyal R, Nguyen M, Jialal L. Glucose Intolerance. StatPearls Publishing; 2022.
3. Webster CC, Murphy TE, Larmuth KM, Noakes TD, Smith JA. Diet, Diabetes Status, and Personal Experiences of Individuals With Type 2 Diabetes Who Self-Selected and Followed a Low Carbohydrate High Fat Diet. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;5: 12:2567-2582.
4. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic Review and Meta-Analysis of Different Dietary Approaches to the Management of Type 2 Diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(3):505-16.
5. Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing Type 2 Diabetes: a Narrative Review of The Evidence. *Nutrients.* 2019;11(4):766.
6. Tinguely D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep.* 2021;27:21(9):32.
7. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L. Effect of the Ketogenic Diet on Glycemic Control, Insulin Resistance, and Lipid Metabolism in Patients With T2DM: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Diabetes.* 2020;30;10(1):38.
8. Burkitt MJ, Doherty JM, Schugar RC, Travers S, Weber ML, Wentz AE. An Overlooked Danger of Ketogenic Diets: Making The Case That Ketone Bodies Induce Vascular Damage by the Same Mechanisms as Glucose. *Nutrition.* 2020;75-76,110763.
9. Asrih M, Altirriba J, Rohner-Jeanrenaud F, Jornayvaz FR. Ketogenic Diet Impairs FGF21 Signaling and Promotes Differential Inflammatory Responses in the Liver and White Adipose Tissue. *PLoS One.* 2015;10,0126364.
10. Puchalska P, Crawford PA. Multi-Dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 2017;7;25(2):262-284.
11. Delikanlı Akbay G. Effects of CD on PCOS. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2021;6(2), 93-102.
12. Laffel L. Ketone Bodies: A Review of Physiology, Pathophysiology and Application of Monitoring to Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(6):412-26.
13. Field CJ, Robinson L. Dietary Fats. *Adv Nutr.* 2019;1;10(4):722-724.
14. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, Rungby J. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;20;21(22):8767.
15. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S. Efficacy and Safety of Low and Very Low Carbohydrate Diets for Type 2 Diabetes Remission: Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Randomized Trial Data. *BMJ.* 2021;372,4743.
16. Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old But Gold Biochemistry. *Nutrients.* 2019;17;11,10,2497.
17. Carey GB. Mechanisms Regulating Adipocyte Lipolysis. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 441: 157-170.
18. Madison IL, Mebane D, Unger RH, Lochner A. The Hypoglycemic Action of Ketones. Evidence for a Stimulatory Feedback of Ketones on The Pancreatic Beta Cells. *J clin invest.* 1964;43(3):408-15.
19. Cucuzzella M, Riley K, Isaacs D. Adapting Medication for Type 2 Diabetes to a Low Carbohydrate Diet. *Front Nutr.* 2021;9;8:688540.
20. American Diabetes Association Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: 2013. *Diabetes Care.* 2013;36,12-32.
21. Yancy WS, Vernon MC, Westman EC. A Pilot Trial of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet in Patients With Type 2 Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* 2003; 1:239-243.
22. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2019;26;11(5):962.
23. Zhang Q, Shen F, Shen W, Xia J, Wang J. High-Intensity Interval Training Attenuates Ketogenic Diet-Induced Liver Fibrosis in Type 2 Diabetic Mice By Ameliorating TGF-B1/Smad Signaling. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2020;13, 4209-4219.
24. Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI. The Role of Muscle Insulin Resistance in the Pathogenesis of Atherogenic Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with the Metabolic Syndrome. *Annu Rev Nutr.* 2010; 30:273-90.
25. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic Diet in Endocrine Disorders: Current Perspectives. *J Postgrad Med.* 2017; 63:242-251.
26. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The Effect of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet Versus a Low-Glycemic Index Diet on Glycemic Control in T2DM Mellitus. *Nutr Metab.* 2008; 5:36.
27. Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic Impact of a Ketogenic Diet Compared to a Hypocaloric Diet in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25:697-704.
28. Dashti, H. M. Beneficial Effects of Ketogenic Diet in Obese Diabetic Subjects. *Mol Cell Biochem.* 2007;302,249-256.
29. Farrés J. Revealing the Molecular Relationship Between Type 2 Diabetes and the Metabolic Changes Induced by a Very-Low-Carbohydrate Low-Fat Ketogenic Diet. *Nutr Metab.* 2010;7,88-88.
30. Al-Khalifa A, Mathew TC, Al-Zaid NS, Mathew E, Dashti HM. Therapeutic Role of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in Diabetes. *Nutrition.* 2009;25(11-12):1177-85.
31. Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. Efficacy of Low Carbohydrate Ketogenic Diet in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract.* 2020;30(3),223-235.
32. 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; 14:8681959.
33. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J. Ketogenic Diet for Human Diseases:

- The Underlying Mechanisms and Potential for Clinical Implementations. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;17(1):11.
34. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. 2019. Pathogenesis of Insulin Resistance and Atherogenic Dyslipidemia in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7:362–370.
 35. Lima PA, Baldini Prudencio M, Murakami DK. Effect of Classic Ketogenic Diet Treatment on Lipoprotein Subfractions in Children and Adolescents With Refractory Epilepsy. *Nutrition.* 2017;33, 271-7.
 36. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD. Twelve-Month Outcomes of A Randomized Trial of a Moderate-Carbohydrate Versus Very Low-Carbohydrate Diet in Overweight Adults with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *Nutr Diabetes.* 2017;7(12):304.
 37. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SglT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016; 22:753-762.
 38. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-Low-Carbohydrate Ketogenic Diet V. Low-Fat Diet for Long-Term Weight Loss: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Br J Nutr.* 2013; 110:1178-1187.
 39. Paoli A, Rubini A, Volek J. Beyond Weight Loss: A Review of the Therapeutic Uses of Very-Low-Carbohydrate (Ketogenic) Diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67,789-796.
 40. McPherson PAC, McEneny J. The Biochemistry of Ketogenesis and its Role in Weight Management, Neurological Disease and Oxidative Stress. *J Physiol Biochem.* 2012;68, 141-151.
 41. Achanta LB, Rae CD. B-Hydroxybutyrate in the Brain: One Molecule, Multiple Mechanisms. *Neurochem Res.* 2017;42(1):35-49.
 42. Parry-Strong A, Wright-McNaughton M, Weatherall M. Very Low Carbohydrate (Ketogenic) Diets in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(12): 2431-2442.
 43. Falk RE, Cederbaum SD, Blass JP, Gibson GE, Kark RA. Ketonic Diet in the Management of Pyruvate Dehydrogenase Deficiency. *Pediatrics.* 1976;58,713-721
 44. Zarnowska IM. Therapeutic Use of The Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to be Learned. *Nutrients.* 2020;27;12(9):2616.
 45. Küçük SC, Yıbar A. Popüler Diyet Akımlarının Vücut Ağırlığı ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda.* 2021;19(1), 98-107.
 46. Xiong J. Fatty Acid Oxidation in Cell Fate Determination. *Trends in Biochemical Sciences.* 2018; 43(11), 854-857.
 47. Kolb H, Kempf K, Röhling M. Ketone Bodies: From Enemy to Friend and Guardian Angel. *BMC Med.* 2021;19,313.
 48. Milder JB, Liang LP, Patel M. Acute Oxidative Stress and Systemic Nrf2 Activation by the Ketogenic Diet. *Neurobiol Dis.* 2010; 40:238-44.