


KETOJENİK DİYETİN METABOLİK SENDROM VE BİLEŞENLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sena ÖMÜR¹

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

 0000-0002-3652-1188

ÖZ

Ketojenik diyet, düşük karbonhidratlı, yüksek yağ ve protein içeren bir diyettir. İlk olarak dirençli epilepsi gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde yaygın kullanım alanları arasında obezite, insülin direnci ve tip-2 diyabet yer alır. Böylece; ağırlık yönetiminin ve glisemik kontrolün sağlanması ile hastalıklara yönelik tedavilerin desteklenmesi hedeflenir. Ayrıca ağırlık yönetiminde çok düşük enerjili ketojenik diyet formlarına da başvurulur. Klasik ketojenik diyetin klinik ortamda uygulanması ve sürdürülebilirliğindeki zorluklar dolayısıyla diyetin besin kompozisyonu ve uygulanışı değiştirilerek modifiye Atkins diyeti, orta zincirli trigliserit diyeti veya düşük glisemik indeks diyeti gibi çeşitli formlara modifiye edilmiştir. Klasik ketojenik diyet beslenme ketozisi oluşturma potansiyeline rağmen kısa ve uzun vadede çeşitli yan etkiler oluşturabilmekte ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde bakteri popülasyonunu etkileyebilmektedir. Bu nedenle, ketojenik diyetin denetimli uygulanması yan etkilerin önlenmesi açısından önemsenmelidir. Metabolik sendrom tanı kriterleri çeşitli kuruluşlar tarafından güncellenmiştir ve günümüzde abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi (yüksek trigliserit veya düşük HDL-kolesterol) ve hipertansiyon kriterlerinden en az üçüne sahip olma durumu ile ifade edilmektedir. Bu çalışma ile ketojenik diyet müdahalesinin metabolik sendrom ve bileşenleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda, ketojenik diyetin kısa vadede antropometrik ölçüm sonuçlarında ve glisemik kontrol parametrelerinde iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir. Lipid profili üzerinde LDL-kolesterolü artırma ve kan basıncını azaltma potansiyeline değinilmiş ancak çalışma sonuçlarının çelişkili olduğu belirtilmiştir. İncelenen çalışmalardan yola çıkarak ketojenik diyetin kısa vadede obezite, tip-2 diyabet ve kardiyometabolik risk ile mücadelede etkili olabileceği ancak bu diyetlerin uzun vadeli etkinliği ve lipid profili üzerindeki olumlu etkilerini kanıtlamak için daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ketojenik diyet, metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, dislipidemi

EFFECT OF KETOGENIC DIET ON METABOLIC SYNDROME AND ITS COMPONENTS

ABSTRACT

The ketogenic diet is a low-carb, high-fat, and protein diet. It was first used in the treatment of neurological diseases such as refractory epilepsy. Common areas of use today include obesity, insulin resistance, and type-2 diabetes. In this way, it is aimed to support treatments of diseases by ensuring weight management and glycemic control. In addition, very low-energy ketogenic diet forms are also used in weight management. Due to the difficulties in the implementation and sustainability of the classical ketogenic diet in the clinical environment; the nutritional composition and application of the diet have been changed and modified into various forms such as the modified Atkins diet, medium chain triglyceride diet, or low glycemic index diet. Although the classical ketogenic diet has the potential to create nutritional ketosis, it may cause various side effects in the short and long term and may affect the bacterial population on the intestinal microbiota. Therefore, supervised application of the ketogenic diet should be considered to prevent side effects. The diagnostic criteria for metabolic syndrome have been updated by various organizations and are currently defined as having at least three of the following criteria: abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia (high triglycerides or low HDL-cholesterol), and hypertension. The aim of this study was to evaluate the effects of ketogenic diet intervention on metabolic syndrome and its components. In this context, it has been shown that the ketogenic diet may improve anthropometric measurement results and glycemic control parameters in the short term. The potential to increase LDL-cholesterol and reduce blood pressure on lipid profile was mentioned. However, it was stated that the results of the studies were contradictory. Based on the studies reviewed, it was concluded that the ketogenic diet may be effective in combating obesity, type-2 diabetes, and cardiometabolic risk in the short term. More studies are needed to prove the long-term effectiveness of these diets and their positive effects on lipid profile.

Key words: Ketogenic diet, metabolic syndrome, obesity, insulin sensitivity, dyslipidemia

İletişim/Correspondence

Sena ÖMÜR

İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

İstanbul, Türkiye

E-posta: sena.omur@medipol.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 28.07.2023

Kabul tarihi/Accepted: 23.01.2024

DOI: 10.52881/gsbdergi.1333177

GİRİŞ

Metabolik sendrom, abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon varlığından oluşan ve tip-2 diyabet ile kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan metabolik anormallikler bileşimidir. Bu bileşenler; genetik yatkınlık, yaşam tarzı faktörleri, hormonal dengesizlikler gibi bir dizi faktörün etkileşimiyle ortaya çıkar. Bu hastalıkların tedavisinde farmakolojik tedavinin yanında fiziksel aktivitenin artırılması ve beslenmenin düzenlenmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri yer alır (1).

Metabolik Sendrom kriterleri, 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile başlayıp çeşitli kuruluşlar tarafından güncellenerek günümüze gelmiştir. İlk olarak Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), DSÖ kriterlerinde bir modifikasyon yaparak yeni bir tanım oluşturmuştur. Bunu takiben, 2001 yılında Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kendi kriterlerini yayınlamıştır. Tanımlamaların çoğalmasıyla pratik ve farklı etnik gruplarda da uygulanabilecek kriter gereksiniminin doğmasıyla 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yeni metabolik sendrom kriterleri önerilmiştir. Son olarak 2009 yılında, DSÖ ortak bir uzman görüş yayınlamıştır. Bu son kriterlerde, metabolik sendromun klinik bir tanıdan ziyade “hastalık öncesi” belirteci olduğu ve bilinen diyabet ya da kardiyovasküler hastalığı olanların bu durumu kapsamaması gerektiği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, DSÖ ve NCEP ATP III kriterlerinin bir kombinasyonundan oluşacak şekilde kendi tanı kriterlerini oluşturmuştur. En son bildirilen uzman

görüşüne göre metabolik sendrom tanı kriterleri Tablo 1’de verilmiştir (2, 3).

Tablo-1: Dünya Sağlık Örgütüne göre metabolik sendrom tanı kriterleri. (19, 20).

Tanı Kriteri	Belirtilen maddelerin en az 3’ünün bulunması
Glukoz	APG \geq 100 mg/dl veya ilaç tedavisi almak
Obezite	Popülasyon veya ülkelere göre belirlenmiş farklı antropometrik ölçümler Türkiye için; bel çevresi: Erkek: \geq 94 cm, Kadın: \geq 88 cm veya BKİ: \geq 30 kg/m ²
Dislipidemi	Trigliserid \geq 150 mg/dl veya, HDL-Kolesterol: erkek: $<$ 40 mg/dl, kadın: $<$ 50 mg/dl
Hipertansiyon	Sistolik kan basıncı/diyastolik kan basıncı \geq 130/85 mm/Hg veya antihipertansif ilaç tedavisi almak
Diğer	Trigliserid ve HDL-Kolesterol iki ayrı bileşen olarak değerlendirilir

APG: Açlık Plazma Glukozu, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Günümüzde, çeşitli diyet modellerinin sağlığa etkisi ve hastalıkları iyileştirmedeki rolü incelenmektedir. Ketojenik diyet (KD), ilk olarak açlık metabolizmasını taklit etmek için 1920’lerde hekimler tarafından epilepsi hastalığının tedavisi olarak tanıtılmış, ancak günümüzde besin içeriği çeşitli formlarda modifiye edilerek farklı hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu diyetler genel olarak, düşük enerji ve karbonhidrat (CHO), yüksek protein ve yağ içeren diyetlerdir (4).

Metabolik sendrom hastalarının beslenme yönetimi temel olarak; porsiyon kontrolü sağlama, karbonhidrat alımını azaltma ve düşük glisemik indeksli beslenme, diyetin doymamış yağ alımını artırarak doymuş yağ alımını azaltma, meyve, sebze ve tam tahıllardan zengin rafine karbonhidratlar ve

trans yağdan kısıtlı beslenme prensibine dayanır. Sağlıklı beslenme modeli ile metabolik sendrom bileşenlerinin iyileştirilmesi hedeflenir. Ketojenik diyet; tokluk sağlama, düşük CHO içeriği, ağırlık kaybını destekleme ve glisemik kontrol sağlama gibi fonksiyonları sayesinde metabolik sendrom tedavisinde popülerlik kazanan diyet modellerindedir.

Ketojenik diyetin metabolik sendrom üzerinde doğrudan etkisini gösteren çalışmalar sınırlı olsa da metabolik sendromun bileşenlerine etkisine dair birçok çalışma mevcuttur. Bu derlemede; ketojenik diyet modelleri ve özellikleri incelenerek ketojenik diyetin obezite, diyabet, lipid profili ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

KETOJENİK DİYET VE KETOSİZ OLUŞUMU

Ketojenik diyetle temel amaç; uzun süreli açlıkta veya çok düşük karbonhidratlı diyetle alternatif bir enerji kaynağı elde etmek için yağ asitlerinden keton cisimciklerinin üretimi ile enerji elde edilmesidir. Yeterli miktarda oksaloasetat (OAA) varlığında, asetil-KoA mitokondriden Krebs döngüsüne katılır, ancak ketozis durumunda bu sağlanamaz. Ketozis mekanizmasında; glukoz seviyelerinin yetersiz gelmesiyle karaciğer tarafından yağ asitlerinin β -oksidasyonundan üretilen asetil-KoA ile keton cisimcikleri üretilir. Keton cisimcikleri temel olarak; β -hidroksibütirat, asetat ve asetoasetat bileşenlerinden oluşur. Keton cisimcikleri enerji gereksinimini karşılamak için beyin, kas, böbrekler ve diğer organlara iletilir. Bu sayede vücut glukoz kullanarak değil

yağ yakımı ile oluşan keton cisimcikleri ile enerji elde etmiş olur (5).

Ketojenik Diyet Modelleri ve Uygulanışı

Klasik ketojenik diyetle, diyetin toplam yağ miktarının karbonhidrat ve protein miktarı toplamına oranı 1:1, 2:1, 3:1 veya 4:1 olacak şekilde planlanır, ancak genellikle uygulanan formu 4:1'dir (4 gram yağ karşın toplam 1 gram protein ve karbonhidrat şeklinde oranlanması). Bu diyetler günlük enerji ihtiyacı ortalama 2000 kilokalori (kcal) olan bir kişide 50 g karbonhidrat alımı ile sağlanır. Diyetin ilk aşamasında beklenen düzeyde ketozisin gerçekleşmesi için karbonhidrat alımı 20 g ile sınırlandırılır (6). Klasik ketojenik diyetle, diyetin CHO miktarı detaylı olarak planlandığı için diyetle tam uyumun sağlanması zordur. Klasik KD, genellikle daha iyi nöbet kontrolünü sağlamak için dirençli epilepsi tedavisinde uygulanır (7, 8).

Modifiye Atkins Diyeti (MAD), aynı zamanda yüksek proteinli ketojenik diyet olarak bilinir. MAD başlangıçta hastaneye yatış veya enerji, protein, sıvı kısıtlaması gerektirmez. İlk fazı süresizdir ve bu aşamada CHO alımı 20 g ile sınırlandırılır. Yönetimi klasik KD'ye göre daha kolay ve sürdürülebilirdir (6-8).

Orta Zincirli Trigliserit (MCT) Diyeti, Toplam enerjinin çoğunlukla MCT yağlardan karşılanması ile sağlanır. MCT yağlar, uzun zincirli yağ asitlerine (LCT) göre daha hızlı emilip metabolize edilerek karaciğere daha hızlı ulaştığı için ketozis oluşturma potansiyeli klasik ketojenik diyetten daha fazladır. Yağ kullanımının daha verimli olması toplam yağ gereksinimini azaltacağı için klasik ketojenik diyetle kıyasla bir miktar daha

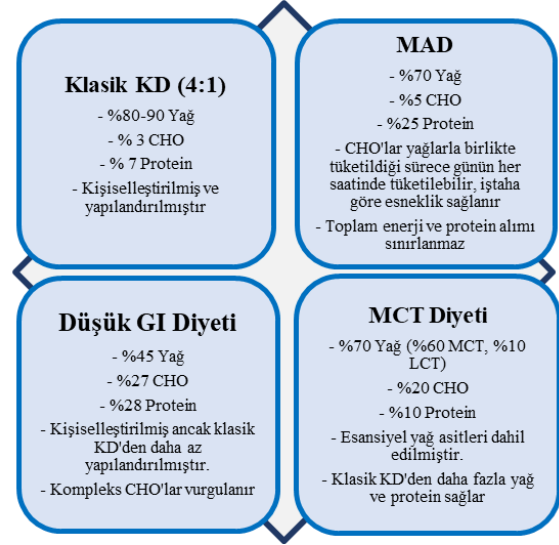
yüksek CHO ve protein alımını mümkün kılar (10, 11).

Düşük Glisemik İndeks Diyeti, yüksek glisemik indeksli (GI) besinler yerine düşük GI besinler tüketilmesine dayanan yüksek yağlı bir diyettir. Bu diyet sürekli ketozise yol açmasa da karbonhidrat metabolizması üzerinde olumlu etkisi vardır ve klasik KD'e kıyasla ketozis oluşturma potansiyeli daha düşüktür. Hastaların bakımı daha kolaydır ve bu nedenle hastanede yatış genç hastalar arasında daha yaygındır. Düşük GI diyetinde, glisemik indeksi 50'nin altında olan besinler (et, süt ve bazı meyveler ve tam tahıllı ekmekler gibi) tüketilir. Bu diyet, klasik ketojenik diyetle benzer etkinliğe sahip, ancak daha lezzetli ve uygulanması kolaydır (12, 13).

Döngüsel Ketojenik Diyet, günlük 50 g'ın altında CHO alımını normal alım düzeyi olan günlük 50-150 g CHO alımı takip eder. Bu diyet modeli, özellikle dayanıklılık sporcuları için geliştirilmiştir. Böylelikle yüksek CHO'lu beslenme döneminde kas glikojen depolarının doldurulması hedeflenir. Bu tür bir diyet ile sporcularda ağırlık kaybının desteklendiği görülmüştür ancak kaybedilen ağırlığın yağsız vücut ağırlığı ve vücut suyundan oluştuğu vurgulanmaktadır (14, 15).

Klasik ketojenik diyet ve diğer modifikasyonları, tıbbi gözetim altında uygulanması gereken yüksek yağlı, düşük protein ve CHO içeren ancak herhangi bir sıvı kısıtlamasının yapılmadığı diyetlerdir. Bu diyetleri uygulayan kişilere diyetle başlamadan önce gerekli laboratuvar testleri yapılmalıdır. Diyetler, hastane ya da ev ortamında başlatılabilir. Diyetin uygulanışı esnasında besin ögesi

yetersizlikleri görülebileceğinden vitamin ve mineral desteklerine (Örneğin; karbonhidrat içermeyen formülasyonlardan oluşan kalsiyum ve multivitamin desteği) başvurulabilir. KD modelleri ve diğer modifikasyonlarının içerik ve uygulanışı bakımından farklılıkları mevcuttur. Bu temel farklılıklar Şekil 1'de gösterilmiştir (6, 8).



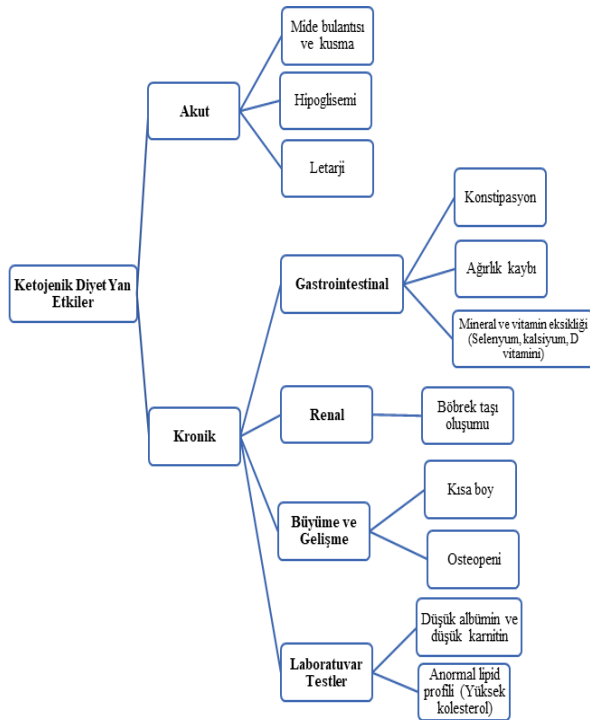
Şekil 1. Ketojenik diyet ve modifikasyonlarının temel farklılıkları (6)

KD: Ketojenik Diyet, CHO: Karbonhidrat, MAD: Modifiye Atkins Diyeti, GI: Glisemik İndeks, MCT: Orta Zincirli Trigliserid, LCT: Uzun Zincirli Trigliserid

Ketojenik Diyetin Olumsuz Etkileri

Ketojenik diyet, kişiler üzerinde çeşitli riskler oluşturur. Klasik ketojenik diyetle başladığında oluşabilecek akut yan etkiler arasında mide bulantısı ve kusma, hipoglisemi, aşırı ketozis, asidoz ve uyuşukluk gelir ve yetişkinlerde oluşabilecek gastrointestinal problemler diyetin yarıda bırakılma nedenlerindedir. Klasik KD, diğer modifikasyonlarına göre oluşturabileceği fizyolojik riskler ve uygulanışı nedeniyle daha zorlayıcıdır. Şekil 2'de ketojenik diyetin kısa ve uzun vadede oluşturabileceği fizyolojik etkiler gösterilmiştir (16).

Bağırsak mikrobiyotası, kişinin bağırsağında bulunan mikroorganizmalar bütünüdür. Beslenme biçimi, bağırsak bakterilerinin çeşidi ve yoğunluğunun belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası kişinin genel sağlık durumunun desteklenmesinde etkilidir. Günümüzde, beden kütle indeksi (BKİ), bakteri bileşimi, beslenme biçimi ve bunların insülin direnci, dislipidemi gibi hastalıklar üzerindeki etkileri arasındaki ilişki hakkında kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır. Fareler üzerinde yapılan dört günlük ketojenik diyet müdahalesi ile bağırsakta *Akkermansia* ve *Parabacteroides* bakterilerinde artış, *Allobaculum* ve *Bifidobacterium* türlerinde ise azalma görülmüştür (17). Yine fareler üzerinde yürütülen başka bir çalışma, ketojenik diyetin *Akkermansia muciniphila* ve *Lactobacillus*'u artırırken, inflamatuvar bakteriler *Desulfovibrio* ve *Turicibacter*'i azalttığı sonuçlar bulmuştur (18).



Şekil 2. Ketojenik diyetin olası yan etkileri (14).

Düşük kalorili ketojenik diyetin insan ve hayvanlar üzerindeki mikrobiyal etkisini inceleyen bir derlemede, bazı çalışmaların bakteri oluşumunun ve bağırsak biyolojik fonksiyonlarının yeniden şekillendirilmesi üzerinde olumlu etkilerini gösterirken, bazı çalışmalar azalmış bakteri çeşitliliği ve artan proinflamatuvar bakteri miktarı gibi olumsuz etkiler göstermiştir (19). Bu kanıtlar, obez popülasyonda yüksek yağ, yüksek basit şeker ve düşük posalı bir diyetle bağlılık nedeniyle yararlı bakteriler olan *Prevotella* ve *Bacteroides*'te bir değişim olduğunu göstermektedir. Denetimsiz ve kötü beslenmeden kaynaklanan bakterilerdeki bu değişim, kronik düşük dereceli inflamasyon nedeniyle tip-2 diyabete ve metabolik sendroma yol açabilir (20).

METABOLİK SENDROM

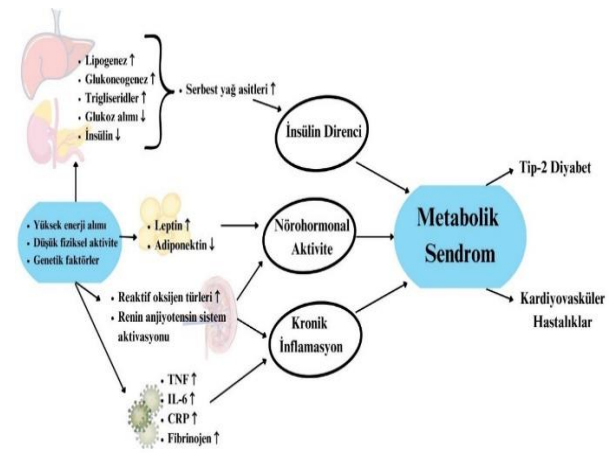
2013 yılında Türkiye'de metabolik sendrom görülme sıklığı ATP III kriterlerine göre %36,6 IDF kriterlerine göre ise %44 olduğu ve kadınlarda görülme sıklığının erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, metabolik sendrom riski fazla kilolularda normal kilolu kişilere göre 2,75 kat, obezlerde 7,80 kat artmıştır (21).

Metabolik sendrom bileşenlerinin farklı patolojilerden veya ortak bir patojenik mekanizmadan kaynaklanabileceği tartışılmaktadır. Patofizyolojisini açıklayacak birkaç olası mekanizma mevcuttur. Bu mekanizmalar arasında insülin direnci, kronik inflamasyon ve nörohormonal aktivasyon en önemli rolü oynar (1). İnsülin direnci; dolaşımda normal konsantrasyondaki insüline karşı yanıtın azalması olarak tanımlanır. Bu durumda, kişilerde artmış insülin düzeylerine rağmen hiperglisemi

görülebilmektedir. İnsülin, kas ve karaciğerde glukoz alımını artırır, lipogenez ve glukoneogenez aktive eder. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri artar, bu durum karaciğerde trigliserid sentezi ve LDL kolesterolde artışa, HDL kolesterolde azalmaya yol açar. Ayrıca, insülinin vazodilatör etkisinin kaybı ile serbest yağ asitlerinin neden olduğu vazokonstriksiyon nedeniyle hipertansiyon gelişimine neden olur. Leptin, enerji homeostazını kontrol eden ve bağışıklık hücrelerini uyardığı bilinen bir adipokindir. Obezite varlığı leptin düzeylerini artırır ve bu da kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilendirilir. Metabolik sendrom ile ilişkilendirilen inflamasyon belirteçleri; C-reaktif protein (CRP), seruloplazmin, fibrinojen, albümin, ferritin, İnterlökin-6 (IL-6), IL-1, IL-8, IL-10, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), ghrelin, leptin, adiponektindir. Yüksek serum TNF- α seviyeleri obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilir. IL-6, adipositler ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. IL-6 üretimi, vücut yağı ve insülin direncinin artmasıyla artar. Obezite ile artan sitokin ve adiponektin düzeyleri insülin direncine yol açarak metabolik sendroma neden olur. Metabolik sendromun oluşumunda etkili nörohormonal yollardan biri renin anjiyotensin sistemidir (RAS). Yağ dokusu anjiyotensin II üretir. Bu peptidin patojenik etkileri Reaktif Oksijen Türlerini (ROS) artırır, bu da metabolik sendrom bileşenlerinin oluşumuna neden olur. Metabolik sendromun patofizyolojisini gösteren açıklama Şekil 3'te gösterilmiştir (1, 22, 23).

Metabolik sendromun yönetiminde farmakolojik ve tıbbi müdahalenin yanında fiziksel aktivite ve beslenme biçimi önemli

rol oynar. Akdeniz diyeti ve hipertansiyonu durdurmak için beslenme yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension- DASH) diyeti, metabolik sendromun yönetiminde bilinen en etkin beslenme yöntemlerindedir (1, 22). Alternatif beslenme yaklaşımları arasında ketojenik diyet yer alır. Ketojenik diyet; düşük karbonhidratlı beslenme biçimi ile insülin direncini iyileştirmeyi, ağırlık kaybı sağlamayı ve dislipidemi profilini düzenlemeyi amaçlar.



Şekil 3. Metabolik sendrom patofizyolojisi (1, 22).

KETOJENİK DİYETİN METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİNE ETKİSİ

Popüler diyet modellerinin metabolik sendrom veya bileşenlerine etkisi halen araştırılmaktadır. Bir çalışma; düşük, orta ve yüksek miktarda CHO içeren 4 haftalık bir diyet müdahalesinin fizyolojik etkilerini incelediğinde, düşük karbonhidratlı ve yüksek yağ içeren diyetin dislipidemi profilini düzeltmede etkili olduğunu, dolayısıyla bu diyetlerin vücut ağırlığı ve yağ oranından bağımsız olarak metabolik sendromu iyileştirebileceğini göstermiştir (24). KD ile sağlanan ketozisin glisemik kontrol parametreleri, lipidler ve yüksek duyarlılık CRP gibi

metabolik ve inflamatuvar belirteçleri iyileştirdiği, böylece fazla yağ depolarının parçalanması ile ağırlık kaybının desteklendiği, yağsız kas dokusunun korunmasına ve insülin duyarlılığında iyileşmeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir (25). Bir vaka raporunda, pulmoner hipertansiyonu olan metabolik sendromlu 62 yaşında bir kadının tıbbi gözetim altında uyguladığı ketojenik diyetin metabolik sendromu tersine çevirdiği görülmüştür (26). Metabolik sendrom tanısı almış 30 hasta üzerinde yapılan bir başka müdahale çalışmasında, katılımcılar sürekli ketojenik diyet, normal diyet ve haftada 3-5 gün 30 dk egzersiz + normal diyet olacak şekilde üç gruba ayrılmış ve sürekli ketojenik diyet uygulayan grubun BKİ, vücut yağ oranı, HbA1c'deki iyileşmelerin anlamlı düzeyde daha fazla etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (27).

Ketojenik diyetin metabolik sendrom üzerine etkisini bir bütün olarak inceleyen çalışmalara dair kanıtlar yetersizdir. Bu alanda hayvan veya insanlar üzerinde yapılmış uzun vadeli ve büyük örneklem gruplu klinik çalışmalara gereksinim vardır. Ketojenik diyetin metabolik sendrom bileşenleri olan abdominal obezite, insülin direnci ve lipid profiline etkisine dair yapılan çalışmaların özeti Tablo-2'de gösterilmiştir.

Ketojenik Diyetin Obezite ve Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisi

Adipoz doku; leptin, adiponektin, rezistin gibi hormonlar ve TNF- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinleri salgılayan aktif bir endokrin organdır. Vücut yağının merkezi olarak birikmesi ile oluşan abdominal obezite, metabolik sendromun ana bileşenlerindedir. Türkiye'de abdominal

obezite için bel çevresinin kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 80 cm ve 94 cm üzerinde olması risk, 88 cm ve 102 cm üzerinde olması ise yüksek risk oluşturur (28, 29).

Ketojenik diyetin ağırlık kaybına etkisi birkaç temel mekanizma ile açıklanabilir. Düşük kalorili ketojenik diyetle enerji alımının enerji harcamasından düşük olması, karbonhidrat kısıtlaması nedeniyle artan glukoneogenez, ketozisin neden olduğu iştahın bastırılması ve insülin, lipogenez, lipoproteinler, adiponektin ve leptin seviyelerindeki değişiklikler ile ağırlık kaybı sağlanmaktadır (30).

Ketojenik diyet ve modifikasyonlarının ağırlık kaybında olumlu ya da olumsuz fizyolojik etkilerine dair birçok çalışma bulunmaktadır. Çok düşük kalorili ketojenik diyetin (Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet -VLCKD) adipozite üzerindeki uzun vadeli etkisini değerlendiren bir çalışmada, standart düşük enerjili bir diyet ile kıyaslandığında VLCKD ile 24 ayda visceral yağ dokusunda azalma ve antropometrik ölçümlerde daha yüksek bir iyileşme gözlemlenmiştir (31). Düşük CHO'lu bir diyetin düşük yağlı bir diyete kıyasla ağırlık kaybında daha etkili olduğu, ancak yağsız doku kaybının düşük CHO'lu diyetle daha fazla olduğu, her iki diyet modelinde de vücut yağı kaybının benzer olduğu belirlenmiştir (32). Bu çalışmalar; toplam enerji alımının düşürülmesi ile ağırlık kaybı sağlanabileceğini, bununla birlikte diyetin karbonhidrat miktarını azalttıkça insülin salınımının azalması, iştahın baskılanması ile diyete uyumun kolaylaşması gibi nedenlerle daha fazla ağırlık kaybı sağlanabileceğini göstermektedir, ancak KD'in daha fazla yağsız doku kaybına neden olması uzun vadede oluşturabileceği

sağlık riskleri açısından dikkate alınmalıdır.

Obezlerde uygulanan 4 haftalık VLCKD müdahalesinde üç farklı yöntem ile vücut kompozisyonu değerlendirilmiştir. Dört haftanın sonunda anlamlı düzeyde ağırlık kaybı sağlanmış, kaybedilen ağırlığın büyük bölümünün yağ kütlesi ve viseral yağ dokudan oluştuğu belirlenmiştir. Meydana gelen düşük ama önemli düzeydeki yağsız doku kaybına çoğunlukla toplam vücut suyundaki kayıplar neden olmuş ve kas gücünün korunduğu görülmüştür (33). Ancak bu çalışma,

VLCKD'in diğer diyetlerden üstün olduğunu göstermemektedir. Di Rosa ve ark. (34) VLCKD ile Akdeniz diyetinin karşılaştırdığı bir randomize kontrollü çalışmada her iki diyet modeli ile ağırlık kaybının sağlandığı ancak VLCKD ile vücut ağırlığı ve bel çevresindeki azalmanın daha düşük, vücut suyu ve yağsız dokudaki azalmanın daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Bu sonuçlar; ketojenik diyetin vücut ağırlığı yönetiminde tek seçenek olmadığını göstermektedir.

Tablo-2: Ketojenik diyetin metabolik sendrom bileşenlerine etkisini gösteren klinik çalışmalar.

Yazar/ Yıl	Müdahale ve Süre	Örneklem	Sonuç
OBEZİTE VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER			
Moreno ve ark. (2016) (31)	- VLCKD - Standart düşük kalorili diyet - 24 ay	- n=22 - n=23	VLCKD; - Hastalık süresi kısaldı - Visseral yağ ↓ VLCKD'de standart gruba kıyasla; - Bel çevresi ↓, vücut ağırlığı ↓, yağ oranı ↓
Yancy ve ark. (2004) (32)	-Düşük CHO (<20 g CHO + takviye+egzersiz) - Düşük yağ (<%30 yağ, <300 mg/gün kolesterol ve 500-1000 kkal/gün enerji açığı) -24 hafta	Fazla kilolu, hiperlipidemik gönüllüler n=120	Düşük CHO'lu diyet, düşük yağlı diyete kıyasla; - Ağırlık kaybı ↓ - Serum trigliserid ↓ - HDL-kolesterol ↑
Gomez-Arbelaiz ve ark. (2017) (33)	- VLCKD - 4 ay	Obez gönüllüler n=24	- Toplam vücut ağırlığı, yağ kütlesi, visseral yağ doku ↓ -Yağsız vücut dokusu ↓ (büyük kısmı toplam vücut suyu) -Kas gücü değişmedi
Di Rosa ve ark. (2022) (34)	- VLCKD - Akdeniz diyeti - 1 ay VLCKD, 3 ay Akdeniz diyeti	Fazla kilolu ve obez gönüllüler n=268	VLCKD; -Vücut ağırlığı, bel çevresi ↓ Akdeniz diyetine kıyasla VLCKD; -Vücut ağırlığı ve bel çevresindeki azalma daha ↓ - Vücut suyu ve yağsız doku kaybı daha ↑
İNSÜLİN DİRENCİ VE TİP-2 DİYABET			
Saslow ve ark. (2017) (38)	-Düşük CHO'lu KD -Orta düzey CHO, düşük yağ içeren enerji kısıtlı diyet - 12 ay	HbA1c> %6 ve BKİ> 25 kg/m ² yetişkinler n=34	Ketojenik diyet grubunda diğer gruba kıyasla; - HbA1c seviyesindeki düşüş daha ↑ - Ağırlık kaybı daha ↑ - Diyabetle ilişkili ilaç kullanımındaki düşüş daha ↑
Michalczyk ve ark.	-Hipolakorik KD (%8 CHO, %72 yağ, %20 protein)	Fazla kilolu veya obez	KD ile; -Glukoz, insülin HbA1c, HOMA-IR,

(2020) (39)	-Kontrol grubu (%50 CHO, %32 yağ, %18 protein) - 12 hafta	kadınlar KD: n=46 Kontrol: n=45	trigliserid düzeyleri ↓ - HDL-kolesterol seviyesi ↑ - Vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, uyluk çevresi ↓
Goday ve ark. (2016) (40)	- VLCKD -Standart düşük enerjili diyet - 4 ay	VKİ: 30-35 kg/m ² DM kişiler n=45(VLCKD) n=44 (standart diyet)	-İki grup arasında laboratuvar bulgularında anlamlı bir fark yok Kontrol grubuna kıyasla VLCKD; - Ağırlık kaybı ve bel çevresindeki azalma daha ↑ (p<0,001) - Glisemik kontrol ve HbA1c'deki düşüş daha ↑ (p<0,005)
Li ve ark. (2022) (42)	-KD -Rutin diyabet diyeti -12 hafta	Yeni tip-2 DM tanısı almış fazla kilolu ve obez hastalar n=30 n=30	Kontrol grubuna kıyasla ketojenik diyet; -VKİ, bel çevresi, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, açlık insülin, açlık glukoz, HbA1c'deki azalmalar daha anlamlı (p<0,05)
Gardner ve ark. (2022) (43)	-KD -Akdeniz diyeti (baklagiller, meyveler ve tam tahıllar içeren) -12 hafta	Prediyalet veya tip-2 DM tanılı kişiler n=40	- HbA1c: anlamlı bir farklılık gözlenmedi Akdeniz diyetine kıyasla ketojenik diyet; - LDL-kolesterolde artış ↑ (p=0,01) - Trigliseridlerdeki azalma daha ↑ (p=0,002) - Ağırlık kaybı ve HDL-kolesterol artışı daha ↑ - Lif ve besin alımı daha ↓
Solomon ve ark. (2010) (44)	-Düşük GI + egzersiz -Yüksek GI + egzersiz -12 hafta	Obez prediyabetli gönüllüler n=22	Her iki grupta; - Vücut ağırlığı ve yağ kaybı ile periferik doku ve hepatik insülin duyarlılığındaki iyileşmeler benzer Düşük GI diyetinde; - Postprandiyal insülin salınımı daha ↓
Bergia ve ark. (2022) (45)	Akdeniz tarzı beslenme düzeni -Düşük GI -Yüksek GI -12 hafta	2 veya daha fazla metabolik sendrom kriteri taşıyan yetişkin n= 160	- Müdahalelerden sonra insülin seviyeleri benzer düzeyde - Postprandiyal insülin salınımı ve 24 saatlik glisemik dalgalanmalar düşük GI grubunda daha ↓
LİPİD PROFİLİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR			
Burén ve ark. (2021) (48)	- KD (%4 CHO, %77 yağ, %19 protein) - Kontrol diyeti (%44 CHO, %33 yağ, %19 protein) - 4'er haftalık denemeler (15 haftalık arınma dönemleri ile)	Sağlıklı, genç kadınlar n=17	KD ile; - Tüm kadınlarda LDL-kolesterol ↑ (p<0,001) - ApoB, küçük, yoğunluklu ve büyük yoğunluklu LDL kolesterol seviyeleri ↑
Ministrini ve ark. (2019) (49)	-VLCKD (<800 kkal/gün ve <50 gr/gün CHO) -25 gün	Morbid obez bariatrik cerrahi hastalar n=52	-Şiddetli karaciğer yağlanması ↓ - LAL aktivitesi ↑ (20 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında) - VKİ, insülinemi ↓
Naveh ve ark. (2023) (50)	-Düşük karbonhidrat, yüksek doymuş yağ içeren KD	Normal vücut ağırlığında erkek hasta n=1	- LDL-kolesterol düzeyi 4 kat yükselerek 496 mg/dL'ye ulaştı
Tzenios ve ark. (2022) (51)	-VLCKD -140 gün	Normal ve fazla kilolu yetişkinler -Çalışmaya katılan (n=40) -Çalışmayı tamamlayan (n=11)	- Vücut yağ yüzdesi 70 ve 140. Günlerde %2 ve %4 ↓ - 140. günde LDL, HDL ve total kolesterol seviyeleri ↑, sistolik kan basıncı ve HbA1c ↓

VLCKD: Çok Düşük Kalorili Ketojenik Diyet, KD: Ketojenik Diyet, CHO: Karbonhidrat, BKİ: Beden Kütle

İndeksi, ApoB: Apolipoprotein B-100, LAL: Lizozomal Asit Lipaz, GI: Glisemik İndeks

Ketojenik Diyetin İnsülin Direnci ve Diyabete Etkisi

Normal koşullarda beslenme ile kan glukoz düzeylerindeki artış, pankreatik β hücrelerinden insülin salınımını uyarır. İnsülin, glukoz ile glikoliz için dolaşımdan hücrelere glukoz alımını uyarır veya karaciğerde, kasta veya yağda glikojen olarak depolanır. Tüm bu fizyolojik süreçler, kan glukoz düzeyini normal seviye aralığına getirmek için meydana gelir. İnsülin direnci varlığında, glukoz yüküne yanıt olarak insülin salınımı azalır, bu da postprandiyal hiperglisemi ile sonuçlanır.

Bu durum daha ileri aşamalarda kronik hiperinsülinemiye neden olabilir. İnsüline yanıt veren dokular, insüline etkili bir şekilde duyarlı hale gelemeyebilir veya yanıt veremez. İnsülin olmadan hipergliseminin devam etmesiyle tip-2 diyabet hastaları kan glukozunu normal bir düzeye indirmek için insülin enjeksiyonuna başvurur (35). Metabolik sendromu tanımlamada insülin direnci önemli rol oynar. Özellikle klinik ortamda insülin direncinin doğrudan değerlendirilmesi zor olduğundan, bozulmuş açlık glukozu (IFG), bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve tip-2 diyabet gibi durumlar da değerlendirilir (36).

Glisemik kontrolü sağlamak için diyet karbonhidrat alımı sınırlandırılır. KD ile azalan CHO alımı, insülin salınımının azalmasına neden olur ve insülin dalgalanmasının önüne geçerek glisemik kontrolün sağlanmasını destekler. Düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler, açlık insülin seviyesi, glukoz, HbA1c gibi parametrelerde iyileşmeler sağlaması ile tip-2 diyabet tedavisinde kullanılır (37).

Orta düzeyde CHO, düşük yağ ve enerji kısıtlı bir diyete kıyasla düşük

karbonhidratlı (<50 g CHO/gün) beslenen KD'in tip-2 diyabet veya pre-diyabetli kişilerde HbA1c seviyelerinde azalma ve ağırlık kaybı sağladığı görülmüştür. Böylece ketojenik diyetin glisemik kontrolü sağlamada etkili olabileceği gösterilmiştir (38). Bu sonuçlar, 12 haftalık düşük kalorili ve düşük CHO'lu bir KD müdahalesinin glisemik kontrol parametrelerinde iyileşmeler ve antropometrik ölçümlerdeki azalmaların gözlemlendiği çalışma bulgularını desteklemektedir (39). Tip-2 diyabetli kişilerde de kısa vadeli düşük enerjili KD müdahalesinin düşük enerjili standart diyetlere kıyasla ağırlık kaybı ve glisemik kontrolü sağlamada daha etkili olduğu görülmüştür (40). Ketojenik diyetin tip-2 diyabetli fazla kilolu kişiler üzerine etkilerini incelemek üzere yapılan 8 randomize kontrollü çalışmanın meta analizi, ketojenik diyetin HbA1c, vücut ağırlığı, bel çevresi ve trigliseridlerin azaltılmasında ve HDL-kolesterolün artırılmasında anlamlı derecede etkili olduğunun gösterilmesi ile benzer sonuçlar desteklenmektedir (41). Yeni tanı almış tip-2 diyabetli kişilerde ketojenik diyet müdahalesinde benzer sonuçlar görülürken diyete uzun vadede bağlılık gösterme konusunda standart diyet müdahalesine göre daha fazla zorlandıkları görülmüştür (42). KD, prediyabeti tersine çevirme veya tip-2 diyabet bulgularını iyileştirmede kısa vadede etkili görünse de diyetin etkinliği ve uzun vadede sürdürülebilirliği konusunda daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Ketojenik diyetin Akdeniz diyeti ile kıyaslandığı bir çalışmada, müdahale sonrasında HbA1c değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiş, aksine ketojenik diyet ile LDL-kolesterolde artış gibi lipid profilinde olumsuz sonuçlar göstermiştir.

Lipid profilindeki değişikliklerin baklagiller, meyveler, tam tahıllardan yetersiz beslenmeden kaynaklandığı ve ketojenik diyetin daha az sürdürülebilir olduğu sonucuna varılmıştır (43).

Düşük karbonhidratlı beslenmenin yanı sıra CHO içeriği de önemlidir. Obez, pre-diabetli kişilerde egzersiz ile birlikte düşük glisemik indeksli ve yüksek glisemik indeksli bir diyetin etkileri karşılaştırıldığında; her iki grupta da benzer vücut ağırlığı ve yağ dokusu kaybı yaşanmıştır. Periferik doku ve hepatik insülin duyarlılığında benzer iyileşmeler gözlenmiş fakat oral glukoz alımının neden olduğu insülin salınımı yalnızca düşük GI diyetinde azalmıştır. Bu sonuçlar postprandiyal hiperinsülinemi azaltmada düşük GI diyetinin etkili olduğunu göstermektedir (44). Akdeniz tarzı sağlıklı beslenme düzenine KD modifikasyonlarından olan düşük glisemik indeksli bir beslenme şeklinin dahil edilmesinin yüksek glisemik indeksli beslenme şeklinin dahil edilmesine kıyasla postprandiyal insülin salınımının daha az olduğu fakat ilerleyen saatlerde benzer düzeylere geldiği görülmüştür. Glisemik parametrelerdeki 24 saatlik değişkenliğin düşük GI diyetinde daha az olduğu görülmüştür (45). Bu sonuçlar, tip-2 diyabetlilerde düşük GI'in kan glukoz düzeyi dalgalanmalarını azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir.

Ketojenik Diyetin Lipid Profili ve Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi

İnsülin, glukoz metabolizmasının yanı sıra lipid metabolizmasını da etkiler (36). Dislipidemi, lipoproteinlerin sayı ve işlevlerindeki bozuklukları ifade etmektedir. Metabolik sendrom tanısında trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri

dislipidemi için temel ölçütlerdir (46). İnsülin merkezi sempatik sistem aktivitesini artırarak böbreklerde tuz ve su tutulumunu uyardığından hipertansif etkiye neden olmaktadır. Bu etki normal koşullarda periferik vazodilatasyon etkisiyle dengelenmektedir, ancak insülin direnci durumunda vazodilatasyon etkisi azalır ve böbreklerden sodyum geri emiliminin devam eder. Bu durum kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. (22).

“Lipid enerji modeli” hipotezine göre; normal vücut ağırlığına sahip kişilerde karbonhidrat kısıtlaması ile metabolik bir substrat olarak yağa bağımlılığın artmasıyla, VLDL içinde bulunan trigliseritlerin hepatik salınımı ve periferik alımını artırdığı ileri sürülür. Lipoprotein lipaz tarafından tetiklenir. Bu durum LDL ve HDL-kolesterol seviyelerinde yükselme ile trigliseritlerin düşmesine neden olur. LDL-kolesteroldeki hızlı artış, ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörüdür (47).

Ketojenik diyetin lipid profili üzerine etkilerini gösteren çalışma sonuçları çelişkilidir, örneğin, sağlıklı genç kadınlar üzerinde ketojenik diyetin etkilerini gözlemleyen randomize kontrollü bir çalışmada, LDL-kolesterol düzeyinde anlamlı artışlar gözlemlenmiştir. KD'in dislipidemi profiline neden olan etkileri kalp damar sağlığı açısından endişe uyandırır, ancak bu sonuçların aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (48, 42). Ayrıca, VLCKD uygulanan morbid obez hastalarda lizozomal asit lipaz (LAL) aktivitesinin arttığı ve total kolesterol, LDL, HDL gibi lipoproteinlerin salınımının azaldığı görülmüştür (49).

Bir vaka çalışmasında; kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ve normal vücut

ağırlığı, glukoz ve kolesterol parametrelerine sahip bir kişinin KD'e başladıktan sonra LDL-kolesterol seviyesinin büyük oranda arttığı gösterilmiştir (50). Bu sonuçlar, ketojenik diyetle diyet yağ kaynaklarının önemini göstermektedir. Tıbbi gözetim altında uygulanan ketojenik diyet metabolik sendromu tersine çevirebilecekken denetimsiz uygulanan ketojenik diyet, fazla doymuş yağ alımı nedeniyle lipid profilinde bozulmaya neden olmaktadır (26, 50).

Açık etiketli bir pilot çalışmada VLCKD'nin metabolik sendrom kriterleri üzerindeki etkileri 0, 28, 56, 70, 84, 112 ve 140. günlerde değerlendirilmiş ve 140. günde vücut ağırlığı, HbA1c ve sistolik kan basıncında iyileşmeler ile HDL, LDL ve total kolesterol seviyelerinde artış görülmüştür (51). Bu diyet iyi tolere edilmesine rağmen dislipidemi profili oluşturması nedeniyle dikkate alınmalı ve bu sonuçların doğrulanması için randomize çift kör ortamda ve daha büyük örneklem grubunda yapılmalıdır.

Ketojenik diyetin hipertansiyon üzerine etkilerini inceleyen insan çalışmaları yetersizdir. Hipertansif fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, ketojenik diyetin mezenterik arterlerde endotel bağımlı gevşemeyi bozduğu ve hipertansiyon gelişimini şiddetlendirdiğini gösterilmiştir. Bu sonuçlar, hipertansif kişilerde ketojenik diyetinin klinik uygulamasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (52). Mevcut çalışmalar, ketojenik diyetlerin kan basıncında azalma sağlayabildiğini ancak ketojenik olmayan diyetlere kıyasla önemli ölçüde farklı değişikliklere neden olmadığını göstermiştir (53). Bu kanıtları desteklemek için büyük örneklem

grubunda yapılmış randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ketojenik diyet, yağ asitlerinden keton cisimcikleri oluşumu ile enerji elde edilmesi prensibine dayalı olarak ilk olarak epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Klasik ketojenik diyet, günümüzde modifiye Atkins diyeti, orta zincirli trigliserit diyeti, düşük glisemik indeks diyeti gibi çeşitli formlara modifiye edilmiş ve uygulama alanları ağırlık yönetimi, diyabet tedavisi gibi durumlara genişletilmiştir. Bu derlemede, ketojenik diyetin metabolik sendrom bileşenleri olan obezite, tip-2 diyabet ve lipid profiline etkileri incelenmiştir. Ketojenik diyetin yan etkilerinden kaçınmak için diyet bir hekim ve beslenme uzmanı tarafından klinik olarak düzenlenerek takip edilmelidir. Ketojenik diyetin; obezitede antropometrik ölçüm sonuçlarını iyileştirmede ve glukoz parametrelerinde düzelmeler sağlayarak insülin direnci veya tip-2 diyabetin seyrini düzenlemede kısa vadede etkili olduğu, trigliserit seviyelerinin düşürülmesi ve HDL-kolesterolün artışını destekleyebileceği çalışmalarla gösterilmiştir, ancak literatürde ketojenik diyetin yağsız vücut ağırlığı, insülin direnci, kan basıncı ve dislipidemi profiline olan etkilerine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ayrıca, ketojenik diyetin uzun vadeli etkinliğini gösteren kanıtlar yetersizdir ve metabolik sendrom bileşenlerine etkisinin diğer diyet türlerinden üstün olduğunu gösteren uzun vadeli ve daha büyük örneklem grubundan oluşan çalışmalara gereksinim vardır. Sonuç olarak, metabolik sendromu olan kişilerde dislipidemi mevcutsa ketojenik diyetten kaçınılmalıdır. Ağırlık kaybı ve glisemik kontrolü sağlamak için kısa

vadede uygulanması desteklenirken yetersiz kanıtlar dolayısıyla uzun vadeli uygulanışından kaçınılmalıdır. Farklı ketojenik diyet türlerinin metabolik sendrom bileşenleri üzerine etkileri de farklıdır. Metabolik sendromlu kişilerde; her metabolik sendrom bileşeni tedavisini desteklemek için hekim ve beslenme uzmanı tarafından düşük karbonhidatlı, çok düşük karbonhidatlı veya düşük glisemik indeksli olmak üzere uygun ketojenik diyet türü belirlenmeli, seçilen diyet bireysel olarak uygulanabilir olmalı ve yan etkilerden kaçınmak için tüm süreç uzman kontrolü ile sürdürülmelidir.

Sınırlılıklar

Çalışmanın sınırlılığı yoktur.

Araştırma Katkı Oranı Beyanı

Çalışmanın tüm aşamaları yazar tarafından hazırlanmıştır.

Maddi Destek /Teşekkür

Bu derleme için herhangi bir maddi destek alınmamıştır. Derlemenin yazımında desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU hocama teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması

Yazar, bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bouferraa, Y, Assi HI. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. International journal of molecular sciences. 2022;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
2. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool?

- Report of a WHO Expert Consultation. Diabetologia. 2010;53(4):600–605. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1620-4>
3. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z. Metabolik sendrom kılavuzu. Ankara Türkiye Endokrinol. ve Metab. Derneği. 2009.
4. Wheless JW. History of the ketogenic diet. Epilepsia. 2008;49(8):3–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>.
5. Dąbek A, Wojtala M, Pirola L, Balcerzyk A. Modulation of cellular biochemistry, epigenetics and metabolomics by ketone bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States. Nutrients. 2020;12(3):788. <https://doi.org/10.3390/nu12030788>
6. Pietrzak D, Kasperek K, Rękawek P, Piątkowska-Chmiel I. The therapeutic role of ketogenic diet in neurological disorders. Nutrients. 2022;14(9):1952. <https://doi.org/10.3390/nu14091952>
7. Goswami JN, Sharma S. Current perspectives on the role of the ketogenic diet in epilepsy management. Neuropsychiatric disease and treatment. 2019;15:3273–3285. <https://doi.org/10.2147/NDT.S201862>
8. Janice L, Raymond L, Kathleen M. Krause's Food & the Nutrition Care Process 14th Edition. Elsevier Health Sciences; 2014. 122-138
9. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. Epilepsia. 2008;49(8):37–41. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x>
10. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Nutritional neuroscience. 2021;24(4):307–316. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627769>
11. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. Biomedical journal. 2013;36(1):9–15. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.107154>
12. Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the glycemic index and glycemic load for body weight, diabetes, and cardiovascular disease. Nutrients. 2018;10(10):1361. <https://doi.org/10.3390/nu10101361>
13. Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA. Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. Epilepsia. 2008;49(8):42–45.

- <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01832.x>
14. Noakes TD, Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *British journal of sports medicine* 2017;51(2):133–139. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096491>
 15. Kysel P, Haluzíková D, Doležalová RP, Laňková I, Lacinová Z, Kasperová BJ et al. The influence of cyclical ketogenic reduction diet vs. nutritionally balanced reduction diet on body composition, strength, and endurance performance in healthy young males: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(9):2832. <https://doi.org/10.3390/nu12092832>
 16. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *The Canadian journal of neurological sciences*. 2013;40(2):158–167. <https://doi.org/10.1017/s0317167100013676>
 17. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*. 2018;173(7): 1728–1741. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.027>
 18. Ma D, Wang AC, Parikh I, Green SJ, Hoffman JD, Chlipala G et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Scientific reports*. 2018;8(1):6670. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25190-5>
 19. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies?. *Genes*. 2019;10(7):534. <https://doi.org/10.3390/genes10070534>
 20. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*. 2021. 13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>
 21. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Archives of medical science AMS*. 2013;9(2):243–253. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34560>
 22. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2017;11(8):215–225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
 23. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*. 2018;20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
 24. Hyde PN, Sapper TN, Crabtree CD, LaFountain RA, Bowling ML, Buga A. et al. Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. *JCI insight*. 2019;4(12):e128308. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128308>
 25. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Current nutrition reports*. 2018;7(3):97–106. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0235-0>
 26. Kim D, Roberts C, McKenzie A, George MP. Nutritional ketosis to treat pulmonary hypertension associated with obesity and metabolic syndrome: a case report. *Pulmonary circulation*. 2021;11(1) <https://doi.org/10.1177/2045894021991426>
 27. Gibas MK, Gibas KJ. Induced and controlled dietary ketosis as a regulator of obesity and metabolic syndrome pathologies. *Diabetes & metabolic syndrome* 2017;11(1): S385–S390. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.022>
 28. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;960:1–17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1
 29. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022 Sağlık bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara 2022.
 30. Kosinski C, & Jornayvaz FR. (2017). Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*, 9(5), 517. <https://doi.org/10.3390/nu9050517>
 31. Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, Sajoux I, Casanueva FF. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine*. 2016;54(3):681–690. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1050-2>
 32. Yancy WS, Jr Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2004;140(10):769–777. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00006>
 33. Gomez-Arbelaes D, Bellido D, Castro AI, Ordoñez-Mayan L, Carreira J, Galban C, et al. Body Composition Changes After Very-Low-Calorie Ketogenic Diet in Obesity Evaluated by 3 Standardized Methods. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(2), 488–498. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2385>
 34. Di Rosa C, Lattanzi G, Spiezia C, Imperia E, Piccirilli S, Beato I. et al. Mediterranean diet versus very low-calorie ketogenic diet: effects of reaching 5% body weight loss on body

- composition in subjects with overweight and with obesity—a cohort study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(20): 13040. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013040>
35. LeRoith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *The American journal of medicine*. 2002;113(6A):3S–11S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01276-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01276-7)
 36. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *International journal of molecular sciences*. 2018;20(1):128. <https://doi.org/10.3390/ijms20010128>
 37. Locatelli CAA, & Mulvihill EE. Islet Health, Hormone Secretion, and Insulin Responsivity with Low-Carbohydrate Feeding in Diabetes. *Metabolites*. 2020;10(11), 455. <https://doi.org/10.3390/metabo10110455>
 38. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD. et al. 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. *Nutrition & Diabetes*. 2017;7(12):304. <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>
 39. Michalczyk MM, Klonek G, Maszczyk A, Zajac A. The effects of a low calorie ketogenic diet on glycaemic control variables in hyperinsulinemic overweight/obese females. *Nutrients*. 2020;12(6):1854. <https://doi.org/10.3390/nu12061854>
 40. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-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. *Nutrition & Diabetes*. 2016;6(9):e230. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.36>
 41. Zhou C, Wang M, Liang J, He G, & Chen N. Ketogenic diet benefits to weight loss, glycemic control, and lipid profiles in overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-Analysis of randomized controlled trails. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(16):10429. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610429>
 42. Li S, Lin G, Chen J, Chen Z, Xu F, Zhu F. et al. The effect of periodic ketogenic diet on newly diagnosed overweight or obese patients with type 2 diabetes. *BMC endocrine disorders*. 2022;22(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00947-2>
 43. Gardner CD, Landry MJ, Perelman D, Petlura C, Durand LR, Aronica L. et al. Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2022;116(3):640–652. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac154>
 44. Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, Cook MD, Filion J, et al. A low-glycemic index diet combined with exercise reduces insulin resistance, postprandial hyperinsulinemia, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in obese, prediabetic humans. *The American journal of clinical nutrition*, 2010;92(6),1359–1368. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29771>
 45. Bergia RE, Giacco R, Hjorth T, Biskup I, Zhu W, Costabile G, et al. Differential Glycemic Effects of Low- versus High-Glycemic Index Mediterranean-Style Eating Patterns in Adults at Risk for Type 2 Diabetes: The MEDGI-Carb Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 2022;14(3), 706. <https://doi.org/10.3390/nu14030706>
 46. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(956):358–366. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.025601>
 47. Norwitz NG, Soto-Mota A, Kaplan B, Ludwig DS, Budoff M, Kontush A, et al. The Lipid Energy Model: Reimagining Lipoprotein Function in the Context of Carbohydrate-Restricted Diets. *Metabolites*.2022;12(5), 460. <https://doi.org/10.3390/metabo12050460>
 48. Burén J, Ericsson M, Damasceno NRT, Sjödin A. A ketogenic low-carbohydrate high-fat diet increases LDL cholesterol in healthy, young, normal-weight women: a randomized controlled feeding trial. *Nutrients*. 2021;13(3):814. <https://doi.org/10.3390/nu13030814>
 49. Ministrini S, Calzini L, Nulli Migliola E, Ricci MA, Roscini AR, Siepi D. et al. Lysosomal acid lipase as a molecular target of the very low carbohydrate ketogenic diet in morbidly obese patients: the potential effects on liver steatosis and cardiovascular risk factors. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(5):621. <https://doi.org/10.3390/jcm8050621>
 50. Naveh N, Avidan Y, Zafrir B. Extreme Hypercholesterolemia Following a Ketogenic Diet: Exaggerated Response to an Increasingly Popular Diet. *Cureus*. 2023;15(8), e43683. <https://doi.org/10.7759/cureus.43683>

51. Tzenios N, Lewis ED, Crowley DC, Chahine M, Evans M. Examining the Efficacy of a Very-Low-Carbohydrate Ketogenic Diet on Cardiovascular Health in Adults with Mildly Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol in an Open-Label Pilot Study. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2022;20(2), 94–103. <https://doi.org/10.1089/met.2021.0042>
52. Guo Y, Wang X, Jia P, You Y, Cheng Y, Deng H. et al. Ketogenic diet aggravates hypertension via NF- κ B-mediated endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Life sciences*. 2020;258;118124. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118124>
53. Di Raimondo D, Buscemi S, Musiari G, Rizzo G, Pirera E, Corleo D. et al. Ketogenic diet, physical activity, and hypertension-a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(8):2567. <https://doi.org/10.3390/nu13082567>