



Beynin Gizemli Dünyasına Yeni Bir Işık: Ketojenik Diyetin Alzheimer Hastalığındaki Rolü

The Role of the Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease

Nur Sena TUTAN*¹, İlknur Gökçe YILDIRIM²

¹Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı, Ankara, Türkiye

²Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Ketojenik diyetin Alzheimer hastalığı üzerindeki etkilerini inceleyen bu derleme, ketojenik diyetin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki potansiyel faydalarını ve etki mekanizmalarını ele almaktadır. Alzheimer hastalığı, dünya çapında demansın en yaygın nedenidir ve yaşa bağlı olarak görülme riski artmaktadır. Ketojenik diyet, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir beslenme yaklaşımı ile vücudu ketozise sokarak alternatif enerji kaynakları oluşturur ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirir. Bu diyetteki metabolik değişikliklerin, amiloid- β birikimini azaltarak ve beyin-bağırsak eksenini düzenleyerek nöroprotektif etkiler sağladığı görülmektedir. Ayrıca, ketojenik diyetin antiinflamatuvar etkileri ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ekspresyonunu artırması, Alzheimer hastalığının progresyonunu yavaşlatmada önemli rol oynamaktadır. Ancak, bu alanda daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer; beslenme, ketojenik diyet.

Abstract:

This review examines the effects of the ketogenic diet on Alzheimer's disease, highlighting the potential benefits and underlying mechanisms of this dietary approach in neurodegenerative disorders. Alzheimer's disease is the most prevalent cause of dementia globally, with its incidence increasing with age. The ketogenic diet, characterized by high fat and low carbohydrate intake, induces ketosis, thereby providing

*Yazışma Adresi: Nur Sena Tutan, Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı, Ankara, Türkiye

E-posta adresi: nur.tutan@std.ankaramedipol.edu.tr

Gönderim Tarihi: 17 Eylül 2024 Kabul Tarihi: 9 Aralık 2024

Yazar sırasına göre ORCID:0009-0000-4643-4347; 0000-0001-8788-2242

alternative energy sources and enhancing mitochondrial function. The metabolic alterations associated with this diet have been observed to confer neuroprotective effects by reducing amyloid- β accumulation and modulating the gut-brain axis. Furthermore, the anti-inflammatory properties of the ketogenic diet and the upregulation of brain-derived neurotrophic factor expression are crucial in decelerating the progression of Alzheimer's disease. Nevertheless, further human studies are imperative to substantiate these findings.

Key words: Alzheimer; nutrition; ketogenic diet.

© 2024 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Alzheimer Hastalığı ve Beslenme

Alzheimer hastalığı (AH), dünya çapında demans oluşumunun en yaygın nedenidir. Alzheimer görülme riski ve sıklığı yaşa bağlı olarak artmaktadır (Yarns, Holiday, Carlson, Cosgrove ve Melrose, 2022). AH'nın patogenezi ve etiolojisi hala belirlenememiş olsa da farklı mekanizmalar öne sürülmektedir. Bu mekanizmalar arasında amiloid- β birikimi başta olmak üzere oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon gibi farklı mekanizmaları içeren teoriler de mevcuttur (Jain, Goel, Nazir, Yadav ve Vohora, 2023; Monteiro, Barbosa, Remiao ve Silva, 2023). AH'ye sahip bireyler yemek yemekte yaşanan güçlük, öğün tüketimini unutmak, depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklar gibi beslenmeyi etkileyebilecek pek çok nedenle beraberinde beslenme riskine yatkın olmaktadır (Martínez-Tomé, Murcia, Rosario, Marisacal-Arcas ve Jimenez-Monreal, 2021). Bunun yanı sıra beslenme de AH prognozuna etki etmektedir. AH'ye sahip bireylerde batı tarzı beslenme hastalığın progresyonunu hızlandırıcı yönde etkilemektedir. Bu durumun aksine hastalara uygulanan Akdeniz Diyeti, DASH (Hipertansiyonun Önlenmesi için Diyet Yaklaşımları- Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diyeti, MIND (Nörodejeneratif Gecikme için Akdeniz-DASH Müdahalesi- Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) Diyeti ve Ketojenik Diyetinin hastalığın progresyonunu yavaşlatıcı/durdurucu etkileri olduğu bildirilmiştir (Bhuiyan, Hasan, Mahmud, Hossain ve Rahman, 2023; Ellouze, Sheffler, Nagpal ve Arimandi, 2023; Xu Lou, Ali ve Chen, 2023). Ketojenik diyet müdahalesi, Alzheimer hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıkların semptomlarını iyileştirmeye yardımcı olabilecek farklı mekanizmalar içermektedir ve hala net mekanizma için fikir birliği sağlanamamıştır (Bazinet ve Layé,

2014; Paoli, Bianco, Damiani ve Bosco, 2014). Bu derlemede, ketojenik diyetin Alzheimer hastalığındaki rolüne ilişkin mevcut bilimsel bulguların ve olası etki mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi ve Etkileri

Alzheimer hastalığı demansın dünya genelinde en yaygın görülen türüdür ve yaşın ilerlemesiyle birlikte hastalığın ortaya çıkma olasılığı ve yaygınlığı artmaktadır. Özellikle 70-80 yaş aralığındaki bireylerde hastalığın prevalansı çok daha büyük oranda artış göstermektedir. AH için risk faktörü yalnızca yaşlanma değil genetik yatkınlık, sosyo-ekonomik etmenler, etnik köken gibi kültürel etmenlerde hastalığın gelişiminde büyük bir etkiye sahiptir (Özbalık ve Hussein, 2017; Yarns vd., 2022). Toplumda beklenen yaşam süresinin artması nedeniyle prevalansı ve insidansı günden güne daha fazla artan bir nörodejeneratif hastalıktır. (Monteiro vd., 2023; Raulin vd., 2022). Türkiye'de AH prevalansının belirlenmesine yönelik ulusal çapta yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı'nın son belirlediği verilere göre yaklaşık 600.000 bireyin AH'ye sahip olduğu belirlenmiştir (Özbalık ve Hussein, 2017). Ayrıca 2019 yılında Türkiye'de yapılan başka bir araştırma sonucuna göre ise 65 yaş ve üzeri bireylerde AH'nin görülme oranının %6 olduğu saptanmıştır (Kacmaz ve Kaçmaz, 2024)

Alzheimer hastalığının tam patogenezi ve etiyojisi hala belirlenememiş olsa da farklı mekanizmaların rol oynadığı bildirilmektedir. Bu mekanizmalar arasında amiloid- β birikimi, tau hiperfosforilasyonu (nöronlar içerisinde tau protein kümelerini içeren yumak oluşumu), oksidatif stres, ferroptoz (beyinde aktif metal olan demir (Fe) birikimi), mitokondriyal disfonksiyon ve belirlenemeyen diğer nedenler yer almaktadır (Jain vd., 2023; Monteiro vd., 2023).

Alzheimer hastalığının semptomları davranışsal ve duygudurum ile ilişkili hafıza, konuşma, muhakeme, farkındalık ve mobilite üzerine etki eden ve bu işlevlerin kısmı veya tamamen kaybı ile karakterizedir. Bireyler arasında semptomlar farklılık göstermekle birlikte ek olarak kaygı, depresyon, sanrılar ve kişilik değişiklikleri de eşlik edebilmektedir (Beata, Wojciech, Johannes, Piotr ve Barbara, 2023).

Beslenmenin Alzheimer Hastalığı Üzerindeki Rolü

Beslenme AH için farmakolojik olmayan önemli bir önleyici faktör olarak belirtilmektedir. Yapılan geniş çaplı bir meta analiz sonuçlarına göre AH'da değiştirilebilir risk faktörlerinin en başında sağlıklı bir yaşam

tarzı ve beraberinde beslenme gelmektedir (Yu vd., 2020). AH için mevcut beslenme ve beslenmeye bağlı risk faktörleri yüksek enerjili diyetlerden kaynaklanan yüksek diyet yağı, fazla et tüketimi, diyabet, hiperhomosisteinemi, hipertansiyon ve obezite olarak sayılmaktadır (Grant ve Blake, 2023; Yu vd., 2020).

Alzheimer hastalığına sahip bireyler yetersiz beslenme riskiyle karşı karşıyadır. Yemek yemekte güçlük, tabak gibi araç gereçleri kullanımda kafa karışıklığı, iştahta azalma, çiğneme güçlüğü ve diğer eşlik eden kronik hastalıkların da etkisi ile bireylerde yetersiz/kötü beslenme durumu görülmektedir. Bunlara ek olarak bireylerin AH'ye eşlik eden diğer psikolojik faktörleri (depresyon, yalnız hissetme, terk edilmişlik hissi, kaygı vb.) de mevcut beslenme durumunu daha kötü etkileyebilmektedir (Martínez-Tomé vd., 2021).

Alzheimer hastalığı progresif ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır ve mevcut etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda farklı beslenme müdahalelerinin hastalığı progresyonu üzerinde azaltıcı veya durdurucu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. AH hastalığına sahip olan bireylerde batı tarzı beslenme hastalığın progresyonunu hızlandırıcı yönde etkilemektedir. Bu durumun aksine hastalara uygulanan Akdeniz Diyeti, DASH (Hipertansiyonun Önlenmesi için Diyet Yaklaşımları- Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diyeti, MIND (Nörodejeneratif Gecikme için Akdeniz-DASH Müdahalesi- Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) Diyeti ve Ketojenik Diyetinin hastalığın progresyonunu yavaşlatıcı/durdurucu etkileri olduğu belirtilmektedir. Diyet modellerine ek olarak omega-3 yağ asitleri, probiyotik takviyesi, sebze ve meyve tüketimi, kurubaklagil ve tam tahıl ürünlerinin diyetle yer almasının da hastalığın ilerleyişinin olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Bhuiyan vd., 2023; Ellouze vd., 2023; Grant ve Blake, 2023; Xu Lou vd., 2023).

Ketojenik Diyet ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Ketojenik diyet, vücudun metabolik olarak ketozise geçişini teşvik eden yüksek yağlı, orta proteinli ve düşük karbonhidratlı bir beslenme yaklaşımını ifade eder. Vücut bozulmuş glikoz metabolizması nedeniyle yeterli enerji gereksinimi mevcut karbonhidratlardan sağlayamadığı durumda alternatif bir enerji kaynağı olan keton cisimlerinin miktarını artırır (Xu, Zheng, Zhong ve Zhu 2023).

Nörodejeneratif hastalıklarda rol oynayabilen ketojenik diyetin 4 farklı alt türü bulunmaktadır. Bunlar; klasik ketojenik diyet, orta zincirli trigliserit diyeti (MCTD- Medium Chain Triglyceride Diet), Modifiye Atkins diyeti ve düşük glisemik indeks tedavisi (LGIT- Low Glycemic Index Treatment) diyeti olarak

sayılabilmektedir. İçeriğinin sınırlılıkları ve uygulama güçlükleri nedeniyle en katı olan türü klasik ketojenik diyetken özellikle MCTD ve LGIT türlerinde karbonhidrat miktarı 40-50g/güne'e kadar çıkmakta ve yağ oranı da buna bağlı büyük ölçüde azalmaktadır (Barzegar vd., 2021). Ancak literatürde özellikle Alzheimer hastalığı ile yapılan çalışmaların daha büyük çoğunluğu klasik ketojenik diyet ile yapılmıştır (Grammatikopoulou vd., 2020).

Klasik ketojenik diyet, enerji oranı genellikle yağdan elde edilen enerjinin, protein ve karbonhidrat toplamından dört kat daha fazla olduğu 4:1 oranında belirlenir. Bu diyet, uzun zincirli trigliseritlere dayanır ve yaklaşık %90 oranında yağ içerir. Ancak, klasik ketojenik diyetin uzun süre sürdürülmesi zor olabilir çünkü yüksek yağ içeriği ve beslenme alışkanlıklarında gerekli ciddi değişiklikler gerektirir. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, antioksidan sistem, anti-enflamatuar yanıt, anti-apoptotik sinyalleme ve beyin-bağırsak eksen, nörodejeneratif hastalıkların temel patofizyolojik özellikleridir. Ketojenik diyetin nöroprotektif etkileri, merkezi sinir sisteminde uzun süreli metabolik değişikliklerin meydana gelmesiyle ilgilidir. Uzun süreli ketojenik diyet tüketimi, enerji metabolizmasında keton üretimine ve yağ asidi oksidasyonuna yönelik bir kayma sağlar. Bu da mitokondriyal fonksiyonu artırır, anti-enflamatuar yetenekleri güçlendirir, endojen antioksidan etkisini artırır ve beyin enerji tedarikini iyileştirir. Ayrıca, ketojenik diyetin omega-3 yağ asidi içeriği de görece yüksektir. Omega-3 yağ asitleri bilişsel süreçleri iyileştirir, sinaptik işlevi ve plastisiteyi korur ve yaşlanma karşıtı özelliklere sahip olduğu kabul edilmektedir. Ek olarak, KD müdahalesi, Alzheimer hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıkların semptomlarını iyileştirmeye yardımcı olabilecek bağırsak mikrobiyom bileşimini ve metabolitlerini modüle etme potansiyeline sahiptir. Ketojenik diyetin nöroprotektif etkisinin, bağırsak mikrobiyomunun ve geçiş süresinin düzenlenmesi yoluyla gerçekleşebileceği de mevcut mekanizmalar arasında yer almaktadır. Burada etkin olan görüş KD ile bağırsakta bulunan bozulmuş bakteri konsantrasyonunun düzenlenmesi veya mikrobiyotanın geliştirilmesidir (Bazinet ve Layé, 2014; Bourassa, Alim, Bultman ve Ratan, 2016; Lim vd., 2022; Mathewson vd., 2016; Paoli vd., 2014; Tao, Leng, ve Zhang, 2022).

Ketojenik Diyetin Alzheimer Hastalığı Üzerindeki Etkileri ve Mekanizması

Ketojenik diyet nörodejeneratif hastalarda semptomları azaltmaya ve iyileşmeye yardımcı olduğu farklı mekanizmalarla açıklanan ve belirlenen bir diyet yaklaşımıdır. Ancak Alzheimer hastaları üzerinde ketojenik diyet denemelerinin insanlar üzerinde yapıldığı çalışma sayısı nispeten daha azdır. Ancak

randomize kontrollü 26 AH'ye sahip birey üzerinde yapılan bir çalışma sonucuna göre ketojenik diyet uygulamasının hastaların günlük işlev yaşam kalitesini arttırdığı belirlenmiştir (Phillips vd., 2021). Deney hayvanları üzerinde 4 ay süre ketojenik diyet uygulamasının yapıldığı çalışma sonuçlarına göre deney farelerinin bilişsel işlevler üzerine etki eden nöron ve sinapslarının miktarca arttığı ve buna ek olarak özellikle AH patogenezinde rol oynayan amiloid plakların birikimi ve mikroglial aktivasyonun azaldığı belirlenmiştir (Xu vd., 2022). Artan keton seviyelerini ve karbonhidrat alımını azaltan ketojenik diyet, hastalıkların etkili bir tedavi ve önleme stratejisi olarak potansiyel sunar. Ketonların artması, beyin metabolizmasını iyileştirme, amiloid plak birikimini azaltma ve nöronal hücre ölümü yerine nörojenez destekleme gibi önemli potansiyellere sahiptir (Broom, Shaw ve Rucklidge, 2019; Lilamand, Mouton-Liger ve Paquet, 2021). Bu sonuçlarla hem çelişen hem de destekleyen bir başka deney hayvanları ile yapılan çalışma sonuçlarına göre de ketojenik diyet uygulamasının amiloid plak birikimini değiştirmede ancak yine de nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağlayarak AH gelişimi ve semptomlarını iyileştirebildiği saptanmıştır (Brownlow, Benner, D'Agostino, Gordon ve Morgan, 2013).

Alzheimer hastalığı üzerine ketojenik diyetin etkisi için mevcut bir diğer mekanizma da ketojenik diyetin sağladığı antiinflamatuvar etkileri ile mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi- Mammalian Target of Rapamycin) yolu ve diğer pro-inflamatuvar sitokinleri düzenlemesidir. Ketojenik diyetin bu etkileri sonucunda bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen iyileşmeler ile nöroinflamasyona bağlı nörolojik hastalıkların patogenezinde iyileşmelerin meydana gelmesidir (Liu, vd., 2020; Oliveira, Morais, dos Reis, Palotas ve Vieira, 2024).

Mevcut olduğu düşünülen ve son zamanlarda daha yaygın görüşlerin arasında olan bir diğer mekanizma ise beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) olarak adlandırılan nörotrofik bir polipeptidin ketojenik diyet ile ekspresyonunun artmasıdır. BKNF periferik dokulardan ve bağışıklık hücrelerinden salınan ve bilişsel işlevi iyileştirebilen bir polipeptittir. BKNF ekspresyonu artışı ile bireylerin bilişsel işlevlerinin, hafızanın gelişmesinin ve AH'da mevcut semptomların azalması ve progresyonunun yavaşlamasının sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu konuyla alakalı mevcut insan çalışmaları az sayıda iken deney hayvanları ile de daha gelişmiş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Ali vd., 2023; Al-Kuraishy vd., 2024; Kackley vd., 2022; Wu, Shu, Wang, Dong ve Hao, 2022).

Ketojenik diyetin AH üzerine daha dolaylı bir yoldan etkisinin olabileceği bir diğer görüş de AH sonucunda gerçekleşen bireylerdeki depresyon, anksiyete gibi duygu durum bozukluklarının ketojenik diyet ile iyileşmesi olarak belirtilebilir. Geniş katılımcı kitlesi ile yapılan bir çalışma sonucunda ketojenik diyet uygulayan bireylerin genel psikolojik durumlarının diğer katılımcılara kıyasla anlamlı bir şekilde iyi bulunduğu ve incelenen tüm parametrelerin (kaygı, depresyon, huzursuzluk gibi) olumlu etkilendiği bildirilmiştir. Ketojenik diyetin bu etkileri sonucunda AH'na bağlı bozulmuş duygu durumu üzerine de ketojenik diyetin olumlu etkileri olabilmektedir ancak bu konuda çalışmalar yetersizdir (Garner, Davies, Barkus ve Kraeuter, 2024).

Özetle; sınırlı sayıdaki hayvan çalışmaları ve yapılan klinik araştırmalar, ketojenik diyetin mitokondriyal fonksiyonu ve hücrel metabolizmayı artırma ve ek olarak antiinflamatuvar etkileri konusunda pozitif etkileri olduğunu öne sürmektedir. Bu etkiler özellikle AH olan yaşlı yetişkinlerde bilişsel performansın artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak, bilişsel sonuçların iyileşmesi, ketojenik diyetteki ketozun seviyesine ve uygulama süresine bağlı olabilir. En iyi sonuçların AH'nın erken belirtilerinin olduğu evrelerde elde edilmesi beklenmektedir (Rusek, Pluta, Ulamek-Kozioł ve Czuczwar, 2019). Randomize kontrollü yapılan çalışmaların incelendiği sistematik bir araştırma sonucunda AH üzerine ketojenik diyetin umut vadeci sonuçları olduğu desteklenmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki güncel çalışmaların pek çoğu küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip, kontrolsüz ve kısa vadeli etkileri incelemektedir. Bu nedenle geniş örneklem büyüklüğünde, uzun dönemli ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Grammatikopoulou vd., 2020; Hersant ve Grossberg, 2022).

2. Sonuç

Alzheimer hastalığı, yaşam süresinin uzamasıyla birlikte artan prevalansı ve genetik yatkınlık, sosyo-ekonomik faktörler ile etnik köken gibi unsurların etkisiyle dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Farmakolojik tedavi seçeneklerinin sınırlılığı, sağlıklı bir yaşam tarzı ve uygun beslenmenin hastalığın önlenmesi ve yönetimindeki önemini artırmaktadır. Batı tarzı beslenmenin yüksek işlenmiş gıda, şeker ve sağlıksız yağ içeriği nedeniyle hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, buna karşın Akdeniz Diyeti, DASH Diyeti, MIND Diyeti ve Ketojenik Diyet gibi modellerin Alzheimer hastalığının progresyonunu yavaşlatabileceği veya durdurabileceği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Ketojenik diyetin, artan keton seviyeleri yoluyla beyin metabolizmasını iyileştirdiği, amiloid plak birikimini azalttığı ve nörodejeneratif

süreçleri yavaşlattığı, ayrıca antiinflamatuvar etkiler sağlayarak bağırsak mikrobiyotasını düzenlediği ve nöroenflamasyonla ilişkili patofizyolojik mekanizmaları iyileştirebileceği düşünülmektedir. Omega-3 yağ asitleri, probiyotikler, sebze ve meyve tüketimi, kurubaklagiller ve tam tahıl ürünlerinin de Alzheimer semptomlarının yönetiminde faydalı olabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte, ketojenik diyetin Alzheimer hastalığındaki etkinliğini daha iyi anlamak için insan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Diyetin uygulanma süresi, ketoz seviyeleri ve hastalığın evresi gibi faktörlerin tedavi sonuçlarını etkilediği düşünülmekte olup, özellikle hastalığın erken dönemlerinde daha iyi sonuçlar alınabileceği öngörülmektedir. Ketojenik diyet, Alzheimer hastalığının yönetiminde umut vaat eden bir strateji olarak görülse de bu alanda daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Ali, N. H., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Alnaaim, S. A., Saad, H. M., ve Batiha, G. E. S. (2024). The molecular pathway of p75 neurotrophin receptor (p75NTR) in Parkinson's disease: The way of new inroads. *Molecular Neurobiology*, 61(5), 2469-2480. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03727-8>
- Al-Kuraishy, H. M., Jabir, M. S., Albuhadily, A. K., Al-Gareeb, A. I., Jawad, S. F., Swelum, A. A., ve Hadi, N. R. (2024). Role of ketogenic diet in neurodegenerative diseases focusing on Alzheimer diseases: The guardian angle. *Ageing Research Reviews*, 102233. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102233>
- Barzegar, M., Afghan, M., Tarmahi, V., Behtari, M., Rahimi Khamaneh, S., ve Raeisi, S. (2021). Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional Neuroscience*, 24(4), 307–316. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627769>
- Bazinet, R. P., ve Layé, S. (2014). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 15(12), 771–785. <https://doi.org/10.1038/NRN3820>
- Beata, B. K., Wojciech, J., Johannes, K., Piotr, L., ve Barbara, M. (2023). Alzheimer's disease—Biochemical and psychological background for diagnosis and treatment. *International journal of molecular sciences*, 24(2), 1059. <https://doi.org/10.3390/ijms24021059>

- Bhuiyan, N. Z., Hasan, Md. K., Mahmud, Z., Hossain, Md. S., ve Rahman, A. (2023). Prevention of Alzheimer's disease through diet: An exploratory review. *Metabolism Open*, 20, 100257. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2023.100257>
- Bourassa, M. W., Alim, I., Bultman, S. J., ve Ratan, R. R. (2016). Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health?. *Neuroscience letters*, 625, 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009>
- Broom, G. M., Shaw, I. C., ve Rucklidge, J. J. (2019). The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutrition*, 60, 118-121. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.003>
- Brownlow, M. L., Benner, L., D'Agostino, D., Gordon, M. N., ve Morgan, D. (2013). Ketogenic diet improves motor performance but not cognition in two mouse models of Alzheimer's pathology. *PLoS one*, 8(9), e75713.
- Ellouze, I., Sheffler, J., Nagpal, R., ve Arjmandi, B. (2023). Dietary patterns and Alzheimer's disease: an updated review linking nutrition to neuroscience. *Nutrients*, 15(14), 3204. <https://doi.org/10.3390/nu15143204>
- Garner, S., Davies, E., Barkus, E., ve Kraeuter, A.-K. (2024). Ketogenic diet has a positive association with mental and emotional well-being in the general population. *Nutrition*, 112420. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112420>
- Grammatikopoulou, M. G., Goulis, D. G., Gkiouras, K., Theodoridis, X., Gkouskou, K. K., Evangelidou, A., ... Bogdanos, D. P. (2020). To keto or not to keto? A systematic review of randomized controlled trials assessing the effects of ketogenic therapy on Alzheimer disease. *Advances in Nutrition*, 11(6), 1583-1602. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa073>
- Grant, W. B., ve Blake, S. M. (2023). Diet's role in modifying risk of Alzheimer's disease: History and present understanding. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-30. <https://doi.org/10.3233/JAD-230418>
- Hersant, H., ve Grossberg, G. (2022). The ketogenic diet and Alzheimer's disease. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 26(6), 606–614. <https://doi.org/10.1007/S12603-022-1807-7>

- Jain, S., Goel, D., Nazir, S. S., Yadav, V., ve Vohora, D. (2024). Pathophysiology and Management Approaches in Alzheimer's Disease. In *Drug Delivery Strategies in Neurological Disorders: Challenges and Opportunities* (pp. 77-102). Singapore: Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-6807-7_4
- Kackley, M. L., Buga, A., Crabtree, C. D., Sapper, T. N., McElroy, C. A., Focht, B. C., ... Volek, J. S. (2022). Influence of nutritional ketosis achieved through various methods on plasma concentrations of brain derived neurotropic factor. *Brain Sciences*, 12(9), 1143. <https://doi.org/10.3390/brainsci12091143>
- Kacmaz, K. S., ve Kaçmaz, C. (2024). Türkiye'de kronik hastalık riskleri ile ilişkili çeşitli sağlık durumlarının incelenmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 9(2), 193–199. <https://doi.org/10.61399/ikcusbfd.1333725>
- Lilamand, M., Mouton-Liger, F., ve Paquet, C. (2021). Ketogenic diet therapy in Alzheimer's disease: an updated review. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 24(4), 372–378. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000759>
- Lim, J. M., Letchumanan, V., Tan, L. T. H., Hong, K. W., Wong, S. H., Ab Mutalib, N. S., ... Law, J. W. F. (2022). Ketogenic diet: a dietary intervention via gut microbiome modulation for the treatment of neurological and nutritional disorders (a narrative review). *Nutrients*, 14(17), 3566. <https://doi.org/10.3390/nu14173566>
- Liu, H., Huang, J., Liu, H., Li, F., Peng, Q., ve Liu, C. (2020). Effects of ketogenic diet containing medium-chain fatty acids on serum inflammatory factor and mTOR signaling pathway in rats. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40538-020-00194-4>
- Martínez-Tomé, M., Murcia, M. A., Rosario, C., Mariscal-Arcas, M., & Jiménez-Monreal, A. M. (2021). Different methods to assess the nutritional status of Alzheimer patients. *Journal of the American College of Nutrition*, 40(1), 86–93. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1737594>
- Mathewson, N. D., Jenq, R., Mathew, A. V., Koenigsnecht, M., Hanash, A., Toubai, T., ... Reddy, P. (2016). Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nature Immunology*, 17(5), 505–513. <https://doi.org/10.1038/ni.3400>

- Monteiro, A. R., Barbosa, D. J., Remião, F., ve Silva, R. (2023). Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochemical Pharmacology*, 211, 115522. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115522>
- Oliveira, T. P., Morais, A. L., dos Reis, P. L., Palotás, A., ve Vieira, L. B. (2023). A potential role for the ketogenic diet in alzheimer's disease treatment: exploring pre-clinical and clinical evidence. *Metabolites*, 14(1), 25. <https://doi.org/10.3390/metabo14010025>
- Özbalık, D., ve Hussein, S. (2017). *Demans Bakım Modeli Raporu*. www.progo.com.tr
- Paoli, A., Bianco, A., Damiani, E., ve Bosco, G. (2014). Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *BioMed research international*, 2014(1), 474296. <https://doi.org/10.1155/2014/474296>
- Phillips, M. C. L., Deprez, L. M., Mortimer, G. M. N., Murtagh, D. K. J., McCoy, S., Mylchreest, R., ... Schepel, J. A. C. (2021). Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00783-x>
- Raulin, A. C., Doss, S. V., Trottier, Z. A., Ikezu, T. C., Bu, G., ve Liu, C. C. (2022). ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Molecular neurodegeneration*, 17(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00574-4>
- Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., ve Czuczwar, S. J. (2019). Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3892. <https://doi.org/10.3390/ijms20163892>
- Tao, Y., Leng, S. X., ve Zhang, H. (2022). Ketogenic diet: an effective treatment approach for neurodegenerative diseases. *Current Neuropharmacology*, 20(12), 2303–2319. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220830102628>
- Wu, X. J., Shu, Q. Q., Wang, B., Dong, L., ve Hao, B. (2022). Acetoacetate improves memory in Alzheimer's mice via promoting brain-derived neurotrophic factor and inhibiting inflammation. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 37, 15333175221124949. <https://doi.org/10.1177/15333175221124949>
- Xu Lou, I., Ali, K., ve Chen, Q. (2023). Effect of nutrition in Alzheimer's disease: A systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1147177. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1147177>

- Xu, Y., Jiang, C., Wu, J., Liu, P., Deng, X., Zhang, Y., ... Zhu, Y. (2022). Ketogenic diet ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 28(4), 580-592. <https://doi.org/10.1111/cns.13779>
- Xu, Y., Zheng, F., Zhong, Q., ve Zhu, Y. (2023). Ketogenic diet as a promising non-drug intervention for Alzheimer's disease: Mechanisms and clinical implications. *Journal of Alzheimer's Disease*, 92(4), 1173-1198. 92(4), 1173–1198. <https://doi.org/10.3233/JAD-230002>
- Yarns, B. C., Holiday, K. A., Carlson, D. M., Cosgrove, C. K., ve Melrose, R. J. (2022). Pathophysiology of Alzheimer's disease. *Psychiatric Clinics of North America*, 45(4), 663–676. <https://doi.org/10.1016/J.PSC.2022.07.003>
- Yu, J. T., Xu, W., Tan, C. C., Andrieu, S., Suckling, J., Evangelou, E., ... Vellas, B. (2020). Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(11), 1201-1209. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321913>