

# КЕТОГЕННА ДИЕТА – БИОХИМИЧНИ АСПЕКТИ И МЕХАНИЗЪМ НА АНТИКОНВУЛСИВНАТА ЕФЕКТИВНОСТ

Нели Ерменлиева<sup>1</sup>, Красимира Лалева<sup>2</sup>, Валентин Бояджиев<sup>3</sup>, Габриела Цанкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по предклинични и клинични науки, Факултет по фармация,  
Медицински университет - Варна

<sup>2</sup>Катедра по социална медицина и организация на общественото здраве,  
Факултет по обществено здраве, Медицински университет - Варна

<sup>3</sup>СУ „Димчо Дебелянов“, Варна

## KETOGENIC DIET – BIOCHEMICAL ASPECTS AND ANTICONVULSANT MECHANISMS

Neli Ermenlieva<sup>1</sup>, Krasimira Laleva<sup>2</sup>, Valentin Boyadzhiev<sup>3</sup>, Gabriela Tsankova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Preclinical and Clinical Sciences, Faculty of Pharmacy,  
Medical University of Varna

<sup>2</sup>Department of Social Medicine and Health Care Organization, Faculty of Public Health,  
Medical University of Varna

<sup>3</sup>Dimcho Debelyanov School, Varna

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Кетогенна диета представлява нисковъглехидратна диета с повишен прием на мазнини. Още от създаването си се прилага за целите на медицината, за терапия с антиконвулсивен ефект при деца с епилепсия. Последните научни доклади дават данни за благоприятното ѝ въздействие върху няколко метаболитни, невродегенеративни разстройства, увеличава се и интересът към използването ѝ в психиатрията.

**Цел:** Целта на настоящата разработка е да представи характеристика на биохимичните аспекти на кетогенната диета, както и механизмите на антиконвулсивната ѝ ефективност.

**Материали и методи:** За целите на литературния обзор е направена справка с 28 научни статии на английски език.

**Резултати и обсъждане:** Въпреки почти 100-годишното си приложение в клиничната практика причината за антиконвулсивния и другите терапевтични ефекти на кетогенната диета не са напълно изяснени. Основните метаболитни и биохимични изменения, които се на-

### ABSTRACT

**Introduction:** The ketogenic diet is a low-carbohydrate diet with increased fat intake. Since its inception, it has been applied for medical purposes for anticonvulsant therapy among children with epilepsy. Recent scientific reports provide evidence of its beneficial effects on several metabolic, neurodegenerative disorders, resulting in increased interest in its use in psychiatry.

**Aim:** The aim of the article is to present the biochemical aspects of the ketogenic diet as well as the mechanisms of its anticonvulsant efficacy.

**Materials and Methods:** For the purposes of the literature review, 28 scientific papers were reviewed.

**Results and Discussion:** The cause of the anticonvulsant and other therapeutic effects of the ketogenic diet has not been fully elucidated, despite it being applied for almost 100 years.

The major metabolic and biochemical changes observed during ketogenic feeding are the formation of high levels of ketones, polyunsaturated fatty acids and  $\gamma$ -aminobutyric acid GABA, which is the major inhibitory neurotransmitter in the mammalian brain. At the same time, glucose levels in the body significantly

блюдават по време на кетогенното хранене, са формиране на високи нива на кетони, полиненаситени мастни киселини и  $\gamma$ -аминомаслената киселина GABA, която е основният инхибиторен невротрансмитер в мозъка на бозайниците. В същото време поради нисковъглеродното хранене нивата на глюкозата в организма значително се понижават. Голям брой научни доклади от създаването на диетата до днес активно проучват биохимичните аспекти на тези изменения, както и ролята им в наблюдавания терапевтичен ефект от кетогенното хранене.

**Заключение:** Кетогенната диета се прилага като успешна алтернативна или помощна терапия при голям брой пациенти по света. Механизмите на нейната ефективност предизвикват голям научен интерес, както и оптимизирането ѝ за повече пациенти и техните семейства.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Кетогенна диета (КГД) представлява ниско въглеродна диета, с повишен прием на мазнини. Още от създаването си се прилага за целите на медицината, за терапия с антиконвулсивен ефект при деца с епилепсия (14). Последните научни доклади дават данни за благоприятното ѝ въздействие върху няколко метаболитни и невродегенеративни разстройства, увеличава се и интересът към използването ѝ в психиатрията (12). Днес диетата се прилага широко в медицинската практика в голям брой страни по света, засилва се и научният интерес към биохимичните механизми на действие, които допринасят за ефективността ѝ при терапия на редица заболявания в хуманната медицина.

## ЦЕЛ

Целта на настоящата разработка е да представи характеристика на биохимичните аспекти на кетогенната диета, както и механизмите на антиконвулсивната ѝ ефективност.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За целите на литературния обзор е направена справка с 28 научни статии на английски език.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

**Физиологични и биохимични аспекти на кетогенното хранене.**

*decrease as a result of the low-carbohydrate nutrition. A large number of scientific reports from the creation of the diet to today have been actively studying the biochemical aspects of these changes as well as their role in the observed therapeutic effect as a result of ketogenic nutrition.*

**Conclusion:** Ketogenic diet has being applied as a successful alternative or adjunct therapy among large number of patients worldwide. Its effective mechanisms provoke great interest, as well as its optimization for more patients and families.

**Keywords:** ketogenic diet, therapeutic effects, low-carbohydrate nutrition

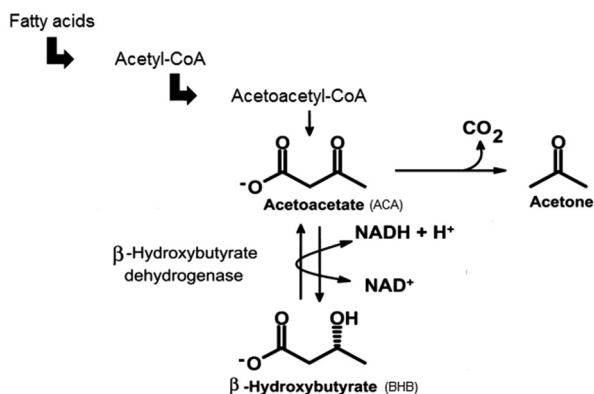
При консумация на високовъглеродна храна, тялото продуцира глюкоза и инсулин. Глюкозата е най-лесната за метаболизиране молекула, като източник на енергия и съответно организъмът я избира пред всяка друга алтернатива. Инсулинът спомага придвижването на глюкозата в кръвния ток и в последствие до други части на тялото. Тъй като глюкозата се използва като първична енергия, мазнините, които не са необходими, се съхраняват в организма.

Кетогенната диета е хранителен подход, съставен от високо съдържание на мазнини с достатъчно протеиново количество за растеж, но недостатъчни нива на въглеродни за метаболитните нужди (7), като по този начин принуждава организма да използва предимно мазнините като източник на енергия (18). При прилагане на хранителен режим на базата на КГД, се намалява приема на въглеродни. Тялото метаболизира мазнините като основен енергиен източник и при тяхното разграждане в черния дроб се отделят кетони. Организъмът се индуцира в състояние известно като кетоза. Това е естествен метаболитен път, който се постига не чрез глад за калории, а чрез глад за въглеродни.

Широкоспектърната ефикасност на КГД срещу хетерогенни типове припадъци и епилептични синдроми показва, че тя действа на молекулярно ниво върху невронната хипервъзбудимост и хиперсинхронност (12). Към днешна дата, механизмите на действие на диетната терапия се проучват активно, като до този момент е ус-

тановено, че включват митохондриите (14) и способстват за увеличаване нивата на АТФ и други биоенергетични субстрати през засилено митохондриално дишане (2)(12). Няколко *in vitro* и *in vivo* научни изследвания дават данни, че при приложение на КГД се повлияват броя и функцията на митохондриите в различните биологични системи (18).

Хормоналните промени, свързани с приложението на КГД, включват изменения в нивата на циркулиращия инсулин (в отговор на намалената плазмена глюкоза) и/или лептин (5)(19)(23), като по този начин се ограничава оползотворяването на глюкозата. При нормални условия, мастните киселини, мобилизирани от мастната тъкан, се катаболизират до Ацетил коензим А (Ацетил-КоА) чрез  $\beta$ -окисление и след това се окисляват до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в цикъла на Кребс. Въпреки това, когато се създава дисбаланс между скоростта на мобилизация на мастните киселини и капацитета на цикъла на Кребс за обработка на Ацетил-КоА (напр. диета с ниски въглехидрати и/или протеини), черният дроб превръща Ацетил-КоА в кетони – ацетоацетат (АСА) и  $\beta$ -хидроксибутират (ВНВ) (Фигура 1).



Фигура 1. Метаболитни пътища, които способстват за производство на кетони от мастни киселини при прилагане на кетогенен хранителен режим. Адаптирана с модификации от (1,15).

Значителна част от ацетона ( $\approx 30\%$ ), продукт на спонтанното декарбоксилиране на АСА, се открива в урината, потта и дъха (17)(20). Кетоните се използват като гориво от периферните тъкани, съхранявайки намаленото количество глюкоза и предотвратявайки мускулното изхабяване. Те генерират сравнимо количество енергия с протеините и въглехидратите и, за разлика от мастните киселини, кетоните успешно преминават кръвно-мозъчната бариера (9), като същевременно се превръщат в основен източник на енер-

гия за мозъка по време на периоди на кетогенното хранене (18).

### Механизъм на антиконвулсивната ефективност

В научната литература могат да се срещнат няколко хипотези за антиконвулсантния механизъм на действие на диетата. Някои от тях, впоследствие са били отхвърлени чрез клинични изследвания, като системна ацидоза (11,22), електролитни промени (3) и хипогликемия (6). Bough K и Rho J (2007) дават много задълбочен и обстоен преглед на ролята на всеки един от участниците в биохимичните взаимодействия предизвикани от КГД – повишените кетонни нива, понижените глюкозни нива, активността на полиненаситените мастни киселини и повишените GABA нива (1). Част от хипотезите и представените научните изследвания, описани от Bough K и Rho J (2007) са резюмирани в следващите редове.

#### • Роля на кетоните

ВНВ е преобладаващият кетон в тялото (измерен в кръвта) и съответно, почти всички изследвания върху КГД се опитват да установят връзка между кетонемията и антиконвулсантната ефикасност. Въпреки значително увеличените плазмени нива на ВНВ по време на лечението с КГД (26), няма значима корелация между тях и припадъците. Други кетони, които се отделят по време на спазване на кетогенния режим са ацетона и неговият предшественик АСА. Вече има няколко *in vitro* проучвания, които демонстрират антиконвулсивните свойства на ацетона (16) и АСА (21), но все още няма доказателства, че кетоните в организма могат директно да модулират синаптичното предаване и/или невронната възбудимост.

#### • Роля на занижените глюкозни нива

Според някои учени нивата на кръвната захар корелират с риска от поява на гърчове (8). Greene et al. (2003) изказват хипотезата, че при КГД се намалява производството на енергия чрез гликолиза, което ограничава способността на неврона да достигне (и поддържа) високи нива на синаптична активност, необходими за поява на гърчовете.

#### • Роля на мастните киселини

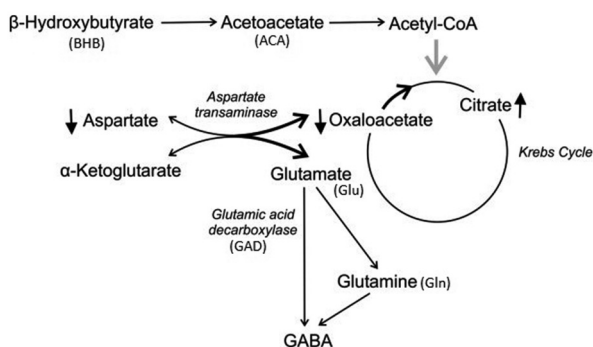
Смята се, че полиненаситени мастни киселини (PUFA) като докозахексаенова киселина (DHA, C22: 6 $\omega$ 3), арахидонова киселина (AA, C20: 4 $\omega$ 6) или ейкозапентаенова киселина (EPA, C20: 5 $\omega$ 3) засягат дълбоко сърдечносъдовата функция и здраве. Те имат способността да инхибират

натриевите и L-тип калциевите канали в нервната тъкан, DHA и EPA намаляват невронната възбудимост и се отделят в хипокампуса (27).

След лечение с КГД, PUFA (т.е. АА и DHA) се повишават в серума и мозъка (25) на пациенти и още 1966 г. Dekaban А представя доклад, че покачането (или спадане) на общите стойности на мастните киселини по време на лечението с КГД води паралелно до клинично подобрене (или загуба) на контрола на пристъпите (4). Друго проучване установи, че при допълнителен прием на 5 g (65%) n-3 PUFA веднъж на ден към диетата, значително намалява честотата на пристъпите и интензивността им при няколко епилептични пациенти (24). Тези открития показват, че индуцираните от КГД завишени нива на PUFA като DHA и/или АА може да ограничат невронната възбудимост и да облекчат припадъчната активност.

• **Роля на GABA- нивата**

Една от най-популярните хипотези за действията на КГД включва  $\gamma$ -аминомаслената киселина GABA - основният инхибиторен невротрансмитер в мозъка на бозайниците. Като цяло, КГД е най-ефективна срещу гърчове предизвикани от GABA антагонисти. Yudkoff et al. (2005) дават данни, че кетозата предизвиква големи промени в мозъчната обработка на аминокиселините, благоприятстващи производството на GABA (28).



Фигура 2. Метаболизиране на BHB и ACA като горивни молекули във всички тъкани, съдържащи митохондрии (с изключение на черния дроб) и продукция на  $\gamma$ -аминомаслената киселина (GABA) по време на кетогенна диета.

Забележка: Не всички междинни съединения от цикъла на Кребс са представени в схемата. Адаптирана с модификации от (10,13,18).

BHB се окислява до ACA във вътрешната митохондриална мембрана и се преобразува до Ацетил-КоА. Ацетил-КоА, генериран от катаболизма на кетоните, се превръща в цитрат в цикъла на

Кребс. Повишеният поток в дясната част на този цикъл увеличава концентрацията на  $\alpha$ -кетоглутарат, което води до увеличаване на производството на глутамат (Glu) чрез глутамат дехидрогеназа или трансминаза (не е показано на Фигура 2). Аспартатът също се редуцира до глутамат и в допълнение с Glu образуван от деаминирането на глутамин (Gln) чрез глутаминаза води до генерирането на GABA (18).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

КГД се доказва като успешна алтернативна или помощна терапия при пациенти с трудно контролирана епилепсия и голям брой други заболявания. В някои случаи диетата е с по-висока ефективност от лекарствените антиконвулсанти и се понася много добре от пациентите и техните семейства. Въпреки почти 100-годишното приложение на КГД, механизмът на терапевтичната ѝ ефективност и главно на антиепилептогенното ѝ действие, остава не напълно изяснен. През последните години има голям брой научни изследвания в това направление, тъй като и приложението ѝ значително се разширява повсеместно.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Bough K, Rho J. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007; 48:43-58
2. Bough K, Wetherington J, Hassel B, Pare J, Gawryluk J, Greene J et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2006; 60:223-235
3. Chesney D, Brouhard B, Wyllie E, Powaski K. Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clinical Pediatrics*. 1999; 38:107-109
4. Dekaban A. Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. *Archives of Neurology*. 1966; 15:177-184
5. Ellenbroek J, Van Dijck L, Tons H, Rabelink T, Carlotti F, Ballieux B et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced beta- and alpha-cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; 306:E552-558
6. Fraser D, Whiting S, Andrew R, Macdonald E, Musa-Veloso K, Cunnane S. Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology*. 2003; 25(60):1026-1029



7. Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006; 68(2):145-180
8. Greene A, Todorova M, McGowan R, Seyfried T. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic el mice by reducing blood glucose. *Epilepsia.* 2001; 42:1371-1378
9. Halestrap A. Monocarboxylic acid transport. *Compr Physiol.* 2013; 3:1611-43
10. Hartman A, Eileen P, Vining G. Clinical Aspects of the Ketogenic Diet, *Epilepsia.* 2007; 48(1):31-42
11. Huttenlocher P. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood. *Pediatrics Research.* 1976; 10:536-540
12. Józwiak S, Kossoff E, JóŹwiak K. Dietary treatment of epilepsy: rebirth of an ancient treatment. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2011; 45(4):370-378
13. Kaminski R, Livingood M, Rogawski M. Allopregnanolone analogs that positively modulate GABA receptors protect against partial seizures induced by 6-Hz electrical stimulation in mice *Epilepsia.* 2004; 45:864-867
14. Kossoff E, Wang H. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J.* 2013; 36(1):2-8
15. Likhodii S, Burnham W. Epilepsy and the ketogenic diet. In Stafstrom C, Rho J (Eds). *The effects of ketone bodies on neuronal excitability.* Humana Press, Inc., Totowa, NJ, 2004; p. 217-228
16. Likhodii S, Serbanescu I, Cortez M, Murphy P, Snead O, Burnham W. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Annals of Neurology.* 2003; 54:219-226
17. Musa-Veloso K, Likhodii S, Rarama E, Benoit S, Liu Y, Chartrand D et al. Breath acetone predicts plasma ketone bodies in children with epilepsy on a ketogenic diet. *Nutrition.* 2006; 22:1-8
18. Napoli E, Dueñas N, Giulivi C. Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. *Frontiers in Pediatrics.* 2014; 2:31-35
19. Park S, Kim Da S, Kang S, Daily J. A ketogenic diet impairs energy and glucose homeostasis by the attenuation of hypothalamic leptin signaling and hepatic insulin signaling in a rat model of non-obese type 2 diabetes. *Exp Biol Med (Maywood).* 2011; 236:194-204
20. Reichard G, Haff A, Skutches C, Paul P, Holroyde C, Owen O. Plasma acetone metabolism in the fasting human. *J Clin Invest.* 1979; 63:619-26
21. Rho J, Anderson G, Donevan S, White H. Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in l-(+)-betahydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia.* 2002; 43:358-361
22. Ross D, Swaiman K, Torres F, Hansen J. Early biochemical and EEG correlates of the ketogenic diet in children with atypical absence epilepsy. *Pediatric Neurology.* 1985; 1:104-108
23. Sankar R, Sotero de Menezes M. Metabolic and endocrine aspects of the ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 1999; 37:191-201
24. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia.* 2002; 43:103-104
25. Taha A, Ryan M, Cunnane S. Despite transient ketosis, the classic high-fat ketogenic diet induces marked changes in fatty acid metabolism in rats. *Metabolism.* 2005; 54:1127-1132
26. Thavendiranathan P, Mendonca A, Dell C, Likhodii S, Musa K, Iracleous C et al. The mct ketogenic diet: effects on animal seizure models. *Experimental Neurology.* 2000; 161:696-703
27. Xiao Y, Li X. Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain Research.* 1999; 846:112-121
28. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Nissim I. Epilepsy and the ketogenic diet. In Stafstrom CE, Rho JM (Eds) *The ketogenic diet: interactions with brain amino acid handling.* Humana Press, Inc., Totowa, NJ, 2004; p. 185-215