

SZPONAROWICZ, Patrycja, RACZKIEWICZ, Przemysław, RZESZUTKO, Mateusz, SNOPKOWSKI, Bartosz, PANEK, Elias, JASŁOWSKI, Damian, PANASIUK, Dominika, KORZEC, Tomasz, SOSNOWSKI, Jakub & SKRĘTOWICZ, Mateusz. Effects of the ketogenic diet on multiple sclerosis with a focus on the paediatric population. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;25(1):57-65. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.25.01.005>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43512>
<https://zenodo.org/record/7887797>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 10.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 02.05.2023. Published: 02.05.2023.

Effects of the ketogenic diet on multiple sclerosis with a focus on the paediatric population

Wpływ diety ketogenicznej na przebieg stwardnienia rozsianego z uwzględnieniem populacji pediatrycznej

Patrycja Szponarowicz

szponarowicz.p@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-1403-8379>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Przemysław Raczkiewicz

600700200x@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4986-4833>

Students' Scientific Association at the Chair and Department of General and Pediatric Ophthalmology, Medical University of Lublin, 20-079 Lublin, Poland

Mateusz Rzeszutko

mateuszrzeszutko8@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1368-551X>

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Pawła II w Zamościu

Bartosz Snopkowski

barteksnopkowski@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-2800-592X>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Eliasz Panek

eliaszpanek@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-3291-8188>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Damian Jasłowski

damian.jaslowski997@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1943-7213>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Dominika Panasiuk

domin.panasiuk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2899-2630>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Tomasz Korzec

tkorzec96@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9396-951X>

Szpital Wojewódzki Im.Św.Lukasza Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Tarnowie.

Jakub Sosnowski

kubasosnowski1@wp.pl

<https://orcid.org/0009-0009-5590-9653>

I Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Mateusz Skrętowicz

mateusz.skrętowicz@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-8889-4718>

I Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

ABSTRAKT

Wprowadzenie i cel pracy

Stwardnienie rozsiane (MS) jest chorobą autoimmunizacyjną doprowadzającą do uszkodzenia układu nerwowego. Zazwyczaj MS diagnozuje się u dorosłych, ale może również wystąpić u dzieci i młodzieży, co często stanowi problem diagnostyczny i terapeutyczny. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na rolę diety w łagodzeniu przebiegu MS, w tym także w populacji pediatrycznej. Dieta ketogeniczna, charakteryzująca się niskim spożyciem węglowodanów, wysokim spożyciem tłuszczów i umiarkowanym spożyciem białka, stanowi obiekt zainteresowania jako dodatkowe podejście terapeutyczne SM, ze względu na jej wpływ na metabolizm i zmniejszenie stanów zapalnych w organizmie.

Materialy i metody

W artykule przedstawiono przegląd literatury dotyczącej wpływu diety ketogenicznej na MS z uwzględnieniem wpływu tej diety na przebieg MS w populacji pediatrycznej. Artykułów wyszukiwano przy użyciu słów kluczowych: multiple sclerosis, pediatric, children, diet, ketogenic diet, w różnych konfiguracjach, w bazach danych: Scopus, Medline, Google Scholar.

Aktualny stan wiedzy

Choć istnieje kilka badań dotyczących wpływu diety ketogenicznej w tym pojedyncze uwzględniające MS u dzieci, wyniki są niejednoznaczne i wymagają dalszych badań. Niektóre publikacje sugerują, że dieta ketogeniczna może pomóc w łagodzeniu objawów SM, takich jak problemy z równowagą i koordynacją ruchową, a także poprawić jakość życia pacjentów.

Wnioski

Podsumowując, dieta ketogeniczna może być obiecującym podejściem w leczeniu SM u dzieci, jednakże wymaga dalszych badań i ostrożnej oceny korzyści i ryzyka przed jej wprowadzeniem do terapii.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, SM, dieta ketogeniczna, stwardnienie rozsiane, pediatryczne stwardnienie rozsiane

Abstract

Introduction and objective:

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that leads to damage of the nervous system. While MS is typically diagnosed in adults, it can also occur in children and adolescents, which poses a diagnostic and therapeutic challenge. In recent years, attention has been given to the role of diet in ameliorating MS symptoms, including in the pediatric population. The ketogenic diet, characterized by low carbohydrate intake, high fat intake, and moderate protein intake, is of interest as an additional therapeutic approach for MS, due to its impact on metabolism and reduction of inflammation in the body.

Materials and methods:

This article presents a literature review of the impact of the ketogenic diet on MS, with a focus on its effects on the course of MS in the pediatric population. Articles were searched using keywords including multiple sclerosis, pediatric, children, diet, ketogenic diet, in various configurations, in databases including Scopus, Medline, and Google Scholar.

Current state of knowledge:

While there are several studies on the impact of the ketogenic diet, including those focused on MS in children, the results are inconclusive and require further research. Some publications suggest that the ketogenic diet may help alleviate MS symptoms, such as problems with balance and coordination, as well as improve patients' quality of life.

Conclusions:

In conclusion, the ketogenic diet may be a promising approach in treating pediatric MS, but requires further research and careful evaluation of benefits and risks before its introduction into therapy.

Keywords: multiple sclerosis, MS, ketogenic diet, pediatric multiple sclerosis, diet

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (MS) to przewlekła, demielinizacyjna choroba centralnego układu nerwowego (CNS), stanowiąca główną przyczynę nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych¹. Etiopatogeneza choroby jest niejasna i złożona, zakłada się współistnienie genetycznej predyspozycji oraz działanie czynników środowiskowych². Hipotezy wskazują, że w wyniku uszkodzenia bariery krew-mózg dochodzi do infiltracji komórek układu odpornościowego do CNS, rozwoju stanu zapalnego z uszkodzeniem osłonki mielinowej (demyelinizacją) i aksonów, co doprowadza do zaburzeń przewodnictwa nerwowego³. Przebieg naturalny choroby jest niezwykle heterogenny, z następującymi po sobie okresami wycofania objawów (postać rzutowo-remisyjna) lub ze stałym choć zróżnicowanym postępowaniem choroby (postaci postępujące)⁴. Objawy MS są zależne od umiejscowienia zmian w układzie nerwowym, należą do nich między innymi: pozagłokowe zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia czucia, zawroty głowy, osłabienie mięśni, zaburzenia funkcji pęcherza moczowego⁴. Nie ma objawu patognomicznego dla MS, diagnoza choroby stawiana jest na podstawie objawów, badania przedmiotowego, wyników rezonansu magnetycznego CNS, badania płynu mózgowo-rdzeniowego oraz, w zależności od potrzeb, innych badań dodatkowych⁵⁻⁷. Częstość występowania MS jest trudna do oszacowania, zakłada się, że zaburzenie to może dotyczyć ponad 700 tysięcy osób w Europie, z przewagą w grupie wiekowej 35-64 lata u obu płci^{8,9}. Stwardnienie rozsiane u starszych a także u dzieci występuje rzadko, tym samym stanowiąc duże wyzwanie diagnostyczne oraz terapeutyczne⁹. Częstość występowania choroby u dzieci szacowana jest na pomiędzy 0.87-8.11 na sto tysięcy dzieci, zależnie od populacji¹⁰⁻¹². W terapii pacjentów stosowane są zarówno interwencje farmakologiczne (leki immunomodulujące, miorelaksacyjne, prokognitywne) jak również intensywne rehabilitacja czy psychoterapia. Niestety, często mimo

stosowanego leczenia, pacjenci doświadczają niepełnosprawności oraz wykluczenia społecznego, stąd konieczność poszukiwania nowych terapii oraz strategii nefarmakologicznych poprawiających rokowanie pacjentów.

Ostatnimi czasy dużo uwagi poświęcono wpływowi diety na przebieg MS a dane literaturowe z badań klinicznych potwierdzają rolę modyfikacji diety w patobiologicznych szlakach związanych z chorobą. Istnieją dane literaturowe mówiące o poprawie ogólnego samopoczucia, zmniejszenia nasilenia subiektywnych objawów np. zmęczenia oraz korzystnego wpływu na profil metaboliczny w przypadku modyfikacji diety u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym¹³⁻¹⁶. Jednym ze sposobów odżywiania się o udowodnionym wpływie na przebieg niektórych układu nerwowego np. epilepsji jest dieta ketogeniczna¹⁷. Istnieją doniesienia dotyczące wpływu diety ketogenicznej w populacji dorosłych z MS, niewiele natomiast wiadomo w temacie populacji pediatrycznej. Klasyczna dieta ketogeniczna jest dietą niskowęglowodanową z umiarkowanym udziałem białka, bez restrykcji w kontekście ilości spożywanych tłuszczu oraz całkowitej wartości kalorycznej posiłków¹⁸. Celem ograniczenia węglowodanów w diecie jest wprowadzenie organizmu w stan ketozy, kiedy głównym źródłem energii dla nerek, mięśni i mózgu stają się ciała ketonowe. Zdolność ketonów do przenikania przez barierę krew-mózg oraz ich bezpośrednie działanie przeciwdrgawkowe, wpływ na modulację wydzielania neuroprzekazników oraz zmniejszanie produkcji reaktywnych form tlenu są postulowane jako główne mechanizmy działania w kontekście terapii chorób neurologicznych przy pomocy diety ketogenicznej^{17,19}.

Cel badania stanowi przegląd literatury dotyczącej oceny wpływu diety ketogenicznej na przebieg stwardnienia rozsianego w tym w grupie pacjentów pediatrycznych. Artykułów wyszukiwano przy użyciu słów kluczowych: multiple sclerosis, pediatric, children, diet, ketogenic diet w bazach danych: Scopus, Medline, Google Scholar.

Odmienności MS w populacji pediatrycznej.

Ostatnimi czasy, prawdopodobnie ze względu na udoskonalenie technik obrazowania i diagnostyki MS oraz zwiększenie świadomości na temat występowania choroby wśród dzieci, częstość rozpoznania stwardnienia rozsianego w populacji pediatrycznej rośnie. U większości dzieci, podobnie jak u osób dorosłych, najczęstszą postacią jest postać rzutowo-remisyjna czyli charakteryzująca się następującymi po sobie okresami nasilenia objawów oraz całkowitego lub częściowego ich wycofywania się (remisji). Zazwyczaj przebieg naturalny jest bardzo aktywny, co charakteryzuje się nawet 2-3 krotnie częstszymi nawrotami. Ponadto wielkość zmian stwierdzanych w badaniach MRI jest większa u dzieci niż dorosłych, lokalizując się głównie w tylnym dole czaszki^{10,20-22}.

Do czynników ryzyka wystąpienia MS u dzieci należą haplotyp HLA-DRB1*15, przebyta infekcja wirusem Epstein-Barr i niedobór witaminy D²³. Ponadto wymienia się wpływ biernego palenia tytoniu, ekspozycji na pestycydy, chorób matki w czasie ciąży na ryzyko wystąpienia choroby u dzieci^{24,25}. Ze względu na częstsze występowanie MS u płci żeńskiej, postulowany jest także negatywny wpływ żeńskich hormonów płciowych, za czym przemawia także ochronny wpływ późniejszego miesiączkowania na wystąpienie objawów MS u dziewczynek²⁶⁻²⁸. Istnieją dane literaturowe wskazujące na wpływ otyłości na ryzyko wystąpienia MS u dzieci, co wiąże się zarówno z bezpośrednim wpływem adipokin na układ odpornościowy oraz pośrednio przez dysregulację hormonalną i metaboliczną^{28,29}.

Diagnostyka stwardnienia rozsianego w grupie dzieci w stosunku do grupy dorosłych nie różni się znacząco, opiera się na podobnych badaniach i wykazaniu demielinizacji rozsianej w czasie i/lub przestrzeni^{30,31}. Typowo, MS traktuje się jako chorobę z autoimmunizacji mediowaną przez limfocyty T. W kontekście immunologicznym, dzieci z MS wykazują podobny profil limfocytów T do 20-30 lat starszych osób z grupy kontrolnej, co według autorów może sugerować występowanie zaburzeń funkcji grasicy u chorych pediatrycznych³². Ponadto, w badaniach opisywano zwiększoną obwodową odpowiedź limfocytów T na antygeny pochodzące z mieliny, zaburzony profil cytokinowy, częstsze występowanie przeciwciał anti-KIR4.1.³³⁻³⁵ U dzieci, podobnie jak u dorosłych, stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (DMT), których celem jest zapobieganie nawrotom lub postępowi choroby a co za tym idzie pogarszaniu się stanu neurologicznego. Zgodnie z danymi na rok 2021 istnieją tylko dwa leki – fingolimod i teriflunomid które zostały dopuszczone do stosowania w pediatrycznym MS, natomiast pozostałe DMT stosowane u dorosłych jak INF-B, glatiramer, fumarat dimetylu, natalizumab znajdują się na różnych etapach badań klinicznych i bywają stosowane off-label³⁶. Niestety, pacjenci ze stwardnieniem rozsianym rozpoznany w dzieciństwie doświadczają wielu długotrwałych problemów

socjoekonomicznych włącznie z niższym wykształceniem oraz niższymi zarobkami w stosunku do zdrowej kontroli³⁷.

Zasady diety ketogenicznej (KD)

Dieta ketogeniczna, wyróżnia się na tle innych diet, tym, że głównym źródłem energii dla organizmu jest nie glukoza a ciała ketonowe (β -hydroksymaślan, acetoocetan i aceton) wytwarzane z utleniania kwasów tłuszczowych³⁸⁻⁴¹. By osiągnąć ten efekt należy większą część zapotrzebowania energetycznego realizując spożywając tłuszcz oraz minimalizując spożycie węglowodanów oraz, co istotne, białek. W stan ketozy organizm wpada także podczas poszczenia lub przestrzegania diety skrajnie niskokalorycznej nawet bez dużego udziału tłuszczu³⁸. W praktyce osoby stosujące dietę ketogeniczną spożywają makroskładniki w następującym rozkładzie: tłuszcze stanowiące powyżej 60% zapotrzebowania energetycznego, udział węglowodanów nie przekraczający 5-10% (50 gramów na dobę) oraz białka do 20%⁴²⁻⁴⁴. Założeniem jest wprowadzenie organizmu w stan przypominający post, jednakże bez następczej utraty masy ciała i wycieńczenia⁴⁵.

Wpływ diety ketogenicznej na MS

Stosując model stwardnienia rozsianego czyli experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) stwierdzono, że stosowanie diety ketogenicznej doprowadzało do zmniejszenia upośledzenia ruchowego, poprawiało przebieg kliniczny choroby oraz zmniejszało dysfunkcję pamięci^{46,47}. Mechanizmem działania postulowanym w cytowanym badaniu była supresja cytokin prozapalnych oraz zmniejszanie stężenia reaktywnych form tlenu. Majo et al. Także wskazali na hamujące stan zapalny w OUN właściwości diety ketogenicznej w stwardnieniu rozsianym⁴⁸. Dodatkowo, wykazano, że ze względu na dużą zawartość polifenoli w modyfikacji śródziemnomorskiej diety ketogenicznej, zwiększała się ilość neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), białka będącego czynnikiem wzrostu wytwarzanym przez neurony uczestniczące w naprawie mieliny⁴⁹. Innym mechanizmem działania diety w terapii stwardnienia rozsianego jest jej postulowany wpływ na surowiczy łańcuch lekki neurofilamentu (sNfL), który jest związany ze stwardnieniem rozsianym (SM) i może służyć jako marker tej choroby. Zaobserwowano to w badaniu z udziałem pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, gdzie dieta ketogeniczna po sześciu miesiącach od jej wprowadzenia obniżyła poziom sNfL, wykazując tym samym działanie neuroprotektoryjne w SM⁵⁰. W randomizowanym badaniu Choi et al. zaobserwowali na grupie 60 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS, że stosowanie diety ketogenicznej przez 3 miesiące znacząco poprawił się ich stan zdrowia mierzony poprzez HRQOL (health-related quality of life)⁴⁷. W jednym z badań wykazano, że wśród pacjentów z MS podczas stosowania diety ketogenicznej dochodziło do zmniejszenia ekspresji enzymów biorących udział w biosyntezie prozapalnych eikozanoidów (m.in. ALOX5, COX1, COX2) i tym samym stanowiąc dodatkowe działanie terapeutyczne⁵¹. Wykazano również, że po 6 miesiącach stosowania diety niskowęglowodanowej przez pacjentów z MS, obniżał się poziom jednego z biomarkerów uszkodzenia neuroaksonalnego w porównaniu z grupą na diecie klasycznej⁵¹.

Niestety, ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie MS w populacji pediatrycznej, dane na temat diety w tym schorzeniu pozostają ograniczone. W pilotażowym badaniu, do którego zaangażowano także pacjentów >15.r.z, wykazano, że KD była bezpieczna i dobrze tolerowana przez chorych, powodując poprawę składu ciała, zmniejszenie nasilenia zmęczenia, ograniczenie stanów depresyjnych, niepełnosprawności neurologicznej oraz zwiększenie jakości życia. W badaniach przejawiało się to zmniejszeniem stężenia adipokiny prozapalnych przy wzroście stężenia tych o właściwościach przeciwzapalnych^{52,53}. Inne badanie dotyczyło śródziemnomorskiego modelu diety ketogenicznej u 26 pacjentów z SM. Po czterech miesiącach na diety zaobserwowano znaczne nasilenie uczucia sytości (przy podobnych wartościach greliny) oraz wzrost beztłuszczowej masy ciała i poziomu paraoksonazy 1 (PON1). Autorzy jednoznacznie sugerują korzystny wpływ śródziemnomorskiej (izokalorycznej) diety ketogenicznej na metabolizm swoich pacjentów i wiążą wzrost uczucia sytości z redukcją stanów zapalnych i procesów oksydacyjnych na podstawie obserwowanych zmian badanych parametrów⁵⁴. W 2022 roku opublikowano wyniki badania fazy II wpływu diety ketogenicznej w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. W grupie badanej znaleźli się także dwaj pacjenci pediatryczni. Generalnie u żadnego uczestnika badania nie stwierdzono rzutu stwardnienia rozsianego w sześciomiesięcznej obserwacji. Badani wykazywali znaczną redukcję masy tłuszczowej i prawie 50% spadek zgłaszanych przez siebie objawów zmęczenia i depresji. Znaczącą poprawę odnotowano w wynikach rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS) oraz teście 6-minutowego marszu. Poziom leptyny w surowicy

był niższy, a adiponektyny wyższy w grupie pacjentów stosujących KD. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zaparcia (43%), biegunka (18%), nudności (9%)⁵³.

Podsumowanie

Dieta ketogeniczna to dieta o niskiej zawartości węglowodanów, wysokiej zawartości tłuszczów i umiarkowanej zawartości białka, która może wpłynąć na metabolizm i zmniejszyć stany zapalne w organizmie. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, że dieta ketogeniczna może całkowicie wyleczyć SM, ale niektóre badania sugerują, że może pomóc w łagodzeniu objawów, takich jak zmęczenie, zaburzenia równowagi i koordynacji ruchowej oraz problemy z pamięcią. Należy również pamiętać, że dieta ketogeniczna może nie być odpowiednia dla każdego, zwłaszcza dla osób z chorobami wątroby, nerek lub cukrzycą. Dlatego, jak zawsze, przed wprowadzeniem jakiegokolwiek diety należy skonsultować się z lekarzem lub specjalistą żywieniowym.

Referencje

1. Ad S, Gc E. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1993;20(1). doi:10.1017/s0317167100047351
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-952. doi:10.1056/NEJM200009283431307
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2002;359(9313):1221-1231. doi:10.1016/S0140-6736(02)08220-X
4. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9(3):409. doi:10.2174/157015911796557911
5. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127. doi:10.1002/ana.1032
6. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120(11):2059-2069. doi:10.1093/brain/120.11.2059
7. Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand*. 2004;109(6):385-389. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00246.x
8. Gitto L. Living with Multiple Sclerosis in Europe: Pharmacological Treatments, Cost of Illness, and Health-Related Quality of Life Across Countries. In: Zagon IS, McLaughlin PJ, eds. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Codon Publications; 2017. Accessed March 6, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470141/>
9. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-722. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
10. Brenton JN, Kammeyer R, Gluck L, Schreiner T, Makhani N. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts. *Semin Neurol*. 2020;40(2):192-200. doi:10.1055/s-0040-1703000
11. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature - Anna Jeong, Denise M. Oleske, Joan Holman, 2019. Accessed March 7, 2023. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073819845827>
12. Yan K, Balijepalli C, Desai K, Gullapalli L, Druyts E. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44. doi:10.1016/j.msard.2020.102260
13. Brenton JN, Piccio L. Strengthening the link: Diet quality and disability in MS. *Mult Scler J*. 2023;29(2):157-159. doi:10.1177/13524585221127413

14. Jf C, Kj O, K S, V P, Tg D. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2020;19(2). doi:10.1016/S1474-4422(19)30356-4
15. Bhargava P, Anthony DC. Metabolomics in multiple sclerosis disease course and progression. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2020;26(5):591-598. doi:10.1177/1352458519876020
16. Brenton JN, Goldman MD. A study of dietary modification: Perceptions and attitudes of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;8:54-57. doi:10.1016/j.msard.2016.04.009
17. Lim JM, Letchumanan V, Tan LTH, et al. Ketogenic Diet: A Dietary Intervention via Gut Microbiome Modulation for the Treatment of Neurological and Nutritional Disorders (a Narrative Review). *Nutrients.* 2022;14(17):3566. doi:10.3390/nu14173566
18. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol.* 2019;13(5):689-711.e1. doi:10.1016/j.jacl.2019.08.003
19. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol.* 2006;60(2):223-235. doi:10.1002/ana.20899
20. Benson LA, Healy BC, Gorman MP, et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):186-193. doi:10.1016/j.msard.2013.06.004
21. Mp G, Bc H, M PT, T C. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(1). doi:10.1001/archneurol.2008.505
22. Ghassemi R, Narayanan S, Banwell B, et al. Quantitative determination of regional lesion volume and distribution in children and adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One.* 2014;9(2):e85741. doi:10.1371/journal.pone.0085741
23. B B, A BO, DI A, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10(5). doi:10.1016/S1474-4422(11)70045-X
24. Lavery AM, Collins BN, Waldman AT, et al. The contribution of secondhand tobacco smoke exposure to pediatric multiple sclerosis risk. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2019;25(4):515-522. doi:10.1177/1352458518757089
25. Graves JS, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Maternal and Perinatal Exposures Are Associated With Risk for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20162838. doi:10.1542/peds.2016-2838
26. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol.* 2014;21(3):441-446. doi:10.1111/ene.12327
27. Ahn JJ, O'Mahony J, Moshkova M, et al. Puberty in females enhances the risk of an outcome of multiple sclerosis in children and the development of central nervous system autoimmunity in mice. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2015;21(6):735-748. doi:10.1177/1352458514551453
28. Chitnis T, Graves J, Weinstock-Guttman B, et al. Distinct effects of obesity and puberty on risk and age at onset of pediatric MS. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(12):897-907. doi:10.1002/acn3.365
29. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2013;80(6):548-552. doi:10.1212/WNL.0b013e31828154f3
30. Aj T, Bl B, F B, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2). doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2

31. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547
32. Balint B, Haas J, Schwarz A, et al. T-cell homeostasis in pediatric multiple sclerosis: old cells in young patients. *Neurology*. 2013;81(9):784-792. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a2ce0e
33. Vargas-Lowy D, Kivisäkk P, Gandhi R, et al. Increased Th17 response to myelin peptides in pediatric MS. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2013;146(3):176-184. doi:10.1016/j.clim.2012.12.008
34. Cala CM, Moseley CE, Steele C, et al. T cell cytokine signatures: biomarkers in pediatric multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2016;297:1-8. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.04.015
35. Kraus V, Srivastava R, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1-specific antibodies in children with acquired demyelinating CNS disease. *Neurology*. 2014;82(6):470-473. doi:10.1212/WNL.000000000000097
36. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq O, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022;36(1):45-59. doi:10.1007/s40263-021-00887-w
37. McKay KA, Friberg E, Razaz N, Alexanderson K, Hillert J. Long-term Socioeconomic Outcomes Associated With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021;78(4):478-482. doi:10.1001/jamaneurol.2020.5520
38. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017;25(2):262-284. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.022
39. Williams MS, Turos E. The Chemistry of the Ketogenic Diet: Updates and Opportunities in Organic Synthesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5230. doi:10.3390/ijms22105230
40. Alharbi A, Al-Sowayan NS. The Effect of Ketogenic-Diet on Health. *Food Nutr Sci*. 2020;11(4):301-313. doi:10.4236/fns.2020.114022
41. Steinhauser ML, Olenchock BA, O'Keefe J, et al. The circulating metabolome of human starvation. *JCI Insight*. 2018;3(16). doi:10.1172/jci.insight.121434
42. Valenzuela PL, Castillo-García A, Lucia A, Naclerio F. Effects of Combining a Ketogenic Diet with Resistance Training on Body Composition, Strength, and Mechanical Power in Trained Individuals: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(9):3083. doi:10.3390/nu13093083
43. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(8):789-796. doi:10.1038/ejcn.2013.116
44. Phinney SD, Bistrian BR, Wolfe RR, Blackburn GL. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: Physical and biochemical adaptation. *Metab - Clin Exp*. 1983;32(8):757-768. doi:10.1016/0026-0495(83)90105-1
45. D D, K K, A P. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients*. 2022;14(23). doi:10.3390/nu14235003
46. Kim DY, Hao J, Liu R, Turner G, Shi FD, Rho JM. Inflammation-Mediated Memory Dysfunction and Effects of a Ketogenic Diet in a Murine Model of Multiple Sclerosis. *PLOS ONE*. 2012;7(5):e35476. doi:10.1371/journal.pone.0035476
47. Choi IY, Piccio L, Childress P, et al. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep*. 2016;15(10):2136-2146. doi:10.1016/j.celrep.2016.05.009
48. D DM, F C, G A, et al. Ketogenic and Modified Mediterranean Diet as a Tool to Counteract Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Nutritional Suggestions. *Nutrients*. 2022;14(12). doi:10.3390/nu14122384

49. Vauzour D. Polyphenols and brain health. *OCL*. 2017;24(2):A202. doi:10.1051/ocl/2017008
50. M B, F S, F Z, S B. Impact of Dietary Intervention on Serum Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021;9(1). doi:10.1212/NXI.0000000000001102
51. Bock M, Karber M, Kuhn H. Ketogenic diets attenuate cyclooxygenase and lipoxygenase gene expression in multiple sclerosis. *eBioMedicine*. 2018;36:293-303. doi:10.1016/j.ebiom.2018.08.057
52. Brenton JN, Banwell B, Bergqvist AGC, et al. Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2019;6(4):e565. doi:10.1212/NXI.0000000000000565
53. Brenton JN, Lehner-Gulotta D, Woolbright E, et al. Phase II study of ketogenic diets in relapsing multiple sclerosis: safety, tolerability and potential clinical benefits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(6):637-644. doi:10.1136/jnnp-2022-329074
54. Benlloch M, López-Rodríguez MM, Cuerda-Ballester M, et al. Satiating Effect of a Ketogenic Diet and Its Impact on Muscle Improvement and Oxidation State in Multiple Sclerosis Patients. *Nutrients*. 2019;11(5):1156. doi:10.3390/nu11051156