

Ketojenik Diyetin Diyabet Üzerindeki Etkisi *The Effect of the Ketogenic Diet on Diabetes*

Rana Akarsu^{1*}, İlknur Gökçe Yıldırım²

¹Ankara Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹Ankara Medipol University, Institute of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Türkiye

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

²Ankara Medipol University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Hareketsiz yaşam tarzları ve azalan fiziksel aktivite seviyelerinin hâkim olduğu modern çağda, insan vücudu obezite, hipertansiyon ve hiperglisemi de dahil olmak üzere bir dizi metabolik risk faktörüne giderek daha duyarlı hale gelmiştir ve sonuçta diyabet mellitus en önemli global halk sağlığı sorunlarından biri olarak ortaya çıkmıştır. Diyabetin küresel prevalansında artış, yeni birinci basamak tedavi stratejilerinin geliştirilmesine acil ihtiyaç doğurmuştur. Önerilen diyet müdahaleleri arasında, ketojenik diyet, hastalığın insidansını ve şiddetini azaltmada potansiyel bir yaklaşım olarak dikkat çekmiştir. Bu diyetin diyabetlerde glisemik kontrolün iyileştirilmesine ve kilo kaybına katkıda bulunabileceği, böylece metabolik düzenlemeyi kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür. Mevcut kanıtlar, karbonhidrat kısıtlamasının diyabetli hastalarda vücut ağırlığında azalmaya ve glisemik kontrolün iyileşmesine yol açabileceğini gösterse de bu diyet yaklaşımının uzun vadeli etkinliği ve güvenliğinin kanıtlanması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Sonuç: Bu çalışma, ketojenik diyetlerin diyabet mellitusun patogenezinde ve yönetimindeki potansiyel rolünü, özellikle alandaki mevcut kanıtlar ve devam eden tartışmalar üzerinde durarak incelemektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, ketojenik diyet, obezite

ABSTRACT

Introduction: In the modern era of sedentary lifestyles and reduced levels of physical activity, the human body has become increasingly susceptible to a range of metabolic risk factors, including obesity, hypertension, and hyperglycaemia. Consequently, diabetes mellitus has emerged as one of the most significant global public health challenges. The rising global prevalence of diabetes has underscored the urgent need for the development of novel first-line therapeutic strategies. Among the proposed dietary interventions, the ketogenic diet has gained attention as a potential approach for mitigating both the incidence and severity of the disease. It has been suggested that this dietary regimen may contribute to improved glycaemic control and weight reduction, thereby facilitating metabolic regulation in individuals with diabetes. While current evidence indicates that carbohydrate restriction may lead to reductions in body weight and improvements in glycaemic control among patients with diabetes, the long-term efficacy and safety of this dietary approach require further investigation.

Conclusion: This paper examines the potential role of ketogenic diets in both the pathogenesis and management of diabetes mellitus, with particular emphasis on existing evidence and ongoing controversies in the field.

Keywords: Diabetes, ketogenic diet, obesity

Giriş

Diabetes mellitus (DM), dünya genelinde prevalansı giderek artan ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen kronik bir metabolik hastalıktır. Günümüzde yetişkin popülasyonda diyabet prevalansının 300 milyonu aştığı ve 2035 yılına kadar %55 oranında artmasının beklendiği bildirilmektedir. Bu durum, diyabetin küresel sağlık sistemi üzerindeki yükünü önemli ölçüde artırmaktadır (1). DM'nin yönetimi, uluslararası

kılavuzlarda önerildiği üzere farmakolojik tedavilerin yanı sıra yaşam tarzı değişikliklerini içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu kapsamda tıbbi beslenme tedavisi, özellikle tip 2 diyabet ve obezite yönetiminde temel bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Mevcut beslenme önerileri genellikle karbonhidrat alımının azaltılmasını, doymuş yağ tüketiminin sınırlandırılmasını ve toplam enerji alımının kontrolünü hedeflemektedir. Bu yaklaşımların glisemik kontrolün

Cite this article as: Akarsu R, Yıldırım İG. Ketojenik Diyetin Diyabet Üzerindeki Etkisi. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):115–122. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1860151>

*Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Rana Akarsu, Ankara Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: ranaakarsu14@gmail.com; R.A.: 0009-0005-1044-9631; İ.G.Y.: 0000-0001-8788-2242

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2026, Kabul Tarihi/Accepted: 01.07.2026, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026



sağlanması, lipid profilinin iyileştirilmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (3,4). Çalışmalar; tip 2 diyabeti yönetmede kilo vermenin yararlarının glisemik kontrolle sınırlı olmadığını, aynı zamanda kan basıncı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), toplam kolesterol ve trigliserit (TG) gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle de ilişkili olduğunu bildirmiştir (5). Son yıllarda ise düşük karbondhidratlı ve yüksek yağ içerikli beslenme modelleri arasında yer alan ketojenik diyet (KD), alternatif bir beslenme yaklaşımı olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Ketojenik diyet, karbondhidrat alımının ciddi şekilde kısıtlanmasıyla ketozis durumunu indüklemekte ve bu fizyolojik süreç aracılığıyla glisemik kontrol ve vücut ağırlığı yönetimine katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. 1921 yılından bu yana özellikle ilaca dirençli epilepsi tedavisinde kullanılan bu beslenme yaklaşımı, günümüzde metabolik hastalıklar, özellikle de diyabet yönetimi açısından da araştırılmaktadır (6). Diyetin ilk kez kullanıldığı 1921 yılından itibaren ketojenik beslenme yöntemi ile ilgili çalışmalar sürekli olarak artmaktadır. Ketojenik diyetin ilaca dirençli epilepside gösterdiği olağanüstü terapötik etkisi, diğer birçok alanda ketojenik diyetin etkisine yönelik araştırmaların geliştirilmesi için bir merak uyandırmıştır (7). Çalışmalar, düşük karbondhidratlı, yüksek yağlı bir diyetin diyabetli hastalarda lipid profilini iyileştirebileceğini ve glisemik parametrelerin iyileştiğini ortaya koysa da KD'nin DM'li hastalarda kilo verme ve glikolipit metabolizması üzerindeki etkisine ilişkin mekanizmalar hala netleştirilememiştir (3). Bu çalışmanın amacı DM hastalarında KD'nin glikoz ve lipid profilleri ile vücut ağırlığı ve diğer sağlık parametreleri üzerine etkilerini ve ketojenik diyetin fizyolojisini özetlemektir.

Bu derleme kapsamında literatür taraması PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Tarama sırasında “ketojenik diyet”, “diyabet”, “obezite” ve “glisemik kontrol” anahtar kelimeleri ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır. Çalışmalar 2010–2024 yılları arasında yayımlanan İngilizce makaleler ile sınırlandırılmıştır. Dahil edilme kriterleri; ketojenik diyetin diyabet üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler olarak belirlenmiştir. Olgu sunumları, editöryal yazılar ve hayvan çalışmaları dışlanmıştır. Elde edilen çalışmalar içeriklerine göre tematik olarak gruplandırılmış ve ketojenik diyetin diyabet patogenezi, glisemik kontrol ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri doğrultusunda nitel olarak sentezlenmiştir.

Diyabet

Diabetes mellitus; proteinlerin, karbondhidratların ve yağların metabolizmasındaki değişikliklerle karakterize, çoklu komplikasyonları nedeniyle dünya çapında yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip kronik metabolik bir hastalıktır (5). Diyabetin küresel yaygınlık oranının 2030'un sonunda %10,2'ye ve 2045'e kadar %10,9'a çıkacağı tahmin edilmektedir (7). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yeni istatistiklerine

göre ise, 2021 itibarıyla 537 milyon yetişkinin diyabeti olduğu ve bu sayının 2045'e kadar 783 milyona çıkacağı bildirilmiştir (8). Bunun yanında 2021'de dünya çapında en az 6,7 milyon insanın DM nedeniyle hayatını kaybettiği kaydedilmiştir (9).

DM, yaygın olarak tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) şeklinde ortaya çıkar. T1DM, insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin hasar gördüğü ve tüm hastalık vakalarının %5-10'unu oluşturan kronik bir hastalıktır. Bu tür bir hasar, vücutta bir otoimmün reaksiyon sonucu olarak ortaya çıkar ve yeterli miktarda insülin olmaması nedeniyle glikozun hücrelere taşınması bozulur ve yüksek serum glikoz konsantrasyonlarına neden olur (10). Kan şekeri seviyesindeki artış, nefropati, vaskülopati, retinopati ve kardiyomiyopati gibi komplikasyonlar ile karakterizedir (7). T2DM ise pankreatik beta (β) hücresinin, esas olarak organların uygun vücut fonksiyonları için ihtiyacı olan gerekli miktarda insülin üretememesi ile insüline karşı azalan duyarlılık veya insülin direnci (IR) ile tanımlanır (7). İnsüline bağımlı olmayan veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak bilinen T2DM'nin diyabetli kişilerin yaklaşık %95'inde yaygın olduğu düşünülmektedir. T2DM, T1DM'nin aksine farklı patofizyolojiye sahiptir ve insülin direnci geliştiren obezite ve birçok metabolik durumla bağlantılıdır (7). Glisemik kontrolün sürdürülmesi, diyabetin yönetimi için en önemli adımdır. HBA1C'deki yükselme hem mikrovasküler hem de kardiyovasküler olmak üzere artan diyabetik komplikasyonlarla yakından ilişkilidir (13). İnsülin duyarlılığındaki ilerleyici kayıp ve glikoz direncindeki artış hem HBA1C'de hem de hastalığın yönetimi için gereken ilaç sayısında ilerleyici bir artışa yol açmaktadır (14).

Sonuç olarak, tek başına ilaç tedavisi genellikle bu hastalığın uzun vadeli etkilerini ve metabolik hasarlarını engellemek için yeterli değildir. T2DM'ye neden olan faktörler genellikle aşırı kilo, obezite ve fiziksel inaktivite olduğundan hastalığın yönetimi, uluslararası otoriteler tarafından önerildiği gibi yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir (2). T2DM tedavisinde esas nokta karbondhidrat alımını ve doymuş yağların azaltılmasına odaklanarak yağ alımını toplam kalori alımının %20-35'i ile sınırlandırmak olsa da (11) ana enerji kaynakları lipid ve protein olan çok düşük düzeyde karbondhidrat (<55 g/gün) içeren, ketozise neden olan ve açlığın fizyolojik durumunu simüle eden KD'nin glisemik kontrol için etkili olduğu bildirilmiştir (12). KD'de karbondhidrat kısıtlaması, glisemik düzenlemede önemli bir destek olabilir ve kilo kaybı, herhangi bir yolla IR'yi artırsa bile, KD'nin obeziteden bağımsız olarak karbondhidrat intoleransını iyileştirdiği yönünde de görüşler bulunmaktadır (3). Tüm bu görüşler göz önünde bulundurulduğunda DM yönetiminde KD'nin alternatif bir diyet planı olarak uygulanması ön plana çıkmıştır.

Diyabet ve Obezitenin Ortak Patogenezi

Obezite, en zararlısı T2DM olabilecek çok sayıda tıbbi, sosyal ve psikolojik sorunla ilişkili bir durumdur. Aynı zamanda T2DM ve IR için önemli bir risk faktörüdür (7). Obez bireyler

genellikle kaliteli karbonhidratlar yerine basit şekerler veya karbonhidratlardan oluşan yüksek oranda işlenmiş ve yüksek yağlı gıdalara maruz kalmaktadır. Bu bireylerde hiperglisemi ve hiperlipidemi mevcuttur. Obezite ile ilişkili glukotoksiste, lipotoksiste ve glukolipotoksiste oksidatif ve metabolik strese neden olarak β -hücre hasarına neden olur ve lipit, β -hücreleri, kalp dokusu dahil olmak üzere adipoz olmayan organlarda birikir. Pankreatik β -hücrelerinde ve iskelet kasında lipid birikimi ve β -hücre hasarı IR'ye, insülin sekresyonu disfonksiyonuna ve nihayetinde T2DM'ye yol açar (7). Obez bireylerde artan esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) seviyelerine bağlı olarak artan lipid konsantrasyonları, glikoz ve lipidlerin zararlı etkilerini glukolipotoksik olarak artırır ve bu, obez kişilerde diyabet gibi metabolik bozuklukların gelişme riskini birbirine bağlayan bir başka önemli mekanizmadır (10). Adipöz doku, gliserol veya sitokinlerin, adiponektin, leptin ve proinflamatuvar moleküller dahil olmak üzere hormonal sekresyonu ve NEFA'ların salınması ile lipidlerin ve şekerlerin metabolizmasını etkiler. Bu moleküllerin salınımı, obezitesi olan bireylerde artar ve artmış NEFA'ların üretimi insülin duyarsızlığına neden olur. NEFA'ların aşırı üretimi obezite, T2DM'de görülür ve her iki durumda da IR ile bağlantılıdır (13). Obezite ile bağlantılı bir hücre hasarı, doku enflamasyonu nedeniyle makrofajları ve diğer bağışıklık hücrelerini uyarır. Bu reaksiyonlar birlikte karaciğerde, iskelet kaslarında ve doku adipozunda IR'nin patogeneze yol açar. Bu nedenle, obezite kaynaklı metabolik yetersizlik, bir yandan IR'yi diğer yandan ilerleyici β -hücre disfonksiyonuna neden olur (10). Böylece, obezitenin neden olduğu aşırı besin alımının, enflamasyona karşı yanıtları aktive ettiği insülin direncine yol açtığı, β -hücrelerine talebin arttığı ve hücresel yanıtın azaldığı bir kısır döngü oluşur.

Yapılan çalışmalar, obezitenin T2DM ve bunun kronik kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonları için de bir risk faktörü olduğunu belgelemiştir (14). Diyabet ve komplikasyonlarının fizyolojinin birçok yönünü etkilemesi nedeniyle, kilo vermenin faydaları glisemik kontrol ile sınırlı olmayıp kan basıncı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol ve trigliserit (TG) gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile de ilişkilendirilmiştir. T2DM'li hastaların tedavisinde kilo kaybının değeri uzun zamandır bilinmektedir. Vücut ağırlığının %15'i veya daha fazlasının kaybedilmesi, diyabetli kişilerde hastalığı modifiye edici bir etkiye sahiptir ve hastaların büyük bir kısmında remisyona neden olabilir. Son zamanlarda KD'ler obezite yönetimi için çekici bir beslenme stratejisi olarak önerilmiş ve obez veya diyabetik hastalar için diyetin kısa, orta ve uzun vadede önemli kilo kaybı ve vücut kompozisyonu parametreleri ile glisemik ve lipit profillerinde iyileşme sağlayarak, etkili bir müdahale olduğunu bildirilmiştir (6).

Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet kavramı, Russel Wilder tarafından 1921'de epilepsiyi tedavi etmek için ortaya atılmıştır (6). KD; neredeyse

on yıl boyunca, tıp dünyasında pediatrik epilepsi için terapötik bir diyet olarak yer almış ve antiepileptik ajanların piyasaya sürülmesiyle popülerliği sona erene kadar yaygın olarak kullanılmıştır. KD günümüzde hızlı ve etkili kilo verme aracı olarak yeniden gündeme gelmiş ve kısa vadede oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (15). KD genellikle hastalarda beslenme ketozisini indüklemek için çok düşük karbonhidrat ve yüksek yağdan oluşan bir diyet olarak tanımlanmaktadır (16). Bu kombinasyon, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunda ve keton cisimciklerinin üretiminde artış ile enerji metabolizmasında radikal bir değişikliğe neden olur. Enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimcikleri, asetoasetat (AcAc), 3- β -hidroksibütirat (BHOB) ve asetoasetatın dekarboksilasyon ürünü olan asetondur (17).

Standart KD, döngüsel KD, hedefli KD ve yüksek proteinli KD olmak üzere dört tür KD vardır (18). Bunların arasında, tipik olarak % 70 yağ, % 20 protein ve sadece % 10 karbonhidrat içeren standart KD en çok çalışılan ve tavsiye edilenidir (19).

Pratikte ketojenik diyetlerin çoğu karbonhidrat miktarının günde maksimum 50 g ile sınırlandırılır da organizmayı keton cisimciklerinin daha etkin kullanımına uyarlamak için 30 g'a kadar düşürülebilir (10). İyi formüle edilmiş bir KD, protein alımını orta derecede 1 g/kg veya ağır egzersizler yapan kişiler için 1,5 g/kg ile sınırlar. Diyet makro besinleri yaklaşık %55-60 oranında yağ, %30-35 oranında protein ve %5-10 oranında karbonhidrat olarak ayrılır. Ancak yağların %70-80'e yükseldiği ve proteinin sıklıkla enerjinin yaklaşık %20'sini oluşturduğu durumlar da vardır (10). Bu, vücudun ana enerji kaynağı olarak yağı kullanmasına yol açar (20).

Ketojenik Diyetin Metabolizma Üzerindeki Etkileri

Temel olarak, karbonhidratlar (CHO) vücut dokularında birincil enerji kaynağı olarak kullanılır. Günlük CHO alımı 50 g'ın altına düştüğünde, vücut karbonhidrattan mahrum kalır, insülin salgılanması önemli ölçüde azalır ve vücut katabolik bir sürece girer (7). CHO yoksunluğunun ve glikojen depolarının tükenmesinin ardından vücut, glukoneogenez ve ketogenez yoluyla bir enerji kaynağı sağlamak için metabolik değişikliklere uğrar (21).

Glukoneogenez vücutta, özellikle karaciğerde laktik asit, gliserol ve alanin ve glutamin amino asitlerinden endojen olarak glikoz üretilme sürecidir. Düşük CHO içeren bir diyetle bağlı glukoneogenez üç gün boyunca sürdürülebilir (21). Vücutta glikoz konsantrasyonları daha da düştüğünde, endojen glikoz üretimi vücudun ve beynin ihtiyaçlarını karşılayamaz ve keton cisimcikleri şeklinde alternatif bir enerji kaynağı sağlamak amacıyla ketogenez başlar (15). Bu süreçte keton cisimleri, birincil enerji kaynağı olarak glikozun yerini alır. Kan glikoz seviyesi düştüğünden ketogenez sırasında, insülin salgılanması için uyarı da düşüktür. Dolayısıyla bu durum yağ ve glikoz depolamasını azaltır. Diğer yandan yağlar parçalanarak asitleri

oluşur. Yağ asitleri, daha sonra beta-hidroksibutirat ve asetona dönüştürülen asetoasetata metabolize edilir (7). Bunlar, ketojenik bir diyet uygulanırken vücutta biriken temel keton cisimleridir. Bu metabolik duruma “beslenme ketozisi” denir. Vücut düşük karbonhidrata maruz kaldığı sürece, metabolizma ketotik durumda kalır (15).

Vücutta sentezlenen keton cisimleri kalp, kas dokusu ve böbrekler tarafından enerji üretimi için kullanılabilir. Keton cisimleri ayrıca kan-beyin bariyerini geçerek beyne alternatif bir enerji kaynağı sağlar (7). Kırmızı kan hücreleri, mitokondrileri olmadığından karaciğer ise enzim diaforaz eksikliği nedeniyle ketonları kullanmaz. Ketonun endojen sentezi, dinlenme bazal metabolizma hızı (BMR), vücut kütle indeksi (BMI) ve vücut yağ yüzdesi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Keton cisimleri glikoza kıyasla daha fazla ATP (adenozin trifosfat) üretir. 100 g asetoasetat 9400 g ATP üretir ve 100 g beta-hidroksibutirat 10.500 g ATP verir; 100 g glikoz ise yalnızca 8.700 g ATP üretir. Bu, vücudun bir kalori açığı sırasında aktif bir şekilde enerji üretimini sürdürmesini sağlar.

Keton cisimleri ayrıca serbest radikal hasarını azaltır ve antioksidan kapasiteyi artırır (15). Glikoz eksikliği dönemlerinde, keton cisimleri glikoz kullanımının korunmasında ve proteolizi azaltmada önemli bir rol oynar. Diğer dokulardan farklı olarak beyin, kan glikoz seviyeleri tehlikeye girdiğinde enerji için yağ asitlerini kullanamaz. Bu durumda, keton cisimleri beyne, uzun süreli açlık dönemlerinde enerji ihtiyacının yaklaşık 2/3'si kadar alternatif bir enerji kaynağı sağlar (17). KD, yağ oksidasyonu yoluyla enerji sağlar ve aşırı açlık veya çok sınırlı karbonhidrata maruz kalındığında, yağ asitlerinin hepatik dönüşümü ile keton cisimcikleri üretilir ve dolaşıma salınır.

Ketojenik Diyetin Yan Etki ve Sınırlamaları

Ketojenik diyetin iki yılı kapsayan kısa vadeli etkileri iyi rapor edilmiş ve kanıtlanmıştır. Ancak sınırlı literatür nedeniyle uzun vadeli sağlık etkileri iyi bilinmemektedir (22). Ketojenik diyetin en yaygın ve nispeten kısa vadeli yan etkileri, bazen keto gripi olarak adlandırılan mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, uykusuzluk ve kabızlık gibi semptomların birleşimini içerir. Bu semptomlar birkaç gün veya birkaç hafta içinde düzelir. Uzun süreli yan etkiler hepatik steatoz, hipoproteinemi, böbrek taşları ve vitamin ve mineral eksiklikleri olarak belirtilmiştir (15).

Ketojenik diyet sürecine uyum, yaşam tarzı değişikliği gerektiren bireyler için uzun vadede düşüktür ve KD'nin klinik etkileri, güvenliği, tolere edilebilirliği, etkinliğinin anlaşılması ve tedavi süresi ile diyetin sonlandırılması sonrası prognozu zordur. Hastalığa özgü mekanizmaları anlamak için daha fazla çalışma gerekmektedir (20).

Ketojenik diyet en az 2-3 hafta en fazla 6-12 ay arasında takip edilebilir ve diyet sırasında böbrek fonksiyonlarının yakından

izlenmesi şarttır. Ketojenik diyetten standart diyete geçiş kademeli ve iyi kontrollü ilerlemelidir (15).

Ketojenik Diyet ve Diyabet

Tarihsel açıdan bakıldığında, T1DM tedavisinde KD'lerin kullanımı 20. yüzyılın başlarına kadar uzanmaktadır. T1DM'de katı bir KD uygulamasını inceleyen ilk çalışma 2006'da Henwood ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (23). T2DM ile KD kullanımı ilişkisini açıklayan araştırmalar ise 1914-1922 gibi erken bir tarihlere dayanmaktadır (24). T2DM hastalarında katı bir KD kullanımını açıklayan ilk büyük çalışma 1996'da yapılmıştır ve sonuç olarak her iki durumda da yararlı etkiler gözlenmiştir (10).

Yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı, KD'nin diyabetin klinik hedeflerini iyileştirmede etkili bir diyet olabileceğini gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır. KD, karbonhidrat yerine lipidin baskın olduğu bir metabolizmaya geçişi sağlamak için diyetin makrobesin içeriği modifikasyonunu kullanır. Ketojenik duruma ulaşmak için diyetin karbonhidrat alımı, toplam enerjinin yaklaşık %10'u ile sınırlandırılmalı, protein ~%20 ve yağ ~%70'ini oluşturmalıdır (24). Bu durumda vücut, lipolitik enzimleri artırarak enerji için glikoza olan bağımlılığı azaltmaktadır.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), kan şekeri düzeylerini ve diğer anormal metabolik belirteçleri kontrol altına almak için fiziksel aktivite, diyet tedavisi, tıbbi ilaçlar ve diğer yaklaşımların aynı anda uygulanmasını tavsiye etmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabetin yönetimi genellikle glisemik kontrolü ve HbA1c seviyesinin <%7 olmasını hedefleyen ilaç takviyelerinden oluşur. Düşük karbonhidratlı KD'ye uyumun; özellikle vücut ağırlığının azalması, açlık insülin seviyelerinin artması, düşük glisemi, azalmış insülin direnci, kan kolesterolünün azalması ve artan insülin ve oral glisemik ilaç gereksinimlerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (21). Bunun, karbonhidrat alımındaki azalmaya bağlı olarak kan glikozunun azalmasına ve temel enerji metabolizmasının glikozdan keton cisimciklerine kaymasına neden olduğu varsayılsa da altta yatan diğer mekanizmalar hala netleştirilememiştir (25).

Ketojenik Diyet ve Tip1 Diyabet

Ketojenik bir diyetin, özellikle T1DM üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar T2DM'ye göre nispeten azdır. Bunun nedenlerinden biri, KD uygulamaya ikna edilebilecek diyabet hastalarının ketoasidoz ile ilgili endişeleridir (10). KD'nin bir sonucu olan beslenme ketozisi, T1DM komplikasyonlarının sonucu olarak gelişebilen ketoasidoz için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak iki kavram arasındaki fark açıklığa kavuşturulmalıdır. Ketoasidoz, keton cisimciklerinin 15-25 mmol/L ve glikozun 250 mg/dL ve daha yüksek serum konsantrasyonlarının aynı anda ortaya çıkmasıdır. Bu durum kan pH değerinin tehlikeli bir şekilde 7.3'ün altına düşmesine

neden olur. Beslenme ketozisi ise normal aralıkta bir glikoz konsantrasyonu değeri (70-99 mg/dL) ve ketoasidoza kıyasla keton cisimciklerinin genellikle 0.5-3 mmol/dL aralığında hafif bir konsantrasyonu ile karakterizedir. Beslenme ketozisi kan pH değerinde azalmaya neden olmamaktadır (26).

Ketojenik diyetin otoimmünizasyon aşamasında olan T1DM'yi etkileyebileceği bazı durumlar açıklanmıştır. Pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile ilişkili otoimmün süreç, bağırsak homeostazi bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Bu bozukluklar, laktat ve bütirat üreten bağırsak bakterilerinin sayısındaki azalma ve aynı zamanda Bacteroides türlerinin sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır (10). Bütiratın pankreas hücrelerinin otoimmünizasyon süreci üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Ketojenik diyet sonucunda da β -hidroksibütirat miktarı artar ve aynı zamanda bağırsak bakterilerinin ürettiği orta zincirli yağ asitlerine benzer bir görev üstlenir. Öte yandan, bağırsakta bulunan proinflamatuvar hücrelerin sayısını azaltarak inflamatuvar durumları inhibe eder (27). Tüm bu etkileri göze alındığında KD'nin dolaylı olarak T1DM gelişimini önleyebileceği belirtilmiştir.

Glikoz, insülin ve insülin direnci üzerindeki etkisi gibi otoimmünoloji süreciyle ilişkilendirilmeyen diğer mekanizmalar, her iki diyabet türü için önemli ölçüde ortak olduğundan belirtilen yönler üzerindeki etki, aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Ketojenik Diyet ve Tip 2 Diyabet

T2DM ile T1DM karşılaştırıldığında ketojenik diyetin popülaritesinin T2DM'de önemli ölçüde daha fazla olduğu gözlemlenmektedir (10). T2DM'li hastalarda KD'nin sağlık yararına yönelik olası mekanizması, aşırı karbonhidrat kısıtlamasının bağırsaktaki monosakkarit emilimini azaltması, dolayısıyla kan şekeri seviyesinin düşmesi ve kan şekerindeki dalgalanmayı azaltmasıyla açıklanmıştır (28). Yapılan çalışmalar KD'nin fazla karbonhidratın neden olduğu glisemik yanıtı azaltıp, potansiyel insülin direncini iyileştirerek tip T2DM'yi iyileştirdiğini ve bu etkilerin yanında lipid profili için HDL seviyelerini artırdığını, trigliserit ve total kolesterol seviyelerini azalttığını bildirmiştir (7). Ayrıca KD'nin hipokalorik diyetlere göre açlık hormonu olarak adlandırılan Ghrelin seviyelerini ve subjektif iştah duygusunu azalttığı da bilinmektedir (13). Ancak KD'nin vücut ağırlığı kaybı üzerindeki ayrıntılı mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar, ketojenik bir diyetin ya doğrudan keton cisimciklerini etkileyerek (32) ya da iştah kontrol hormonlarını etkileyerek (33) iştahı baskılayabildiğini göstermiştir. Ek olarak, KD'ye dayalı bir müdahale, diyabetin ve ilgili komplikasyonların ilerlemesi ve prognozu için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilen merkezi obezitenin bir parametresi olan bel çevresinde önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (19).

Aynı zamanda kanıtlar insülin direnci ile KD arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ketojenik bir diyetle indüklenen periferik kanda ketozda hafif bir artışın, periferik insülin duyarlılığını artırabileceği, hiperinsülinemi ile ilişkili stresi azaltabileceği, insülin gereksinimlerini azaltabileceği ve insülin salgılanmasını engelleyerek glisemik profilleri iyileştirebileceği ve sonuçta da insülin direncini azaltabileceği bildirilmiştir (29). Ayrıca, keton cisimlerinin, hücre içi glikoz konsantrasyonunu artırabileceği ve insüline benzer metabolik etkiler oluşturabileceği öne sürülmüştür (30).

Yapılan çalışmaların sonuçları ketojenik bir diyetin tüketiminin, diğer diyet türlerine göre aşırı kilolu T2DM'li hastalarda HbA1C'de daha fazla azalmaya neden olabileceğini ortaya koymuştur (19). Bu arada, glikoz algılamada hipotalamik nöronlar üzerine yapılan son araştırmalarda, keton 3-hidroksibütirik asidin, özellikle oreksijenik nöropeptit üzerindeki glikoz algılama etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle KD, yukarıda belirtilen farklı mekanizmalar yoluyla artan vücut ağırlığını ve diyabet riskini en aza indirmeye yardımcı olmaktadır (7).

KD'de alınan kalorinin çoğu yağlardan gelir ve daha önce açıklandığı gibi ilginç bir şekilde artan yağ tüketiminin obez diyabetik hastalarda lipid profillerini iyileştirebileceği belirtilmiştir (31). Diyabetik dislipideminin bileşenleri çoğunlukla insülin direnci ile ilişkili olduğundan, bozulmuş lipid profillerinin iyileştirilmesi diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmaktadır.

KD'nin T2DM'li hastalar üzerindeki etkisini bildiren sekiz çalışmanın sonuçları, bu diyetin vücut ağırlığını ve glisemik seviyeleri düşürmenin yanı sıra aşırı kilolu diyabetik hastalarda lipid profillerini iyileştirmek için etkili bir müdahale olduğunu da ortaya koymuştur. Özellikle ketojenik diyet, vücut ağırlığını, bel çevresini, HbA1C'yi ve trigliseritleri azaltmanın yanı sıra HDL'yi artırmada da kayda değer faydalar sergilemiştir (19).

2022 yılında yapılan randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizinde KD'nin T2DM üzerindeki faydaları açıklanmıştır. Bu çalışma sonucunda KD'nin T2DM'li hastalarda vücut ağırlığında kayıp, bel çevresinde azalma, gliko-hemoglobin konsantrasyonlarında azalma, trigliserit düzeylerinde azalma, HDL kolesterol düzeylerinde artış ve bel çevresinde azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar KD'nin T2DM tedavisinde önemli bir olumlu etki gösterdiğini ve bu doğrultuda önerilebileceğini bildirmişlerdir (32).

2022'de yapılan bir başka çalışmada, KD'nin etkisi DM hastaları için önerilen standart bir diyet ile karşılaştırılmıştır. En önemli değişiklikler, KD uygulayan hastalarda trigliserit konsantrasyonundaki azalma açısından gözlenmiş ve daha da önemlisi, toplam kolesterol, HDL ve LDL konsantrasyonlarında önemli bir fark gösterilmemiştir. Araştırmacılar, KD uygulayan T2DM hastalarının toplam kolesterol ve LDL konsantrasyonlarında artış olmadığını vurgulamışlardır (33).

Rallis'in yaptığı bir çalışmada; kronik yorgunluk, duygusal değişkenlik, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, çok sayıda apse ve zayıf yara iyileşmesi şikayetlerinden muzdarip, obez, yüksek HbA1C seviyesi ve bozulmuş lipid profiline sahip bir hastanın 12 hafta boyunca KD diyetine uyumu sonucu oral antidiyabetik kullanımında azalma, HbA1C ve trigliserit seviyeleri azalma, vücut ağırlığı ve bel çevresinde gözle görülür bir azalma kaydedilmiştir. Hasta diyet müdahalesi boyunca mide bulantısı ve artan terleme yaşadığını yan etki olarak bildirmiştir (34).

Sainsbury ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise, karbonhidrat kısıtlı diyetlerin 3 ve 6 ayda HbA1C'de daha fazla düşüş sağladığı 12 veya 24 ayda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bulunmuştur (35).

Bu sonuçlar, DM tedavisinin giderek farklılaşan doğasına dikkat çekmektedir. Bir yandan, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir KD'nin T2DM tedavisinde en etkili diyet müdahalesi olabileceğini gösteren kanıtlar varken (36), diğer yandan kılavuzlar (yakın zamanda Diabetes Canada tarafından yayınlananlar dahil), diyabetik hastanın beslenme yönetiminde karbonhidrat açısından zengin bir diyet fikrini önermeye devam etmektedir (34).

Gözlemlenen tüm metabolik gelişmelerin sınırlı karbonhidratlar, yüksek yağ veya kısmen kalori kısıtlamasından mı kaynaklandığını tespit etmek zordur. Yine de Amerikan Diyabet Derneği ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği tarafından yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada daha düşük karbonhidratlı diyet stratejileri önerilmektedir (37). Glisemik kontrolün sürdürülmesi, diyabetin etkili yönetiminde başarının merkezi ölçüsü ise, potansiyel bir birinci basamak tedavisi olarak KD'lerin önerilebilmesi için daha fazla araştırma yapılması mantıklı olacaktır (34).

Sonuç ve Öneriler

Mevcut literatür KD'nin, özellikle fazla kilolu veya obez T2DM hastalarında kısa ve orta vadede (genellikle 3-12 ay) vücut ağırlığı, glisemik kontrol (HbA1C) ve trigliserit düzeyleri üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği görülmektedir (19,32,35). Bu etkiler çoğunlukla düşük yağlı veya standart DM diyetleri ile karşılaştırmalı çalışmalarda rapor edilmiştir (12,35). Spesifik olarak, ketojenik bir diyet vücut ağırlığında azalma sağlayıp, glisemik parametreleri ve lipid profillerini iyileştirerek aşırı kilo veya obezite nedeniyle T2DM'nin gelişimini ve ilerlemesini hafifletmek için gelişmiş vücut kompozisyonlarına daha fazla fayda sağlayabilmektedir (19).

Potansiyel olarak olumlu etkilere rağmen, yüksek yağ alımı nedeniyle, özellikle lipid metabolizması ve yağlı karaciğer hastalığı gibi uzun vadeli yan etkiler hakkında endişeler dile getirilse de yeni çalışmalar bu endişeleri doğrulamamıştır (31).

Artan yağ alımı, lipid profilini iyileştirmede doğrudan bir etkiye sahip görünmektedir (25); ancak, diyabetik ve obez hastalarda yüksek lipid profiline yol açan mekanizmalar hakkındaki bilgileri artırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Diyetle karbonhidratın azaltılması kendi başına fayda sağlasa da terapötik etkilerini belirlemek için bir ketozis durumuna ulaşılması gerekmektedir. Bu gözlem her iki DM türü için de geçerlidir; ancak, verilerin çoğu T2DM hakkındadır (10).

Öte yandan, DM tedavisinde doğrudan fayda sağlandığını öne süren çalışma sayısı halen yeterli değildir. Uzun dönem (≥ 12 ay) etkinlik ve güvenlik verileri sınırlıdır ve mevcut bulgular tutarsızlık gösterebilmektedir (35). Özellikle LDL kolesterol düzeyleri, diyetin sürdürülebilirliği ve olası metabolik yan etkiler açısından dikkatli değerlendirme gerekmektedir (21,31). Ayrıca, mevcut çalışmaların büyük bir kısmı küçük örneklem büyüklüğüne ve kısa takip sürelerine sahip olduğundan, sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır (25). T1DM hastalarında ise ketojenik diyetin etkinliği ve güvenliği ile ilgili kanıtlar oldukça sınırlıdır ve potansiyel ketoasidoz riski nedeniyle dikkatli yaklaşım gerekmektedir (20).

KD'nin ağırlık kontrolüne, glikoz homeostazına ve lipid profiline olan etkilerini sürdürmede diyetin güvenilirliğini belirlemek için takip şarttır. Daha da önemlisi, diyetin potansiyel zararı varsa ve zararın ne ölçüde olduğunun tespiti için uzun süreli takip gereklidir (25). Yan etkileri ve bu diyetin güvenlik profilini belirlemek için uzun vadeli, büyük ölçekli prospektif çalışmaların eksikliği göz önüne alındığında, bu, diyetin uzun vadede kullanılmasını önermek için yeterli değildir. Diyetin HDL kolesterol üzerindeki olumlu etkisine rağmen, LDL ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerdeki (VLDL) eşzamanlı artışlar kardiyovasküler risklerin artmasına neden olabilir (35). Ayrıca ketozisin devamlılığı için gereken diyet kısıtlamaları diyetin sürdürülebilirliğini azaltmaktadır. Mevcut çalışmalar, küçük örneklem ve kısa çalışma süreleri nedeniyle genellenememekte ve geçerlilikleri kabul edilmemektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar ve yayınlar DM hastalığının çeşitliliği, çok boyutluluğu ve yaygınlığı, hastalığın türüne bağlı olarak ketojenik diyetin potansiyel kullanımına ilişkin çalışmalar arasında net bir ayrım yapılmasını da gerektirmektedir. Diyabetin yaygınlığı dikkate alındığında, bu tür yayınlar nihayetinde belirli bir diyetetik yönetim planının pratik olarak uygulanmasını sağlayabilir. Bu, yaşam kalitesinde iyileşme ve bu hastalıkla mücadele eden milyonlarca hastanın hayatta kalmasıyla sonuçlanabilir (10). Ketojenik diyete başlandıktan sonraki ilk 6-12 ay içinde kan basıncı, trigliseritler ve glikolize hemoglobinde düşüşler, HDL'de artışlar ve kilo kaybı görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından, belirtilen etkilerin 12 aylık tedaviden sonra görülmediği bildirilmiştir. Sunulan veriler göz önüne alındığında, KD'nin T2DM'de etkinliğine dair herhangi bir kanıt olmadığı söylenemez. Tüm bu etkilerin ketojenik diyetten

gözlemlenmediğini açıkça belirtebiliriz (7). Bazı sonuçların ketozis durumuyla değil, toplam karbonhidrat miktarıyla ilgili olduğu da vurgulanmalıdır. Önemli klinik çalışmaların sayısı fazla olmasa da ketojenik diyetin son derece faydalı olabileceği sonucuna varmak için yeterlidir. Konu kesinlikle ilgiyi ve bu alandaki araştırmaların daha da geliştirilmesini hak etmektedir (10). Sonuç olarak, KD'nin T2DM'li hastalarda özellikle kısa vadede metabolik parametreler üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmekle birlikte, hangi hasta gruplarında, hangi süreyle ve hangi diyetlerle karşılaştırıldığında en etkili olduğunun belirlenmesi için daha uzun süreli, geniş örneklemli ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (19,32).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yoktur.

Yazar Katkıları: Fikir - RA, İGY; Tasarım - RA, İGY; Denetleme - RA, İGY; Analiz ve Yorum - RA, İGY; Veri Toplama ve/veya İşleme - RA, İGY; Literatür Taraması - RA, İGY; Yazıyı Yazan - RA, İGY; Eleştirel İnceleme - RA, İGY

Kaynaklar

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):137-49. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2065-2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>.
- Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, Hong D, Tian S, Sun C. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2020 Nov 30;10(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00142-z>.
- Tinguelly D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2021 Aug 27;21(9):32. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01399-z>.
- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):228-236.
- Kim JM. Ketogenic diet: old treatment, new beginning. *Clin Neurophysiol Pract* 2017; 2:161.
- Kumar S, Behl T, Sachdeva M, Sehgal A, Kumari S, Kumar A, Kaur G, Yadav HN, Bungau S. Implicating the effect of ketogenic diet as a preventive measure to obesity and diabetes mellitus. *Life Sci*. 2021 Jan 1;264:118661. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118661>.
- International Diabetes Federation. Diabetes around the world in 2021. <https://diabetesatlas.org/>. Erişim Tarihi: Mayıs 2022.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
- Dyńska D, Kowalcze K, Ambroziewicz F, Paziewska A. Effect of the Ketogenic Diet on the Prophylaxis and Treatment of Diabetes Mellitus: A Review of the Meta-Analyses and Clinical Trials. *Nutrients*. 2023 Jan 18;15(3):500. <https://doi.org/10.3390/nu15030500>.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS Jr. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019 May;42(5):731-754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31000505; PMCID: PMC7011201.
- 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. *Nutr Diabetes* 2017;7(12):304.
- Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 Dec 4;7:587-91. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S67400>.
- Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med*. 2017 Jun;108(3):212-228. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05022-4>.
- Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. Ketogenic Diet. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Zaki HA, Iftikhar H, Abdalrub A, Al-Marri NDR, Abdelrahim MG, Fayed M, Elgassim MAM, Elarref MA. Clinical Assessment of Intermittent Fasting With Ketogenic Diet in Glycemic Control and Weight Reduction in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Oct 30;14(10):e30879. <https://doi.org/10.7759/cureus.30879>.
- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999 Nov-Dec;15(6):412-26. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-7560\(199911/12\)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8).
- Shilpa J, Mohan V. Ketogenic diets: Boon or bane? *Indian J Med Res*. 2018 Sep;148(3):251-253. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1666_18.
- 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 Trials. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(16):10429. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610429>.
- Buehler LA, Noe D, Knapp S, Isaacs D, Pantalone KM. Ketogenic diets in the management of type 1 diabetes: Safe or safety concern? *Cleve Clin J Med*. 2021 Oct 1;88(10):547-555. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20121>.
- Batch JT, Lamsal SP, Adkins M, Sultan S, Ramirez MN. Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*. 2020 Aug 10;12(8):e9639. <https://doi.org/10.7759/cureus.9639>.
- Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low Carbohydrate Diet. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Henwood MJ, Thornton PS, Preis CM, Chee C, Grimberg A. Reconciling diabetes management and the ketogenic diet in a child with pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Child Neurol*. 2006 May;21(5):436-9. <https://doi.org/10.1177/08830738060210051001>.
- Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, Yancy WS, Phinney SD. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2007 Aug;86(2):276-84. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.2.276>.
- Alarim RA, Alasmre FA, Alotaibi HA, Alshehri MA, Hussain SA. Effects of the Ketogenic Diet on Glycemic Control in Diabetic Patients: Meta-Analysis of Clinical Trials. *Cureus*. 2020 Oct 5;12(10):e10796. <https://doi.org/10.7759/cureus.10796>.
- Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017 Feb 7;25(2):262-284. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022>.
- Ang QY, Alexander M, Newman JC, Tian Y, Cai J, Upadhyay V, Turnbaugh JA, Verdin E, Hall KD, Leibel RL, Ravussin E, Rosenbaum M, Patterson AD, Turnbaugh PJ. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell*. 2020 Jun 11;181(6):1263-1275.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.027>.
- Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):962. <https://doi.org/10.3390/nu11050962>.
- Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med*. 2017 Oct-Dec;63(4):242-251. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_16_17.
- Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004 Mar;70(3):309-19. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.09.007>.
- Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, Spera G, Lubrano C, Gnessi L. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev*. 2020 Aug;21(8):e13024. <https://doi.org/10.1111/obr.13024>.
- 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 Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 22;19(16):10429. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610429>.

33. Schiavo L, Pilone V, Rossetti G, Barbarisi A, Cesaretti M, Iannelli A. A 4-Week Preoperative Ketogenic Micronutrient-Enriched Diet Is Effective in Reducing Body Weight, Left Hepatic Lobe Volume, and Micronutrient Deficiencies in Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Prospective Pilot Study. *Obes Surg*. 2018 Aug;28(8):2215-2224. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3145-8>. PMID: 29502279.
34. Rallis S. Optimizing glycemic control in type 2 diabetic patients through the use of a low-carbohydrate, high-fat, ketogenic diet: a review of two patients in primary care. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Mar 5;12:299-303. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S195994>.
35. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May;139:239-252. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.026>.
36. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Sep;131:124-131. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.006>.
37. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dc18-0033>.