The Anticonvulsant Effect of the Ketogenic Diet in the Treatment of Epilepsy

Faezeh Yaghoubi[1], Maryam Jafarian[1], Ali Gorji[1,2*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Epilepsy Research Center, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Germany

Article Info:

Received: **18 Apr 2020** ***Revised:*** **15 Aug 2020** ***Accepted*****: 16 Jan 2021**

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy has been considered a chronic brain disorder, which affects almost1% of the world population. Among this population, about a third of epilepsy patients are considered as the drug-resistant group who are not responsive to anti-epileptic medicaments. The ketogenic diet has been defined as a diet containing high fat, low carbohydrate, and limited protein. The ketogenic diet has a substantial effect on body metabolism in a way that body and brain would utilize ketone bodies instead of glucose. Fundamentally, this diet helps some patients who are resistant to anticonvulsant drugs. ***Conclusion:*** Maintaining this diet for a long time causes a positive effect and has a much more efficient impact on children rather than adults, but it could lead to some adverse effects, including renal stone, bone fracture, and hypercholesterolemia. In this study, we reviewed the relationship between ketogenic diet and epilepsy disorder and discussed the potential mechanisms of action.

Keywords:

1. Diet, Ketogenic
2. Metabolism
3. Epilepsy

***Corresponding Author:** Ali Gorji

E-mail: *gorjial@uni-muenster.de*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

اثر ضد تشنجی رژیم غذایی کتوژنیک در درمان صرع

فائزه یعقوبی[۱]، مریم جعفریان[۱]، علی گرجی[۲،۱*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
[۲]مرکزتحقیقات صرع، دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۳۰ فروردین ۱۳۹۹ اصلاحیه: ۲۵ مرداد ۱۳۹۹ پذیرش: ۲۷ دی ۱۳۹۹

چـــــکیده

مقدمه: صرع نوعی اختلال مزمن مغزی می‌باشد که حدود ۱ درصد از جمعیت کل جهان مبتلا به آن هستند. از این میان حدود یک سوم افراد مبتلا به صرع مقاوم به دارو هستند که توسط داروهای ضد تشنج بهبود نمی‌یابند. رژیم کتوژنیک یک رژیم غذایی با چربی بالا، کربوهیدرات پایین و پروتئین محدود می‌باشد. رژیم کتوژنیک یک تغییر اساسی در متابولیسم بدن ایجاد می‌نماید به گونه‌ایی که بدن و مغز برای سوخت و ساز از اجسام کتونی به‌عنوان جایگزین گلوکز استفاده می‌نمایند. اساساً این رژیم در برخی بیماران مقاوم به داروهای ضدتشنج کمک کننده می‌باشد. **نتیجه‌گیری:** حفظ و نگه داشتن این رژیم در طولانی مدت تاثیرات مثبتی داشته و در کودکان نسبت به بزرگسالان نتیجه بخش‌تر است اما سبب ایجاد عوارض جانبی هم چون سنگ‌کلیه، شکستگی استخوان و کلسترول بالا می‌شود. در این مطالعه، مروری بر ارتباط رژیم کتوژنیک و اختلال صرع صورت گرفته است و مکانیسم‌های بالقوهٔ عملکرد آن مورد بحث قرار گرفته است.

واژه‌های کلیدی:
۱. رژیم کتوژنیک
۲. متابولیسم
۳. صرع

***نویسنده مسئول:** علی گرجی

پست الکترونیک: *gorjial@uni-muenster.de*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

مقدمه

ملکول‌ها و مسیرهای التهابی خاصی در مدل‌های مختلف صرع شناسایی شده‌اند که بر ایجاد شدن صرع اثر می‌گذارند، درمان‌های جدید ضدتشنج ممکن است از این اهداف بالقوه بدست آمده باشند (۱). داروهای ضدتشنج در برخی از بیماران مبتلا به صرع دارای مزایایی هستند اما عوارض جانبی بسیاری از جمله: پرخاشگری، پریشانی، کج‌خلقی را به همراه دارند (۲). یکی از گزینه‌های مورد استفاده برای بیماران مبتلا به تشنج مقاوم به دارو، رژیم کتوژنیک می‌باشد که در این مقاله به آن می‌پردازیم (۳).

تعریف صرع

صرع نوعی اختلال مزمن در سیستم عصبی است و از نظر علامتی به بروز حملات مکرر و غیرارادی اطلاق می‌شود (۴، ۵). صرع یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورولوژیک می‌باشد، حدود ۱ درصد از مردم کل جهان مبتلا به صرع فعال هستند (۶). بیشترین درمان‌های به‌کار رفته در صرع داروهای ضدتشنج می‌باشند با این حال، ۴۰-۳۰ درصد بیماران صرعی دچار حملات تشنجی می‌شوند که با داروهای ضدتشنج کنترل نمی‌گردد (۶-۸). در بیماران با صرع مقاوم به درمان که کاندید مناسبی برای عمل جراحی نیستند می‌توان از روش‌های دیگری از جمله تحریک عصب واگ و رژیم کتوژنیک استفاده نمود (۹، ۱۰).

تعریف رژیم کتوژنیک

رژیم کتوژنیک[1] (KD) یک رژیم حاوی چربی بالا، کربوهیدرات پایین و پروتئین محدود شده است که از سال ۱۹۲۱ برای درمان کودکان با صرع مقاوم استفاده شده است (۹، ۱۱). رژیم‌های کتوژنیک (KD) یک درمان ضد تشنج با طیف گسترده است (۱۲). مکانیزم کلیدی این درمان همراه با افزایش اجسام کتونی می‌باشد،که سلول‌های مغزی (نورون‌ها و آستروسیت‌ها) از یک منبع کارامدتر از گلوکز، انرژی را فراهم می‌کنند که منجر به بهبود روند تغییرات متابولیکی می‌شود، مانند افزایش سطح آدنوزین، که ممکن است نقشی بر کنترل تشنج داشته باشد (۱۳). در طول دهۀ گذشته، رشد فوق‌العاده مراکز بین‌المللی بالینی در ارائه درمان‌های متابولیکی مبتنی بر صرع ایجاد شده است، تحقیقات درباره اثرات سلولی و بیوشیمیایی ناشی از KD به سرعت در حال گسترش است. در حال حاضر، فرضیه‌های بسیاری در مورد روش رژیم کتوژنیک برای درمان صرع وجود دارد و هر کدام از آنها منحصر به فرد و قانع کننده است. KD احتمالا از طریق مکانیزم‌های متعدد کار می‌کند که مسیرهای بیوشیمیایی پایه را به زیر ساخت‌های سلولی (به‌عنوان مثال، کانال‌های یونی) و واسطه‌هایی که در تحریک‌پذیری عصبی نقش دارند، مرتبط می‌کند (۱۴). تحقیقات اخیر نشان می دهد که ممکن است چندین مکانیسم اثر در رژیم کتوژنیک وجود داشته باشد، از جمله اختلال در انتقال دهنده‌های گلوتامات (انتقال دهنده‌های گلوتامات[2] (EAATs) به سرعت گلوتامات آزاد شده در فضای سیناپس را به وسیله نورون‌های گلوتاماترژیک به آستروسیت‌ها و بافت‌های مجاور منتقل می‌کنند) (۱۵). مهار گلیکولیز و فعال شدن کانال‌های پتاسیم حساس به آدنوزین تری فسفات[3] (ATP) (۱۶-۱۵).

اجسام کتونی

بخش عمده‌ای از انرژی تولید شده در بدن به مصرف نورون‌ها می‌رسد که از میزان مصرف انرژی بالایی برخوردارند. تصور می‌شود در درجۀ اول مغز عمدتاً به گلوکز به‌عنوان منبع انرژی و در درجۀ دوم به اجسام کتونی[4] در کبد وابسته است (۱۳). در رژیم کتوژنیک، اجسام کتونی جایگزین گلوکز به‌عنوان منبع اصلی سوخت برای مغز می‌شوند (۱۷، ۱۶). کیت اولین کسی بود که اثرات حاد ضد تشنج اجسام کتونی را نشان داد (۱۴). در صرع، مکانیسم اصلی درمانی جایگزینی کتون‌ها به‌عنوان منبع انرژی است (۱۸). متابولیسم اسیدهای چرب متوسط زنجیره به طور عمده باعث تولید سه کتون اصلی، β- هیدروکسی بوتیرات، استواستات و استون می‌شود (که به طور کلی اجسام کتونی نامیده می‌شوند) (۱۹). این کتون‌ها و هر چربی که از متابولیسم کبدی آزاد می‌شود، از طریق سیستم گردش خون به مغز منتقل می‌شوند (در جلوتر به این متابولیسم اشاره می‌شود). مطالعات متعدد درباره رژیم غذایی کتوژنیک در کنترل تشنج در بیماران مبتلا به صرع، نشان داد که ارتباطی بین افزایش اجسام کتونی در پلاسمای خون و کنترل تشنج وجود دارد (۲۱، ۲۰). تحت شرایط رژیم معمولی، اجسام کتونی در پلاسمای خون در غلظت‌های بسیار کم یافت می‌شوند، اما غلظت آنها در شرایط ناشتا (گرسنگی طولانی مدت) به ۹ میلی‌مول بر لیتر افزایش می‌یابد و می‌توانند از طریق انتقال دهنده‌های مونو کربوکسیلات از سد خونی -مغزی عبور کنند (۲۲). تحت شرایط ناشتا (گرسنگی طولانی مدت)، کتون‌ها می‌توانند انرژی لازم برای سلول‌ها را فراهم کنند و به نظر می‌رسد که مکانیسم کلیدی عمل رژیم کتوژنیک برای کنترل حملات تشنج در بیماران مبتلا به صرع مصرف کتون‌ها به جای گلوکز توسط مغز باشد (۱۸،۲۳). در کل، شواهدی مبتنی بر این وجود دارد که کتون‌ها می‌توانند بر کنترل تشنج تأثیر داشته باشند و این کاهش فعالیت تشنجی احتمالاً از طریق متابولیسم غیرمستقیم ایجاد می‌شوند (۱۳). از جمله مکانیسم‌های غیرمستقیم مهار نفوذپذیری غشاء میتوکندری می‌باشد که در اختلال عملکرد میتوکندری و مرگ سلولی نقش دارد و مهار آدنوزین کیناز باعث افزایش سطح آدنوزین و فعال شدن گیرنده‌های مهارکننده آدنوزین A1 می‌شود

[1] Ketogenic diet; KD
[2] Excitatory amino acid transporters; EAATs
[3] Adenosine triphosphate; ATP
[4] Ketone body

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

(۲۴، ۲۵). علاوه بر این احتمالاً کتون‌ها از طریق اپی ژنتیکی می‌توانند بیماری را در بیماران مبتلا به صرع مزمن، با تاثیر بر متابولیسم آدنوزین، تغییر دهد (۲۷، ۲۶). بیماران مبتلا به جهش‌های گلوکز ترنسپورتر (انتقال دهنده‌های گلوکز)[5]، که نقش مهمی در انتقال گلوکز از سیستم گردش خون به داخل سلول‌های مغزی دارد، به خوبی به رژیم‌های کلاژن و MCT کتوژنیک واکنش نشان می‌دهند زیرا کتون‌ها جایگزین گلوکز (منبع انرژی رایج سلول) در نظر گرفته شده‌اند (۲۸).

تاثیرات درمانی رژیم کتوژنیک در بیماری‌های مختلف

اگر چه مکانیزم پایه رژیم کتوژنیک هنوز ناشناخته است اما مکانیسم‌های اساسی این رژیم نیز ممکن است در اختلالات دیگر نیز وجود داشته باشد برای مثال: جلوگیری ازشیوع بیماری آلزایمر، گسترش سرطان و مقاومت انسولین در دیابت نوع۲ (۱۳).

رژیم کتوژنیک و بیماری صرع

مطالعات در مورد درمان صرع نشان می‌دهد که تقریباً ۳۰ درصد از بیماران با استفاده از داروهای ضد صرع نمی‌توانند به بهبودی طولانی مدت از تشنج دست یابند. گزینه‌های درمانی برای این بیماران محدود است و ممکن است شامل جراحی، تحریک عصب واگ و کنترل رژیم غذایی باشد. بیماران صرعی قرن ها است که با رژیم‌های غذایی تغییر یافته یا محدود تحت درمان قرار گرفته‌اند. اولین گزارش از اثرات گرسنگی بر صرع می‌تواند به قرن پنجم باز گردد. بقراط گزارش داد که حملات تشنج در یک مرد پس از خودداری از خوردن تمامی غذا و نوشیدنی‌ها امتحان شده است (۲۹). در سال۲۰۱۳، طبق گزارشات گلپا و ماری که از ۲۶ بیمار که به مدت ۲۰ روز تحت رژیم روزه‌داری قرار گرفته بودند، ۲۰ مورد بهبودی از تشنج را نشان داده بودند که دو نفر از این بیماران بیش از یک سال در تشنج باقی مانده بودند (۴،۲۹). به طور سنتی، درمان بالینی صرع مقاوم در کودکان محدود به داروهای ضد تشنج بوده است، اگر چه در برابر بسیاری از انواع تشنج، شدت، اتیولوژی و سن بیمار مؤثر است (۱۲). کتون درمانی به سرعت در مراکز بزرگ پزشکی گسترش یافت و علی‌رغم ظهور داروهای ضدتشنج جدید[6] (ASDs) به‌عنوان یکی از گزینه‌های نهایی در نظر گرفته شد. به طور خاص، دیفنیل هیدروتئین که در اواخر دهۀ ۱۹۳۰ در دسترس قرار گرفت گزینه بسیار ساده‌تری بود. با این وجود، چند دهۀ بعد در علم پزشکی تغییراتی در رژیم کتوژنیک (شامل تری گلیسرید با زنجیرۀ متوسط یا رژیم غذایی MCT[7]) صورت گرفت که باعث شد رژیم کتوژنیک به‌عنوان یک جایگزین غذایی برای بیماران صرعی در نظر گرفته شود و امروزه نیز جایگزینی برای رژیم غذایی کلاسیک می‌باشد (۱۴، ۳۰، ۳۱). اهداف این رژیم غذایی نشان دادن اثرات متابولیکی گرسنگی طولانی مدت با کاهش غلظت گلوکز خون و افزایش غلظت کتون خون است چون گرسنگی طولانی مدت می‌تواند تعداد حملات را کاهش دهد. در یک رژیم غذایی عادی مغز از گلوکز به‌عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند در مقابل، در شرایط ناشتا (گرسنگی طولانی مدت)کتون‌ها به‌عنوان منبع اصلی انرژی استفاده می‌شوند. در نتیجه، گرسنگی طولانی همراه با تولید کتون، تشنج را کنترل می‌کند (۱۳). به طور کل مطالعات نشان داده‌اند در یک جمعیتی که دارای این عارضه هستند، رژیم غذایی به طور چشمگیری ۵۰ درصد از تشنج‌ها را تقریباً در نیمی از بیماران، و ۹۰ درصد از تشنج‌ها را در یک سوم بیماران کاهش می‌دهند (۱۲).

انواع رژیم کتوژنیک

انواع مختلف رژیم‌های غذایی که در درمان صرع نقش دارند عبارتند از: رژیم غذایی کلاسیک[8] (LCT)، رژیم غذایی تری گلیسرید با زنجیره متوسط (MCT)، رژیم غذایی اصلاح شده اتکینز[9] (MAD) و درمان شاخص گلیسمی‌کم[10] (LGIT) (۳۲). رژیم کلاسیک کتوژنیک دارای نسبت ۴ به ۱ چربی به پروتئین و کربوهیدرات است (۳۳). این کاهش شدید در کربوهیدرات میزان استفاده از گلوکز را کاهش می‌دهد در عوض اسیدهای چرب به جای گلوکز انرژی لازم برای سوخت و ساز سلولی را تولید می‌کنند که این وظیفه را به کمک کبد در تولید اجسام کتونی (بتا هیدروکسی بوتیرات[11] (BHB) و استو استات) انجام می‌دهند (۱۱). طبق تحقیقات نشان داده شده است که اکثر بیماران حداقل ۵۰ درصد کاهش در شدت تشنج خود را بعد از درمان KD به دست آورده‌اند (۱۲). رژیم کتوژنیک با زنجیره متوسط (MCT) از ۲ نوع

جدول ۱- انواع رژیم کتوژنیک (۳۴، ۳۲، ۱۳)

انواع رژیم	تامین انرژی از طریق چربی	ویژگی‌های رژیم	مزایا	عوارض
رژیم کلاسیک (LCT)	۹۰-۸۰ درصد	نسبت ۴ به ۱ از چربی به پروتئین و کربوهیدرات، رژیم بسیار سخت	در کودکان زیر ۲ سال مناسب‌تر است.	هیپوگلیسمی -سنگ‌کلیه -هایپرپورسمی - دیس‌لیپیدمی -اسیدوزمتابولیک -اسهال -استفراغ - پیوست
رژیم با زنجیره متوسط (MCT)	۷۰ درصد	دارای کربوهیدرات و دو نوع چربی	چربی کل کم کربوهیدرات و پروتئین زیاد برای کودکان لذت بخش‌تر است.	ناراحتی شکم -عوارض نفخ
رژیم اصلاح‌شده اکتین (MAD)	۶۵ درصد	نسبت ۱ به ۱ چربی به کربوهیدرات و پروتئین کربوهیدرات بسیار کم	رژیم آسانتری است بیشتر در بزرگسالان استفاده می‌شود چون محدودیت کمتری دارد.	کتوز ادراری عوارض جانبی کمتری نسبت به بقیه رژیم‌ها دارد.
شاخص گلیسمی پایین (LGIT)	۴۵ درصد	کربوهیدرات و پروتئین به نسبت یکسان	محدودیت کربوهیدرات کمتری دارد.	در دراز مدت تاثیر منفی بر متابولیسم کلسیم، افزایش خطر ابتلا به بیماری قلبی -عروقی

[5] GLUT1(Glucose transporter 1)
[6] Anti-seizure drugs; ASDs
[7] Medium-chain triglyceride
[8] Long-chain triglycerides; LCT
[9] Modified Atkins diet; MAD
[10] Low glycemic index treatment; LGIT
[11] β-hydroxybutyrate; BHB

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

چربی تهیه شده است که شامل تری گلیسیریدهایی که حاوی حدود ۶۰ درصد اسید اکتانوئیک (یک اسید چرب هشت کربن) و حدود ۴۰ درصد اسید دکانوئیک (اسید چرب ده کربن) می‌باشند. در مقایسه با رژیم کتوژنیک کلاسیک، تنها حدود ۴۵ درصد از انرژی رژیم غذایی توسط این اسیدهای چرب متوسط زنجیره فراهم می‌شود (دارای یک مولکول کربوهیدرات بزرگ)، سوخت و ساز سریع‌تر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر باعث تولید موثر کتون‌ها می‌شود. رژیم کتوژنیک MCT در سراسرجهان برای درمان صرع مقاوم به دارو در بزرگسالان و به طور عمده در کودکان، استفاده می‌شود (۱۳).

مکانیسم اثر خاصیت ضد تشنجی رژیم کتوژنیک

مشاهدات نشان می‌دهد که رژیم غذایی اغلب در کنترل تشنج‌ها زمانی که درمان دارویی جواب نمی‌دهد موفق عمل می‌کند و تغییرات متابولیک انجام شده توسط رژیم غذایی کتوژنیک بر مکانیسم‌های ضد تشنج، تاثیر می‌گذارد. علاقهٔ متخصصان عصب شناس به تجزیه و تحلیل، و مهندسی معکوس ماهیت این مکانیسم‌ها در حال افزایش است. تحریک‌پذیری عصبی با روش‌های مختلف متابولیسم انرژی همراه است. فرایندهای عملکردی عصبی، تقاضای انرژی قابل توجهی را به وجود می‌آورد و این تقاضا باید با متابولیسم فعال سلولی برآورده شود. این مصرف سریع انرژی باعث افزایش تولید انرژی می‌شود که تصور می‌شود برخی از آن‌ها در محل‌های استفاده از انرژی اتفاق می‌افتد (به‌عنوان مثال مشخص شده است که آنزیم‌های گلیکولیتیک به پمپ‌های غشایی متصل می‌شوند که نشان می‌دهد ATP حاصل از واکنش‌های گلیکولیتیک به سرعت فعالیت پمپ را تقویت می‌کند). تصور می‌شود افزایش فعالیت سلول‌های عصبی باعث افزایش گلیکولیز در آستروسیت‌ها و تأمین لاکتات برای سلول‌های عصبی به‌عنوان منبع سوخت میتوکندری می‌شود. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که برخی از سلول‌های عصبی تخصصی و سلول‌های نوروآندوکرین به صورت ویژه برای تغییرات متابولیک تنظیم ترشح هورمونی، مدیریت انرژی و رفتار تغذیه‌ای تنظیم می‌شوند. با این حال علاوه بر این ارتباط آشکار بین تحریک‌پذیری و متابولیسم بسیاری از نورون‌هایی که عملکرد عمده آن‌ها حساس به متابولیسم نیست نیز، می‌توانند تحریک پذیری‌شان را در پاسخ به متابولیک تغییر دهند (۳۴، ۱۱). اگرچه مکانیسم اثر ضدتشنج KD هنوز کاملاً آشکار نشده است، اما نشان داده شده است که اجسام کتونی تقویت شده و اسیدهای چرب اشباع نشده[12] (PUFAs) نیز ممکن است نقش مهمی در اثر ضدتشنج KD داشته باشند(۳۵).

تری گلیسریدهای متوسط زنجیره (MCTs)

تری گلیسیریدهای رژیمی که به‌عنوان مکمل در رژیم غذایی کتوژنیک (MCT) ارائه می‌شوند، توسط لیپازها در دستگاه گوارش شکسته می‌شوند و استرهای زنجیره متوسط را بر روی استرهای زنجیره طولانی هیدرولیز می کنند. MCTs به اسیدهای چرب متوسط زنجیره‌ای (اسیدهای چرب با ۶ تا ۱۲ اتم کربن) هیدرولیز می‌شوند و سپس به طور مستقیم از طریق دیواره روده جذب می‌شوند و به کبد منتقل می‌شوند، جایی که اسیدهای چرب متوسط زنجیره‌ای (به‌عنوان مثال اسید دکانوئیک و اکتانوئیک اسید) به سرعت توسط اکسیداسیون بتامتابولیزه می‌شوند و باعث تولید سه کتون اصلی، بتا هیدروکسی بوتیرات، استواستات و استون می‌شود (۱۹، ۱۳). اجسام کتونی تولید شده به‌عنوان منبع انرژی جایگزین گلوکز برای سلول‌های مغز (نورون‌ها و آستروسیت‌ها) می‌باشد.

اسیدهای چرب متوسط زنجیره

مصرف یک رژیم غذایی با چربی بالا مثل رژیم کتوژنیک، نه تنها میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب درونزا را افزایش می‌دهد بلکه سبب تغییر در میزان و همچنین نوع PUFA در سیستم گردش خون، کبد و مغز می‌شود، این تغییرات بیشتر ناشی از تولید اسیدهای چرب درونزا و ورود آنها به سیستم گردش خون است، از این رو مقادیر زیاد این لیپیدها جزئی معمول در رژیم کتوژنیک نیستند (۳۶). PUFA دارای خواص محافظتی از نورون‌ها هستند بنابراین، احتمال داده شده است که این گونه‌های لیپیدی ممکن است به اثرات ضدتشنج رژیم کتوژنیک کمک کنند اما این که مصرف PUFA تا چه حدی می‌توانند اثرات ضدتشنج داشته باشند، بحث برانگیز است (۳۷). بیشترین مقدار PUFA که در سرم افزایش می‌یابند شامل: تری‌گلیسرید و فسفولیپید از اسید لینولئیک[13] (LA)، اسید آراشیدونیک[14] (AA) و اسید دوکوزاهگزانوئیک[15] (DHA) هستند. این تغییرات در اسیدهای چرب با کاهش تشنج در بیش از ۲/۳ کودکان همراه بوده است. در کودکان مبتلا به صرع، استفاده از رژیم KD به مدت ۴-۳ هفته منجر به افزایش سطح گردش خون بتاهیدروکسی بوتیرات (BHB)، کورتیزول و اسیدهای چرب آزاد می‌شود (۳۶، ۱۴). به نظر می‌رسد که استفاده از مکمل خوراکی امگا ۳ (۵ گرم) که حاوی اسیدهای چرب اشباع نشده است به مدت ۶ ماه می‌تواند میزان و شدت تشنج را در تعداد کمی از بیماران کاهش دهد (۳۷). شواهد حاکی از آن است که اسیدهای چرب با زنجیره متوسط اثرات مستقیم و متفاوتی در متابولیسم انرژی سلول‌های مغزی دارند (۱۳). اسیدهای چرب با زنجیره متوسط توانایی عبور از سد خونی -مغزی را دارند (۳۹، ۳۸) و باعث رسیدن غلظت اسیدهای چرب مغز به بیش از ۵۰ درصد نسبت به پلاسما می‌شوند (۴۰).

[12] Polyunsaturated fatty acids; PUFAs
[13] Linoleic acid; LA
[14] Arachidonic acid; AA
[15] Docosahexaenoic acid; DHA

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

اکتانوئیک اسید

اسید اکتانوئیک در رژیم غذایی MCT جزو فراوان‌ترین اسیدهای چرب است و در غلظت‌های حدود ۳۱۰ میکرومولار در پلاسمای بیماران مبتلا به صرع یافت می‌شود. اسید اکتانوئیک در میتوکندری آستروسیت‌ها دستخوش بتا اکسیداسیون می‌شوند و کتون‌ها را تولید می‌کنند، اسید اکتانوئیک با تمایل بیشتری (بیش از دکانوئیک اسید) در سلول‌های مغزی اکسیده می‌شود و نقش کلیدی در سوخت و ساز سلول‌های عصبی بدن دارد و منجر به تنظیم متمایزی از غلظت اسید چرب با زنجیره متوسط در مغز می‌شوند (۱۳). مطالعات حیوانی نقش اسید اکتانوئیک را در کنترل تشنج بررسی کرده‌اند (۱۳). برای تشخیص تشنج در یک مدل موش صرعی شده با تحریک ۶ هرتز نشان داده شد که اسید اکتانوئیک به صورت خوراکی (توسط گاواژ معدی) زمانی که غلظت گلوکز خون پایین بوده، آستانه تشنج را به صورت وابسته به گیرنده آدنوزین به طور معنی‌دار افزایش داد (۴۱). همچنین در یک سری از آزمایشات دیگر، با افزایش دوز حاد خوراکی اسید اکتانوئیک، آستانه القاء تشنج‌های میوکلونیک و کلونیک در موش صحرایی افزایش یافته است (۳۹). با این حال، در همان مدل تشنج، در حیواناتی که رژیم غذایی تری‌گلیسیرید حاوی اسید اکتانوئیک دریافت نکرده بودند، وقتی که گلوکز کنترل نمی‌شد این اثر درمانی دیده نمی‌شد (۴۲). در بیماران مبتلا به صرع، میزان اسیداکتانوئیک موجود در رژیم کتوژنیک MCT تأثیر مهاری بر گیرنده‌های AMPA ندارد و احتمالاً بروز اثرات ضدتشنج بیشتر از طریق اثر غیرمستقیم بر گیرنده‌های آدنوزین است (۴۴). با این حال، در مطالعات حیوانی مشتقات اسید اکتانوئیک، مانند اسید ۵- متیل اکتانوییک، کنترل تشنج را در هر دو شرایط آزمایشگاهی و در داخل بدن، توسط مهار گیرندهٔ AMPA فراهم می‌کنند (۴۵-۴۳، ۱۳).

دکانوئیک اسید

اسید دکانوئیک عمدتاً چرخه گلیکولیز را تحریک و لاکتات تولید می‌کند. سلول‌های مغز قادر به استفاده از آن به‌عنوان یک منبع انرژی می‌باشند. اسید دکانوئیک در متابولیسم آستروسیت -نورون می‌تواند حامل لاکتات را تقویت کند از همین رو به‌عنوان منبع اصلی انرژی برای سلول‌های مغزی پیشنهاد شده است، اهمیت این حامل به‌عنوان یک منبع انرژی با چندین شواهد به چالش کشیده شده است که نشان می‌دهد متابولیسم اکسیداتیو گلوکز دست کم گرفته شده است و ATP تولید شده از لاکتات در اکثر مواقع بیش از حد درنظر گرفته شده است (۴۶). تحقیقات در مورد استفاده از MCT در رژیم غذایی کتوژنیک بینش‌های مهم در مورد نقش اسیدهای چرب در کنترل تشنج را فراهم کرده است.

در دو مدل تجربی بیماری صرع که در یکی القای صرع با تزریق پنتیلن تترازول و در دیگری توسط تزریق مایع مغزی -نخاعی مصنوعی فاقد منیزیم صورت گرفت. اسید دکانوئیک توانست در مدت ۳۰ دقیقه فعالیت تشنجی را مهار نماید (۴۳). در حالی که اجسام کتونی (بتا هیدروکسی بوتیرات و استون) قادر به انجام این کار نیستند (۴۳). همچنین اسید دکانوئیک آستانه تشنج را در مدل‌های حیوانی تشنج حاد که با استفاده از دو روش 6Hz stimulation test (یک مدل از تشنج‌های مقاوم در برابر دارو) و maximal electroshock test (یک مدل از تشنج تونیک -کلونیک) ایجاد شد را افزایش داد. اگرچه در مسدود کردن تشنج‌های ناشی از پنتیلن تترازول در مدل زنده موثر نبوده است. این آزمایش‌ها نقش مستقیم اسید دکانوئیک در کنترل تشنج را نشان می دهند (۴۲، ۴۰، ۱۳). تاثیر مهم اسید دکانوئیک در کنترل تشنج این است که اسید دکانوئیک می‌تواند به طور مستقیم و گزینشی گیرنده‌های AMPA را در مدل‌های حیوانی مهار کند (۴۳). این گیرنده‌ها نقش کلیدی در تولید تشنج‌ها دارند و می‌توانند توسط غلظت‌های میکرو مولار اسید دکانوئیک مسدود شوند (۴۳، ۱۳). میانگین غلظت اسید دکانوئیک در خون بیماران مبتلا به صرع که رژیم غذایی کتونی را دریافت می‌کردند حدود ۱۵۷ میکرومولار بوده است در حالی که هیچ اسید دکانوئیکی در خون افرادی که تحت رژیم غذایی کتوژنیک قرار نگرفته‌اند، یافت نشد. در مطالعهٔ دیگری نشان داده شده است که اسید دکانوئیک بعد از مصرف به سرعت و به آسانی از سد خونی -مغزی عبور می‌کند. بنابراین احتمال دارد که در بیماران مبتلا به صرع در رژیم غذایی کتوژنیک MCT، اسید دکانوئیک در مغز به میزان کافی برای کاهش تحریک وجود داشته باشد و در نتیجه باعث کاهش حملات تشنجی شود. به نظر می‌رسد مهار وابسته به اسید دکانوئیک در گیرنده‌های AMPA در حین فعالیت سیناپسی (زمانی که نورون ها دپولاریزه[16] می‌باشند)، رخ می‌دهد و به شکل غیر رقابتی با سایر گیرنده‌های گلوتامات روی می‌دهد. این نوع از مهار وابسته به اسید دکانوئیک شاید ناشی از وجود نوع خاصی از ایزوفرم گیرنده‌های AMPA باشد و پایه قوی ای برای اثربخشی درمانی فراهم کند. مهار مستقیم فعالیت گیرنده AMPA به‌عنوان یک مکانیزم درمانی موثر در تشنج‌های کانونی و تشنجات عمومی تونیک -کلونیک ثابت شده است و Perampanel دارویی ضد صرعی است که به طور مستقیم بر گیرنده‌های AMPA، در جایگاه‌هایی متفاوت از اسید دکانوئیک عمل می‌کند. به همین ترتیب اثرات اسید دکانوئیک دیده شده در مدل‌های حیوانی احتمالاً نتیجه مهار مستقیم گیرنده AMPA است (۴۸، ۴۷، ۱۳).به نظر می‌رسد مکانیسم افزایش عملکرد میتوکندری در سلول‌های مغزی

[16] Depolarization

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

مخصوص اسید دکانوئیک باشد و بعید است توسط اسید اکتانوئیک و دیگر مولفه‌های رژیم کتوژنیک MCT اعمال شود. در مطالعات با استفاده از رده‌های سلولی حیوانی یا انسانی، اسید اکتانوئیک گیرنده PPARγ را فعال نمی‌کند یا باعث افزایش سطح میتوکندری در شرایط آزمایشگاهی نمی‌شود و تری‌گلیسیریدهای حاوی اسید اکتانوئیک عملکرد میتوکندری را در داخل بدن افزایش نمی‌دهند (۴۹). اسید دکانوئیک آنزیم‌های گلیکولیتیک را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد، و این نشان دهنده بخشی از خواص ضد تشنج آن است (۴۲). این مطالعات نشان می‌دهد که در رژیم کتوژنیک MCT، اسید دکانوئیک به جای اسید اکتانوئیک ممکن است نقش مهمی در کنترل تشنج داشته باشد (۱۳). اگر چه این مکانیسم‌های مستقیم و غیرمستقیم که در مدل‌های حیوانی شناسایی شده‌اند هنوز در انسان مورد بررسی قرار نگرفته‌اند و شناسایی آنها ما را بیشتر به سمت اسیدهای چرب به‌عنوان یک مکانیسم درمانی در رژیم کتوژنیک سوق می‌دهد (۱۳).

فاکتورهای رونویسی

PPAR[17] یک خانواده گیرنده‌های هسته‌ای هستند که توسط مشتقات اسیدهای چرب نیتراته و اکسیده فعال می‌شوند همچنین از دیگر فعال‌کننده‌های این گیرنده‌ها اسیدهای چرب به‌ویژه اسیدهای چرب غیراشباع (PUFAs) می‌باشند. خانواده گیرنده‌های PPAR شامل ۳فاکتور رونویسی α ، δ /β و γ می‌باشد (۵۰). این گیرنده‌ها مسئولیت بیان ژن‌های مربوط به متابولیسم انرژی، رشد سلول و تمایز را بر عهده دارند و هر زیر گروه از این گیرنده نتایج بالینی متفاوتی نسبت به بیماری ها ارائه می‌دهد (۵۱). اسیدهای چرب اشباع و غیراشباع (PUFAs) ، به‌ویژه n-3 PUFAs ، با فعال‌سازی گیرنده PPAR ، به‌ویژه PPARγ[18]، نشان می‌دهد می‌توانند منجر به تنظیم مجدد رونوشت‌های انرژی، افزایش ذخایر انرژی و تثبیت عملکرد سیناپسی شود که در نهایت مانع از تحریک‌پذیری بیش از حد نورون‌ها می‌گردد و آستانه تشنج را افزایش می‌دهد همچنین PUFA می‌توانند فعالیت کانال‌های یونی را که باعث هایپرپلاریزاسیون[19] نورون‌ها می‌شوند، تغییر دهند (۳۲). بررسی اثرات رژیم‌های کتوژنیک در بیماران مبتلا به اختلالات میتوکندری نشان می‌دهد این رژیم اثر قابل ملاحظه‌ای در کنترل تشنج دارد. این تاثیرات ممکن است تا حدی ناشی از اثر اسید دکانوئیک بر گیرنده PPARγ باشد، که باعث افزایش فعالیت میتوکندری بوسیله تحریک بیوژنز آن می‌شود. بیوژنز میتوکندری یک چرخه پیچیده است که شامل هماهنگی بین بیان ژن‌های میتوکندری و ژن‌های هسته‌ای، سپس ورود محصولات به اندامک و تداوم گردش این چرخه می‌باشد و افزایش فعالیت کمپلکس (یک جز از زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری است) می‌شود (۵۲). اسید دکانوئیک یک آگونیست PPARγ است که در بیوژنز میتوکندری نورون‌ها نقش دارد (۵۵-۵۳). نتایج مشابهی در مدل زنده نشان داده که عملکرد میتوکندری مغز و ظرفیت سنتز ATP در موش‌هایی که دارای رژیم غذایی حاوی تری گلیسرید هستند، افزایش یافته است. علاوه بر این، یک مطالعه در موش‌های تشنجی اثرات سینرژیک آگونیست های PPARγ را با رژیم کتوژنیک تأیید کرد (۱۳).

عوارض رژیم غذایی کتوژنیک

استفاده از KD در صرع کودکان مقاوم به دارو مزایای زیادی از نظر کنترل و کاهش تعداد تشنج‌ها را به همراه دارد. با این حال، این رژیم درمانی به اندازه رژیم غذایی معمولی ایمن نیست و به طور بالقوه منجر به عوارض جانبی مختلف می‌شود. از طرف دیگر، به نظر می‌رسد KD هیچ تأثیر منفی براخلاق یا طرز رفتار ندارد. تمام این ملاحظات باید در هنگام انتخاب مناسب‌ترین درمان ضد صرع برای کودکان بیمار ارائه شود. شایع‌ترین عوارض جانبی مربوط به مصرف رژیم غذایی کتوژنیک به اختلالات دستگاه گوارش مربوط می‌شود(۴۰/۶ درصد) که شامل: یبوست، استفراغ، اسهال، گرسنگی، درد شکم، ریفلاکس معده و اسهال چرب می‌باشد. عوارض شدید مانند نارسایی تنفسی، پورپورای ترومبوسیتوپنیک[20] و پانکراتیت (التهاب پانکراس) به صورت مکرر اتفاق نمی‌افتد و در بیش از ۰/۵ درصد کودکان تحت درمان مشاهده نشده است (۵۶، ۵۷) .از دیگر عوارض جانبی که در طولانی مدت بروز می‌نماید درگیری سیستم کلیوی می‌باشد که اگر تحت مراقبت قرار نگیرند احتمالا باعث ایجاد سنگ کلیه می‌شود (۵۷). تأثیر طولانی مدت KD در سطح چربی خون شامل افزایش قابل توجه کلسترول پلاسما، چربی خون بالا و کاهش HDL می‌شود (۵۸). در رژیم غذایی KD و به‌ویژه MCT اکثر ریز مغذی‌ها به مقدار ناکافی در بدن تامین می‌شوند. به طور خاص، سطح سلنیوم و منیزیم پلاسما در بیماران تحت رژیم غذایی کتوژنیک کاهش می‌یابد. همچنین کاهش کلسیم و ویتامین D نیز مشاهده شده است (۵۹، ۵۷).

نتیجه‌گیری

با توجه به بررسی مقالاتی که صورت گرفته و در این مقاله ارائه شده است به این نتیجه می‌رسیم که رژیم غذایی کتوژنیک در کنترل و درمان بیماری صرع بخصوص صرع مقاوم به دارو می‌تواند موثر واقع شود و همچنین در کودکان نسبت به بزرگسالان از اثر بخشی بالاتری برخوردار می‌باشد. با توجه به نتایج روشن بدست آمده امیدواریم که متخصصین مغز و اعصاب از این رژیم به‌عنوان یک درمان جایگزین بخصوص در کودکان استفاده نمایند.

[17] Peroxisome proliferator activated receptor
[18] Peroxisome proliferator activated gamma
[19] Hyperpolarization
[20] Thrombocytopenic purpura

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

امیدواریم به یاری خدا در آینده نزدیک زحمات محققین در حوزه علوم و اعصاب با بهبودی کامل بیماران به نتیجه برسد.

منابع

1. Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, Caleo M, Dingledine R, Gorter JA, et al. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. Epilepsia. 2017; 58: 27-38.

2. Agitation B, Anger C, Hostility D, Impulsivity E, Irritability F. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review s. PHARMACOLOGICAL REVIEWS. 2016; 68: 563-602.

3. McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. Journal of neurochemistry. 2012; 121(1): 28-35.

4. Karimzadeh F, Jafarian M, Gharakhani M, Razeghi Jahromi S, Mohamadzadeh E, Khallaghi B, et al. Behavioural and histopathological assessment of the effects of periodic fasting on pentylenetetrazol-induced seizures in rats. Nutritional neuroscience. 2013; 16(4): 147-52.

5. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. Nutrients. 2019; 11(10): 2510.

6. Engel J, Jr. Approaches to refractory epilepsy. Annals of Indian Academy of Neurology. 2014; 17(Suppl 1): S12-7.

7. Lauritzen F, Eid T, Bergersen LH. Monocarboxylate transporters in temporal lobe epilepsy: roles of lactate and ketogenic diet. Brain Structure and Function. 2015; 220(1): 1-12.

8. Neal EG, Cross JH. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association. 2010; 23(2): 113-9.

9. SharifiRazavi A, Tabrizi N, Karimi N, Cheraghmakani H. Effect of Ketogenic Diet in Treatment of Refractory Epilepsy. Clinical Excellence. 2015; 3(2): 85-94.

10.D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. Frontiers in neuroscience. 2019; 13: 5.

11. Sinha SR, Kossoff EH. The ketogenic diet. The neurologist. 2005; 11(3): 161-70.

12. Knowles S, Budney S, Deodhar M, Matthews SA, Simeone KA, Simeone TA. Ketogenic diet regulates the antioxidant catalase via the transcription factor PPARγ2. Epilepsy research. 2018; 147: 71-4.

13. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. The Lancet Neurology. 2018; 17(1): 84-93.

14. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? Neuroscience letters. 2017; 637: 4-10.

15. Shahraki A, Ghahghaei A, Zakeri Z. Glutamate transporters and excitotoxicity in nervous system. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2011; 13(3): 1-15.

16. Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. Trends in neurosciences. 2013; 36(1): 32-40.

17.DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB, Jr. Chronic ketosis and cerebral metabolism. Annals of neurology. 1978; 3(4): 331-37.

18. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. Cell metabolism. 2017; 25(2): 262-84.

19. Schönfeld P, Wojtczak L. Short-and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. Journal of lipid research. 2016; 57(6): 943-54.

20. Likhodii SS, Musa K, Mendonca A, Dell C, Burnham WM, Cunnane SC. Dietary fat, ketosis, and seizure resistance in rats on the ketogenic diet. Epilepsia. 2000; 41(11): 1400-10.

21. Thavendiranathan P, Mendonca A, Dell C, Likhodii SS, Musa K, Iracleous C, et al. The MCT ketogenic diet: effects on animal seizure models. Experimental neurology. 2000; 161(2): 696-703.

22. White H, Venkatesh B. Clinical review: ketones and brain injury. Critical care. 2011; 15(2): 219.

23. Simeone TA, Simeone KA, Rho JM. Ketone Bodies

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

as Anti-Seizure Agents. Neurochemical research. 2017; 42(7): 2011-8.

24. Kim DY, Simeone KA, Simeone TA, Pandya JD, Wilke JC, Ahn Y, et al. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. Annals of neurology. 2015; 78(1): 77-87.

25. Masino SA, Li T, Theofilas P, Sandau US, Ruskin DN, Fredholm BB, et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A(1) receptors. The Journal of clinical investigation. 2011; 121(7): 2679-83.

26. Kobow K, Kaspi A, Harikrishnan K, Kiese K, Ziemann M, Khurana I, et al. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. Acta neuropathologica. 2013; 126(5): 741-56.

27. Lusardi TA, Akula KK, Coffman SQ, Ruskin DN, Masino SA, Boison D. Ketogenic diet prevents epileptogenesis and disease progression in adult mice and rats. Neuropharmacology. 2015; 99: 500-9.

28. Mantis JG, Meidenbauer JJ, Zimick NC, Centeno NA, Seyfried TN. Glucose reduces the anticonvulsant effects of the ketogenic diet in EL mice. Epilepsy research. 2014; 108(7): 1137-44.

29. Cross JH. Dietary therapies--an old idea with a new lease of life. Seizure. 2010; 19(10): 671-4.

30. Huttenlocher P, Wilbourn A, Signore J. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. Neurology. 1971; 21(11): 1097-103.

31. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia. 2009; 50(5): 1109-17.

32. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Nutritional neuroscience. 2019: 1-10.

33. Peterman M. The ketogenic diet in epilepsy. Journal of the American Medical Association. 1925; 84(26): 1979-83.

34. Howarth C, Gleeson P, Attwell D. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012; 32(7): 1222-32.

35. Bough K. Energy metabolism as part of the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. Epilepsia. 2008; 49: 91-3.

36. 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; 60(6): 1026-9.

37. Michael-Titus AT, Priestley JV. Omega-3 fatty acids and traumatic neurological injury: from neuroprotection to neuroplasticity? Trends in neurosciences. 2014; 37(1): 30-8.

38. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. Epilepsia. 2002; 43(1): 103-4.

39. Wlaź P, Socała K, Nieoczym D, Łuszczki JJ, Żarnowska I, Żarnowski T, et al. Anticonvulsant profile of caprylic acid, a main constituent of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet, in mice. Neuropharmacology. 2012; 62(4): 1882-9.

40. Wlaź P, Socała K, Nieoczym D, Żarnowski T, Żarnowska I, Czuczwar SJ, et al. Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2015; 57: 110-6.

41. Socała K, Nieoczym D, Pieróg M, Wlaź P. Role of the adenosine system and glucose restriction in the acute anticonvulsant effect of caprylic acid in the 6 Hz psychomotor seizure test in mice. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2015; 57: 44-51.

42. Tan KN, Carrasco-Pozo C, McDonald TS, Puchowicz M, Borges K. Tridecanoin is anticonvulsant, antioxidant, and improves mitochondrial function. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2017; 37(6): 2035-48.

43. Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, Terschak JA, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. Brain. 2016; 139(2): 431-43.

44. Chang P, Terbach N, Plant N, Chen PE, Walker MC,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]

Williams RS. Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids. Neuropharmacology. 2013; 69: 105-14.

45. Chang P, Zuckermann AM, Williams S, Close AJ, Cano-Jaimez M, McEvoy JP, et al. Seizure control by derivatives of medium chain fatty acids associated with the ketogenic diet show novel branching-point structure for enhanced potency. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2015; 352(1): 43-52.

46. Dienel GA. Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012; 32(7): 1107-38.

47. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Seizure. 2011; 20(5): 359-68.

48. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target: revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy currents. 2011; 11(2): 56-63.

49.Hu XL, Cheng X, Fei J, Xiong ZQ. Neuron-restrictive silencer factor is not required for the antiepileptic effect of the ketogenic diet. Epilepsia. 2011; 52(9): 1609-16.

50. Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. Inflammation Research. 2019; 68(6): 443-58.

51. Cheng HS, Tan WR, Low ZS, Marvalim C, Lee JYH, Tan NS. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(20): 5055.

52. Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, Hargreaves IP, Rutherford T, Donnell MO, et al. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. Journal of neurochemistry. 2014; 129(3): 426-33.

53. Malapaka RR, Khoo S, Zhang J, Choi JH, Zhou XE, Xu Y, et al. Identification and mechanism of 10-carbon fatty acid as modulating ligand of peroxisome proliferator-activated receptors. Journal of Biological Chemistry. 2012; 287(1): 183-95.

54. Miglio G, Rosa AC, Rattazzi L, Collino M, Lombardi G, Fantozzi R. PPARγ stimulation promotes mitochondrial biogenesis and prevents glucose deprivation-induced neuronal cell loss. Neurochemistry international. 2009; 55(7): 496-504.

55. Zuckermann AM, La Ragione RM, Baines DL, Williams RS. Valproic acid protects against haemorrhagic shock-induced signalling changes via PPARγ activation in an in vitro model. British journal of pharmacology. 2015; 172(22): 5306-17.

56. Cai Q-Y, Zhou Z-J, Luo R, Gan J, Li S-P, Mu D-Z, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. World Journal of Pediatrics. 2017; 13(6): 528-36.

57. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. Nutrients. 2020; 12(9): 2645.

58. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. Journal of child neurology. 2008; 23(7): 758-61.

59. Christodoulides S, Neal E, Fitzsimmons G, Chaffe H, Jeanes Y, Aitkenhead H, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. Journal of human nutrition and dietetics. 2012; 25(1): 16-26.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.200]