

4th EUROPEAN GLUT1 CONFERENCE – July 15-16, 2023

Jong M. Rho, MD

“How Does the Diet Work? Ketogenic Dietary Effects and Mechanisms in Brain Metabolism”

ABSTRACT

At the turn of the first century of ketogenic diet (KD) use for medically intractable epilepsy, investigators have uncovered a multiplicity of potential mechanisms that may underlie the clinical effects of this metabolism-based treatment. In the process, there have emerged important insights into the biochemical and metabolic bases of epilepsy, and novel approaches and targets that can be exploited for experimental and clinical therapeutics. Historically, metabolic changes thought to mediate the KD's anti-seizure effects have included – but are not limited to – ketosis, glycolytic restriction, increased purinergic and GABAergic neurotransmission, fatty acid modulation of ion channels, improved cellular and mitochondrial bioenergetics, as well as a reduction in oxidative stress. More recently, it has been shown that the KD and its variants, such as the medium chain triglyceride diet, may induce anti-inflammatory, neuroprotective, epigenetic, and even anti-epileptogenic effects. Finally, the gut microbiome has been linked to enhanced central inhibitory-excitatory balance through changes in the blood metabolome. As dietary treatments have been increasingly shown to evoke a wide array of metabolic, physiologic and hormonal effects, future research will undoubtedly reveal an even more complex mechanistic framework for KD action, but one which should enable the development of improved dietary formulations, or simplified treatments based on the biology of specific biochemical substrates and enzymes, not only for epilepsy but also potentially for a broader range of neurological disorders.

Jong M. Rho, MD

"Wie funktioniert die ketogene Diät? Wirkungen der ketogenen Ernährung und Mechanismen des Gehirnstoffwechsels"

In den letzten 100 Jahren Anwendung ketogener Diäten (KD) bei pharmakoresistenter Epilepsie haben Forscher eine Vielzahl potenzieller Mechanismen aufgedeckt, die den klinischen Effekt dieser stoffwechselbasierten Behandlung zugrunde liegen könnten. Dabei wurden wichtige Einblicke in die biochemischen und metabolischen Grundlagen von Epilepsien gewonnen und neue Ansätze und Angriffspunkte gefunden, die für experimentelle und klinische Therapien genutzt werden können.

Zu den Stoffwechselveränderungen, von denen man annimmt, dass sie durch KD anfallshemmend wirken, gehören u.a. die Ketose, die Einschränkung der Glykolyse, die verstärkte purinerge und GABA-basierte Neurotransmission, die Fettsäuremodulation von Ionenkanälen, die Verbesserung der zellulären und mitochondrialen Bioenergetik, sowie die Verringerung des oxidativen Stresses. In jüngster Zeit hat sich gezeigt, dass die KD und ihre Varianten, wie z. B. die mittelkettige Triglycerid-Diät, entzündungshemmende, neuroprotektive, epigenetische und sogar anti-epileptogene Wirkungen hervorrufen können. Schließlich wurde das Darmmikrobiom durch Veränderungen im Blutmetabolom mit einem verbesserten zentralen Gleichgewicht zwischen Hemmung und Erregung in Verbindung gebracht.

Da diätische Therapien eine Vielzahl an metabolischen, physiologischen und hormonellen Wirkungen hervorrufen, wird die Forschung künftig zweifellos noch komplexere Zusammenhänge aufdecken - aber durch die Erforschung der biologischen Effekte von spezifischen biochemischen Substraten und Enzymen wird zukünftig jedoch die Entwicklung verbesserter oder vereinfachter Diäten nicht nur für Epilepsien, sondern evtl. auch für ein breiteres Spektrum weiterer neurologischer Erkrankungen möglich.

4th CONFERENZA EUROPEA SUL GLUT1 - 15-16 luglio 2023

Jong M. Rho, MD

"Come funziona la dieta? Effetti della dieta chetogenica e meccanismi del metabolismo cerebrale".

ABSTRACT

Al compimento del primo secolo di utilizzo della dieta chetogenica (KD) per l'epilessia intrattabile dal punto di vista medico, i ricercatori hanno scoperto una molteplicità di potenziali meccanismi che possono essere alla base degli effetti clinici di questo trattamento basato sul metabolismo. Nel corso di questo processo, sono emerse importanti intuizioni sulle basi biochimiche e metaboliche dell'epilessia, nonché nuovi approcci e bersagli che possono essere sfruttati per terapie sperimentali e cliniche. Storicamente, i cambiamenti metabolici ritenuti responsabili degli effetti antiepilettici della KD includono - ma non solo - chetosi, restrizione glicolitica, aumento della neurotrasmissione purinergica e GABAergica, modulazione dei canali ionici da parte degli acidi grassi, miglioramento della bioenergetica cellulare e mitocondriale e riduzione dello stress ossidativo. Più recentemente, è stato dimostrato che la KD e le sue varianti, come la dieta a base di trigliceridi a catena media, possono indurre effetti antinfiammatori, neuroprotettivi, epigenetici e persino antiepilettici. Infine, il microbioma intestinale è stato collegato a un maggiore equilibrio inibitorio-eccitatorio centrale attraverso cambiamenti nel metaboloma ematico. Poiché è stato sempre più dimostrato che i trattamenti dietetici evocano un'ampia gamma di effetti metabolici, fisiologici e ormonali, la ricerca futura rivelerà senza dubbio un quadro meccanicistico ancora più complesso per l'azione della KD, ma che dovrebbe consentire lo sviluppo di formulazioni dietetiche migliorate o di trattamenti semplificati basati sulla biologia di specifici substrati ed enzimi biochimici, non solo per l'epilessia ma anche potenzialmente per una più ampia gamma di disturbi neurologici.