

## 生酮飲食在先天性代謝異常的治療角色

洪焜隆<sup>1,2</sup>

**摘要：**生酮飲食是一種高脂肪、中等蛋白質和最少碳水化合物飲食方案，它模仿禁食狀態在體內產生酮體。多年來，生酮飲食已被報導為治療頑固性癲癇的成功飲食療法。此外，通過對其作用機制的最新瞭解，已經報導出它對某些先天性或遺傳性代謝疾病(inherited metabolic disease, IMD) 的治療潛力。首先，生酮飲食是葡萄糖轉運蛋白第 1 型缺乏綜合症候群 (glucose transporter type 1 deficiency syndrome, GLUT1-DS) 和丙酮酸脫氫酶複合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHc) 缺乏症的首選療法，因為它直接改善這兩種疾病的潛在代謝需求。在其他 IMDs 中，主要是中間代謝，如糖原貯積病和粒線體疾病之能量供應，生酮飲食可以改善其臨床症狀和實驗室異常。最後，生酮飲食可有效治療 IMD 所引起之癲癇發作，例如尿素循環障礙和非酮症性高甘氨酸血症等之種種臨床抽搐問題。實用性建議：使用生酮飲食治療先天性代謝疾病的過程中，應定期追蹤病人臨床變化、實驗室數據及相關檢查，以確保治療效果，有個別化的設計及記錄尤佳。

**關鍵詞：**酮體，生酮飲食，遺傳性代謝疾病，葡萄糖轉運蛋白第 1 型缺乏綜合症候群，丙酮酸脫氫酶複合物缺乏症

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:564-71) DOI:10.6320/FJM.202409\_28(5).0008

## 前言

生酮飲食(ketogenic diet)是一種低糖分、適當蛋白質、高脂肪的飲食方法，它主要是模仿禁食狀態由口服食物在體內產生酮體(ketone body)達到治療疾病的效果[1]。其作用機轉在於進行有效控制促進抗氧化過程、促進興奮性和抑制性神經傳導物質的平衡[2]、以及調節發炎性[3]或改變腸道微生物組的組成[4]，為患有神經疾病的病人提供治療。目前已知生酮飲食對癲癇[5]、憂鬱症[6]、偏頭痛[7]、阿茲海默症[8]、帕金森氏症[9]、癌症[10]等可能有潛在的治療效果。本文將針對生酮飲食在先天性或遺傳性代謝疾病或異常的角色[11]，做個簡要的介紹。

## 基本能源代謝

我們人體的基本能源主要來自糖分、蛋白質和脂肪的代謝，這些代謝的過程需要一個完整的新陳代謝網絡[12]，藉由這個網絡可以了解食物在體內

主要的代謝過程，如圖一所示。

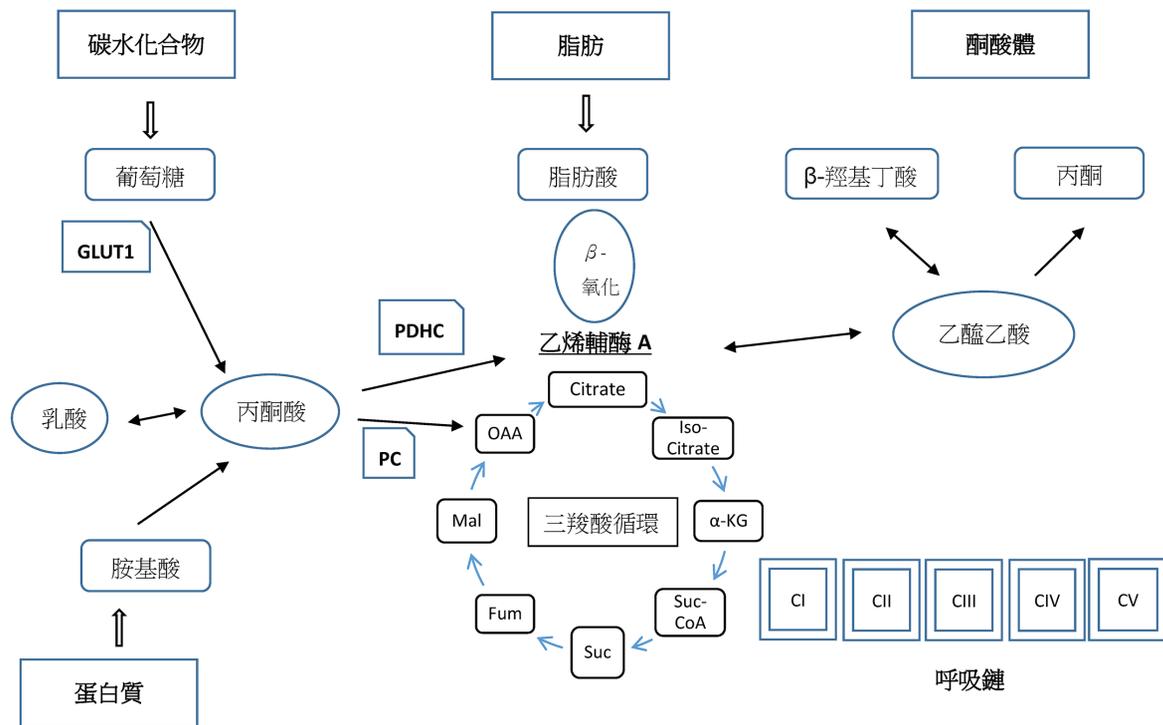
檸檬酸循環(citric acid cycle)亦稱三羧酸循環(tricarboxylic acid cycle; TCA cycle)，是生物體內普遍存在的生化反應步驟，因為在這個循環中主要的中間代謝物是含有 3 個羧基的檸檬酸，因此得名；再者，因為發現者為漢斯克雷伯(Hans Krebs)，所以又稱為克氏循環(Krebs cycle)。

檸檬酸循環是三大營養素：醣類、脂肪及胺基酸等異化代謝重要通路，也是同化代謝的樞紐。檸檬酸循環的兩個主要目的是產生細胞所需能量的腺苷三磷酸(ATP)以及提供細胞合成醣類、脂類、胺基酸等物質的前驅物。醣類經由分解後產生肝醣(glycogen)。肝醣經由醣解作用(glycolysis)轉變為三碳醣的丙酮酸(pyruvate)，丙酮酸在經過丙酮酸去氫酶系氧化生成乙醯輔酶 A(acetyl-CoA)後，與草醯乙酸(oxaloacetate)結合生成檸檬酸，進入檸檬酸循環。隨後，經過一系列反應，兩個碳原子轉化為二氧化碳分子，檸檬酸中的化學能轉化至還原的輔

<sup>1</sup>輔仁大學附設醫院兒童醫學部，<sup>2</sup>輔仁大學醫學系

通訊作者聯絡處：洪焜隆，輔仁大學附設醫院兒童醫學部，新北市泰山區貴子路 69 號。

E-mail: A00123@mail.fju.fju.edu.tw



(Glut1: glucose transporter 1; PDHC: pyruvate dehydrogenase complex; PC: pyruvate carboxylase; α-KG: α-ketoglutarate; Suc-CoA: succinyl CoA; Suc: succinate; Fum: fumarate; OAA: oxaloacetate; CI: complex I; CII: complex II; CIII: complex III; CIV: complex IV, CV: complex V)

檸檬酸循環是三大營養素—醣類、脂肪及胺基酸等代謝重要通路。醣類經由醣解作用轉變為三碳醣的丙酮酸，丙酮酸經過丙酮酸去氫酶氧化生成乙酰輔酶 A，再與草醯乙酸結合生成檸檬酸，進入檸檬酸循環。蛋白質水解產生胺基酸，可轉換成丙酮酸，氧化後生成乙酰輔酶 A，再進入檸檬酸循環。至於脂肪，經由分解後形成脂肪酸，再經 β-氧化形成乙酰輔酶 A，進入檸檬酸循環。檸檬酸循環產生二氧化碳後，經由電子傳遞鏈被氧化成水、產生許多 ATP，提供細胞能源。至於生酮飲食的主要代謝產物乙酰乙酸，可分解為丙酮及 β-羥基丁酸，這些物質被認為是酮體的代表。

圖一：能量代謝路徑

酶中。檸檬酸循環的終產物仍然是草醯乙酸，再經氧化循環轉回乙酰輔酶 A。

蛋白質水解產生胺基酸，可轉換成丙酮酸，氧化後生成乙酰輔酶 A，再進入檸檬酸循環，分解成最終產物二氧化碳，之後在電子傳遞鏈中被氧化，並生成水和 ATP。至於脂肪，經由分解後形成脂肪酸，再經 β-氧化形成乙酰輔酶 A，進入檸檬酸循環，產生 ATP。檸檬酸循環可以代謝醣類、脂質，以及大部分胺基酸，因為這三類物質都能轉換為乙酰輔酶 A，或檸檬酸循環的中間體，從而進入檸檬酸循環之中。

而生酮飲食主要的代謝產物乙酰乙酸 (acetoacetate)，可分解為丙酮 (acetone) 及 β-羥基丁酸 (hydroxybutyrate)，這些物質被認為是生酮體 (ketone body) 的代表，這個過程稱為酮症 (ketosis)。

### 臨床應用

應用生酮飲食治療先天性或遺傳性代謝疾病之基本原理可分為三方面：(一) 生酮取代酵素缺乏步驟以運行生理作用，(二) 作用於遺傳性代謝疾病潛在的代謝異常，(三) 治療遺傳性代謝疾病之臨床症狀，如癲癇等。分述如下：

## 一. 生酮取代酵素缺乏之步驟，運行生理作用，並改善潛在代謝需求

### (一) 葡萄糖轉運蛋白第 1 型缺乏症候群(glucose transporter type 1 deficiency syndrome, GluT1-DS)

1991 年 DeVivo 等人首次描述此症[13]，發表於 NEJM，題目為“Defective glucose transport across the BBB as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay”，雖然只有 2 例報告，但詳述跨血腦屏障的葡萄糖轉運缺陷是持續性低血糖、癲癇發作和發育遲緩的原因，引起很大迴響，也展開治療此症之契機。從那年起，數百例 GluT1-DS 個案在極短時間被報告出來。

到了 1998 年該團隊證實 GluT1-DS 是一種遺傳同質性疾病，而 SCL2A1 突變是導致這種情況的主要遺傳原因(>80%)[14]。其中基因缺失(deletion)、截斷(truncation)、移碼突變(frameshift)或剪接位點突變(splice site mutation)會導致較嚴重的表型。在較輕的病例中，如早發性失神(EOAE)及肌陣攣性失張力性癲癇發作，Doose 症候群(myoclonic atonic epilepsy, MAE)病人，則主要問題為錯義突變(missense mutation)。

2007 年 Klepper 和 Leiendecker 等人歸納出癲癇、運動障礙和認知障礙是該疾病主要臨床標誌[14]。分述如下：(1)癲癇，尤其頑固性癲癇發作，是 GluT1-DS 的首發徵兆。大部分為「全身性癲癇發作」，包括 4 歲以前的早發性失神及肌陣攣性失張力性癲癇發作，癲癇是此症在嬰幼兒的主要臨床表現，到了兒童後期、青春期、成年期會趨於緩和。(2)運動障礙，嚴重程度從輕度到重度不等。常見的有「陣發性眼頭運動」、「陣發性運動誘發的運動障礙(paroxysmal exercise-induced dyskinesia, PED)及「伴有複雜神經系統症狀的陣發性事件」等，這些症狀可為持續性或陣發性，餐前較易發生，可通過進餐緩解期症狀。

2007 年 De Vivo 團隊又發現陣發性眼頭運動是嬰兒時期出現的早期症狀[16]，可提醒臨床醫師早期診斷此症。2020 年國際 GluT1-DS 研究團隊制定了最新的診治共識[17]，包括：(1)早期的診斷可經由特有的臨床特徵、低腦脊髓液葡萄糖和致病性 SLC2A1 變異來證實；(2)生酮飲食療法(KDT)仍然是標準選擇。飲食治療可以在幾天內，達到無癲癇

發作及腦電圖正常化，並可能在正確診斷出來之前，停止抗癲癇藥物；(3)所有臨床表型都將受益於對整個生命週期中，對 GluT1-DS 自然病程的理解，以及早期診斷和及時治療；(4)該國際共識聲明應有助於及時診斷，並指導整個生命週期中 GluT1-DS 的最佳治療標準。

總而言之，典型的情況是嬰兒期開始出現難治性癲癇發作、發育遲緩、後天性小頭畸形、肌張力減退，以及共濟失調、痙攣和肌張力障礙組成的運動障礙。使用生酮飲食或改良式阿特金斯飲食治療可快速控制癲癇發作，應儘早開始治療，以提供最佳效果。

### (二) 丙酮酸去氫酶複合體缺乏症 [pyruvate dehydrogenase complex (PDHc; PDC) deficiency]

PDH 複合體是由 3 種酶和 5 種輔酶組成的。這 3 種酶是：丙酮酸去氫酶(pyruvate dehydrogenase)、二氫硫辛醯轉乙醯基酶(dihydrolipoyl transacetylase)及二氫硫辛醯胺脫氫酶(dihydrolipoyl dehydrogenase)，而 5 種輔酶為：硫胺 thiamine(vitamin B<sub>1</sub>)、黃素腺嘌呤二核苷酸 FAD(vitamin B<sub>2</sub>)、菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸 NAD(vitamin B<sub>3</sub>)、輔酶 A (vitamin B<sub>5</sub>)、以及硫辛醯(lipoic acid)。

PDHc 是一種多酶複合物，可催化不可逆的丙酮酸轉化為乙醯輔酶 A，PDHc 缺乏影響到葡萄糖的有氧能量供應。因此，生酮飲食成為 PDHc 缺乏症的首選治療方法。酮症可改善臨床狀況及乳酸和丙酮酸之濃度。儘管繞過缺乏酶複合物的處理並非理想的做法，早期給予生酮飲食對某些病人可能會有所幫助[18]。

一項針對 371 例 PDHc 缺乏症的回顧研究，顯示臨床表徵包括出生後第 1 年出現神經和神經肌肉變性、神經影像學顯示結構性病變、乳酸性酸中毒、和血中乳酸/丙酮酸比值 $\leq 20$ 等。結論是死亡病人比活存者常更年輕，臨床表現更早，血乳酸值更高，殘餘酶活性更低[19]。在這些病人中，繞過了 PDHc 作用的醣分解過程，乙醯輔酶 A 由脂肪轉化而來。酮分解可改善其臨床症狀。

## 二. 作用於先天性代謝疾病潛在的代謝異常

### (一) 葡萄糖儲積症(glycogen storage disease, GSD)

在 GSD 中，肝醣儲存在各個器官中導致器官

功能長期受損，主要是心肌病變、肌肉病變或肝病等。酶缺乏會導致短期代謝後果，例如在禁食期間無法供應葡萄糖並隨後出現低血糖。過去文獻已提到生酮飲食對第 1、3、5、7 型葡萄糖儲積症都會有幫助[20]。對於大多數 GSD，持續供應碳水化合物並避免禁食是治療最佳選擇。

### (二) 粒線體疾病(mitochondrial disease)

粒線體被喻為「細胞的發電機」，是細胞產生能量(ATP)的地方，負責許多重要的生化反應，當它生病時就無法釋出足夠能量。粒線體能量供應障礙可以表現在任何器官、出現在任何年齡，而大腦、肌肉等能量需求較高的組織特別受影響。許多先天性代謝異常會導致粒線體能量供應紊亂，包括粒線體 DNA 缺損症候群、粒線體聚合酶  $\gamma$  疾病、粒線體轉錄轉譯異常、粒線體呼吸鏈異常等[21]。

其中代表性疾病為「粒線體腦肌肉病變合併乳酸血症及類中風症候群(MELAS)」，其常見基因突變為 m.3243A>G。MELAS 症常發生抽搐和頭痛，但不一定是最初發的症狀，腦部 MRI 影像的類中風變化可作為 MELAS 症診斷的主要依據，在治療上 MELAS 症病患的癲癇性抽搐，常不易控制而反覆發作，使用生酮飲食療法(KDT)可減少新的中風樣病變，因 KDT 的代謝模型可改善呼吸鏈複合體的功能。

### 三. 治療遺傳性代謝疾病之臨床症狀

治療遺傳性代謝疾病之臨床症狀以控制癲癇為主，包括：

#### (一) 尿素循環障礙(urea cycle disorder)

人體攝取蛋白質和氨基酸經由代謝後，產生有毒的血氨需藉由肝臟會進行尿素循環(urea cycle)反應，把血氨轉換成較無毒性的尿素，透過尿液排除到體外。尿素循環中，共有 5 種催化酶、2 個胺基酸轉運蛋白及 1 個輔因子生成酶一同參與反應，任何酶/轉運蛋白的生成，皆有其相對基因控制著。當基因發生缺陷，使得關鍵性酶或轉運蛋白失效，會造成血氨升高，導致先天性尿素循環障礙疾病。使用 KDT 配合蛋白質的管控，可讓某些病人的癲癇得到改善[22]。

#### (二) 非酮性高甘胺酸血症(non-ketotic hyperglycinemia, NKH)

非酮性高甘胺酸血症(NKH)歸類於甘胺酸腦病變(glycine encephalopathy)，是一種罕見的遺傳性、先天性代謝異常。乃因體內甘胺酸(glycine)無法透過甘胺酸分裂系統(glycine cleavage system, GCS)代謝甘胺酸，造成高濃度的甘胺酸堆積於全身器官，尤其是腦部甘胺酸的堆積，對病人的傷害最大。依據疾病嚴重程度，NKH 可以分為兩型，嚴重型 NKH(severe NKH)及緩和型 NKH(attenuated NKH)。嚴重型 NKH(約為 85%)，嬰兒一出生就會發病，臨床表徵為低肌肉張力，極度嗜睡、昏迷、呼吸暫停甚至需要呼吸器幫忙。

緩和型 NKH(約佔 15%)，寶寶發病多在 3 個月大以後或更晚，臨床表現為低肌肉張力、餵食困難、抽搐、嗜睡等症狀。存活下來的 NKH 病人幾乎都會有發育及發展遲緩的現象。診斷方面，基因病變是確認診斷的重要根據。它屬於體染色體隱性遺傳，父母應為無症狀的帶因者。治療方面，主要是朝向降低血液內甘氨酸的濃度，使用 NMDA 受體拮抗劑，以及症狀治療等。若加上生酮飲食，可降低癲癇一半以上的機率[23]。

## 禁忌

生酮飲食是透過食用高成份的脂肪，來達到治療的目的，所以如果本身脂肪代謝有問題的一些先天性代謝異常病人是絕對不能使用的，譬如：原發性肉鹼(carnitine)缺乏症、肉鹼棕櫚轉移酶(carnitine palmitoyltransferase, CPT)缺乏症、肉鹼轉位酶(carnitine translocase)缺乏症、脂肪酸  $\beta$ -氧化代謝缺陷等，另外丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase)缺乏症、紫質症(porphyrin)等亦是禁忌，如表一所示。相對禁忌症為可能會增加風險的情況，如：生長遲緩、腎結石、嚴重血脂異常、肝病、胃食道逆流、心肌病、代謝性酸中毒和胰臟炎等[24]。

## 副作用

生酮飲食常見的副作用是便秘或腹瀉，約有 30%的病患類似問題。這分別是因為限制液體攝取或油脂吸收不良所造成。早期的生酮飲食要限制液體攝取，這提高了便秘及腎結石的風險，因此

表一：生酮飲食治療的絕對禁忌

---

原發性肉鹼缺乏症(primary carnitine deficiency)
肉鹼棕櫚酰基轉移酶缺乏症(carnitine palmitoyltransferase (CPT) deficiency)
肉鹼轉位酶缺乏症(carnitine translocase deficiency)
β 氧化缺陷(β-oxidation defects)
中鏈酰基輔酶 A 去氫酶缺乏症(medium-chain acyl dehydrogenase deficiency, MCAD)
長鏈酰基輔酶 A 去氫酶缺乏症(long-chain acyl dehydrogenase deficiency, LCAD)
短鏈酰基輔酶 A 去氫酶缺乏症(short-chain acyl dehydrogenase deficiency, SCAD)
長鏈 3-羥酰輔酶 A 缺乏症(long-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency)
中鏈 3-羥酰輔酶 A 缺乏症(medium-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency)
丙酮酸羧化酶缺乏症(pyruvate carboxylase deficiency)
紫質症(porphyrria)

---

資料來源：參考文獻[24]

現在已不再限制液體攝取了。而生酮飲食配合大量蔬菜一起進食，可避免便秘和營養不全的問題。

當身體轉向消耗脂肪當能量來源時，分解體脂過程中產生的酮體釋放至血液中，容易產生噁心、嘔吐、脫水、厭食等副作用。而產生酮體的過程需要肝臟代謝，肝臟機能不佳的人有肝臟問題疑慮。高比例脂肪，對於已經有膽固醇過高問題者，可能增升膽結石、心血管疾病的機率。

另外，生酮飲食治療糖尿病的病人也有風險，酮體代謝也是要靠胰島素進行調控，糖代謝病人也可能出現酮代謝問題，可能導致「酮酸中毒」。每個糖尿病者的嚴重程度、體質不盡相同，生酮飲食不一定適用所有人，最好要有醫師評估後嘗試進行。

### 生酮飲食要治療多久？

- 一. 對葡萄糖代謝關鍵酵素缺乏的病人，如 Glut1-DS 及 PDC 缺乏症候群的人是要終身使用的，因為他們需要靠酮體來補充需要的能源，避免能源匱乏。
- 二. 對於中間代謝有問題的病人盡量能夠使用越久越好，以保持及其正常的生理功能。
- 三. 對一些先天性代謝疾病的病人出現難以控制的癲癇症狀，如嬰兒點頭痙攣、卓飛氏症、結節硬化症、雷特氏症等，生酮飲食可以控制其癲癇症狀者也是越久越好，一般的建議是至少維持 2 年以上，以確保在生命的早期，不會因為厲害或頑固性癲癇，造成腦部的永久傷

害導致癲癇腦病變。

### 生酮飲食治療之啟動及追蹤

初步要使用生酮飲食的代謝性異常病人，有以下的建議：

- 一. 血液的檢查包括血相、肝腎功能、CRP、CPK、電解質、糖分、血脂肪如膽固醇及三酸甘油酯、尿酸、血液氣體分析、乳酸、血氨、氨基酸分析，酮體、肉鹼等。
- 二. 尿液檢查包括尿液鈣、磷、肌酸及有機酸等。
- 三. 其他方面的檢查，包括心電圖、腦波、腦部超音波、腹部超音波等。

在長期使用生酮飲食的小孩，應顧及其生長與發育，因此：

- 一. 要補充一些綜合維他命、礦物質、鈣及維生素 D。
- 二. 在這個追蹤門診檢查的時候，應該要進行一些例行的追蹤項目，如營養狀態(營養師指導)、藥物的使用，以及一些實驗室的檢驗，包括血相、電解質(鈣、磷、鎂)，肝腎功能，血脂肪成分分析、肉鹼及血中的酮體等。小便方面檢查包括尿中的鈣、肌酸等。
- 三. 其他腎臟超音波、骨齡、腦波等之追蹤。

### 結論

醫界目前的建議是生酮飲食應被視為一種治

療方式，尤其對於先天性代謝異常病人，需在醫師、營養師指導及病患、家長配合下進行。目前已知生酮飲食是葡萄糖轉運蛋白第 1 型缺乏綜合症候群 (GluT1-DS) 和丙酮酸脫氫酶複合物(PDC)缺乏症的首選療法，因為它直接提供這兩種疾病的潛在代謝需求。

在其他先天性代謝疾病中，主要是中間代謝，如糖原貯積病和粒線體疾病之能量供應，生酮飲食可以改善其臨床症狀和實驗室異常。最後，生酮飲食可有效治療先天性代謝疾病所引起之癲癇發作，例如尿素循環障礙和非酮症性高甘氨酸血症等種種臨床抽搐問題。

在使用生酮飲食治療先天性代謝疾病的過程中，應定期追蹤病人臨床變化、實驗室數據及相關檢查，以確保治療效果，最好有個別化的設計及記錄才能永保健康。

## 聲明

本文章之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參考文獻

- Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: One decade later. *Pediatrics* 2007;119:535-43.
- Dahlin M, Elfving Å, Ungerstedt U, et al. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 64:115-25.
- Yang X, Cheng B. Neuroprotective and anti-inflammatory activities of ketogenic diet on MPTP-induced neurotoxicity. *J Mol Neurosci* 2010;42:145-53.
- Attaye I, van Oppenraaij S, Warmbrunn MV, et al. The role of the gut microbiota on the beneficial effects of ketogenic diets. *Nutrients* 2021;14:191.
- Freeman J, Kossoff E. Ketosis and the ketogenic diet, 2010: Advances in treating epilepsy and other disorders. *Adv Pediatr* 2010;57:315-29.
- Włodarczyk A, Cubała WJ, Stawicki M. Ketogenic diet for depression: A potential dietary regimen to maintain euthymia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 109:110257.
- Valente M, Garbo R, Filippi F, et al. Migraine prevention through ketogenic diet: More than body mass composition changes. *J Clin Med* 2022;11:4946.
- Tabaie EA, Reddy AJ, Brahmabhatt H. A narrative review on the effects of a ketogenic diet on patients with Alzheimer's disease. *AIMS Public Health* 2022;9:185-93.
- Grammatikopoulou MG, Tousinas G, Balodimou C, et al. Ketogenic therapy for Parkinson's disease: A systematic review and synthesis without meta-analysis of animal and human trials. *Maturitas* 2022;163:46-61.
- Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab* 2020;33:102-21.
- Scholl-Bürgi S, Höller A, Pichler K, et al. Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *J Inher Metab Dis* 2015; 38:765-73.
- Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, et al. Ketogenic diet for mitochondrial disease: A systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:295.
- De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325:703-9.
- Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998;18:188-91.
- Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. *Dev Med Child Neurol*

- 2007;49:707-16.
16. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, et al. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology* 2017;88:1666-73.
  17. Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 deficiency syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020;5:354-65.
  18. Prasad C, Rupar T, Prasad AN. Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy. *Brain Dev* 2011;33:856-65.
  19. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:34-43.
  20. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with D, L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res* 70:638-41.
  21. Munnich A, Rötig A, Chretien D, et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inher Metab Dis* 1996;19:521-7.
  22. Peuscher R, Dijsselhof ME, Abeling NG, et al. The ketogenic diet is well tolerated and can be effective in patients with argininosuccinate lyase deficiency and refractory epilepsy. *JIMD Rep* 2011;5:127-30.
  23. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol* 16:509-13.
  24. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50:304-17.

# Therapeutic Role of Ketogenic Diet in Congenital Metabolic Disorders

Kun-Long Hung<sup>1,2</sup>

**Abstract:** Ketogenic diet (KD) is a high fat, moderate protein, and minimal carbohydrate diet regimen that mimics the fasting state to produce ketone bodies in the body. Ketogenic diet therapy (KDT) has been reported as a successful dietary therapy for the treatment of intractable epilepsy for many years. Besides, its therapeutic potential for some congenital or inherited metabolic diseases (IMDs) has been proposed through recent advances of understanding of its action mechanisms. KDT is the therapy of choice for glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1-DS) and pyruvate dehydrogenase complex (PDHc) deficiency as it directly targets the underlying metabolic needs of these two diseases. In other IMDs, mainly of intermediary metabolism such as glycogen storage diseases and disorders of mitochondrial energy supply, KDs may ameliorate clinical symptoms and laboratory abnormalities. KDs have been effective to treat symptoms such as seizures in IMD, e.g. in urea cycle disorders and non-ketotic hyperglycinemia. A practical recommendation for patients with IMD treated with KDs is to have closed individualized records of clinical features, laboratory data, and related testing to ensure the therapeutic effect.

**Key Words:** ketone body, ketogenic diet, inherited metabolic disease, glucose transporter type 1 deficiency syndrome, pyruvate dehydrogenase complex deficiency

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:564-71) DOI:10.6320/FJM.202409\_28(5).0008

---

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Fu-Jen Catholic University Hospital; <sup>2</sup>School of Medicine, Fu-Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwan

Address Correspondence to: Kun-Long Hung, Department of Pediatrics, Fu-Jen Catholic University Hospital, No. 69, Guizi Rd., Taishan District, New Taipei City, Taiwan. E-mail: A00123@mail.fju.fju.edu.tw