

Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Ketebalan dan Elastisitas Arteri Karotis pada Pasien Epilepsi: A Systematic Review

Effects of Ketogenic Diet on the Thickness and Elasticity of the Carotid Artery in Patients with Epilepsy: A Systematic Review

Ferdiansyah Sultan Ayasmita R¹, Kezia Eirene Simanjuntak¹, Amalia Citra Octavia¹, Arya Satya Rajanagara¹, Dhika Jannatal Ma'wa¹, Ega Rischella¹, Budi Utomo*²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Departemen Ilmu Kedokteran Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Received: 18-07-2021

Accepted: 27-09-2021

Published online: 18-03-2022

*Correspondent:

Budi Utomo

budiutomo@fk.unair.ac.id

doi DOI:

10.20473/amnt.v6i1.2022.112-121

Available online at:

<https://e-journal.unair.ac.id/AMNT>

Keywords:

Diet Ketogenik, Diet Rendah Karbohidrat, Diet Tinggi Lemak, Elastisitas, Ketebalan Arteri Karotis, Pasien Epilepsi

ABSTRAK

Latar Belakang: Diet ketogenik merupakan diet tinggi lemak, rendah karbohidrat, dan cukup protein. Diet ini sudah lama digunakan sebagai terapi pada pasien epilepsi refrakter, namun belum banyak studi mengenai efek jangka panjang diet ini.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis penderita epilepsi.

Ulasan: Pencarian literatur dilakukan melalui *search engine* berupa *Pubmed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*. Empat artikel penelitian memenuhi kriteria inklusi, kemudian dilakukan tinjauan sistematis menggunakan diagram alir PRISMA dan JBI *critical appraisal*. Keempat penelitian terpilih melibatkan pasien epilepsi refrakter dari kelompok usia anak dan dewasa muda (13 bulan - 31 tahun) yang diintervensi dengan pemberian terapi diet ketogenik selama minimal 6 bulan. Elastisitas arteri karotis menurun secara signifikan pada pemberian diet ketogenik selama 12 bulan ($p < 0,001$). Namun, penurunan elastisitas arteri karotis tidak diikuti dengan adanya perubahan yang signifikan pada ketebalan dinding arteri karotis, yang dinilai menggunakan *carotid intima media thickness* (CIMT). Sebagian besar studi menemukan adanya peningkatan risiko kardiovaskular oleh karena adanya peningkatan profil lipid dan kekakuan arteri karotis.

Kesimpulan: Secara kesimpulan, diet ketogenik mempengaruhi elastisitas arteri karotis tanpa mengubah ketebalannya. Diet ketogenik juga meningkatkan kadar lipid secara *reversible* dan diduga dapat meningkatkan risiko kardiovaskular pada pasien epilepsi refrakter.

ABSTRACT

Background: Ketogenic diet is a high lipid, low carbohydrate, and adequate protein diet. It has long been used as a therapy in refractory epilepsy patients, but very little is known about the long-term effects.

Objectives: This study was conducted to analyze the effect of a ketogenic diet on carotid artery thickness and elasticity in patients with epilepsy.

Discussion: Literature searches were conducted through search engines such as PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, resulting in four studies that were eligible for inclusion and have passed the selection process based on PRISMA flowchart and JBI critical appraisal. These studies involved patients with refractory epilepsy (13 months to 31 years old), who were given ketogenic diet therapy for at least 6 months. Carotid artery elasticity decreased significantly on the ketogenic diet given for 12 months ($p < 0.001$). However, it was not accompanied by a significant change in wall thickness, which was assessed through carotid intima-media thickness (CIMT). Most studies found an increased cardiovascular risk due to an increase in lipid profile and carotid artery stiffness.

Conclusions: In conclusion, the ketogenic diet affects the carotid artery elasticity without changing the thickness, also increases lipid levels reversibly, and is thought to increase cardiovascular risk in patients with refractory epilepsy.

Keywords: Ketogenic Diet, Low Carbohydrate Diet, High-Fat Diet, Carotid Artery Thickness and Elasticity, Epileptic Patients

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan kelainan otak yang ditandai dengan adanya dua bangkitan kejang tanpa provokasi atau refleks yang berselang lebih dari 24 jam, atau satu bangkitan kejang tanpa provokasi atau refleks dengan kemungkinan bangkitan berulang¹. Sebanyak sepertiga penderita epilepsi refrakter terhadap pengobatan antiepilepsi². Epilepsi dikatakan refrakter bila penderita telah mengonsumsi dua atau lebih jenis obat antiepilepsi secara teratur dan adekuat selama 18 bulan, namun tidak menunjukkan penurunan frekuensi dan durasi kejang³. Diet ketogenik sudah dikenal sejak lama sebagai terapi non-farmakologi epilepsi refrakter⁴. Diet ketogenik diketahui dapat menimbulkan berbagai macam efek samping, baik jangka pendek hingga jangka panjang.

Diet ketogenik adalah diet tinggi lemak, rendah karbohidrat, dan cukup protein⁵. Jenis diet ketogenik yang sering digunakan dalam terapi epilepsi adalah diet ketogenik klasik, *Modified Atkins Diet (MAD)*, *Low Glycemic Index Treatment (LGIT)*, dan *Medium Chain Triglyceride (MCT)*. Diet ketogenik klasik tersusun atas 55-60% lemak, 30-35% protein, dan 5-10% karbohidrat, serta diiringi dengan pembatasan kalori dan cairan. MAD merupakan modifikasi dari diet ketogenik klasik dimana perhitungan ketat makanan (selain karbohidrat) tidak ada, dan cairan maupun kalori tidak dibatasi, sehingga pasien dapat mengonsumsi lebih banyak jenis makanan. LGIT memungkinkan pasien untuk mengonsumsi lebih banyak karbohidrat dengan indeks glikemik rendah dibandingkan diet ketogenik klasik. MCT merupakan suplemen makanan yang mengandung *Medium Chain Triglyceride* yang dapat menghasilkan *ketone bodies* lebih mudah, sehingga pasien lebih leluasa mengonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat dan protein⁶. Jenis-jenis diet ketogenik ini dapat digunakan sebagai alternatif terapi bagi penderita epilepsi refrakter non-bedah segala usia. Pemberian diet ketogenik harus mempertimbangkan aspek individual dan kenyamanan penderita⁴.

Efek antiepilepsi diet ketogenik dikaitkan dengan kadar glukosa darah yang rendah. Glukosa diperlukan otak untuk menghasilkan energi yang kemudian digunakan untuk bangkitan kejang pada penderita epilepsi. Diet ketogenik membuat kadar glukosa darah menjadi rendah, sehingga otak terpaksa menggunakan badan keton sebagai sumber energi. Badan keton, terutama asetoasetat, memiliki efek antiepilepsi berspektrum luas. Hal ini dikaitkan oleh adanya hubungan badan keton dengan pelepasan neurotransmitter, dan kanal kalium sensitif ATP. Badan keton merangsang produksi neurotransmitter *gamma aminobutyric acid (GABA)* yang memiliki efek inhibisi neuron di otak, dan menghambat transportasi glutamat secara langsung. Badan keton diketahui dapat mengurangi sitokin-sitokin proinflamasi, seperti IL-1 β , yang berperan dalam patofisiologi epilepsi. Selain efek antiepilepsi, badan keton juga dapat menurunkan kerentanan kejang^{4,7}. Belum diketahui secara pasti, keberhasilan terapi diet ketogenik disebabkan oleh satu atau beberapa mekanisme.

Dikarenakan diet ketogenik bukan merupakan diet fisiologis, diet ketogenik dapat menimbulkan

berbagai macam efek samping. Efek samping yang paling sering ditemukan adalah gangguan pencernaan seperti konstipasi, diare, muntah, dan sakit perut, serta penurunan berat badan. Diet ketogenik dapat meningkatkan kadar LDL, trigliserida, dan/ atau kolesterol. Kondisi hiperkolesterolemia (kolesterol, dan LDL tinggi), dapat meningkatkan risiko pembentukan aterosklerosis. Kadar trigliserida yang tinggi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular⁸. Hal ini menunjukkan kemungkinan hubungan antara lama penggunaan diet ketogenik dan kejadian penyakit kardiovaskular di masa depan pada penderita epilepsi refrakter sangat beralasan.

Carotid intima media thickness (CIMT) atau ketebalan arteri karotis digunakan sebagai parameter pembentukan aterosklerosis. CIMT diukur untuk memprediksi penyakit kardiovaskular. Dengan menggunakan ultrasonografi, CIMT dihitung dari jarak antara kedua bayangan garis yang mewakili *luminal-intimal*, dan *medial-adventitial*. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara ketebalan arteri karotis dan kejadian penyakit kardiovaskular di masa depan. Kuoppio, dalam studinya, menyatakan adanya peningkatan risiko infark miokard akut sebesar 11% setiap peningkatan ketebalan arteri karotis sebesar 0,1 mm⁹.

Mengingat besarnya pengaruh epilepsi terhadap penurunan kualitas hidup penderitanya, terapi non-farmakologi diet ketogenik menjadi sangat penting. Adanya kemungkinan peningkatan lipoprotein aterogenik dari diet yang tinggi lemak menimbulkan kekhawatiran mengenai efek diet ketogenik terhadap risiko kardiovaskular penderitanya. Beberapa peneliti telah melakukan studi tentang hubungan diet ketogenik terhadap perubahan struktur pembuluh darah melalui parameter yang dinilai dapat memprediksi terjadinya aterosklerosis subklinis dan risiko kardiovaskular, yaitu *carotid intima media thickness* dan elastisitas arteri karotis^{5,10-12}. Beberapa peneliti menemukan adanya perubahan pada elastisitas arteri karotis. Akan tetapi, beberapa peneliti lainnya menyatakan tidak ada hubungan yang signifikan antara diet ketogenik dengan struktur pembuluh darah, baik itu terhadap *carotid intima media thickness (CIMT)* maupun elastisitas arteri karotis⁵. Oleh karena itu, *systematic review* ini disusun untuk melihat bagaimanakah hubungan antara diet ketogenik dengan CIMT dan elastisitas dari arteri karotis.

METODE

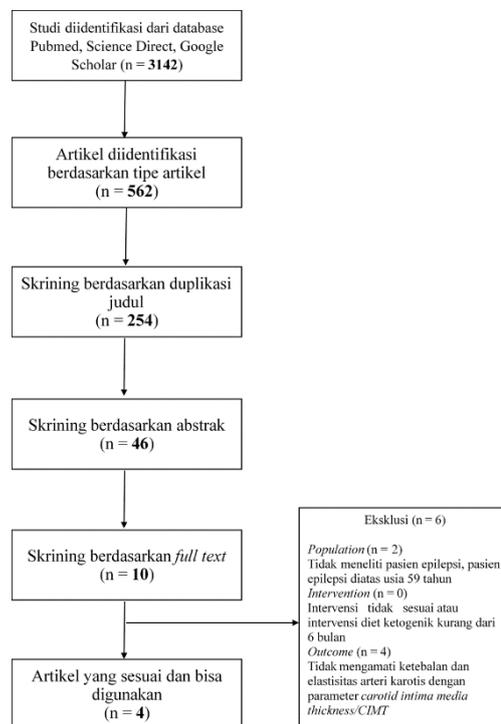
Studi relevan terhadap topik *systematic review* dicari menggunakan *keyword* dan *boolean operator* sesuai dengan *Medical Subject Heading (MeSH)*. *Keyword* yang digunakan dalam pencarian studi relevan pada *systematic review* ini meliputi: *ketogenic diet, low carbohydrate diet, high fat diet, epilepsy, CIMT, carotid artery thickness, vascular structure, arterial morphology, carotid artery, carotid artery elasticity*, dan *carotid intima media thickness*. Seluruh kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel terkait topik *systematic review* ini dirangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Kata kunci *systematic review* pengaruh diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis pada pasien epilepsi

Ketogenic diet	Epilepsy	CIMT
OR		OR
Low carbohydrate diet		Carotid artery thickness
OR		OR
High fat diet		Vascular structure
		OR
		Arterial morphology
		OR
		Carotid artery
		OR
		Carotid artery elasticity
		OR
		Carotid intima media thickness

Proses pencarian literatur dalam *systematic review* ini digambarkan melalui diagram flow pada Gambar 1. Database tempat dilakukan pencarian meliputi *Pubmed*, *Google Scholar*, dan *Science Direct*. Pencarian juga dilakukan dalam database PROSPERO untuk menghindari *systematic review* dengan topik serupa. Studi *randomized-controlled trials*, *cross-sectional*, *case-control*, dan *cohort study* dengan intervensi diet ketogenik pada pasien epilepsi non refrakter untuk mengukur pengaruh pada ketebalan dan elastisitas arteri karotis dimasukkan kedalam *systematic review* ini.

Setelah mengeksklusi berbagai studi berdasarkan tipe artikel, duplikasi judul, dan abstrak, dilakukan seleksi studi berdasarkan PICOS framework yang dicantumkan pada Tabel 2. Pedoman yang digunakan untuk menentukan kriteria kelayakan studi ini digunakan untuk menyeleksi berbagai studi berdasarkan beberapa komponen, yaitu *population*, *intervention*, dan *outcome* pada *full text*. Melalui tahap seleksi ini, didapatkan 4 studi yang sesuai dan bisa digunakan untuk *systematic review* ini. Setiap tahapan seleksi studi tersebut dilakukan oleh 6 peneliti menggunakan diagram alur PRISMA.



Gambar 1. Diagram flow pencarian literatur pengaruh diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis pada pasien epilepsi

Berdasarkan *full text*, kesepuluh studi melewati seleksi berdasarkan komponen *population*, *intervention*, *comparators*, dan *outcomes*. Berdasarkan komponen *population*, studi yang tidak melangsungkan penelitian pada pasien epilepsi maupun pada populasi berusia lebih dari 59 tahun dieksklusikan. Melalui komponen *intervention*, studi yang tidak menggunakan intervensi

berupa diet ketogenik maupun melangsungkan intervensi selama kurang dari 6 bulan juga dieksklusikan. Berdasarkan parameter *outcome*, studi yang tidak mengamati parameter *carotid intima thickness* (CMIT), elastisitas arteri, dan kadar lipid pada pasien juga dieksklusikan.

Tabel 2. Format PICOS *systematic review* pengaruh diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis pada pasien epilepsi

PICOS framework	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
<i>Population</i>	Studi yang meneliti tentang pasien epilepsi berusia 0-59 tahun	Pasien dengan penyakit jantung, yaitu: gagal jantung, hipertensi sistemik, kardiomiopati dilatasi, <i>ventricular failure</i> , penyakit jantung bawaan, hipertrofi ventrikel kiri, hipertensi sistemik. Selain itu, pasien dengan kelainan metabolik yang mengganggu fungsi jantung dan pembuluh darah, diabetes melitus, disfungsi tiroid atau paratiroid, defisiensi karnitin atau selenium, sedang menjalani terapi kortikosteroid atau sedang menerima hormon adrenokortikotropik, dan tidak memiliki <i>compliance</i> yang baik dalam mengikuti pemeriksaan maupun terapi diet ketogenik sesuai jadwal.
<i>Intervention</i>	Studi yang meneliti tentang pengaruh pemberian diet ketogenik dalam rentang waktu minimal 6 bulan	
<i>Comparators</i>	Kelompok intervensi pembandingan yang digunakan adalah intervensi lain maupun kelompok yang hanya diamati tanpa diberikan intervensi.	
<i>Outcomes</i>	Studi yang menjelaskan pengaruh pemberian diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis.	
<i>Study design and Publication type</i>	<i>Randomized-controlled trials, cross-sectional, case-control, cohort study</i>	
<i>Publication years</i>	Januari 2014 dan setelahnya	
<i>Language</i>	Bahasa inggris dan Indonesia	

Kualitas Studi dan Risiko Bias

Keempat studi yang digunakan pada *systematic review* ini kemudian melewati tahap identifikasi jenis studi penelitian. Kemudian, keempat studi tersebut akan melewati beberapa tahap penilaian kualitas studi menggunakan *quality assessment* dan *risk of bias*

menggunakan *checklist* dari *The Joanna Briggs Institute*(JBI) *Critical Appraisal*. Studi dengan hasil skor penilaian setidaknya 50% akan dimasukkan dalam *systematic review*. Tabel 3. menunjukkan hasil pencarian literatur yang sudah dianalisis dan ditetapkan dalam *systematic review*.

Tabel 3. Hasil pencarian artikel yang memenuhi kriteria

Sumber bahasa	Tahun	Database	n	Jenis studi penelitian
English	2021	PubMed	2	Original research
		Science Direct	1	Cohort study
		Google Scholar	1	
		Hasil	4	4

Dari 4 studi yang memenuhi kriteria untuk *systematic review* ini (Tabel 1), seluruhnya merupakan studi yang berbentuk *cohort study*. Keempat studi ini kemudian melewati tahap *critical appraisal* menggunakan metode *the JBI critical appraisal tools*. Pada tahap seleksi ini, seluruh studi memenuhi syarat berupa skor minimal 50%. Artikel oleh Coppola, et al.

memiliki nilai tertinggi, yaitu sebesar 10 dari total 11 poin atau dalam persentase sebesar 90,9% dari total 100% yang ada dalam *checklist*¹³. Selain itu, ketiga studi lainnya juga memenuhi syarat dengan mencapai skor sebesar 9 dari total 11 poin, atau dalam persentase sebesar 81,8%. Rincian dan hasil penilaian menggunakan *checklist* tersebut disajikan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Hasil penelitian studi untuk *systematic review* menggunakan *the JBI critical appraisal tools*

Sitasi	Kriteria											Hasil
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Coppola, et al., 2014	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	10/11 (90,9%)
Doksoz, et al., 2015	√	√	√	√		√	√	√	√		√	9/11 (81,8%)

Sitasi	Kriteria											Hasil
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Kapetanakis, et al., 2014	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	9/11 (81,8%)
Ozdemir, et al., 2016	√	√	√	√		√	√	√	√		√	9.11 (81,8%)

Dari keempat studi yang telah dipilih melalui berbagai tahapan seleksi, dilakukan sintesis dan analisis data menggunakan metode deskriptif. Data relevan ditelaah melalui pertanyaan ulasan yang mencakup: penulis, negara, tahun, latar belakang, kerangka teori, tujuan penelitian, desain penelitian, ukuran sampel, metode pengambilan sampel, deskripsi peserta, keandalan dan validitas, instrumen pengukuran, analisis dan teknik statistik, hasil yang terkait dengan diet ketogenik pada pasien epilepsi, dan analisis hasil. Sintesis data studi dilakukan melalui pendekatan naratif dengan tujuan utama pengumpulan bukti pengaruh diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis dan pengembangan narasi tekstual koheren perbandingan antara keempat studi.

Berdasarkan keseluruhan studi yang dirangkum, semua penelitian menunjukkan hasil analisis data dan pengujian yang signifikan. Terdapat 3 studi yang membandingkan parameter fungsi kardiovaskular *carotid intima media thickness* (CIMT), elastisitas arteri karotis, dan kadar lipid pada pasien epilepsi refrakter dengan waktu konsumsi diet ketogenik yang berbeda. Satu studi lainnya membandingkan parameter fungsi kardiovaskular *carotid intima media thickness* (CIMT), elastisitas arteri karotis, dan kadar lipid pada pasien epilepsi refrakter dengan *control group* yang tidak pernah menjalani diet ketogenik sebelumnya. Risiko bias pada studi dalam *systematic review* dapat dikaitkan dengan terdapatnya heterogenitas dalam komposisi diet ketogenik yang dijalani partisipan studi. Penerapan intervensi diet ketogenik diluar *follow up* yang dilakukan juga dapat meningkatkan risiko bias. Studi analisis efek samping kardiovaskular pada penderita epilepsi refrakter yang menjalani diet ketogenik merupakan studi yang masih jarang dilakukan, sehingga perlu studi lebih lanjut dalam membandingkan efek diet ketogenik, baik antar konsumsi

diet dalam kurun waktu tertentu ataupun dengan *control group* yang belum pernah menjalani diet ketogenik sama sekali.

Karakteristik Studi dan Responden

Studi yang termasuk dalam artikel *systematic review* di ulasan ini sebanyak satu penelitian dilakukan di pusat penelitian, universitas atau rumah sakit di Italia, satu penelitian dilakukan di Swedia, dan dua penelitian lainnya dilakukan di Turki. Seluruh artikel pada *systematic review* dipublikasikan di Jurnal *Elsevier*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis penderita epilepsi. Responden dalam penelitian adalah seluruh pasien epilepsi refrakter yang tidak respon dengan pemberian obat antiepilepsi. Rentang usia responden dalam penelitian adalah usia mulai dari 13 bulan hingga 31 tahun dengan usia rata-rata 9 - 11 tahun. Responden mendapatkan terapi diet ketogenik yang mengandung tinggi lemak dan rendah karbohidrat serta protein dengan rasio 3:1 dan 4:1. Diet ketogenik yang diberikan dinilai respon dan efek sampingnya terhadap struktur dan morfologi vaskular dengan ultrasonografi. Jumlah responden dalam penelitian rata-rata berkisar antara 25 - 52 pasien epilepsi. Karakteristik gender pada responden hampir sama antara laki-laki dan perempuan dengan laki-laki mendominasi. Rata-rata responden yang mendapat terapi diet ketogenik mengalami penurunan kejadian kejang hingga <50% setelah 2 tahun terapi. Hasil pencarian literatur yang menghasilkan empat artikel kemudian dianalisis berdasarkan pengaruh dari intervensi diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis pasien epilepsi. Hasil studi yang sesuai dengan kriteria *systematic review* ini disajikan dalam Tabel 5.

Tabel 5. Karakteristik demografis kelompok perlakuan

Parameter	Coppola et al.	Doksoz et al.	Kapetanakis et al.	Ozdemir et al.
Negara asal	Italia	Turki	Swedia	Turki
Usia	19 bulan – 31 tahun	13 – 158 bulan	2 – 15 tahun	1 – 18 tahun
Jenis kelamin (L:P)	23: 20	22: 16	15: 11	27: 25
Average BMI	20 ± 2 (kg/m ²)	15,9 ± 2,3 (kg/m ²)	15,8 ± 1,3 (kg/m ²)	16,8 (11,5–52,4) (kg/m ²)
Durasi diet	24 ± 29 bulan	6 bulan	12 – 24 bulan	12 bulan
Rasio diet (lemak: karbohidrat/protein)	4:1	3:1	3:1, 4:1	3:1

Studi yang dilakukan oleh Coppola et al. melibatkan pasien rawat jalan yang ada di *Epilepsy Unit of the Clinic of Child Neuropsychiatry* di *Second University of Naples, Italy* dan kemudian diamati dalam studinya mulai dari bulan Januari 2008 dan Oktober 2010. Dalam studinya, ada 43 pasien yang memenuhi kriteria inklusinya yaitu menjalani diet ketogenik klasik dengan

perbandingan lemak: karbohidrat/protein 4:1 dalam minimal jangka waktu setidaknya enam bulan. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien dengan gagal jantung, hipertensi sistemik, diabetes mellitus, disfungsi tiroid atau paratiroid dan pasien dengan kepatuhan orang tua/pengasuh yang kurang untuk mengikuti penelitian atau dari pasien untuk menjalani semua pemeriksaan

sesuai jadwal penelitian. Sedangkan, pasien dengan epilepsi resisten obat dengan jumlah, usia dan jenis kelamin dan tidak pernah diobati dengan diet ketogenik dilibatkan sebagai subjek kontrol. Pada studi Doksoz *et al.*, melibatkan pasien epilepsi refrakter yang menerima penanganan di *Izmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital*, Turki dengan jumlah 38 pasien dengan terlebih dahulu mengeksklusi pasien yang memiliki beberapa kondisi yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Kondisi-kondisi tersebut meliputi defisiensi karnitin atau selenium, kardiomiopati dilatasi, *ventricular failure*, penyakit jantung bawaan, hipertrofi ventrikel kiri, hipertensi sistemik, kelainan metabolik yang mengganggu fungsi jantung dan pembuluh darah, sedang menjalani terapi kortikosteroid maupun menerima hormon adrenokortikotropik, dan tidak memiliki *compliance* yang baik terhadap terapi diet ketogenik. Seluruh pasien yang terlibat kemudian diberikan intervensi berupa diet ketogenik 3:1. Komposisi diet yang digunakan pada intervensi ini berdasarkan pada bahan-bahan yang tersedia secara umum di Turki, dengan minyak zaitun sebagai bahan utama dari diet ketogenik yang diberikan.

Pada studi yang dilakukan oleh Kapetanakis *et al.* di *Lund University*, Sweden, 43 pasien anak yang telah dilakukan skrining dilibatkan dalam penelitian tersebut. Skrining dilakukan menggunakan pemeriksaan biokimia dan *ultrasound* sebelum studi dan pada bulan ke-3, 12, 24 dan setelah intervensi diet ketogenik. Seluruh pasien ini merupakan pasien epilepsi refrakter yang telah dicoba dengan pemberian dua macam antiepilepsi dengan dosis sesuai. Tiga puluh enam anak dimulai dengan diet ketogenik komposisi 4:1, dan 7 anak dengan rasio 3:1, yaitu 4 atau 3 adalah jumlah lemak dibanding dengan 1g gabungan antara karbohidrat dan protein. Disamping itu,

asupan vitamin harian yang direkomendasikan adalah mineral yang dilengkapi dengan kalsium, magnesium, potasium dan karnitin dipertahankan pada semua anak, selain itu pasien dipantau secara ketat untuk menghindari asupan karbohidrat ekstra. Sedangkan studi yang dilakukan oleh Ozdemir *et al.*, melibatkan pasien *intractable epilepsy* sejumlah 52 anak di *Pediatric Neurology Clinic* mulai dari September 2014 hingga September 2015 yang mendapatkan diet ketogenik dalam waktu 12 bulan. Pasien yang memiliki penyakit sistemik dan/atau metabolik yang dapat mempengaruhi efek pada fungsi kardiovaskular dikeluarkan dari studi ini. Definisi *intractable epilepsy* pada studi ini sama dengan studi Kapetanakis *et al.*, pasien epilepsi yang telah gagal uji coba yang memadai setidaknya dua obat antiepilepsi yang ditoleransi, dipilih dengan tepat dan digunakan untuk mencapai kontrol kejang berkelanjutan. Komposisi diet ketogenik yang diberikan yaitu dengan rasio 3:1 antara lemak dengan karbohidrat ditambah protein. Cara pemberiannya yaitu dengan rasio 1:1 untuk hari pertama, secara bertahap meningkat menjadi 3: 1 pada hari ketiga, dan kemudian disesuaikan dengan kadar keton darah, yang diukur dua kali sehari sampai konsentrasi serum keton stabil ditetapkan pada tingkat yang diinginkan (4-5 mmol/L). Dalam studi ini juga disebutkan bahwa resep sudah disiapkan yang disesuaikan dengan selera anak-anak dan keluarga mereka serta aspek budaya. Minyak zaitun digunakan sebagai bahan utama sumber lemak tak jenuh dan asupan energi disesuaikan dengan berat dan tinggi dasar pasien, rekomendasi asupan kalori harian untuk berat badan ideal mereka, dan tingkat aktivitas fisik.

Tabel 6. Rangkuman hasil pencarian literatur untuk *systematic review*

No	Authors and Years	Study	Intervensi	Summary of Results	
1	Coppola, <i>et al.</i> , 2014	Cohort study	43 pasien berusia 19 - 31 tahun.	Diet ketogenik 4:1 selama 6 bulan - 10 tahun dan 7 bulan	Didapatkan peningkatan <i>arterial stiffness</i> secara signifikan, ditunjukkan melalui parameter <i>Aix</i> dan β - <i>index</i> . Akan tetapi, tidak didapatkan perubahan yang signifikan pada <i>carotid intima-media thickness</i> (CIMT).
2	Doksoz, <i>et al.</i> , 2015	Cohort study	38 pasien berusia 13-158 bulan.	Diet ketogenik 3:1 selama 6 bulan	Tidak ada perubahan pada <i>carotid intima-media thickness</i> (CIMT) dan elastisitas arteri karotis setelah menjalani terapi diet ketogenik selama enam bulan, apabila dibandingkan dengan <i>baseline</i> .
3	Kapetanakis, <i>et al.</i> , 2014	Cohort study	43 pasien berusia 2-15 tahun.	36 pasien dengan diet ketogenik 4:1, 7 pasien dengan diet ketogenik 3:1 selama 3, 12, 24 bulan.	Didapatkan peningkatan lipid, apoB, dan disfungsi arteri yang bersifat <i>reversible</i> dalam 12 bulan pertama pemberian diet ketogenik. Perubahan ini tidak signifikan setelah 24 bulan pemberian diet ketogenik.
4	Ozdemir, <i>et al.</i> , 2016	Cohort study	52 pasien berusia 1-18 tahun.	Diet ketogenik 3:1 selama 12 bulan.	Didapatkan peningkatan lipid, namun tidak didapatkan perubahan pada <i>carotid intima-media thickness</i> (CIMT) dan

No	Authors and Years	Study	Intervensi	Summary of Results
				elastisitas arteri karotis setelah menjalani terapi diet ketogenik selama dua belas bulan.

Pengukuran ketebalan dan elastisitas arteri karotis pada pasien yang diintervensi dalam setiap studi dilakukan melalui CIMT dan *carotid stiffness* (masing-masing studi menggunakan parameter yang berbeda, ada yang menggunakan *B-index*, *carotid stiffness index* dan

carotid artery distensibility), selain itu juga diukur *total cholesterol* untuk melihat risiko peningkatan kolesterol akibat pemberian intervensi diet ketogenik yang sebagian besar komposisinya adalah lemak. Data tersebut disajikan dalam tabel 7 dibawah ini.

Tabel 7. Rangkuman hasil pengukuran CIMT, *carotid stiffness*, dan *total cholesterol* setelah pemberian intervensi

Parameter	CIMT	Carotid stiffness	Total Cholesterol
Coppola, et al.	0.43 ± 0.08	5 ± 0.70*	224 ± 88
Doksoz, et al.	0.43 ± 0.04	3.40** ± 0.00	209 ± 0.00
Kapetanakis, et al.	0.37 ± 0.04	11.20 ± 5.50***	149.27 ± 53.36
Ozdemir, et al.	0.42 ± 0.05	4.81**	210.40 ± 37.90

Keterangan:

*B-index

***carotid artery stiffness*

****carotid artery distensibility*

Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Ketebalan dan Elastisitas Arteri Karotis Pasien Epilepsi yang Mendapatkan Terapi Diet Ketogenik

Coppola et al. menemukan adanya perubahan yang signifikan pada elastisitas dan struktur arteri karotis pada kelompok pasien epilepsi yang menjalani diet ketogenik⁵. Hal ini ditunjukkan melalui parameter *Augmentation Index* (Aix) dan *β-index*. Coppola et al. juga menyebutkan dalam penelitiannya bahwa tidak didapatkan perubahan terkait ketebalan arteri karotis, yang terlihat melalui parameter *carotid intima media thickness* (CIMT)⁵. Doksoz et al. juga menyebutkan bahwa paparan terhadap diet ketogenik selama enam bulan tidak menghasilkan perubahan yang signifikan, baik terhadap *carotid intima media thickness* (CIMT) maupun parameter elastisitas arteri karotis¹¹. Penelitian yang dilakukan oleh Kapetanakis et al. maupun Ozdemir et al. menunjukkan adanya peningkatan lipid setelah pemberian diet ketogenik selama 12 bulan^{10,12}. Peningkatan lipid tidak diikuti adanya perubahan pada *carotid intima-media thickness* (CIMT), maupun elastisitas arteri karotis. Kapetanakis et al menyebutkan adanya disfungsi arteri yang bersifat *reversible* dalam 12 bulan pertama pemberian diet ketogenik. Perubahan ini tidak signifikan setelah pemberian diet ketogenik selama 24 bulan¹¹.

Perubahan ketebalan dan elastisitas arteri pada penelitian oleh Coppola et al., menunjukkan bahwa diet ketogenik yang diberikan dalam minimal 6 bulan dapat mempengaruhi elastisitas arteri karotis secara signifikan⁵. Interval waktu 6 bulan ini dianggap sebagai periode pengobatan minimum untuk menilai respons klinis terhadap diet ketogenik. Hal ini dapat dilihat melalui perubahan pada parameter *β-index* yang mengukur perubahan diameter arteri karotis secara *real time* sepanjang perubahan tekanan sistolik dan diastolik. Pada pasien epilepsi yang menjalani diet ketogenik, didapatkan adanya peningkatan *β-index* apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Berbeda dengan hasil

penelitian oleh Doksoz et al. yaitu pada pasien yang menerima diet ketogenik dalam 6 bulan tidak ditemukan adanya perubahan pada ketebalan maupun elastisitas arteri karotis. Hal ini dapat dilihat melalui parameter *carotid intima media thickness* (CIMT), *carotid stiffness index*, *carotid elastic modulus*, dan *carotid distensibility*¹⁰. Perbedaan hasil temuan pada kedua studi ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu perbedaan cara pemberian, durasi, jenis dan regimen diet ketogenik yang diberikan, karena pada studi Coppola et al., diet ketogenik yang diberikan memiliki komposisi 4:1 yaitu menunjukkan angka perbandingan antara karbohidrat/protein dengan lemak, dan pada studi Doksoz et al. disebutkan bahwa komposisi diet ketogeniknya adalah 3:1. Faktor berikutnya adalah perbedaan lama pemberian diet ketogenik pada subyek penelitian. Doksoz et al. memberikan intervensi berupa diet ketogenik selama enam bulan, sedangkan paparan terhadap diet ketogenik pada penelitian Coppola et al. cukup bervariasi, mulai dari enam bulan hingga lebih dari 12 bulan. Faktor ketiga yang juga berperan adalah perbedaan dalam komposisi diet ketogenik. Diet ketogenik yang digunakan oleh Doksoz et al. menggunakan minyak zaitun sebagai pengganti lemak, sedangkan Coppola et al. tidak menerapkan hal ini. Penggunaan minyak zaitun menjadi penting karena berpotensi memiliki efek kardioprotektif yang dapat menimbulkan bias pada hasil pemeriksaan, yaitu karena perannya dalam pencegahan terjadinya proses aterosklerosis dan penebalan tunika intima media. Hal lain yang mungkin dapat mempengaruhi adalah kemungkinankondisi masing-masing individu pada subjek penelitian yang dapat menunjukkan hasil keluaran yang berbeda misal faktor kepatuhan, faktor sosial dan tingkat aktivitas fisik masing-masing individu.

Penelitian oleh Kapetanakis et al., bertujuan untuk mengetahui efek diet ketogenik terhadap fungsi vaskular. Salah satu aspek yang dilihat adalah ketebalan arteri karotis intima media dan distensibilitasnya. Distensibilitas karotis yang dimaksud adalah untuk mengukur elastisitas dari arteri karotid. Alat pengukuran

yang digunakan untuk mengukur ketebalan arteri karotid intima media yaitu dengan ultrasonografi *B-Mode* resolusi tinggi, sedangkan elastisitas karotis diukur dengan parameter *carotid distensibility*, *carotid artery compliance* dan *stiffness index*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa setelah 3 bulan pemberian diet ketogenik didapatkan penurunan sementara terhadap distensibilitas karotis, namun setelah 2 tahun pemberian diet ketogenik tidak didapatkan perubahan signifikan terhadap distensibilitas. Sedangkan *carotid intima media thickness (CIMT)* tidak menunjukkan perubahan baik di awal maupun setelah 2 tahun pengobatan diet ketogenik. Hal ini menunjukkan adanya adaptasi dan reversibilitas dari disfungsi vaskular terhadap pengobatan diet ketogenik jangka panjang. Reversibilitas ini menurut Kapetanakis *et al.*, disebabkan oleh berkurangnya stres oksidatif selama pengobatan diet ketogenik jangka panjang¹⁰. Hasil penelitian serupa ditemukan oleh Ozdemir., *et al.*, pada penelitian tersebut dikatakan bahwa tidak didapatkan efek merugikan yang signifikan secara statistik dari pengobatan diet ketogenik selama 12 bulan terhadap *carotid intima media thickness (CIMT)* dan elastisitas arteri karotid¹².

Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Struktur Pembuluh Darah pada Pasien Epilepsi yang Mendapat Terapi Diet Ketogenik

Perubahan struktur yang dinilai dalam penelitian Coppola *et al.* adalah adanya atheroma, dan ekogenisitas dinding arteri karotis yang dievaluasi menggunakan *echo-colour doppler*. Penelitian Coppola *et al.* menunjukkan tidak adanya pembentukan atheroma pada dinding arteri karotis, namun didapatkan adanya ekogenisitas dinding arteri yang abnormal⁵. Ekogenisitas dinding arteri karotis merupakan tanda awal pembentukan aterosklerosis, dan dikaitkan dengan kekakuan dinding arteri dalam penelitian ini¹⁴. Tetapi, kekakuan dinding arteri secara signifikan meningkat pada pasien yang telah diintervensi dengan diet ketogenik selama 6 bulan. Pada penelitian oleh Swink *et al.*, menjelaskan bahwa atheroma yang disebabkan oleh diet ketogenik akan menghilang saat diet dihentikan¹⁵. Meskipun efek jangka panjang dari diet ketogenik belum banyak diteliti, salah satu penelitian yang dilakukan oleh orang dewasa yang pada masa anak-anak diberikan diet ketogenik, tidak terdapat kelainan pada nilai kolestrol darah di masa dewasa¹⁶. Akan tetapi, *follow up* jangka panjang memang diperlukan pada pasien anak-anak yang diberikan intervensi diet ketogenik (yang kemungkinan sekarang sudah menjadi dewasa muda) walaupun belum menunjukkan risiko kardiovaskular yang nyata, sehingga hal ini hampir belum dapat membuktikan bahwa tidak ada dampak negatif yang berpotensi terjadi di masa yang akan datang¹⁷.

Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Risiko Terjadinya Penyakit Kardiovaskular pada Pasien Epilepsi yang Mendapat Terapi Diet Ketogenik

Doksoz *et al.*, Kapetanakis *et al.*, dan Ozdemir *et al.* meninjau perubahan struktur arteri karotis dari parameter berupa *compliance*, distensibilitas, dan

kekakuannya¹⁰⁻¹². Namun hasil yang sama pada studi Doksoz *et al.*, dengan intervensi diet ketogenik durasi yang sama dengan Coppola *et al.*, yaitu selama 6 bulan pada pasien epilepsi, menunjukkan hasil bahwa tidak adanya perubahan *compliance*, distensibilitas, maupun kekakuan arteri karotis serta *carotid-intima media thickness (CIMT)* yang merupakan *marker non invasif* yang menunjukkan progresivitas dari risiko penyakit kardiovaskular terutama proses pembentukan aterosklerosis yang luas¹⁸. Namun tetap ada kemungkinan peningkatan profil lipid pada pasien yang menjalani diet ketogenik jangka panjang. Peningkatan profil lipid berupa *total cholesterol*, *low-density lipoprotein (LDL)* dan *trigliserida (TG)*, diikuti dengan adanya penurunan pada kadar *high-density lipoprotein (HDL)* dikatakan berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Usia dewasa muda merupakan rentang usia tertinggi insidensi risiko kardiovaskular yang seringkali berhubungan dengan risiko terjadinya aterosklerosis di masa yang akan datang^{19,20}. Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan Ozdemir *et al* yang dievaluasi setelah intervensi diet ketogenik dengan durasi yang lebih lama yaitu selama 12 bulan, yaitu tidak didapatkan pengaruh terhadap perubahan CIMT, kekakuan dan elastisitas arteri karotis¹². Secara umum hasil studi ini menunjukkan bahwa tidak adanya risiko penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan pemberian diet ketogenik pada pasien epilepsi. *Outcome* pada pasien ini dikatakan kemungkinan memiliki hubungan dengan penggunaan *olive oil* sebagai *major fat* pada regimen diet ketogenik yang dilakukan. *Olive oil* sendiri dikatakan memiliki manfaat positif bagi fungsi kardiovaskular yaitu sebagai kardioprotektor karena memiliki kadar antioksidan yang sangat tinggi, vasodilator, dan anti inflamasi alami terutama sediaan *extra virgin olive oil (EVOO)*²¹.

Dalam studinya, Kapetanakis *et al.* mengevaluasi parameter tersebut dengan menggunakan *high-resolution USG*. Hasilnya menunjukkan bahwa distensibilitas arteri karotis sampel berkurang secara signifikan setelah pemberian diet ketogenik dalam kurun waktu 3, dan 12 bulan¹⁰. Adanya perubahan distensibilitas arteri karotis kemungkinan disebabkan oleh peningkatan kadar LDL-C dan apolipoprotein B (apoB). ApoB memiliki berat molekul yang amat kecil dan tergolong very-low density lipoprotein yang bisa menembus endotel vaskular, bersamaan dengan LDL-C yang merupakan penghantar utama kolesterol ke dalam dinding arteri sehingga mengakibatkan proses atherogenesis terjadi akibat akumulasi kolesterol di media intima sehingga muncul plaque yang mengakibatkan disfungsi vaskular²². ApoB diketahui lebih berpengaruh terhadap perkembangan plak vaskular dibandingkan kadar LDL-C dalam tubuh, karena itulah apoB dapat dijadikan salah satu biomarker adanya *unstable plaque* pada pasien, dan berhubungan dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskular di masa yang akan datang²³. Tetapi pada studi ini, peningkatan LDL-C dan apoB bersifat sementara, dan tidak ditemukan pada pasien yang telah diberikan diet ketogenik selama 24 bulan. Hal ini menunjukkan pemberian diet ketogenik jangka panjang menyebabkan disfungsi pembuluh darah yang masih bersifat *reversible*, dan dapat dikompensasi oleh tubuh dengan terdapatnya

perubahan pada hasil pemeriksaan *biomarker*. Sedangkan *compliance* dan kekakuan arteri karotis tidak berubah secara signifikan.

Berdasarkan risiko penyakit kardiovaskular, pada penelitian oleh Coppola, dengan populasi sampel terdiri dari 43 pasien epilepsi (23 laki-laki), berusia antara 19 tahun bulan dan 31 tahun (rata-rata 11 tahun). Kekakuan arteri meningkat pada anak-anak dan dewasa muda yang diobati dengan diet ketogenik, sebelum peningkatan ketebalan media intima⁵. Ini mendukung bahwa kekakuan arteri adalah penanda awal dari kerusakan vaskular. Pada penelitian oleh Kapetanakis *et al.*, dengan mengevaluasi 26 anak selama satu tahun dan 13 anak selama dua tahun untuk melakukan diet ketogenik. Penurunan bertahap dalam distensibilitas karotis dan peningkatan *LDL-C*, *apoB* dan *Rasio TC: LDL-C dan LDL-C: HDL-C* terlihat pada tiga dan 12 bulan pengobatan diet ketogenik. Perbedaan ini tidak signifikan pada orang dengan pengobatan selama 24 bulan. Hal tersebut berbeda dengan penelitian oleh Iannuzzi *et al.*, yang menyatakan bahwa diet tinggi kolesterol dan tinggi lemak dapat memberi pengaruh merugikan pada pembuluh darah orang muda²⁴. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa diet ketogenik dapat menjadi penyebab meningkatnya total kolesterol dan trigliserida^{25,26}.

Keterbatasan Penelitian dan Saran

Keterbatasan *systematic review* selama pengumpulan literatur dan proses perangkuman dilakukan adalah masih belum banyak studi yang meneliti tentang pengaruh diet ketogenik terhadap ketebalan dan elastisitas arteri karotis pada pasien epilepsi di dunia, terutama di Indonesia, sehingga studi yang didapat masih berasal dari luar Indonesia. Selain itu, juga belum ada homogenitas dalam penyusunan komposisi diet ketogenik yang digunakan sebagai intervensi dalam berbagai studi sehingga menu yang diberikan masih belum terstandarisasi. Penerapan intervensi ini juga dipengaruhi oleh beberapa faktor dari masing-masing individu, sehingga hasil keluaran, efek samping jangka panjang, dan efektivitas juga tergantung dengan kondisi masing-masing individu, walaupun pasien epilepsi dengan komorbid sudah dieksklusi dalam kebanyakan studi. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi lebih lanjut mengenai pengaruh diet ketogenik terhadap struktur dan fungsi dari arteri karotis pasien epilepsi di dunia, terkhusus di Indonesia. Selain itu, juga perlu dilakukan homogenisasi dan standarisasi terkait komposisi diet ketogenik yang digunakan sebagai intervensi dalam penelitian ini. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi lebih lanjut mengenai pengaruh diet ketogenik terhadap struktur dan fungsi dari arteri karotis pada pasien epilepsi di dunia, terkhusus di Indonesia. Selain itu, juga perlu dilakukan homogenisasi dan standarisasi terkait komposisi diet ketogenik sebagai intervensi yang digunakan dalam penelitian.

KESIMPULAN

Diet ketogenik merupakan terapi non-farmakologi epilepsi refrakter yang menjanjikan. Selain

kebermanfaatannya, konsumsi diet ketogenik jangka panjang dapat meningkatkan risiko kardiovaskular di kemudian hari. Dari beberapa studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam *systematic review* ini, tidak ada perubahan signifikan ketebalan arteri karotis yang dilihat dari parameter CIMT. Namun diet ketogenik dapat mempengaruhi tingkat elastisitas arteri karotis yang dapat dilihat dari perubahan parameter β -index (*beta index*), dan juga dapat meningkatkan kadar lipid secara *reversible* dalam kurun waktu 24 bulan setelah paparan dihentikan.

ACKNOWLEDGEMENT

Ucapan terima kasih kepada Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan pihak-pihak yang tidak dapat kami sebutkan atas bimbingan dalam pembuatan *systematic review* ini sehingga dapat terwujud dan bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

REFERENSI

1. Scheffer, I. E. *et al.* Classification of the epilepsies: Position paper of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* **58**, (2017).
2. Joudi Mashhad, M., Harati, H., Parooie, F. & Salarzaei, M. Epilepsy surgery for refractory seizures: a systematic review and meta-analysis in different complications. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* **56**, (2020).
3. Engel, J. Approaches to refractory epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology* **17**, (2014).
4. D'Andrea Meira, I. *et al.* Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Frontiers in Neuroscience* **13**, (2019).
5. Coppola, G. *et al.* The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: A case-control study. *Seizure* **23**, (2014).
6. Williams, T. J. & Cervenka, M. C. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clinical Neurophysiology Practice* **2**, (2017).
7. El-Rashidy, O. F. *et al.* Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* **128**, (2013).
8. Batch, J. T., Lamsal, S. P., Adkins, M., Sultan, S. & Ramirez, M. N. Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus* (2020) doi:10.7759/cureus.9639.
9. Øygarden, H. Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association* **6**, (2017).
10. Kapetanakis, M., Liuba, P., Odermarsky, M., Lundgren, J. & Hallböök, T. Effects of ketogenic diet on vascular function. *European Journal of Paediatric Neurology* **18**, (2014).

11. Doksöz, Ö. *et al.* The Short-Term Effects of Ketogenic Diet on Cardiac Ventricular Functions in Epileptic Children. *Pediatric Neurology* **53**, (2015).
12. Özdemir, R. *et al.* The Effect of the Ketogenic Diet on the Vascular Structure and Functions in Children with Intractable Epilepsy. *Pediatric Neurology* **56**, (2016).
13. Huang, X. *et al.* Evaluation of carotid plaque echogenicity based on the integral of the cumulative probability distribution using gray-scale ultrasound images. *PLOS ONE* **12**, (2017).
14. Swink, T., Vining, E. & Freeman, J. The ketogenic diet: 1997. *Adv Pediatr* **44**, 297–329 (1997).
15. Livingston, S., Pauli, L. L. & Pruce, I. Ketogenic diet in the treatment of childhood epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* **19**, 833–834 (1977).
16. Patel, A., Pyzik, P. L., Turner, Z., Rubenstein, J. E. & Kossoff, E. H. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia* **51**, (2010).
17. Urbina, E. M. *et al.* Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents. *Hypertension* **54**, (2009).
18. Dayimu, A. *et al.* Trajectories of Lipids Profile and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Longitudinal Cohort Study. *Journal of the American Heart Association* **8**, (2019).
19. Pletcher, M. J., Vittinghoff, E., Thanataveerat, A., Bibbins-Domingo, K. & Moran, A. E. Young Adult Exposure to Cardiovascular Risk Factors and Risk of Events Later in Life: The Framingham Offspring Study. *PLOS ONE* **11**, (2016).
20. Nocella, C. *et al.* Extra Virgin Olive Oil and Cardiovascular Diseases: Benefits for Human Health. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* **18**, (2017).
21. Borén, J. *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* **41**, (2020).
22. Ohwada, T. *et al.* Apolipoprotein B correlates with intra-plaque necrotic core volume in stable coronary artery disease. *PLOS ONE* **14**, (2019).
23. Iannuzzi, A. *et al.* Stiffness of the aortic wall in hypercholesterolemic children. *Metabolism* **48**, (1999).
24. Kwiterovich, J. P. O. Effect of a High-Fat Ketogenic Diet on Plasma Levels of Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins in Children. *JAMA* **290**, (2003).
25. Nizamuddin, J., Turner, Z., Rubenstein, J. E., Pyzik, P. L. & Kossoff, E. H. Management and Risk Factors for Dyslipidemia with the Ketogenic Diet. *Journal of Child Neurology* **23**, (2008).