

케톤 생성 식이요법에 의한  
장기적 골밀도 변화

연세대학교 대학원

의 학 과

김 신 혜

케톤 생성 식이요법에 의한  
장기적 골밀도 변화

지도교수 김 홍 동

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2011 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

김 신 혜

# 김신혜의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2011 년 12 월

## 감사의 글

본 논문이 완성되기까지 성심 성의껏 지도해주신 김홍동 교수님께 가장 먼저 깊은 감사를 드립니다. 또한 이준수 교수님, 그리고 약리학 교실의 김철훈 교수님께 감사의 인사를 드립니다. 논문을 완성하기까지 성실함과 신중함, 그리고 연구의 숭고함과 논리적인 사고를 배울 수 있었던 기회가 되었습니다. 앞으로도 의학도로서 의학 발전에 기여할 수 있는 연구자가 될 수 있도록 더욱 정진할 것입니다. 그리고 함께 지도해주신 강훈철 교수님, 이영목 교수님께도 감사의 마음을 전하고 싶습니다.

오늘에 있기까지 길고 여러 차례 어려운 과정에서도 사랑과 격려를 아끼지 않고 저를 믿어주시는 부모님께 이 논문을 바칩니다. 또한 치료의 고통 속에서도 희망을 잃지 않고 의료진의 양심과 선의를 믿고 함께 해 준 소아 간질 환자들과 이 기쁨을 나누고 싶습니다.

2011년 10월  
김 신 혜 올림

## <차례>

국문요약	1
I. 서론	2
II. 대상 및 방법	3
1. 대상	3
2. 방법	4
3. 통계분석	5
III. 결과	5
IV. 고찰	10
V. 결론	14
참고문헌	15
ABSTRACT	16

## 그림 차례

그림 1. Change of spine BMD according to the duration .....	8
그림 2. Change of spine Z-score according to the duration .....	9

## 표 차례

표 1. Clinical characteristics of the study population .....	4
표 2. Epilepsy diagnosis of the study population ·	5
표 3. Bone mineral density Z-score of lumbar spine according to the duration of the ketogenic diet ···	7
표 4. Linear mixed model analysis of variables in spine Z-score .....	9
표 5. Multivariate analysis in spine Z-score between the significant variable.....	10

## 국문요약

### 케톤 생성 식이요법에 의한 장기적 골밀도 변화

배경: 케톤 생성 식이요법(케톤 식이)은 고지방, 저단백, 저탄수화물로 이뤄진 식단으로 매우 효과적인 항경련 치료방법으로 알려져 있다. 그러나 장기적으로 유지하였을 때 여러 가지 합병증이 생길 수 있어 매우 주의가 필요하며 이에 대한 조기 발견과 예방이 반드시 필요하다. 골다공증은 케톤 식이에서 발생할 수 있는 장기 합병증의 하나로서 이를 예방하기 위해 케톤 식이를 하는 동안 비타민 D와 칼슘, 미량 영양소의 보충은 필수적이다. 그러나 케톤 식이 중 일반적인 칼슘과 비타민 D의 보충 요법이 장기적으로 골밀도의 안정화에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 충분한 연구가 되어 있지 않다.

대상 및 방법: 저자들은 2004년부터 2010년 까지 세브란스 어린이병원 소아간질 클리닉에서 케톤 식이를 12개월 이상 유지한 환아들을 대상으로 후향적 의무기록을 분석하였다. 환아들은 6-12개월 간격으로 골밀도 검사를 3회 이상 시행하였고 성별, 연령, 체중, 신장, 체질량 지수, 보행 능력, 사용한 항경련제, 케톤 식이의 비율과 기간을 분석하였다.

결과: 케톤 식이의 시작으로부터 12개월 후에 시행한 요추골 골밀도 Z-score의 비교에서는 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 24개월 후에 시행한 요추골 골밀도 Z-score의 비교에서는 의미 있는 감소를 보였다. 케톤 식이 유지 기간이 길수록, 그리고 독립적인 보행능력이 떨어질수록 요추골 골밀도는 더욱 감소하였다. 혈중 인의 농도는 요추골 골밀도 Z-score와 양의 상관관계를 나타내었다.

결론: 장기적인 케톤 식이 치료는 규칙적으로 비타민 D와 칼슘을 보충하여도 골연화증을 발생시킬 수 있으며 보행이 제한되거나 식이치료를 장기적으로 사용해야 하는 환자에서는 개별적이고 정밀한 추적 감시가 필요하다.

---

핵심되는 말: 골밀도, 케톤 생성 식이

# 케톤 생성 식이요법에 의한 장기적 골밀도 변화

<지도교수 김홍동>

연세대학교 대학원 의학과

김 신 혜

## I. 서론

체내 골대사의 항상성을 유지하기 위해서는 칼슘과 비타민 D의 충분한 섭취와 적절한 부갑상선 호르몬의 작용, 간과 신장에서 비타민 D의 전환 등이 필수적이다. 간질을 가진 환아들은 일반 인구에 비하여 높은 골다공증의 발병이 보고된 바 있으며 전통적으로 사용되어 온 항경련제들과 간질 환아의 상당 부분에서 동반된 운동 기능 이상으로 인한, 보행장애, 일광 노출의 감소 등이 위험인자로 밝혀진 바 있다. 이는 간질 환자에서 이러한 원인들이 골형성을 직접적으로 억제하거나 칼슘과 비타민 D의 대사에 영향으로 주어 간접적으로 골형성을 억제하여 발생하는 것으로 알려져있다.<sup>1</sup>

케톤 생성 식이요법(케톤 식이)은 고지방, 저단백질, 저탄수화물의 구성으로 이뤄진 식이요법으로서 난치성 간질의 치료에 효과적으로 사용되어 왔다. 그러나 케톤 식이는 높은 항경련 효과를 보고함에도 불구하고 장기적으로 사용하였을 때 발생하는 여러 가지 부작용들로 인하여 치료적인 적용에 한계를 가지고 있다. Hahn 등은 케톤 식이와 항경련제를 같이 복용한 환아들은 항경련제만을 복용한 군보다 더 심하게 골질량이 감소함을 보고하였고, 이는 비타민 D의



부족으로 인하여 체내 칼슘의 농도가 떨어지고, alkaline phosphatase의 농도가 증가함에 따라 이차적으로 부갑상선 호르몬 (parathyroid hormone, PTH)의 농도가 증가하게 되어 골연화증이 발생한다고 설명하였다.<sup>2</sup> 또한 케톤 식이로 인한 만성적인 대사성 산증은 신장에서 25-hydroxyvitamin D (25-OHD)가 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25-OHD)로 전환되는 것을 억제하고 부가적으로 과도한 염기를 소모하여 골대사에 부정적인 영향을 주게 된다. 강 등의 연구에 따르면 케톤 식이를 시행한 환아들의 14.7%에서 골연화증이 발생함을 보고한 바 있으며 이는 보충제로 비타민 D와 칼슘제를 복용하였음에도 발생한 것으로 나타났다.<sup>3</sup>

본 연구에서는 장기적인 케톤 식이를 시행하는 환아들에서 골밀도를 정기적으로 측정하고, 이의 변화를 관찰하여, 환아들에서 골대사에 영향을 주는 인자들을 밝히고자 한다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 1월부터 2010년 12월까지 세브란스 어린이병원 소아신경과 소아 간질 클리닉에서 난치성 간질로 진단받고 케톤 식이 요법을 시행한 환아들 중 12 개월 이상 케톤 식이를 유지하고 정기적인 골밀도 검사를 시행한 74명의 환아를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 남녀의 비율은 32:42 였고, 평균 연령은  $54.5 \pm 38.6$  개월 (7-85개월) 이었다. 발작의 발생 연령은  $20.2 \pm 24.5$  개월 (0-63개월) 이었으며, 간질을 진단받고 약물 치료를 받은 기간은  $34.3 \pm 27.4$  개월 (0-18개월)이었다. 환아들은 평균  $25.4 \pm 9.5$  개월 (12-59개월) 동안 케톤 식이를 유지하였다 (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of the study population

Variables	Mean	SD	Range
Age	54.5	38.6	7-185
Age at seizure onset	20.2	24.5	0-163
Duration of epilepsy	34.3	27.4	0-118
Duration of KD	25.4	9.5	12-59

Abbreviations: BMI, body mass index; KD, ketogenic diet

## 2. 방법

세브란스 어린이병원 케톤 식이 요법 프로토콜에 따라 환아들은 매일 45 mg/kg/day로 칼슘을 보충하고, 비타민 D는 40 IU/kg로 보충하도록 하였다. 골밀도 검사는 케톤 식이 시작 전과 12 개월 간격으로 시행하였으며 3, 6, 12, 18, 24개월 마다 정기적인 혈액검사를 통해서 칼슘, 마그네슘, 인의 수치를 측정하였다. 모든 환아들에서 분류 상의 간질 진단과 케톤 식이를 유지하면서 지속적으로 복용한 항경련제의 종류, 키, 몸무게, 체질량 지수, 식이 치료 시작 당시의 나이, 발작 발생 연령, 발작 발생으로부터 케톤 식이 시작까지의 기간, 보행의 정도, 케톤 식이에서 지방 대 비지방의 비율, 식이치료 유지 기간, 식이치료에 의해 90%이상 발작이 조절된 환자의 비율을 독립변수로 하여 골밀도의 변화를 상관 분석하였다. 보행의 정도는 ‘독립보행’, ‘잡아주면 보행’, ‘기기/배밀이 가능’, ‘누워지냄’으로 나누어서 각각 1, 2, 3, 4로 점수화하였다.

골밀도의 측정은 이중 에너지 방사선 흡수법 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)를 이용한 Hologic 모델 (Bedford, MA)을 이용하였으며 요추골에서 측정한 골밀도 값을 이용하였고 국내 소아청소년의 정상 골밀도 수치가 아직 표준화 되어 있지 않아 서양의 비 흑인, 소아청소년에서 측정한 수치를 기초로 Z-score를 산정하였다.<sup>4</sup> 따라서 7세 이상의 환아들에서만 Z-score의 산정이 가능하였다.

### 3. 통계분석

통계학적인 방법은 SAS 통계 프로그램 (version 9.2)을 이용하여 분석하였으며 각 변수와 골밀도의 시간에 따른 변화에 대한 분석은 선형 혼합 모형 (Linear mixed model)을 이용하였으며, 단변량 분석에서 유의수준  $p < 0.05$ 인 변수들을 다변량 분석을 시행하여  $p < 0.05$ 를 통계학적 유의수준으로 판정하였다. 같은 환아에서 반복적으로 2회 이상 측정된 요추골 골밀도 및 Z-score에 대한 비교 분석에서는 ANOVA를 이용하여  $p < 0.05$ 를 통계학적 유의수준으로 판정하였다.

### III. 결과

환아들의 간질 진단은 부분 발작이 30명, 전신 발작이 4명, 레녹스 가스토 증후군이 18명, 영아 연축이 12명, 드라베 증후군이 12명이었다 (Table 2). 환아들 중 독립적인 보행이 가능한 경우가 42명, 잡아주면 걷는 경우가 3명, 걸을 수 없지만 기거나 배밀이가 가능한 경우가 14명, 누워만 지내는 경우가 5명, 식이를 진행하는 경우 보행정도가 발전한 경우가 10 명이었다.

Table 2. Epilepsy diagnosis of the study population

Diagnosis	No. of patient	% of total
Partial onset seizure <sup>a</sup>	30	40.5
Generalized epilepsy	4	5.4
Lennox-Gastaut syndrome	18	24.3
Infantile spasms	12	16.2
Dravet syndrome	12	16.2

<sup>a</sup> One patient with Rett syndrome was included.

12개월 간격으로 측정된 요추골 골밀도 측정값과 Z-score의 수치는 Table 3과 Figure 1, 2에 명시되어 있다. Z-score의 산정이 가능하였던 대상 환자들의 검사결과를 비교한 결과, 식이 치료 전과 12개월 후, 그리고 24개월 후에 측정된 요추골 골밀도와 Z-score를 대상으로 ANOVA분석을 시행하였을 때 골밀도 자체는 식이 치료 전후로 통계학적으로 의미있는 변화를 보이지 않았으나, 요추골 Z-score는 식이 시작 전과 24개월에서의 비교 분석에서 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었다 ( $p=0.023$ ).

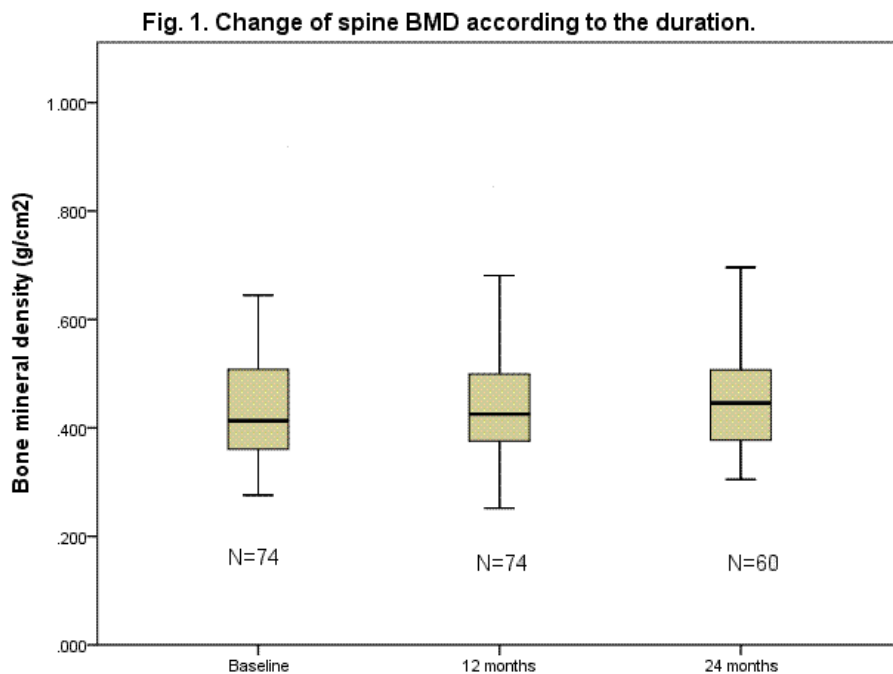
Table 3. Bone mineral density of lumbar spine according to the duration of the ketogenic diet

		N	Mean	SD
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Baseline	74	.44	.11
	12months	74	.45	.10
	24months	60	.45	.09
T-score	Baseline	65	-6.02	1.83
	12months	56	-6.47	2.22
	24months	52	-6.51	1.89
Z-score	Baseline	52	-.92	1.15
	12months	55	-1.25	1.27
	24months	57	-1.45	1.18

Abbreviations: BMD, bone mineral density

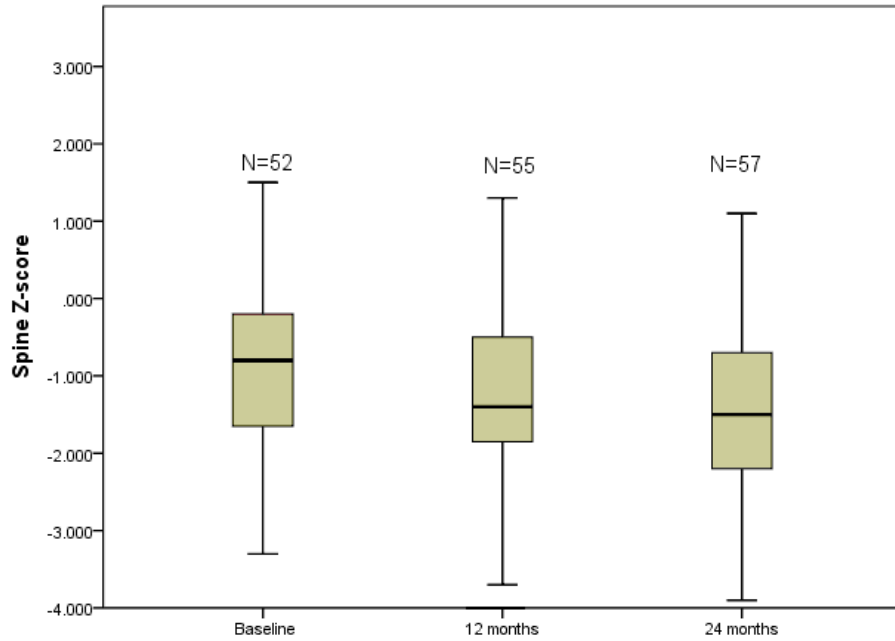
케톤 식이의 기간에 따른 선형 혼합 모형을 이용한 통계 분석에서 나이의 변수를 적용하였을 때 요추골 골밀도 및 T-score는 통계학적으로 의미 있는 감소를 보였으나 ( $p<.0001$ ) Z-score에서는 통계학적 의미를 상실하는 것으로 보아 ( $p=0.8543$ ) 기준치로 이용된 서양인의 골밀도 지표와 본 연구 대상자들의 골밀도 값과 어느 정도 일치함을 보이고 있었다. 각각의 변수에 따른 요추골 골밀도 Z-score의 통계학적인 분석은 Table 4와 Table 5에 명시하였다.

Table 6에 명시한 바와 같이 선형 혼합 모형을 통한 통계학적 분석에서 케톤 식이의 기간 (KD duration), 보행의 정도 (ambulation), 그리고 인(phosphorus)의 혈중 농도가 통계학적인 유의성을 보였으며, 상관계수를 분석하였을 때 식이요법의 기간이 길수록 Z-score는 감소하며, 인의 수치가 낮을수록 그리고 보행 능력이 떨어질수록 Z-score가 감소하는 것으로 나타났다. 복용하고 있던 여러 항경련제들은 골밀도에 통계학적으로 의미 있는 변화를 보이지는 않았다.



No significant changes were shown in spinal bone mineral density between baseline, 12 months and 24 months.

**Fig. 2. Change of spine Z-score according to the duration.**



The significant decrement of the lumbar spine Z-score was shown between baseline and 24 months (ANOVA,  $p=.023$ ) not between baseline and 12 months (ANOVA,  $p=0.16$ ).

Table 4. Linear mixed model analysis of variables in spine Z-score

Variables	Univariate		Multivariate	
	F-value	p-value	F-value	p-value
Age (month)	0.03	0.8643		
KD duration	14.68	0.0003	19.31	<0.0001
Seizure onset	0.35	0.5564		
Epilepsy duration	0.09	0.7643		
Ambulation ability	3.32	0.022	5.57	0.0014
Sex	0.51	0.4774		
No. of AEDs	2.90	0.091		
Response >90%	0.00	0.9676		
KD ratio	0.91	0.4376		
Calcium	4.44	0.0374	3.43	0.0667
Phosphorus	9.22	0.003	10.82	0.0014
Magnesium	1.81	0.1816		
Body weight	0.60	0.4411		
Height	0.80	0.3725		
BMI	1.37	0.2434		
Valproate	0.00	0.976		
Phenobarbital	3.73	0.0558		
Vigabatrin	3.66	0.058		
Zonisamide	0.53	0.4695		
Lamotrigine	2.31	0.1311		
Clobazam	0.05	0.8197		
Topiramate	3.45	0.0654		
Levetiracetam	0.63	0.4306		
Oxcarbazepine	0.02	0.8866		
Clonazepam	0.34	0.5583		

Abbreviations: BMD, bone mineral density; KD, ketogenic diet; AED, antiepileptic drug; BMI, body mass index

Table 5. Multivariate analysis in spine Z-score between the significant variable

Variables	Coefficient	Standard Error	F value	p-value
KD duration	-0.0237	0.00539	19.31	<.0001
			5.57	0.0014
Motor <sup>a</sup>				
1 Vs 4	-0.0493	0.4079		
2 Vs 4	-0.0813	0.4612		
3 Vs 4	-1.1703	0.3891		
Calcium	0.1335	0.07202	3.43	0.0667
Phosphorus	0.1764	0.05364	10.82	0.0014

<sup>a</sup> Motor 1, independent walking; 2, walking by support; 3, crawling; 4, totally bed-ridden

#### IV. 고찰

본 연구는 장기간 케톤 식이를 유지한 환아들에서 규칙적으로 칼슘 및 비타민 D를 복용하였음에도 요추골 골밀도의 Z-score 검사 상 24개월 동안 지속하였을 때 요추골 골밀도가 감소하는 것으로 나타났다. 케톤 식이는 체내 대사성 산증을 유발하고, 다양한 식단의 섭취를 제한한 식이로서 여러 가지 비타민 및 무기질이 결핍될 수 있는 위험을 안고 있으며, 장기간의 식이 유지 기간에 걸쳐 합병증의 감시는 매우 중요하다고 할 수 있다. 케톤 식이 전과, 12, 24개월 후에 추적 관찰한 골밀도의 ANOVA 비교분석에서 Z-score는 기저 수치와 12개월 후의 추적 검사와의 비교에서는 통계학적인 유의한 변화를 보이지 않았으나 24개월 후의 골밀도와 비교에서는 의미있는 감소를 보이고 있으며 이는 선형 혼합 모형을 이용한 분석에서 케톤 식이를 시행한 기간과 골밀도와의 의미 있는 음의 상관관계를 보이는 결과와 일치한다고 볼 수 있다. 이는 적정량의 비타민 D와 칼슘을 지속적으로 보충한다 하더라도 케톤 식이를 장기간 유지하였을 때 골밀도가 감소함을 시사한다고 볼 수 있다. 이러한 결과에 따라 케톤



식을 장기간 유지할 경우에는 정기적인 골밀도 추적 검사가 반드시 필요하며, 이의 보완을 위해 적극적인 보충 요법과 비타민 D와 PTH 혈중 농도 등의 정밀한 검사가 필요하다는 것을 시사하고 있기도 하다.

본 연구에 사용된 케톤 식이 프로토콜에서는 과거에 병적 골절이 있거나, 부갑상선 기능의 이상이 있거나 흉부 X선 촬영에서 골밀도의 저하가 의심되는 경우와 같은 위험 인자를 가지고 있는 환아들에 한하여 PTH와 1,25-OHD, 25-OHD 및 osteocalcin의 수치를 검사하도록 하고 있다. Bergquist 등에 따르면 케톤 식이를 시작하기 전에 시행한 검사에서 혈중 25-OHD, 1,25-OHD 및 PTH를 검사하였을 때 4%의 환아들은 25-OHD의 결핍상태에 있었으며 51%의 환아들은 불충분한 상태에 있었다.<sup>8</sup> 또한 식이를 진행하면서 성실하게 칼슘과 복합비타민, 비타민 D의 보충제를 복용하였음에도 불구하고, 첫 3개월 동안에는 25-OHD의 수치가 증가하였고 PTH는 감소하였으나 이후 12개월 동안은 25-OHD수치가 감소하고 PTH는 변화가 없었다.<sup>8</sup> 따라서 식이 유지 15개월 이전에 체내 비타민 D의 감소로 돌아서는 시점이 있으며 이는 이차적인 부갑상선 항진증을 보이는 정도까지는 아니라는 점을 감안할 때, 케톤 식이는 칼슘과 비타민 D 외에도 다른 요인들이 골다공증을 유발시킬 수 있는 변수로 작용한다고 볼 수 있다. 본 연구에서는 식이 시작 전 비타민 D의 수치를 조사하지 않았으나 본 연구에 포함 된 환아들의 다수는 두 가지 이상의 항경련제를 복용하고 있었으며, 평균  $34.3 \pm 27.4$ 개월 동안 항경련제를 복용하고 있다는 점을 감안할 때 상당 수가 초기 비타민 및 칼슘의 저장이 불충분 했을 것이라는 추정이 가능하다. 본 연구에서와 같이 획일적인 체중에 비례한 칼슘과 비타민 D의 섭취만으로는 골대사의 항상성을 유지할 수 없다는 것을 예측할 수 있다.

Tsukagata 등에 따르면, 항경련제의 복용은 골세포에 직간접적으로 영향을 주고, 낮은 칼슘 섭취는 항경련제와 연관한 골연화증을 악화시킨다고 하였다.<sup>5</sup> 또한 Vestergaard 등에 시행된 역학연구에 따르면, 항경련제를 복용하고 있는 환자들에서 발생한 골절의 위험도를 분석하였을 때 골흡수를 촉진한다고 알려진 전통적인 항경련제 뿐 아니라 최근 개발된 항경련제로 분류되는 oxcarbazepine과 clonazepam도 골절의 위험을 증가시키는 것으로 나타났고 (OR, 1.14, 1.27), 특히 carbamazepine, phenobarbital, oxcarbazepine과 valproate는 용량과 비례하여 골절의 위험도를 증가시킨다고 하였다.<sup>6</sup> 따라서 이러한 약제를 복용하는 환자들에서는 더욱 더 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 사료된다. 항경련제의 용량뿐 아니라 항경련제에 노출되는 기간 또한 골밀도 감소에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며,<sup>7</sup> 케톤 식이를 유지하면서 효과적으로 경련이 조절되는 환자들에서 적극적으로 항경련제의 용량의 감량과, 나아가서는 완전히 중단하는 시도가 필요할 것으로 보인다. 본 연구에서 항경련제의 사용에 따른 골밀도의 변화를 분석하였을 때 기존의 연구들과 다르게 상호 연관성이 없는 것으로 관찰된 것은 케톤 식이를 유지하는 전 기간에 걸쳐 사용한 항경련제 만을 분석의 대상으로 하였기 때문으로 추정된다.

연구에 포함된 모든 환자들 중 케톤 식이 동안에 골절이 발생한 경우는 한례로서, 낙상으로 인한 대퇴골 골절이 발생하였으며 환자는 보행이 전혀 불가능하며 누워만 지내는 상태로, 케톤 식이 시작 후 14개월 후에 골절이 발생하였다. 케톤 식이를 시행하는 환자에서 보행 능력의 정도가 요추골 골밀도에 영향을 준다는 사실은 Bergqvist 등의 연구에서도 증명된 바 있으며 (coefficient 3.59,  $p < .001$ ) 보행 능력에 시간의 요소를 더하였을 때는 음의 상관관계로 역전되는 사실 또한 관찰되었다 (coefficient -1.38,  $p < .001$ ).<sup>9</sup> Table 5,

6 에서 명시된 바와 같이 본 연구에서도 케톤 식이의 기간변수는 요추골 Z-score에 음의 상관관계를 나타내며, 즉 식이의 기간이 길어질수록 요추골 Z-score가 감소하는 결과를 보였다. 보행 능력의 정도 또한 골밀도의 변화에 음의 상관 관계를 보였으며, 이는 독립적인 보행 능력이 부족할수록 골밀도가 감소하는 상관성을 보이고 있어, 케톤 식이를 장기간 유지할 때, 보행 능력이 현저히 저하된 환자들에서 더욱 골밀도가 저하될 수 있는 것으로 나타났다. 따라서 이런 환자들에서 항경련제의 선택에 더욱 신중한 고려가 필요하며, 케톤 식이를 장기간 지속할 경우에 보다 신중한 추적 검사 및 대처가 필요하다는 것을 시사한다.

기존의 연구에서는 혈중 인 (phosphorus)의 농도가 케톤 식이나 항경련제의 복용에 영향을 받지 않는 것으로 보고 되었으나<sup>3</sup>, 본 연구에서는 골밀도의 변화와 혈중 인의 농도가 양의 상관 관계를 보이는 것으로 밝혀 졌다. 따라서 칼슘 뿐 아니라 충분한 인의 섭취가 골밀도의 유지에 중요하며, 본 연구에서처럼 혈중 칼슘 수치는 유지 된다 하더라도 이온화 칼슘과, 골 내에서 저장된 유통화 가능한 칼슘은 감소할 수 있어, 혈중 칼슘 수치만을 기준 수치로 확대 해석해서는 안 될 것이다.

현재까지 한국의 소아청소년에서 아직 체중, 신장, 연령, 성별에 따른 골밀도의 표준화가 정립되어 있지 않아 골밀도 검사를 시행하여도 케톤 식이 전 정확한 환자의 기저 상태를 판단하기 어려워, 정기적인 검사를 통해 환자 상태의 변동을 간접적으로 판단할 수 있을 뿐이다. 본 연구에서도 미국의 비흑인 인구를 대상으로 표준화된 골밀도 수치를 기준으로 산정한 Z-score를 이용하여 간접적인 연구 결과를 얻었으며,<sup>4</sup> 향후 한국 소아청소년의 표준 골밀도 수치가 정립된다면 좀 더 정밀한 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

## V. 결론

난치성 간질 환자에서 12개월 이상 케톤 식이를 유지하였을 때, 골밀도는 케톤 식이 유지 기간과 연관하여 감소하며, 독립적인 보행능력이 떨어질수록 더욱 감소된다. 따라서 충분한 칼슘과 인, 비타민의 섭취 및 위험도에 따른 보충제 용량의 강화가 필요하며, 케톤 식이를 장기간 지속할 경우 이에 대한 세심한 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Fitzpatrick LA, Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. In: Schachter SC, ed. *Epilepsy and behavior*. San Diego, CA: Elsevier, 2004;S3-15.
2. Hahn TJ, Halstead LR, De Vivo DC. Disordered mineral metabolism produced by ketogenic diet therapy. *Calcif. Tissue Int.* 1979;28:17-22.
3. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complication of the ketogenic diet of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116-23.
4. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;96:2087-99.
5. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Ohshima Y, Hiraoka M, Shigematsu Y et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long term anti-epileptic drug therapy. *Pediatric international* 2002;44:247-53.
6. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45:1330-7.
7. Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology* 2008;70:170-6.
8. Bergqvist A, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48:66-71.
9. Bergqvist A, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1674-84.

## ABSTRACT

Long term effect of ketogenic diet on bone mineral density

Shin Hye Kim

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Heung Dong, Kim)

Background: A ketogenic diet, a high-fat, low-protein and low-carbohydrate diet, is the most potent non-surgical antiepileptic treatment. Long term application of the ketogenic diet has a few complications even with both satisfactory seizure reduction and tolerability. Since osteoporosis is known complication of the long-term application of the ketogenic diet, supplementation with vitamin D, calcium and micronutrients are essentially needed for the patients. However, it is not uncertain whether usual calcium and vitamin D supplementation have enough protective effect on the bone homeostasis during the ketogenic diet.

Patients and methods: We performed retrospective chart review to analyze the change of the bone mineral density (BMD) in the patients who have been treated with the ketogenic diet more than 12 months in Severance Children's Hospital, pediatric epilepsy clinic between 2004 and 2010. At least three or more longitudinal spine BMD and Z-score were compared with the demographics, anthropometry, ambulation ability, serum calcium, magnesium and phosphorus.

Result: Significant decrement of BMD was found during between baseline and 24 months data ( $p < .005$ ) not between baseline and 12 months. BMD is likely to decrease according to the duration of the ketogenic diet and ambulation ability. Serum phosphorus showed positive correlation with spinal Z-score.

Conclusion: Long term application of the ketogenic diet has potential risk of the osteopenia even with regular supplementation of the vitamin D and calcium. Close monitoring and individualized supplementation are essential for the intractable epilepsy patient with the ketogenic diet.

-----  
Key Words: bone mineral density, ketogenic diet