

Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Tedavisinde Sekonder Uygulama Alanı Olarak Ketojenik Diyet Tedavisi: Nonketotik Hiperглиsinemili Bir Olgu Sunumu

Ketogenic Diet Therapy as a Secondary Application Area in the Treatment of Hereditary Metabolic Diseases: A Case with Nonketotic Hyperglycinemia

Furkan Yolcu¹, Merve Koç Yekedüz², F. Tuba Eminoğlu³, F. Gülhan Samur⁴

Geliş tarihi/Received: 27.03.2023 • Kabul tarihi/Accepted: 21.04.2023

ÖZET

Nonketotik hiperглиsinemi (NKH), glisin parçalayıcı enzim kompleksinin aktivite eksikliğine bağlı glisin yıkımında bozukluk sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli doğumsal bir aminoasit metabolizma hastalığıdır. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan hastalığın belirtileri; yetersiz beslenme, letarji, hipotoni, miyoklonik kasılma ve geçici solunum yetmezliğidir. NKH'li hastalarda ölüm oranı yüksektir. Hayatta kalan hastalarda psikomotor gerilik ve dirençli epilepsi sıklıkla görülmektedir. Ketojenik diyet (KD), düşük karbonhidrat, yüksek yağ ve yeterli protein içeren, katabolizmaya neden olmadan açlığı taklit eden bir diyet türüdür. Dirençli epilepside nöbetleri kontrol altına almak için ketojenik diyet önemli bir tedavi seçeneğidir. NKH'de sık görülen dirençli epileptik nöbetleri kontrol altına almak ve plazma glisin düzeyini hedeflenen aralıkta tutmak için protein kısıtlı ketojenik diyet tedavisi etkili olabilir. Bu olgu sunumunda NKH hastalığında protein kısıtlı ketojenik diyet tedavisinin önemi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Nonketotik hiperглиsinemi, dirençli epilepsi, ketojenik diyet

ABSTRACT

Nonketotic hyperglycinemia, is an autosomal recessive disorder of the glycine metabolism caused by a deficiency in the glycine cleavage system. The first symptoms that typically appear in the first week of life; as poor feeding, lethargy, hypotonia, myoclonic jerking and transient respiratory insufficiency. Mortality is high in patients with NKH. Psychomotor retardation and resistant epilepsy are frequently seen in surviving patients. Ketogenic diet (KD) is a kind of diet that include low-carbohydrate, high-fat, and adequate-protein, mimics fasting without causing catabolism. Ketogenic diet is an important treatment option to control seizures in resistant epilepsy. Protein restricted ketogenic diet treatment may be effective to control common resistant epileptic seizures in NKH and to maintain plasma glycine within the targeted range. In this case report, the importance of protein restricted ketogenic diet treatment were discussed.

Keywords: Nonketotic hyperglycinemia, resistant epilepsy, ketogenic diet

1. **İletişim/Correspondence:** Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cebeci Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye
E-posta: yolcufurkan94@hotmail.com • <https://orcid.org/0000-0003-0341-1959>

2. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cebeci Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye
• <https://orcid.org/0000-0003-0637-417X>

3. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cebeci Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye
• <https://orcid.org/0000-0002-5880-1113>

4. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-0456-4623>

GİRİŞ

Glisin ensefalopatisi olarak da bilinen nonketotik hiperglisinemi (NKH); vücut sıvılarında özellikle beyin omurilik sıvısında glisinin aşırı birikimi ile karakterize otozomal resesif geçişli doğumsal bir metabolik hastalıktır (1). Görülme sıklığı 1/250.000 canlı doğum olup, temel metabolik defekt mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim kompleksindeki aktivite eksikliğidir (2). Glisin, hem uyarıcı hem de inhibe edici nörotransmitter olarak işlev görmektedir. Glisinin kortikal N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerindeki uyarıcı ve nöromodülatör etkisi dirençli epileptik nöbetlere neden olmaktadır. Bu durumun aksine, beyin sapı ve omurilikteki glisinerjik reseptörlerin aktivasyonu; tekrarlayan apne, hıçkırık ve hipotoni durumu gibi inhibitör etkilere de neden olabilir (3). Yüksek plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) glisin seviyeleri ve BOS/plazma glisin oranının > 0.08 olması ile biyokimyasal teşhis koyulabilir, ancak hafif etkilenen hastaların BOS/plazma glisin oranı 0.04-0.02 (referans değerleri: < 0.02) değerleri arasında tanımlanmış olsa da, tipik NKH ile uyumludur (3). Hastalığın neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici olmak üzere dört klinik formu vardır. Neonatal formunda ağır hipotoni, apne, dirençli epileptik nöbetler veya miyoklonik nöbetler, letarji ve koma ön plandadır (2).

Neonatal başlangıçlı şiddetli NKH için etkili bir tedavi mevcut değildir. Glisin seviyelerini düşürmeyi (sodyum benzoat ve orta derecede protein kısıtlaması) ve bunun NMDA reseptör bölgesinde etkisinin bloke edilmesini amaçlayan tedaviler (dekstrometorfan, ketamin ve felbamat), neonatal başlangıçlı şiddetli NKH'de nöbet kontrolünü, solunum fonksiyonunu ve uyanıklık durumunu artırabilir. Bununla birlikte, doğum öncesi ve postnatal glisin kaynaklı nörotoksositeye bağlı zekâ geriliği ve spastisitenin gelişmesi önlenemez (3). Son zamanlarda, az sayıda hasta grubunda denenen ketojenik diyet tedavisinin (KDT), hastaların nöbet kontrolünde ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu göstermiştir (1,3-7). Ketojenik diyet (KD), düşük karbonhidrat, yüksek yağ ve yeterli protein içeren, katabolizmaya neden

olmadan açlığı taklit eden bir diyet türüdür (8). KDT haricinde hastaların serum glisin değerlerinin referans aralıkta kalması için orta düzey protein kısıtlaması yapılan vakalarda mevcuttur. Ancak nöbet kontrolü sağlamada etkin olamamıştır (3,5).

Bu olgu sunumunda nonketotik hiperglisinemi tanısı ile izlenen olgunun tedavisinde tıbbi beslenme tedavisinin uygulanması ve önemi tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Nonketotik hiperglisinemi tanısı ile yenidoğan kliniğinde takip edilen ve annenin ikinci gebeliğinden sezeryan ile 4100 gram ağırlığında miadında doğan olgu, taburcu edildikten 1 gün sonra emmede azalma ve gün içinde fazla miktarda uyku hali nedeniyle yenidoğan yoğun bakıma yatırılı yapılarak; sepsis ön tanısı ile izlenmiştir. İzlemede tonik-klonik nöbeti olması nedeni ile fenobarbital tedavisine başlanmış, idrar ve kan aminoasitlerinde glisin ve glutamin değerlerinde yükseklik saptanmıştır. Tetkiklerinde BOS glisin: $55 \mu\text{mol/L}$ (referans değer: $3-8.3 \mu\text{mol/L}$), serum glisin: $213 \mu\text{mol/L}$ (referans değer: $200-600 \mu\text{mol/L}$), BOS/serum glisin: 0.25 (referans değer < 0.02) düzeylerinde gelmiş ve NKH tanısı almıştır.

Olgu 7.5 yaşında olup, boyu 112 cm (yaşa göre boy uzunluğu z skoru: -2.14 SD) ve vücut ağırlığı 36 kg'dır (yaşa göre ağırlık z skoru: $+2.31$ SD), beden kütle indeksi (BKİ) 28.7 kg/m^2 'dir (BKİ z skoru: $+4.17$ SD) (9). Hasta uygun dozda 5 anti-epileptik ilaç, 4.5 mg/kg/gün dekstrometorphan, 300 mg/kg/gün sodyum benzoat tedavisi alırken nöbetleri günde 4-5 kez 30-40 saniye süren nöbetleri görülmüştür. Perkutan endoskopik gastrotomi (PEG) yolu ile beslenmekte olan olguya KDT başlanması için beslenme ve diyet birimine danışılmıştır. Klinik yatırılı yapıldıktan sonra olguya ketojenik diyet başlanmış ve 1:1'lik ketojenik diyet başlayarak 3 günlük periyotlarla ketojenik diyet oranı kademeli olarak arttırılarak (kan keton düzeyi ve nöbet durumu göz önünde bulundurularak) 10. günün sonunda KD oranı 4:1'e kadar çıkılmıştır.

Hastanede 4:1'lik KDT aldığı süre boyunca (3 gün) kan keton seviyeleri 3-5 $\mu\text{mol/L}$ (referans değer: 2-6 $\mu\text{mol/L}$) arasında ve hipoglisemi durumu yaşanmamış olup olguya KDT eğitimi verilip taburcu edilmiştir. Olguya multivitamin takviyesi, omega-3 (900 mg/gün) ve D vitamini (10 $\mu\text{g/gün}$) takviyesi kullanması önerilmiştir. NKH'de yaşına göre alması gereken protein miktarı 7-11 yaş arası NKH'li çocuk için: 20-28 g/gün'dür (10). Non Ketotik hiperglisinemi hastalarda yaşa ve cinsiyete özgü protein, enerji ve sıvı gereksinmesi Tablo 1'de verilmiştir (10). Olgunun günlük protein miktarı 21 g/gün'e göre planlanmış, BKİ değerinin yüksek olması nedeniyle, günlük alması gereken enerji %20 oranında azaltılarak 1000 kcal/gün olarak belirlenmiştir. Olgu 1000 kcal/gün 21 gram protein içeren 4:1'lik tüple uyumlu ketojenik diyetle taburcu olmuştur.

Olgunun bir ay sonraki ilk kontrolünde 2 kg ağırlık kaybı olmuş ve biyokimyasal bulgularında bir patolojiye rastlanmamış olup bir ay sonra tekrar kontrole çağrılmıştır. Olgunun vücut ağırlığı 34 kg (+ 2.02 SD)'dan 32.4 kg (+ 1.97 SD)'a düşmüş ve

serum trigliserit düzeyi 110 mg/dL'den 320 mg/dL'ye yükselmiştir. Bu durumda üç farklı diyet modifikasyonu düşünülmüştür. Bunlardan birincisi; KD oranını düşürmek (4:1'den 3:1'e), ikincisi, omega-3 takviyesi kullanmıyorsa eklemek ve son olarak diyet yağ içeriğine orta zincirli yağ asidi (MCT) eklemektir. Olgunun nöbetleri kontrol altında olduğu için KD oranında azaltma ve omega-3 takviyesi kullandığı için son seçenek olarak diyetine MCT yağı eklemek sonucuna varılmıştır. Günlük enerji gereksiniminin %10'u kadar MCT yağı eklenerek tekrar 1000 kcal/gün enerji ve 21 gram/gün protein içeren 4:1'lik ketojenik diyet planlanmıştır. Hesaplanan MCT yağı 12 mL/gün olarak belirlenmiş olup gastrointestinal bulgu olmaması açısından hedef MCT dozuna yavaş yavaş çıkmıştır. MCT yağı ilk gün hedef dozun yarısı olacak şekilde başlanmış olup dört öğüne eşit olacak şekilde bölünmüştür. Gastrointestinal yan etki olmadığı için iki günlük periyotlarla 2 mL/gün artış yapılarak hedeflenen doza 6 günde ulaşılmıştır. Nöbet sayı ve süresinde azalma olduğu için farmakolojik tedavide buna bağlı düzenlemeler yapılmıştır.

Tablo 1. NKH hastalarında yaşa ve cinsiyete özgü protein, enerji ve sıvı gereksinmesi (10)

	Protein	Enerji	Sıvı
İnfant			
0 - <3 ay	1.5 – 2.2 g/kg	125 – 140 kcal/kg	130 – 160 mL/kg
3 - <6 ay	1.5 – 2.0 g/kg	120 – 130 kcal/kg	130 – 160 mL/kg
6 - <9 ay	1.25 – 1.8 g/kg	115 – 130 kcal/kg	125 – 150 mL/kg
9 - <12 ay	1.15 – 1.60 g/kg	110 – 120 kcal/kg	120 – 130 mL/kg
Kızlar ve Erkekler			
1 - <4 yıl	10 – 13 g/gün	945 – 1890 kcal/gün	945 – 1890 mL/gün
4 - <7 yıl	14 – 20 g/gün	1365 – 2415 kcal/gün	1365 – 2415 mL/gün
7 - <11 yıl	20 – 28 g/gün	1730 – 3465 kcal/gün	1730 – 3465 mL/gün
Kızlar			
11 - <15 yıl	30 – 40 g/gün	1575 – 3150 kcal/gün	1575 – 3150 mL/gün
15 - <19 yıl	40 – 45 g/gün	1260 – 3150 kcal/gün	1260 – 3150 mL/gün
≥ 19 yıl	45 – 47 g/gün	1785 – 2625 kcal/gün	1785 – 2625 mL/gün
Erkekler			
11 - <15 yıl	30 – 42 g/gün	2100 – 3885 kcal/gün	2100 – 3885 mL/gün
15 - <19 yıl	42 – 49 g/gün	2100 – 4095 kcal/gün	2100 – 4095 mL/gün
≥ 19 yıl	49 – 55 g/gün	2625 – 3465 kcal/gün	2625 – 3465 mL/gün

KD tedavisinin 3. ayında (3. kontrol) serum trigliserit düzeyinin 320 mg/dL'den 124 mg/dL'ye, vücut ağırlığının 32.4 kg'dan (+1.97 SD) 31.8 kg'a (+1.56 SD) azaldığı gözlenmiştir. Olguya (MCT yağı modifikasyonu yapılan diyeti) 4. kontrole kadar devam etmesi önerilmiştir. Olgunun mevcut diyeti (1000 kcal/gün enerji, 21 g/gün protein ve enerjinin %10'u kadar MCT yağı içeren diyet) devam etmesi önerildi. Olgunun 6. ay kontrolünde vücut ağırlığı 31.8 kg'dan (+1.56 SD) 30 kg'a (+1.06 SD) gerilemiş olup bütün biyokimyasal parametreleri, ağırlık kaybı durumu ve

nöbet sayı-süresindeki azalma beklenen gibi olmuş ve diyetinde değişiklik yapılmamıştır. Olgunun KDT izlem süresi boyunca sadece değişen vücut ağırlığına göre ilaç dozları güncellenmiş, tedaviye eklenen yeni ilaç olmamıştır. Olgunun keton seviyeleri takip süresi boyunca 3-5 mmol/dL ve kan şekerleri normal seviyede gözlenmiştir.

Hastanın izlem süresince KDT protokolü, vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), ilgili bazı biyokimyasal bulguları, Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Nonketotik hiperglisinemiye uygulanan KDT'nin olgunun biyokimyasal, antropometrik ve bazı klinik bulgularına etkisi

Değişkenler	Normal Aralık	İzlem süresi				
		07.03.2021 (KD Öncesi)	15.04.2021 (KD 1. Ay)	06.05.2021 (KD 2. Ay)	07.06.2021 (KD 3. Ay)	08.09.2021 (KD 6. Ay)
Antropometrik Ölçümler						
Boy Uzunluğu (cm)	-	112	112	112	112	112
Vücut Ağırlığı (kg)	-	36	34	32.4	31.8	30
Biyokimyasal Bulgular						
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	74-100	82	75	72	73	76
Kreatinin (mg/dL)	0.32-0.6	0.30	0.31	0.28	0.27	0.22
Sodyum (mmol/L)	136-145	141	136	137	140	138
Potasyum (mmol/L)	3.5-5.1	4.1	4.3	3.7	3.9	4.1
Kalsiyum (mg/dL)	8.7-10.4	8.7	9.2	8.9	9.7	9.2
Fosfor (mg/dL)	3.4-6.2	3.92	5.17	4.52	4.86	5.0
Magnezyum (mg/dL)	1.7-2.1	2.15	2.0	2.0	2.0	2.13
*Glisin (µmol/L)	125-450	530	311	396.51	348.7	362.27
Ürik Asit (mg/dL)	2.7-6.1	5.4	---	6.2	6.0	5.6
Albumin (g/dL)	3.5 – 5.2	3.84	3.85	3.87	4.03	4.02
Total Protein (g/dL)	6.6 – 8.3	6.2	5.91	6.37	6.02	6.58
Total Kolesterol (mg/dL)	<200	179	161	184	166	203
HDL-Kolesterol (mg/dL)	40 - 60	64	59	52	53	54
LDL-Kolesterol (mg/dL)	-	94	80	86	93	124
*Trigliserit (mg/dL)	<150	94	110	320↑↑↑	124	128
ALT (U/L)	10-49	48	22	20	18	24
AST (U/L)	<34	32	26	24	23	29
25-Hidroksi Vitamin D (µg/L)	Yaz: 10-60 Kış: 20-120	29.04	-	35.75	23.71	22.4
Enerji (kcal/gün)	-	1500	1019	1019	1010	1010
Protein (g/gün)	-	36	21	21	21.1	21.1
MCT yağı (mL/gün)	-	-	-	-	12	12
KDT Oranı	-	0.32:1	4:1	4:1	4:1	4:1
Kan Ketonu (mmol/L)	-	0-1	3-5	3-5	3-5	3-5
Nöbet Sıklığı		5-10 kez/gün	Nöbet yok	Nöbet yok	Nöbet yok	Nöbet yok

TARTIŞMA

Neonatal başlangıçlı şiddetli NKH için etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Plazma glisin seviyelerini normal aralıktatutmakvenöbetkontrolünüsağlamakamacıyla yeterli dozda oral sodyum benzoat uygulaması (250–750 mg/kg/gün) yapılmalıdır. Şiddetli NKH’de yeterli dozda sodyum benzoat tedavisinin erken başlanması, zihinsel gerilik ve dirençli epileptik nöbetlerin oluşumunu engelleyememektedir. Protein veya glisin kısıtlı diyet, yüksek dozlarda benzoat gerektiren hastalarda plazma glisin seviyelerinin normal aralığa düşmesine sağlar. Dekstrometorfan (5-15 mg/kg/gün) içeren NMDA reseptör antagonisti, nöbet kontrolünü iyileştirmek için kullanılmaktadır (3).

Yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve büyüme için gereken güvenilir alım düzeyi kadar protein içeren katı bir diyet tedavisidir. KD, açlığın nöbet kontrolü üzerindeki olumlu etkilerini taklit ederek, epileptik nöbetleri kontrol altına almak için 1920’lerde geliştirilmiştir. KDT uzun zamandır dirençli epilepsi hastaları için farmakolojik olmayan bir tedavi olarak kullanılmaktadır. KD, piruvat dehidrogenaz eksikliği ve glukoz taşıyıcı protein 1 (GLUT1) eksikliği dahil olmak üzere bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır (11).

Nonketotik hiperglisinemi’nin altında yatan patofizyoloji tam olarak belirlenmemiş olsa da, NKH’de gözlenen nörolojik hasarın glisin kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Glisin, NMDA reseptöründe bir agonist olarak görev yapar ve glutamat nörotransmisyonunu artırır bu durumda dirençli epileptik nöbetlerin oluşmasına neden olabilir (12).

Bu olguda KDT sonrası epileptik nöbet sayılarında ve süresinde belirgin azalma görülmüştür. Ketojenik diyet ile tedavi edilmiş 9 NKH’li hastanın nöbetlerinde ve plazma glisin seviyelerinde belirgin azalmalar saptanmıştır (1,3-7). Yapılan çalışmalarda farmakolojik tedavi ile orta derece protein kısıtlaması plazma glisin seviyelerinde düşüşler sağlarken nöbetleri kontrol

altına almakta etkin olmamıştır (3,5). Ketojenik diyet tedavisi uygulanan NKH’li olgu sunumlarında diyet içeriği hakkında sadece ketojenik diyet oranı verilmiş olup diyet içeriğine dair günlük aldığı protein miktarı belirtilmemiş ve bu açıdan NKH hastalarına önerilen protein alım miktarına ilişkin bir değerlendirme yapılamamaktadır (1,3-7).

Olgu KD yaparken serum trigliserit düzeyinde artış görülmüş (110–320 mg/dL), diyetine yaklaşık 0.30 g/kg/gün (Enerji gereksiniminin %10’u) MCT eklenmiştir. MCT yağı eklenmesi sonucu 1 aylık süreçte serum trigliserit düzeyi 320 mg/dL’den 124 mg/dL’ye düşmüştür. Yapılan bir çalışmada diyet müdahalesi öncesi serum trigliserit düzeyi 653.1 mg/dL olan glikojen depo tip 1 tanılı çocuğa 32 hafta boyunca 0.35 g/kg/gün orta zincirli yağ asidi diyetine eklenmiş, diyetin 32. haftasında serum trigliserit düzeyi 162.8 mg/dL’ye kadar düştüğü saptanmıştır (13).

Sonuç olarak; NKH tanısı ile izlenen olguda uygulanan KDT’nin ekip içinde alanında uzman bir diyetisyen tarafından uygulanması, tedavi sırasında oluşan komplikasyonlara göre KDT’in düzenlenmesi hastalığın seyrini olumlu yönde etkilemiştir. NKH tedavisinde protein veya glisin kısıtlı bir diyet, sadece plazma glisin seviyesini normal aralıkta tutmaya yardımcıdır. KDT ise dirençli antiepileptik nöbetleri kontrol altına almaya yardımcı olur. Bu olguda protein kısıtlı KDT uygulaması sonucunda hastanın hem dirençli antiepileptik nöbetleri kontrol altına alınmış hem de hastalıkla ilgili bazı biyokimyasal bulgular hedeflenen aralıkta tutulmuştur.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: FY, FGS; Çalışma verilerinin elde edilmesi: FY, MKY, FTE; Makale taslağının oluşturulması: FY, FGS; İçerik için eleştirel gözden geçirme: FGS, FTE; Yayınlanacak versiyonun son onayı: FY, FGS, FTE. • Study design: FY, FGS; Data collection: FY, MKY, FTE; Draft preparation: FY, FGS; Critical review for content: FGS, FTE; Final approval of the version to be published: FY, FGS, FTE.

Katılımcı onamı • Informed consent: Yazılı onam alınmıştır. • *Written consent was obtained.*

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Iqbal M, Prasad M, Mordekar SR. Nonketotic hyperglycinemia case series. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(4):355.
2. Olukman Ö, Çelik K, Katipoğlu N, Terek D, Kağnıcı M, Güzel O, ve ark. Yenidoğan döneminde nonketotik hiperglisinemi: Klinik özellikler, tanı ve tedavi. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi.* 2017;27(2):143-9.
3. Kava MP, Robertson A, Greed L, Balasubramaniam S. Ketogenic diet, a potentially valuable therapeutic option for the management of refractory epilepsy in classical neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(6):961.
4. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, Vici CD, Vigevano F, Castana C, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(5):509-13.
5. Nickerson SL, Balasubramaniam S, Dryland PA, Love JM, Kava MP, Love DR, et al. Two novel GLDC mutations in a neonate with nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr Genet.* 2016;5(03):174-80.
6. Bzduch V, Behulova D, Kolnikova M, Payerova J, Fabriciova K. Ketogenic diet in nonketotic hyperglycinemia. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(1):31.
7. Shbarou RM, Boustany RM, Daher RT, Pakdel P, Noureddine A, Karam PE. Outcome of nonketotic hyperglycinemia in Lebanon: 14-Year retrospective review. *Neuropediatrics.* 2019;50:235-43.
8. Scholl-Bürgi S, Höller A, Pichler K, Michel M, Haberlandt E, Karall D. Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(4):765-73.
9. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. WHO AnthroPlus software. 2009. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/> Accessed Mar 27, 2023.
10. Acosta PB, Yannicelli S. The Ross metabolic formula system nutrition support protocols. 4th ed. Columbus: Ross Products Division; 2001. 224-30 p.
11. Nysten K, Likhodii S, Burnham WM. The ketogenic diet: proposed mechanisms of action. *Neurotherapeutics.* 2009;6:402-5.
12. Busanello ENB, Moura AP, Viegas CM, Zanatta A, da Costa Ferreira G, Schuck PF. Neurochemical evidence that glycine induces bioenergetical dysfunction. *Neurochem Int.* 2010;56:948-54.
13. Das AM, Lücke T, Meyer U, Hartmann H, Illsinger S. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Ann Nutr Metab.* 2010;56(3):225-32.