

Pregledni prispevek/Review article

**KETOGENA DIETA**

## KETOGENIC DIET

*Tina Bregant,<sup>1</sup> Andreja Širca Čampa,<sup>2</sup> Neža Zupančič,<sup>1</sup> David Neubauer<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana<sup>2</sup>Služba za nutricionistiko, dietoterapijo in bolniško prehrano, Pediatrična klinika Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana**Izvleček**

## Izhodišča

*Ketogena dieta (KD) je način prehrane z visoko vsebnostjo maščob, nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov in ustreznim beljakovinskim vnosom. Uporablja se pri zdravljenju trdovratne epilepsije v otroškem in odraslem obdobju ter ob določenih metabolnih motnjah: pomanjkanju piruvatne dehidrogenaze (PDH) in pomanjkanju transporterja za glukozo (GLUT1).*

## Zaključki

*V prispevku predstavimo dieto, mehanizem delovanja in njeno uporabo. Praktično prikazemo uporabo diete z ustreznimi izračuni. Predstavimo protokol pri uporabi ketogene diete. Podamo smernice za uporabo KD, ki je učinkovito, pod nadzorom zdravnika varno, a zahtevno podporno zdravljenje.*

**Ključne besede:** *ketogena dieta; epilepsija; epileptični sindromi; otroci; odrasli***Abstract**

## Background

*The ketogenic diet is a high fat, adequate protein, low carbohydrate diet. It has been used in the treatment of intractable childhood epilepsy, difficult-to-control seizures in adults, GLUT1 deficiency syndrome and PDH deficiency.*

## Conclusions

*This review traces a history of ketogenic diet, reviews its uses and side effects, and discusses possible alternatives and the diet's possible mechanisms of action. We show how to use the diet in practice. Protocol and calculations are presented. We look toward possible future uses of the ketogenic diet, since it is efficient, under doctor's supervision safe, but very demanding, additional treatment.*

**Key words:** *ketogenic diet; epilepsy; epileptic syndromes; children; adults***Uvod**

Ketogena dieta (KD) je način prehrane z visoko vsebnostjo maščob, nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov in ustreznim beljakovinskim vnosom. Uporablja se pri zdravljenju trdovratne epilepsije ter pri določenih metabolnih motnjah: pomanjkanju piruvatne dehidrogenaze (PDH) in pomanjkanju transporterja za glukozo (GLUT1). Prvič je bila izkustveno uvedena leta

1921,<sup>1</sup> ker so opažali pri otrocih z epilepsijo, ki so jih 25 dni hranili samo z vodo, zmanjšanje ali odsotnost epileptičnih napadov.<sup>2</sup> Domnevali so, da ketoni, ki nastajajo ob stradanju, delujejo protikonvulzivno.<sup>3</sup> Slovenski nevropediatri primarji Freljih, Župančič in Ravnik so ketogeno dieto pred desetletjem v Sloveniji uvedli v zdravljenje trdovratnih epilepsij in epilepsij ob določenih metabolnih motnjah. Od takrat dalje se ketogena dieta uporablja rutinsko na Kliničnem oddel-

**Avtor za dopisovanje / Corresponding author:**

Tina Bregant, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana; e-mail: tina.bregant@siol.net

ku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani.

S KD želimo doseči pri bolnikih ketoze. Zato iz prehrane izločimo živila, bogata z ogljikovimi hidrati. Pri uporabi klasične KD se držimo v jedilnikih razmerja 4:1, kar pomeni 4 grame maščobe proti 1 gramu proteinov in ogljikovih hidratov. Razmerje v KD lahko prilagodimo, če nam klinično stanje bolnika to dopušča. Z manjšim vnosom maščobe je bolnikom bolj prijazna Atkinsonova dieta, kjer kaloričen vnos ni omejen, v dieti pa se držimo masnega razmerja 60 % maščobe, 30 % proteinov in 10 % ogljikovih hidratov. Izpeljanka KD je dieta s srednjeveržnimi trigliceridi (MCT), tako imenovana dieta MCT, pri kateri dosežemo ketozo z uporabo olja srednjeveržnih trigliceridov (olje MCT).<sup>4</sup>

## Patofiziološki mehanizem delovanja

KD preusmeri presnovo telesa, tudi možganov, v ketozo. Ketozo označuje povišana vrednost ketonov v krvi. Ketoni so acetoacetat, 3-betahidroksibutirat in aceton. Nastajajo iz maščobnih kislin in ketogenih aminokislin v jetrih ter so energetska alternativa krvnemu sladkorju. Če poenostavimo, rečemo, da se s KD presnova telesa spremeni in je podobna kot pri stradanju. Vsebnost ketonov v krvi korelira vrednosti ketonov v urinu oziroma ketonuriji. Ketonurija mora biti celodnevna. Zaželeno vrednost ketonov v urinu pri KD je 80–160 mg/dl urina (t. i. trije do štiri križi), kar izmerimo na testnih lističih (5). Ko dosežemo v urinu ketone v vrednosti tri do štiri križe, ta vrednost korelira z vrednostjo ketonov v krvi, ki je višja od 2 mmol/l. Novejše raziskave so pokazale, da je najbolj učinkovito protiepileptično delovanje KD pri ravni ketonov v krvi, ki so višji od 4 mmol/l.<sup>5</sup>

Mehanizem delovanja ketogene diete še ni razjasnjen. Izkusveno vemo, da ketogena dieta lahko pomaga pri zdravljenju trdovratne epilepsije. Razlage delovanja ketogene diete pa temeljijo predvsem na raziskavah pri živalih. Domnevamo, da ketoza spremeni dinamično ravnovesje med inhibicijskimi in ekscitacijskimi<sup>6–8</sup> nevrotansmitterji ter tako deluje protikonvulzivno.<sup>9</sup> Po nekaterih podatkih naj bi ketoni, zlasti aceton, delovali protikonvulzivno.<sup>10</sup> Pomanjkanje glukoze vpliva na zmanjšano vzdražnost nevronov.<sup>11</sup> Kronična ketoza tudi modificira Krebsov (TCA) cikel, kar povzroči povečano sintezo gama-aminomaslene kisline (GABA), ki deluje protikonvulzivno<sup>7,8</sup> in omeji nastajanje kisikovih prostih radikalov (ROS), kar deluje nevroprotektivno.<sup>12</sup> Večkrat nenasičene maščobne kisline iz prehrane pri KD inducirajo mitohondrijski metabolizem, kar spremeni celično okolje v manj odzivnega in deluje protiepileptično.<sup>13</sup> Maščobne kisline inducirajo ekspresijo proteinov nevronskega nesklopljanja (UCP), ki disipirajo potencial mitohondrijskih membran in ščitijo membrano pred poškodbami ROS.<sup>14</sup> Teorija stabilizacije sinaps domneva, da pomanjkanje glukoze ob KD sproži oksidativno fosforilacijo, ki aktivira kalijeve (K(ATP)) kanalčke in hiperpolarizira nevrone ali/in glija celice.<sup>11</sup> Na živalskih modelih so pokazali, da dieta zmanjša dostopnost oksaloacetata v reakciji z aspartat aminotransferazo, kar povzroči večjo dostopnost glutamata, ki se pretvori v GABA,<sup>15</sup> najpomembnejši

inhibicijski nevrotansmitter. Dieta zaradi ketoze, ki jo povzroča, porablja v medcelični acetat, ki ga astrociti pretvorijo v glutamin. Poleg tega spodbuja nastajanje glutamina, ki je prekurzor za GABA. KD naj bi tudi olajšala mehanizme prenosa glutamina in alanina preko krvno-možganske pregrade.<sup>9</sup>

In vivo živalski modeli potrjujejo protiepileptične učinke ketoze. Novi dokazi govorijo v prid nevroendokrinega odgovora v akutni fazi reakcije na stres.<sup>12, 15</sup> Zaužita maščoba, dolgoveržni (LCT), še zlasti pa srednjeveržni trigliceridi (MCT), naj bi v črevesju povzročili nastajanje neuropeptida NPY, ki naj bi deloval kot endogeni protikonvulziv. Preko proteina NPY naj bi delovala tako klasična KD kot dieta z oljem MCT.

Poskusi s transkranično magnetno stimulacijo (TMS) so pri zdravih posameznikih pokazali, da klasična, celo kratkotrajna KD spremeni kortikalno aktivnost. Periorolandična aktivnost beta je bila zvišana, kortikalna inhibicija kratkih latenc (SICI) je bila okrepljena. Nevroni v korteksu so bili manj vzdražni.<sup>16</sup> Izkusveno vemo, da se ob KD breme epileptičnih napadov zmanjša: znižano je število in trajanje napadov, napadi so manj hudi, zavest je izboljšana.

## Uporaba

KD uporabljamo za zdravljenje trdovratne epilepsije pri otrocih<sup>17–19</sup> in odraslih<sup>5, 20</sup> ter ob določenih metaboličnih motnjah: pomanjkanju piruvatne dehidrogenaze (PDH) in pomanjkanju transporterja glukoze (GLUT1). Pri pomanjkanju PDH in GLUT1 je KD edino učinkovito zdravljenje.<sup>17</sup>

Na KD izrazito dobro odgovorijo mlajši bolniki s trdovratno epilepsijo. KD zato poskušamo uvesti pri mlajših bolnikih, zlasti otrocih, ki imajo kljub več pravilno predpisanim uporabljanim protiepileptičnim zdravilom slabo obvladane napade.<sup>17, 21</sup> Pozitivni učinki KD se kažejo pri bolnikih s tuberozno sklerozo,<sup>22, 23</sup> Dravetovim sindromom,<sup>24</sup> infantilnimi spazmi,<sup>18</sup> Landau-Kleffnerjevim sindromom,<sup>17</sup> mioklonično-astatično epilepsijo<sup>25, 26</sup> in Rettovim sindromom.<sup>27</sup> Bolniki s parcialno epilepsijo ne poročajo o izrazitem izboljšanju.<sup>17, 28</sup> Če pa so bolnikom, s parcialno epilepsijo vsadili vagusni stimulator (VNS) in so ob tem uporabljali KD, je bil protiepileptični učinek zelo dober, saj so kar pri 2/3 bolnikov v multicentrični študiji poročali o pomembnem zmanjšanju epileptičnih napadov.<sup>29</sup>

V primerjalni študiji KD in 5 protiepileptičnih zdravil (valproata, levetiracetama, etosuksimida, lamotrigina, topiramata) pri otrocih z mioklonično-astatično epilepsijo se je KD izkazala za najbolj uspešno. Predlagana je bila kot prva izbira zdravljenja.<sup>26</sup>

KD se pogosto uporablja ob protiepileptičnih zdravilih, zato se moramo zavedati možnih sočasnih vplivov. Dokazali so, da KD ne vpliva na raven protiepileptičnih zdravil v plazmi.<sup>30</sup> Dolgo je veljalo, da sočasna uporaba KD in valproata deluje hepatotoksično<sup>31</sup> in lahko vodi v pankreatitis.<sup>32</sup> Zadnje klinične študije so dokazale, da je sočasna uporaba valproata in KD varna in da jo bolniki dobro prenašajo.<sup>33</sup> Ker topiramat, zonisamid in KD povečajo tveganje za nastanek ledvičnih kamnov, so dolgo opozarjali na previdnost pri sočasni uporabi navedenih zdravil in KD. Klinične študije

suma niso potrdile. V raziskavah so dokazali, da je uporaba zonisamida in topiramata ob KD varna in da ni povečanega tveganja za nastanek ledvičnih kamnov.<sup>34, 35</sup> Lahko pa tovrstna kombinacija zdravil s KD vodi v simptomatsko acidozo,<sup>35</sup> zaradi česar nekateri epileptologi priporočajo rutinsko uporabo pripravka PolyCitraK® za zmanjševanje kislosti urina.<sup>36</sup>

KD ne uporabljamo pri težkih jetrnih boleznih, pomanjkanju piruvatne karboksilaze, mitohondrijskih obolenjih z izjemo PDH, motnjah ketoneogeneze in ketolize ter oksidacije maščob.<sup>17</sup> Če skrbniki KD ne morejo zagotavljati dovolj natančno, je dieto bolje prekiniti.<sup>17, 21</sup>

Uporaba KD izboljša klinično stanje in zmanjša breme epileptičnih napadov. Zato lahko ob KD pod nadzorom zdravnika zmanjšamo količino protiepileptičnih zdravil. Vedno zmanjšujemo le eno spremenljivko – ali zmanjšujemo eno izbrano zdravilo ali pa prilagajamo dieto in zmanjšujemo količino maščob v dieti po določenem protokolu.<sup>17, 21</sup> Delovanje KD ocenjujemo po najmanj 3 mesecih po uvedbi diete. Uporabimo klinična merila in posnetek EEG.

Pri bolnikih s pomanjkanjem GLUT1 je lahko EEG normalen, vendar imajo bolniki razvojne zaostanke, ki jih lahko interpretiramo kot posledico zakasnele subkortikalne mielinizacije. Pri posamičnih bolnikih s pomanjkanjem GLUT1 so po uporabi KD poročali o izboljšanju signala bele možganovine na T2 obteženih slikah MR. MRS je pokazala izboljšano-znižano razmerje N-acetilaspargata in kreatinina.<sup>29</sup>

Če ocenimo delovanje KD nezadovoljivo, torej enako ali večje breme epileptičnih napadov, KD postopoma ukinjamo po določenem protokolu. V primeru delovanja, pa s KD nadaljujemo nadaljnji dve leti oziroma dokler je to potrebno. Pri pomanjkanju PDH in GLUT1 je zaželena uporaba KD vsaj do odrasle dobe.<sup>17, 21</sup>

Po podatkih iz literature vemo, da polovica otrok, ki prične s KD, na njej vztraja vsaj eno leto.<sup>37</sup> Polovica otrok, ki so pričeli s KD, ima v prvem letu za 50 % zmanjšano breme epileptičnih napadov, 30 % otrok pa ima za več kot 90 % zmanjšano breme napadov. Tretjina otrok s KD preneha v prvih mesecih, saj je dieta neučinkovita ali težko izvedljiva.<sup>37, 17</sup> Posamezniki, pri katerih je KD učinkovita, lahko po treh letih pod nadzorom zdravnika pričnejo s postopnim zmanjševanjem protiepileptične terapije.<sup>38</sup> Če so ob ukinitvi protiepileptične terapije brez napadov, lahko počasi poskusijo ukiniti KD. Podatki iz literature navajajo posamezne primere popolnega prenehanja epileptičnih napadov po strogi uporabi KD.<sup>17</sup>

Uporaba KD spremeni način življenja vse družine. Zah-teva poznavanje in natančno tehtanje živil, upoštevanje strogih pravil, nadzor nad *ravnijo* glukoze in ketonov, kar pomeni večkrat dnevno merjenje krvnega sladkorja in ketonov v krvi ali urinu. Možne so prebavne težave, zaprtje, ledvični kamni,<sup>39</sup> zvišan nivo lipidov v krvi.<sup>32</sup> Ker KD izkorišča učinek stradanja, je lakota ob pričetku KD pogosta. Kasneje se lahko pojavi t.i. »paradoks lakote«, saj večja ketoza zavre občutek lakote. S »paradoksom lakote« si razlagamo dejstvo, da lakoto često opisujejo bolniki na KD, ki imajo v dieti presežek kalorij.<sup>5</sup> Pri starejših otrocih in odraslih se zaradi enolične prehrane pojavlja želja po drugi hrani.<sup>17</sup> V iskanju druge hrane so zlati mladostniki izredno iznajdljivi, kar starše često spravlja v stisko.<sup>4, 17</sup>

Poleg celostne obravnave bolnika zaradi trdovratne epilepsije so ob KD potrebne dodatne preiskave, ki zahtevajo multidisciplinarno sodelovanje. Ker ima KD lahko resne stranske učinke, je potreben reden zdravniški nadzor. Zaradi možnih motenj v rasti<sup>40</sup> in kostni demineralizaciji<sup>41</sup> ter zvišanih ravni maščob v krvi<sup>32</sup> je potreben tudi nadzor s strani endokrinologa. Poznamo pa primere, pri katerih so bili stranski učinki diete zanemarljivi, so pa s KD dosegli odstotnost epileptičnih napadov. V literaturi tako poročajo tudi o bolniku s tuberozno sklerozo, ki že 21 let uporablja strogo KD in je ves čas brez napadov. Kot edini neželeni učinek diete navajajo bolnikovo nizko rast.<sup>23</sup>

KD je zahtevna dieta pri trdovratni epilepsiji. Nadzor nad dieto je strogo strukturiran in zahteva timski pristop. V tim so vključeni: pediater-nevrolog, dietetik in bolnik na KD oziroma njegov skrbnik. Zaradi informacij o vsebnosti ogljikovih hidratov v zdravilih in kozmetičnih pripomočkih je potrebno občasno vključiti tudi farmacevta. V tujini je v t. i. »keto-tim« vključena tudi posebej usposobljena medicinska sestra. »Keto-timi« so v tujini zelo priljubljeni, saj staršem omogočajo vso podporo, hkrati pa tudi njihovo strokovno delovanje podpirajo nevladne organizacije, kot so Charlie foundation v Združenih državah Amerike (<http://www.charlifoundation.org>) in Matthew's friends v Veliki Britaniji (<http://www.matthewsfriends.org>). Te organizacije nudijo stalna izobraževanja,

Tab. 1. *Uporaba ketogene diete.*

Table 1. *The use of ketogenic diet.*

Indikacija	Relativna kontraindikacija	Kontraindikacija
Indication	Relative contraindication	Contraindication
Trdovratna epilepsija	Bolezen jeter	Motnje maščobne oksidacije (npr. MCAD, LCAD, SCAD)
Refractory epilepsy	Liver disease	B-oxidation defects (i.e.: MCAD, LCAD, SCAD)
Pomanjkanje GLUT1 GLUT1 deficiency	Nesodelovanje bolnika oz. skrbnika Patient / caregiver noncompliance	Motnje v ketoneogenezi / ketolizi Ketoneogenesis / ketolysis defects
Pomanjkanje PDH	Kirurško dostopna sprememba, dokazana s slikovno diagnostiko in video EEG	Mitohondrijska bolezen (izjema pomanjkanje kompleksa I)
PDH deficiency	Surgical focus identified by neuroimaging and video-EEG monitoring	Mitochondrial defects (except complex I deficiency)
Mioklonično-astatična epilepsija (Sindrom Doose) Myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome)		Pomanjkanje PCD Pyruvate carboxylase deficiency - PCD
Tuberozna sklerozna kompleks (TSC)		Porfirija Porphyria
Rettov sindrom Rett syndrome		
Dravetov sindrom Dravet syndrome		
Infantilni spazmi Infantile spasms		

obveščajo o novostih in skrbijo za stalen pretok znanja med stroko in javnostjo.

## Uporaba pri bolnikih

Ko razmišljamo o uvedbi KD, organiziramo sestanek z bolnikom/njegovimi skrbniki ter dietetikom. Če hočemo pričeti s KD, se morajo starši strinjati s 3-mesečno preizkusno dobo. Pred uvedbo KD moramo narediti dober klinični in nevrološki pregled. Pri otrocih napravimo antropometrične meritve. Ponovno pregledamo bolnikovo dokumentacijo, potek in tip epilepsije. Pridobiti moramo natančne opise napadov in njihovo

pogostost. Poznati moramo protiepileptična zdravila, ki jih je bolnik do takrat že preizkusil. Pozorni smo na prehranjevalne navade. Od laboratorijskih preiskav napravimo hemogram, DKS, jonogram s kreatininom in sečnino, hepatogram, raven krvnega sladkorja, laktata, amonijaka, plinsko analizo krvi, acil karnitinski in lipidni profil, organske kisline v urinu in raven kalcija v urinu. Poznati moramo raven protiepileptičnih zdravil, ki jih bolnik jemlje. Napravimo posnetek EEG in glede na klinično presojo tudi UZ abdomna. Uvedemo dodatek kalcija: 250–500 mg Ca/dan in multivitaminski pripravek. Lahko se odločimo za pričetek KD s postom, vendar pa pri nas raje uporabljamo postopen prehod na dieto. Pri otrocih uvajamo dieto postopoma z  $\frac{1}{4}$  predpisanega dnevnega vnosa, naslednji dan nadaljujemo s  $\frac{1}{2}$  predpisanega dnevnega vnosa,  $\frac{3}{4}$  predpisanega dnevnega vnosa in nato preidemo na polno ketogeno dieto. Pri klasični dieti pričnemo z masnim razmerjem 2:1, drugi dan nadaljujemo z razmerjem 3:1 in nato usvojimo končno razmerje 4:1, kar pomeni 4 grame maščobe proti 1 gramu proteinov in ogljikovih hidratov. Tako dosežemo ustrezno ketozo (++) do (+++ na testnih lističih). Ob nastopu ketoze sprva tri- do štirikrat dnevno merimo vsebnost ketonov v urinu, lahko pa tudi v krvi in krvni sladkor ter plinsko analizo po potrebi. Ko se ketoza pri bolniku ustali, se za preiskave odločamo glede na klinično sliko, vsak dan merimo le vsebnost ketonov v urinu. Pri bolnikih na KD je zaželeno imeti krvni sladkor > 2,2 mmol/l, ketone v krvi > 2,0 mmol/l (4 mmol/l) in ketone v urinu med 80 in 160 mg/dl, kar je +++ do ++++ na testnih lističih.

Tab. 2. Preiskave pred uvedbo ketogene diete.

Table 2. Assessment before introducing the ketogenic diet.

Pregled	Laboratorijske preiskave	Druge preiskave
Evaluation	Laboratory	Ancillary testing
Opis in breme napadov Description of seizures, type, burden of seizures	Hemogram, DKS  Complete blood count with platelets and differential blood count	EEG  EEG
Zdravila	Jonogram vključno z ureo, kreatininom, celokupnimi proteini, ter kalcij, cink, selen, magnezij, fo sfat, serumski bikarbonat	UZ trebuha
Medications	Electrolytes including BUN, creatinine, total protein, serum bicarbonate, calcium, zinc, selenium, magnesium, phosphate	Abdominal US
Pridružene bolezni	Transaminaze	Slikanje MR glave in analiza likvorja ponavadi že opravljena ob pojasnjevanju etiologije napadov
History of other diseases	Serum liver tests	Brain MRI and CSF analysis usually pending due to etiology identification
Prehranjevalne navade Nutritional evaluation	Laktat, amonijak Lactate, ammonia	
Meritev TT, TV, OG, BMI	Acil karnitinski profil	
Baseline weight, height, head circumference, body mass index	Serum acylcarnitine profile	
Klinični pregled Clinical exam	Lipidni profil Fasting lipid profile	
Nevrološki pregled	Nivo protiepileptičnih zdravil Plinska analiza Urin: nativni in organske kisline v urinu, kalcij, kreatinin	
Neurological exam	Aminokisline v serumu Anticonvulsant drug levels Blood gas analysis Urinanalysis including urine calcium and creatinine, urine organic acids Serum aminoacids	

## Dietno načrtovanje in vodenje

Dietno načrtovanje ketogene diete zahteva upoštevanje nekaterih osnovnih meril. Vodenje poteka za vsakega posameznika individualno. V največji možni meri poskušamo vključiti otrokov prehranjevalni vzorec. V dieto vključimo hrano, ki jo ima otrok najraje ali raje od druge. Velike težave pri izpeljavi diete se pojavijo pri neješčih otrocih, pri katerih je skoraj nemogoče upoštevati in uskladiti njihove želje z dietnimi priporočili za KD. Dodatna težava so otroci, ki odklanjajo mastno hrano.<sup>42</sup>

Uvajanje diete poteka v bolnišnici pod strogim zdravniškim nadzorom in zahteva v izkušenih centrih tri do petdnevno hospitalizacijo otroka in enega ali celo obeh staršev.

Dieto uvajamo postopno in v treh do štirih dneh preidemo z razmerja 1:1 na 2:1 in nato do končnega razmerja 4:1.

Predpisana živila v posameznem obroku tehtamo na g natančno ves čas izvajanja diete. Prepovedana so vsa sladka živila in sladkorji. Zaželeno je, da tudi zdravila, ki jih bolnik prejema ob KD, ne vsebujejo ogljikovih hidratov. Njihovo morebitno vsebnost moramo poznati in odšteti od dovoljenega dnevnega vnosa ogljikovih hidratov.<sup>43</sup> Vnos maščobe mora biti enakomerno porazdeljen čez dan v treh ali štirih obrokih. Prigrizki med posameznimi obroki niso dovoljeni.<sup>42, 43</sup> Pri dieti se lahko poleg olja, masla in smetane poslužujemo maščobe s srednje verižnimi trigliceridi, to

je npr. olje MCT, ki olajša absorpcijo in ima manj neželenih učinkov. Ob obrokih otrok prejema ustrezno količino l-karnitina. Pri klasični obliki KD tekočine ne omejujemo. Za merilo preskrbljenosti s tekočino uporabimo specifično težo urina, ki naj se giblje med 1.010-1.020.<sup>17</sup>

Z dieto pričnemo postopoma z  $\frac{1}{4}$  predpisanega dnevnega vnosa, naslednji dan nadaljujemo s  $\frac{1}{2}$  predpisanega dnevnega vnosa,  $\frac{3}{4}$  predpisanega dnevnega vnosa in nato preidemo na polno ketogeno dieto. Pri klasični dieti pričnemo z masnim razmerjem 2:1, drugi dan nadaljujemo z razmerjem 3:1 in nato usvojimo končno razmerje 4:1. Med uvajanjem diete se lahko pojavijo neželeni učinki zaradi povišane koncentracije ketonskih teles. Pojavi se lahko apatičnost, utrujenost, razdražljivost, zaradi visokega vnosa maščob pa slabost, bruhanje ali diareja.

Starši se ob hospitalizaciji priučijo KD in vzpostavijo dobro sodelovanje z dietetikom. Zavedajo se, da gre za težjo obliko dietnega vodenja, ki zahteva od njih veliko energije in trdne volje, saj dieta ne dovoljuje nobenih odstopanj in popustljivosti tako pri količini in vrsti živil kot tudi pri prehranskem režimu. Od staršev KD zahteva organizacijo 24-urnega varovanja otroka, da ne dela prekrškov in nekontrolirano ne jemlje hrane iz hladilnika. Zaradi strogih omejitev se zveza otrok – starši lahko spremeni v zvezo zapornik – pazniki.<sup>4</sup>

## Priporočila

Kalorični vnos predstavlja pri dieti 80–90 % vrednosti priporočil glede na otrokovo starost, višino in idealno težo. Odstotek je lahko nekoliko višji pri izredno aktivnem otroku in ustrezno nižji pri otroku, ki leži. Idealna telesna teža temelji na priznanih standardih (WHO/FAO, DACH, RDA).<sup>4</sup>

Vnos tekočine je omejen na priporočene dnevne potrebe in se preračunava glede na telesno težo. Otroku ponudimo 3 do 4 dnevne obroke, ki si sledijo v enakomernih časovnih presledkih. Vztrajamo, da otrok poje celoten obrok. Dieto dopolnimo z multivitaminskimi in mineralnimi dodatki, ki ne vsebujejo ogljikovih hidratov.

Vsi izračuni energijskega in tekočinskega vnosa so narejeni na podlagi otrokove starosti, teže in višine. V primeru, da je otrokova teža prevelika ali premajhna glede na priporočila oz. referenčne vrednosti za starost in spol, izračune izdelamo glede na otrokovo idealno težo. Tako preprečimo čezmerno povečevanje ali zmanjševanje telesne teže v času izvajanja diete.<sup>4</sup>

## Klasična KD

Klasična KD temelji na masnem razmerju 4 g maščob : 1 g ogljikovih hidratov in beljakovin, kar skrajšano imenujemo 4:1. Razmerje je lahko zmanjšano na račun maščob 3:1. Pri otrocih, mlajših od 18 mesecev, uporabimo razmerje 3 : 1; pri otrocih, starejših od 18 mesecev, pa razmerje 4 : 1. Izbor živil je zelo omejen, kar dieto otežuje.<sup>44,44</sup> Poleg tega so v dieti predvideni trije obroki dnevno, kar je pri mlajših otrocih velikokrat problem.<sup>17</sup>

## Dieta MCT

Je do otrok »prijaznejša« dijeta, saj je režim prehranjevanja bolj svoboden od klasične KD. Otroku zagotavlja 4 obroke dnevno, ki so enakomerno razporejeni preko dneva. V dieto so vključena različna živila. Med njimi je tudi nekaj vrst sadja (banane, jabolka, jagode, borovnice) in zelenjave. S tem lahko povečujemo volumen obroka, nasitno vrednost in zmanjšujemo občutek lakote.<sup>42</sup> Za doseganje ketoze uporabimo posebno, največkrat kokosovo olje. Poznamo dve obliki diete MCT: dieta po Johnu Radcliffeu, pri kateri dnevne energijske potrebe zagotavljamo s 60 % čiste maščobe, od tega je 30 % MCT in 30 % nasičena maščoba (sladka in kislja smetana, maslo, margarina, majoneza), 11 % skrite maščobe v hrani (mastno meso, polnomastni mlečni izdelki), 19 % ogljikovih hidratov in 10 % beljakovin. Izpeljanka diete MCT je tudi dieta Great Ormond Street, pri kateri dnevne energijske potrebe pri dieti zagotavljamo 30 % čiste maščobe (nasičena maščoba; sladka in kislja smetana, maslo, margarina, majoneza), 30 % MCT olja, 40 % energijskih potreb pa vsebujejo ogljikovi hidrati, proteini in maščobe skupaj (zamenjevalni sistem).<sup>4</sup>

## Primer

Klasična ketogena dieta – razmerje 4:1.

Deklica, diagnoza: odporna epilepsija, starost: 7 let, telesna teža: 20 kg, *prehrana po sondi*; energijske potrebe: 55–60 kcal/kg TT.

Enteralna prehrana temelji na istih zahtevah kot peroralna prehrana. Navadno uporabljamo pri izvajanju načela klasične ketogene diete. Poslužujemo se lahko elementarnih pripravkov enteralne prehrane v obliki maščob, ogljikovih hidratov (koruzni škrob) in beljakovin z dodatno tudi vitaminsko in mineralno podporo. Ali pa uporabljamo mlečno formulo KetoCal, ki ima že pripravljeno razmerje 4:1, skupaj z vitamini in minerali.

1. Dnevni energijski vnos:  
deklica, starost 7 let, teža 20 kg, potrebuje dnevno 60 kcal/kg TT to pomeni:  
 $60 \times 20 = 1200 \text{ kcal/dan.}$
2. Izračun razmerja 4:1  
Razmerje 4 : 1 pomeni, da je za vsake 4 g maščobe 1 g beljakovin in ogljikovih hidratov. Iz tega izračunamo kalorično – dietno enoto.  
– Maščoba:  $4 \text{ g} \times 9 \text{ Kcal/g} = 36 \text{ Kcal}$ , OH in beljakovine:  $1 \text{ g} \times 4 \text{ Kcal/g} = 4 \text{ Kcal}$   
– Kalorična dietna enota  $36 + 4 = 40$
3. Izračun dnevno potrebnih dietnih enot  
Delimo priporočen dnevni energijski vnos za ketogeno dieto s kalorično dnevno enoto 1200 kcal/dan :  $40 = 30$
4. Maščoba : beljakovine in ogljikovi hidrati  
Dietno enoto množimo z maščobno enoto za razmerje 4:1  
–  $30 \times 4 \text{ g} = 120 \text{ g maščobe/dan.}$   
–  $30 \times 1 \text{ g} = 30 \text{ g B} + \text{OH/dan.}$   
Beljakovine: upoštevamo priporočila – 1g B/kg TT = 20 gB.  
Ogljikovi hidrati :  $30 \text{ g B} + \text{OH} - 20 \text{ g B} = 10 \text{ g OH}$

## 5. Izračun za obrok – Vsi obroki morajo biti v razmerju 4 : 1

	Dnevno	na obrok / (4 obroki)
Beljakovine	20,0 g	5,0 g
Maščoba	120,0 g	24,0 g
Ogljikovi hidrati	10,0 g	2,0 g
Energijska vrednost	1200 kcal	240 kcal

## Vodenje bolnika na KD

Pri rednih pregledih lahko pri posameznem bolniku ugotovimo nizko raven ketonskih teles v urinu ali pa ketonskih teles ne moremo dokazati. Takrat preverimo, ali dieto izvajamo natančno in če predpisana količina hrane ni prekoračena. Zanima nas, ali je otrok zaužil kakšno živilo zunaj diete (slaščice, prepovedana živila). Če otrok zaužije prepovedano živilo, izpustimo en do dva obroka, dokler se ketonska telesa v urinu ponovno ne pojavijo. Vedeti moramo, ali je otrok pridobil na teži in če je prirast teže prevelik v določenem času, potem znižamo vnos kalorij za 100 kcal/dan. Če otrok popije več kot 120 ml tekočine hkrati, znižamo vnos tekočine za 200 ml – 400 ml in opazujemo učinek. Do nihanja ketonov pride tudi ob prebolevanju okužbe in uporabi zdravil, ki vsebujejo sladkorje. Zlasti antibiotiki često vsebujejo znatne količine sladkorja. Maščoba mora biti enakomerno porazdeljena, tako da zadnji obrok maščobe zaužijemo tik pred spanjem in tako zagotovimo pozitiven jutranji rezultat. Če ne gre za nobenega od naštetih dejavnikov, potem je ali energijski ali ogljikohidratni vnos prevelik. Potrebni so novi izračuni diete.<sup>17</sup>

Pri KD so potrebni redni pregledi in nadzor. Redno, na 10–14 dni, kontroliramo težo, višino, (občasno obseg glave, ostale antropometrične meritve) in na podlagi tega prilagajamo dieto glede vnosa energije in ostalih hranil. Vsakih šest mesecev oziroma glede na klinično sliko opravimo kontrolno elektroencefalografsko snemanje (EEG) ter osnovne krvne preiskave. Študije kažejo, da z uvedbo ketogene diete značilno narastejo celokupni plazemski lipidi, LDL, VLDL in trigliceridi ob hkratnem značilnem znižanju HDL holesterola,<sup>32</sup> zato opravimo tudi meritev le-teh.

## Opustitev

Po nekaj letih uspešnega zdravljenja epilepsije s KD lahko poskusimo dieto opustiti. Ko se za to odločimo po daljšem obdobju izvajanja diete, je ne opustimo čez noč. Izdelati moramo shemo postopnega prehoda od KD na zdravo uravnoteženo prehrano. Čim dlje je bil otrok na KD, tem več časa potrebuje za prehod na zdravo uravnoteženo prehrano. Navadno prehod traja en do dva meseca. V prvi fazi prične mo zniževati vnos maščob (5g/dan), nato uravnava raven beljakovin na priporočene referenčne vrednosti. Po sedmih dneh v prehrano uvajamo kravje mleko in sestavljene ogljikove hidrate. Ves čas in čim dlje se poskušamo izogibati vnosu enostavnih ogljikovih hidratov, sladkorju in slaščicam.<sup>42</sup>

## Zaključki

Ketogena dieta je postala uveljavljen način zdravljenja trdovratnih epilepsij tako pri otrocih kot pri odraslih. Uporablja se pri zdravljenju nekaterih redkih metaboličnih obolenj, zlasti pri bolnikih s pomanjkanjem piruvatne dehidrogenaze (PDH) in pomanjkanjem transporterja za glukozo (GLUT1).

Čeprav je dieta zapletena in v popolnem nasprotju z zdravo uravnoteženo prehrano, jo je vredno poizkusiti. Ob trdovratni epilepsiji se je izkazala kot uspešna dodatna metoda za prekinitev ali vsaj zmanjšanje števila epileptičnih napadov.<sup>17</sup> Izoblikovale so se tudi sodobne smernice zdravljenja s KD, ki omogočajo uvedbo KD tudi v okoljih, kjer je izvedba KD otežena.<sup>45</sup> Ob boljšem poznavanju in širši uporabi KD bomo lažje ocenili njene učinke na zdravljenje trdovratne epilepsije in specifičnih epileptičnih sindromov.

## Literatura

- Conkin HW. Cause and treatment of epilepsy. *J Am Osteopath Assoc* 1922; 26: 11–4.
- The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921; 2: 307.
- Gamble JL, Ross GS, Tisdall FF. The metabolism of fixed base during fasting. *J Biol Chem* 1923; 57: 633–95.
- Magrath G, MacDonald A, Whitehouse W. Dietary practices and use of the ketogenic diet in the UK. *Seizure* 2000; 9: 128–30.
- Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007; 119: 535–43.
- Yudkoff M, Daikhin Y, Lazarov A, Nissim I. Ketogenic diet, brain glutamate metabolism and seizure control. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 277–85.
- Wang ZJ, Bergqvist C, Hunter JV, Jin D, Wang DJ, Wehrli S. In vivo measurements of brain metabolites using two-dimensional double quantum MR spectroscopy: exploration of GABA levels in a ketogenic diet. *Magn Reson Med* 2003; 49: 615–9.
- Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. 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.
- Yudkoff M, Daikhin Y, Mel TM, Nissim I, Sonnenwald U, Nissim I. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. *Ann Rev Nutr* 2007; 27: 415–30.
- Thio LL, Wong M, Yamada KA. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000; 54: 325–31.
- Mainardi P, Albano C. Is the antiepileptic effect of the ketogenic diet due to ketones? *Med Hypotheses* 2007; 8: 536–9.
- Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 309–19.
- Appleton DB, De Vivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia* 1974; 15: 211–27.
- Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Aqarval AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurol* 2004; 55: 576–80.
- Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 281–92.
- Cantello R, Varrasi C, Tarletti R, Cecchin M, D'Andrea F, Veggiotti P, et al. Ketogenic diet: electrophysiological effects on the normal human cortex. *Epilepsia* 2007; 48: 1756–63.
- Freeman JM, Freeman JB, Millicent TK. The ketogenic diet; A treatment for epilepsy. New York: Demos Medical Publishing; 2000.

18. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vinning EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109: 780-3.
19. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001; 108: 129-33.
20. Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O'Dwyer J, et al. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia* 1999; 40: 1721-6.
21. Klepper J, Leiendecker B, Kossoff EH. Pocket guide to the ketogenic diet. Heilbron: SPS Verlagsgesellschaft; 2006.
22. Kossoff EH, Turner Z, Berghey GK. Home-guided use of the ketogenic diet in a patient for more than 20 years. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 424-5.
23. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan Jr, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684-6.
24. Caraballo RH, Cesosimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539-44.
25. Laux LC, Devonshire KA, Kelley KR, Goldstein J. Efficacy of ketogenic diet in myoclonic-astatic epilepsy of Doose. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 7: 251.
26. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic-astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-7.
27. Leibhaber GM, Reimann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrom. *J Child Neurol* 2003; 18: 74-5.
28. Maydell BV, Wyllie E, Ahtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, et al. Efficacy of ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 208-12.
29. Klepper J, Engelbrecht V, Scheffer H, van der Knaap MS, Fiedler A. GLUT1 deficiency with delayed myelination responding to ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 130-3.
30. Dahlin M, Beck OML, Amark P. Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Ped Neurol* 2006; 35: 6-10.
31. Haslam RHA. Non-febrile seizures. *Pediatrics in Review* 1997; 18: 39-49.
32. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003; 290: 912-20.
33. Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. *Epilepsia* 2005; 46: 1533-8.
34. Takeoka M, Rivello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1072-5.
35. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EPG. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002; 43: 1168-71.
36. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EPG. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007; 22: 375-8.
37. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of ketogenic diet: 1998-a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102: 1358-63.
38. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001; 108: 898-905.
39. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 43: 1168-71.
40. Liu TC, Megan P, Campbell K, Curtis R. A retrospective study: growth status of children with epilepsy post treatment with the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 8: 155.
41. Hahn TJ, Halstead LR, De Vivo DC. Disordered mineral metabolism produced by ketogenic diet therapy. *Calcif Tissue Int*. 1979; 28:17-22.
42. Eaton J. Ketogenic diet for epilepsy. In: Shaw V, Lawson M. *Clinical paediatrics dietetics*. London: Blackwell Science; 2001; p. 223-32.
43. Stafstrom CE and Bough KJ. The ketogenic diet for the treatment of epilepsy: a challenge for nutritional neuroscientists. *Nutr Neurosci* 2003; 6: 67-79.
44. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105: E46.
45. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AG, Blackford R et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. (Special report). *Epilepsia* 2008; 1-14.

---

Prispelo 2008-06-24, sprejeto 2009-03-27