

# KETOGENNÁ DIÉTA – ALTERNATIVNÁ LIEČBA FARMAKOREZISTENTNEJ EPILEPSIE

MUDr. Miriam Kolníková, doc. MUDr. Pavol Sýkora, PhD.

Klinika detskej neurológie DFNSP a LF UK, Bratislava

Farmakorezistentná epilepsia je v praxi stálym problémom. Okrem medikamentózneho riešenia kombináciami antiepileptík sa používa v indikovaných prípadoch epileptochirurgické riešenie a vagová stimulácia. V poslednom desaťročí začína renesancia diétnej liečby. Už začiatkom 20. storočia sa hladovanie používalo ako jedna z možností ako prerušiť epileptický status. Neskôr sa objavila diéta, ktorej princípom bolo udržať organizmus v ketóze a tak navodiť metabolickú situáciu podobnú, ako vzniká pri hladovaní. Takýto stav sa dosahuje príjmom tukov, proteínov a cukru v presnom pomere 4:1. Diéta sa doteraz najviac používa u detí od 1 do 14 rokov. Hlavnou indikáciou je farmakorezistentná epilepsia. U polovice detí sa dosiahne redukcia záchvatov o 50%, 20–30% detí je celkom bez záchvatov. V prípade efektu je možná redukcia a vysadenie antiepileptickej liečby. Nežiaduce účinky sú najčastejšie zo strany gastrointestinálneho traktu, možný je vznik urolitiázy a častejšie infekčné ochorenia.

**Kľúčové slová:** ketogénna diéta, epilepsia, indikácie, komplikácie.

Epilepsia je najčastejšie neurologické ochorenie všetkých vekových skupín detí i dospelých. U 20 až 30% pacientov však antiepileptická liečba nevedie ku vymiznutiu alebo podstatnej redukcii záchvatov. Neúčinná liečba je spojená s vysokým rizikom poškodenia kognitívnych funkcií, so sociálnymi problémami a zvýšenou mortalitou.

Na základe poznatkov o patofyziológii epileptického procesu a o úlohe receptorov a neurotransmiterov boli vyvinuté nové antiepileptiká 3. generácie, ktoré cielene ovplyvňujú excitáčnne a inhibičnne procesy. Napriek tomu liečba farmakorezistentnej epilepsie zostáva v praxi stálym problémom. Popri epileptochirurgii a vagovej stimulácii prichádza renesancia ketogénnej diéty, kde okrem empirie z minulosti pristupujú čoraz viac klinické i vedecké skúsenosti.

Diétne opatrenia v liečbe epilepsie boli opísané od starovekých čias. Prvé zprávy pochádzajú z 5. st. pred Kristom. Ketogénna diéta bola zostavená v r. 1920 pre liečbu farmakorezistentnej epilepsie. Ako kľúčový mechanizmus účinku sa uvádzala ketóza, presnejšie prítomnosť ketolátok, ktorú je možné navodiť limitovaným príjmom potravy s vysokým obsahom tukov. Organizmus takto začína využívať ketolátky ako hlavný zdroj energie. Klasická ketogénna diéta pozostávala z tukov a cukrov s bielkovinami v pomere 4:1. Používala sa od r. 1920 do 1930, keď sa objavili prvé efektívne antiepileptiká fenytoín a fenobarbitál (3, 8).

## Princípy a mechanizmus ketogénnej diéty

Diéta napodobňuje biochemické zmeny spojené s hladovaním. Obsahuje predovšetkým tuky s dostatočným množstvom proteínov

a nízkym obsahom cukrov v pomere 3 až 5:1. Príjem tekutín je obmedzený na 60–70 ml/kg/24 hod. Prepočítava sa individuálne na pacienta a jej nastavenie je pod dohľadom lekára a diétnej sestry.

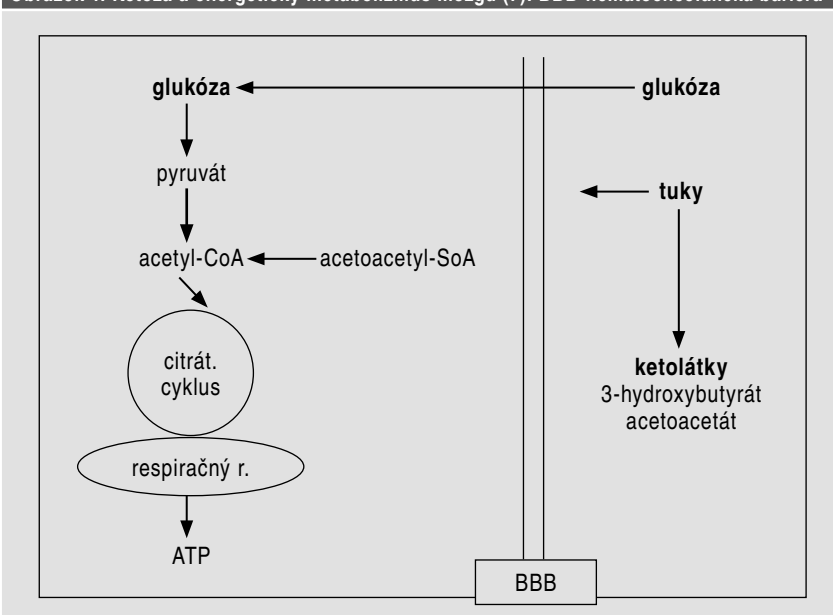
Znižovanie dávok s cieľom vysadiť antiepileptiká závisí od stavu pacienta. Po nastavení na diétu a stabilizácii stavu (cca 6 mesiacov) sa začína s postupným znižovaním antiepileptík (4, 2).

Moderné klinické štúdie uznávajú ketogénnu diétu ako efektívnu pre mnohých farmakorezistentných pacientov. Napriek tomu sa vie málo o bazálnych mechanizmoch jej účinnosti. Sú početné hypotézy o tom, či je ketóza kľúčovým antiepileptickým faktorom. Predpokladá sa, že navodením ketózy (s kritickými hodnotami 3-OH-butyátu a acetátu) vznikajú zmeny, ktoré sú základom zníženej záchvatovej aktivity. Pokles excitability pravdepodobne vzniká zmenami v energetickom metabolizme. Diéta mení charakter metabolizmu mozgu a zásadne mení metabolické energetické cesty. Neprítomnosť cukru ako energetického zdroja indukuje inú ako glykolytickú cestu (odbúvanie ketolátok), čo je dôvod zapojenia energetickej rezervy s vysokým pomerom ATP/ADP a zvýšenou hladinou kreatínu (obrázok 1).

Je možné, že diéta navodzuje zmeny v bunkách (zloženie lipidovej bunkovej membrány a zmeny vlastností neurónov) sprostredkované poklesom dostupnosti ATP. Zmeny v energetickej produkcii indukujú pokles bazálnej excitability, čo sa manifestuje zvýšením hyperpolarizačného pokojového membránového potenciálu (mechanizmom otvorenia

nej záchvatovej aktivity. Pokles excitability pravdepodobne vzniká zmenami v energetickom metabolizme. Diéta mení charakter metabolizmu mozgu a zásadne mení metabolické energetické cesty. Neprítomnosť cukru ako energetického zdroja indukuje inú ako glykolytickú cestu (odbúvanie ketolátok), čo je dôvod zapojenia energetickej rezervy s vysokým pomerom ATP/ADP a zvýšenou hladinou kreatínu (obrázok 1).

Obrázok 1. Ketóza a energetický metabolizmus mozgu (7). BBB-hematoencefalická bariéra



ATP–senzitivných draslíkových kanálov). Priame zmeny v zložení bunkovej membrány (spôsobené vysokým obsahom tukov) alebo interakcia lipidových metabolitov s dôležitými celulárnymi štruktúrami môžu modifikovať bunkové funkcie (K-ATP kanál môže byť aktivovaný dlhým reťazcom CoA, čím sa hyperpolarizuje bunková membrána).

Je otázkou, či diéta indukuje zmeny v neurotransmiterovej funkcii a synaptickej transmisii priamo alebo nepriamo. Predpokladá sa ovplyvnenie GABA receptorov a zosilnenej inhibície cez 3-OH-butyrát (zistila sa štruktúralna podobnosť medzi 3-OH-butyrátom a GABA, čím by väzbou na receptor priamo napodobňovala GABA inhibičný efekt). Mechanizmy nie sú jasné a v skutočnosti sú protichodné.

Sú možné vplyvy diéty na neuromodulačný systém. Dobrý efekt liečby môže byť extrémne rýchlo narušený podaním malého množstva glukózy. V dôsledku diéty nastáva zmena hladiny inzulínu, ktorý môže priamo vplyvať na neuronálnu excitabilitu. Diétou sa zvyšujú produkty lipidového metabolizmu (cholesterol je spojený so syntézou mnohých neuroaktívnych molekúl) a tie sa môžu podieľať na antiepileptickom efekte.

Diétou sa môže meniť obsah vody v mozgu. Hypoosmotické prostredie vedie ku vstupu vody do bunky a bunkový edém prispieva k posilneniu neuronálnej synchronizácie a k zvýšeniu záchvatovej pohotovosti.

Zmeny pH (acidóza) môžu priamo meniť efekt synaptickej transmisie, čím môžu mať vplyv na funkciu gliovej bunky a na neuronálnu excitabilitu.

Významný je fakt, že metabolity vznikajúce pri diéte sú v priamej interakcii s antiepileptikami (ufahčujú ich prienik a dostupnosť). Presné objasnenie mechanizmov diéty nado- bída aktuálnosť pre zdôvodnenie terapeutického efektu (7, 10).

### Indikácie a kontraindikácie ketogénnej diéty

Výber pacientov vhodných na liečbu ketogénnou diétou je limitovaný vekom. Uprednostňujú sa deti v úvahe, že detský mozog lepšie reaguje na ketózu (niektoré štúdie odporúčajú diétu liečbu u detí do prvého roka života a tiež u dospelých pacientov (9). Pokiaľ ide o charakter záchvatov, indikovaní sú pacienti s farmakorezistentnou epilepsiou (6):

- ťažká myoklonická epilepsia,
- infantilné spazmy,
- včasná infantilná epileptická encefalopatia,
- Lennox-Gastautov syndróm,
- Landau-Kleffnerov syndróm,
- myoklonicko-astatická epilepsia,
- symptomatická epilepsia – neklasifikované generalizované a neklasifikované parciálne záchvaty.

Tabuľka 1. Prehľad včasných a neskorých nežiaducich účinkov pri ketogénnej diéte. Voľne podľa Kang H Ch (6)

	Včasné komplikácie	Neskoré komplikácie	Včasné i neskoré
Počet pacientov v %			
Dehydratácia	46,5		
GIT ťažkosti	38,7	27,9	10,1
Inf.ochorenie	9,3	20,9	3,9
Lipid.pneumónia	2,3	4,7	0,8
Lipid. profil			
Hypertriacylglyceridémia	27,1	20,2	11,6
Hypercholesterolémia	14,7	19,4	2,3
HypoHDL cholesterémia	3,9	0,8	
Hyperurikémia	26,4	7,8	
Hypoglykémia	7,0	0,8	0,8
Hypoproteinémia	5,5	3,9	
Hypomagneziémia	4,7	10,9	0,8
Hyponatriémia	4,7		
Hepatopatia	2,3	5,4	
Pankreatitída	0,8		
Acidóza- metabol.	0,8		
Urolitiáza		3,1	
Osteopénia		14,7	
Anémia sideropen.		1,6	
Hypokarnitinémia		0,8	

Osobitnou skupinou pacientov sú pacienti s deficitom glukózového transportu GLUT1 (porucha transportu glukózy cez hematoencefalickú bariéru) a deficitom pyruvát dehydrogenázy, kde je ketogénna diéta špecifickou liečbou a eliminuje záchvaty (5).

Diéta je nevhodná pre deti so solitárnymi záchvatmi, s epileptickými syndrómami s benígnym priebehom (parciálna epilepsia s centrotemporálnymi hrotmi), idiopatické generalizované epilepsie (JME), kde je predpoklad úspešnej farmakologickej liečby. Kontraindikovaní sú pacienti s niektorými dedičnými metabolickými ochoreniami – poruchami energetického metabolizmu:  $\beta$ -oxidácie mastných kyselín, mitochondriové poruchy, porucha ketogenézy a ketolýzy, ako i deti so závažným imunodeficitom pre možnosť ťažkej sekundárnej infekcie počas diéty (4, 8).

### Nastavenie a priebežná kontrola

Po 48-hodinovom hladovaní (pričom je podané obmedzené množstvo tekutín), diéta začína  $\frac{1}{3}$  dávkou rozpísanej stravy a každý nasledujúci deň sa dávka zvyšuje o  $\frac{1}{3}$  do plnej dennej dávky. K strave sú podávané multivitamíny a minerály, zvlášť B, C, D2, železo a kalcium (2, 4).

Nastavovanie na diétu sa robí počas hospitalizácie, keď sú deti v iniciálnej fáze laboratórne monitorované, aby sa predišlo akútnym

komplikáciám (hypoglykémia, vracanie, dehydratácia a lieková toxicita). Je potrebné si uvedomiť, že ketóza tlmí hlad a smäd a môže spôsobiť zvýšenie hladín antiepileptik. Farmakologickú liečbu počas prvých mesiacov nemeníme, pokiaľ nie sú príznaky liekovej toxicity (2).

Pre potreby diéty boli vyvinuté diétne prípravky *MCT olej* (triacylglyceroly) a *Ketocal* (výživový prípravok zachovávajúci parametre pomeru tuku, bielkovín a cukrov v klasickom pomere 4:1). Úspešná diétna liečba sa končí po 2–3 rokoch postupným prechodom na normálnu stravu.

### Tolerancia a komplikácie pri liečbe ketogénnou diétou

Diéta je náročná na prípravu a vyžaduje od rodiča a dieťaťa spoluprácu. Najčastejšie dôvody na prerušenie diéty sú jej malá efektívnosť alebo prílišná reštrikcia v strave. Snahou je povzbudiť rodičov, aby v diéte vydržali minimálne 6 týždňov, čo je čas nevyhnutný na posúdenie účinnosti liečby. Vo všeobecnosti sa diéta dodržiava a nie je považovaná za príliš obmedzujúcu vždy vtedy, keď je efektívna (4). Problémom býva odmietanie jedla a psychologické ťažkosti spojené s príjmom potravy.

Vedľajšie účinky diéty sa môžu objaviť počas nastavovania alebo vznikajú v dlhodobom diétnom režime (viz tabuľka 1) (6).

**Medzi včasné komplikácie patrí**

1. *dehydratácia*, vzniká v iniciálnej fáze v dôsledku reštrikcie tekutín,
  2. *hypoglykémia v čase hladovania*, často asymptomatická, ak symptomatická, tak ľahko ovplyvniteľná,
  3. *gastrointestinálny dyskomfort* – nauzea, vracanie, hnačky a zápcha. Považujú sa za závažné komplikácie, keďže sa priamo podieľajú na efektívnosti diéty. Diarhoe je častá, ale dobre zvládnuteľná, prechodne je spôsobená intoleranciou a zlou absorpciou tuku, čo sa upravuje adaptáciou na vysoko tukovú diétu. Vracanie vzniká predĺžením času trávenia a častou prítomnosťou refluxu. V liečbe sa uplatňujú antacída a antiemetiká. Zápcha je spôsobená poklesom vlákniny v potrave a zmenšeným objemom stravy. Riešením sú orálne laxatíva,
  4. *akútna pankreatitída*, zriedkavá komplikácia, môže byť spôsobená hypertriglyceridémiou alebo súčasne podávanými antiepileptikami (zvlášť valproát),
  5. *infekčné ochorenia* sú relatívne časté ako včasné i neskoršie komplikácie najskôr spôsobené imunologickou dysfunkciou pri redukovanom príjme proteínov.
- Zvláštnu pozornosť treba venovať aspiračnej lipidovej pneumónii.

**Komplikácie pri dlhodobom podávaní**

1. *Obličkové kamene* (5–8%) urátové, drôhotne pri hyperurikémii sprevádzajúcej diétu. Klinicky sa prejavia bolesťami pri močení, hematúriou alebo neobjasnenou slabosťou. V liečbe sa uplatňuje hydratacia, zvýšený prísun kalcia a citráty na alkalizáciu moču,
2. *biochemické zmeny*:
  - elevácia lipidov v sére,
  - hyperurikémia,
  - hypokalcémia, hyponatriémia, hypomagneziémia,
  - hypoproteinémia,
  - hypokarnitinémia,
  - acidóza,
  - zmeny hladín aminokyselín v sére,

- deficit vo vode rozpustných vitamínov skupiny B a C,
3. hepatopatia,
  4. osteopénia,
  5. zmeny v správaní – excitabilita, letargia a odmietanie stravy,
  6. zmeny rastu a hmotnosti u detí mladších ako 2 roky.

Zvýšenú pozornosť treba venovať pri podávaní *valproátu*, kde sa môže potencovať jeho vedľajší efekt (6).

**Klinický efekt liečby**

Posledné štúdie (4, 8) ukazujú, že približne 50% detí zostane na diéte bez prerušenia aspoň rok. Z nich 40–50% má viac ako 50% redukcii počtu záchvatov. Vek pacienta nie je štatisticky významný pri hodnotení úspešnosti diéty (avšak deti staršie ako 8 rokov sú menej úspešné, ľahko porušujú diétu). Typ záchvatov nie je rozhodujúci pri vyhodnocovaní úspešnosti diéty. EEG nedostatočne koreluje s efektom ketogénnej diéty. Posledné štúdie Freemana a Vininga (11) však poukazujú na rýchly vplyv diéty na EEG zmeny zachytené pri 24 hod. monitoringu u pacientov s astatickými záchvatmi. Lefevre a Aronson (8) porovnávali a identifikovali 11 štúdií od r. 1970. Nie sú to kontrolované štúdie, ktoré by presne porovnávali ketogénnu diétu, liečbu antiepileptikami a chirurgickú liečbu. Pacienti z týchto štúdií

boli všetci refraktérni na liečbu, avšak definícia refraktérnosti varíruje medzi štúdiami. Vo všeobecnosti boli všetci pacienti rezistentní na liečbu viacerými antiepileptikami. Deväť štúdií bolo retrospektívnych, Vining (11) publikoval výsledky prospektívnej multicentrickej nekontrolovanej štúdie so súborom 51 pacientov zo 7 centier. Podobne Freemanova štúdia (4) bola prospektívna so súborom 150 liečebných pacientov v jednom centre. Podľa tohto systematického prehľadu má 60 až 75% detí s refraktérnou epilepsiou klinicky významné (viac ako 50%) zlepšenie pri liečbe diétou. Tieto výsledky sú založené na nekontrolovaných štúdiách a výsledok sa môže pripísať placebo efektu, spontánnej remisii alebo randomizovanej variácii. Je však nepravdepodobné, že tieto faktory sú rozhodujúce pre hodnotenie dosiahnutého stupňa redukcie záchvatov pri ketogénnej diéte (4, 8).

**Záver**

Ketogénna diéta je odôvodnená alternatívna liečba farmakorezistentnej epilepsie. Klinicky sa začali používať štandardné spôsoby diétného nastavenia a tak sa rozširuje jej uplatnenie. Viac informácií a klinických skúseností podnecuje k vedeckému prístupu objasnenia mechanizmov účinku diéty a ukazuje sa, že v indikovaných prípadoch môže diéta priniesť úspešnú kontrolu záchvatov.

**Literatúra**

1. Ballaban GK, Callahan C, Papp M, Moské S, Shinnar S. Complications of ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39: 744–748.
2. Casey J, McGrogan J, Pillas D, Pyzik P, Freeman J, Vining EPG. The implementation and maintenance of the ketogenic diet in children.
3. Donáth V, Kuchár M, Sýkora P. *Epilepsia*. Bratislava. Slovenské pedagogické nakladateľstvo 1999: 258–265.
4. Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet -1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 6: 1358–1363.
5. Gordon N, Newton RW. Glucose transporter typ 1 (GLUT -1) deficiency. *Brain Development* 2003; 27: 477–480.
6. Kang HCh, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early and late onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1116–1123.
7. Klepper J, Leiendecker B, Bradahl S, Anthanassopolos S, Heinen F, Gersten E, Florcken A, Metz A, Voit T. Introduction of ketogenic diet in young infants. *Inherit. Metab. Dis.* 2002; 25: 449–460.
8. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic Diet for the treatment of refractory epilepsy in children. *Pediatrics* 2000; 4: 1–7.
9. Mackenzie AM, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescent can do it, too. *Epilepsia* 2003; 44: 847–851.
10. Scharzkroin PA. Mechanismus underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Research*, 37: 171–180.
11. Vining EPG. Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Research* 1999; 37: 181–190.