

AGNIESZKA STARBAŁA, SA'EED HALILU BAWA

ZASTOSOWANIE DIETY KETOGENNEJ WE WSPOMAGANIU LECZENIA EPILEPSJI

THE ROLE OF THE KETOGENIC DIET IN THE MANAGEMENT OF EPILEPSY

Katedra Dietetyki

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
02-776 Warszawa, ul. Nowoursynowska 159c

e-mail: agnesmail@wp.pl

Kierownik: prof. dr hab. J. Gromadzka-Ostrowska

Praca o charakterze przeglądowo-poglądowym mająca na celu przedstawienie roli i mechanizmów działania diety ketogennej w epilepsji. Dieta ketogenna jest skuteczna w leczeniu epilepsji, zarówno u dzieci jak i dorosłych. Zwiększa skuteczność terapii farmakologicznej w epilepsji i może być stosowana w innych jednostkach chorobowych takich jak: otyłość, cukrzyca, psychoza maniakalno depresyjna, choroby neurodegeneracyjne, u pacjentów z wrodzonymi wadami związanymi ze szlakami glikolitycznymi.

Słowa kluczowe: epilepsja, dieta ketogenna, ciała ketonowe, kwasy tłuszczowe

Key words: epilepsy, ketogenic diet, keton bodies, fatty acids

WSTĘP

Dieta ketogenna (KD z ang. skrótów Ketogenic Diet) jest bogatą w tłuszcze, niskowęglowodanową dietą stosowaną od lat dwudziestych ubiegłego stulecia w leczeniu padaczki dziecięcej [1]. Obecnie jest ona stosowana głównie w lekoopornej padaczce wieku dziecięcego. Przeprowadzono liczne niekontrolowane badania kliniczne, w większości retrospektywne, które wykazały skuteczność tej diety w zmniejszeniu częstotliwości napadów padaczkowych u dzieci cierpiących na padaczkę lekooporną [6].

Zastosowanie diety wysokotłuszczowej i niskowęglowodanowej, opublikowano w 1921 roku. Autorem tej pracy był *Wildera*, który opisał korzyści płynące z głodówki. Ciała ketonowe (acetoocetan, aceton, β -hydroksymaślan) powstają z tłuszczu i białek, kiedy występuje dysproporcja między podażą kwasów tłuszczowych i cukrów. Według *Wildera* możliwe jest indukowanie ketogenezy poprzez spożywanie produktów bogatych w tłuszcze i ubogich w węglowodany. Zaproponował wypróbowanie diety ketogennej na osobach cierpiących na epilepsję [4].

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA DIETY

Wyróżnia się następujące rodzaje diet:

1. Klasyczna dieta ketogenna, dostarcza 75 % energii w odniesieniu do norm, 75-90% energii pochodzi z tłuszczu, natomiast pozostała ilość energii pochodzi z białek i węglowodanów. Dietę stosuje się po krótkim okresie głodzenia. Każdy posiłek powinien charakteryzować się takim samym składem kalorycznym i stopniem ketogenności. Stosowana może być przez okres 2-3 lat

2. Dieta ketogenna MCT, która dostarcza 100% energii w odniesieniu do zaleceń oraz zawiera większą ilość węglowodanów i białek, powoduje taką samą ketozę co tradycyjna dieta ketogenna, w której podaż tłuszczów wynosi 75% zaleceń.

PRZEGLĄD BADAŃ NAD ZASTOSOWANIEM KD

Dieta ketogenna, stosowana sporadycznie od lat dwudziestych ubiegłego stulecia, stała się niezwykle popularna w poprzednim dziesięcioleciu. Lekarze zastosowali ją u kilkuset dzieci, częstokroć z dobrym skutkiem [5, 8]. Dietę tę stosowano głównie u bardzo ciężko chorych niemowląt i dzieci, które nie reagowały na leczenie. Przykładowo, w badaniu 150 dzieci, u których zastosowano tę dietę, średnia częstotliwość ataków padaczkowych różnego rodzaju wynosiła 410 przypadków miesięcznie, zaś pacjentom podawano bez powodzenia średnio ok. 6 leków przeciwpadaczkowych (AEDs). *Maydell* i wsp. [8] przeprowadzili badanie w grupie 143 dzieci, gdzie średnia dzienna liczba ataków padaczki wynosiła 23,8, z czego 111 pacjentów miało co najmniej jeden atak padaczki dziennie. Przed stosowaniem KD u wielu dzieci stwierdzono najcięższe rodzaje padaczki, w tym ataki padaczki miokolonicznej, atonicznej, tonicznej i uogólnionej padaczki toniczno-klonicznej [13]. W wyniku stosowania tej diety, u niektórych chorych ataki padaczki ustały całkowicie, a u pozostałych częstotliwość ataków uległa znacznemu zmniejszeniu. W niektórych przypadkach można było całkowicie zaprzestać podawania dzieciom leków przeciwpadaczkowych. Zmniejszyła się również częstotliwość ataków częściowych. Skutkiem tego, dieta ketogenna zyskała uznanie jako wartościowy sposób prowadzenia dzieci z niekontrolowanymi atakami padaczki [9].

Dieta ketogenna u dorosłych pacjentów

W 1930 r. *Barborka* opisał skutki KD u 100 dorosłych pacjentów [12] u których nie stosowano leków przeciwpadaczkowych. U 12% pacjentów ataki ustąpiły, u 44% nastąpiła poprawa, a u 44% poprawa nie nastąpiła po upływie jednego roku stosowania diety. Ci pacjenci, u których nastąpiła poprawa zgłaszali zwiększoną czujność tj. większą wrażliwość na bodźce zewnętrzne, znaczną poprawę koncentracji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaparcia i zanik miesiączki. Przez dłuższy czas, pomimo wyników opisanych przez *Barborka* dieta pozostała osobliwością i została uznana za nieodpowiednią dla dorosłych. Dalszy rozwój AED, rozpoczęty od wprowadzenia fenytoiny pod koniec lat trzydziestych dwudziestego wieku, spowodował zmniejszenie zainteresowania niekonwencjonalnymi, trudnymi do wprowadzenia metodami.

Następna chronologicznie publikacja dotycząca KD u dorosłych pojawiła się w roku 1999. Przedstawiono wyniki dla 11 pacjentów z padaczką oporną na leczenie, u których za-

stosowano dietę ketogenną w Thomas Jefferson University Hospital w Filadelfii. Pacjentom podawano KD 4:1 (4 g tłuszczu na 1 g białka i węglowodanów łącznie), z dzienną dawką kalorii odpowiednią dla należnej masy ciała każdego pacjenta. Płyn ograniczono do ilości mililitrów równoważnej ilości spożywanych kalorii, przykładowo, pacjentowi na diecie 2000 kcal zezwalano na wypicie 2000 ml płynów; zalecono również suplementację KD witaminami i składnikami mineralnymi.

Wstępne wyniki były zachęcające. Po 7 miesiącach stosowania diety spośród 11 pacjentów, u 3 uzyskano 90% zmniejszenie częstotliwości ataków padaczki, u 3 uzyskano zmniejszenie o 50-89%, u 1 mniej niż 50% zmniejszenie częstotliwości ataków, 4 pacjentów przerwało stosowanie diety. Spośród tych pacjentów, którzy przegrali stosowanie diety, u 2 stwierdzono wysoki poziom ketozy bez zmiany częstotliwości ataków, ale u dwóch pacjentów nie wykazano właściwej ketozy w warunkach domowych, mimo iż zaobserwowano ją w szpitalu, co może świadczyć o nieodpowiednim przestrzeganiu diety w warunkach ambulatoryjnych.

Uzyskano korzystną odpowiedź zarówno w przypadkach padaczki częściowej, jak i uogólnionej [12].

MECHANIZM DZIAŁANIA DIETY KETOGENNEJ

Wytwarzanie ciał ketonowych i dostępność substratów energetycznych dla metabolizmu mózgu

Oprócz ulegania pełnej oksydacji do CO_2 i wody, cząsteczki octanu mogą łączyć się tworząc acetoctan (AcAc), który istnieje w równowadze z hydroksymaślanem (BHB). Kondensacja octanów w ciała ketonowe [$\text{AcAc} \leftrightarrow \text{BHB}$] dostarcza octanów w formie, która może wydajnie przenikać przez barierę krew-mózg (BBB) do neuronów. Aceton jako ciało ketonowe, wytwarzany jest w niewielkich ilościach w procesie dekarboksylacji AcAc. Aceton jest wykrywany w wydychanym powietrzu oddechu tylko wówczas, gdy stężenie AcAc jest zwiększone, np. w ketoacydozie cukrzycowej.

Mięśnie szkieletowe są także zdolne do wykorzystania ciał ketonowych jako paliwa energetycznego.

W badaniu metabolitów w płynie mózgowordzeniowym u osób zdrowych i chorych na epilepsję Nordli i De Vivo [10], nie stwierdzili żadnych istotnych statystycznie różnic odnośnie koncentracji glukozy, mleczanu, pirogronianu. Czynnikiem transportującym ciała ketonowe przez barierę krew-mózg BBB jest indukowany, a ekspresja tego transportera jest stymulowana przez głodówkę. Stwierdzono, że 52% spożycia tlenu przez mózg u osób otyłych było powodowane utlenieniem BHB, a 8% przez AcAc [11] co wskazuje, że ciała ketonowe stanowiły główne źródło energii w tym stanie głodówki.

Regulacja ketogenezy

Terminologia „dieta ketogenna” wiąże się z jej zdolnością do znacznego podwyższenia poziomu ciał ketonowych w organizmie. Powstają one z krążących we krwi kwasów tłuszczowych, takich jak powszechnie występujący palmitynian, które są katabolizowane w mitochondriach hepatocytów w procesie β -oksydacji. Degradacja kwasów tłuszczowych o długich łańcuchach węglowych przyczynia się do generacji dużych ilości wewnątrzkomórkowego

acetylo-CoA (kluczowego metabolitu nie mogącego się wydostać z komórki). Jednakże w warunkach prawidłowych stan ten jest normowany poprzez aktywowanie szlaku ketogennego, gdzie acetylo-CoA jest przetwarzany na ciała ketonowe: acetoocetan i β -hydroksymaślan, które wracają do krwi drogą dyfuzji. Różne hormony których koncentracja we krwi zmienia się w odpowiedzi na podaż i skład diety, wywierają wpływ na ketogenezę wątrobową. Obejmują one wydzielane przez trzustkę hormony: insulinę i glukagon, które odpowiednio tłumią i stymulują ketogenezę w odpowiedzi na zmiany stężenia glukozy we krwi oraz wydzielane przez korę nadnerczy glukokortykoidy, które stymulują ketogenezę w odpowiedzi na zwiększony stres. W związku z powyższym, po spożyciu diety niskotłuszczowej, ketogeneza zachodzi w mniejszym stopniu. Wynika to ze względnie wysokiego poziomu insuliny we krwi, hormonu blokującego procesy ketogenne i stosunkowo niskiej koncentracji glukagonu i kortyzolu. W przeciwieństwie, w warunkach głodówki lub stosowania diety ketogennej, poziom insuliny we krwi jest niski, podczas gdy stężenie glukagonu i kortyzolu jest wysokie, zapewniając środowisko sprzyjające generacji ciał ketonowych w wątrobie.

Stwierdzono, że aż 20 enzymów katalizuje etapy niezbędne w procesie rozkładu danego kwasu tłuszczowego np. palmitynianu do ciał ketonowych. Niektóre z tych enzymów odgrywają rolę w hormonalnej regulacji przepływu ciał ketonowych na poziomie ekspresji ich odpowiednich genów. Są to syntaza 1 acylo-CoA (ACS1), transferaza 1a karnitonopalmitoilowa (palmitoilotransferaza-1a karnityny) (CPT1a) i mitochondrialna syntaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMGCS2) w mitochondriach, kluczowy enzym w procesie powstawania ciał ketonowych z acetylo-CoA [2]. Insulina zmniejsza ekspresję genu kodującego HMGCS2, natomiast zarówno glukagon, jak i kortyzol zwiększają jego ekspresję. Odbywa się to za pośrednictwem białek receptorowych. Dlatego też glukokortykoidy wiążą się i aktywują receptory glukokortykoidowe (GRs) znajdujące się w jądrach hepatocytów, które zwiększają regulację ekspresji HMGCS2 [7]. W przeciwieństwie, insulina i glukagon wiążą się do elementów wrażliwych receptora w błonie komórkowej hepatocytów, a następnie sygnał wywodzący się z insuliny i glukagonu jest przekazywany za pośrednictwem białek przekaźnikowych; prowadzi to do zmniejszenia albo zwiększenia ekspresji [2].

Regulacja stężenia glukozy i ciał ketonowych we krwi przez hormony

Wzajemna zależność pomiędzy stężeniem glukozy i insuliny we krwi jest faktycznie tylko fragmentem złożonej i okresowej relacji opartej na sprzężeniu zwrotnym między substratami energetycznymi, produktami metabolizmu pośredniego i kilku enzymów, w tym insuliny, glukagonu, adrenaliny, kortyzolu i hormonu wzrostu. Główne aspekty tej zależności dotyczą hormonów trzustkowych: insuliny i glukagonu, oraz adrenaliny wydzielanej przez rdzeń nadnerczy. Początkowy okres głodówki ułatwia obniżenie stosunku insuliny do glukagonu, stymulując lipolizę i produkcję ciał ketonowych. Jednakże przerwanie tego stanu ketogennego występuje łatwo po spożyciu węglowodanów dzięki zwiększeniu stosunku insuliny do glukagonu. Kiedy ketogeneza zostanie zahamowana, poziom insuliny wzrasta i utrzymuje się w wyniku spożycia węglowodanów, stąd ponowne osiągnięcie ketozy przez kilka godzin lub dobę nie jest możliwe, co zwiększa ryzyko wystąpienia napadów. W takich warunkach, krótki okres (< 24 godzin) głodówki może pomóc w przywróceniu stosunku insuliny do glukagonu. Ponadto same ciała ketonowe hamują dalszą mobilizację wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) z tkanki tłuszczowej. Stąd konieczność ciągłego spożycia tłuszczu jako źródła energii w diecie ketogennej. W warunkach równowagi, pacjent nie

doświadcza utraty masy ciała, nawet gdy znajduje się w ciągłym stanie ketozy, przypominającym stan głodówki.

Implikacje zmiany metabolizmu energetycznego indukowanej dietą ketogenną

Dieta ketogenna może być skuteczna w postępowaniu z pacjentami, których problemy (w tym także, choć nie wyłącznie, napady) oparte są na braku dostępności do glukozy dla metabolizmu energetycznego w mózgu, lub są spowodowane wrodzoną wadą, która powoduje rozwój kwasicy mleczanowej, kiedy glukoza jest głównym substratem metabolicznym. Dieta ketogenna jest uważana za rozsądne podejście dietetyczne [10] w padaczce, opóźnieniu rozwojowym i utrzymującej się hypoglycorrachii (niskim stężeniu cukru w płynie mózgowo-rdzeniowym) powodowanym niedoborem transportera glukozy przez BBB [3]. Podobnie, dieta ketogenna została wykorzystana z powodzeniem u pacjentów, z wrodzonymi wadami związanymi ze szlakami glikolitycznymi, np. niedobór fosfofruktokinazy, lub u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej [14].

PODSUMOWANIE

W różnych badaniach wykazano, że takim skutecznym i niefarmakologicznym sposobem leczenia epilepsji jest m.in. dieta ketogenna (dieta wysokotłuszczowa i niskowęglowodanowa). Celem terapii za pomocą diety ketogennej jest określenie i utrzymanie stanu ketozy, co służy złagodzeniu i zahamowaniu ataków padaczki.

Wyróżnia się różne rodzaje diet ketogennych: klasyczną, MCT, mieszaną (klasyczną z dodatkiem MCT), z dodatkiem NNKT (która ma zapobiegać podwyższeniu cholesterolu).

Terapia dietą ketogenną jest wyjątkową terapią. Wymaga ona współpracy doświadczonego multidyscyplinarnego zespołu medycznego. KD musi być rygorystycznie przestrzegana, ponieważ jakiegokolwiek odchylenia mogą spowodować napad padaczkowy. Dieta ta stosowana bez kontroli może przyczyniać się do powstawania chorób wynikających z zaburzeń metabolizmu.

A. Starbała, S. Halilu Bawa

ZASTOSOWANIE DIETY KETOGENNEJ WE WSPOMAGANIU LECZENIA EPILEPSJI

Streszczenie

Dieta ketogenna jest skuteczna w leczeniu epilepsji, zarówno u dzieci jak i dorosłych. Zwiększa skuteczność terapii farmakologicznej i może być stosowana w innych jednostkach chorobowych takich jak: otyłość, cukrzyca, psychoza maniako-depresyjna, choroby neurodegeneracyjne, u pacjentów z wrodzonymi wadami związanymi ze szlakami glikolitycznymi. Dieta ketogenna jest bezpieczna i tania.

A. Starbała, S. Halilu Bawa

THE ROLE OF KETOGENIC DIET IN THE MANAGEMENT OF EPILEPSY

Summary

Ketogenic Diet is effective in the treatment of epilepsy in both children and adults. KD increases the effectiveness of conventional therapies and can be applied for the treatment of other diseases. Simultaneously, KD is cheaper and does not possess as many adverse effects as conventional medicine.

PIŚMIENNICTWO

1. *Ballaban-Gil K.R.*: Complications of the Ketogenic Diet; w: *Epilepsy and the Ketogenic Diet*, ed. Stafstrom C.E., Rho J. M., Humana Press Inc., Totowa, New Jersey 2004, 63;
2. *Cullingford T.E.*: Molecular regulation of ketogenesis; w: *Epilepsy and the Ketogenic Diet*, ed. Stafstrom C.E., Rho J. M. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, 2001, 65-76;
3. *De Vivo D.C., Trifiletti R.R., Jacobson R.L., Ronen G.M., Behmand R.A., Harik S.I.*: Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrachia, seizures, and developmental delay, *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 703-709;
4. *Freeman J.M., Freeman J.B., Kelly M., T.*: *The Ketogenic Diet: A treatment for Epilepsy*, Demos Medical Publishing Inc., New York 2000;
5. *Hemingway C, Freeman D.I., Pill's D.J., Pyzik P.L.*: The ketogenic diet: a 3 to 6 year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics*, 2001, 108, 898;
6. *Lefevre F, Aronson N.*: Ketogenic, diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy, *Pediatrics*, 2000, IOS, E46;
7. *Mangelsdorf D.J., Borgmever U., Heyman R.A., Zhou J.Y., Ong E.S., Oro A.E., Hakizuka A., Evans R.*: Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-*cis* retinoic acid, *Genes. Dev.*, 1992, 6, 329;
8. *Maydell B.V., Wyllie E., Akhtar N., Kotagal P., Powaski K., Cook K., Weinstock A., Rothner A.D.*: Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures, *Pediatr Neurol*, 2001, 25, 208;
9. *Nordli D.R. Jr, Kuroda M.M., Carroll J.*: *Pediatrics*, 2002, 108, 129.
10. *Nordli D.R. Jr, De Vivo D.C.*: The ketogenic diet revisited: back to the future, *Epilepsia*, 1997, 38, 743;
11. *Sankar R., Menzes M.S.*: Metabolic and endocrine aspects of the ketogenic diet, *Epilepsy Research*, 1999, 37, 191;
12. *Sperling M.R., Nei M.*: *The Ketogenic Diet in Adults*; w:, *Epilepsy and the Ketogenic Diet*, ed. Stafstrom C.E., Rho J. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, 2004, 53;
13. *Vining E.P., Pyzik P., McGrogan J.*: Growth of children on the ketogenic diet, *Dev Med Child Neuro*, 2002, 44, 796;
14. *Wexler I.D., Hemalatha S.G., McConnell J., Buist N.R., Dahl H.H., Berry S.A., Cederbaum S.D., Patel M.S., Kerr, D.S.*: Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology*, 1997, 49, 1655;