

Dieta ketogenna w neurologii dziecięcej

Marek Bachański

Klinika Neurologii i Epileptologii

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

dieta.ketogenna@czd.pl

Zbliżyła się 15 lat zwiędzonego zainteresowania na świecie leczeniem dietą ketogenną (dk). Dk była skutecznie stosowana w leczeniu pacjentów z padaczką oporną na leki już od lat 20 ubiegłego wieku. Po roku 1938 wraz z wprowadzeniem do leczenia padaczki fenytoiny (dwufenylohydantoiny) zainteresowanie terapią dk zmniejszyło się. Prościej było leczyć tabletkami fenytoiny niż podawać na co dzień dk. W październiku 1994 r. amerykańska telewizja NBC Dateline nadała program, który nagłośnił stosowanie dk. Program przedstawiał prawdziwą historię 2-letniego Karola z rozpoznaniem padaczki odpornej na leki w postaci napadów mioklonicznych, tonicznych i toniczno-klonicznych.

„Tysiące napadów i niezliczona ilość leków, konsultacje u pięciu neurologów dziecięcych, dwóch homeopatów, jednego uzdrowiciela, oraz bezowocna operacja neurochirurgiczna. Napady Karola występowały nadal i rokowanie co do ich dalszego występowania oraz opóźnienia psychoruchowego było niepomyślne.”

Karol rozpoczął terapię dk i wkrótce przestał mieć napady oraz zaczął wykazywać postępy w rozwoju. Zaintrygowany tym faktem ojciec Karola założył fundację (Charlie Foundation), która rozpoczęła wydawanie kaset wideo na temat leczenia dk. Kasety wideo były przeznaczone dla rodziców, odrębne dla lekarzy, a także dla dietetyków. Fundacja uczestniczyła w wydaniu publikacji autorstwa Johna Freemana i wsp. na temat leczenia dk (*The Epilepsy Diet Treatment: An Introduction to the Ketogenic Diet*) oraz brała udział w organizowaniu krajowych konferencji na temat leczenia dk. I tak rozpoczął się nowy etap w historii terapii dk. Od tego momentu zaczęła istotnie wzrastać liczba publikacji na ten temat na świecie oraz liczba konferencji naukowych, które były poświęcone leczeniu dk. Wśród wszystkich prac warto wymienić pracę Johna Freemana i wsp. opublikowaną w 1998 r. w *Pediatrics*. Freeman i wsp. (1998) przedstawiają najwięcej jak do tej pory grup dzieci leczonych dk w jednym ośrodku i obserwowanych prospektywnie (sprawczych wieloośrodkowych z wielką liczbą pacjentów). Z grupy 150 dzieci po roku leczenia 75 dzieci (50%) osiągnęło co najmniej 50-procentową redukcję napadów, a 41 dzieci (27%) było bez napadów lub z redukcją napadów o więcej niż 90% (ryc. 1).

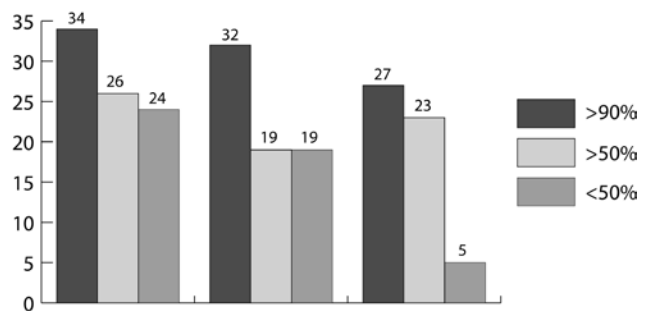
Do czasu publikacji wynikała z tego, że w poszczególnych krajach coraz większa liczba pacjentów była leczona dk. Terapia dk dotarła również do naszego kraju – pierwszy pacjent otrzymał dk w roku 2000 (dr Maria Zubiel). Pomimo tego, że leczenie dk jest prowadzone

w naszym kraju od kilku lat, to nadal liczba dzieci otrzymująca to leczenie jest znacznie poniżej potrzeb.

WPROWADZANIE DIETY I JEJ KONTYNUACJA

Klasyczne wprowadzanie diety, to wprowadzenie z początkowym okresem głodówki oraz na oddziale szpitalnym. Obecnie możliwe jest wprowadzenie dk bez głodówki i poza oddziałem szpitalnym (tryb ambulatoryjny). W naszym ośrodku dk wprowadzamy z jednodniową głodówką u dzieci starszych powyżej 8 roku życia (u dzieci młodszych kilka – kilkanaście godzin głodówki) oraz w trybie ambulatoryjnym. Dzięki wprowadzaniu dk sposobem ambulatoryjnym mamy objawów niepołączonych z układem pokarmowym, a związanych z szybkim wprowadzaniem diety na oddziale. Dzieci są kontrolowane w okresie wprowadzania diety oraz w regularnych odstępach czasu (zwykle co 3 miesiące). W trakcie wizyt kontrolnych dzieci są badane pediatrycznie i neurologicznie, oceniana jest częstość napadów i ewentualne objawy niepołączone oraz pobierany jest cały zestaw badań kontrolnych z krwi (morfologia, biochemia, poziom leków przeciwpadaczkowych, lipidogram, inne). W trakcie leczenia dietą dzieci otrzymują dodatkowo systematycznie witaminy, makro- i mikroelementy, wapń oraz niekiedy karnitynę (jeśli jej poziom obniży się znacznie).

Zwykle dk prowadzimy przez 2-3 lata (niekiedy dłużej). Najdłużej leczona pacjentka w naszym ośrodku otrzymywała dk przez 7 lat.



Ryc. 1. Skuteczność terapii dietą ketogenną. Rycina pokazuje odsetek pacjentów bez napadów lub z ich redukcją powyżej 90% (> 90%), odsetek pacjentów z redukcją napadów w granicach 50 – 90% (> 50%) oraz odsetek pacjentów z redukcją napadów mniejszą niż 50% (< 50%). Grupa badana obejmowała 150 dzieci w wieku 1 – 16 lat. Na podstawie pracy Freemana i wsp., 1998.

OBJAWY NIEPODANE

Najczęściej spotykane objawy niepodane dotyczą przewodu pokarmowego, S to nudności, wymioty, bóle brzucha. Często te objawy występują na początku stosowania dk. W dłuższym czasie czasem problemem są zaparcia. S one miedzy innymi zależne od tego, że porcje posiłków ketogennych są mniejsze objętościowo od posiłków zwykłych.

Od 3 do 7% dzieci leczonych dk może rozwinąć kamice dróg moczowych, ponadto może liwe jest występowanie kamicy dróg śluzowych. Często do tych objawów może przyczynia się ograniczanie płynów u dzieci na dk (stosowane w niektórych przypadkach w celu podwyższenia poziomu ciał ketonowych). W naszym ośrodku ograniczenia płynów u dzieci otrzymujących dk nie stosujemy. Przez kilka lat prowadzenia dk nie mieliśmy ani jednego przypadku dziecka z kamicy dróg moczowych. U jednego dziecka kamicy dróg moczowych podejrzewaliśmy, ale zarówno matka jak i ojciec tego dziecka mieli to schorzenie.

Objawowa kwasica metaboliczna może występować w terapii dk. Często ma to miejsce to miejsce u małych dzieci – one gorzej znoszą łagodne zakwaszenie organizmu jak ma miejsce w trakcie terapii dk. Wykonanie badania gazometrii (chodzi o najprostszy gazometrię tętna lub kapilarną, a nie tętniczą) pomaga monitorować proces zakwaszania organizmu. Jeżeli kwasica metaboliczna jest nadmierna, to zmniejszamy stosunek ketogennej diety (np. z diety 4:1 przechodzimy do diety 3:1) i ponownie wykonujemy gazometrię. Z jednej strony ważne jest aby nie dochodziło do nadmiernej kwasicy, a z drugiej dążymy do takiego stosunku ketogennej, który zapewni najwiskuteczność.

Hipercholesterolemia jest objawem który występuje u od 29 do 59% dzieci leczonych dk (Ballaban-Gil, 2004). Jednak wydaje się (na podstawie naszych doświadczeń), że duże znaczenie w tym przypadku może mieć przestrzeganie zaleceń żywieniowych oraz regularne kontrole (co 3 miesiące) dziecka leczonego dk. Jeżeli rodzice będą stosować w praktyce zalecenie, aby nie podawać dziecku nadmiernej ilości tłuszczu zwierzęcych (a więc pochodzących z mleka i jego przetworów, z miodem, z wędlin), to liczba dzieci z hipercholesterolemią jest bardzo mała. Ponadto regularne wizyty kontrolne i sprawdzanie poziomu cholesterolu całkowitego pomaga zidentyfikować dzieci, które mogą mieć wrodzone nieprawidłowości gospodarki lipidowej. W naszym ośrodku liczba dzieci z hipercholesterolemią jest niższa od ww. wymienionej dolnej granicy (29%) dzieci z hipercholesterolemią.

W piśmiennictwie są prace sugerujące, że rozwój fizyczny dzieci leczonych dk jest opóźniony. Vining i wsp. oceniali perspektywnie rozwój fizyczny 237 dzieci leczonych dk i stwierdzili, że starsze dzieci rozwijały się prawie normalnie, natomiast wydaje się, że najmłodsze słabiej (Vining i wsp., 2002).

Osteopenia oraz złamania kości mogą być powikłaniem leczenia DK (m.in. z powodu hiperkalciurii – kwasica metaboliczna powoduje zwiększoną demineralizację kości) (Hartman i Vining, 2007). Pro laktycznie zaleca się podawanie wapnia i witaminy D₃.

Rzadko donoszono o poważnych objawach niepodanych, takich jak neuropatia nerwu wzrokowego (Hoyt i wsp., 1979), zapalenie trzustki, hipoproteinemia, kardiomiopatia, nasilenie toksyczności kwasu walproinowego (Ballaban-Gil i wsp. 1998). Niektóre dzieci leczone dk mogą mieć niekorzystną skłonność do infekcji. Donoszono również o upośledzonej czynności granulocytów obrotowych (Woody i wsp., 1989).

ROLA DIETETYKA

Bardzo ważną rolę w prowadzeniu terapii dk ma dietetyk. Niebzdzie przesadź stwierdzenie, że dietetyk współpracuje z lekarzem dziecko leczone dk. W naszym ośrodku przyjmujemy założeń, że rodzice są dokładnie przygotowani do samodzielnego prowadzenia dk w domu już przed rozpoczęciem terapii. Szkolenie rodziców polega na przekazaniu przez lekarza i dietetyka wszystkich informacji na temat leczenia dk oraz samodzielnym ułożeniu około 40 posiłków według jadłospisu ketogennej. Posiłki są zawsze układane już dla konkretnego dziecka i następnie sprawdzane przez dietetyka. Dzięki temu że zakładamy do intensywne szkolenie rodziców, to mamy bardzo niski wskaźnik rodziców rezygnujących ze stosowania diety cięgu pierwszych 6 miesięcy terapii.

DIETA KETOGENNA WE WRODZONYCH BŁĘDACH METABOLIZMU

Głównym wskazaniem do stosowania dk jest padaczka oporna na leki u dziecka. Jednakże w niewielkiej liczbie wrodzonych błędów metabolizmu może liwe jest również zastosowanie dk. Dotyczy to przede wszystkim pewnych defektów transportu węgłowodanów oraz niedoboru dehydrogenazy pirogronianu. Poniżej omówimy to pierwsze schorzenie.

W schorzeniu tym dochodzi do zablokowania transportu glukozy przez barierę krew-mózg. W takiej sytuacji ciała ketonowe, które stale są wytwarzane w czasie stosowania terapii dk stają się głównym źródłem energii (zamiast glukozy) dla komórek układu nerwowego. Wczesne zastosowanie leczenia dk daje tutaj duże korzyści terapeutyczne (poprawę stanu ogólnego i znaczną kontrolę objawów chorobowych). Głównym zespołem o którym tu piszemy jest niedobór białka transportującego glukozę typu 1 (GLUT-1).

W zespole tym, w okresie niemowlęcym lub wczesnodziecięcym dochodzi do ujawnienia się napadów padaczkowych opornych na leki. Do innych objawów klinicznych należą: opóźnienie psychoruchowe, hipotonia mięśni, dystonia, oraz spastyczność. Opóźnienie umysłowe może narastać wraz z wiekiem.

W badaniach laboratoryjnych charakterystycznym cechem jest obniżenie poziomu glukozy w płynie mózgoworzdzeniowym (hipoglikorachia) przy prawidłowym poziomie glukozy w surowicy krwi. Przy podejrzeniu tego rozpoznania punkcja lędźwiowa powinna być wykonana po około 4 godzinach od ostatniego posiłku (po uprzednim pobraniu krwi na poziom glukozy). Innymi cechami charakterystycznymi może być niski poziom kwasu mlekowego w surowicy

krwi. Istotne jest zdiagnozowanie tego zespołu, ponieważ terapia dk pozwala w znacznym stopniu kontrolować objawy chorobowe. Ponadto uważa się, że pacjenci z tym zespołem są w Polsce, natomiast do tej pory ani jeden z nich nie został zdiagnozowany.

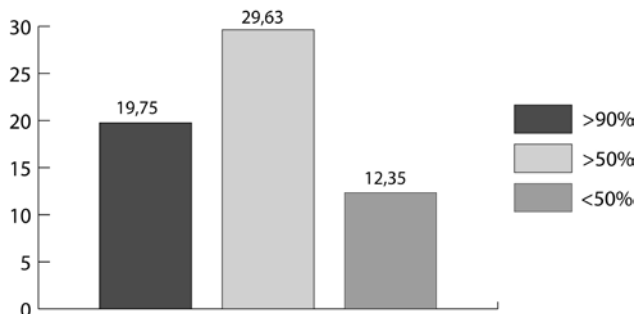
WYNIKI WSPÓŁCZESNYCH PRAC NAUKOWYCH

Dotychczas brak było randomizowanych badań klinicznych na temat skuteczności terapii dk. Wyniki leczenia dk były potwierdzone na podstawie badań obserwacyjnych dużych grup pacjentów. Z tego powodu warto przytoczyć wyniki pracy E. G. Neal i wsp. zamieszczone w ubiegłym roku w *Lancet Neurology* (Neal i wsp., 2008). Jest to pierwsza praca dokumentująca skuteczność dk, przeprowadzona z randomizacją do dwóch grup pacjentów (leczonych dk i do grupy kontrolnej).

Wyjściowo 73 dzieci zostało przydzielonych do grupy leczonej dk, a 72 dzieci do grupy kontrolnej. Po 3 miesiącach obserwacji dane były dostępne w grupie 54 dzieci leczonych dk i 49 dzieci z grupy kontrolnej. Wiskazni 90% redukcja napadów zanotowano u 5 dzieci (7%) (w grupie kontrolnej nie było żadnego takiego dziecka). Wiskazni 50% redukcja napadów obserwowano u 28 dzieci (38%) w porównaniu do 4 dzieci (6%) z grupy kontrolnej. Wśród objawów niepoświadczonych jakie zanotowano w grupie 55 dzieci po 3 miesiącach obserwacji stosowania dk były: wymioty u 13 dzieci (24%), biegunka u 7 dzieci (13%), bóle brzucha u 5 dzieci (9%), zaparcia u 18 dzieci (33%), osłabienie (brak energii) u 13 dzieci (24%), uczucie głodu u 12 dzieci (22%).

Ze względu na dużą grupę pacjentów warto również przytoczyć wyniki naszej polskiej pracy dokumentującej skuteczność terapii dk, prezentowanej na europejskiej konferencji w Warszawie w 2008 r., poświęconej diagnostyce i leczeniu w neurologii dziecięcej (Bachowski i wsp., 2008). Dk zastosowali u 111 dzieci (63 chłopców i 48 dziewczynek w wieku 1-18 lat). Do analizy po 12 miesiącach obserwacji były dostępne dane 81 dzieci. Z tej grupy 16 dzieci (19,75%) było bez napadów lub z redukcją napadów > 90%, 24 dzieci (29,63%) miało redukcję napadów > 50% (ale mniej niż 90%), 10 dzieci (12,35%) osiągnęło redukcję napadów < 50% (wykres poniżej).

Ryc. 2. Skuteczność terapii diet ketogennych. Rycina pokazuje odsetek pacjentów bez napadów lub z ich redukcją powyżej 90% (> 90%), odsetek pacjentów z redukcją napadów w granicach 50 – 90% (> 50%) oraz



odsetek pacjentów z redukcją napadów mniejszą niż 50% (< 50%). Grupa badana obejmowała 111 dzieci w wieku 1 – 18 lat (Bachowski i wsp., 2008).

Podsumowanie

Kwan i Brodie (2000) w swojej pracy podkreślają, że 47% pacjentów z nowo rozpoznany padaczką jest wolne od napadów po zastosowaniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego, kolejnych 14% pacjentów po leczeniu drugim lub trzecim lekiem, a tylko następuje 3% po podaniu 2 leków łącznie (co stanowi razem 63% pacjentów bez napadów). Autorzy postulują wczesną identyfikację pacjentów z padaczką oporną na leki.

Leczenie diet ketogennych jest obecnie uznane za metodę terapii padaczki opornej na leki u dzieci oraz w niektórych wrodzonych błędach metabolizmu.

Piśmiennictwo

- Bachowski M., Zubiel M., Jamroz M., Paprocka J., Dudzińska M., Krawiecka M., Jóźwiak S. Treatment of children with drug resistant epilepsy with ketogenic diet – a multicenter study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008 Vol. 12 suppl. 1 s. S5.
- Ballaban-Gil K. R. Complications of the Ketogenic Diet. W: *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. Stafstrom C. E., Rho J. M. (red.) 2004 Humana Press Inc.
- Ballaban-Gil K. R., Callahan C., Odell C., Papao M., Moshe S., Shinnar S. Complications of ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39: 744-8.
- Freeman J. M., Kelly M. T., Freeman J. B. *The ketogenic diet treatment*. New York: Demos Publications, 1994.
- Freeman J. M., Vining E. P. G., Pillas D.J., Pyzik P. L. i wsp. Efficacy of the Ketogenic Diet – 1998 A Prospective Evaluation of Intervention in 150 Children. *Pediatrics* 1998; 102; 6: 1358-63.
- Hartman A. L., Vining E. P. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007 Jan; 48 (1): 31-42.
- Hoyt C. S., Billson F. A. Optic neuropathy in ketogenic diet. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 191-4.
- Kinsman S. L., Vining E. P. G., Quaskey S. A., Mellits D., Freeman J. M. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: Review of 58 cases. *Epilepsia* 1992;33:1132-6.
- Kosso E. H., Pyzik P. L., Furth S. L., Hladky H. D, Freeman J. M, Vining E. P. G. Kidney Stones, Carbonic Anhydrase Inhibitors, and the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, 2002; 43 (10): 1168-1171.
- Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-319.
- NBC Dateline. *The ketogenic diet*. 26 października 1994 r.
- Neal E. G., Chao H., Schwartz R. H., Lawson M. S., Edwards N., Fitzsimmons G. I. wsp. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008 Jun; 7 (6): 500-6.
- Stafstrom C. E., Rho J. M. (red.) *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. 2004 Humana Press Inc.
- Vining E. P. Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; 37: 181-190.
- Vining E. P., Pyzik P., McGrogan J., Hladky H., Anand A., Krieglger S., Freeman J. M. Growth of children on the ketogenic diet. *Develp. Med. Child Neurology* 2002; 44: 796-802
- Woody R. C., Steele R. W., Knapple W. L., Pilkington N. S. Impaired neutrophil function in children with seizures treated with ketogenic diet. *J Pediatr* 1989; 115: 427-30.
- Zubiel M., Wendorf J. Dieta ketogenna w leczeniu opornych padaczek wieku dziecięcego – do wiadomości Kliniki Neurologii ICZMP w Łodzi. *Neurol Dziec* 2005; 27).