

Ketogena dijeta u liječenju epilepsije

Madjerčić, Ines

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:672922>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Ines Madjerčić

7581/N

KETOGENA DIJETA U LIJEČENJU EPILEPSIJE
ZAVRŠNI RAD

Predmet: Osnove fiziologije čovjeka

Mentor: Doc. dr. sc. Tomislav Vladušić

Zagreb, 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za biokemijsko inženjerstvo

Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

Ketogena dijeta u liječenju epilepsije

Ines Madjerčić, 119037243

Sažetak: Unatoč velikom broju lijekova za epilepsiju, jedna trećina pacijenata ostaje bez adekvatne terapije te pate od epilepsije otporne na lijekove poznate kao refraktorna epilepsija. Učinkovit način za nošenje s epileptičnim napadajima i smanjivanje njihove frekvencije je ketogena dijeta. U toj dijeti 90% dnevnog unosa energije čine masti, ograničen je unos proteina te je minimalan unos ugljikohidrata kako bi se postiglo ketotično stanje u organizmu. Postoje mnoge teorije o mehanizmima ketogene dijeta, te iako oni nisu u potpunosti razjašnjeni studije na djeci i odraslima pokazuju visoku učinkovitost i adekvatnu sigurnost te dijeta kao tretmana u liječenju epilepsije, ali i nekih drugih bolesti.

Ključne riječi: antikonvulzivi, epilepsija, ketogena dijeta

Rad sadrži: 28 stranica, 1 sliku, 31 literaturni navod

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Doc.dr.sc. Tomislav Vladušić

Datum obrane: 15. rujna 2020.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Biochemical Engineering
Laboratory for Biology and Microbial Genetics

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Ketogenic diet as a treatment for epilepsy

Ines Madjerčić, 119037243

Abstract: Despite numerous pharmacological therapies for epilepsy, one third of the patients remain unaffected and suffer from epilepsy resistant to drugs known as refractory epilepsy. Ketogenic diet is an effective way to treat patients with refractory epilepsy and reduce seizure frequency. The diet consists of 90% fats of daily energy intake, along with limited amount of protein, and minimum intake of carbohydrates so that the ketotic state can be achieved. There are numerous theories dealing with possible mechanisms of ketogenic diet and although the exact mechanisms remain unknown, research has shown high effectiveness along with adequate safety for that diet to be used as a treatment for epilepsy in both children and adults, but also as a treatment for some other diseases.

Keywords: anticonvulsive therapy, epilepsy, ketogenic diet

Thesis contains: 28 pages, 1 figure, 31 references

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD Tomislav Vladušić, Assistant professor

Defence date: September 15th, 2020

Sadržaj

1. UVOD	1
2. POVIJEST KETOGENE DIJETE	3
3. BIOKEMIJSKI I ANTIKONVULZIVNI MEHANIZMI KETOGENE DIJETE	4
3.1. Izravno antikonvulzivno djelovanje ketonskih tijela	5
3.2. Modulacije neurotransmitera	6
3.3. Povećanje proizvodnje energije i aktivnosti K_{ATP} kanala	7
3.4. Biogeni monoamini	8
3.5. Smanjenje upotrebe glukoze i inhibicija glikolize	8
3.6. Neuroprotektivni mehanizmi i smanjenje oksidacijskog stresa	9
4. PROVOĐENJE DIJETE I NJENA EFIKASNOST	11
4.1. Odabir pacijenata, pregled i savjetovanje prije početka dijetе	11
4.2. Inicijacija terapije ketogenom dijetom	13
4.3. Održavanje pacijenta na ketogenoj dijeti	15
4.4. Suplementacija	16
4.5. Nuspojave	17
4.6. Prestanak provođenja dijetе	18
4.7. Efikasnost ketogenih dijeta	19
5. TIPOVI KETOGENIH DIJETA	21
5.1. Dijeta srednjelančanih triglicerida	21
5.2. Modificirana Atkinsonova dijeta	22
5.3. Dijeta niskog glikemijskog indeksa	23
6. ZAKLJUČAK	25
POPIS LITERATURE	26

1. UVOD

Epilepsija je bolest koja je karakteristična po ponavljajućim neurološkim napadajima, nenormalnim i neorganiziranim okidanjima živčanih stanica mozga koje potom rezultiraju privremenim smetnjama u motornim, senzorskim i mentalnim funkcijama (Li i sur., 2020). To je česta neurološka bolest koja se kod većine pacijenata može uspješno tretirati pomoću jednog ili više antiepileptičnih lijekova (D'Andrea Meira i sur., 2019).

Usprkos tome oko 30% pacijenata s epilepsijom pati od refraktorne epilepsije, to jest epilepsije kod koje ne dolazi do poboljšanja stanja nakon dva pokušaja liječenja adekvatno odabranom terapijom koja bi trebala pružiti olakšanje od napadaja. Neki od tih pacijenata su kandidati za operativni zahvat, međutim za one koji nisu potrebno je osmisлити alternativne metode liječenja kao što je ketogena dijeta (D'Andrea Meira i sur., 2019). Dijeta se definira kao poseban, planiran režim prehrane sa svrhom ostvarivanja medicinski potrebnog cilja.

Ketogena dijeta je stroga dijeta, karakterizirana visokim unosom masti te niskim unosom proteina i ugljikohidrata (D'Andrea Meira i sur., 2019). Dijeta mijenja metabolizam na način da imitira stanje gladovanja, za koje postoje dokazi da pruža olakšanje i bolje podnošenje epileptičnih napadaja (Rezaei i sur., 2019). Iako točni mehanizmi djelovanja još uvijek nisu poznati, pretpostavlja se kako ketonska tijela na organizam imaju antioksidativni i protuupalni učinak te uzrokuju promjene na staničnoj i epigenetskoj razini, a dovode i do promjena u mikrobiomu crijeva (Sourbron i sur., 2020). Usprkos i dalje nepoznatim mehanizmima, dijeta se pokazala učinkovitom u brojnim studijama gdje je više od pola ispitanika imalo za 50% smanjenu incidenciju napadaja ili su bili bez napadaja u roku od 3 mjeseca od započinjanja dijete (Neal i sur., 2008).

Ketogena dijeta koja se koristi u terapijske svrhe je modificirana dijeta te se razlikuje od standardne prehrane. Dijeta se sastoji od 90%-tnog unosa masti od ukupnog dnevnog unosa energije, dok ostatak čine ugljikohidrati i proteini (Bough, 2008), a idealan omjer koji bi se trebao dostići je između 2:1 i 4:1 unosa masti prema proteinima i ugljikohidratima (D'Andrea Meira i sur., 2019; Yuen i Sander, 2014; Neal i sur., 2008). Dijeta je posebno uspješan način liječenja kod djece (Rho, 2017), ali se također u nedavnim studijama pokazala efektivnim načinom tretiranja napadaja epilepsije kod adolescenata i odraslih (D'Andrea Meira i sur., 2019).

Posljednjih je godina korištenje ove dijete kao tretmana kod liječenja epilepsije značajno porastao, pogotovo zbog nastanka novih modernih varijanti dijete kao što su

modificirana Atkinsonova dijeta i dijeta niskog glikemijskog indeksa (Rho, 2017) te dijeta triglicerida sa srednje dugim lancima masnih kiselina (u daljnjem tekstu srednjelančani trigliceridi) (Neal i sur., 2008), koje su manje restriktivne po broju namirnica, količini energije i unosa tekućine u usporedbi s klasičnom ketogenom dijetom (de Lima i sur., 2014) a studije su pokazale da nove varijante ketogene dijete pokazuju efikasnost sličnu klasičnoj ketogenoj dijeti u tretiranju epilepsije (D'Andrea Meira i sur., 2019). Uz epilepsiju, ketogena dijeta se također pokazuje efikasna kao tretman i kod drugih bolesti kao što su na primjer neki poremećaji metabolizma, tretman za dijabetes mellitus i neurodegenerativne bolesti, pa čak i smanjenje rizika za koronarne bolesti uz smanjenje tjelesne mase. Također može se koristiti i kod sportaša gdje bi potencijalno mogla imati učinak na poboljšanje mišićne snage i osjetljivosti, ali važna su daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti razjasnili dijetalni učinci (Li i sur., 2020).

Prema nekim autorima, ova dijeta ne bi se trebala koristiti samo kao zadnji izbor u tretiranju epilepsije, već bi se trebala uzeti u obzir mnogo ranije, čak u samom početku liječenja zbog nekih dugoročnih posljedica koje epilepsija može imati na kognitivne i bihevioralne promjene kod pojedinca (de Lima i sur., 2014).

2. POVIJEST KETOGENE DIJETE

Dijetarne intervencije se koriste kao terapija za epilepsiju vjerojatno i duže od 2000 godina (Yuen i Sander, 2014), a gladovanje se kao terapija za epilepsiju spominje čak i u doba Hipokrata (D'Andrea Meira i sur., 2019). U moderno doba, prvi su gladovanje u liječenju epilepsije koristili Guelp i Marie 1911. godine kada su liječili 20 pacijenata, kako djece tako i odraslih, te su primjetili kako su napadaji slabiji nakon dijetе (Wheless, 2008).

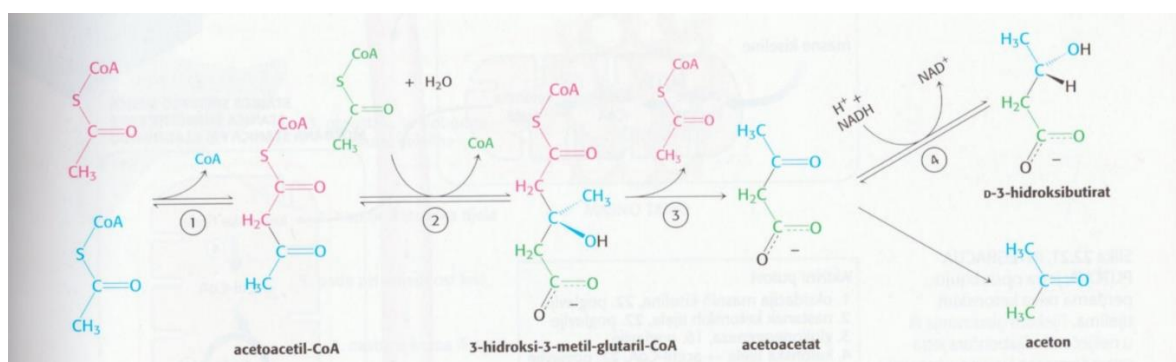
1920-ih su liječnici Medicinskog fakulteta na Sveučilištu Harvard S. Cobb i W. G. Lennox proučavali učinke gladovanja na liječenje epilepsije, te su primjetili da do poboljšanja kod napadaja dolazi nakon 2-3 dana. Lennox je pretpostavio kako je do poboljšanja u stanju pacijenata došlo zbog promjene u metabolizmu uzrokovane nedostatkom hrane i ugljikohidrata zbog čega je tijelo primorano koristiti vlastito masno tkivo kao izvor energije (Wheless, 2008). U istom periodu liječnik Mayo klinike dr. Russel M. Wilder je 1921. godine pretpostavio da bi određeni tip prehrane mogao proizvesti efekte slične gladovanju te je predstavio dijetu koja bi uzrokovala stanje ketonemije. Dietu je proučavao na svojim pacijentima i dobivao je rezultate slične onima koji su se ranije dobivali gladovanjem, ali su se koristi dijetе mogle održati dulje vrijeme (D'Andrea Meira i sur., 2019). Osmišljeni koncept je sličan ketogenoj dijeti koja se koristi i danas; 1 gram proteina po kilogramu tjelesne mase, 15 grama ugljikohidrata dnevno, a ostatak unosa energije čine masti (Wheless, 2008).

1970. godine Robert C. Atkins razvio je Atkinsonovu dijetu koja je bila namjenjena gubljenju tjelesne mase (D'Andrea Meira i sur., 2019) te se bazirala na visokom unosu masti i ograničenoj količini ugljikohidrata (Rezaei i sur., 2019). Modificirana Atkinsonova dijeta razvila se izravno iz Atkinsonove dijetе, a prva je pacijentica bila sedmogodišnja djevojčica s epilepsijom rezistentnom na lijekove koja je koristila Atkinsonovu dijetu kao prijelaznu fazu navikavanja na klasičnu ketogenu dijetu. Nakon 3 dana, njezini napadaji više se nisu pojavljivali i ostala je u remisiji 3 godine uz kontinuiranu dijetu. 2006. godine dijeta je službeno prozvana modificiranom Atkinsonovom dijetom kako bi ju se moglo razlikovati od prvobitne Atkinsonove dijetе (D'Andrea Meira i sur., 2019).

U posljednjih 20 godina interes za ketogenim dijetama i njihovim varijantama samo raste jer usprkos sve dostupnijim i raznolikijim antikonvulzivnim terapijama oko 30% pacijenata i dalje ostaje bez adekvatne terapije, te im nutritivna intervencija ostaje učinkovit način za kontrolu i ublažavanje napadaja.

3. BIOKEMIJSKI I ANTIKONVULZIVNI MEHANIZMI KETOGENE DIJETE

Potpuni mehanizmi djelovanja ketogene dijetete još uvijek nisu razjašnjeni, ali postoje neke teorije koje daju uvid u moguće antikonvulzivne mehanizme ketogene dijetete. Glavna karakteristika ketogene dijetete je stvaranje ketonskih tijela: β -hidroksibutirata, acetoacetata i acetona (Rho, 2017). U fiziološkim uvjetima, glavni prekursor ketonskih tijela su dugolančane masne kiseline koje se za vrijeme gladovanja, tj. smanjene koncentracije glukoze u krvi, otpuštaju u krv iz adipoznog tkiva (de Lima i sur., 2014). Sličan se efekt događa i kada se masne kiseline u jetri metaboliziraju u ketonska tijela. U hepatocitima, masne kiseline se oksidiraju u mitondrijima te nastaju visoke koncentracije acetil-CoA koji se može samo djelomično oksidirati Krebsovim ciklusom. Acetil-CoA koji se ne može metabolizirati Krebsovim ciklusom se prevodi u acetoacetat, a potom u β -hidroksibutirat i aceton (de Lima i sur., 2014). Ketonska tijela do mozga dolaze putem krvi te prolaze krvno-moždanu barijeru pomoću monokarboksilnokiselinskih transportera (Rho, 2017), te tako dolaze u intersticijski prostor, glija stanice i neurone. Ketonska tijela doprinose energetske metabolizmu mozga tako da djeluju kao supstrati za Krebsov ciklus i respiratorni lanac (de Lima i sur., 2014).



Slika 1. Nastanak ketonskih tijela odvija se većinom u jetri, a reakcije su katalizirane enzimima (1) 3-ketotiolaza, (2) hidroksimetilglutaril-CoA-sintaza, (3) hidroksimetilglutaril-CoA-liaza i (4) D-3-hidroksibutirat-dehidrogenaza koji prevodi acetoacetat u D-3-hidroksibutirat, dok se dekarboksilacija acetoacetata u aceton odvija spontano (Berg i sur., 2013).

Metabolizam i neuronska podražljivost su povezani na mnoge načine. Na najosnovnijoj razini povezani su samim time da je za održavanje normalnih neuroloških funkcija potrebna značajna količina energije, koja se dobiva vrlo aktivnim staničnim metabolizmom. Poznato je

da određeni specijalizirani neuroni i endokrine stanice funkcioniraju na način da prepoznaju metaboličke promjene u organizmu te reguliraju lučenje hormona, energetske potrošnju i potrebe za hranom. Za vrijeme ketogene dijeta, ketonska tijela su zamjena glukozi te služe mozgu kao glavni izvor energije (Lutas i Yellen, 2013).

Od početka korištenja ketogene dijeta u svrhe liječenja epilepsije predloženo je nekoliko mehanizama djelovanja. Neki od važnijih uključuju:

- a) Ketonska tijela imaju izravno antikonvulzivno djelovanje uz svoju klasičnu ulogu u metabolizmu
- b) Promjene u sustavu neurotransmitera, uključujući GABA-u, glutamat i adenzin, a također i promjene u regulaciji ionskih kanala
- c) Povećanje stanične bioenergetike i mitohondrijske funkcije
- d) Restrikcija glukoze i skretanje glikolitičkog puta
- e) Direktna inhibitorna svojstva masnih kiselina
- f) Antioksidativna svojstva, tj. smanjenje oksidacijskog stresa (Lutas i Yellen, 2013; Rho, 2017)

Kroz novija istraživanja otkrivat će se mogući mehanizmi koji bi se mogli pokazati važnima za djelovanje ketogene dijeta (Rho, 2017), a pretpostavlja se da stvaran način djelovanja uključuje više čimbenika te se ne može svesti na samo jedan definitivan mehanizam (D'Andrea Meira i sur., 2019)

3.1. Izravno antikonvulzivno djelovanje ketonskih tijela

In vivo i *in vitro* modeli pružaju uvid u različite antikonvulzivne i antiepileptične učinke ketogene dijeta (de Lima i sur., 2014), te postoje mnoge teorije o izravnoj ulozi ketonskih tijela u sprječavanju napadaja. Usprkos tome dokazi o njihovom postojanju ostaju kontroverzni (D'Andrea Meira i sur., 2019), a istraživanja daju kontradiktorne rezultate. Neki autori u svojim istraživanjima ne pronalaze nikakve dokaze o povezanosti ketonskih tijela sa sinaptičkim prijenosom i kontrolom napadaja (D'Andrea Meira i sur., 2019). U životinjskim modelima, razina ketoze se nije mogla povezati s efikasnošću ketogene dijeta, a kod čovjeka i dalje ne postoje dovoljno jaki dokazi o važnosti povišenih ketona u krvi, te bi se povišeni ketoni u mozgu mogli pokazati važnim čimbenikom za zaštitu od napadaja (Lutas i Yellen, 2013).

Likhodii i suradnici su 2003. godine istraživali učinke acetona na inducirane napadaje kod miševa. Aceton su miševima davali injekcijama u dozama između 2 i 32 mmol/kg, te su primjetili da ima protektivan učinak s obzirom na napadaje, te da je zaštita od napadaja rasla sukladno dozi acetona. Međutim, treba također imati na umu da je u nekim uvjetima induciranih napadaja doza acetona veća od 10 mmol/kg imala toksične efekte, te su se pojavljivale motoričke teškoće kod miševa (de Lima i sur., 2014).

Nadalje, u nedavnim se istraživanjima acetoacetat pokazao kao inhibitor glutamatnog transportera VGLUT2 koji je zaslužan za vezikularni transport glutamata u sinaptičku pukotinu i to u koncentracijama koje se mogu očekivati pri ketogenoj dijeti (Lutas i Yellen, 2013). Glutamat je jedan od glavnih uzbuđivačkih neurotransmitera (Yudkoff i sur., 2008) te bi se inhibicija prijenosa signala acetoacetatom trebala očitovati smanjenom podražljivošću neurona. U prilog tome idu i istraživanja na štakorima koja su pokazala da se inducirani napadaji zaista smanjuju izravnim ubrizgavanjem acetoacetata u mozak. Bitno je napomenuti da su koncentracije koje su korištene u ovome istraživanju, 10 mM, mnogo veće od onih koje su u ranijim istraživanjima bile potrebne za inhibiciju VGLUT2 transportera, a i mnogo veće od onih koje bismo mogli očekivati u organizmu prilikom standardne ketogene dijeta. Također, acetoacetat se u tijelu vrlo brzo razgrađuje na aceton ili se pretvara u β -hidroksibutirat te zato još uvijek ostaje nejasno imaju li prehrambene koncentracije acetoacetata dovoljan utjecaj na inhibiciju VGLUT2 transportera (Lutas i Yellen, 2013).

3.2. Modulacije neurotransmitera

Jedan od bitnijih mehanizama predloženih za objašnjenje djelovanja ketogene dijeta na napadaje su smanjena podražljivost tj. pojačana inhibicija neurona koja uključuje djelovanje dvaju neurotransmitera, GABA-e i glutamata.

Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) je iznimno važan inhibitorni neurotransmiter u mozgu te je intermedijer α -ketoglutarata koji se sintetizira u Krebsovom ciklusu te se potom konvertira u GABA-u pomoću enzima glutamat dekarboksilaze u reakciji u kojoj sudjeluje i glutamat (de Lima i sur., 2014).

Glutamat je ekscitacijski neurotransmiter koji se u mozgu održava u niskim izvanstaničnim te visokim unutarstaničnim koncentracijama. Ulogu u kontroli koncentracija glutamata imaju astrociti koji uklanjaju sinaptički glutamat te ga prvo konvertiraju u glutamin pomoću enzima glutamin sintetaze, a potom ga eksportiraju neuronima. U

neuronima se zatim glutamin prevodi natrag u glutamat (Yudkoff i sur., 2008) te može služiti kao neurotransmitor, za sintezu GABA-e ili za transaminaciju u aspartat u reakciji s oksaloacetatom (Rho, 2017).

S obzirom da ketogena dijeta mijenja metabolizam na način da je sav dostupan oksaloacetat potreban za odvijanje ciklusa limunske kiseline, značajno se umanjuje količina aspartata koji može nastati iz glutamata preko reakcije transaminacije, te je samim time više glutamata dostupno za reakcije sinteze gama-aminomaslačne kiseline (Yudkoff i sur., 2008).

Povećana sinteza GABA-e bi trebala posljedično imati povećanu inhibitornu aktivnost u mozgu, međutim, povećane koncentracije GABA-e nisu pronađene u istraživanjima na štakorima (Lutas i Yellen, 2013) koji su 3 tjedna bili hranjeni ketogenom dijetom, ali su zato u istraživanju pronađene smanjene koncentracije glutamata u mozgu (Rho, 2017). Ipak, istraživanjem na cerebrospinalnoj tekućini djece pronađene su povišene koncentracije GABA-e, ali ne i promjene u koncentraciji glutamata (Rho, 2017).

3.3. Povećanje proizvodnje energije i aktivnosti K_{ATP} kanala

Ketonska tijela također bi mogla imati utjecaj na povećanu aktivnost na ATP osjetljivih kalijevih (K_{ATP}) kanala (de Lima i sur., 2014). Bough u svojim istraživanjima (Bough, 2008) pretpostavlja kako ketonska tijela potiču biogenezu mitohondrija te time dolazi do povećanja mitohondrijske proizvodnje i skladištenja stanične energije. U istraživanju na miševima, Bough je pokazao kako kod miševa hranjenih ketogenom dijetom u razdoblju od tri tjedna dolazi do povećanja broja mitohondrija u mozgu za 46% u usporedbi s kontrolnim životinjama. Uz povećanu biogenezu mitohondrija, u eksperimentu je primjećena i povećana transkripcija 39 od 42 gena koji kodiraju biomolekule za mitohondrije, što ukazuje na sposobnost ketogene dijetete da inducira proizvodnju ATP-a, te time postigne stabilizaciju neuronskih membranskih potencijala (de Lima i sur., 2014).

Pretpostavlja se kako bi 50%-tno povećanje gustoće mitohondrija dovelo do značajno povećane proizvodnje energije koja se zatim skladišti u fosfokreatininu. Povećana sposobnost stanice za proizvodnjom većih količina energije omogućila bi stanici učinkovitiju energetske opskrbu kanala ovisnih o energiji, tj. K_{ATP} kanala. Taj mehanizam trebao bi doprinjeti uspostavi i održavanju normalne ionske homeostaze i normalne sinaptičke funkcije (Bough, 2008).

3.4. Biogeni monoamini

Neki autori navode adenzin kao vrlo važan inhibitorni neuromodulator koji pozitivno utječe na smanjenje napadaja te bi mogao imati važnu ulogu u poboljšanju stanja kod epilepsije (de Lima i sur., 2014). Adenzin se proizvodi izravno iz ATP-a te djeluje protiv napadaja na način da aktivira inhibitorne adenzinske A₁ receptore. Samim time kako se u stanici povećava količina ATP-a, a time posljedično njegova hidroliza i nastanak adenzina, trebala bi se povećati aktivacija A₁ receptora koji bi onda trebali imati inhibitorni efekt (Rho, 2017).

U prilog ovoj hipotezi ide i nedavno istraživanje na miševima na kojima je uočen pozitivan efekt ketogene dijeta na napadaje koji su uzrokovani smetnjama na A₁ receptorima, a protektivni efekt ketogene dijeta bio je obrnut injekcijom glukoze ili blokatorima A₁ receptora (Lutas i Yellen, 2013).

Zaključno, ketogena dijeta podiže razine adenzina u stanici, ali njezina efikasnost bi ovisila o ekspresiji A₁ receptora (de Lima i sur., 2014), te i dalje nije poznato može li se ovaj model istraživanja na miševima prenijeti na ljude te imaju li smetnje u signalizaciji adenzinskih receptora udjel u nastajanju napadaja (Lutas i Yellen, 2013).

3.5. Smanjenje upotrebe glukoze i inhibicija glikolize

Do sada spomenuti mehanizmi uključuju moguć utjecaj ketogenih tijela na uzrok antikonvulzivnih učinaka i njihovu važnost u prevenciji neuronske hiperpodražljivosti. Međutim razine ketonskih tijela u krvi nisu se pokazale konzistentne u korelaciji sa smanjenjem napadaja, te se upravo iz tog razloga kao jedna od glavnih hipoteza postavlja i smanjenje metabolizma glukoze (Lutas i Yellen, 2013). Restrikcija glikolize se smatra jednim od važnijih mehanizama koji ketogenoj dijeti daju neuroprotektivan učinak te se taj učinak može brzo obrnuti unosom glukoze (Rho, 2017; Lutas i Yellen, 2013).

U prilog ovoj teoriji idu i novije modifikacije ketogene dijeta koje ne izazivaju nužno stanje ketoze, ali su se također pokazale učinkovitima u djelovanju na epilepsiju. Iz toga proizlazi da bi smanjenje unosa glukoze moglo biti čak i važnije od samih ketonskih tijela (Lutas i Yellen, 2013).

Istraživanje na štakorima s mutacijama gena koji uzrokuju smanjeni stanični metabolizam glukoze moglo bi biti dokaz kako smanjeni unos glukoze utječe na otpornost

prema napadajima. Mjerenja potrošnje kisika u neuronima i astrocitima tih miševa pokazala su smanjenu oksidaciju glukoze i povišen metabolizam β -hidroksibutirata, samim time koncentracije β -hidroksibutirata su u mozgu bile povišene, što je slično promjenama koje možemo očekivati za vrijeme ketogene dijetete. Smanjena stopa metabolizma glukoze kod tih miševa imala je zaštitni učinak prema kemijski induciranim napadajima. Potrebna su daljnja istraživanja, ali postoji mogućnost da bi ovi miševi mogli biti ključni u saznavanju točnih mehanizama koje metabolizam glukoze ima na napadaje (Lutas i Yellen, 2013).

Smanjenje količine glukoze i povećanje količine ketonskih tijela za vrijeme ketogene dijetete dovodi do smanjene stope glikolize. To je dovelo do novijih istraživanja mogućnosti izravne inhibicije glikolize (Lutas i Yellen, 2013). U istraživanju na štakorima, 2-deoksi glukoza koja djeluje kao inhibitor enzima fosfoglukozna izomeraze imala je inhibitorni učinak na napadaje te je umanjila njihovo napredovanje. Također, fruktoza-1,6-bisfosfat izravno inhibira glikolizu skrećući metabolizam glukoze prema putu pentoza-fosfata i time u *in vivo* istraživanjima postiže značajne zaštitne učinke prema napadajima (Rho, 2017).

3.6. Neuroprotektivni mehanizmi i smanjenje oksidacijskog stresa

Postoje dokazi o antioksidativnim učincima koje ketogena dijeta ima na živčani sustav, posebice uključujući glutation koji pokazuje povećan kapacitet za detoksifikaciju peroksida unutar stanice. U istraživanju na štakorima koji su tri tjedna bili hranjeni ketogenom dijetom pronađene su povećane razine mitohondrijski reduciranog glutathiona i povećan omjer glutathiona i oksidiranog glutathiona, sugerirajući kako bi ketogena dijeta mogla pomoći u zaštiti mitohondrijske DNA od oksidacijskog stresa. Bitno je napomenuti da napadaji stimuliraju proizvodnju slobodnih radikala i promoviraju nastanak mitohondrijske disfunkcije što potom rezultira kroničnim stanjem oksidacijskog stresa, neurološkim promjenama i većoj podložnosti napadajima. Ketogena dijeta poboljšava stabilnost mitohondrijske membrane i povećava efikasnost iskorištavanja kisika te proizvodnje ATP-a i time minimizira oksidacijski stres i čuva od mitohondrijske disfunkcije (de Lima i sur., 2014).

Više od deset eksperimentalnih studija je ukazalo na antikonvulzivna svojstva polinezasićenih masnih kiselina (PUFA, eng. *Polyunsaturated Fatty Acids*), čiji se unos povećava pri ketogenoj dijeti (Dupuis i sur., 2015). Poznato je da polinezasićene masne kiseline imaju neuroprotektivna svojstva te je samim time pretpostavljeno da bi one mogle biti uključene u mehanizam djelovanja ketogene dijetete. Kod pedijatrijskih pacijenata pronađene su promjene u lipidnom profilu krvi nakon 3-4 tjedna tretmana ketogenom

dijetom, a u serumu su pronađene povišene razine PUFA, uključujući trigliceridne i fosfolipidne forme linolenske kiseline, arahidonske kiseline te dokosaheksaenske kiseline (DHA). Promjene u lipidnom sastavu povezane su sa smanjenjem napadaja kod dvije trećine pedijatrijskih pacijenata (Rho, 2017).

U raznim istraživanjima doneseni su različiti zaključci o antikonvulzivnim učincima PUFA. U jednom istraživanju, oralna suplementacija s 5 g PUFA tijekom 6 mjeseci dovela je do poboljšanja stanja kod malog broja pacijenata, ali u drugoj randomiziranoj studiji suplementacija s eikosapentaenskom kiselinom (EPA) i DHA dovela je do smanjenja pojavljivanja napadaja samo tijekom prvih 6 tjedana, usprkos dugotrajno povišenim razinama tih masnih kiselina u krvi. Iako istraživanja ne donose konzistente dokaze, ova i još mnoga druga istraživanja navode na to da bi PUFA mogle imati ulogu u protektivnim mehanizmima ketogene dijeta (Rho, 2017).

Nije iznenađujuće da su predloženi mogući mehanizmi djelovanja ketogene dijeta mnogobrojni s obzirom na metaboličke, fiziološke i hormonske promjene koje dijeta uzrokuje. Međutim, vrlo je teško za povjerovati da će se samo jedan jedinstveni mehanizam pokazati onim točnim već se najvjerojatnije radi o brojnim mehanizmima koji funkcioniraju paralelno i sinergistički (Rho, 2017).

4. PROVOĐENJE DIJETE I NJENA EFIKASNOST

Ketogene dijetete su dobro poznati tretmani za terapiju refraktorne epilepsije koji se kontinuirano koriste od 1920-ih godina, a trenutno postoje četiri bitnija tipa ketogenih dijeta: klasična ketogena dijeta, modificirana Atkinsonova dijeta, dijeta srednjelančanih masnih kiselina i dijeta niskog glikemijskog indeksa. Njihove će značajke biti prikazane kasnije u tekstu. Do sad su provedene četiri randomizirane kontrolirane studije koje su utvrdile da je ketogena dijeta pouzdan i znanstveno dokazan tretman (Kossoff i sur., 2018).

4.1. Odabir pacijenata, pregled i savjetovanje prije početka dijetete

Ketogenom dijetom se sigurno i efektivno mogu tretirati pacijenti od ranog djetinjstva do odrasle dobi. Dugo se smatralo kako dijeta nije adekvatna za mlađu djecu zbog nemogućnosti održavanja ketoze i u isto vrijeme dostizanja nutritivnih potreba za rastom, te se zato dugo nije preporučivala za djecu mlađu od dvije godine. Međutim, nedavne studije pokazuju kako je dijeta sigurna i za dojenčad od 6 tjedana starosti. Novijim istraživanjima pokazalo se kako bi djeca mlađa od 2 godine mogla biti idealni kandidati za započinjanje tretmana ketogenom dijetom (Kossoff i sur., 2018).

Dijeta se većinom provodi na djeci, odrasli i adolescenti rjeđe se uzimaju u obzir kod odabira pacijenata za tretman ketogenom dijetom jer su neke studije pokazale veću efikasnost kod djece nego kod odraslih. Pretpostavlja se kako su u djetinjstvu prisutne veće koncentracije enzima koji metaboliziraju ketonska tijela te je povećana sposobnost mozga za apsorpciju ketona. Također, broj prijenosnika monokarboksilnih kiselina se starenjem smanjuje te su posljedično u odrasloj dobi prisutni u manjem broju. Usprkos tome, postoje mnogi adaptivni mehanizmi mozga koji u slučaju stresa uzrokuju metaboličke promjene i time povećavaju broj monokarboksilnokiselinskih transportera, čineći tako ketogenu dijetu učinkovitom na odraslima (de Lima i sur., 2014).

Istraživanja su pokazala efikasnost ketogene dijetete u poboljšanju kontrole napadaja kod adolescenata i odraslih osoba (Rho, 2017) te je također došlo i do porasta zanimanja za implementacijom ketogene dijetete na toj dobnoj skupini (Kossoff i sur., 2018). U iranskoj prospektivnoj studiji iz 2017. godine dokazana je efikasnost modificirane Atkinsonove dijetete na odraslima te je pronađena statistički značajna razlika u broju pojavljivanja napadaja kod grupe koja je primjenjivala dijetu u usporedbi s kontrolnom grupom u kojoj kod nijedne osobe nije došlo do poboljšanja stanja (Zare i sur., 2017).

Postoje određene kontraindikacije u slučaju kojih se dijeta svakako ne bi trebala provoditi. Kontraindikacije uključuju metaboličke disfunkcije u razgradnji lipida, s obzirom da ketogena dijeta preokreće energetske metabolizam s primarno ugljikohidrata na primarno masti. U slučaju da se osoba s poremećenim metabolizmom masti nađe u stanju ketoze, bilo zbog provođenja tretmana ketogene dijetе ili gladovanja, može doći do ozbiljnog pogoršanja općeg stanja. Preporučuje se testiranje na abnormalnosti metabolizma masnih kiselina prije započinjanja tretmana ketogenom dijetom (Kossoff i sur., 2018). Isto tako određena stanja metabolizma mogu biti potpuna indikacija za provođenje ketogene dijetе, kao što su na primjer deficiti glukoznog transportera tipa 1 ili deficiti piruvat dehidrogenaze. U takvim slučajevima, ketogena dijeta je najbolji izbor za tretman (Alberti i sur., 2016).

Prije početka dijetе preporučuje se posjet klinici kako bi se identificirao tip napadaja, napravili svi potrebni testovi koji bi mogli ukazivati na kontraindikacije te kako bi se odredili mogući komorbiditeti kao što su nastanak bubrežnih kamenaca, hiperkolesterolemija, mogućnost kronične metaboličke acidoze itd. (Kossoff i sur., 2018). Za tretman ketogenom dijetom minimalan tim trebao bi se sastojati od neurologa ili pedijatrijskog neurologa te nutricionista (D'Andrea Meira i sur., 2019).

Nakon početnih procjena fiziološkog stanja, pacijentu se izračunavaju potrebe za tekućinom, energijom te proteinima prema pacijentovoj dobi, nutritivnom statusu, razini tjelesne aktivnosti i osobnim preferencama (Alberti i sur., 2016).

Od iznimne je važnosti dobro procijeniti jesu li pacijent i/ili njegova obitelj dobro shvatili provođenje tretmana i važnost potpunog pridržavanja dijetе bez kršenja, s obzirom da slijedenje strogih pravila dijetе osigurava efektivnost tretmana (Alberti i sur., 2016). Liječnički tim bi trebao osigurati sve potrebne informacije te objasniti pacijentu ispravno provođenje dijetе, a uz to i vrijeme potrebno za pripremu obroka, troškove hrane, načine izbjegavanja ugljikohidrata, dodatnu suplementaciju i potencijalne nuspojave (Kossoff i sur., 2018). Primarne namirnice u ketogenoj dijeti uključuju meso, perad, morske plodove, jaja te ograničenu količinu lisnatog povrća kao i dnevni unos multivitaminskog pripravka koji ne bi trebao sadržavati željezo (Li i sur., 2020).

Važno je prepoznati određene karakterne crte koje bi mogle negativno utjecati na provođenje dijetе, bilo kod pacijenta djeteta ili odrasle osobe, ili pak roditelja. Uz to nužno je odrediti prisutnost alergija na hranu, mogućih intolerancija i kulturoloških/religioznih preferenci u prehranbenim navikama pojedinca (Kossoff i sur., 2018).

Ključna komponenta liječenja ketogenom dijetom su informacije koje obitelj i pacijent primi prije započinjanja same dijetete, a u tu svrhu korisne se mogu pokazati internetske stranice, knjige i članci. Također kod pedijatrijskih pacijenata važno je unaprijed porazgovarati o očekivanjima roditelja te objasniti moguće poboljšanje stanja ne samo u napadajima, već i poboljšanje u kognitivnim funkcijama, a liječnički tim trebao bi očekivanja držati na razumnoj razini (Kossoff i sur., 2018).

4.2. Inicijacija terapije ketogenom dijetom

Tradicionalno, ketogena dijeta započinjala je u bolnici s periodom posta koji je mogao trajati čak 2 do 3 dana ili dok dijete ne bi ušlo u stanje ketoze. Nakon početka ketotičnog stanja slijedilo je postupno uvođenje unosa energije, te bi pacijent bio otpušten iz bolnice i periodički viđan na kontrolama gdje bi se provjeravale moguće medicinske i nutritivne komplikacije (Kossoff i sur., 2018).

Taj pristup moguć je i danas te se naziva tradicionalnim načinom započinjanja terapije ketogenom dijetom pri čemu je pacijent hospitaliziran. Nakon što je dostignuta ketoza, postupno se uvode obroci koji su izračunati kako bi se stanje ketoze održalo (D'Andrea Meira i sur., 2019), te se količina energije u obrocima povećava za trećinu ili polovinu sve dok pacijent ne razvije toleranciju prema ketozi pri ispunjenim energetske potrebama (Kossoff i sur., 2018).

Moguć je i drugačiji pristup uvođenju hrane pri kojem se obroci odmah uvode u punim energetske iznosima, ali u tom slučaju se omjer masti prema ugljikohidratima i proteinima postupno povećava kako bi se pacijent naviknuo na povećane količine masti u prehrani (Kossoff i sur., 2018). Cilj je dostići omjer od četiri porcije masti prema jednoj porciji ugljikohidrata i proteina (D'Andrea Meira i sur., 2019).

Započinjanje dijetete može se obaviti i bez hospitalizacije, a omjer ketogene dijetete se iz tjedna u tjedan povećava sa 1:1 sve dok se ne dostigne idealan omjer od 4:1 (D'Andrea Meira i sur., 2019). Izbjegavanje hospitalizacije prilikom započinjanja dijetete može umanjiti pacijentov stres, posebice ako je pacijent dijete, a također se umanjuju rizici za nastanak hipoglikemije i dehidracije. Uz to, smanjeni su i troškovi bolničkih pretraga (Alberti i sur., 2016).

Kod pristupa s početnim postom, dostizanje stanja ketoze je brže te samim time dolazi i do bržeg poboljšanja stanja kod pacijenta. Zato se ta metoda može koristiti kod pacijenata

kojima je potrebna hitnija intervencija, a dodatne koristi uključuju više vremena za edukaciju pacijenata i roditelja o provođenju dijeta, izračunavanja obroka i vaganja hrane te informiranje o praćenju stanja glukoze (Kossoff i sur., 2018).

Međutim, u istraživanju koje su proveli Bergqvist i suradnici iz 2005., čiji je cilj bio usporediti učinkovitost brzog uvođenja stanja ketoze sa postupnim, nije pronađena statistički značajna razlika između ta dva pristupa te je dijeta u oba slučaja imala pozitivne učinke na pojavljivanje napadaja. Međutim, djeca koja su započela tretman ketogenom dijetom postupnim uvođenjem stanja ketoze imala su manje gubitke na tjelesnoj masi, manje slučajeva hipoglikemije, te je bio potreban manji broj intervencija zbog acidoze i dehidracije, dok je nuspojava povraćanja bila prisutna kod obje skupine (Bergqvist i sur., 2005). Bitno je napomenuti da se ne preporučuje i nije praksa započinjati dijetu stanjem posta kod djece mlađe od 2 godine života (Kossoff i sur., 2018).

Oba postupka uvođenja ketogene prehrane su priznata te literatura ne navodi nikakve značajne razlike između dva pristupa, tako da se danas većinom provodi metoda bez posta, pogotovo kod terapije na djeci (D'Andrea Meira i sur., 2019).

Tradicionalno se kod provođenja ketogene dijeta unos energije ograničava na 80-90% potrebnog dnevnog energetskog unosa, međutim ta praksa se nikada nije pokazala posebno učinkovitom te se danas većinom rutinski ne provodi. Također, povijesno je bila prisutna i praksa restrikcije unosa tekućine koja nikada nije bila bazirana na znanstvenim dokazima pa je danas također većinom ukinuta (Kossoff i sur., 2018).

Ketogena dijeta se isto tako može provoditi kao u potpunosti tekuća dijeta u obliku parenteralnih formula. Tekuća ketogena dijeta može biti primjerena za dojenčad ili za djecu i pacijente kojima je potrebna prehrana putem sonde, gastrostome ili jejunostome. Postoje razne komercijalno dostupne formule koje su obogaćene vitaminima i mineralima, ali potrebno je imati na umu i specifične potrebe pacijenta bazirane na dobi i tjelesnim karakteristikama (Kossoff i sur., 2018). U istraživanjima su se parenteralne ketogene formule pokazale efikasnim i sigurnim za provođenje dijeta, te su u rezultatima navedeni bolji učinci na rast djece koja su konzumirala takve ketogene formule, kao i značajno bolja kontrola nad napadajima u usporedbi s djecom koja su bila hranjena modificiranom Atkinsonovom dijetom (El-Rashidy i sur., 2013).

4.3. Održavanje pacijenta na ketogenoj dijeti

Pacijente na ketogenoj dijeti potrebno je pratiti na redovitim kontrolama, te bi pacijenti trebali imati omogućen konstantan kontakt liječničkom timu i nutricionistu kako bi se moglo otkloniti eventualne poteškoće u provođenju dijetе ili moguće nuspojave (D'Andrea Meira i sur., 2019).

Pacijent bi prvu kontrolu trebao obaviti nakon mjesec dana kako bi se utvrdilo ispravno provođenje dijetе te pružilo eventualno potrebnu podršku. Nakon prve, kontrole je potrebno obavljati nakon trećeg, petog i devetog mjeseca, a nakon 12 mjeseci provođenja dijetе, ukoliko je stanje s napadajima stabilno, kontrole se mogu dogovarati i rijeđe. Pacijenti djeca mlađa od jedne godine života moraju održavati i češći kontakt te češće kontrole (Kossoff i sur., 2018).

Za vrijeme kontrola preporučuje se potpuni pregled pacijenata s provjerom visine i tjelesne mase te laboratorijske pretrage koje bi trebale uključivati kompletnu krvnu sliku, jetrene i bubrežne profile, lipidne profile, provjeru razina kalcija, magnezija, vitamina D, a provodi ih se svaka tri mjeseca tijekom prve godine. Kasnije je moguće i rijeđe ukoliko je stanje stabilno. Razine kolesterola i triglicerida trebaju se provjeravati jer u početku može doći do porasta u njihovim razinama, međutim najčešće se vrate na normalne vrijednosti nakon 9-12 mjeseci provođenja dijetе (Kossoff i sur., 2018).

Većinom se provjeravaju i razine serumskog karnitina, selen, kalcija i kreatinina u urinu. Rijeđe se rutinski rade pregledi bubrega, elektrokardiogram i ultrazvuci karotida (Kossoff i sur., 2018).

Pri kućnoj njezi važno je jednom tjedno provjeravati razinu ketona u urinu, a idealno bi bilo provjeravati razine serumskih ketona, tj. β -hidroksibutirata, jer postoje dokazi o mogućoj povezanosti razine β -hidroksibutirata u serumu i bolje kontrole napadaja. Razine serumskih ketona su točnija mjera ketoze, ali i skuplja jer zahtjevaju dodatnu aparaturu (Kossoff i sur., 2018).

Iznimno je važno individualizirano pratiti pacijenta i osigurati adekvatan nutritivan unos te pacijenta savjetovati oko izbora suplementacije i unosa tekućine. Adekvatan nutritivan unos uključuje dovoljnu količinu energije, dostizanje preporuka za vitamine i minerale, aminokiseline, masne kiseline te dovoljan unos vode. Nutritivnu ketozu je također moguće prilagođavati povećanjem ili smanjenjem unosa masti, ukoliko je potrebno postići bolju kontrolu nad napadajima ili ako je stanje ketoze prejako i uzrokuje letargiju (Kossoff i sur., 2018).

4.4. Suplementacija

Ketogena dijeta ima razna ograničenja te tako može biti deficitarna u vitaminima i mineralima, pogotovo zbog niskog unosa voća, povrća, žitarica te proizvoda koji sadržavaju kalcij. Upravo zato se preporučuje korištenje multivitaminskih pripravaka koji ne sadržavaju ugljikohidrate.

Od velike je važnosti posebno paziti na adekvatan unos kalcija dodacima prehrani, zbog povećanog rizika za razvoj osteopenije i osteoporoze kod pacijenata s epilepsijom uz dugotrajno konzumiranje antikonvulzivnih lijekova te metaboličke acidoze koju uzrokuje ketogena dijeta (Alberti i sur., 2016). Ketogena prehrana je deficitarna i u vitaminu D, a također postoje dokazi o primarno niskim razinama vitamina D kod djece oboljele od epilepsije (Kossoff i sur., 2018). Zato se potiče izlaganje suncu s eventualno dodatnim dodacima prehrani vitamina D ukoliko je potrebno. Uz to se preporučuje redovito praćenje mineralne gustoće kostiju kod pacijenata (Alberti i sur., 2016).

Nekoliko studija provedeno je u svrhu promatranja razina mikronutrijenata u krvi za vrijeme provođenja ketogene dijeta te je u više njih pokazano kako selen i magnezij postaju deficitarni nakon 6, odnosno 12 mjeseci provođenja dijeta, usprkos adekvatnim početnim unosima prema trenutnim preporukama. Razine selena su posebno problematične kod djece na klasičnoj ketogenoj dijeti (Christodoulides i sur., 2011). Ostaje nepoznato jesu li potrebni dodatni dodaci prehrani selena ili je dovoljna količina iz standardnih multivitaminskih pripravaka (Kossoff i sur., 2018).

Postoje dokazi koji upućuju na korištenje oralnih citrata u svrhu umanjivanja rizika za nastanak bubrežnih kamenaca (Kossoff i sur., 2018). Pacijenti na ketogenoj dijeti imaju povećan rizik za razvoj bubrežnih kamenaca iz više razloga, a glavni su nastanak hiperkalciurije uzrokovane povećanom demineralizacijom kostiju zbog acidoze i povećanim izlučivanjem kalcija putem bubrega. U teoriji, kalijev citrat se povezuje s kalcijem te smanjuje količinu slobodnog kalcija koji bi se mogao taložiti u kristale, uz to povišuje pH mokraće i time omogućava otapanje kristala mokraćne kiseline. U kohortnoj studiji, pri korištenju kalijevog citrata kao dodatka prehrani zabilježena je manja incidencija nastanka bubrežnih kamenaca, te dulje vrijeme na ketogenoj dijeti prije njihove pojave (Sampath i sur., 2007).

Upotreba dodataka prehrani karnitina je kontroverzna. Sekundarna hipokarnitinemija može se javiti pri dugotrajnom korištenju antikonvulzivnih lijekova, slabom nutritivnom

statusu te nakon dugotrajne ketogene dijeta, posebice kod mlađih pacijenata. Općenito, danas se dodaci prehrani karnitina ne daju rutinski već se razine karnitina provjeravaju za vrijeme tretmana dijetom, jer dodaci prehrani mogu biti skupi pogotovo ako nisu pokriveni osiguranjem (Kossoff i sur., 2018).

4.5. Nuspojave

Najčešće nuspojave povezane s ketogenom dijetom su gastrointestinalni simptomi koji se većinom javljaju tijekom prvih nekoliko tjedana. Kod oko 50% djece zabilježene su nuspojave povraćanja, zatvora i abdominalne boli, ali se većinom pojavljuju u blagim oblicima te ih je lako tretirati. Gastrointestinalni simptomi rijetko su razlog za prestanak terapije (Kossoff i sur., 2018). Ostali akutni simptomi uključuju dehidraciju, hipoglikemiju, letargiju, metaboličku acidozu, a najviše se pojavljuju gubitak na tjelesnoj masi, visoke razine LDL-a u krvi te povišeni ukupni kolesterol (D'Andrea Meira i sur., 2019). Druge važne nuspojave su mogući nastanak poremećaja u prehrani te gubitak apetita, također i nastanak gastroezofagealnog refluksa uslijed promjene prehrane (Alberti i sur., 2016).

Dugoročne nuspojave mogu uključivati metaboličke probleme kao što su acidoza, hipokalemija, hipomagnezija, deficit karnitina, anemija te deficiti elemenata u tragovima, uključujući selen, bakar i ostale. Posebnu pažnju potrebno je obratiti na mineralnu gustoću kostiju zbog povećanog rizika za razvoj osteopenije i osteoporoze (Alberti i sur., 2016).

Pojava bubrežnih kamenaca, pankreatitisa i žučnih kamenaca je manje česta, ali moguća. Nije poznato jesu li ove nuspojave direktno uzrokovane ketogenom dijetom ili antikonvulzivnim lijekovima, ili pak drugom prikrivenom bolešću (Alberti i sur., 2016).

Podaci o utjecaju ketogene dijeta na rast djece nisu u potpunosti jasni. Istraživanja pokazuju kako ketogena dijeta ima negativan učinak na rast kod manje djece, dok su starija djeca manje zahvaćena ovom nuspojavom (Kossoff i sur., 2018). Najnoviji podaci sugeriraju kako bi adekvatan unos energije i proteina trebao rezultirati normalnom brzinom rasta (Alberti i sur., 2016).

Međutim, 2008. godine provedeno je istraživanje na djeci dobi između 2 i 16 godina, koje je za cilj imalo usporediti trendove rasta kod skupina hranjenih klasičnom ketogenom dijetom s ograničenjem u količini proteina te dijetom srednjelančanih triglicerida. Dijeta srednjelančanih triglicerida u ovom je istraživanju bila mnogo bogatija proteinima za koje

se pretpostavljalo kako bi u većoj količini mogli pozitivno utjecati na rast. Usprkos tome, nakon 12 mjeseci provođenja dijeta nije pronađena razlika u stopi rasta između te dvije skupine i kod obje je skupine došlo do smanjene brzine rasta. Preporučuju se stoga antropometrijska mjerenja pri svakom kontrolnom pregledu (Neal i sur., 2008).

4.6. Prestanak provođenja dijete

Ketogena dijeta može se prekinuti prema potrebi i svakome pacijentu treba pristupiti individualizirano. Dijetu je potrebno provoditi minimalno 3 mjeseca kako bi se mogla procijeniti učinkovitost, iako noviji podaci ukazuju na to da se, ukoliko dijeta ima efekta na pacijenta, efekt ketogene dijete ostvaruje gotovo odmah te 75% djece reagira na dijetu već nakon 2 tjedna tretmana (Kossoff i sur., 2018).

Ukoliko dijeta nije efektivna i ne postoje nikakvi štetni učinci, trebalo bi ju prestati koristiti nakon 6 mjeseci tretmana kroz tjedan dana prilagodbe na uobičajenu prehranu (Alberti i sur., 2016).

Kod djece kojima dijeta umanjuje pojavljivanje napadaja za 50% dijeta se obično prestaje koristiti nakon otprilike 2 godine (Kossoff i sur., 2018). Kod djece koja više nemaju napadaje ili je njihovo pojavljivanje smanjeno za više od 90%, dijeta se može nastaviti i dulji period vremena, posebice ako ne postoje ograničavajuće nuspojave (Alberti i sur., 2016).

Kod otprilike 80% djece kod kojih je došlo do potpunog nestanka napadaja nakon prestanka dijete napadaji se više ne pojavljuju. U usporedbi s djecom koja više nemaju napadaje, kod djece koji imaju smanjenje napadaja od 50-99% šansa za ponovnim pojavljivanjem napadaja 3 puta je veća (Kossoff i sur., 2018).

Dijeta se može prekinuti naglo, ukoliko za to ima potrebe, ali poželjno bi pacijent trebao biti hospitaliziran i praćen. Inače se postupno smanjuje omjer ketogene dijete u roku od nekoliko tjedana (npr. sa 4:1 na 3:1 i tako dalje) sve dok stanje ketoze ne prestane. Preporučuje se nastavak uzimanja dodataka prehrani i nakon prekida tretmana (Kossoff i sur., 2018).

4.7. Efikasnost ketogenih dijeta

Ketogena dijeta se godinama učinkovito koristi pri uspješnom liječenju djece oboljele od epilepsije. Pokazala se učinkovito u retrospektivnim i prospektivnim studijama gdje je više od polovice ispitanika imalo smanjenje u pojavi napadaja veće od 50%, a mnogima su napadaji u potpunosti prestali nakon 3 mjeseca provođenja dijete (Neal i sur., 2008).

U randomiziranoj kontrolnoj studiji Neal i suradnika, 38% djece imalo više od 50% manje pojavljivanja napadaja nakon 3 mjeseca provođenja dijete u usporedbi s kontrolnom grupom gdje je taj efekt uočen tek kod 6% pacijenata (Neal i sur., 2008).

Indijska studija provedena u svrhu dokazivanja efikasnosti modificirane Atkinsonove dijete dokazala je statistički značajnu razliku u broju pojavljivanja napadaja kod grupe koja je provodila modificiranu Atkinsonovu dijetu u usporedbi s kontrolnom grupom. 30% djece na modificiranoj Atkinsonovoj dijeti imalo je više od 90% manju frekvenciju napadaja u usporedbi sa 7,7% iz kontrolne skupine. 50% manje napadaja na dijeti je imalo 52% ispitanika dok je u kontrolnoj grupi takvo poboljšanje primjećeno kod 11,5% ispitanika (Sharma i sur., 2013).

U studiji provedenoj na dvadesetero djece, nakon 6 mjeseci provođenja dijete 19% više nije imalo napadaje, 19% imalo je poboljšanje stanja za više od 90%, dok je 37% imalo poboljšanje od 50-90% (Kossoff i sur., 2006).

U studijama usporedbe klasične ketogene dijete i modificirane Atkinsonove dijete, klasična ketogena dijeta imala je nešto bolje rezultate u postotku poboljšanja stanja, ali razlika nije statistički značajna te su obje dijete jednako efikasne kod tretiranja refraktorne epilepsije (Kim i sur., 2016).

Postoje podaci i o efikasnosti na odraslima iako su studije na odraslima provedene u mnogo manjem broju nego studije efikasnosti na djeci. U randomiziranoj kontrolnoj studiji učinkovitosti modificirane Atkinsonove dijete, 17% ispitanika imalo je 50% manje napadaja nakon jednog mjeseca dijete. Taj je udio porastao na 35% nakon 2 mjeseca tretmana dijetom. Nijedan ispitanik nije u potpunosti oslobođen napadaja (Zare i sur., 2017).

Dijeta srednjelančanih triglicerida također pokazuje efikasnost u mnogim studijama, a u najnovijoj studiji na 36 djece u potpunosti učinkovito se pokazala za 17% ispitanika, dok je 23% imalo poboljšanje stanja od 90%, a 27% ispitanika imalo je 50-90% manje napadaja (Liu, 2008).

Dijeta niskog glikemijskog indeksa prema istraživanjima pokazuje svoje rezultate nešto kasnije u usporedbi s klasičnom ketogenom dijetom te se frekvencija napadaja smanjuje tek oko trećeg mjeseca, a čak i do 14 mjeseci nakon početka dijetе (D'Andrea Meira i sur., 2019). Istraživanje na 20 pacijenata imalo je pozitivne rezultate, te je nakon 20 tjedana tretmana 50% pacijenata imalo 90% manje napadaja (D'Andrea Meira i sur., 2019). Coppola i suradnici (2011) su pokazali efikasnost te dijetе u istraživanju na 15 djece sa refraktornom epilepsijom te je njih 40% imalo smanjenje broja napadaja za 75-90%. Dijeta niskog glikemijskog indeksa pokazuje obećavajuće rezultate, međutim potrebna su dodatna istraživanja jer su trenutna saznanja temeljena na vrlo malom broju istraživanja (D'Andrea Meira i sur., 2019).

5. TIPOVI KETOGENIH DIJETA

Trenutno postoje četiri važnije varijante ketogene dijeta te svaka ima vlastite znanstvene dokaze efikasnosti. Prve dvije koje su nastale su klasična ketogena dijeta i dijeta srednjelančanih triglicerida, dok su dvije novije modificirana Atkinsonova dijeta i dijeta niskog glikemijskog indeksa. Modificirana Atkinsonova dijeta i dijeta niskog glikemijskog indeksa su općenito lakše za provođenje te ne zahtijevaju precizno vaganje hrane.

5.1. Dijeta srednjelančanih triglicerida

Dijeta je osmišljena s ciljem da se u prehranu uključi više ugljikohidrata bez da se previše utječe na stanje ketoze (Liu, 2008). Trigliceridi srednje dugih lanaca metabolički stvaraju više ketona po kilokaloriji energije od triglicerida dugih lanaca koji su primarni izvor energije u klasičnoj ketogenoj dijeti (Kossoff i sur., 2018), bolje se apsorbiraju, te se u krvi prenose izravno u jetru putem portalne vene. Povećan ketogeni potencijal znači kako je u prehranu moguće uključiti više ugljikohidrata i proteina (Neal i sur., 2009).

Tradicionalno, dijeta sadrži 60% dnevnog energetskeg unosa iz triglicerida srednje dugih lanaca, ali s obzirom da ta količina vrlo često uzrokuje gastrointestinalne poteškoće koristi se i modificirana verzija dijeta gdje se započinje sa 30% srednjelančanih triglicerida i 30% dugolančanih triglicerida (Neal i sur., 2009; Kossoff i sur., 2018). Ukoliko se pojave nuspojave kao što je npr. povraćanje, udio srednjelančanih triglicerida se smanjuje za 10% sve dok pacijent nije u mogućnosti tolerirati dijetu (Liu, 2008), iako kod manjih udjela srednjelančanih triglicerida može doći do poteškoća sa dostizanjem adekvatnih razina ketoze (Neal i sur., 2009).

Glavne koristi dijeta srednjelančanih triglicerida su mogućnost većeg unosa ugljikohidrata u usporedbi s unosom na klasičnoj ketogenoj dijeti, te se time omogućava i bolji okus te lakša probavljivost hrane koju dijeta sadrži. Dijeta dopušta veće porcije voća i povrća, te osigurava pacijentima mogućnost unosa veće količine hrane, bolji rast kod djece te manje potrebe za dodacima prehrani u usporedbi s klasičnom ketogenom dijetom (Liu, 2008). Ova dijeta bolji je izbor kod osoba koje su izbirljive u pogledu hrane.

Kod prakticiranja ove dijeta ulje sa srednjelančanim trigliceridima poput kokosovog mora se uključiti u svaki obrok, a bolja tolerancija može se postići raspoređivanjem obroka u više manjih dnevno (Kossoff i sur., 2018). Preporučuje se tri glavna, veća obroka, te tri manja međuobroka, uz adekvatne multivitaminske dodatke prehrani (Liu, 2008).

Manja je mogućnost pojave mnogih nuspojava uključujući bubrežne kamence, hipoglikemiju, ketoacidozu, zatvor te nisku mineralnu gustoću kostiju. Pronađen je i pozitivan učinak na razine lipida te značajno manja razina ukupnih kolesterola u krvi nakon provođenja dijeta srednjelančanih masnih kiselina u usporedbi s razinama koje se pojavljuju pri klasičnoj ketogenoj dijeti (Liu, 2008).

Dijeta ima određena ograničenja kod provođenja. Ulje srednjelančanih triglicerida je skupo, pacijenti na određenim lijekovima nisu kandidati za ovu dijetu zbog mogućnosti zatajenja jetre, a također nije primjerena za teže i hitnije slučajeve zbog duljeg vremena potrebnog za dostignuće kontrole nad napadajima (Liu, 2008).

5.2. Modificirana Atkinsonova dijeta

Modificirana Atkinsonova dijeta je tretman za epilepsiju koji se kao i klasična ketogena dijeta sastoji od visokog udjela masti te niskog udjela ugljikohidrata, a inače je omjer unosa masti prema ugljikohidratima i proteinima 1-1,5:1 iako nema zadanog omjera te on može biti čak i viši ukoliko je potrebno (Kossoff i sur., 2018). Dijeta dakle sadrži oko 65% masti, 25% proteina te 10% ugljikohidrata (D'Andrea Meira i sur. 2019).

Atkinsonova dijeta nastala je kao dijeta za gubitak tjelesne mase, a modificirana Atkinsonova dijeta koja se koristi u terapijske svrhe za liječenje epilepsije razlikuje se od izvorne po tome da se inicijalna faza Atkinsonove dijeta s 1:1 omjerom masti prema ugljikohidratima i proteinima provodi na neodređeno vrijeme. Unos masti se potiče, a cilj modificirane dijeta nije gubitak tjelesne mase već kontrola epileptičnih napadaja (Sharma i Jain, 2014).

Ova dijeta pruža više fleksibilnosti i bolju prilagodljivost, pogotovo okusu s obzirom da je dopušten veći broj namirnica (Kossoff i sur., 2018). Dijeta je manje restriktivna u usporedbi s klasičnom ketogenom dijetom te se započinje bez potrebe za hospitalizacijom, bez početnog posta, pacijentu je omogućena neograničena dnevna količina proteina i masti, a također ne postoje restrikcije po pitanju tekućine i energije (Sharma i Jain, 2014).

Idealno se dijeta započinje s ograničenjem od 10 grama ugljikohidrata dnevno, prema podacima iz studije koja je promatrala razlike u pojavljivanju napadaja između djece koja su dijetu započela s 10 i 20 grama ugljikohidrata dnevno. Obje su skupine imale uspostavljenu kontrolu napadaja te smanjenu frekvenciju napadaja, ali šanse za boljom kontrolom nad napadajima bile su veće kod djece koja su imala unos od 10 grama

ugljikohidrata. Preporučuje se manji početni unos ugljikohidrata od 10 grama, međutim nakon tri mjeseca poželjno je povećati unos kako bi se ostvarila bolja tolerancija prema dijeti (Sharma i Jain, 2014).

Dijeta je dobar izbor za pacijente koji ne mogu tolerirati klasičnu i restriktivniju ketogenu dijetu (D'Andrea Meira i sur., 2019). S obzirom da modificirana Atkinsonova dijeta ne zahtjeva rigorozne izračune i strogo vaganje hrane, pogodna je kao tretman u slučajevima gdje nije dostupna adekvatna nutricionistička ili dijetetička skrb (Sharma i Jain, 2014).

Dijeta je generalno prihvatljiva većini pacijenata te se pojavljuje manje nuspojava i komplikacija u usporedbi s klasičnom ketogenom dijetom. U studijama na djeci primjećeno je dvostruko manje povećanje ukupnih kolesterola u krvi za vrijeme primjene modificirane Atkinsonove dijetete u usporedbi s vrijednostima prijavljenima kod korištenja klasične ketogene dijetete. Slični rezultati dobiveni su u studijama na odraslima gdje je zabilježen manji porast ukupnog kolesterola, a razine LDL, HDL i triglicerida ostale su u normalnim rasponima (Sharma i Jain, 2014).

Kao i ostale ketogene dijetete, kod modificirane Atkinsonove najčešće nuspojave su gastrointestinalni problemi koji se većinom javljaju za vrijeme prvih nekoliko tjedana korištenja dijetete te se poboljšavaju s vremenom. Bubrežni kamenci koji su kod osoba na klasičnoj ketogenoj dijeti zabilježeni u 5% slučajeva kod modificirane Atkinsonove dijetete nisu zabilježeni (Sharma i Jain, 2014).

5.3. Dijeta niskog glikemijskog indeksa

Dijeta niskog glikemijskog indeksa bazira se na teoriji da stabilne razine glukoze imaju glavnu ulogu u mehanizmu ketogene dijetete (Kossoff i sur., 2018). Novija istraživanja o mehanizmima ketogene dijetete pretpostavljaju kako su antikonvulzivni efekti ketogene dijetete također sadržani u regulaciji razine glukoze u krvi.

Glikemijski indeks služi označavanju sposobnosti hrane da podigne razinu šećera (glukoze) u krvi. Namirnice visokog glikemijskog indeksa puno brže podižu razine glukoze i inzulina, dok suprotan učinak imaju namirnice niskog glikemijskog indeksa koje izazivaju sporiji postprandijalni porast razine glukoze u krvi (Muzykewicz i sur., 2009).

Ograničavanjem količine unesenih ugljikohidrata te ograničavanjem izbora namirnica samo na one niskog glikemijskog indeksa, dijeta niskog glikemijskog indeksa dizajnirana

je kako bi spriječila nagle promjene u razinama glukoze i inzulina u krvi (Muzykewicz i sur., 2009). Dijeta niskog glikemijskog indeksa je najliberalniji dijetni tretman razvijen za liječenje epilepsije (Kim i sur., 2017).

Klasičnu ketogenu dijetu djeca inače dobro toleriraju dok se kod starije djece i odraslih tolerira mnogo lošije i rjeđe se smatra opcijom za liječenje, najviše zbog općenitog lošeg okusa dijetne. Upravo zato se dijeta niskog glikemijskog indeksa smatra dobrim tretmanom za stariju djecu i odrasle (Kim i sur., 2017).

Prosječan dnevni unos ugljikohidrata kod ovog tipa dijetne je 40-60 g/dan, ali namirnice moraju biti niskog glikemijskog indeksa, <50. Dijeta se započinje bez hospitalizacije i bez početnog posta te ne postoje restrikcije u unosu tekućine (Muzykewicz i sur., 2009).

Nekoliko istraživanja provedeno je kako bi se dokazala efikasnost dijetne niskog glikemijskog indeksa na epilepsiju otpornu na lijekove, a istraživanja dovode do zaključka kako je dijeta učinkovita te većina pacijenata dostigne poboljšanje stanja veće od 50%. Međutim, i dalje nedostaje istraživanja koja uspoređuju efikasnost klasične ketogene dijetne ili ostalih varijanti ketogene dijetne u odnosu na dijetu niskog glikemijskog indeksa (Kossoff i sur., 2018).

6. ZAKLJUČAK

Klasična ketogena dijeta i sve njezine varijante su siguran i znanstveno dokazano učinkovit način za kontroliranje napadaja uzrokovanih epilepsijom otpornom na lijekove. S obzirom na učinkovitost te kako bi se izbjegao nastanak mogućih komorbiditeta koji dolaze uz nekontroliranu epilepsiju, kao što su više stope smrtnosti, zaostaci u razvoju te kognitivni problemi (Sharma i Jain, 2014), preporučuje se ovaj tip tretmana uzeti u obzir kao način liječenja mnogo ranije, što danas većinom nije praksa već se ona koristi kao zadnja opcija (Kossoff i sur., 2018).

Mehanizmi učinkovitosti ovih dijeta ostaju nerazjašnjeni, međutim s obzirom na rast zanimanja za ketogenu dijetu kao način liječenja epilepsije, novija istraživanja mehanizama sigurno će donijeti nova saznanja o načinima modulacije neuronskog metabolizma i smanjenja podražljivosti živčanih stanica. Za pozitivne rezultate koje ketogena dijeta ima na kontrolu napadaja vjerojatno je zaslužno više mehanizama koji djeluju zajedno (D'Andrea Meira i sur., 2019).

Za vrijeme tretmana iznimno je važno educirati pacijenta oko pravilnog provođenja dijeta kako bi efikasnost bila maksimalna. Također, bitno je obratiti pozornost na moguće nuspojave s obzirom da ovaj način terapije ima svoja ograničenja i nije bez mana. Potrebne su redovite kontrole i praćenje stanja kod liječnika neurologa i nutricionista.

POPIS LITERATURE

Alberti M. J., Agostinho A., Argumedo L., Armeno M., Blanco V., Bouquet C., Cabrera A., Caraballo R., Caramuta L., Cresta A., de Grandis E. S., De Martini M. G., Diez C., Dlugoszewski C., Escobal N., Ferrero H., Galicchio S., Gambarini V., Gamboni B., Guisande S., Panico L. (2016) Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Archivos argentinos de pediatria* **114**: 56–63.

Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L., (2013) Biokemija, 6. izd., Školska knjiga, str. 631.

Bergqvist A. G. C., Schall J. I., Gallagher P. R., Cnaan A., Stallings V. A., (2005) Fasting versus Gradual Initiation of the Ketogenic Diet: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Epilepsia* **46**: 1810–1819.

Bough K. (2008) Energy metabolism as part of the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Epilepsia* **49**: 91–93.

Christodoulides S. S., Neal E. G., Fitzsimmons G., Chaffe H. M., Jeanes Y. M., Aitkenhead H., Cross J. H. (2011) The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* **25**: 16–26.

Coppola G., D'Aniello A., Messana T., Di Pasquale F., della Corte R., Pascotto A., Verrotti A. (2011) Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: first Italian experience. *Seizure* **20**: 526–528.

D'Andrea Meira I., Romão T. T., Pires do Prado H. J., Krüger L. T., Pires M., da Conceição P. O. (2019) Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Frontiers in neuroscience* **13**: 5.

de Lima P. A., Sampaio L. P., Damasceno N. R. (2014) Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics* **69**: 699–705.

Dupuis N., Curatolo N., Benoist J. F., Auvin S. (2015) Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia* **56**(7): e95–e98.

El-Rashidy O. F., Nassar M. F., Abdel-Hamid I. A., Shatla R. H., Abdel-Hamid M. H., Gabr S. S., Mohamed S. G., El-Sayed W. S., Shaaban S. Y. (2013) Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* **128**: 402–408.

Kim J.A., Yoon J.-R., Lee E.J., Lee J. S., Kim J. T., Kim H. D., Kang H.-C., (2016) Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* **57**: 51–58.

- Kim S. H., Kang H. C., Lee E. J., Lee J. S., Kim H. D. (2017) Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain & development* **39**: 687–692.
- Kossoff E. H., McGrogan J. R., Bluml R. M., Pillas D. J., Rubenstein J. E., Vining E. P. (2006). A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* **47**: 421–424.
- Kossoff E. H., Zupec-Kania B. A., Auvin S., Ballaban-Gil K. R., Bergqvist A. G. C., Blackford R., Buchhalter J. R., Caraballo R. H., Cross J. H., Dahlin M. G., Donner E. J., Guzel O., Jehle R. S., Klepper J., Kang H.-C., Lambrechts D.A., Liu Y. M. C., Nathan J. K., Nordli Jr. D. R., Pfeifer H. H., Rho J. M., Scheffer I. E., Sharma S., Stafstrom C. E., Thiele E. A., Turner Z., Vaccarezza M. M., van der Louw E. J. T. M., Veggiotti P., Wheless J. W., Wirrell E. C., (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* **3**: 175–192.
- Li R.-J., Liu Y., Liu H.-Q., Li J. (2020) Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *Journal of food biochemistry* **44**, e13140.
- Likhodii S. S., Serbanescu I., Cortez M. A., Murphy P., Snead 3rd O. C., Burnham W. M. (2003) Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Annals of neurology* **54**: 219–226.
- Liu Y.-m. C. (2008), Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia* **49**: 33-36.
- Lutas A., Yellen G. (2013) The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends in neurosciences* **36**: 32–40.
- Muzykewicz D. A., Lyczkowski D. A., Memon N., Conant K. D., Pfeifer H. H., Thiele, E. A. (2009). Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* **50**: 1118–1126.
- Neal E. G., Chaffe, H. M., Edwards N., Lawson M. S., Schwartz R. H., Cross J. H. (2008) Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics* **122**, e334–e340.
- Neal E. G., Chaffe H., Schwartz R. H., Lawson M. S., Edwards N., Fitzsimmons G., Whitney A., Cross J. H. (2009) A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* **50**: 1109–1117.

- Rezaei S., Abdurahman A. A., Saghazadeh A., Badv R. S., Mahmoudi M. (2019) Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional neuroscience* **22**: 317–334.
- Rho J. M. (2017) How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects?. *Neuroscience letters* **637**: 4–10.
- Sampath A., Kossoff E. H., Furth S. L., Pyzik P. L., Vining E. P. G. (2007) Kidney Stones and the Ketogenic Diet: Risk Factors and Prevention. *Journal of Child Neurology* **22**: 375–378.
- Sharma S., Jain P. (2014) The modified atkins diet in refractory epilepsy. *Epilepsy research and treatment* 2014, 404202.
- Sharma S., Sankhyan N., Gulati S. Agarwala A. (2013) Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia* **54**: 481-486.
- Sourbron J., Klinkenberg S., van Kuijk S., Lagae L., Lambrechts D., Braakman H., Majoie M. (2020) Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Child's Nervous System* **36**: 1099–1109.
- Wheless J. W. (2008) History of the ketogenic diet. *Epilepsia* **49**: 3–5.
- Yudkoff M., Daikhin Y., Horyn O., Nissim I., Nissim I. (2008) Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. *Epilepsia* **49**: 73–75.
- Yuen A. W., Sander J. W. (2014) Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy & behavior* **33**: 110–114.
- Zare M., Okhovat A. A., Esmailzadeh A., Mehvari J., Najafi M. R., Saadatnia M. (2017) Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iranian journal of neurology* **16**: 72–77.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.



Ines Madjerčić