

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η Κετονική Δίαιτα στη Θεραπεία της Ανθεκτικής Επιληψίας στα Παιδιά

Π. Μαντά¹,
Ο. Παπανδρέου²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επιληψία είναι μια σοβαρή νευρολογική διαταραχή με συχνή εμφάνιση τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες (ετήσια επίπτωση 50-70 περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμού). Αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή εφαρμόζεται για έλεγχο των κρίσεων στη πλειονότητα των περιπτώσεων, αν και ένα σημαντικό ποσοστό φαίνεται ότι δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία. Η εφαρμογή της κετονικής δίαιτας δοκιμάστηκε για πρώτη φορά το 1920 στη θεραπευτική αντιμετώπιση της μη ανταποκρινόμενης στα φάρμακα επιληψίας. Η ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων από το 1940 παρόπλισε τη κετονική δίαιτα. Την τελευταία όμως δεκαετία το ενδιαφέρον για τη κετονική δίαιτα έχει αυξηθεί, λόγω των παρενεργειών των νέων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Η κετονική δίαιτα είναι μια υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και φυσιολογική σε πρωτεΐνη. Επειδή πλήθος ερευνητικών μελετών επισημαίνουν την επίδραση της νηστείας στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των επιληπτικών εκδηλώσεων, η κετονική δίαιτα έχει σχεδιαστεί να προκαλεί κέτωση, όπως και η κατάσταση νηστείας. Η διαιτητική αγωγή μπορεί να αποβεί πολύτιμο θεραπευτικό εργαλείο στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής επιληψίας, όταν οι μηχανισμοί με τους οποίους δρα διερευνηθούν και κατανοηθούν πλήρως. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2010,57 (1):43-53)**

Λέξεις κλειδιά: ανθεκτική επιληψία, κετονική δίαιτα

The ketogenic diet as a treatment of the intractable childhood epilepsy.

P. Manta, O. Papandreou

(Ann Clin Paediatr 2010, 57 (1) :43-53)

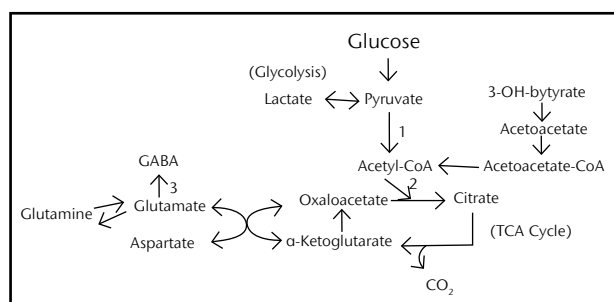
Epilepsy is the most prevalent of the serious neurological disorders, the highest incidence occurring in early childhood and old age. The ketogenic diet is a high fat, adequate protein, low carbohydrate diet that has been

¹Κλινική Διαιτολόγος, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

²Παιδίατρος, Παιδονευρολόγος, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΟΓΙΑ- ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΜΟΝΑΔΕΣ

Διαιτητική Αναλογία	Θερμίδες ανά διαιτητική μονάδα	Λίπος ανά διαιτητική μονάδα	Πρωτεΐνη + Υδ/κες ανά διαιτητική μονάδα
2 : 1	22	2	1
3 : 1	31	3	1
4 : 1	40	4	1
5 : 1	49	5	1



Σχήμα 2. Μεταβολικές τροποποιήσεις στη σύνθεση γλουταμινικού και γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) λόγω κέτωσης από μειωμένη παροχή γλυκόζης. Κατά τη κέτωση το β-υδροξυβουτυρικό και το ακετοξικό συνεισφέρουν άμεσα στην παροχή ενέργειας στον εγκέφαλο. Ένα κλάσμα του πυροσταφυλικού (1) μετατρέπεται κανονικά σε ακετυλο-συνένζυμο Α δια μέσου της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης. Σε αντίθεση, όλα τα κετονικά σώματα παράγουν ακετυλο-συνένζυμο Α, το οποίο μπαίνει στο κύκλο του Krebs, δια μέσου της συνθετάσης του κιτρικού(2). Ο μεταβολικός αυτός δρόμος εμπλέκει το οξαλοξικό οξύ που είναι απαραίτητο για την τρανσαμίνωση του γλουταμινικού σε ασπαρτικό οξύ. Έτσι, λιγότερο οξαλοξικό χρησιμοποιείται μέσω της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού, οπότε λιγότερο γλουταμινικό μετατρέπεται σε ασπαρτικό και ως εκ τούτου περισσότερο γλουταμινικό διατίθεται για τη σύνθεση γ- αμινοβουτυρικού οξέος(3).

ραπευτική αντιμετώπιση της επιληψίας περιορίζονταν στη χρήση φαινοβαρβιτάλης και βρωμιούχων αλάτων. Η ιδέα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληψίας με δίαιτα και μάλιστα υδρική προτάθηκε αρχικά από τον Rawle Geyelin το 1921 και εφαρμόστηκε σε παιδιά για 3 περίπου εβδομάδες. Ο Dr Wilder από την Mayo Clinic τον ίδιο χρόνο πρότεινε ένα νέο τύπο δίαιτας (με υψηλό ποσοστό λίπους και μηδαμινή συμμετοχή υδατανθράκων) για μακρο-

πρόθεσμη εφαρμογή που μιμείται την κατάσταση νηστείας². Ο Talbot, το 1927, ανέπτυξε ένα πρωτόκολλο ΚΔ με αναλογία 4:1 γραμμαρίων λίπους προς υδατάνθρακες, το οποίο εισήγαγε μετά από περίοδο νηστείας σε συνδυασμό με περιορισμένη πρόσληψη υγρών³. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η ίδια δίαιτα εφαρμόζεται και σήμερα, 80 χρόνια αργότερα. Μέχρι το 1938, η ΚΔ αποτελούσε ένα βασικό θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της επιληψίας. Η ανακάλυψη, όμως, νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων κατέστησε τη δίαιτα απαρχαιωμένη και μη αναγκαία. Για πολλές δεκαετίες μετέπειτα θεωρήθηκε ως ανθυγιεινή, δυνητικά επικίνδυνη και επιστημονικά επισφαλής. Το ενδιαφέρον για τα θεραπευτικά αποτελέσματα της δίαιτας ανέκυψε από το 1994 όταν εφαρμόστηκε για την αντιμετώπιση επιληψίας μη ανταποκρινόμενης τόσο σε χειρουργική παρέμβαση όσο και σε φαρμακευτική αγωγή³. Τα τελευταία 8 χρόνια η χρήση της ΚΔ έχει θεαματικά αυξηθεί παγκοσμίως και εφαρμόζεται περίπου από 75 κέντρα σε 45 χώρες. Πολιτισμικές, θρησκευτικές και οικονομικές διαφορές μεταξύ των κέντρων έχουν οδηγήσει σε διαφορετικούς τρόπους προσέγγισης και εφαρμογής της δίαιτας. Μερικά κέντρα τροποποιούν την αναλογία λίπους προς υδατάνθρακες, άλλα εισάγουν μικρότερη ή καθόλου περίοδο νηστείας ενώ άλλα αυξάνουν την πρόσληψη υγρών όπως και των θερμίδων⁴.

ΤΥΠΟΙ ΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ

Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα ΚΔ, χωρίς να υπάρχει συγκεκριμένη τυποποίηση ως προς τη δομή των διαφόρων διαιτητικών σχημάτων με συνέπεια να υπάρχουν παραλλαγές αλλά και διαφοροποιήσεις ακόμα και μεταξύ των κύριων τύπων δίαιτας (κλασσικής και τροποποιημένης με MCT) που χρησιμοποιούνται περισσότερο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ**Μεταβολικές**

Οξέωση
Απώλεια βάρους
Ανεπαρκής ανάπτυξη
Ταχεία κέτωση/οξέωση
Υπερλιπιδαιμία
Ανεπάρκεια βιταμινών, ιχνοστοιχείων
Υπογλυκαιμία
Υπερουριχαιμία
Χαμηλά επίπεδα Na, Mg

Γαστρεντερικές

Ναυτία/ έμετος (έναρξη της δίαιτας)
Δυσκοιλιότητα (κλασσική κητονική)
Διάρροια (κητονική δίαιτα με MCT)
Οξεία παγκρεατίτις
Υποπρωτεϊναιμία

Καρδιακές

Σύνδρομο παρατεταμένου QT
Καρδιομυοπάθεια

Νεφρικές

Συμπτωματική νεφρολιθίαση (6%)
Νεφρική σωληναριακή οξέωση Fanconi
Αφυδάτωση

Νευρολογικές

Αλλαγές βασικών γαγγλίων
Κώμα, εξασθένηση
Οπτική νευροπάθεια (ανεπάρκεια B1)

Αιματολογικές

Αναιμία
Εύκολες κακώσεις
Λευκοπενία

Ορθοπεδικές

Κατάγματα

Λοιμώξεις

Επιδεκτικότητα στις λοιμώξεις

Άγνωστες

Οστά
Μύες
Ήπαρ

Σημείωση: οι πλάγιοι χαρακτήρες υποδηλώνουν μεμονομένες περιπτώσεις.

Κλασσική κητονική δίαιτα

Το παραδοσιακό πρωτόκολλο της κλασσικής κητονικής δίαιτας με αναλογία 4g λίπους προς 1g πρωτεΐνης και υδ/κων (4:1) είναι εκείνο που χρησιμοποιείται περισσότερο και σημαίνει ότι 90% των θερμίδων προέρχεται από λίπος και 10% από πρωτεΐνη και υδ/κε⁵ (πίνακας 1). Η σύσταση του λίπους αφορά τριγλυκερίδια μακράς αλύσου (LCT- Long Chain Triglycerides) κυρίως κεκορεσμένα, ακόρεστα ή πολυακόρεστα που φαίνεται ότι είναι περισσότερο κητογονικά από τα κορεσμένα⁶. Το ποσοστό της πρωτεΐνης υπολογίζεται με βάση το απαιτούμενο ποσό για την ανάπτυξη, ενώ οι υδατάνθρακες περιορίζονται πάρα πολύ. Μικρότερη αναλογία 3:1, είναι δυνατόν να εφαρμοστεί σε μικρότερα παιδιά ή σε ασθενείς που είναι σε φαρμακευτική αγωγή που αυξάνει τον κίνδυνο για οξέωση και υπερβολική κέτωση. Μερικά κέντρα αρχίζουν την εφαρμογή της δίαιτας με αναλογία 2:1 και προσαρμόζουν σταδιακά σε υψηλότερη αναλογία σε διάστημα μερικών ημερών ή εβδομάδων. Η απευθείας εισαγωγή της δίαιτας με αναλογία 4:1 γίνεται μόνο σε νοσοκομείο.

Τροποποιημένη κητονική δίαιτα με MCT

Η τροποποιημένη ΚΔ με μέσης αλύσου τριγλυκερίδια

(MCT- Medium Chain Triglycerides) ως εναλλακτικής πηγής λίπους εισήχθη το 1970⁷. Η δίαιτα αυτή αποδίδει μεγαλύτερο ποσό κητονικών σωμάτων, τα οποία απορροφώνται πιο αποτελεσματικά και αποδίδονται άμεσα στο αίμα από το ήπαρ. Έτσι είναι δυνατόν να μειωθεί η ποσοστιαία συμμετοχή του λίπους στη δίαιτα, ενώ να αυξηθεί αντίστοιχα η συμμετοχή των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ως εξίσου αποτελεσματικές και τους δύο τύπους δίαιτας⁸. Υπάρχει μάλιστα μία ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε την κλασσική και την ΚΔ με MCT με μία τροποποιημένη δίαιτα (δίαιτα Radcliff) που περιέχει τόσο μακράς (LCT) όσο και μέσης αλύσου (MCT) λιπαρά οξέα και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα μεταξύ των τριών⁹.

Τροποποιημένη δίαιτα Atkins

Η δίαιτα Atkins με μειωμένο ποσό υδατανθράκων (10-20g/ημέρα) και κατανομή 60% των ολικών θερμίδων από λίπος, 30% των θερμίδων από πρωτεΐνη και 10% των θερμίδων από υδατάνθρακες, θεωρείται ότι προκαλεί κέτωση όπως η κλασσική ΚΔ. Εισάγεται και εφαρμόζεται εύκολα χωρίς να απαιτείται εισαγωγή σε νοσοκομείο ή εφαρμογή νηστείας. Θεωρείται

ότι είναι χρήσιμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη αλλά μικρότερου βαθμού επιληπτικές κρίσεις. Μπορεί επίσης να είναι η δεύτερη επιλογή μετά από σποραδική χρήση της παραδοσιακής ΚΔ από εφήβους και ενήλικες¹⁰.

Δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη

Στη δίαιτα αυτή η κατανάλωση φρούτων, ψωμιού και δημητριακών αποφεύγεται ενώ το επιτρεπόμενο ποσό υδατανθράκων είναι μικρότερο από εκείνο της τροποποιημένης δίαιτας Atkins¹¹.

Η τεράστια κλινική εμπειρία από την διαχρονική εφαρμογή της ΚΔ αποδεικνύει ότι σχεδόν κάθε τύπος δίαιτας που προκαλεί κετοναιμία και /ή μειωμένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορεί να έχει αντιεπιληπτική δράση. Κετονικές δίαιτες που αποτελούνται είτε από μακράς αλύσου τριγλυκερίδια (LCTs) ή τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (MCTs) είναι εξίσου αποτελεσματικές στον έλεγχο των κρίσεων, όπως και δίαιτες που περιέχουν διάφορα είδη λιπών, αλλά με χαμηλό περιεχόμενο σε υδ/κες. Συνεπώς, ενώ η σύσταση της ΚΔ ως προς το λίπος, δεν φαίνεται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητά της, εφόσον επέρχεται η επιδιωκόμενη κέτωση⁴, η διαιτητική όμως αναλογία και ο περιορισμός των θερμίδων δρουν προστατευτικά στον έλεγχο των κρίσεων¹². Υπάρχει επιβεβαιωμένη βελτίωση του ελέγχου των αντιεπιληπτικών εκδηλώσεων όταν η ΚΔ εφαρμόζεται με διαιτητικές αναλογίες $\geq 3:1$, αλλά σημαίνοντα ρόλο διαδραματίζει επίσης και ο θερμιδικός περιορισμός ανεξάρτητα από τον τύπο της δίαιτας που συστήνεται. Είναι γνωστό ότι, επιπλέον θερμίδες από υδατάνθρακες ή πρωτεΐνες διακινούνται μεταβολικά για τη παραγωγή γλυκόζης μέσω νεογλυκογένεσης με αποτέλεσμα να μειώνεται η αποτελεσματικότητα της ΚΔ. Συνεπώς αιφνίδια εμφάνιση κρίσεων αιτιολογείται από υπερεκτίμηση στη χορήγηση θερμίδων και ως εκ τούτου ο θερμιδικός περιορισμός ασκεί συμπληρωματικά αντιεπιληπτική δράση ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα της ΚΔ ανεξάρτητα από την ηλικία στην οποία αυτή εφαρμόζεται.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Ο ακριβής αντιεπιληπτικός μηχανισμός δράσης της ΚΔ παραμένει αδιευκρίνιστος¹². Μεταξύ των επικρατέστερων θεωριών που έχουν προταθεί είναι:

1. Έμμεση επίδραση των κετονικών σωμάτων (Σχήμα 1.)

Τα κετονικά σώματα (β -υδροξυβουτυρικό, ακετοξικό και η ακετόνη) σχηματίζονται από το

καταβολισμό των λιπαρών οξέων και των κετονικών αμινοξέων στο ήπαρ, όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο νηστείας και η προσφερόμενη γλυκόζη δεν είναι επαρκής, εξασφαλίζοντας μια εναλλακτική πηγή ενέργειας για το σώμα και τον εγκέφαλο.

Η χρησιμοποίηση των κετονικών σωμάτων από τον εγκέφαλο μπορεί να αλλάξει τον μεταβολισμό του γλουταμινικού οξέως που κατατάσσεται στους διεγέρτες των νευροδιαβιβαστών (Σχήμα 2).

Η μειωμένη τρανσαμίνωση του γλουταμινικού σε ασπαρτικό οξύ αυξάνει άμεσα τη διαθεσιμότητα του γλουταμινικού οξέος για τη σύνθεση γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) που είναι αναστολέας νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο.

Οι αλλαγές στα επίπεδα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος αλλά και άλλων αμινοξέων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού φαίνεται ότι δρουν κατασταλτικά στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς που εφαρμόζουν κετονική δίαιτα¹³.

Το β -υδροξυβουτυρικό οξύ είναι το κύριο κετονικό σώμα που μετριέται στο αίμα κατά την εφαρμογή της ΚΔ. Μολονότι παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του στο αίμα κατά την εφαρμογή της ΚΔ, δεν προκύπτει άμεση συσχέτιση μεταξύ των τιμών του β -υδροξυβουτυρικού οξέος στο πλάσμα και της εμφάνισης ή όχι κρίσεων. Επιπλέον, ενώ φαρμακοδυναμικές μελέτες in vivo έχουν αποδείξει ότι τόσο το ακετοξικό οξύ όσο και η ακετόνη μπορεί να δρουν σαν αντιεπιληπτικοί παράγοντες, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι τα κετονικά σώματα μπορεί να τροποποιήσουν άμεσα τη συναπτική διαβίβαση και την νευρωνική διεγερσιμότητα. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι το ακετοξικό οξύ και η ακετόνη ενδεχόμενα ενεργοποιούν μια νέα ομάδα καναλιών K και συγκεκριμένα τον τύπο K_{2p} , τα οποία υπερπολώνουν τις κυτταρικές μεμβράνες ρυθμίζοντας έτσι τη διεγερσιμότητα προ- και μετασυναπτικά¹⁴. Τα κανάλια K_{2p} τροποποιούνται από αλλαγές pH, οσμωτικότητας, θερμοκρασίας, όπως και από ορισμένα είδη λιπαρών οξέων. Η σχέση μεταξύ της αύξησης των κετονικών σωμάτων που προκαλεί η ΚΔ των λιπαρών οξέων και των καναλιών K_{2p} συνεχίζει να είναι υπό έρευνα.

Από την κλινική εμπειρία, ως γνωστό, απαιτείται παρατεταμένη κέτωση προκειμένου να υπάρξει κλινική αποτελεσματικότητα, η οποία μεγιστοποιείται σε διάστημα εβδομάδων αντί ημερών, παρά το γεγονός ότι, η κέτωση επιτυγχάνεται εντός ωρών. Πιθανολογείται ότι διαιτητικοί και φαρμακοκινητικοί παράγοντες δρουν προστατευτικά στον έλεγχο των κρίσεων, η κλινική εκδήλωση των οποίων προαπαιτεί διάστημα

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ ΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ

- 0, 3, 6 ημέρες και 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 μήνες
Γενική αίματος και αιμοπετάλια, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, Ca, P, ΑΦ, Mg, ουρικό οξύ, ηπατικές παράμετροι (ολική πρωτεΐνη/αλβουμίνη, ολική χολερυθρίνη, SGOT και SGPT, λιπιδαιμικό προφίλ (χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), κετόνες αίματος, γλυκόζη αίματος, γενική ούρων
- 0, 3, 6, 12, 24 μήνες
Επίπεδα αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο αίμα, υπερηχογράφημα κοιλίας
- 0, 6, 12, 24 μήνες
Ψευδάργυρος, Rø καρπού για οστική ηλικία και εφόσον ενδείκνυται DEXA, PTH, 25(OH) βιταμίνη D3, 1.25(OH)₂ βιταμίνη D3, οστεοκαλσίνη και ηλεκτροκαρδιογράφημα

περίπου 2 εβδομάδων για τον βέλτιστο αποτέλεσμα. Αυτό ίσως υποδηλώνει την φαρμακοδυναμική δράση της ΚΔ, που υπογραμμίζει και την αντιεπιληπτική της φύση. Συνεπώς, τα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν μάλλον προσαρμοστικούς μεταβολικούς μηχανισμούς παρά άμεση επίδραση της κέτωσης, ως βασική εξήγηση της αντιεπιληπτικής επίδρασης της ΚΔ^{12,15}.

2. Ο ρόλος του περιορισμού της γλυκόζης.

Σύμφωνα με υποθέσεις, ο περιορισμός της γλυκόζης κατά την εφαρμογή της ΚΔ ενεργοποιεί τα ATP κανάλια K (KATP). Τα κανάλια αυτά εκφράζονται ευρέως δια μέσω του ΚΝΣ τόσο στα γάγγλια όσο και στην νευρολογία, συνδέοντας τη διεγερσιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης με τα αυξομειούμενα επίπεδα του ADP και ATP. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού από την μείωση της σχέσης ATP/ADP, ανοίγει το κανάλι και οδηγεί στην υπερπόλωση της μεμβράνης. Όταν η γλυκόζη μειώνεται (π.χ. με την κλασσική ΚΔ που είναι περιορισμένη σε θερμίδες κατά 25%), τα κανάλια KATP πιθανότατα ανοίγουν λόγω της διαφοράς δυναμικού στο κύτταρο, διότι η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου ATP πέφτει. Αντίστροφα όταν υπάρχει γλυκόζη και η συγκέντρωση του ATP αυξάνεται, τα κανάλια KATP κλείνουν. Έτσι δρουν προστατευτικά έναντι ποικίλων στρεσογόνων παραγόντων όπως υποξία, ισχαιμία και υπογλυκαιμία, ενώ πιθανότατα έτσι ρυθμίζουν και τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων.

3. Ο ρόλος των λιπαρών οξέων

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs- Polyunsaturated Fatty Acids), όπως το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA), αραχιδονικό (AA), ή εικοσαπεντανοϊκό (EPA), αναφέρεται ότι παρουσιάζονται αυξημένα τόσο στον ορό, όσο και στον εγκέφαλο ασθενών

και πειραματόζων με την εφαρμογή της ΚΔ. Γενικότερα τα PUFAs μπορεί να μπλοκάρουν την εμφάνιση κρίσεων με τους ακόλουθους τρόπους: αναστέλλοντας άμεσα το δυναμικό στα κανάλια ιόντων Na⁺ και Ca⁺⁺ συζευγμένα με τα κετονικά σώματα πιθανόν να ενεργοποιούν τη λιποευαίσθητη ομάδα των καναλιών K_{2P} και ενισχύοντας τη δραστηριότητα της αντλίας Na.

Τα αυξημένα επίπεδα των ω3 (PUFAs) και τα ελαττωμένα επίπεδα των ω6 (PUFAs) πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα αυξάνουν σημαντικά τη λειτουργία της αντλίας Na. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα των PUFAs μετά την εφαρμογή της ΚΔ μπορεί με άμεσο τρόπο να συμβάλλουν στη μείωση της ευερεθιστότητας των νευρώνων¹².

4. Μοριακή ρύθμιση

Προσαρμοστικοί μεταβολικοί μηχανισμοί ευαισθητοποιούνται σε κυτταρικό επίπεδο με την κετογένεση, όπως η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα των λιπαρών οξέων (πολλαπλασιαστικός υποδοχέας του περοξεισώματος- PPARα) που επιδρά στον μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών, ασκώντας σημαντικό ρόλο στην αντιεπιληπτική δράση της δίαιτας¹⁵.

5. Ο Ρόλος των νευροπεπτιδίων και της νορεπινεφρίνης.

Σύμφωνα με την νοραδρενεργική υπόθεση (noradrenergic hypothesis) η δράση της ΚΔ συνδέεται με την νορεπινεφρίνη, τους υποδοχείς της, όπως και με τη σειριακή σηματοδότηση. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι η αύξηση του νοραδρενεργικού τόνου ασκεί αντιεπιληπτική δράση. Οι αναστολείς της νορεπινεφρίνης μπορεί να αποτρέπουν την εμφάνιση κρίσεων σε αρουραίους με γενετική

προδιάθεση στην επιληψία ενώ οι φαρμακολογικοί αγωνιστές της νορεπινεφρίνης πιστεύεται ότι ασκούν αντιεπιληπτική δράση. Βλάβη στον υπομέλα τόπο μετατρέπει περιστασιακές κρίσεις σε αυτοσυντηρούμενο status epilepticus σε αρουραίους. Τα πειραματόζωα μάλιστα, σύμφωνα με μελέτες, είναι περισσότερο επιρρεπή σε κρίσεις όταν η νορεπινεφρίνη μειώνεται φαρμακολογικά από τη ρεζερπίνη. Συνεπώς, εάν η ΚΔ ενισχύει την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης, πιθανότατα προάγει τη δράση αντιπαροξυσμικών ορεξιόγόνων πεπτιδίων όπως του νευροπεπτιδίου Υ και της γαλανίνης. Το νευροπεπτίδιο Υ έχει δείχθει ότι αναστέλλει τη μέσω γλουταμινικού συναπτική δι-αβίβαση και την πρόκληση εμφάνισης κρίσεων in vitro. Η γαλανίνη έχει βρεθεί επίσης ότι, περιορίζει το αυτοσυντηρούμενο status epilepticus και μειώνει τόσο τη διέγερση της συναπτικής διαβίβασης όσο και τις επιληπτικές κρίσεις in vitro. Τα δύο αυτά νευροπεπτίδια αυξάνονται με τον περιορισμό των θερμίδων. Ωστόσο δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ενισχυμένης μεταγραφής των νευροπεπτιδίων αυτών στον εγκέφαλο με την εφαρμογή της ΚΔ, οπότε ενδεχόμενα να μην συνεισφέρουν σημαντικά στο αντιεπιληπτικό αποτέλεσμα¹⁶.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Η ΚΔ σήμερα είναι μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς όλων των ηλικιών με παροξυσμούς ποικίλου τύπου ή με διάφορα επιληπτικά σύνδρομα όπως: σύνδρομο Lennox-Gastaut, σπασμοί της βρεφικής ηλικίας, σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (σύνδρομο Dravet), οζώδης σκλήρυνση, ασταθής μυοκλονική επιληψία της παιδικής ηλικίας, σύνδρομο Landau-Kleffner και σύνδρομο Rett¹⁷.

Η ΚΔ γενικότερα εφαρμόζεται σε ασθενείς με ανθεκτική επιληψία στους οποίους η φαρμακευτική χορήγηση δύο τουλάχιστον φαρμακευτικών σκευασμάτων έχει αποτύχει ή έχει προκαλέσει δυσάρεστες επιπλοκές. Η χορήγηση ΑΕΦ με τη δίαιτα δεν επαυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός όμως δίαιτας και πνευμονογαστρικού διεγέρτη μπορεί να αποδώσει. Μολονότι υπάρχουν αρκετές μελέτες που επισημαίνουν την αποτελεσματικότητα της δίαιτας στους ενήλικες, η πρωταρχική χρήση της αφορά κυρίως παιδιά¹⁸. Η εφαρμογή της δίαιτας φαίνεται επίσης ότι επιδρά θετικά στην αντιμετώπιση προβλημάτων συμπεριφοράς σε παιδιά με αυτισμό¹⁹, ενώ έχει περιορισμένο αποτέλεσμα σε παιδιά με προβλήματα συμπεριφοράς που εκδηλώνουν άρνηση τροφής.

Η χρήση της δίαιτας έχει επεκταθεί στην αντιμετώπιση διαταραχών μεταβολισμού της ενέργειας, όπως στις περιπτώσεις ανεπάρκειας του ενζύμου GLUT-1 (glucose transporter protein deficiency) ή του ενζύμου της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης. Υπάρχουν όμως ορισμένες ενδογενείς μεταβολικές διαταραχές στις οποίες η δίαιτα αντενδεικνύεται όπως: ανεπάρκεια του ενζύμου της πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης, διαταραχές στην οξείδωση των λιπαρών οξέων, έλλειψη καρνιτίνης, μερικά μιτοχονδριακά νοσήματα²⁰. Η ύπαρξη ηπατικής νόσου αποτελεί επίσης αντένδειξη, όπως και υπάρχουν ιστορικό νεφρολιθίασης ή υπερλιπιδαιμίας.

Η δίαιτα θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή από παιδιά που λαμβάνουν διουρητικά ή άλλα φάρμακα που ενέχουν τον κίνδυνο οξέωσης. Συνυπάρχουσα αγωγή με στεροειδικά φαρμάκων μπορεί επίσης να μειώσει τη κέτωση.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι πιθανές επιπλοκές της ΚΔ διακρίνονται σε συχνές, λιγότερο συχνές και σπάνιες^{1,18} (πίνακας 2).

Οι πιο συχνές επιπλοκές που εμφανίζονται με τη εισαγωγή της δίαιτας περιλαμβάνουν: οξέωση, υπογλυκαιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, δυσκολία πρόσληψης βάρους, δυσκοιλιότητα, αφυδάτωση και λήθαργο.

Οι λιγότερο συχνές περιλαμβάνουν: νεφρολιθίαση (6%), αναστολή της ανάπτυξης κυρίως στα μικρότερα παιδιά, και υπερλιπιδαιμία. Ο κίνδυνος νεφρολιθίασης δεν αυξάνεται με την επιπρόσθετη χορήγηση αντιπαροξυσμικών φαρμάκων (τοπιραμάτης, ζονισαμίδης) τα οποία αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου δημιουργίας νεφρολιθίασης σε ποσοστό 2-4%. Απώτερες επιπλοκές που εμφανίζονται σε παιδιά μετά από 3μηνη εφαρμογή της δίαιτας περιλαμβάνουν αύξηση της ολικής χοληστερόλης, των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και των τριγλυκεριδίων. Η αύξηση της χοληστερόλης μπορεί να οφείλεται στην προκαλούμενη από τη δίαιτα μείωση της απολιποπρωτεΐνης Β, του κύριου μεταφορέα της χοληστερόλης στον ορό. Τα επίπεδα βέβαια σταθεροποιούνται μετά από 6 μήνες εφαρμογής της ΚΔ και ομαλοποιούνται με τη διακοπή της. Διαιτητικές προσαρμογές με αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης και των πολυακορέστων λιπών συστήνονται ιδιαίτερα σε παιδιά με πολύ αυξημένα επίπεδα λιπιδίων. Οι μακροπρόθεσμες αυτές επιπλοκές δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς αν και αποτελούν την πιο συχνή αιτία διακοπής της δίαιτας.

Σπάνιες επιπλοκές σε μεμονωμένες περιπτώσεις

περιλαμβάνουν: καρδιομυοπάθεια, παρατεταμένο σύνδρομο QT, ανεπάρκειες βιταμινών και μετάλλων, παγκρεατίτιδα²¹, βλάβη βασικών γαγγλίων²² και μώλωπες²³.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η αποτελεσματικότητα της ΚΔ έχει εκτιμηθεί με πλήθος επιστημονικών αναφορών^{7,18,20,24,25,26,27} οι περισσότερες των οποίων αφορούν μη ελεγχόμενες προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες. Η μεγαλύτερη μελέτη²⁴ που συμπεριέλαβε 150 παιδιά με επιληψία από το νοσοκομείο Johns Hopkins έδειξε ότι ένα χρόνο μετά από την εφαρμογή της δίαιτας 50% των παιδιών είχαν >50% μείωση των κρίσεων και ειδικότερα το 27% είχε βελτίωση >90%. Όταν επανελέχθηκαν μετά από 3 και 6 έτη, τα οφέλη παρέμειναν παρά τη διακοπή της δίαιτας με το 44% των παιδιών να έχει > 50% βελτίωση²⁵. Σε σύγκριση με την αποτελεσματικότητα των περισσότερων ΑΕΦ, τα οποία παρέχουν 30-40% δυνατότητα για >50% βελτίωση, η ΚΔ είναι εμφανέστερα περισσότερο αποτελεσματική, δεδομένου του γεγονότος, ότι οι περισσότεροι ασθενείς εντάχθηκαν σ' αυτήν μετά από ανεπιτυχή χρήση τουλάχιστον τριών ΑΕΦ²⁴. Οι Neal και συνεργάτες σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη⁸ όπου συνέκριναν τη δράση δύο τύπων κετονικής δίαιτας, της κλασσικής και της τροποποιημένης με MCT, ως προς τον έλεγχο των κρίσεων, διεπίστωσαν ότι 38% των παιδιών συνολικά είχαν > 50% μείωση των κρίσεων σε σύγκριση με 6% της ομάδας ελέγχου. Επίσης, αναφέρεται ότι η βελτίωση στον έλεγχο των κρίσεων ήταν παρόμοια μεταξύ των παιδιών με συμπτωματική γενικευμένη επιληψία και αυτών που παρουσίαζαν εστιακά επιληπτικά σύνδρομα.

Γενικότερα, από μια ολιστική εξέταση των ερευνητικών μελετών της τελευταίας δεκαετίας²⁰, το 10-15% των παιδιών με επιληψία που άρχισαν τη δίαιτα, δεν παρουσίασαν καθόλου κρίσεις ένα χρόνο αργότερα, 30% είχε >90% μείωση και 40-50% των παιδιών διέκοψε τη δίαιτα κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών, είτε λόγω προβλημάτων συμμόρφωσης είτε λόγω αναποτελεσματικότητας στον έλεγχο των κρίσεων.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΚΛΑΣΣΙΚΗΣ ΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ

Ο σχεδιασμός της δίαιτας βασίζεται σε 3 παράγοντες:

- Αναλογία γραμμαρίων λίπους προς γραμμαρίων πρωτεΐνης και υδατανθράκων(βλ. πίνακα 1)

- Ενεργειακές ανάγκες
- Πρωτεϊνικές ανάγκες

Ενέργεια

Το συνολικό ποσό των ημερήσια προσλαμβανόμενων θερμίδων στη ΚΔ μειώνεται σε σχέση με το απαιτούμενο για την ηλικία. Η μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας κάτω από την απαιτούμενη για την ηλικία πρέπει να γίνεται με πολύ μεγάλη προσοχή. Αρχικά, συστήνεται μία συντηρητική θερμιδική μείωση της τάξης του 10% και γίνονται ανάλογες προσαρμογές στη συνέχεια, εφόσον δεν επιτευχθεί κέτωση. Η ΚΔ έχει καλύτερα αποτελέσματα όταν εφαρμόζεται σε παιδιά που έχουν κανονικό βάρος για την ηλικία τους, καθόσον υπάρχει απόθεμα λίπους που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παραγωγή ενέργειας στα μεσοδιαστήματα των γευμάτων. Εάν το απόθεμα λίπους είναι υπερβολικό, τότε δύσκολα επιτυγχάνεται κέτωση και έλεγχος των κρίσεων.

Επισημαίνονται τα ακόλουθα σημεία που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής:

- Τα μικρότερα παιδιά έχουν μεγαλύτερες ενεργειακές απαιτήσεις κατά κιλό βάρους σώματος.
- Τα πιο δραστήρια παιδιά χρειάζονται περισσότερες θερμίδες σε σύγκριση με εκείνα που είναι σε αναπηρικό καροτσάκι.
- Τα ελλιποβαρή παιδιά χρειάζονται το φυσιολογικό ποσό θερμίδων για την ηλικία ενώ τα υπέρβαρα λιγότερο.

Στην ΚΔ με MCT οι συστάσεις για την ενεργειακή πρόσληψη γίνονται με βάση το προαπαιτούμενο ποσό για την ηλικία, επιτρέποντας ένα μεγαλύτερο βαθμό ελευθερίας στη δίαιτα σε σχέση με τη κλασσική. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δεν αναφέρουν διαφορές στο καθορισμό της ενεργειακής πρόσληψης μεταξύ των δύο τύπων δίαιτας^{8,9}. Η προκαθορισμένη ενεργειακή πρόσληψη τόσο στη κλασσική όσο και στην τροποποιημένη ΚΔ με MCT επανελέγχεται λεπτομερειακά και τροποποιείται ανάλογα με την πορεία ανάπτυξης του παιδιού.

Πρωτεΐνη

Η σύσταση για το απαιτούμενο ποσό πρωτεΐνης στα πλαίσια της ΚΔ είναι 1g/kg για τα μεγαλύτερα παιδιά και 1.5g/kg για τα ταχέως αναπτυσσόμενα μικρά παιδιά. Συνεπώς, στην κλασσική ΚΔ η πρωτεϊνική πρόσληψη είναι εμφανώς μικρότερη της συστηνόμενης σε φυσιολογικές καταστάσεις. Ωστόσο, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο ρυθμός της ανάπτυξης και οι βιοχημικές και αιματολογικές

παράμετροι δεν φαίνεται να διαταράσσονται τόσο στα μικρότερα όσο και στα μεγαλύτερα παιδιά²⁸.

Υδατάνθρακες

Το ποσό των υδατανθράκων στη δίαιτα είναι μηδαμινό, αλλά επαρκές για να προλαμβάνει τις χαμηλές τιμές γλυκόζης στο αίμα ή τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας.

Λίπος

Τα λίπη που χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι: σαντιγύ υψηλών λιπαρών, κρέμα γάλακτος, Calogen (ειδικό διαιτητικό σκεύασμα με μακράς αλύσου λιπαρά οξέα), βούτυρο, όλα τα έλαια και οι μαργαρίνες (με 75g λίπος στα 100g προϊόντος). Όλες οι ανωτέρω πηγές λίπους, εκτός από το Calogen, είναι ιδιαίτερα υψηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη Α, γεγονός που θα πρέπει να συνυπολογισθεί στο προκαθορισμό της απαιτούμενης ποσότητας συμπληρωμάτων βιταμινών.

Υγρά

Τα υγρά δεν περιορίζονται. Επαρκής πρόσληψη υγρών κρίνεται απαραίτητη λόγω του πιθανολογούμενου κινδύνου νεφρολιθίαςης. Ωστόσο, υπερβολικές ποσότητες προσλαμβανομένων υγρών θα πρέπει να μειώνονται στις φυσιολογικές απαιτήσεις λόγω του κινδύνου μείωσης της κέτωσης²⁹.

Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

Συμπληρώματα βιταμινών και μετάλλων κρίνονται απαραίτητα λόγω του περιορισμού της διαιτητικής πρόσληψης πρωτεϊνών και υδατανθράκων. Το σκεύασμα που συνήθως χρησιμοποιείται στη ΚΔ είναι το PhlexyVits.

Υπολογισμός της δίαιτας

Ο πιο απλός και ακριβής τρόπος σχεδιασμού, βασίζεται στη διαιτητική αναλογία που εκφράζεται ως μονάδες ενέργειας (πίνακας 1). Από την επιλεγμένη διαιτητική αναλογία με κατάλληλους διαιτητικούς χειρισμούς θα προσδιορισθεί η ημερήσια απαιτούμενη ποσότητα λίπους, πρωτεΐνης και υδατανθράκων στο σύνολο των θερμίδων, ώστε να σχεδιασθεί η δίαιτα με τη βοήθεια των ισοδυνάμων τροφίμων.

Σχεδιασμός της δίαιτας με βάση τα ισοδύναμα τροφίμων

Αρχικά υπολογίζεται η ποσότητα της πρωτεΐνης που προσλαμβάνεται από προϊόντα όπως κρέας,

πουλερικά, ψάρια, αυγά κ.λ.π. με τη χρήση των ισοδυνάμων των 3g πρωτεΐνης.

Κατόπιν υπολογίζεται το λίπος που προσλαμβάνεται από προϊόντα όπως κρέμα γάλακτος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, βούτυρο, λάδι ελιάς ή άλλα σπορέλαια ή Calogen με τη χρήση των ισοδυνάμων των 15g λίπους.

Τέλος, υπολογίζεται το ποσό των υδατανθράκων που απαιτείται, από φρούτα και λαχανικά χρησιμοποιώντας τον πίνακα των ισοδυνάμων των 2g από υδατάνθρακες.

Ελεύθερα τρόφιμα όπως τσάι, καφές χωρίς προσθήκη γλυκαντικής ουσίας με μαλτοδεξτρίνες, μεταλλικό νερό, νερό, διάφορα λαχανικά για σαλάτα όπως σέλινο, ραδίκια, αγγούρι, μαρούλι, κρεμμυδάκια φρέσκα ή πράσινα λαχανικά όπως μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκύθια, φασολάκια πράσινα, πράσο, μανιτάρια, κρεμμύδια, πιπεριές, σπανάκι και καρυκεύματα όπως αλάτι, πιπέρι, αρωματικά βότανα, μπαχαρικά, ξύδι, κύβοι κρέατος, ζελατίνη μπορεί να καταναλώνονται σε λογικές ποσότητες. Αν γίνεται αλόγιστη χρήση το επίπεδο των κετονών στο αίμα πέφτει και δεν είναι δυνατόν να υπάρχει έλεγχος των κρίσεων.

Τεχνητά γλυκαντικά

- Η ασπαρτάμη και η σακχαρίνη επιτρέπονται.
- Γλυκαντικά που περιέχουν σουκρόζη, φρουκτόζη, γλυκόζη, λακτόζη, μαλτοδεξτρίνη ή σορβιτόλη δεν επιτρέπονται.
- Προϊόντα για διαβητικούς δεν επιτρέπονται.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ

Η εφαρμογή της ΚΔ εξατομικεύεται και απαιτεί: προσεκτική θερμιδική εκτίμηση με 4ημερη ανάλυση διατροφικού ιστορικού, εκτίμηση της ανάπτυξης (βάρος, ύψος), της νευρολογικής και κινητικής κατάστασης και της αντίστοιχης φαρμακευτικής αγωγής.

Σύμφωνα με το αρχικό πρωτόκολλο του John Hopkins⁵, τα παιδιά εισάγονται στο νοσοκομείο για 5 ημέρες και η δίαιτα εφαρμόζεται σταδιακά μετά από νηστεία 24-48 ωρών, οπότε επιτυγχάνεται συνήθως κέτωση. Κατά τη περίοδο νηστείας ελέγχονται: τα αέρια αίματος, η γλυκόζη και οι κετόνες κάθε 4-6 ώρες στο αίμα και στα ούρα, ενώ επιτρέπεται η χορήγηση υγρών χωρίς θερμίδες. Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας (γλυκόζη ορού < 30mg/dl), συνιστάται η χορήγηση 30ml χυμού και επανέλεγχος της γλυκόζης μετά από 1 ώρα, ενώ εάν εμφανιστούν νευρολογικά συμπτώματα η χορήγηση υδατανθράκων αυξάνεται (χορήγηση 100ml φρουτοχυμού). Η εμφάνιση υπερ-

κétωσης με ταχεία συμπτωματολογία όπως ερύθημα προσώπου, έμετος, ταχύπνοια, ξαφνικός λήθαργος είναι πιθανή κατά τη περίοδο εισαγωγής στη δίαιτα και αντιμετωπίζεται το ίδιο όπως η υπογλυκαιμία. Η αντιεπιληπτική αγωγή δεν αλλάζει για 3-6 μήνες, αν και μπορεί σταδιακά να ελαττωθεί. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι δεν απαιτείται περίοδος νηστείας πριν την εφαρμογή της δίαιτας, υποστηρίζοντας ότι η επαρκής kétωση μπορεί εξίσου να επιτευχθεί με πλήρη εφαρμογή της δίαιτας³⁰ και μάλιστα εκτός νοσοκομείου^{29,30}. Πολλά κέντρα όμως εξακολουθούν να εφαρμόζουν μικρές περιόδους νηστείας ή εισάγουν τα παιδιά στο νοσοκομείο προκειμένου να ελεγχθούν ασφαλέστερα ενδεχόμενες επιπλοκές.

Διαρκής καθημερινός έλεγχος της δίαιτας

Μετά την εγκαθίδρυση της ΚΔ είναι απαραίτητο να υπάρχει διαρκής καθημερινός έλεγχος της αποτελεσματικότητας με:

- Διατήρηση εκ μέρους των γονέων ημερολογίου καταγραφής των καθημερινά εμφανιζόμενου αριθμού και τύπου των κρίσεων.
- Εξέταση κετονών (ακετοξικού) στα ούρα 1- 2 φορές την ημέρα. Στόχος είναι η επίτευξη επιπέδων 4-16mmol/l. Καλό είναι οι μετρήσεις να γίνονται σε διαφορετικές ώρες και πριν από διαφορετικά γεύματα, προκειμένου να εκτιμηθεί συνολικά η δίαιτα.
- Εξέταση κετονών στο αίμα (β-υδροξυβουτυρικό) αρχικά 2 ή περισσότερες φορές την ημέρα εφόσον ενδείκνυται και κατόπιν 1 φορά ημερησίως πριν από διαφορετικά γεύματα κάθε φορά. Στόχος είναι η επίτευξη επιπέδων β-υδροξυβουτυρικού 2-4mmol/l. Υψηλότερα επίπεδα εγείρουν τον κίνδυνο υπερκέτωσης, οπότε η δίαιτα τροποποιείται σε μικρότερη αναλογία.

Εμετός και διάρροια

Σε περίπτωση ίωσης, λοίμωξης με πυρετό, έμετο ή διάρροια, η δίαιτα διακόπτεται. Συστήνεται η χορήγηση υγρών με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες π.χ. νερό ή χυμός χωρίς ζάχαρη. Υγρά ενυδάτωσης με χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης όπως Risolyte μπορεί να χρησιμοποιηθούν εάν κρίνεται απαραίτητο, μολονότι απορρυθμίζουν τη kétωση. Εάν τα ανωτέρω αποτύχουν, συστήνεται η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος NaCl προκειμένου να περιοριστεί η kétωση. Η ενίσχυση του διαλύματος με δεξτρόζη γίνεται όταν υπάρχει κίνδυνος υπογλυκαιμίας ή όταν η ενδοφλέβια αγωγή παρατείνεται. Αιματολογικές εξετάσεις πρέπει να γίνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα για να αντιμετωπισθεί έγκαιρα η υπογλυκαιμία ή η

υπερκétωση. Όταν οι έμετοι υποχωρήσουν, η δίαιτα σταδιακά επανεισάγεται. Αρχικά, εάν τα κανονικά γεύματα δεν γίνονται ανεκτά λόγω της υψηλής σύστασης σε λίπος, το λίπος μπορεί παροδικά να μειωθεί στη μισή ποσότητα σε κάθε γεύμα. Ακολούθως, το λίπος σταδιακά αυξάνεται, σύμφωνα με το βαθμό της προσωπικής ανοχής, για να επανέλθει στα προκαθορισμένα επίπεδα τις επόμενες μέρες.

Διάρκεια και διακοπή της δίαιτας

Συστήνεται η εφαρμογή της δίαιτας για 3 τουλάχιστον μήνες και εφόσον κριθεί αναποτελεσματική, διακόπτεται. Αν αποδειχθεί επιτυχής, η εφαρμογή της διακόπτεται όταν δεν εμφανίζονται κρίσεις για δύο χρόνια¹⁸ αν και σε μερικές περιπτώσεις οι κρίσεις παύουν άμεσα, υποδηλώνοντας τη μόνιμη επίδραση της δίαιτας στην υποκείμενη νευρολογική διαταραχή²⁶. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τα παιδιά που δεν παρουσίασαν κρίσεις μετά τη διακοπή της δίαιτας, διατρέχουν ένα κίνδυνο επανεμφάνισης κρίσεων στο 20%, ενώ σε δεύτερο χρόνο η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται αποκλειστικά στη φαρμακευτική αγωγή³¹. Η διακοπή της δίαιτας πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, μειώνοντας σταδιακά την αναλογία του λίπους υπέρ της αναλογίας υδατανθράκων και πρωτεϊνών προκειμένου να γίνει ομαλή εισαγωγή στη φυσιολογική δίαιτα σε διάστημα μερικών εβδομάδων. Οι συστάσεις από το John Hopkins Hospital υποδεικνύουν ότι μετά από την επιτυχή έκβαση της δίαιτας η αναλογία μειώνεται από 4:1 σε 3:1 για 6 μήνες και κατόπιν σε 2:1 για άλλους 6 μήνες προτού, γίνει πλήρης εισαγωγή στην κανονική δίαιτα⁵. Εάν οι κρίσεις επανεμφανιστούν ή παρουσιάσουν επιδείνωση κατά το στάδιο αυτό, η δίαιτα επαναφέρεται στη προηγούμενη αναλογία. Τα επίπεδα κετονών εξακολουθούν να ελέγχονται κατά το μεταβατικό αυτό στάδιο. Μολονότι η περίοδος διακοπής είναι χρονοβόρα, θεωρείται η πλέον ασφαλής, διότι η απροσχημάτιστη γρήγορη διακοπή περικλείει το κίνδυνο της αύξησης του αριθμού αλλά και της έντασης των κρίσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. The Lancet Neurology Vol 3, July 2004.
2. Wilder RM. The effect of ketonaemia on the course of epilepsy. Mayo Clin Bulletin 1921; 2:307-8.
3. Bailey E, Pfeifer H, Thiele E. The use of the diet in the treatment of epilepsy. Epilepsy Behav 2005; 6:4-8.
4. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ke-

- togenic diet. *Epilepsia* 2005; 46:280-289.
5. Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. The ketogenic Diet: A Treatment for Children and Others With Epilepsy. 4th ed. New York, NY: Demos 2006.
 6. Fuehrlein BS, Rutenberg MS, Silver JN, Warren MW, Theriaque DW, Duncan GE, Stacpoole PW, Brantly ML. Differential metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fats in ketogenic diets. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89:1641-1645.
 7. Trauner DA. Medium-chain triglyceride (MCT) diet in intractable seizure disorders. *Neurology* 1985; 35:237-238.
 8. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized, controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:500-06.
 9. Schwartz RH, Boyes S, Aynesley Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31:152-60.
 10. Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL et al. The ketogenic Diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia* 2003; 44 :847-851.
 11. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005; 65:1810-1812.
 12. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48:43-58.
 13. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005; 64:115-125.
 14. Vamecq J, Vallee L, Lesage F, Gressens P, Stables JP. (2005). Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Progress in Neurology* 75 :1-28.
 15. Cullingford TE. The ketogenic diet, fatty acids, fatty acid-activated receptors and neurological disorders. *Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids* 2004; 70: 253-64.
 16. Tabb K, Szot P, White SS, Lifes LC, Weinshenker D. The ketogenic diet does not alter brain expression of orexigenic neuropeptides. *Epilepsy Research* 2004; 62:35-39.
 17. Adam L, Hartman and Eileen P.G. Vining. Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia* 2007; 48(1):31-42.
 18. Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 2005; 46:272-79.
 19. Eangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H et al. Application of a ketogenic diet in children with autism behavior: pilot study. *J Child Neurol* 2003; 18:113-18.
 20. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007; 119:535-43.
 21. Kang HC, da Chung E, Kim DW, Kim HD. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(9):1116-1123.
 22. Erickson JC, Jabbari B, Difazio MP. Basal ganglia injury as a complication of the ketogenic diet. *Mov Disord* 2003; 18:448-51.
 23. Berry-Kravis E, Booth G, Taylor A, Valentino LA. Bruising and the ketogenic diet: Evidence for diet induced changes in platelet function. *Ann Neurol* 2001; 49:98-103.
 24. Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet-a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102:1358-63.
 25. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: A 3 to 6 year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001; 108:898-905.
 26. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol*. 2006; 21:193-198.
 27. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006; 35:1-5.
 28. Liu Y-MC, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtiw R. A prospective study: Growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *Journal of the American Dietetic Association* 2003; 103:707-712.
 29. Vaisleib II, Bucalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet : outpatient initiation, without fluid or caloric restrictions. *Pediatr Neurol*, 2004; 31:198-202.
 30. Bergqvist CAG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*, 2005; 46:1810-1819.
 31. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007 Jan; 48(1):187-190.