

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Ketogenic diet for treatment of drug-resistant epilepsy in children: literature review

Milda Vabalaitė¹, Ieva Šmitaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological disorders affecting 0,5 – 1% of the population. Nowadays there are different medications to treat epilepsy, however, we still face a problem with drug-resistance in all age groups. Therefore, scientists are still researching other ways of reducing the frequency of seizures. The aim of this review is to analyze literature about drug-resistant childhood epilepsy and the effectiveness of ketogenic diet, its side effects and mechanism of action. We analyzed medical publications using international databases like PubMed, Wiley Online Library, ScienceDirect. Key words and their combinations were: ketogenic diet, children epilepsy, drug-resistant epilepsy, tolerability. Ketogenic diet is safe and effective, however, it requires some extra effort to plan meals and to maintain the diet. This can cause a lot of burden on children and their parents or guardians. Often, the diet is discontinued because of this reason, even though it was effective. The most common side effects are gastrointestinal disorders, less frequent are hyperlipidemia, hyperuricemia, lethargy and others. There has been some negative growth impacts noted in children on ketogenic diet, so it is advisable to monitor their growth. There are many countries that apply this diet as a main or as an additional treatment for drug-resistant epilepsy. Some of these countries are United States, Australia and Europe. It's still not known what's the mechanism of action of ketogenic diet, although research suggests the importance of ketosis, changes in gut microbiome, different energy sources and anti-inflammatory effects.

Keywords: children epilepsy, drug-resistant epilepsy, ketogenic diet.

Ketogeninės dietos poveikis vaikams, sergantiems vaistams atsparia epilepsija: literatūros apžvalga

Milda Vabalaitė¹, Ieva Šmitaitė^{1*}

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, medicinos Akademinis, medicinos fakultetas

Santrauka

Epilepsija yra viena dažniausių centrinės nervų sistemos ligų, paplitusi tarp įvairaus amžiaus žmonių. Šia liga serga 0,5 – 1% vaikų. Šiuo metu rinkoje yra daug vaistų, skirtų epilepsijos kontrolei, tačiau gydymui atspari ligos forma vis dar išlieka svarbia problema gydant ne tik vaikus, bet ir suaugusiuosius. Todėl ieškoma naujų metodų, kaip sumažinti epilepsijos epizodų dažnį kitais būdais. Šio tyrimo tikslas yra apžvelgti literatūrą apie vaistams atsparios vaikų epilepsijos gydymo ketogenine dieta rezultatus bei aptarti jos nepageidaujamus reiškinius, veikimo mechanizmą. Mokslinių darbų paieška atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių tyrimų bazėse PubMed, Wiley Online Library, ScienceDirect. Paieška atlikta naudojant raktinius žodžius ir jų kombinacijas: ketogenic diet, children epilepsy, drug-resistant epilepsy, tolerability. Ketogeninė dieta yra saugi ir efektyvi, tačiau reikalauja papildomų pastangų sudarant mitybos planą bei jo laikantis. Tai gali sukelti nepatogumų tiek vaikams, tiek jų tėvams ar globėjams, todėl dieta dažnai nutraukiama nors ir buvo efektyvi. Tarp nepageidaujamų reiškinių dažniausiai pasitaiko virškinamojo trakto sutrikimai, rečiau hiperlipidemija, hiperurikemija, letargija ir kiti. Taip pat, vartojant ketogeninę dietą, patartina stebėti vaikų augimą, nes tai gali turėti neigiamą poveikį. Yra nemažai šalių, kuriose šis gydymo būdas jau taikomas esant vaistams atspariai epilepsijai arba skiriamas kaip papildoma priemonė valdant epilepsijos epizodus, tarp jų ir Jungtinės Amerikos Valstijos, Australija bei Europos šalys. Vis dar nėra tiksliai žinomas ketogeninės dietos veikimo mechanizmas, tačiau manoma, kad ji veikia keliais būdais – organizmo ketozės palaikymu, žarnyno mikrofloros modifikacija, pakitusiu energijos šaltiniu smegenims bei priešūdegiminiu poveikiu.

Raktiniai žodžiai: vaikų epilepsija, vaistams rezistentiška epilepsija, ketogeninė dieta.

Tikslas

Apžvelgti ir išanalizuoti mokslinius literatūros straipsnius, kuriuose buvo įvertintas ketogeninės dietos terapijos poveikis, efektyvumas bei nepageidaujamas poveikis vaikams, sergantiems gydymui atsparia epilepsija.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių darbų paieška atlikta kompiuterinėje bibliografinėje mokslinių tyrimų bazėse PubMed, Wiley Online Library, ScienceDirect. Paieška atlikta naudojant raktinius žodžius ir jų kombinacijas: ketogenic diet, children epilepsy, drug-resistant epilepsy, tolerability. Straipsnių atrankos kriterijai – laisvai prieinamos publikacijos anglų kalba. Buvo bandoma koncentruotis į paskutinių 5 metų publikacijas, tačiau literatūros šaltinių laikotarpis nebuvo ribojamas. Straipsnyje pateikiama 22 mokslinių tyrimų apibendrinta analizė ir apžvalga.

Įvadas

Epilepsija yra viena dažniausių neurologinių būklių, kuri paliečia 0,5 – 1% vaikų [1]. Ši liga gali sulėtinti smegenų vystymąsi bei sutrikdyti jų funkciją, todėl labai svarbu surasti efektyvų gydymą ankstyvoje vaikystėje [2].

1921 metais dr. Wilder pirmą kartą pasiūlė epilepsiją gydyti ketogenine dieta (KD), kuri daugiausiai sudaryta iš riebalų, pakankamo baltymų kiekio bei angliavandenių ribojimo [3]. Tais laikais vaistų nuo epilepsijos (VNE) pasirinkimas buvo ribotas, todėl gydymas dieta taikytas plačiai. Šiuo metu VNE rinkoje yra įvairių, tačiau trečdalis pacientų serga vaistams atsparia epilepsija [4], todėl vis dažniau kalbama

apie ketogeninės dietos naudą vaikų ir suaugusiųjų epilepsijai.

Yra daug įrodymų, kad ketogeninė dieta yra saugi, gali padėti sumažinti epilepsijos epizodų dažnį, gerina gyvenimo kokybę. Šios dietos pritaikymas yra platus, ja gali būti gydomi ne tik suaugusieji, vyresni vaikai, bet ir kūdikiai [5, 6]. Taip pat ji naudojama gydanti ne tik epilepsiją, bet ir kitus susirgimus, tokius kaip 2 tipo cukrinį diabetą, kardiovaskulines ligas, vėžį bei įvairius neurologinius sutrikimus [7].

Šiame straipsnyje aptarsime šiuo metu esančius įrodymus apie ketogeninės dietos efektyvumą gydant vaistams atsparią vaikų epilepsiją bei galimus veikimo mechanizmus.

Ar ketogeninė dieta veiksminga?

KD epilepsijai valdyti taikoma nuo XX a. pirmos pusės. Per pastaruosius kelis dešimtmečius intensyviai domimasi KD nauda ir galima žala vaikams, sergantiems gydymui atsparia epilepsija. 2020 m. atlikta metaanalizė, kurios tikslas - įvertinti KD veiksmingumą ir toleravimą vaikams ir paaugliams, sergantiems atsparia epilepsija. Buvo išanalizuoti septyni tyrimai, į kuriuos įtraukti 472 vaikai, sergantys atsparia epilepsija (≤ 18 metų). Pradinį teigiamą poveikį (traukulių dažnio sumažėjimas ≥ 50 proc.) pasiekė 35 – 56,1% KD grupės dalyvių, palyginti su 6 – 18,2 proc. kontrolinės grupės dalyviais. Ši metaanalizė nustatė reikšmingą KD efektyvumą, lyginant su kontroline grupe [8].

Tyrimo metu buvo įvertintas KD poveikis psichosocialiniams veiksniams. Stebint pacientus 4 mėnesius, nustatytas didesnis produktyvumas, sumažėjusi įtampa, nerimas,

priešiškumas, pagerėjusios kognityvinės funkcijos vaikams, kuriems taikyta KD [8]. Be to, Sharma ir kt. pranešė apie budrumo, elgesio, socialinės sąveikos ir miego pagerėjimą [9]. Vertinant gyvenimo kokybę, buvo nustatytas tik minimalus skirtumas tarp KD paremtos mitybos ir įprastos tyrimo dalyvių mitybos [10]. Metaanalizėje buvo įvertintas KD poveikis traukulių sunkumui. Trijuose iš septynių tyrimų traukuliai, taikant KD, nepalengvėjo. Dviejuose iš trijų tyrimų nustatytas statistiškai reikšmingas traukulių sunkumo sumažėjimas [8]. El-Rashidy ir kt. pranešė apie vidutinį traukulių sunkumo sumažėjimą 35,89% (KD), palyginti su 1,79% (normali dieta) po 6 mėnesių stebėjimo [11]. Lambrechts ir kt. taip pat nustatė vidutinį priepuolių sunkumo sumažėjimą 65,2% (KD), palyginti su 36,8% (normali dieta) 4 mėnesių stebėjimo metu [12].

Ketogeninės dietos sąlygotos nepageidaujamos reakcijos

Vertinant KD saugumą ir toleravimą vaikams, sergantiems vaistams atsparia epilepsija, išanalizuota 2017 metais atlikta metaanalizė. Tyrimo duomenimis, nustatyta daugiau nei 40 nepageidaujamo poveikio (NP) tipų. Dažniausiai pasireiškė virškinimo trakto sutrikimai (40,6%) – vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas, alkis, pilvo skausmas, gastroesofaginio reflukso liga [8, 13]. Retesnės NP buvo hiperlipidemija (12,8%), hiperurikemija (4,4%), letargija (4,1%), infekcinės ligos (3,8%) ir hipoproteinemija (3,8%). Sunkios NP, tokios kaip kvėpavimo nepakankamumas, trombocitopeninė purpura ir pankreatitas, pasireiškė ne daugiau kaip 0,5% vaikų [13]. Nors tyrimų metu nebuvo nustatyta su KD susijusių mirčių, tačiau nemažai pacientų,

besilaikančių dietos, turi sunkią negalią ir yra labiau pažeidžiami - jautrūs infekcijoms, aspiracijai ir organų disfunkcijai [14].

Analizuojant NP, buvo įvertintas KD poveikis vaikų augimui. Dviejų tyrimų rezultatai parodė teigiamą arba iš dalies teigiamą KD įtaką augimui [11], tačiau šešiuose tyrimuose nustatyta, kad dieta turėjo neigiamą arba iš dalies neigiamą poveikį [15]. Daugumos tyrimų, rodančių neigiamą poveikį, stebėjimo laikotarpis buvo > 12 mėnesių. Priešingai, keturių tyrimų, kuriuose nenustatyta neigiamo poveikio augimui, stebėjimo laikotarpiai buvo 4 arba 6 mėnesiai. Todėl manoma, kad KD įtaka augimui pasireiškia po ilgesnio dietos taikymo laikotarpio. Taigi vaikų, vartojančių ilgalaikę KD terapiją, augimo būklė turėtų būti reguliariai stebima [13].

KD nutraukimo priežastys yra individualios [5]. Nustatyta, kad beveik pusė vaikų nutraukė dietą dėl nepakankamo veiksmingumo, apie 11% pacientų ar jų globėjų, dieta buvo per daug ribojanti. Iš viso apie 54,8% pacientų KD nutraukė dėl bet kurios iš šių dviejų priežasčių. Šalutinis poveikis nebuvo pagrindinė KD nutraukimo priežastis [13]. Apytiksliai 80% vaikų, sergančių atsparia epilepsija, nenustatyti traukulių pasikartojimai sustabdžius KD vartojimą [5].

Ketogeninės dietos taikymas įvairiose šalyse

Daugumai vaikų, kuriems išsivysto epilepsija, būklė pagerėja pritaikius tinkamą farmakologinį gydymą, tačiau maždaug 20 – 30% liga yra atspari medikamentiniam gydymui [16]. Šiai populiacijai KD gali būti labai efektyvi ir turėtų būti pradėta ligos pradžioje [17]. 2008 m. Amerikoje atliktas tyrimas, stebint vaikus, sergančius gydymui atsparia epilepsija, parodė, kad tik 36% apklaustųjų KD taiko po

nesėkmingo gydymo įvairiais vaistais nuo epilepsijos. Iš likusiųjų 16% niekada netaikė KD, 24% – retai, 24% – KD buvo tik kaip paskutinė priemonė [18]. Australijoje KD epilepsija sergančių vaikų gydymui pirmą kartą buvo taikyta 1960–ųjų pabaigoje. Dabar KD siūloma kaip gydymo būdas visose pagrindinėse Australijos vaikų ligoninėse, tačiau riboti dietiniai išteklių sąlygoja mažą dietos taikymą ir paprastai skiriama tik vaikams, sergantiems sunkiai gydoma epilepsija, kuriems nėra galimybės paskirti chirurginį gydymą.

Europos šalys gana intensyviai taiko KD gydymui atspariais vaikų epilepsijos atvejais ir šiuo atžvilgiu yra vienas pirmaujančių regionų pasaulyje [19].

Ketogeninės dietos veikimo mechanizmas

Kodėl ketoninė dieta gali padėti sergant epilepsija, nėra tiksliai žinoma, tačiau yra kelios teorijos.

Pirmoji teorija pagrįsta organizmo ketoze. Manoma, kad ketonai veikia stabilizuodami neuronų membranas, todėl padidėja traukulių sužadavimo slenkstis [5,16]. Atliktame tyrime, 20 vaikų su epilepsija šešis mėnesius maitinosi modifikuota Atkinso dieta. 65% tyrimųjų, ligos epizodų kiekis sumažėjo > 50%, o 35% vaikų epizodai suretėjo > 90%, iš jų, keturiems visiškai išnyko. Visi vaikai per keturias gydymo dienas pasiekė vidutinę ketozę. Pastebėta, kad didelė ketozė turėjo įtakos geresniems rezultatams tik pirmą gydymo mėnesį ($p = 0,04$), o vėliau reikšmės neturėjo. Taip pat, tik 29% tyrimųjų pavyko išlaikyti pastovią ketozę. Iš 10–ties pacientų, kuriems ketozė neišliko, tik dviem epilepsijos epizodai pablogėjo [20].

Taip pat, smegenims gaunant energijos iš gliukozės, ji generuojama labai greitai, todėl

sudaromos sąlygos epilepsijos priepuoliui įvykti. Esant ketozei, energija, reikalinga priepuoliams, gaminama lėčiau, todėl jos nepakanka greitiems ir dažniems neuronų iškrovos epizodams – jie suretėja. Šis mechanizmas buvo pavaizduotas pelėms paskyrus glikolizės inhibitoriaus 2–deoksi–d–gliukozės ir nustačius jo antiepilepsinį poveikį [21].

Kita teorija teigia, kad KD gali turėti įtakos žarnyno mikroflorai ir taip veikti epilepsijos simptomus. Atliktuose tyrimuose pastebėta, kad maitinantis šia dieta, sumažėja bakterijų įvairovė. Aiškiai sumažėja Firmicutes ir Acinetobacter spp. bei padaugėja Bacteroidetes bakterijų [4]. Taip pat padaugėja Akkermansia muciniphila ir Parabacteroides spp. bakterijų. Šis mikrofloros pokytis mažina gama–glutamilo aminorūgšties kiekį kraujyje ir taip padidina GAMA/glutamato kiekį smegenyse. Manoma, kad tai retina epilepsijos priepuolių dažnį [2,22].

Visi šie mechanizmai veikdami kartu sukuria antiepilepsinį poveikį. Pastebėta, kad KD turi ir priešūždegiminį veikimą, todėl tikėtina, kad jis taip pat padeda valdyti ne tik epilepsijos epizodus, bet ir kitų ligų simptomus [5]. Tačiau reikia atlikti daugiau tyrimų, norint išsiaiškinti tikslų ketogeninės dietos veikimo mechanizmą.

Apibendrinimas ir išvados

KD yra efektyvi ir saugi gydant vaikus, sergančius vaistams atsparia epilepsija. Ji turi teigiamą poveikį ne tik priepuolių kontrolei, tačiau taip pat sąlygoja psichosocialinių ir neurokognityvinių funkcijų gerėjimą. KD yra gerai toleruojamas gydymo būdas vaikams, šalutiniai reiškiniai yra lengvi ir kontroliuojami. Dažniausi nustatyti NP buvo virškinimo trakto sutrikimai, tačiau neigiamo poveikio galima išvengti šiek tiek pakoregavus gydymą.

Koks ketogeninės dietos veikimo mechanizmas, dar nėra pilnai aišku. Yra kelios

teorijos, pagrindžiančios KD poveikį vaikams, sergantiems vaistams atsparia epilepsija ir manoma, kad teigiamus rezultatus lemia keli skirtingi mechanizmai. Vieni iš jų yra susiję su organizmo ketoze, sumažėjusiu energijos gavimu iš gliukozės, pasikeitusia žarnyno mikroflora bei priešūždediminiu dietos poveikiu.

Literatūra

1. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Soraas CL, Berntsen A, Magnus P, Lossius MI, Stoltenberg C, Chin R, Surén P. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;139(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557750/>
2. Fan Y, Wang H, Liu X, Zhang J, Liu G. Crosstalk between the Ketogenic Diet and Epilepsy: From the Perspective of Gut Microbiota. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:1-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281229/>
3. Höhn S, Dozières-Puyravel B, Auvin S. History of dietary treatment from Wilder's hypothesis to the first open studies in the 1920s. 2019;101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677579/>
4. Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, Yu L, Zhang L, Wang Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*. 2018;145:163–168. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007242/>
5. Goswami JN, Sharma S. Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3273–3285. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883945/>
6. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, Thompson L, Marchió M, Dudzińska M, Dressler A, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798-809. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470655/>
7. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(8):789–796. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801097/>
8. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, Majoie M. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(6):1099-1109. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00381-020-04578-7>
9. Sharma S, Goel S, Jain P, Agarwala A, Aneja S. Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res*. 2016;127:152-159. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121116301632?via%3Dihub>
10. Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MHJM, Evers SMAA. Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;132:91-99. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121116302078?via%3Dihub>
11. El-Rashidy OF, Nassar MF, Abdel-Hamid IA, Shatla RH, Abdel-Hamid MH, Gabr SS, Mohamed SG, El-Sayed WS, Shaaban SY. Modified Atkins diet vs classic ketogenic

- formula in intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013;128(6):402-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ane.12137>
12. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(2):231-239. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ane.12592>
 13. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, Wan CM. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr.* 2017;13(6):528-536. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12519-017-0053-2>
 14. 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. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/108/4/898.long>
 15. Groleau V, Schall JI, Stallings VA, Bergqvist CA. Long-term impact of the ketogenic diet on growth and resting energy expenditure in children with intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56:898-904. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dmcn.12462>
 16. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain.* 2006;129(3):617-24. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/129/3/617/390833>
 17. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(2):158-67. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/W8MN21447Q428633/type/journal-article>
 18. Mastriani KS, Williams VC, Hulsey TC, Wheless JW, Maria BL. Evidence-based versus reported epilepsy management practices. *J Child Neurol.* 2008;23(5):507-14. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/083073807309785?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=crpub%20%20pubmed
 19. Kossoff EH, Caraballo RH, du Toit T, Kim HD, MacKay MT, Nathan JK, Philip SG. Dietary therapies: a worldwide phenomenon. *Epilepsy Res.* 2012;100(3):205-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121111002129?via%3Dihub>
 20. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47:421-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16499770/>
 21. Garriga-Canut M, Schoenike B, Qazi R, Bergendahl K, Daley TJ, Pfender RM, Morrison JF, Ockuly J, Stafstrom C, Sutula T, et al. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nat Neurosci.* 2006;9(11):1382-7. Available from: <https://www.nature.com/articles/nn1791>
 22. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic diet and epilepsy: what we know

so far. Front Neurosci. 2019;13(5):1–8.

Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6361831/>