

Uloga ketogene dijete u liječenju metaboličkih bolesti

Naranda, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:375697>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Kristina Naranda

Uloga ketogene dijeta u liječenju metaboličkih bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Kristina Naranda

Uloga ketogene dijeta u liječenju metaboličkih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada i sporta Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Jasne Pucarín – Cvetković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

POPIS KRATICA

AMP - adenzin monofosfat

ATP - adenzin trifosfat

CoA - koenzim A

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

EEG - elektroencefalografija

EKG - elektrokardiogram

GLUT 1 - poremećaj transporta glukoze tip 1

MCT - srednje lančani trigliceridi (*eng. medium chain triglycerides*)

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. KETOGENA DIJETA..... | 3 |
| 2.1. Povijest i opće karakteristike ketogene dijete..... | 3 |
| 2.2. Prehrambena piramida ketogene dijete..... | 5 |
| 2.3. Biokemija ketogene dijete | 6 |
| 2.4. Oblici ketogene dijete..... | 7 |
| 2.4.1. Klasična ketogena dijeta..... | 7 |
| 2.4.2. Dijeta srednjelančanih triglicerida | 8 |
| 2.4.3. Modificirana atkinsonova dijeta..... | 9 |
| 2.4.4. Dijeta niskog glikemijskog indeksa | 10 |
| 2.5. Pozitivni učinci, nedostaci i kontraindikacije ketogene dijete..... | 10 |
| 3. ULOGA KETOGENE DIJETE U LIJEČENJU NASLJEDNIH METABOLIČKIH BOLESTI..... | 12 |
| 3.1. Poremećaji metabolizma ugljikohidrata | 13 |
| 3.1.1. Poremećaj transporta glukoze..... | 13 |
| 3.1.2. Poremećaj pohrane glikogena..... | 15 |
| 3.1.3. Poremećaji metabolizma piruvata..... | 17 |
| 3.1.3.1. Manjak piruvat dehidrogenaze | 18 |
| 4. ZAKLJUČAK | 20 |
| 5. ZAHVALE..... | 21 |
| 6. LITERATURA..... | 22 |
| 7. ŽIVOTOPIS..... | 26 |

SAŽETAK

Uloga ketogene dijeta u liječenju metaboličkih bolesti

Kristina Naranda

Ketogena dijeta je oblik prehrane u koja se temelji na unosu adekvatnih masti u odnosu na omjere prema ugljikohidratima i proteinima. Poznata su važna istraživanja koja ukazuju na korisna djelovanja ketogenog režima prehrane na neke bolesti iz područja neurologije i kardiologije te bolesti metabolizama i endokrinologije. Ketogena dijeta metoda je izbora za liječenje metaboličkih poremećaja ponajprije iz skupine poremećaja metabolizma ugljikohidrata kao što su poremećaj transporta glukoze i manjak piruvat dehidrogenaze, ali i drugih nasljednih metaboličkih bolesti kojima su uzrok razne mutacije gena kao što je *PRKAG2* mutacija. Kod takvih poremećaja ketogenom se dijetom osigurava prehranjivanje organizma u prvom redu mastima jer je ugljikohidratima ono onemogućeno. Uloga promjene režima prehrane odražava se na zdravstveno stanje kroz prevenciju bolesti, a može biti i od značajne koristi pri dovođenju pojedinih bolesti u stanje remisije.

Ključne riječi: ketogena dijeta, nasljedne metaboličke bolesti, poremećaji metabolizma ugljikohidrata

SUMMARY

The role of the ketogenic diet in the treatment of metabolic diseases

Kristina Naranda

Ketogenic diet is a form of nutrition in which the basis is the intake of adequate fats in relation to the ratio of carbohydrates and proteins. There are important studies that indicate the beneficial effects of the ketogenic diet on some diseases in the fields of neurology and cardiology, as well as metabolic and endocrinological diseases. The ketogenic diet is the method of choice for the treatment of metabolic disorders, primarily from the group of carbohydrate metabolism disorders such as glucose transport disorder and pyruvate dehydrogenase deficiency, but also other hereditary metabolic diseases caused by various gene mutations such as the PRKAG2 mutation. In the case of such disorders, the ketogenic diet ensures that the organism is fed primarily with fats, because carbohydrates make it impossible. The role of changing the diet is reflected in the state of health through the prevention of diseases, and it can also be of significant benefit in bringing certain diseases into remission.

Key words: ketogenic diet, hereditary metabolic diseases, carbohydrate metabolism disorders

1. UVOD

Za obavljanje svakodnevnih aktivnosti, preživljavanje te održavanje homeostaze svakom ljudskom organizmu potrebni su nutrijenti koji se dobivaju putem hrane.

Hrana sadrži nutrijente koji imaju metaboličke učinke na ljudski organizam. Nutrijenti se dijele na esencijalne i neesencijalne te makronutrijente i mikronutrijente. Većinski udio prehrane su makronutrijenti, koji omogućuju energiju i esencijalne nutrijente neophodne za rast, održavanje funkcija i aktivnosti. Mikronutrijenti su neophodni u razmjerno malenim količinama i čine ih vitamini i minerali dok su makronutrijenti potrebni u puno većim količinama i oni su ugljikohidrati, masti, bjelančevine i voda (1).

Ključni izvor energije za sve stanice u ljudskom organizmu čine ugljikohidrati. Adekvatan unos ugljikohidrata nužan je za optimalan rad središnjeg žičanog sustava. Ugljikohidrati se dijele u tri skupine: monosaharidi ili jednostavni šećeri, oligosaharidi i polisaharidi. Temeljni monosaharid u krvi je glukoza čija koncentracija treba biti 3,5 – 5,5 mmol/l krvi kako bi se svim tkivima, a prije svega mozgu omogućila adekvatna količina energije. Fruktaza ili voćni šećer također se ubraja u monosaharide, a nalazi se u medu, raznom voću i voćnim proizvodima. Oligosaharidi su šećeri koji su napravljeni od dvije do deset jedinica monosaharida, a najistaknutiji su saharoza ili stolni šećer te laktoza ili mliječni šećer. Polisaharidi ili složeni ugljikohidrati sastavljeni su od mnoštva monosaharida, najpoznatiji su škrob i celuloza koji se svrstavaju u prehrambena vlakna (1).

Nakon ugljikohidrata, masti su drugi važan izvor energije i omogućavaju rast i razvoj te apsorpciju vitamina topljivih u mastima. Unos masti prehranom treba biti adekvatan kako bi se zadovoljile energetske potrebe, potrebe za esencijalnim masnim kiselinama te vitaminima topljivim u mastima. (2.) Prema preporukama mastima treba osigurati 25 - 30% ukupne dnevne energije (3).

Gradivnu, specifično fiziološku i energetska ulogu imaju bjelančevine. Bjelančevine su građene od dugačkih lanaca aminokiselina koje su povezane peptidnim vezama. One bjelančevine koje sadržavaju esencijalne aminokiseline s prehranbenog stajališta smatraju se punovrijednim i primjer takvih bjelančevine su one životinjskog podrijetla. Biljne

bjelančevine ne sadrže ili nemaju u dovoljnim količinama sve esencijalne aminokiseline. Iz tog razloga, u kombiniranoj se prehrani one međusobno nadopunjuju (2).

Uloga promjene režima prehrane odražava se na zdravstveno stanje kroz prevenciju bolesti, a mogla bi biti i od značajne koristi pri dovođenju pojedinih bolesti u stanje remisije (4). Ketogena dijeta je obrat uobičajene piramide prehrane koju podržavaju prehrambene smjernice, označava da se umjesto prehrane ugljikohidratima prehrana obogati mastima. Stanje ketoze kao krajnja točka ketogene dijeta postiže se ograničavanjem unosa ugljikohidrata, umjerenom potrošnjom proteina i povećanjem broja kalorija dobivenih iz masti (5). U novije vrijeme ketogena prehrana kao dijetoterapija atraktivna je tema znanstvenih istraživanja i stručnih rasprava (4).

2. KETOGENA DIJETA

2.1. Povijest i opće karakteristike ketogene dijete

Dijeta se odnosi na određeni, unaprijed definirani način života i prehrane. Ketogena dijeta podrazumijeva visok unos masti, a redukciju ugljikohidrata i proteina (4).

Masti su glavni makronutrijent ketogene dijete koja je definirana postotnim udjelom makronutrijenata kroz omjer masti nasuprot ostalih makronutrijenata. Ketogena dijeta je režim prehrane koji sadrži oko 80% masti, 15% proteina i 5% ugljikohidrata. Pod klasičnom ketogenom dijetom smatra se omjer masti 4:1 prema ugljikohidratima i bjelančevinama, mjereno u gramima. Navedeni omjer podrazumijeva se kao zlatni standard ketogene dijete, a omjeri se mogu korigirati i prilagođavati željenom učinku. Mnogobrojni dijeta-terapijski oblici ketogene prehrane izrađeni su na temelju klasične ketogene dijete gdje je omjer masti u odnosu na ostale makronutrijente u rasponu od 4:1 do 2:1. U korigiranoj ketogenoj dijeti viši omjer masti je učinkovitiji za terapijski učinak dok se niži omjer masti bolje tolerira (6). Učestalost i ozbiljnost štetnih učinaka različitih oblika ketogene dijete povećava se s restriktivnošću prehrane (7).

Ketogena dijeta je oblik prehrane koji dovodi ljudski organizam u stanje ketoze. Ketoza je promjena metabolizma tvari u ljudskom organizmu koja je uzrokovana produženim razdobljem gladovanja ili načinom prehrane s ograničenim unosom ugljikohidrata. U stanju ketoze osnovni izvor energije za ljudski organizam su masti koje su dobivene putem prehrane ili su uzete iz rezerva samog organizma. Ketoza označava stanje povišenih razina ketonskih tijela, odnosno koncentraciju ketonskih tijela višu od 0,5 mmol/l krvi. U stanju fiziološke ketoze vrijednost ketonskih tijela u krvi neznatno utječe na pH krvi i doseže maksimalne vrijednosti od 7 do 8 mmol/l krvi. Zdrav ljudski organizam proizvodi dostatne vrijednosti inzulina koje onemogućuju nakupljanje i pretjeranu koncentraciju ketonskih tijela u krvi. Ukoliko se u ljudskom organizmu koncentracija ketonskih tijela u krvi poveća iznad 10 mmol/l krvi te dovede do smanjenja pH krvi, ljudski organizam se nalazi u stanju ketoacidoze. Ketoacidoza je patološko po život opasno stanje, no potrebno ju je razlikovati od ketogeneze kao potpuno normalnog fiziološkog mehanizama uzrokovanog fiziološkom ketozom (8). Ketogena dijeta je nisko-glikemijska dijeta zbog ograničenog unosa ugljikohidrata što uzrokuje stalne niže vrijednosti inzulina i glukoze u krvi. Vrijednosti

glukoze u krvi uglavnom su niže, ali ostaju unutar referentnog intervala. Stanice ljudskog organizma kojima je pretežno potrebna glukoza za njihovo djelovanje zadovoljavaju svoje metaboličke potrebe putem procesa glukoneogeneze (9).

Ketogena dijeta razvijena je u Mayo klinici kao terapijski tretman za kontrolu refraktorne epilepsije kod djece početkom dvadesetih godina prošlog stoljeća, u vrijeme kada je količina dostupnih i efikasnih antiepileptika bila ograničena. Još u Bibliji opisana je moguća dobrobit posta kod epilepsije dok se u modernoj medicinskoj literaturi sličan dijetalni prehrambeni pristup prvi put spominje u radovima Guelpa i Mariea iz 1911. godine (10). U narednih nekoliko desetljeća odvijala su se mnoga istraživanja o utjecaju i efikasnosti ketogene dijetete, a otkriće fenitoina 1938. godine rezultiralo je istraživanjem novih antiepileptika te je u usporedbi s njima ketogena dijeta ocijenjena kao zahtjevna, slabo podnošljiva i skupa te je njezina primjena od strane stručnjaka ocijenjena kao neopravdana (11).

Primjena ketogene dijetete pri liječenju epilepsije kod djece nastavljena je u bolnici Johns Hopkins te je dala podjednako dobre rezultate kakvi su opisani u prethodnim desetljećima. Ponovnoj aktivaciji ketogene dijetete tijekom 20. i početkom 21. stoljeća doprinio je holivudski producent Jim Abrahams, čiji je sin Charlie imao dijagnozu farmakorezistentne epilepsije. Kako primjena mnogih antiepileptika i različitih terapijskih tretmana nije zaustavila napade, Abrahams je sina odveo u bolnicu Johns Hopkins gdje su napadi kod djeteta u potpunosti zaustavljeni ubrzo nakon uvođenja ketogene dijetete. Nakon ovakvog uspjeha izuzetna popularnost, koja je rezultat medijske promocije, rezultirala je velikim interesom roditelja za ovakav oblik liječenja (12).

Posljednjih godina ketogena dijeta praćena je znatnim interesom i popularnošću sa svrhom redukcije tjelesne težine. Ketogena dijeta danas je ponovo veoma aktualno područje istraživanja, kao terapijski tretman u mnogim, ne samo neurološkim već i metaboličkim stanjima i oboljenjima kod različitih dobnih skupina (13).

Pokazalo se da je ketogena dijeta sigurna i učinkovita za dojenčad od šest tjedana s nekim dokazima koji upućuju na to da bi djeca mlađa od dvije godine mogla biti idealna dobnja populacija za početak primjene klasične ketogene dijetete (7).

2.2. Prehrambena piramida ketogene dijete

Ketogena dijeta je prikazana kroz piramidu prehrane ketogene dijete gdje su prikazane namirnice koje je dopušteno konzumirati i u kojoj količini tijekom provođenja dijete. Na dnu piramide nalaze se namirnice bogate mastima koje je potrebno konzumirati u najvećoj mjeri i one se koriste kao glavni izvor energije, a obuhvaćaju masno meso, iznutrice, jaja, masti i ulja. Iz skupine povrća prednost ima tamnozeleno lisnato povrće, te povrće s niskim udjelom ugljikohidrata bogato vlaknima. Slijede namirnice koje obuhvaćaju punomasno mlijeko i mliječne proizvode. Na vrhu piramide ketogene prehrane nalaze se orašasti plodovi i bobičasto voće koje je potrebno konzumirati u najmanjoj količini, ali su potrebni organizmu prilikom provođenja dijete. U piramidi ketogene prehrane potpuno su izostavljeni složeni ugljikohidrati, a i sami ugljikohidrati su ograničeni najmanjim omjerom naprema mastima. Nadalje, isključene su rafinirane žitarice i cjelovite žitarice te škrobno, korjenasto i gomoljasto povrće, te je ograničen unos mahunarki i većine vrsta voća. Tijekom provođenja ketogene dijete potrebno je konzumirati dovoljne količine tekućine, prvenstveno vode. Voćni sokovi, zaslađena, gazirana i alkoholna pića te pekarski proizvodi i drugi oblici brze prehrane, sve slastice i sva prerađena hrana s dodanim šećerom su zabranjeni. Ne preporučuje se unos namirnica sa smanjenim udjelom masti i mesnih prerađevina.

Svrha ketogene dijete je dovođenje organizma u stanje ketoze. Početni način za postizanje stanja ketoze je post. Post podrazumijeva apsolutni prestanak konzumacije kalorija kroz duži vremenski period, a najjednostavniji i najučinkovitiji način je kratkotrajni post koji za prosječnu osobu iznosi 48 sati. Post će dovesti do stanja ketoze, a potom će provođenje ketogene dijete osigurati održavanje stanja ketoze. U tom periodu potrebno je unijeti veću količinu vode u organizam kako bi se izbjegla dehidracija, a čaj i crna kava pomažu u održavanju koncentracije i učinkovitosti. Za razliku od odraslih, djeca brže prelaze u stanje ketoze i ne moraju započeti dijetu s postom (4).

Ketogena dijeta podrazumijeva visok udio kvalitetnih masti, umjeren udio proteina, a niski udio ugljikohidrata. Ketogene dijete se potrebno pridržavati 2 – 3 tjedna kako bi se osiguralo stanje ketoze. Pri održavanju ketogenog režima prehrane fokus je na prirodnoj, cjelovitoj i organskoj hrani, a eliminira se procesuirana hrana (4).

Od suplemenata prilikom provođenja ketogene dijete mogu se uvesti mliječni pripravci bazirani na mastima jer povećavaju ketogeni omjer te se postiže učinak veće vjerojatnosti

djelovanja dijete. Postoje gotovi pripravci na tržištu dostupni u dva oblika. Tekući pripravak ima omjer 4:1 i nutritivno je zadovoljavajući za djecu stariju od godine dana te je slobodan od transmasnih kiselina, sadrži vlakna i samo 15% zasićenih masnih kiselina. Praškasti pripravak je dostupan s omjerima 4:1 i 3:1. Od ostalih dodataka dijete, mogu se primijeniti i ulja srednjelančanih triglicerida (*eng. medium chain triglyceride*, MCT). MCT ulje se može koristiti za vrijeme provođenja ketogene dijete s obzirom da uzrokuje veću ketozu, stoga dopušta i nešto veći unos bjelančevina i ugljikohidrata. MCT ulja se mogu unositi i putem prehrane (kokosovo ulje ili ulje palminih koštica), a postoji i kao gotov pripravak na tržištu (14).

2.3. Biokemija ketogene dijete

U fiziološkim uvjetima funkcioniranja organizam kao izvor energije koristi ugljikohidrate koji se razgrađuju u glukozu. Rezerve glukoze održavaju se od 24 do 36 sati, a nakon što se jednom iskoriste organizam poseže za uskladištenim mastima. Nakon što se iscrpe rezerve masti organizam se počinje opskrbljivati energijom iz proteina skeletnih mišića. Ketogena dijeta stimulira metabolizam da nakon inicijalnog gladovanja, zbog manjka ugljikohidrata u prehrani, energiju dobiva sagorijevanjem masti koje su unesene u organizam prehranom što omogućuje na mastima baziran metabolizam kroz duži period (14). Ketogeneza i ketoliza su procesi kojima se održava promijenjeni metabolički put proizvodnje i upotrebe energije baziranog na mastima (15).

Ketogeneza je mehanizam stvaranja ketonskih tijela iz acetil- koenzima A (CoA) nastalog beta-oksidacijom masnih kiselina i provodi se u mitohondrijima hepatocita te u epitelu bubrega. Prva faza je kondenzacija dvije molekule acetil- CoA kojom nastaje acetoacetyl-CoA. Druga faza je adicija treće molekule acetil-CoA te kao produkt nastaje 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA. Zatim se odvija liza te posljedično nastaje prvo ketonsko tijelo, acetoacetat. Acetoacetat je prekursor za sintezu preostala dva ketonska tijela. Ketonska tijela postižu koncentraciju u krvi i dolaze do ciljnih tkiva u kojima se ketolizom prevode u acetyl-CoA. Acetyl- CoA uvodi ciklus limunske kiseline i oksidativnu fosforilaciju sa svrhom sinteze ATP- a odnosno proizvodnje energije (14).

2.4. Oblici ketogene dijete

Ketogena dijeta zadržala je prvobitni oblik uz manje preinake u prehrani koji pojednostavljaju pridržavanje dijete. To je jedan od razloga zbog čega je došlo do razvoja raznih oblika ketogene dijete (14). Najaktualnija su četiri oblika ketogene dijete, a to su klasična ketogena dijeta i dijeta srednjelančanih triglicerida te modificirana Atkinsonova dijeta i dijeta niskog glikemijskog indeksa (16).

2.4.1. Klasična ketogena dijeta

Klasična ketogena dijeta određuje se omjerom između masti i ugljikohidrata uz proteine. Najčešći oblik dijete je 3:1 ili 4:1 dok 90 % energije dolazi iz masti, a 10% iz ugljikohidrata i proteina. Kalorijski unos je obično ograničen na 80 - 90% dnevnog preporučenog unosa za dob. Ograničenje unosa tekućine na 90% nije bazirano na znanstvenim dokazima već povijesnoj primjeni dijete (17,18).

Klasična ketogena dijeta koristi se kao zadnja metoda izbora za liječenje farmakorezistente epilepsije. Prema preporukama ketogena dijeta uvodi se djetetu nakon neuspješnog liječenja s minimalno dva ili više antiepileptika (17).

Ketogena dijeta metoda je izbora i za liječenje metaboličkih poremećaja iz skupine poremećaja metabolizma glukoze i metabolizma piruvata, a to su poremećaj transporta glukoze (GLUT1) i manjak piruvat dehidrogenaze. Za oba poremećaja ova prehrana osigurava ketone koji izbjegavaju metabolički defekt i služe kao alternativni izvor energije za mozak. Također, ketogena dijeta može biti dobra opcija kod liječenja infatilnog spazma (17,18).

Klasična ketogena dijeta kontraindicirana je kod kardiomiopatije, hipotonije, mioglobinurije i nepodnošenja napora. Prije uvođenja dijete potrebno je obaviti pretrage na poremećaj transporta i oksidacije masnih kiselina (17,18).

2.4.2. Dijeta srednjelančanih triglicerida

Dijeta srednjelančanih triglicerida nastala je 1970. godine sa svrhom da se uvede više ugljikohidrata u dijetu bez utjecaja na stanje ketoze (19). Ovakva korigirana ketogena dijeta s većim udjelom ugljikohidrata i proteina mnogo je podnošljivija za konzumaciju. Trigliceridi srednjih lanaca proizvode više ketona po kilokaloriji energije nego dugolančani trigliceridi koji se koriste u klasičnoj ketogenoj dijeti te je zahvaljujući tome potreban manji unos masti za stvaranje ketoze u usporedbi s klasičnom ketogenom dijetom jer se srednjelančani trigliceridi brže metaboliziraju (17). Shodno tome dijeta srednjelančanih triglicerida ima povećani ketogeni potencijal koji omogućuje uključivanje više bjelančevina i ugljikohidrata u prehranu (20).

Dijeta srednjelančanih triglicerida sastoji se od 60% dnevnog unosa kalorija iz triglicerida srednjih lanaca, no ta količina može prouzročiti gastrointestinalne smetnje pa se upotrebljava i korigirana varijanta dijetete u kojoj je 30% dugolančanih triglicerida i 30% srednjelančanih triglicerida (20,21). Pri pojavi nuspojava u vidu povraćanja, udio srednjelančanih triglicerida se smanjuje za 10% sve dok se ne postigne tolerancija na dijetu (19).

Prednost dijetete srednjelančanih triglicerida je mogućnost povećanog korištenja ugljikohidrata za razliku od klasične ketogene dijetete te se na taj način postiže bolji okus i lakša probavljivost hrane. U usporedbi s klasičnom ketogenom dijetom, dijeta srednjelančanih triglicerida omogućuje unos većih količina povrća i voća te općenito omogućava unos hrane u većim količinama, bolji rast kod djece i smanjuje potrebu za suplementima u prehrani (19).

Prilikom održavanja dijetete srednjelančanih triglicerida potrebno je uključiti ulje sa srednjelančanim trigliceridima u svaki obrok (poput kokosovog ulja). Bolja tolerancija takvih ulja postiže se raspodjelom kroz više manjih obroka dnevno, prema preporukama u tri glavna veća obroka i tri manja međuobroka (21).

U odnosu na klasičnu ketogenu dijetu pri dijeti srednjelančanih triglicerida nuspojave su rjeđe, ako se i pojave uključuju bubrežne kamence, hipoglikemiju, ketoacidozu, konstipaciju i osteopeniju. Nakon provođenja dijetete postiže se i povoljan utjecaj na razinu lipida u krvi kao i niža vrijednost ukupnih kolesterola u krvi (19).

Nedostaci dijetete srednjelančanih triglicerida su skupoća ulja sa srednjelančanim trigliceridima, mogućnosti zatajenja jetre ukoliko se usporedno koriste određeni lijekovi te

nije pogodna za teža i hitnija stanja zbog potrebnog duljeg vremena za postizanje terapijskog učinka (19).

2.4.3. Modificirana Atkinsonova dijeta

Atkinsonova dijeta prvenstveno se koristila za gubitak tjelesne mase, a od 2000. godine modificirana Atkinsonova dijeta koristi se terapijski, kao tretman za liječenje epilepsije (21,22). Modificirana Atkinsonova dijeta razlikuje se po tome jer se uvodna faza Atkinsonove dijeta provodi na neodređeni vremenski period, te uključuje omjer masti naprema ugljikohidratima i proteinima 1:1. Poticanjem unosa masti za vrijeme provođenja modificirane Atkinsonove dijeta pokušava se postići kontrola epileptičnih napadaja (22).

Modificirana Atkinsonova dijeta, isto kao klasična ketogena dijeta, sadrži visok udio masti te niski udio ugljikohidrata. Početni omjer prehrane je 1 - 1,5:1 za masti naprema proteinima i ugljikohidratima i taj omjer nije strogo zadan (21). Modificirana Atkinsonova dijeta se sastoji od oko 65% masti, 25% proteina i 10% ugljikohidrata (23).

Modificirana Atkinsonova dijeta je fleksibilnija i prilagodljivija s obzirom da tolerira unos raznolikog broja namirnica (21). Provođenje dijeta počinje bez hospitalizacije i bez uvodnog posta te je omogućen neograničen unos masti i proteina i ne postoji ograničenje unosa tekućine (22). Metoda izbora je za one koji ne toleriraju restriktivniju i/ili klasičnu ketogenu dijetu (23). Uzimajući u obzir da modificirana Atkinsonova dijeta ne uvjetuje precizno određivanje količine hrane dobar je odabir za tretman bez nadzora nutricionista i/ili dijetetičara (22).

Općenito, modificirana Atkinsonova dijeta je podnošljivija za konzumaciju i rjeđe se pojavljuju komplikacije i nuspojave u usporedbi s klasičnom ketogenom dijetom. U raznim studijama modificirane Atkinsonove dijeta primijećeno je dva puta manje uvećanje ukupnih kolesterola u krvi tijekom primjene dijeta te su HDL, LDL i trigliceridi ostali u referentnim vrijednostima u odnosu na vrijednosti kod klasične ketogene dijeta. Najčešće nuspojave modificirane Atkinsonove dijeta su, kao i kod ostalih oblika ketogene prehrane, gastrointestinalne smetnje koje se većinom izraze s početkom dijeta te se s vremenom smanjuju do potpunog prestanka smetnji (22).

2.4.4. Dijeta niskog glikemijskog indeksa

Dijeta niskog glikemijskog indeksa koristi se od 2005. godine te joj je osnovna odrednica da stabilne vrijednosti glukoze u krvi imaju ključnu ulogu u konceptu ketogene prehrane (21). Glikemijski indeks označava sposobnost hrane da održi razinu glukoze u krvi. Namirnice visokog glikemijskog indeksa brže dižu razinu inzulina i glukoze u krvi, dok namirnice niskog glikemijskog indeksa imaju sporiji učinak na porast razine inzulina i glukoze u krvi (24).

Dijeta niskog glikemijskog indeksa limitira unos ugljikohidrata s namirnicama niskog glikemijskog indeksa te na taj način onemogućuje varijacije u vrijednostima glukoze u krvi odnosno, održava stalnu vrijednost inzulina i glukoze u krvi (24).

Prosječan dnevni unos ugljikohidrata pri korištenju dijete niskog glikemijskog indeksa je 40-60 grama na dan s time da su namirnice niskog glikemijskog indeksa (<50). Za provođenje dijete niskog glikemijskog indeksa nije potrebna prethodna hospitalizacija i inicijalni post te nema ograničenja po pitanju unosa tekućine (24). Dijeta niskog glikemijskog indeksa je izrazito liberalan i tolerantan oblik ketogene prehrane zbog raznolikog odabira hrane prema ukusu i najmanje restrikcija koje uključuje kao tretman za liječenje epilepsije (25). Istraživanja provedena s ciljem utvrđivanja učinkovitosti dijete niskog glikemijskog indeksa na farmakorezistentnu epilepsiju zaključuju da je dijeta djelotvorna te da se postiže bolje stanje za više od 50%. Usprkos tome, i dalje nema dovoljno istraživanja usporedbe učinkovitosti klasične ketogene dijete i dugih oblika ketogene dijete naspram dijete niskog glikemijskog indeksa (21).

2.5. Pozitivni učinci, nedostaci i kontraindikacije ketogene dijete

Ketogena dijeta je pristup prehrani karakteriziran visokim unosom masnoća i niskim unosom ugljikohidrata. Značajno smanjujući potrošnju ugljikohidrata i povećavajući unos masti i proteina, ova dijeta izaziva metaboličko stanje zvano ketoza, u kojem tijelo koristi masti kao primarni izvor goriva umjesto ugljikohidrata. Primarni cilj ketogene dijete je smanjenje ukupne tjelesne masnoće i poboljšanje metaboličkog zdravlja. (26)

Ketogena dijeta prvenstveno se sastoji od visokog unosa masti, umjerenog unosa proteina i niskog unosa ugljikohidrata. Raspodjela makronutrijenata obično se kreće od približno 55% do 60% masti, 30% do 35% proteina i 5% do 10% ugljikohidrata (27).

Provedba odgovarajućeg prilagođenog režima prehrane ketogenom dijetom ukazuje na potencijalne koristi kod određenih bolesti, uključujući metabolički sindrom i poremećaje, dijabetes tipa 2, inzulinsku rezistenciju, bolesti srca i hipertenziju, maligne bolesti (neuroblastom i glioblastom, akutna mijeloična leukemija), pretilost, sindroma policističnih jajnika, neurodegenerativnih bolesti (Alzheimerova i Parkinsonova bolest, demencija), epilepsije (27,28).

Pažljivo praćenje prilikom provedbe ketogene dijete uključuje procjenu napretka ovisno o željenim učincima kroz praćenje osnovne bolesti ili smanjenjem tjelesne težine. Suradnja s dijetetičarima i drugim zdravstvenim djelatnicima kako bi se pacijentima na ketogenoj dijeti pružila sveobuhvatna podrška i edukacija jer dugoročno pridržavanje ketogene dijete može biti izazovno, kao što je slučaj s bilo kojom promjenom načina života (27).

Ketogena dijeta može izazvati neke uobičajene i općenito blage kratkoročne nuspojave. Ovi simptomi mogu uključivati mučninu, povraćanje, glavobolju, umor, vrtoglavicu, nesanicu, smanjenu toleranciju na fizičku aktivnost i opstipacija. Ovi simptomi nestaju za nekoliko dana do tjedana. Osiguravanje odgovarajućeg unosa tekućine i elektrolita može pomoći u suzbijanju nekih od ovih simptoma (27). Dugoročni štetni učinci uključuju steatozu jetre, hiperlipidemiju, hipoproteinemiju, hipocitaturiju, hiperkalciuriju, bubrežne kamence, osteoporozu, bolesti srca, gubitak mišića, kognitivni pad i nedostatak vitamina i minerala te mogućnost razvoja hipoglikemije (27,28).

Ketogena dijeta je kontraindicirana kod osoba s pankreatitisom, zatajenjem jetre, poremećajima metabolizma masti, primarnim nedostatkom karnitina, nedostatkom karnitin palmitoiltransferaze, nedostatkom karnitin translokaze, porfirijama ili nedostatkom piruvat kinaze. Osobe na ketogenoj dijeti mogu rijetko doživjeti lažno pozitivan test na alkohol u dahu zbog pretvorbe acetona u izopropanol jetrenom alkohol dehidrogenazom, što rezultira netočnim očitanjem. Osobama oboljelim od dijabetesa potrebno je prethodno korigirati terapiju inzulina ili oralnih hipoglikemika kako bi spriječili hipoglikemiju (27).

3. ULOGA KETOGENE DIJETE U LIJEČENJU NASLJEDNIH METABOLIČKIH BOLESTI

U današnje vrijeme sve su češća znanstvena istraživanja koja se bave utjecajem ketogene prehrane na liječenje nekih vrlo ozbiljnih bolesti iz područja neurologije, kardiologije, metabolizma i endokrinologije. Većina istraživanja je usmjerena na utjecaj ketogene dijetе pri liječenju epilepsije čiji su pozitivni učinci i potvrđeni (4,29). Ketogena dijeta utječe i na liječenje bolesti iz područja metabolizma, a te su bolesti nasljedne odnosno genetski uvjetovane i sve se više istraživanja usmjeruje ka tom području.

Nasljedne metaboličke bolesti spadaju u skupinu monogenetskih nasljednih bolesti. Što znači da su uzrokovane mutacijama jednog gena i nasljeđuju se većinom prema Mendelovim pravilima ili maternalnim nasljeđivanjem pa je stoga rizik od ponavljanja u obitelji visok. Bolesti kojima su uzrok promjene u radu metabolizma određuje patogeneza koja je objašnjena putem metaboličkih, odnosno biokemijskih poremećaja. Patogeneza metaboličkih bolesti je njihova glavna specifičnost koja uzrokuje mutaciju gena što nadalje rezultira promjenom strukture ili nedovoljnu sintezu genskog produkta, odnosno proteina što ga kodira mutirani gen. Uslijed neadekvatne funkcije navedenog proteina dolazi do pojave biokemijskih poremećaja koji u konačnici dovode do razvoja određene kliničke slike, odnosno do prepoznavanja nasljedne metaboličke bolesti. S obzirom da se nasljedne metaboličke bolesti nasljeđuju, važna je točna i prije svega pravovremena dijagnoza kako za bolesno dijete ili odraslu osobu tako i za čitavu užu obitelj, a u pojedinim slučajevima i širu obitelj. Sve nasljedne metaboličke bolesti skupa zahvaćaju barem 1% svih novorođenčadi (30).

Veći dio nasljednih metaboličkih bolesti je progresivnog i brzog tijeka pa neprepoznate mogu dovesti do teških posljedica, pa čak i do smrti, ako ih se pravovremeno dijagnosticira mogu se uspješno liječiti (30). Većina država provodi novorođenački probir na specifične nasljedne metaboličke bolesti radi lakšeg i bržeg otkrivanja bolesti (31). Liječenje je raznovrsno i vrlo različito od bolesti do bolesti, a svakako jedan od načina liječenja može se temeljiti i na promjeni režima prehrane (30).

Iako je većina zasebnih nasljednih metaboličkih bolesti vrlo rijetka, postoje stotine različitih poremećaja zbog čega je njihova ukupna incidencija relativno visoka. Nasljedni metabolički poremećaji se dijele na poremećaje metabolizma aminokiselina, ugljikohidrata, masnih kiselina te purina i pirimidina (31). Ketogena dijeta uspješno se provedi prilikom liječenja

nekih bolesti iz skupine poremećaja metabolizma ugljikohidrata zbog patogeneze takvih poremećaja.

3.1. Poremećaji metabolizma ugljikohidrata

Poremećaji metabolizma ugljikohidrata su prirodene greške metabolizma koje ometaju metabolizam i anabolizam ugljikohidrata te uzrokuju nemogućnost da se učinkovito iskoriste metaboliti ugljikohidrata. Ovi poremećaji uključuju poremećaje metabolizma fruktoze, galaktozemije, poremećaje metabolizma glikogena (glikogenoze), poremećaje metabolizma piruvata i ostale poremećaje metabolizma ugljikohidrata (31).

3.1.1. Poremećaj transporta glukoze

Klasični poremećaj nedostatka transportera glukoze tip 1 opisan je prije više od dva desetljeća kao metabolička encefalopatija koju karakterizira kašnjenje u razvoju, mikrocefalija, paroksizmalni neurološki simptomi (epilepsija) i poremećaji kretanja.

Poremećaj nedostatka transportera glukoze tip 1 (GLUT 1) je rijetka, nasljedna bolest uzrokovana mutacijom *SCL2A1* gena koja se odražava na metabolizam glukoze u mozgu. Mutacija gena *SCL2A1* može biti *de novo* ili naslijeđena, gen proizvodi protein odnosno transporter glukoze koji je zaslužan za prijenos glukoze preko krvno-moždane barijere. Ukoliko je gen oštećen mutacijom dolazi do smanjenog transporta glukoze kroz krvno-moždanu barijeru. Obzirom da je glukoza temeljni izvor energije za mozak te je neophodna za metabolizam mozga i funkciju neurona, kod oboljelih mozak ne prima dostatne količine energije za normalan rast i funkciju. GLUT1 ima širok raspon simptoma s različitim intenzitetom poteškoća i različitim vremenom njihova početka (32). Ključne kliničke značajke koje signaliziraju pojavu GLUT1 jesu infantilni napadaji, odgođen neurološki razvoj, stečena mikrocefalija, kognitivni poremećaji i poremećaji kretanja. (33). Farmakorezistentni napadaji su često prvi znak GLUT1, dok oštećenje u razvoju postaje sve očitije i praćeno je ataksijom, paroksizmalnom distonijom izazvanom naporom i daljnjim abnormalnostima kretanja koje se razvijaju tijekom vremena. Simptomi se razvijaju prema obrascu specifičnom za dob: paroksizmalni pokreti oka i glave i napadaji su rane manifestacije u djetinjstvu (34).

Prijenosnici glukoze sudjeluju u transportu glukoze do različitih organa, kao što su mozak, želudac, mišić, jetra, gušterača i bubrezi (35). Endotelne stanice posjeduju posebna metabolička svojstva te stvaraju većinu svoje energije razgradnjom glukoze u laktat, a glavna funkcija im je omogućiti transport glukoze do okolnih tkiva. Prijenos glukoze kroz krvno-moždanu barijeru i plazmatsku membranu isključivo je omogućen transporterom glukoze (30). Prijenosnik glukoze jako je izražen u endotelnim stanicama središnjeg živčanog sustava i često je uključen u disfunkciju krvno-moždane barijere. Glukoza ulazi u endotelne stanice putem olakšane difuzije pomoću transportera glukoze, a način na koji se kontrolira transport, odnosno metabolizam glukoze jako ovisi o organima (33). Potrebe mozga za glukozom u djece su 3-4 puta veće nego u odraslih čineći do 80% ukupne sustavne upotrebe glukoze, naglašavajući značajan utjecaj opskrbe glukozom na razvoj mozga (35).

Nedavna incidencija GLUT1 doseže 1,65 - 2,22:100 000 živorođenih. GLUT1 je urođena greška metabolizma i stoga je prisutan od rođenja, no simptomi nisu neposredno vidljivi i promjenjivi ovisno o dobi oboljelog (32). Dijagnoza se potvrđuje prisutnošću kliničkih znakova kao što je hipoglikorahija odnosno niska razina glukoze u likvoru koja se dokumentira lumbalnom punkcijom i genskom analizom kojom se prikazu patogene varijante *SLC2A1*. Lumbalnu punkciju treba izvesti u postapsorptivnom stanju nakon gladovanja od četiri do šest sati, dok razinu glukoze u krvi treba odrediti neposredno prije izvođenja lumbalne punkcije kako bi se izbjegla hiperglikemija povezana sa stresom (34).

Simptomi najčešće započinju u dojenačkom periodu te se prezentiraju epileptičkim napadajima i/ili zaostajanjem u stjecanju psihomotornih vještina ili kasnije u djetinjstvu s zaostajanjem u kognitivnom razvoju i motoričkim poteškoćama (32). U EEG nalazu u dojenčadi su češća žarišna, usporena i epileptiformna pražnjenja, dok se u djece u dobi od dvije godine ili više opaža generalizirani uzorak šiljastih valova (34).

Pravovremena dijagnoza poremećaja GLUT1 je nužna za početak ranog liječenja, u početku dok se mozak još uvijek razvija i kako bi se spriječila pojava simptoma (32). Mogućnosti liječenja za GLUT1 uključuju ketogenu dijetu, farmakoterapiju i rehabilitacijsku terapiju (35). Ketogenom dijetom se omogućuje pomoć pri opskrbljivanju mozga te se sprječavaju ili poboljšavaju simptomi, pružanjem zamjenskog izvora energije za mozak (32). S ketogenom dijetom se može unaprijediti kognitivni razvoj kao i simptomi poremećaja pokreta te učinkovito kontrolirati epileptični napadaji (34). Trenutni model liječenja GLUT1 je ketogena dijetoterapija jer ketonska tijela uspijevaju prijeći krvno-moždanu barijeru i koristiti se kao zamjenski izvor energije za metabolizam mozga, stoga se treba uvesti u najkraćem roku.

Klasična ketogena dijeta omogućava veći stupanj nutritivne ketoze pa je prikladnija za djecu, dok se manje restriktivna verzija tj. modificirana Atkinsova dijeta koristi kod adolescenata i odraslih (32). Svi pacijenti s GLUT1 sindromom trebaju pratiti svoju ketozu određivanjem beta - hidroksibutirata/ketona u kapilarnoj ili venskoj krvi. Također, potrebno je pratiti razine karnitina jer pacijenti mogu s vremenom razviti sekundarni nedostatak karnitina. Dijetetski tretman može postići nestanak napadaja u roku od nekoliko dana uz normalizaciju EEG promjena. Prednosti ketogene dijetete nemaju jasan "krajnji datum" i smatra se da se protežu u odraslu dob (34). Većina osoba s GLUT1 konzumira antikonvulzivnu terapiju i prije postavljanja dijagnoze. Takvi lijekovi ne reagiraju na metaboličko oštećenje koje je uzrok GLUT1, ali se mogu dodatno upotrebljavati uz ketogenu dijetu terapiju za unaprjeđenje regulacije epileptičkih napadaja (32).

3.1.2. Poremećaj pohrane glikogena

Poremećaj pohrane glikogena u obliku nakupljanja glikogena u srcu zbog manjka adenozin monofosfatom aktivirane protein kinaze u sklopu mutacije *PRKAG2* gena (36). 1966. godine objavljen je prvi klinički opis pacijenta s hipertrofijom lijeve klijetke. Tijekom sljedećih nekoliko desetljeća prisutnost pomoćnog zaobilaznog trakta povezanog s povećanom debljinom stijenke lijeve klijetke smatrana je raznolikošću fenotipske ekspresije hipertonične kardiomiopatije. 2001. godine zbog razvoja suvremenih tehnika u proučavanju gena, mutacije koje mijenjaju metabolizam glikogena u srcu i drugim organima uočene su kao primarni razlog ovog i drugih sindroma. Ono što se danas zna je da dio bolesnika s hipertoničnom kardiomiopatijom zapravo nema klasičnu hipertoničnu kardiomiopatiju nego fenokopije poput Noonan sindroma, mitohondrijske miopatije, bolesti odlaganja, amiloidoze, Friedreichove ataksije, Fabryeve bolesti ili mutacije AMP kinaze (*PRKAG2*) (37).

Nasljedne metaboličke bolesti su u manjini uzrok bolesti osoba s kardiomiopatijom. Važno je započeti što ranije sa specifičnim pretragama jer su mnoge kardiomiopatije uzrokovane nasljednim metaboličkim bolestima mogu izliječiti, a ta izlječivost često zavisi o uznapredealosti bolesti. Nažalost dijagnostička obrada danas često zaostaje i/ili nije dovoljno adekvatna što za posljedicu nerijetko ima razvoj težeg oblika bolesti ili čak i smrt (36).

Poremećaj pohrane glikogena u srcu je rijetki nasljedni metabolički poremećaj, naslijeđen autosomno dominantnim uzorkom, koji karakterizira hipertrofija lijeve klijetke,

abnormalnosti u provodljivosti, ventrikularna preekscitacija, supraventrikularne aritmije i srčani blokovi uzrokovani mutacijama u *PRKAG2* genu (37). Mutacija *PRKAG2* zabilježena je u gotovo 1% bolesnika s hipertrofijskom kardiomiopatijom i u 29% onih s hipertrofijom lijeve klijetke i preekscitacijom na EKG-u. Mutacija *PRKAG2* dovodi do strukturnih promjena AMP-aktivirane protein kinaze, što dovodi do smanjenog unosa glucidnih miocita, što rezultira unutarstaničnim taloženjem glikogena i amilopektina, što konačno uzrokuje kardiomiopatiju skladištenja. Mutacije *PRKAG2* također su povezane s abnormalnostima provođenja i ventrikularnom pobudom (38).

Mutacije u genu *PRKAG2*, koji kodira AMP-aktivirane protein kinaze dovode do umjerene, u osnovi specifične za srce, nelizosomske glikogenoze, a pojava simptoma obično se javlja u prva tri desetljeća života u obliku aritmičkih simptoma (lupanje srca, lipotomije i sinkopalne epizode), ventrikularna predekscitacija koja predisponira supraventrikularne aritmije i blagu do tešku srčanu hipertrofiju. Razvoj bolesti moguć je od asimptomatskog stanja do iznenadne srčane smrti (38).

Najčešća elektrokardiografska značajka *PRKAG2* sindroma je kratki PR interval koji se nalazi u gotovo dvije trećine bolesnika. U uznapredovaloj fazi moguća je dilatacija i disfunkcija lijeve klijetke s kasnijim razvojem zatajenja srca.. Razvoj zatajenja srca i aritmija, vodeći su uzrok pobola i smrtnosti u bolesnika s *PRKAG2* sindromom. Iznenadna srčana smrt se javlja u oko 10% bolesnika s *PRKAG2* sindromom uglavnom kao posljedica uznapredovalog atrioventrikularnog bloka ili supraventrikularne tahikardije degenerirane u ventrikularnoj fibrilaciji ili iz masivne hipertrofije (38).

S obzirom na brojne po život opasne posljedice *PRKAG2* sindroma, obvezna je rana identifikacija i upravljanje njegovim komplikacijama. Zapravo, nema formuliranih posebnih smjernica za *PRKAG2* sindrom. Smatra se da se treba slijediti postojeće smjernice za hipertrofijsku kardiomiopatiju kao što je ugradnja pacemakera ili defibrilatora po indikaciji (39).

Zadnjih nekoliko godina sve se više govori se o učincima ketogene dijeta. Nutritivne smjernice ketogene dijeta su u suprotnosti sa standardiziranim obrascima za dijetoterapiju kardiovaskularnih oboljenja te se smatra da će svaka povećana konzumacija masti povećati rizik za razvoj tih bolesti, a takav stav proizlazi iz općeprihvaćenih prehranbenih obrazaca za prevenciju kardiovaskularnih oboljenja koje su osnovane na uravnoteženoj prehrani. No, postoje pokazatelji poželjnih i korisnih rezultata takve prehrane na čimbenike rizika nastanka

kardiovaskularnih oboljenja i metaboličkih poremećaja (4). Gen *PRKAG2* kodira enzim AMP aktiviranu protein kinazu. Navedeni enzim predstavlja energetska stanica na način da pojačana aktivnost tog enzima u stanjima stresa odnosno pojačanih energetske potrebe, među ostalim, pospješuje unos glukoze u stanicu i glikolizu, te beta oksidaciju masnih stanica. Posljedično tome u miokardu se može očekivati nakupljanje glikogena. S obzirom na nakupljanje glikogena u srčanoj stjenici, a glikogen je rezervni ugljikohidrat odnosno derivat glukoze koji se skladišti kao organizmu dostupna rezerva energije. Ketogena dijeta će ograničiti unos ugljikohidrata te će se na taj način i skladištiti manja količina glikogena, a većina potrebne energije će se koristiti iz masti. S obzirom na kardiovaskularne simptome bolesti preporučuje se korištenje ketogene dijeta sa srednjelančanim trigliceridima uz redovitu kontrolu ketonemije i ketonurije.

3.1.3. Poremećaji metabolizma piruvata

Poremećaj metabolizma piruvata dio je skupine nasljednih metaboličkih bolesti iz poremećaja metabolizma ugljikohidrata. Poremećaj metaboliziranja odnosno nemogućnost metaboliziranja piruvata uzrokuje laktičnu acidozu i niz poremećaja središnjeg živčanog sustava. Piruvat je važan supstrat u metabolizmu ugljikohidrata. Poremećaj metabolizma piruvata obuhvaća dva veća metabolička poremećaja a to su: manjak piruvat dehidrogenaze i manjak piruvat karboksilaze (31).

Piruvat karboksilaza je enzim neophodan za glukoneogenezu iz piruvata i alanina, koji nastaju u mišićima. Nedostatak enzima može biti primaran ili sekundaran zbog nedostatka holokarboksilaza, biotina ili biotinidaze uslijed čega se razvija laktacidoza. Nasljeđivanje poremećaja manjka piruvat karboksilaze je autosomno recesivno. Incidencija poremećaja iznosi $<1/250.000$ poroda. Glavni simptomi bolesti su: konvulzije, psihomotoričko zaostajanje i spastičnost te promjene u laboratorijskim nalazima u vidu hipoglikemije, hiperamonijemije, laktične acidoze, ketoacidoze, te povišenih koncentracija lizina, citrulina, alanina i prolina u plazmi i povećano izlučivanje alfa ketoglutarata. Dijagnostika nedostatka piruvat karboksilaze se provodi enzimskom analizom u kulturi uzgojenih fibroblasta kože ili DNA analizom. Učinkovitog liječenja nema, no potrebna je nadoknada biotina enteralnim putem u dozi od 5 do 20 mg jednom na dan. Također ublažavanju simptoma bolesti doprinosi prehrana osiromašena proteinima i bogata ugljikohidratima u što češćim obrocima (31).

Manjak piruvat dehidrogenaze je genetski poremećaj u mitohondrijima koji uzrokuje promjenu metabolizma koja se očituje laktoacidozom. Poremećaj nema učinkovitog liječenja osim nadoknade tiamina i provođenja ketogene dijeta (31).

3.1.3.1. Manjak piruvat dehidrogenaze

Piruvat dehidrogenaza je multienzimski kompleks odgovoran za stvaranje acetil - CoA iz piruvata za Krebsov ciklus koji je esencijalan za stvaranje energije (31). Nedostatak kompleksa piruvat dehidrogenaze je mitohondrijski poremećaj oksidacije ugljikohidrata koji najviše utječe na mozak i dovodi do smanjene proizvodnje ATP-a i manjka energije (40). Nedostatak uzrokuje povišenje piruvata i posljedično povišenje koncentracije laktične kiseline. Nasljeđuje se X- vezano ili autosomno recesivno (31).

Težina kliničke slike je različita, najčešće se očituje kroz neurološke znakove (kongenitalna mikrocefalija, hipotonija, epilepsija i/ili ataksija), abnormalne slike mozga (cistične promjene kore velikog mozga, moždanog debla i bazalnih ganglija, ataksija, psihomotorička zaostalost) i metaboličke abnormalnosti (povišen piruvat, mliječna acidemija i /ili metabolička acidoza). Pregledom je vidljiva mikrocefalija, dismorfija crta lica, može biti vidljiva i ptoza ili oftalmoplegija, nadalje prisutna je hipotonija trupa sa spasticitetom u udovima, distonija, diskinezija i ataksija također može biti prisutna i periferna senzorna neuropatija (40). Kliničkom slikom dominira teška novorođenačka laktoacidoza koja može biti i smrtonosna te pojava ozbiljnih neuroloških poremećaja kasnije kroz život (41).

Dijagnoza se potvrđuje enzimskom analizom u fibroblastima kože i/ili genskom analizom (31). Pristup molekularnom genetičkom testiranju može uključivati kombinaciju testiranja usmjerenog na gen, panelom gena i/ili sveobuhvatnog genskog testiranja sekvencioniranje egzoma ili genoma (40).

Učinkovitog liječenja nema, premda se pokazala korisnom ketogena dijeta te nadomještanje tiamina (31). Terapije poput fizikalne i radne terapija su bitne, s ciljem održavanja mobilnosti (40). Tiamin (vitamin B1) se rutinski koristi kao suplement u terapijskim dozama od 300-1000 mg/dan podijeljeno u tri doze, iako se u manjini pokazao kao adekvatan lijek s očekivanim biokemijskim i/ili neurološkim poboljšanjem (42). Neophodan terapijski postupak kod poremećaja piruvat dehidrogenaze je ketogena dijeta s

visokim udjelom masti prilikom koje se stvaraju ketoni kao zamjenski izvor energije za mozak i tijelo. (41)

Ketogena dijeta je zlatni standard terapije za osobe s poremećajem piruvat dehidrogenaze. Temeljni razlog za ketogenu dijetu je taj što se adekvatno ne metaboliziraju ugljikohidrati. Stoga ugljikohidrati mogu potaknuti laktacidozu (40). Ketogena dijeta pokazala se osobito korisnom u smanjenju napadaja i poboljšanju ataksije te liječenju laktacidoze. Istraživanja su pokazala kako polovica osoba s poremećajem piruvat dehidrogenaze postiže remisiju unutar jedne godine od početka ketogene dijete, a također dolazi i do poboljšanja jezičnih, društvenih, kognitivnih i motoričkih sposobnosti. Preporučeni omjer varira od niskog omjera masti prema ugljikohidratima i proteinima 1:1, modificirana ketogena dijeta do omjera 4:1 što odgovara klasičnoj ketogenoj dijeti. Ne postoje istraživanja koja bi definitivno pokazala superiornost bilo kojeg određenog omjera, pa preporučena količina masti u prehrani može varirati, od 55% do 80%, s različitim udjelima nezasićenih i zasićenih masti. Tolerancija na ketogenu dijetu je različita i liječenje mora biti individualizirano. Ketogena dijeta je najkorisnija kod pojedinaca s blažim oblikom bolesti prije liječenja, početkom bolesti nakon neonatalnog razdoblja, višim osnovnim razvojnim funkcioniranjem odnosno odsutnošću strukturnih anomalija mozga. Učinak rane primjene ketogene dijete primjerice u neonatalnom razdoblju nije dobro shvaćen niti istražen zbog odgođene dijagnoze manjka piruvat dehidrogenaze. Najpovoljniji razvojni ishodi povezani su s ranim uvođenjem dijete (42).

4. ZAKLJUČAK

Ketogena dijeta je oblik prehrane u kojem je temelj unos masti u odnosu na omjere naprema ugljikohidratima i proteinima. Ketogena prehrana je uobičajeno teže probavljiva i neukusna zbog velikog unosa masti pa su shodno tome nastali oblici ketogene dijete koji su toleriranije, a zadržali su učinkovitost kod liječenja:

- klasična ketogena dijeta
- dijeta srednjelančanih triglicerida
- modificirana Atkinsonova dijeta
- dijeta niskog glikemijskog indeksa

Ketogena dijeta metoda je izbora za liječenje metaboličkih poremećaja ponajprije iz skupine poremećaja metabolizma ugljikohidrata, ali i drugih nasljednih bolesti metabolizma kojima su uzrok razne mutacije gena. Kod takvih poremećaja ketogenom se dijetom osigurava prehranjivanje organizma u prvom redu mastima jer je ugljikohidratima ono onemogućeno.

Promjena režima prehrane može uvelike utjecati na korekciju zdravstvenog stanja jer prilikom implementacije ketogene dijete u prehranu, organizam doživljava osjetne metaboličke promjene koje su od velike koristi kada je fiziološki metabolizam oštećen.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Jasni Pucarín – Cvetković na velikoj podršci, razumijevanju i trudu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala i mojim curama, znaju koje su, što su uvijek bile uz mene pa tako i sada. Najviše hvala mojoj obitelji, a posebno mom tati.

Hvala i svima koji su na bilo koji način pridonijeli ili pomogli prilikom izrade ovog rada.

6. LITERATURA

1. Vranešić Bender D, Krstev S. Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka. *Medicus*. 2008;17(1):19-25.
2. Struški D. Prehrana sportaša u aerobnim i anaerobnim sportovima [diplomski rad]. Čakovec: Međimursko veleučilište u Čakovcu, Menadžment turizma i sporta; 2016.
3. Krznarić Ž. Klinička prehrana danas. *Medicus*. 2008;17(1):65-70.
4. Karamarko L. Učinci ketogene dijeta na pojedine aspekte ljudskog zdravlja [diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2019.
5. Dowis K, Banda S. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(5):1654. doi: 10.3390/nu13051654
6. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia*. 2007;48(4):801–5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01025.x
7. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1809. doi: 10.3390/nu12061809
8. Cahill GF. Fuel Metabolism in Starvation. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:1–22. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258
9. Veldhorst MAB, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):519–26. doi: 10.3945/ajcn.2009.27834
10. Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2003;44(7):26-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s7.4.x
11. Wheless JW. The ketogenic diet: fa(c)t or fiction. *J Child Neurol*. 1995;10(6):419– 23. doi: 10.1177/088307389501000601
12. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: One decade later. *Pediatrics*. 2007;119(3):535-43. doi: 10.1542/peds.2006-2447
13. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46(2):280–9. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.42704.x
14. Bibić V. Modificirana Atkinsova dijeta u liječenju epilepsije dječje dobi [diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija; 2020.

15. Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D, Mitro N, i sur. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients*. 2019;11(10):2497. doi: 10.3390/nu11102497
16. Madjerčić I. Ketogena dijeta u liječenju epilepsije [završni rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnoški fakultet; 2020.
17. Sampaio Brito LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(10):842-48. doi: 10.1590/0004-282X20160116
18. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, i sur. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x
19. Liu YC. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*. 2008;49(8):33-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x
20. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, i sur. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(5):1109–17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x
21. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, i sur. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92. doi: 10.1002/epi4.12225
22. Sharma S, Jain P. The modified atkins diet in refractory epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2014;2014:404202. doi: 10.1155/2014/404202
23. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Paiva Pires ME, Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci*. 2019;13:5. doi: 10.3389/fnins.2019.00005
24. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA., Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(5):1118–26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x
25. Kim SH, Kang HC, Lee EJ, Lee JS, Kim HD. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain dev*. 2017;39(8):687–92. doi: 10.1016/j.braindev.2017.03.027
26. O'Neill B, Raggi P. The ketogenic diet: pros and cons. *Atherosclerosis*. 2019;292:119-26. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.021

27. Masood W, Annamaraju P, Suheb Khan MZ, Uppaluri KR. Ketogenic Diet. 16. Jun 2023. [pristupljeno 2.9.2023.]. U: StatPearls [internet]. Treasure Island; 2023. doi: NBK499830
28. Kim JM. Ketogenic diet: Old treatment, new beginning. Clin Neurophysiol Pract. 2017;2(24):161-2. doi: 10.1016/j.cnp.2017.07.001
29. Cigić M. Metabolizam tijekom LCHF ketogene dijeta [završni rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2015.
30. Mardešić D, i sur. Pedijatrija. 7 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
31. Hrvatska elektronička medicinska edukacija [internet]. [pristupljeno 25.8.2023.].
Dostupno na:
<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=11761&search=metabolizmu,metabolizmom,metabolizma,metabolizam>
32. Lucente M, De Giorgis V, Varesio C. Sindrom nedostatka transportera glukoze tip 1 [internet]. [pristupljeno 25.8.2023.]. Dostupno na: <https://epi-care.eu/wp-content/uploads/2023/01/GLUT1-HR.pdf>
33. Veys K, Fan Z, Ghobrial M, Bouché A, García-Caballero M, Vriens K, i sur. Role of the GLUT1 Glucose Transporter in Postnatal CNS Angiogenesis and Blood-Brain Barrier Integrity. Circ Res. 2020;127(4):466-82. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316463
34. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, i sur. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia Open. 2020;5(3):354-65. doi: 10.1002/epi4.12414
35. Kim YS, Kim W, Na JH, Lee YM. Nutritional Intervention Through Ketogenic Diet in GLUT1 Deficiency Syndrome. Clin Nutr Res. 2023;12(3):169-76. doi: 10.7762/cnr.2023.12.3.169
36. Barić I, Ramadža Petković D, Žigman T. Kardiomiopatije zbog nasljednih metaboličkih bolesti – stari i novi izazovi. Paediatr Croat. 2017;61(1):127-35.
37. Maron BJ, Maron MS. PRKAG2 Glycogen Storage Disease Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2020;76(2):198–200. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.054
38. Burwinkel B, Scott JW, Buhner C, Van Landeghem FKH, Cox GF, Wilson CJ, i sur. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by

- phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet.* 2005;76(6):1034–49. doi: 10.1086/430840
39. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, i sur. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(1):003121. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003121
40. Ganetzky R, McCormick EM, Falk MJ, Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, i sur. Primary Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Overview. 17. Jun 2021. [pristupljeno 25.8.2023.]. U: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, ur. *GeneReviews* [internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2023. doi: NBK571223
41. Frankić M, Stipić Stojanović S. Gašpić Kljaković T, Carev M. Personalizirana medicina – parenteralna ketogena dijeta kod manjka piruvat dehidrogenaze u jedinici intenzivnoga liječenja; što trebamo znati o tome? *Liječnički vjesnik.* 2022;144(3):71-6.
42. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(2):237–45. doi: 10.1007/s10545-016-0011-5

7. ŽIVOTOPIS

Kristina Naranda rođena u Zagrebu 25. rujna 1996. godine. Osnovnu i srednju školu završila u Zagrebu.

Maturirala 2016. godine pri Srednjoj školi za medicinske sestre Vinogradska. Iste godine upisuje Zdravstveno Veleučilište u Zagrebu smjer sestrinstvo.

2018. godine zapošljava se na Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za pedijatriju u sklopu Zavoda za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma kao medicinska sestra opće njege.

2019. godine diplomirala pri Zdravstvenom Veleučilištu u Zagrebu, smjer Sestrinstvo na temu: „Zdravstvena njega djeteta s konatalnom hipotireozom“ te stekla naziv prvostupnice sestrinstva.

Od 2019. do danas i dalje radi se na Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za pedijatriju u sklopu Zavoda za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma kao prvostupnica sestrinstva.

2020. godine upisuje program Sveučilišnog diplomskog studija sestrinstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu.