MODIFICIRANA ATKINSOVA DIJETA U LIJEČENJU EPILEPSIJA DJEČJE DOBI

Bibić, Vedrana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:678045

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA

KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Vedrana Bibić

MODIFICIRANA ATKINSOVA DIJETA U LIJEČENJU EPILEPSIJA DJEČJE DOBI

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF HEALTH STUDIES

GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF CLINICAL NUTRITION

Vedrana Bibić

MODIFIED ATKINS DIET AS A TREATMENT FOR CHILDHOOD EPILEPSIES

Final work

Rijeka, 2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.

Istraživački rad obranjen je dana _____ na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović dr. med.
3. Prof. dr. sc. Ingrid Škarpa-Prpić, dr. med.

Izvješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija
Studij	Klinički nutricionizam
Vrsta studentskog rada	Istraživački rad
Ime i prezime studenta	Vedrana Bibić
JMBAG	0177045767

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Modificirana Atkinsova dijeta u liječenju epilepsija dječje dobi
Ime i prezime mentora	prof.dr.sc. Igor Prpić, dr.med
Datum zadavanja rada	15.01.2020.
Datum predaje rada	18.6.2020.
Identifikacijski br. podneska	1371800256
Datum provjere rada	20.8.2020.
Ime datoteke	Bibić-final_MAD u liječenju epilepsija dječje dobi.docx
Veličina datoteke	1.09M
Broj znakova	113 961
Broj riječi	18 810
Broj stranica	80

Podudarnost studentskog rada:

PODUDARNOST	
Ukupno	1%
Izvori s interneta	
Publikacije	
Studentski radovi	

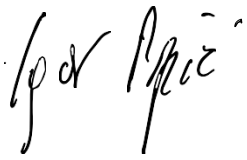
Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	20. kolovoza 20220.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	x
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	☐
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

20. kolovoza 2020.

Potpis mentora



Zahvala

Za doći do kraja jedne etape života potrebno je imati prave osobe i prijatelje na tom putu.

Upravo takva jedna osoba je ušla u moj život i osjećam veliku zahvalnost prema svom mentoru prof. dr.sc. Igoru Prpiću koji mi je omogućio da se u svom radu posvetim tematici koja me istinski zanima. Hvala mu na pomoći sa svojim savjetima pri izradi diplomskog rada, ali i na velikoj podršci i ohrabrivanju. Strpljenje koje je imao za mene i vrijeme koje je odvajao za moje brojne upite su mi bili od neprocjenjive pomoći. Zahvaljujem mu i na nesebičnom odvajanju vremena i doprinosu za malu skupinu pacijenata oboljelih od Dravet sindroma.

Također se želim zahvaliti i prof. Ivici Belini koji je uvijek bio uz mene, pružao mi podršku i dijelio važne savijete uz neizbježnu dozu smijeha.

I na kraju, najveće hvala mojoj obitelji koja me je pratila i podržavala na cijelom putu mog obrazovanja. Hvala i mojoj sestri koja nam je uz sve užase koje Dravet nosi pokazala da postoji i jedna neprocjenjiva strana ovog sindroma. Njen osmjeh i zagrljaj su ono što nas gura naprijed i u najmračnijim trenucima.

Hvala Vam!

Sadržaj

UVOD ... 1

1. EPILEPSIJA ... 2

1.1. Karakteristike epileptičkih napadaja ... 3

1.2. Dijagnosticiranje epilepsije ... 4

1.3. Tvrdokorne epilepsije ... 5

1.3.1. West sindrom ... 5

1.3.2. Dravet sindrom ... 6

1.3.3. Lennox-Gastaut sindrom (LGS) ... 6

1.3.4. Doose sindrom ... 6

1.4. Liječenje epilepsije ... 7

1.4.1. Farmakološko liječenje ... 7

1.4.2. Nefarmakološko liječenje ... 8

2. DIJETOTERAPIJA ... 9

2.1. Ketogena prehrana u liječenju epilepsija ... 10

2.1.1. Biokemijska pozadina ketogenih dijeta ... 10

2.1.2. Mehanizmi djelovanja ketogenih dijeta ... 12

2.1.3. Kandidati za ketogenu dijetu ... 13

2.1.4. Ketogena dijeta i lijekovi ... 14

3. MODIFICIRANA ATKINSOVA DIJETA (MAD) ... 15

3.1. Provođenje modificirane Atkinsove dijete ... 19

3.1.1. Inicijalna faza ... 19

3.1.2. Izračuni za modificiranu Atkinsovu dijetu ... 20

3.1.3. Održavanje i podešavanje modificirane Atkinsove dijete ... 24

3.1.4. Izbor namirnica za modificiranu Atkinsovu dijetu ... 25

3.1.5. Dodaci prehrani ... 28

3.2. Nuspojave i prekid modificirane Atkinsove dijete ... 29

4. OSTALE KETOGENE DIJETE ... 30

4.1. Klasična ketogena dijeta (KKD) ... 31

4.1.1. Inicijalna faza klasične ketogene dijete ... 32

4.1.2. Izračuni za klasičnu ketogenu dijetu ... 33

4.1.3. Podešavanje klasične ketogene dijete ... 33

4.1.4. Nuspojave i prekid klasične ketogene dijete ... 34

4.2. Ketogena dijeta sa srednjelančanim trigliceridima (MCT ketogena dijeta) ... 35

4.3. Dijeta namirnicama niskog glikemijskog indeksa ... 36

4.4. Ketogena dijeta s isključivo tekućim pripravcima ... 36

5. ODABIR KETOGENE DIJETE 37
6. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE 40
7. ISPITANICI I METODE 40
7.1. Ispitanici 40
7.2. Protokol uvođenja modificirane Atkinsove dijete 41
7.3. Statistička obrada podataka 42
7.4. Etički aspekti istraživanja 42
8. REZULTATI 42
8.1. Opći podaci ispitanika 42
8.2. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja 43
8.3. Nuspojave modificirane Atkinsove dijete 48
9. RASPRAVA 49
10. ZAKLJUČAK 53
SAŽETAK 54
SUMMARY 55
LITERATURA 56
PRILOZI 64
ŽIVOTOPIS 72

Popis skraćenica

AEL – antiepileptički lijek

BTR – faktor tonusa tijela *(eng. Body Tone Ratio)*

CoA – koenzim A

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EAR – procijenjena prosječna količina energije koja zadovoljava potrebe polovine zdravih pojedinaca u populacijskoj skupini *(eng. Estimated Average Requirements)*

EEG – elektroenecefalografija

GRR – faktor retardacije rasta *(eng. Growth Retardation Ratio)*

GLUT-1 – glukozni transporter 1 *(eng. Glucose Transporter 1)*

KBC – klinički bolnički centar

KKD – klasična ketogena dijeta

KT – ketonska tijela

LGS – Lennox – Gastaut sindrom

MAD – modificirana Atkinsova dijeta

MCT – srednjelančani trigliceridi *(eng. Medium Chain Triglyceride)*

PAL – koeficijent tjelesne aktivnosti *(eng. Physical Activity Level)*

VNS – stimulacija vagusnog živca *(eng. Vagal Nerv Stimulation)*

UVOD

Epilepsija je moždani poremećaj kojeg karakteriziraju dva ili više neprovocirana epileptička napadaja (1). Opasnost razvoja veća je u dojenačkoj i pretpubertetskoj dobi, a najčešći uzroci su: genetska predispozicija, porođajna trauma, poremećaji razvoja krvnih žila, prirođena oštećenja, traume glave, tumori i infekcije (2). Epilepsija dječje dobi se sve uspješnije liječi zahvaljujući boljim dijagnostičkim postupcima i razvoju brojnih antiepileptičkih lijekova (AEL), a većina oboljelih postiže zadovoljavajuće razine kontrole napadaja. Unatoč tomu, kod 20-30% pacijenata s epilepsijom ne uspije se postići kontrola napadaja te tada govorimo o tvrdokornoj epilepsiji. Tvrdokorne ili refraktorne epilepsije definirane su stanjem kada se s dva primjerena i tolerirana AEL-a ne postiže održiva kontrola napadaja. Napadaji u ovim slučajevima ostavljaju fizičke, psihološke, kognitivne i socijalne posljedice, a pacijenti su rijetko u potpunosti samostalni (3). Kako bi se omogućila bolja kontrola napadaja i kvaliteta života razvili su se nefarmakološki terapijski postupci od kojih je najpopularnija dijetoterapija. Sastoji se od uvođenja ketogenih dijeta, odnosno dijeta s visokim udjelom masti kojima je cilj postići iskorištavanje ketonskih tijela (KT) za proizvodnju energije (4). Primarno se koristila klasična ketogena dijeta (KKD), no zbog zahtjevnosti, nuspojava i visokog stupnja suradnje skrbnika razvila se modificirana Atkinsova dijeta (MAD) koja je lakša za provedbu i podnošljivija za pacijenta. Istraživanja su pokazala da preko 50% ispitanika s tvrdokornim epilepsijama ima redukciju napadaja veću od 50%, a zabilježeni su i slučajevi gdje je postignuta potpuna kontrola napadaja. MAD se pokazala posebno učinkovitom za Doose, West, Dravet i Lennox - Gastaut sindrome (LGS) (5,6,7). U Hrvatskoj je u nekim kliničkim bolničkim centrima (KBC) uvedena MAD kao standardni terapijski postupak u djece s tvrdokornim epilepsijama, a KBC Rijeka je jedan od prvih KBC-ova u kojima se provodi.

U ovom radu istražit će se učinak MAD na kontrolu napadaja kod pacijenata s tvrdokornim epilepsijama pomoću otpusnih pisama kao dijelova medicinske dokumentacije Zavoda za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka i Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne poremećaje razvojne dobi.

1. EPILEPSIJA

Epilepsija se opisuje kao poremećaj kojeg prati stanje ponavljajućih neprovociranih napadaja (1) s neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posljedicama, a zahvaća 1% populacije (8). Odnosi se na osobe pogođene s dva ili više napadaja bez obzira na njihovu ozbiljnost, dob kada su se prvi put pojavili ili podrijetlo, osim u slučajevima kada je jasno identificiran uzrok poput: srčanih problema, ekstremne hipoglikemije, alkoholne apstinencije i zlouporabe droga (1). Mogući su razni oblici epilepsija, a prvotna podjela na idiopatske, kriptogene i simptomatske se sve manje koristi te je zamijenjena podjelom prema etiologiji prikazana u tablici 1. Idiopatske epilepsije se klasificiraju kao genske, simptomatske kao strukturalne ili metaboličke, a kriptogene kao epilepsije nepoznatog uzroka. Podjela s mogućim uzrocima u tablici 1 nije hijerarhijska te je moguće postojanje više etioloških čimbenika kod određenih pacijenata (8).

Tablica 1. Podjela epilepsije prema etiologiji s mogućim uzrocima.

Tip epilepsije	Uzrok
Genske epilepsije	Kromosomske abnormalnosti
	Genske abnormalnosti
	de novo mutacije
	Okolišni čimbenici
Strukturalne epilepsije	Kongenitalne malformacije kortikalnog razvoja
	Vaskularne malformacije
	Hipokampalna skleroza
	Hipoksijsko-ishemijske strukturalne abnormalnosti mozga
	Traumatske ozljede mozga
	Tumori mozga
	Porencefaličke ciste
Metaboličke epilepsije	Mitohondrijski poremećaji
	Paroksizmalni poremećaji
Imunosno posredovane epilepsije	Autoimuni encefalitis
	Seronegativni autoimuni encefalitis
	Rasmussenov sindrom
	Steroidna encefalopatija povezana s tiroidnom bolešću
Epilepsije uzrokovane infekcijama središnjeg živčanog sustava	Posljedica preboljele infekcije središnjeg živčanog sustava[1]

[1]Infekcije mogu biti uzrokovane virusom humane imunodeficijencije, citomegalo virusom, cerebralnom toksoplazmozom ili neurocisticerkozom)

Nastavak tablice 1.

Tip epilepsije	Uzrok
Epilepsije s nepoznatom etiologijom	

Modificirano i preuzeto iz Petelin-Gadže Ž. Klasifikacija epilepsije. Medicus. 2019; 28(1 Neurologija):7-12. (8).

1.1. Karakteristike epileptičkih napadaja

Epileptički napadaji su glavna karakteristika epilepsija, a definiraju se kao prolazna pojava kliničkih znakova i/ili simptoma zbog ekscesivne ili sinkrone neuronalne aktivnosti u mozgu (8) tj. uzrokovani su nepravilnom funkcijom regulatornih sustava koji su zaduženi za normalnu ravnotežu između stimulacije i prigušivanja neuronalne aktivnosti (1). Utvrđivanje tipa napadaja zasniva se na kliničkim i elektroencefalografskim obilježjima te u nekim slučajevima pomoću neuroslikovnih metoda i rezultata molekularno genske analize. Glavna podjela napadaja se vrši na temelju razlika u načinu početka i kliničke manifestacije gdje razlikujemo žarišne i generalizirane napadaje (8). Žarišni napadaji uključuju mozgovnu mrežu ograničenu na jednu hemisferu koji se nadalje dijele prema razinama svjesnosti i motoričkim manifestacijama. Generalizirani napadaji počinju sinkrono u obje hemisfere te ih također razlikujemo prema motoričkim manifestacijama (9). Potpuna klasifikacija napadaja s glavnim karakteristikama pojedinih prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Klasifikacija epileptičkih napadaja.

Žarišni početak	Generalizirani početak	Nepoznati početak
Očuvana/poremećena svjesnost	**Motorički**	**Motorički**
Motorički početak	Toničko-klonički (toničke kontrakcije ekstremiteta praćene kloničkim trzajima)	Toničko-klonički
Automatizmi (koordinirani ponavljajući pokreti)	Tonički	Epileptički spazmi
Atonički (nagli gubitak mišićnog tonusa)	Klonički	**Nemotorički**
Klonički (ponavljajući ritmički trzaji)	Miokloni	Prekid aktivnosti
Epileptički spazmi (tonička fleksija glave, vrata i torza s cirkularnom fleksijom gornjih ekstremiteta)	Mioklono-toničko-klonički (miokloni trzaji praćeni toničko-kloničkom aktivnošću)	**Neklasificirani**
Hiperkinetički (proksimalni pokreti)	Mioklono-atonički (kratki trzaji ekstremiteta praćeni padom zbog gubitka mišićnog tonusa)	
Miokloni (kratka kontrakcija mišića ili mišićnih grupa)	Atonički (iznenadni generalizirani gubitak mišićnog tonusa)	
Tonički (neprekidna kontrakcija mišića ili mišićnih grupa)	Epileptički spazmi	

Nastavak tablice 2.

Žarišni početak	Generalizirani početak	Nepoznati početak
Nemotorički početak	**Nemotorički (apsans)**	
Autonomni	Tipični (bihevioralna i mentalna odsutnost na nekoliko sekundi)	
Prekid aktivnosti	Atipični (produljena bihevioralna odsutnost, može biti praćena gubitkom mišićnog tonusa)	
Kognitivni	Miokloni (odsutnost s mioklonim ritmičkim pokretima)	
Emocionalni	Mioklonus vjeđa (miokloni trzaji vjeđa uz zakretanje očiju prema gore)	
Senzorni		
Žarišni napadaji s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje		

Modificirano i preuzeto iz: Petelin-Gadže Ž. Klasifikacija epilepsije. Medicus. 2019; 28(1 Neurologija):7-12. (8) i Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Classification and terminology to organise seizures and epilepsy. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017. (9).

Napadaji rijetko traju dulje od pet minuta, a u slučaju da je aktivnost neprekidna tijekom 30 ili više minuta definiraju se kao epileptični statusi koji se mogu pojaviti kod svih tipova napadaja. Statusi su podijeljeni u tri kategorije. Konvulzivni status je stanje ponavljajućih toničko-kloničkih napadaja bez prilike za oporavak. Pojavljuje se u 3% pacijenata, no najučestaliji je kod osoba s tvrdokornim epilepsijama. Nekonvulzivni status se razvija kada prisutna iktalna aktivnost nije povezana s motoričkim manifestacijama, a febrilni statusi se pojavljuju kada je napadaj provociran febrilnim stanjem (9).

1.2. Dijagnosticiranje epilepsije

Za postavljanje dijagnoze važna je detaljna anamneza oboljelog, obiteljska anamneza, neurološki pregled, podaci o napadajima, laboratorijske krvne pretrage i neuroradiološka obrada koja obuhvaća kompjutorsku tomografiju, magnetsku rezonancu i elektroencefalografiju (EEG) (2). Većinom se postavlja pacijentima koji su imali dva neprovocirana napadaja u vremenskom rasponu duljem od 24 sata, ali, prema novim smjernicama, dijagnosticira se i kod pacijenata nakon jednog neprovociranog napadaja u slučaju da je zabilježena epileptiformna aktivnost u EEG-u, potencijalna epileptogena abnormalnost u nalazima neuroradiološke obrade ili zadovoljava kriterije postavljanja

dijagnoze određenog epileptičkog sindroma. Kod dijagnosticiranja, epilepsija se definira kao bolest kako bi se naglasila njena važnost i ozbiljnije shvaćala od strane pacijenta i liječnika, ali i društva (8).

1.3. Tvrdokorne epilepsije

Tvrdokorne epilepsije su karakterizirane farmakorezistencijom, ali i razvojem mnogih problema uključujući poteškoće s učenjem, bihevioralne poteškoće[2] i fizičke probleme[3]. Pojavljuju se kod trećine pacijenata oboljelih od epilepsije (3). Rizici razvoja tvrdokornih epilepsija su prisustvo više tipova napadaja, produljen period trajanja aktivne epilepsije i učestaliji napadaji na početku bolesti (10). Za što uspješnije liječenje pacijenata s tvrdokornim epilepsijama potrebna je provjera dijagnoze i korištenih AEL-ova, razmatranje nefarmakoloških tretmana, identifikacija komorbiditeta i poboljšanje kvalitete života. Smatra se da se dobrom kontrolom napadaja ostali problemi mogu minimalizirati. Ako ju je nemoguće postići upotrebom AEL-ova, potrebno je razmotriti nefarmakološke opcije, a najčešće se uvodi dijetoterapija (3).

1.3.1. West sindrom

West sindrom ili infantilni spazam pojavljuje se u dojenačkoj dobi, između trećeg i dvanaestog mjeseca života. Postoje 3 značajne karakteristike ovog sindroma, a to su: epileptički spazmi, mentalna retardacija i hipsaritmija[4]. Epileptički spazmi se sastoje od iznenadne kratke kontrakcije aksijalnih mišića i mišića ekstremiteta, a često se javljaju u klasterima koji mogu uključivati na desetke ili tisuće individualnih spazmova. Najčešći uzrok je tuberozna skleroza, a danas je u porastu otkrivanje genetskog uzroka. Postoje različite strategije korištenja AEL-ova, a u liječenju se rasprostranjeno koristi vigabatrin[5] ili tretman steroidima te, u nekim zemljama, natrijev valproat i piridoksin (11). Tretman steroidima postiže dobru kontrolu napadaja, ali su značajno izražene brojne nuspojave ovisne o trajanju i dozi terapije i osjetljivosti oboljelog (12). Prognoze ovog sindroma su loše jer samo 15-30% pacijenata uspije postići kontrolu napadaja, a preostalih 60%, uz napadaje, razviju i poteškoće s učenjem i ponašanjem (11).

[2] Od bihevioralnih poteškoća najčešće se razvijaju poremećaji autističnog spektra
[3] Fizički problemi se najčešće manifestiraju u obliku ataksije (nedostatak koordinacije)
[4] Karakteristična abnormalna kaotična aktivnost mozga u EEG zapisu
[5] Učinkovit ako je uzrok tuberozna skleroza

1.3.2. Dravet sindrom

Dravet sindrom ili teška mioklona epilepsija dojenačke dobi započinje unutar prve godine života, a prvi napadaj se uglavnom javlja tijekom febriliteta. U prvoj fazi bolesti napadaji su kompleksni, često prolongirani i/ili fokalni te su učestali i febrilni statusi dok je razvoj oboljelog uglavnom normalan. Druga faza započinje u drugoj ili trećoj godini života. Karakterizirana je polimorfnom epilepsijom odnosno prisutnošću različitih tipova napadaja poput: mioklonih, kloničkih, toničko-kloničkih, fokalnih napadaja i atipičnih apsansa. Kod većine oboljelih razvoj stagnira ili je prisutna regresija, a često se razvijaju ataksija i poteškoće s učenjem. U kasnoj dječjoj dobi započinje treća, posljednja faza bolesti u kojoj su napadaji i dalje prisutni, ali su manje učestali. Genetski faktori su važni, osobito mutacija SCN1A gena[6] koji kodira natrijeve kanale. Prisutna je u 80% oboljelih, a u kombinaciji s drugim genetičkim i okolišnim faktorima oblikuje Dravet fenotip (11).

1.3.3. Lennox-Gastaut sindrom (LGS)

LGS uglavnom započinje između treće i pete godine života, a karakteriziran je različitim tipovima napadaja i teškoćama s učenjem. Tri tipa napadaja su najučestalija: tonički, atonički i atipični apsansi. Kod pacijenata su učestale i epizode nekonvulzivnih epileptičkih statusa. Uzrok često nije razjašnjen, ali su slični kao i kod West sindroma čija populacija može razviti LGS u kasnijoj dobi. Odrastanjem neka djeca postignu kontrolu napadaja, ali većina ima LGS fenotip ili razvija nespecifičnu epilepsiju s manje učestalim konvulzivnim i nekonvulzivnim napadajima. Dvije trećine oboljelih od LGS-a razvija poteškoće s učenjem i bihevioralne probleme. Odgovor na terapiju prisutan je kod manjeg broja oboljelih, a često je kratkotrajan (11).

1.3.4. Doose sindrom

Doose sindrom poznat je i kao mioklona-astatska epilepsija, a javlja se između druge i četvrte godine života. Kod svih oboljelih razvoj je normalan sve do početka bolesti. Prvi napadaj kod većine je generalizirani toničko-klonički, a miokloni-atonički su karakteristika sindroma. Mogu se pojaviti i nezavisni miokloni i atonički napadaji te napadaji tipični apsans. Učestala je i pojava epizoda nekonvulzivnih epileptičkih statusa koji traju satima ili danima (11).

[6] Gen koji kodira voltažno ovisne natrijeve kanale

1.4. Liječenje epilepsije

Liječenje pacijenata s epilepsijom je vrlo kompleksno i zahtjeva multidisciplinarni tim kojeg čine: neuropedijatri/neurolozi, psihijatri, psiholozi, liječnici obiteljske medicine, neuropatolozi, anesteziolozi, socijalni radnici, radni terapeuti i logopedi (13). Naglasak je na individualnom pristupu bolesniku, a krajnji cilj liječenja je osigurati što bolju kvalitetu života oboljelog. Individualne stavke koje utječu na odabir terapije su učestalost napadaja, epileptički sindrom i neurološki nalazi (14). Kako bi liječenje bilo uspješnije potrebno je osigurati ispravnu dijagnozu i utvrditi točan tip napadaja koji se manifestira kod pacijenata (13). Odluka o terapijskom pristupu i vremenu primjene je individualna (14), ali se preporučuje što ranije započeti s terapijom kako bi se spriječile potencijalne ozljede te poremećaji intelektualnog i psihičkog stanja (13). Najčešće se odlučuje na farmakološko liječenje osim u slučajevima kada bi se bolji ishod omogućio drugim metodama tj. nefarmakološkim liječenjem.

1.4.1. Farmakološko liječenje

Farmakološko liječenje se sastoji od uporabe AEL-ova koji se dijele u dvije kategorije. AEL-ovi starije generacije imaju uzak raspon djelovanja, učestalije nuspojave i interakcije s drugim lijekovima i veću incidenciju kongenitalnih poremećaja dok AEL-ovi novije generacije imaju bolja farmakološka svojstva, manju učestalost nuspojava i interakcija (13) te ciljano djeluju na voltažne natrijeve, kalijeve ili kalcijeve kanale, inhibiciju neurotransmisije i ekscitacijsku transmisiju (15). Početak liječenja se sastoji od korištenja najmanje doze AEL-a koja se postupno povećava do preporučene doze održavanja tj. doze kojom se postiže zadovoljavajuća kontrola napadaja. U slučaju da se daljnjim povećavanjem do maksimalne doze razviju nuspojave ili se nastavi manifestacija napadaja, potrebno je uvrstiti drugi AEL uz postupno smanjivanje doze već korištenog AEL-a (16). Uvijek se teži upotrebi jednog AEL-a tj. monoterapijskom pristupu (14), no u nekim slučajevima, kao što su epileptički sindromi, preporučuje se politerapija odnosno kombinacija više AEL-ova sinergijskog djelovanja, prilagođenih tipu napadaja. Tako se za tvrdokorne epilepsije poput Dravet sindroma koriste stiripentol, natrijev valproat i/ili klobazam, za LGS natrijev valproat, lamotrigin i/ili rufinamid, a za Doose sindrom natrijev valproat, levetiracetam i/ili rufinamid (16). Kod dvije trećine oboljelih postiže se kontrola napadaja s AEL-ovima, ali prva korištena terapija uspješna je kod približno 50% pacijenata (17). Potreban je poseban oprez pri izboru AEL-a zbog mogućih toksičnih učinaka, interakcija s drugim lijekovima te povećanog rizika razvoja alergijskih reakcija (14). Doziranje lijekova je individualno, najčešće prilagođeno pacijentovoj tjelesnoj masi (14), a u obzir se uzima i opće zdravstveno stanje oboljelog, tip napadaja i tolerancija na

lijek (16). Tijekom liječenja potrebne su redovite kliničke kontrole i provjera laboratorijskih parametara, a određivanje serumske razine lijeka se provodi u slučaju razvoja nuspojava ili nezadovoljavajuće kontrole napadaja. Kod djece, prvi izbor AEL-a ne bi trebao biti onaj za kojeg je poznato da uzrokuje poremećaje ponašanja, kognitivne smetnje ili psihijatrijske poremećaje. Trajanje liječenja ovisi o kliničkom, elektroencefalografskom i psihičkom statusu bolesnika (16).

1.4.2. Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje se uzima u obzir kada farmakološko nije rezultiralo željenom kontrolom napadaja, a u nekim slučajevima može biti prva opcija. Najčešći oblici ove kategorije liječenja koji se koriste su kirurško liječenje, stimulacija vagusnog živca (VNS[7]) i dijetoterapija.

Kod kirurških zahvata potrebna je procjena potencijalnog uspjeha operacije, identifikacija najprikladnijeg tipa operacije, procjena omjera rizika te selekcija pacijenata prije samog zahvata. Pacijenti koji su kandidati za ove zahvate uglavnom imaju utvrđenu farmakorezistenciju, učestale i teške tipove napadaja koji uzrokuju socijalne i medicinske poteškoće, prihvatljiv omjer rizika i koristi te lošiju kvalitetu života koja bi se djelomičnom ili potpunom kontrolom napadaja značajno poboljšala (18). Kirurške resekcije dijele se na resekcijske i funkcionalne. Kod resekcijskih zahvata odvija se uklanjanje epileptogene zone kako bi se postigla kontrola napadaja, a razlikujemo lezionektomiju, resekciju temporalnog režnja, ekstra temporalnu resekciju i hemisferoktomiju. Funkcionalni zahvati imaju za cilj ublažiti manifestacije epilepsije, a uvode se kada je resekcijska operacija neadekvatna ili visoko rizična. Najčešće se izvode korpusne kalostomije, stimulacije i multiple subpijalne transekcije. Ishod se procjenjuje prema kontroli napadaja, ali i praćenju razvojnih segmenta, ponašanja i kvalitete života. Uspjeh operacije ovisi više o patološkom aspektu bolesti nego o dobi kada su započeli napadaji, trajanju epilepsije ili odabiru vrste zahvata. Iznimno korisnim se pokazala resekcija temporalnog režnja s učinkom potpune kontrole napadaja u 75-80% slučajeva, osobito za pacijente s hipokampalnom sklerozom dok su lezionektomije uspješne u 70-75% slučajeva (19).

VNS se koristi za redukciju učestalosti i težine napadaja, a 1977. godine je dozvoljena kao pomoćna terapija za epilepsije. Postupak se sastoji od ugradnje uređaja u lijevom gornjem dijelu prsa s elektrodama postavljenim oko lijevog cervikalnog vagusa. Uređaj je namješten da pruža stimulaciju u trajanju od 30 sekundi svakih pet minuta, ali se može podesiti s obzirom na

[7] Eng. *Vagus Nerve Stimulation*

toleranciju, nuspojave i učinkovitost. Moguća je i manualna aktivacija pomoću magneta koja se najčešće koristi kada započne napadaj. Istraživanja su pokazala dobre učinke u kontroli napadaja, a zamijećena je redukcija preko 50% kod manje djece u dobi od 6, 12 i 24 mjeseca i to u 32,5%, 37,6% i 43,8% slučajeva (20). Dugoročan učinak je sličan farmakološkom tretmanu s kontinuiranim smanjenjem napadaja do dvije godine nakon ugradnje implantata. Osim što smanjuje učestalost napadaja, povezuje se sa smanjenjem trajanja napadaja, vremenom oporavka nakon napadaja, poboljšanom kvalitetom života, smanjenjem bolničkih intervencija i smanjenjem doza korištenih AEL-ova (21). Kod VNS postoje brojne nuspojave poput infekcije, promuklosti, kašlja, dispneje[8], faringitisa, ataksije, vrtoglavice, somnolencije[9], no na većinu se može pravodobno djelovati (20).

Dijetoterapija, za razliku od prethodnih opcija, ne zahtijeva nikakve zahvate te ima manje nuspojava koje su često reverzibilne, a pogodna je za pacijente različite dobi. Kod pedijatrijskih pacijenata s tvrdokornim epilepsijama zasniva se na uvođenju ketogenih dijeta koje će se detaljnije obraditi u idućem poglavlju (4).

2. DIJETOTERAPIJA

Još od doba starih Grka, dijetoterapija u obliku posta tj. gladovanja se spominjala kao tretman koji uspješno liječi epilepsiju. Koristi ovog pristupa dokumentirane su u starim i srednjovjekovnim spisima, ali je popularnost stekla tek 1921. godine kada su zabilježeni slučajevi u kojima je post u trajanju od 20 dana rezultirao dužim periodima potpune kontrole napadaja. S obzirom na to da produljen post mnogima može predstavljati problem, u kratkom periodu se razvila nova metoda odnosno dijeta koja oponaša metaboličke funkcije za vrijeme posta (22). Ketogena dijeta je prehrana bogata mastima i ograničena ugljikohidratima, a razvila se u *Mayo* klinici čiji su stručnjaci prvi zabilježili njene učinke. Tada je 59% pacijenata postiglo potpunu kontrolu napadaja, a kod 23% je uočeno poboljšanje (23). Slične rezultate postigli su i drugi centri stoga se dijeta počela široko koristiti kao nefarmakološki pristup liječenja epilepsije. Svoju popularnost imala je sve do razvoja AEL-ova kada započinje era farmakološkog liječenja epilepsije koja je dijetoterapiju gurnula u drugi plan. Farmakološko liječenje bilo je puno jednostavnije od provođenja dijete, a tržište je postajalo sve veće. Unatoč tomu i dalje su se pojavljivali slučajevi kada se s AEL-ovima nije postizala učinkovita kontrola

[8] Otežano disanje
[9] Oblik poremećaja svijesti

napadaja. Zbog navedenih situacija, ketogena dijeta ponovno je zaživjela u praksi uz pomoć roditelja čije je dijete, nakon primjene dijete, postiglo potpunu kontrolu napadaja. Od 1990-tih do danas široko je u upotrebi kod pacijenata koji ne postižu zadovoljavajuće rezultate s AEL-ovima (22).

2.1. Ketogena prehrana u liječenju epilepsija

Ketogena dijeta je ostala relativno nepromijenjena od izvornog koncepta iz 1920-tih godina uz iznimku razvoja brojnih dodataka prehrani koji olakšavaju provedbu dijete. To je bio jedan od razloga, uz iznimne restrikcije i poteškoća s pridržavanjem, koji je doveo do razvoja novih inačica dijete poput MAD, dijete namirnicama niskog glikemijskog indeksa, ketogene dijete sa srednjelančanim trigliceridima (MCT[10]) i ketogene dijete s isključivo tekućim pripravcima (24). Dijete se sastavljaju na temelju ketogenog omjera koji predstavlja omjer količine masti naspram količine ugljikohidrata i bjelančevina zajedno. Njihov primarni cilj je postići stanje ketoze tj. iskorištavanje KT kao izvor energije (25).

Više različitih istraživanja objavilo je da se primjenom ketogene dijete kod nešto više od pola ispitanika smanjuje učestalost napadaja za 50% od kojih trećina ima poboljšanje preko 90%, a 10-15% je postiglo stanje bez napadaja (26,27,28). Kod pacijenata koji nisu uspjeli postići kontrolu napadaja primjenom dijete, moguća su poboljšanja u vidu trajanja i intenziteta napadaja. Dijeta se pokazala iznimno učinkovitom za West sindrom, Doose sindrom, Dravet sindrom, LGS, Rett sindrom i sindrom deficita glukoznog transportera 1 (GLUT-1). Unatoč dobrim rezultatima i dalje se preporučuje kombinacija dijete s AEL-ovima (29).

Potvrđeno je više mehanizama djelovanja kojima se pripisuje učinak dijete iako oni još nisu u potpunosti potvrđeni (30).

2.1.1. Biokemijska pozadina ketogenih dijeta

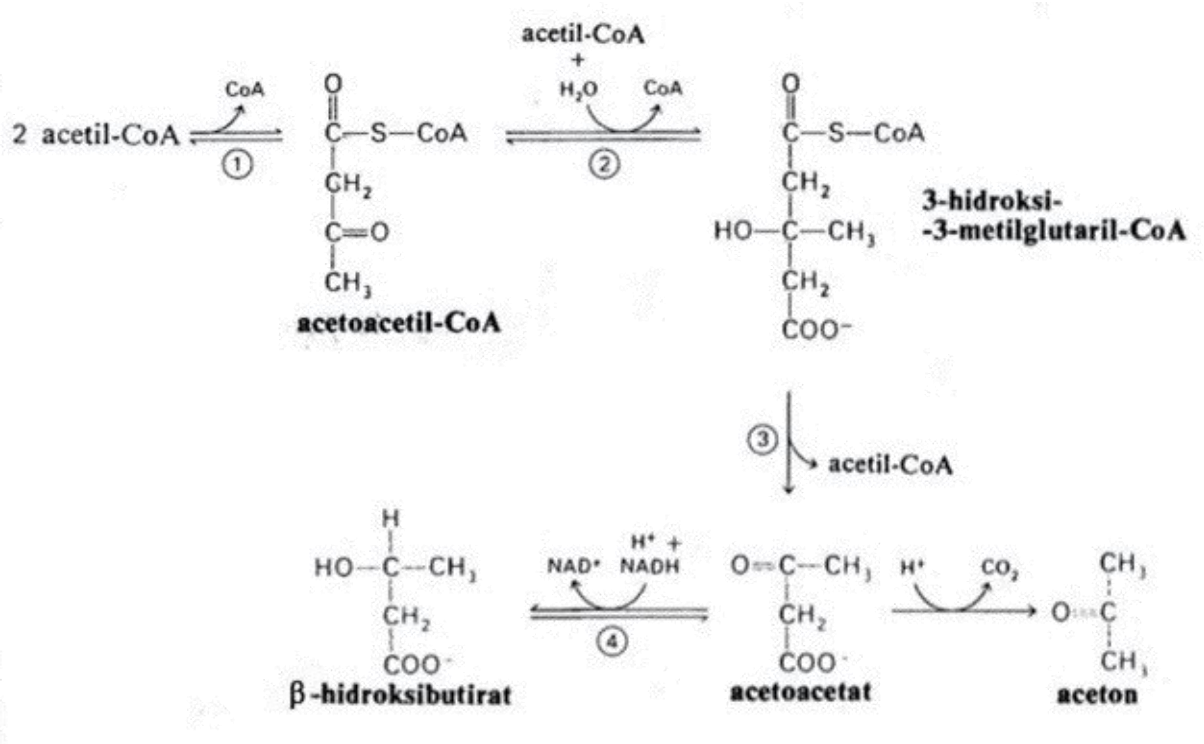
Cilj dijete je povećati sintezu i iskorištenje KT. U normalnim okolnostima tijelo koristi ugljikohidrate kao izvor energije. Oni se prevode u glukozu čije se zalihe održavaju od 24 do 36 sati, a jednom kad se iscrpe tijelo iskorištava uskladištene masti. U slučaju produljenog gladovanja opskrba energijom se odvija iskorištavanjem proteina skeletnih mišića.

Ketogene dijete su osmišljene da stimuliraju metabolizam za vrijeme gladovanja. Nakon inicijalnog gladovanja energija se dobiva sagorijevanjem egzogenih masti tj. masti unesenih u tijelo putem hrane što omogućuje održavanje metabolizma baziranog na mastima tijekom dužeg

[10] Eng. *Medium Chain Triglyceride*

razdoblja. Procesi koji su ključni za održavanje promijenjenog metaboličkog puta nastanka i iskorištavanja energije su ketogeneza i ketoliza (31).

Ketogeneza je proces nastanka KT iz acetila-CoA nastalog β-oksidacijom masnih kiselina, a odvija se u mitohondrijima hepatocita te manjim dijelom u epitelu bubrega, astrocitima i enterocitima. Prvi korak je kondenzacija dvije molekule acetila-CoA kojom kao produkt nastaje acetoacetil-CoA. Potom se vrši adicija treće molekule acetila-CoA te nastaje 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA. Nastali produkt podliježe lizi i nastaje prvo KT, acetoacetat. On je ujedno i prekursor za sintezu preostala dva KT: redukcijom nastaje β-hidroksibutirat, a spontanom dekarboksilacijom nastaje aceton koji se u velikoj mjeri izlučuje dišnim putem (32). Proces je prikazan na slici 1.



Slika 1. Nastanak ketonskih tijela.

Brojevi na slici označavaju enzime i to: 1 – acetil-CoA tiolaza, 2 – hidroksimetil glutaril-CoA sintaza, 3 – hidroksimetil glutaril-CoA liaza i 4 – NADH ovisna β-hidroksibutirat dehidrogenaza

Modificirano i preuzeto iz Stryer L. Biokemija: Metabolizam masnih kiselina. 2. izdanje. Zagreb: Školska knjiga: 1991. (32).

KT cirkuliraju u krvi i dospijevaju do ciljnih tkiva gdje se ketolizom prevode u acetil-CoA koji ulazi u ciklus limunske kiseline i oksidativnu fosforilaciju s ciljem sinteze ATP-a tj. proizvodnje energije (32).

Mitohondrijska raspoređenost enzima ketogeneze omogućuje razlikovanje acetila-CoA namijenjenog za anaboličke procese, a u regulaciju ketogeneze su, osim enzima, uključeni hormoni[11], transkripcijski[12] i epigenetski[13] faktori (31).

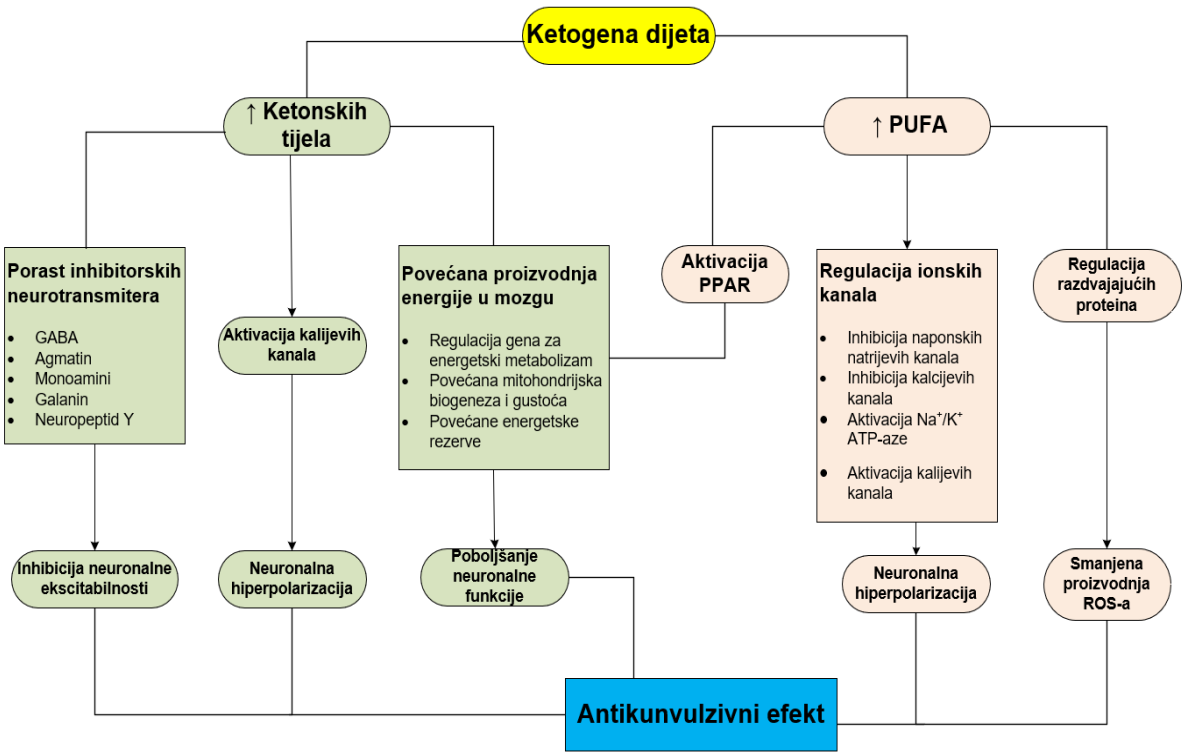
2.1.2. Mehanizmi djelovanja ketogenih dijeta

Postoje razni mogući mehanizmi djelovanja ketogenih dijeta, no još uvijek nedostaje istraživanja kojima bi se sa sigurnošću mogao navesti točan način kojim se postiže smanjenje epileptičkih napadaja primjenom dijete. Promjena u metabolizmu rada neurona vjerojatno poboljšava njihov rad, a istraživanja sugeriraju da jednom kada KT dođu do mozga mogu spriječiti aktivnosti napadaja zbog promjene prijenosa impulsa neurona ili promjene aktivnosti u mitohondrijima (30). Potencijalni mehanizmi uključuju:

- inhibiciju glikolize[14] (33),
- poboljšanu biogenezu i gustoću mitohondrija (34),
- aktivaciju ATP-ovisnih kalijevih kanala i kalijevih kanala s dvije pore[15] (34),
- smanjenje proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva (33),
- povećanu proizvodnju adenozina[16] (33),
- povećanu proizvodnju γ-aminomaslačne kiseline iz glutamata (33),
- povećane razine polinezasićenih masnih kiselina[17] (34),

a većina proizlazi od djelovanja KT. Osim nabrojanih mehanizama moguć je i utjecaj MCT-a, crijevne mikrobiote, restrikcije bjelančevina, inhibicije laktat dehidrogenaze i metilacije DNK (4), no potrebna su dodatna istraživanja kojima bi se točno odredila njihova uloga u sprječavanju napadaja. Neki od navedenih mehanizama prikazani su na slici 2.

[11] Hormoni koji sudjeluju u regulaciji ketogeneze su inzulin, glukagon, kortizol, kateholamin, hormon rasta
[12] Najvažniji transkripcijski faktor je peroksisom proliferator aktivirani receptor
[13] Od epigenetskih faktora bitne su histonske deacetilaze klase I
[14] Inhibicija glikolize od iznimne je važnosti jer su napadaji karakterizirani visokom glikolitičkom stopom
[15] Aktivacija kalijevih kanala reducira električnu ekscitabilnost u mozgu
[16] Adenozin reducira neuronalnu ekscitabilnost
[17] Polinezasićene masne kiseline aktiviraju peroksisom proliferator aktivirani receptor te time smanjuju upalne procese, povećavaju energetske rezerve i reduciraju ekscitabilnost, a indukcijom ekspresije razdvajajućih proteina inhibiraju natrijeve i kalcijeve kanale te aktiviraju kalijeva kanale s dvije pore i poboljšavaju aktivnost Na^+/K^+ ATP-aze



Slika 2. Mogući antikonvulzivni efekti ketogene dijete.
GABA[18] – γ-aminomaslačna kiselina; PPAR – peroksisom proliferator aktivirani receptor; PUFA[19] – višestruko nezasićene masne kiseline; ROS – reaktivni kisikovi spojevi
Modificirano i preuzeto iz Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms [published online ahead of print, 2019 Jun 26]. *Nutr Neurosci*. 2019; 1-10. doi:10.1080/1028415X.2019.1627769 (33).

2.1.3. Kandidati za ketogenu dijetu

Prethodno je navedeno da je dijetoterapija, kao jedna od nefarmakoloških tretmana, idealna za osobe s učestalim napadajima koji se ne mogu kontrolirati lijekovima, a uvodi se kada barem dva lijeka nisu pomogla. U usporedbi sa starim lijekovima poput fenobarbitona, natrijevog valproata i karbamazepina, dijeta ima manje nuspojava te dva puta veću šansu djelovanja nego uvođenje novog lijeka[20]. Nešto bolji rezultati djelovanja ketogenih dijeta primijećeni su kod djece mlađe dobi što je objašnjeno činjenicom da djeca mogu održavati ketozu na dulje razdoblje. Dijeta djeluje bez obzira na tip napadaja, dob, tjelesnu masu i težinu napadaja kod djece. Iznimku čine djeca sa samo kompleksnim žarišnim napadajima koja su uglavnom potencijalni kandidati za operaciju. Kod njih je moguće postići poboljšanje, no mala je

[18] *Eng. Gamma AminoButyric Acid*
[19] *Eng. Polyunsaturated Fatty Acid*
[20] Veće šanse djelovanja ima dijetoterapija nego uvođenje novog AEL-a nakon neuspjeha s tri AEL-a

vjerojatnost da će se napadaji u potpunosti kontrolirati. S obzirom na zahtjevnost dijete, njena učinkovitost uvelike ovisi i o suradnji skrbnika (29).

Osim dobrog odgovora kod pacijenata dječje dobi, ketogena dijeta postiže i izvrsne rezultate kod određenih poremećaja (29). U tablici 3 su navedena stanja u kojima je dijeta korisna ili kontraindicirana.

Tablica 3. Indikacije i kontraindikacije za ketogenu dijetu.

Izvrstan odgovor na ketogenu dijetu	Dobar odgovor na ketogenu dijetu	Kontraindikacije za ketogenu dijetu	
		Apsolutne	Relativne
West sindrom	Juvenilna mioklona epilepsija		
Doose sindrom	Epilepsije s apsansima	Primarni deficit karnitina	Nemogućnost održavanja adekvatne prehrane
Tuberozna skleroza	Rett sindrom	Deficit palmitoiltransferaze I i II	Potreba za operativnim zahvatom na mozgu
GLUT-1 deficit	Mitohondrijski poremećaji	Deficit karnitin translokaze	Nepridržavanje dijete od strane skrbnika
Deficit piruvat dehidrogenaze		Defekti β-oksidacije	
Dojenčad i djeca hranjena formulama		Deficit piruvat dekarboksilaze	
		Porfirija	

Modificirano i preuzeto iz Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Who is a candidate for ketogenic diet?. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016. (29).

2.1.4. Ketogena dijeta i lijekovi

Za većinu poremećaja ketogena dijeta se primjenjuje uz određenu medicinsku terapiju, no u nekim slučajevima može biti i prvi izbor terapije (35). U slučaju GLUT-1 deficita ili deficita piruvat dehidrogenaze dijeta se preporučuje kao prva terapija zbog postizanja jednakih učinka kao i antikonvulzivna medicinska terapija, ali i djelovanja na ostale manifestacije bolesti. Klepper i sur. su primijetili potpunu kontrolu napadaja bez primjene medicinske terapije kod 80% ispitanika s GLUT-1 deficitom (36).

Kod West sindroma, u praksi se često prvo primjenjuju lijekovi, iako su istraživanja pokazala da što ranije uvođenje ketogene dijete daje bolje rezultate (35). Novija istraživanja o učinku dijete korištene kao prve terapije su pokazala da nema značajnije razlike u postizanju kontrole napadaja ni u normalizaciji EEG-a u periodu od dva do pet mjeseci kod pacijenata na ketogenoj dijeti i pacijenata koji koriste adrenokortikotropne hormone, a uz to dijeta ima manje nuspojave

i manji rizik ponovne pojave spazama (37). Na temelju novih saznanja, danas se za West sindrom sve više kreće s ketogenom dijetom kao prvom terapijom.

Čest cilj uvođenja dijete je i redukcija lijekova. Istraživanje koje su proveli Shah L. i sur. pokazalo je da je 18,5 % pacijenata postiglo potpuna primjena AEL, od kojih je 63% imalo 100%-tnu kontrolu napadaja, 28% redukciju napadaja 90-99%, a 9% redukciju napadaja 50-90%. Zadnji lijekovi koji su se uklanjali su levetiracetan (28%), valproat (16%) i klobazam (12%) što se u prosjeku postiglo nakon sedam i pol mjeseci provođenja dijete. U pacijenata kod kojih se nije postiglo smanjenje napadaja veće od 50%, nastavljeno je liječenje korištenjem AEL-ova (38).

Konačno, čak i kada se ne započinje s ketogenom dijetom kao prvom terapijom, preporuke su da sigurno ne bi trebala biti zadnja opcija (35).

3. MODIFICIRANA ATKINSOVA DIJETA (MAD)

MAD je osmišljena ranih 2000-tih godina zahvaljujući roditeljima koji su se okušali s Atkinsovom dijetom za vrijeme čekanja prijema u bolnicu kako bi uveli KKD. Primarno je namijenjena djeci s bihevioralnim problemima i adolescentima, a danas je široko rasprostranjena kao komplementarna terapija za epilepsije (39). S obzirom na to da je izvedena iz Atkinsove dijete, dijele brojne sličnosti uključujući restrikciju ugljikohidrata, konzumaciju slične hrane i uspostavu ketoze[21], a ključne razlike su vremenski neograničena indukcijska faza na MAD, poticanje unosa masti i primarni cilj koji je u slučaju MAD kontrola napadaja dok je u Atkinsovoj dijeti gubitak tjelesne mase (40).

MAD se zasniva na uvođenju visoko masne prehrane gdje masti čine 64% ukupnog energetskog unosa, bjelančevine 30%, a ugljikohidrati 6%, a na slici 3 prikazana je usporedba omjera makronutrijenata[22] kod MAD, KKD i uobičajene prehrane. MAD dijeta je manje restriktivna od KKD s ketogenim omjerom 1-2:1 što je puno veće od uobičajene prehrane gdje je omjer 0,3:1. Dopušta veći unos proteina i ne zahtijeva ograničavanje kalorijskog unosa (41).

[21] Kod Atkinsove dijete uspostava ketoze se odvija u fazi indukcije
[22] Makronutrijenti su ugljikohidrati, bjelančevine i masti



Slika 3. Omjeri makronutrijenata na klasičnoj ketogenoj dijeti, modificiranoj Atkinsovoj dijeti i uobičajenoj prehrani.

UH – ugljikohidrati; B – bjelančevine; M – masti

Modificirano i preuzeto iz Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav*. 2013; 29(3):437-442. doi:10.1016/j.yebeh.2013.09.032 (41).

Dosadašnja istraživanja su pokazala visoku učinkovitost MAD. U tablici 4 su prikazani rezultati istraživanja primjene MAD kod pacijenata s različitim tipovima epilepsije i epileptičkih sindroma kojima medicinska terapija nije djelovala. Problem kod utvrđivanja učinkovitosti MAD kod ovakvih skupina mogu biti različite dijagnoze, nepoznata etiologija epilepsije te različite dobne skupine, no unatoč tomu i dalje se postižu odlični rezultati. Učinkovitost MAD u tablici 4 prikazana je nakon određenog vremenskog razmaka (5, 6, 42). Osim postizanja bolje kontrole napadaja MAD može poboljšati kvalitetu života i kognitivne sposobnosti pacijenata što je potvrđeno istraživanjem Weber S. i sur. (43).

Tablica 4. Rezultati istraživanja učinka modificirane Atkinsove dijete kod skupina s različitim tipovima epilepsije i epileptičkih sindroma.

Istraživanja	**Rezultati**			
Kossoff E.H. i sur. (2006.)		1. mjesec (n=19)	3. mjesec (n=18)	6. mjesec (n=16)
	100%-tna kontrola napadaja	1 (15%)	3 (17%)	3 (19%)
	Redukcija napadaja >90%	3 (16%)	2 (11%)	3 (19%)
	Redukcija napadaja 50-90%	10 (53%)	9 (50%)	6 (37%)
	Redukcija napadaja 1-49%	2 (11%)	2 (11%)	3 (19%)
	Bez odgovora na MAD	3 (16%)	2 (11%)	1 (6%)
Miranda M.J. i sur. (2011.)		3. mjesec (n=33)	6. mjesec (n=33)	12. mjesec (n=17)
	100%-tna kontrola napadaja	5 (15%)	0	0
	Redukcija napadaja >90%	9 (27%)	6 (18%)	4 (12%)
	Redukcija napadaja 50-90%	17 (52%)	13 (39%)	9 (27%)

Nastavak tablice 4.

Istraživanja		Rezultati		
Park E.G. i sur. (2018.)		1. mjesec (n=26)	3. mjesec (n=21)	6. mjesec (n=10)
	100%-tna kontrola napadaja	3 (11,5%)	2 (9,5%)	2 (20%)
	Redukcija napadaja 50-99%	4 (15,4%)	9 (42,9%)	6 (60%)
	Redukcija napadaja 1-49%	7 (26,9%)	7 (33,3%)	2 (20%)
	Bez odgovora na MAD	12 (46,2%)	3 (14,3%)	/

MAD – modificirana Atkinsova dijeta; n – broj ispitanika

Izvori: 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(2):421-424. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x. (5), Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH, Nielsen H, Beniczky S. Danish study of a modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet?. *Seizure*. 2011; 20(2):151-155. doi:10.1016/j.seizure.2010.11.010. (42) i Park EG, Lee J, Lee J. Use of the Modified Atkins Diet in Intractable Pediatric Epilepsy. *J Epilepsy Res*. 2018;8(1):20-26. Published 2018 Jun 30. doi:10.14581/jer.18004 (6).

MAD je djelotvorna i za određene sindrome poput Doose sindroma, LGS-a, infantilnih spazama i GLUT-1 deficita. U tablici 5 su prikazani rezultati istraživanja provođenja MAD kod skupinama s određenim sindromima kod kojih je veliki broj pacijenata postigao potpunu kontrolu napadaja (44, 45, 46, 47). Najbolji učinak imali su pacijenti s Doose sindromom sa zabilježenim poboljšanjem preko 50% nakon 12 mjeseci u 95% ispitanika (44).

Tablica 5. Rezultati istraživanja učinka modificirane Atkinsove dijete kod skupina s određenim sindromom.

Istraživanja		Rezultati		
Wiemer-Kruel A. i sur. (2017.)	**Doose sindrom**	3. mjesec (n=29)	6. mjesec (n=24)	12. mjesec (n=20)
	100%-tna kontrola napadaja	10 (34,5 %)	14 (58%)	13 (65%)
	Redukcija napadaja >50%	25 (86%)	23 (96%)	19 (95%)
Sharma S. i sur. (2015.)	**Lennox – Gastaut sindrom**	3. mjesec (n=25)	6. mjesec (n=11)	12. mjesec (n=9)
	100%-tna kontrola napadaja	2 (8%)	3 (27%)	3 (33%)
	Redukcija napadaja 90-99%	4 (16%)	4 (36%)	5 (56%)
	Redukcija napadaja 50-89%	6 (24%)	4 (36%)	1 (11%)

Nastavak tablice 5.

Istraživanja	Rezultati			
Sharma S. i sur. (2012.)	**Infantilni spazmi**	3. mjesec (n=15)		* infantilni spazmi različite etiologije; kod jednog pacijenta postignuta kontrola spazma, ali su prisutni bili miokloni napadaji (2-3 puta tjedno)
	100%-tna kontrola napadaja	6 (40%)		
	Redukcija napadaja 50-99%	2 (13%)		
	Redukcija napadaja 1-49%	2 (13%)		
	Bez odgovora na MAD	4 (26,5%)		
Amalou S. i sur. (2016.)	**GLUT-1 deficit**	1. mjesec (n=7)	3. mjesec (n=6)	6. mjesec (n=6)
	100%-tna kontrola napadaja	5 (71%)	3 (50%)	3 (50%)

MAD – modificirana Atkinsova dijeta; n – broj ispitanika

Izvori: Wiemer-Kruel A, Haberlandt E, Hartmann H, Wohlrab G, Bast T. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. *Epilepsia*. 2017; 58(4):657-662. doi:10.1111/epi.13701. (44), Sharma S, Jain P, Gulati S, Sankhyan N, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet in Lennox Gastaut syndrome. *J Child Neurol*. 2015; 30(5):576-579. doi:10.1177/0883073814527162 (45), Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet in infantile spasms refractory to first-line treatment. *Seizure*. 2012; 21(1):45-48. doi:10.1016/j.seizure.2011.08.009. (46) i Amalou S, Gras D, Ilea A, et al. Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(11):1193-1199. doi:10.1111/dmcn.13167. (47).

S obzirom na navedeno, očekivano je da će se nakon neuspješne farmakološke terapije mnogi odlučiti na uvođenje MAD.

Kriteriji nisu strogo definirani, a općenito se dijeta uvodi:

- djeci koja imaju učestale napadaje[23],
- djeci s abnormalnim EEG-om,
- djeci čija je obitelj spremna dati minimalno tri mjeseca za djelovanje dijete,
- djeci koja nisu postigla kontrolu napadaja s barem dva AEL-a i
- djeci čiji skrbnici imaju realne ciljeve i pozitivan stav (48).

[23] Učestali napadaji na dnevnoj bazi

3.1. Provođenje modificirane Atkinsove dijete

3.1.1. Inicijalna faza

Prije samog početka prijelaza na MAD potrebno je osigurati da nema kontraindikacija, a potencijalne poteškoće identificirati što prije kako bi se bolje prilagodilo planiranje i računanje dijete. Neke od njih mogu biti: nemogućnost održavanja adekvatne prehrane i hidracije[24], zabrinjavajuća obiteljska anamneza[25] i socijalna ograničenja[26]. Uz navedeno, potrebno je izvršiti antropometrijsku i biokemijsku procjenu. Antropometrijska mjerenja potrebna su za utvrđivanje statusa rasta i razvoja na temelju čega se određuje energetski unos i unos bjelančevina. Biokemijski parametri bitni su za određivanje mogućih kontraindikacija, a uključuju: uremičnu kiselinu, aminokiseline plazme, potpuni metabolički panel, potpunu krvnu sliku, jetreni profil, ionizirani kalcij, magnezij, fosfat, prealbumin, lipidni profil za vrijeme posta, vitamin D3, slobodni i ukupni karnitin, β-hidroksibutirat, selen, cink i analizu mokraće[27]. Procjene služe za uspoređivanje napretka nakon uvođenja dijete i identifikaciju potencijalnih poteškoća uzrokovanih dijetom, a potrebno ih je provoditi svakih tri do šest mjeseci nakon uvođenja (49).

Uvođenje MAD zahtjeva multidisciplinarni tim koji se sastoji od liječnika, medicinske sestre, nutricionista i farmaceuta, a moguće je uključiti i grupe podrške za roditelje i socijalne radnike. Ako okupljanje velikog broja djelatnika nije moguće, esencijalno je da tim čine neuropedijatri i nutricionisti. Skrbnici se smatraju partnerima jer su oni ti koji provode dijetu (uz pomoć nutricionista) i vode dnevnik epileptičkih napadaja (48). Roditeljima se preporučuje kupnja namirnica za MAD te vođenje dnevnika prehrane kako bi se utvrdilo što i koliko dijete jede prije prelaska na MAD. Dijeta se uvodi tijekom dva do tri dana u bolničkim uvjetima radi potrebne edukacije skrbnika. Esencijalno je poznavanje izračuna "neto" ugljikohidrata, čitanje nutritivnih deklaracija, prepoznavanje skrivenih ugljikohidrata i poznavanje porcija. Izračun "neto" ugljikohidrata je jednostavan jer predstavlja razliku ukupnih ugljikohidrata i vlakana sadržanih u određenoj namirnici. Važno je napomenuti da šećerni alkoholi nisu izuzetak već se ubrajaju u "neto" ugljikohidrate. Čitanje nutritivnih deklaracija pruža podatke o energetskim vrijednostima i sadržaju ugljikohidrata, masti i bjelančevina, ali daje i informacije o skrivenim

[24] Nemogućnost održavanja adekvatne prehrane obuhvaća nemogućnost napredovanja, disfagiju, gastrointestinalne probleme i izbirljivost

[25] Prilikom obrade obiteljske anamneze važno je obratiti pažnju na dislipidemiju, kardiomiopatiju, bubrežne bolesti, jetrene bolesti i metaboličku acidozu

[26] Pod socijalna ograničenja ubraja se pristup hrani, podrška skrbnika i pridržavanje dijete te nestabilno obiteljsko okruženje

[27] Prilikom analize mokraće obrađuju se kalcij i karnitin

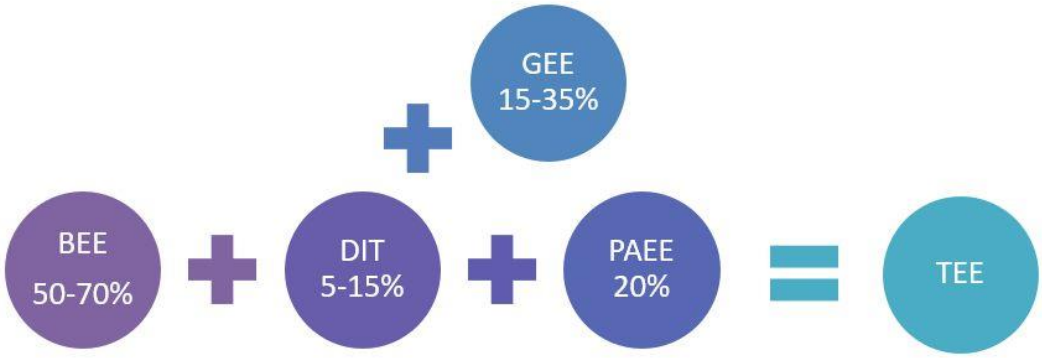
ugljikohidratima (50). Neki od naziva koju upućuju na skrivene ugljikohidrate su: žitarice, kukuruzni škrob/zaslađivač/sirup, brašno, fruktozni kukuruzni sirup, ekstrakt voća, inertni sirup, hidrogenizirani hidrolizat škroba, šećerni slad, melasa, škrob, šećer, kineska/šećerna trska, sirup, mono-/di-/poli-saharidi, dekstroza, fruktoza, galaktoza, glukoza, laktoza, voćni šećer, maltoza, manoza, polidekstroza, saharoza, ksiloza, glicerol, maltodekstrin, glicerin, sorbitol, ksilitol/brezin šećer i manitol (51). Procjena veličine porcija može se vršiti pomoću ruke, kuhinjskog pribora, fotografija, modela hrane ili podataka s nutritivne deklaracije. Jednom kada se usvoji procjenjivanje porcija, primjena MAD je olakšana zato što ne zahtijeva vaganje ni pojedinačne izračune količine makronutrijenata (52).

Prvi korak za provođenje MAD je restrikcija "neto" ugljikohidrata na 10 g/dan za djecu te 15 g/dan za adolescente uz poticanje unosa masti. Izvori ugljikohidrata nisu bitni, iako većina odabire one niskog glikemijskog indeksa, a važno je održavati minimalno 10 g ugljikohidrata na dan jer manje vrijednosti ne uzrokuju bolju kontrolu napadaja te dijeta postaje preteška za pridržavanje (50). Novije smjernice preporučuju da se MAD uvodi postupno tijekom devet dana. Cilj ovog perioda je omogućiti skrbnicima i pacijentu da se prilagode na hranu propisanu dijetom, a traje sve dok se svi obroci zamijene s onima koji su prikladni za MAD (51).

3.1.2. Izračuni za modificiranu Atkinsovu dijetu

Izračuni energetskih potreba i prilagodba za MAD zahtijevaju kombinaciju nutritivne procjene i razumijevanje djetetovog medicinskog stanja, a vrši ih nutricionist. Kod svakog pacijenta uzimaju se u obzir individualne potrebe za izračun kalorijskog unosa, unosa bjelančevina i tekućina te podešavanja ketogenog omjera (53). Iako se kalorijski unos i unos bjelančevina ne ograničavaju, izračuni se vrše kako bi se izbjegle moguće nuspojave (24).

Pri procjeni energetskih potreba, potrebna je evaluacija razvoja djeteta uz pomoć krivulja rasta te prehrambenih navika i obrazaca što se osigurava vođenjem trodnevnog dnevnika prehrane s točnim količinama i vrstama hrane. Ukupne energetske potrebe se mogu računati prema preporukama za energetski unos za određenu dob ili koristeći se raznim jednadžbama (53). Najčešći izračun dnevnih energijskih potreba tj. ukupne energetske potrošnje za pedijatrijsku populaciju određen je s četiri komponente: energijom za bazalni metabolizam, energijom za specifično djelovanje hrane, energijom za obavljanje tjelesne aktivnosti i energijom za normalan rast i razvoj, a prikazan je na slici 4 (54).



Slika 4. Izračun energetskih potreba za djecu.

BEE[28] - energija za bazalni metabolizam; DIT[29] - energija za specifično djelovanje hrane; GEE[30] - energija za normalan rast i razvoj; PAEE[31] - energija za obavljanje tjelesne aktivnosti; TEE[32] - ukupna energetska potrošnja

Modificirano i preuzeto iz Kolaček S, Hojsak I, Niseteo T. Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji: Prehrambene potrebe: energija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada: 2016. (54).

Energija za bazalni metabolizam djece najčešće se računa pomoću Schofieldovih jednadžbi (54) prikazanih u tablici 6.

Tablica 6. Schofieldove jednadžbe za izračun energije potrebne za bazalni metabolizam.

Schofieldova jednadžba	Dječaci	Djevojčice
< 3 godine	BEE=20,3 x TM (kg) +30,4	BEE=58,3 x TM (kg) + 31,1
3-10 godina	BEE=22,7 x TM (kg) + 504,3	BEE=20,3 x TM (kg) + 485,9
10-18 godina	BEE=17,7 x TM (kg) + 658,2	BEE=13,4 x TM (kg) + 692,6

BEE – energija za bazalni metabolizam; TM – tjelesna masa

Izvor: Kolaček S, Hojsak I, Niseteo T. Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji: Prehrambene potrebe: energija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada: 2016. (54).

Drugi način izračuna energetskih potreba također se zasniva na četirima faktorima: procijenjenu prosječnu količinu energije koja zadovoljava potrebe polovine svih zdravih pojedinaca u populacijskoj skupini (EAR[33]), koeficijent tjelesne aktivnosti (PAL[34]), faktor tonusa tijela (BTR[35]) i faktor retardacije rasta (GRR[36]). BTR se primjenjuje za djecu s mišićno-neurološkim

[28] Eng. *Basal Energy Expenditure*
[29] Eng. *Diet Induced Thermogenesis*
[30] Eng. *Growth Energy Expenditure*
[31] Eng. *Physical Activity Energy Expenditure*
[32] Eng. *Total Enery Expenditure*
[33] Eng. *Estimeted Average Requirements*
[34] Eng. *Physical Activity Level*
[35] Eng. *Body Tone Ratio*
[36] Eng. *Growth retardation ratio*

oštećenjima, a iznosi 1,10 za hipertonične, 0,90 za hipotonične i 1,00 za normalan tonus. U slučaju da su djeca pretila GRR iznosi 0,80, ako dijete zaostaje u rastu uzima se faktor 1,2-1,5, a ako se normalno razvija 1. Izračun se vrši pomoću jednadžbe:

E (kcal/dan) = EAR x PAL x BTR x GRR (54). Kako bi se izračun što više olakšao kreirane su i preporuke za dnevni unos energije pedijatrijske populacije u tablici 7 (55).

Tablica 7. Preporuke za dnevni unos energije dječje populacije pri niskoj do umjerenoj tjelesnoj aktivnosti.

Preporuke za unos energije (kcal/dan)						
Dob (godine)	**PAL=1,4 (sjedilačke aktivnosti, bez ili vrlo malo intenzivnijih aktivnosti)**		**PAL=1,6 (uglavnom sjedilačke aktivnosti s povremenim stajanjem i kretanjem)**		**PAL=1,8 (aktivnosti koje uglavnom uključuju stajanje i hodanje)**	
	Spol					
	Muški	Ženski	Muški	Ženski	Muški	Ženski
1-4	1 200	1 100	1 300	1 200		
4-7	1 400	1 300	1 600	1 500	1 800	1 700
7-10	1 700	1 500	1 900	1 800	2 100	2 000
10-13	1 900	1 700	2 200	2 000	2 400	2 200
13-15	2 300	1 900	2 600	2 200	2 900	2 500
15-19	2 600	2 000	3 000	2 300	3 400	2 600

PAL – koeficijent tjelesne aktivnosti

Izvor: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Energie. Dostupno na: https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/energie/ *(2020-07-28)* (55).

Cilj je postići kontrolu napadaja, ali i održati prehranu adekvatnom za rast i razvoj djeteta. Pothranjena djeca trebaju dobiti na tjelesnoj masi kako bi se stvorile dovoljne rezerve masti za održavanje ketoze između obroka, a pretila djeca ili djeca s prekomjernom tjelesnom masom trebaju izgubiti na kilaži (53).

Unos bjelančevina na MAD nije ograničen, a teži se postići preporučeni dnevni unos prikladan za određenu dob koji je prikazan u tablici 8 (56).

Tablica 8. Preporučeni dnevni unos bjelančevina za dječju populaciju.

Dob	Bjelančevine (g/kg tjelesne mase)	
	Spol	
	Muški	Ženski
Dojenčad		
0-1 mjesec	2,5	
1-2 mjeseca	1,8	
2-4 mjeseca	1,4	
4-12 mjeseci	1,3	
Djeca		
1-4 godine	1	
4-7 godina	0,9	
7-10 godina	0,9	
10-13 godina	0,9	0,9
13-15 godina	0,9	0,9
15-19 godina	0,9	0,8

Izvor: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Protein. Dostupno na: https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/ *(2020-07-28)* (56).

Procjena rasta i razvoja vrši se svakih tri do šest mjeseci, a glavna prepreka postizanja optimalnog rasta je češće stanje prekomjerne ketoze nego manjak bjelančevina (53).

Unos tekućina bi trebao biti kao i kod zdrave djece, a računa se prema tjelesnoj masi u kilogramima što je prikazano u tablici 9 uz prilagodbe s obzirom na tjelesnu aktivnost, klimu ili godišnje doba i akutna stanja (57).

Tablica 9. Potrebe za tekućinom u djece.

Tjelesna masa	Potrebe za tekućinom
<10 kg	100 ml/kg
10-20 kg	1 000 ml + 50 ml/kg za svaki kg iznad 10 kg
> 20 kg	1 500 ml + 20 ml/kg za svaki kg iznad 20 kg

Izvor: Kolaček S, Hojsak I, Niseteo T. Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji: Prehrambene potrebe: tekućina i elektroliti. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada: 2016. (57).

Ukupno gledajući izračun bi trebao slijediti nekoliko koraka. Prvo se određuju energetske potrebe, a nadalje potrebe za bjelančevinama, ugljikohidratima i mastima. Na primjer, ako pacijentica ima dvije godine, 13 kilograma i sjedilački način života, prema preporukama, njene energetske potrebe iznose 1 100 kcal/dan. Potrebe za bjelančevinama se preuzimaju iz preporuka za dnevni unos bjelančevina i iznose 1 g/kg tjelesne mase odnosno 13 g. U inicijalnoj fazi unos ugljikohidrata iznosi 10 g/dan te preostaje izračun količine masti. Ako se od jednog grama masti dobije devet kilokalorija, a od jednog grama ugljikohidrata i bjelančevina četiri kilokalorije, količina masti računa se preko ukupnog energetskog unosa. Ukupna količina

ugljikohidrata i bjelančevina je 23 g koji pomnožen s četiri daje 92 kcal od ukupnog energetskog unosa. Energija dobivena sagorijevanjem masti jednaka je razlici ukupnog energetskog unosa i energetskog unosa putem ugljikohidrata i bjelančevina. Dobivenih 1 008 kcal podjeli se s devet kako bi se dobila količina masti koja u ovom primjeru iznosi 112 g. Kada se izračunaju sve potrebe može se sastaviti jelovnik.

Za pacijente na MAD obavezna je dnevna nadoknada kalcija, vitamina D i multivitamina s mineralima (bez ugljikohidrata) zato što dijeta nije nutritivno zadovoljavajuća bez dodataka prehrani. Preporučuje se obogaćivanje obroka s KetoCal® 4:1 jer povećava ketogeni omjer, a u konačnici dolazi do porasta vjerojatnosti djelovanja MAD s 50 na 80%. KetoCal® 4:1 je gotov pripravak koji se na tržištu nalazi u dva oblika. Tekući KetoCal® ima 4:1 omjer, nutritivno je zadovoljavajući za djecu stariju od godine dana, sadrži vlakna, slobodan je od trans masnih kiselina i sadrži samo 15% zasićenih masnih kiselina, a KetoCal® u prahu dostupan je s 4:1 i 3:1 omjerima (58).

3.1.3. Održavanje i podešavanje modificirane Atkinsove dijete

Unutar prvih mjesec dana provjeru razina KT u urinu potrebno je vršiti dva puta tjedno pomoću trakica za KT, a vrlo je vjerojatna prisutnost visokih razina što rezultira tamnoljubičastom bojom trakica i ukazuje na stanje 3-4+ ketoze. Potrebno je pratiti i tjelesnu masu, voditi dnevnik epileptičkih napadaja, izbjegavati promjenu korištenih AEL-ova i izbjegavati korištenje nisko ugljikohidratnih proizvoda. Također je u ovom periodu bitno savjetovanje s nutricionistom oko pridržavanja dijete (41).

Nakon prvog mjeseca, ako se dijeta pokaže djelotvornom, moguće je popuštanje nekih restrikcija pod uvjetom da se uvodi po jedna promjena tjedno. Neke od potencijalnih promjena su: postupno povećanje unosa ugljikohidrata do 25 g/dan[37], prestanak obogaćivanja hrane s KetoCal® 4:1 uz nadomjestak masti, redukcija doze AEL-ova i uvođenje nisko ugljikohidratnih proizvoda. Razina KT u urinu provjerava se jednom tjedno (59). Nakon tri mjeseca vrše se kontrolne laboratorijske pretrage, a ako se ukažu povišene razine ukupnog kolesterola i triglicerida potrebna je prilagodba vrste korištenih masti tj. povećanje unosa polinezasićenih masnih kiselina, MCT ulja ili se uvodi dodatak karnitina. Potrebno je i ponovno vođenje dnevnika prehrane (60).

MAD uglavnom počinje djelovati unutar dva do četiri tjedna, a da bi se utvrdio njen utjecaj potrebno je minimalno tri mjeseca pridržavanja dijete. Ako dijeta djeluje, nema vremenskog

[37] Povećanje unosa ugljikohidrata je moguće uz održavanje ketoze

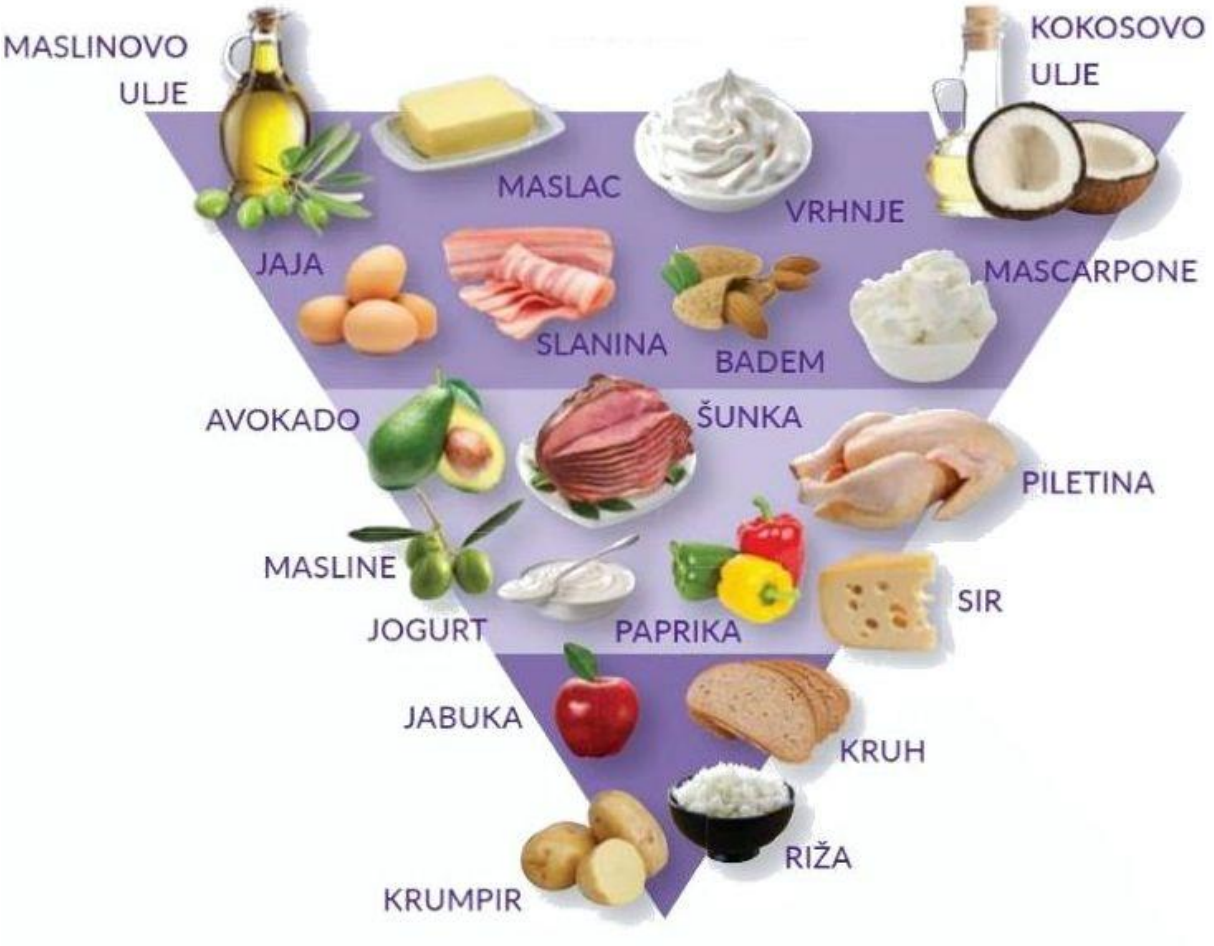
ograničenja do kojeg bi se smjela provoditi. Tek nakon dvije godine na dijeti počinje se razmatrati omjer učinkovitosti i rizika. Podešavanje je potrebno u slučaju razvoja nuspojava ili gubitka kontrole napadaja. Prvi korak je pronaći potencijalne uzroke, a najčešće su povezani sa sadržajem hrane, načinom pripreme hrane i varanjem na dijeti. Kod mjerenja stanja ketoze uz pomoć trakica važno je da one budu svježe kako bi rezultat bio vjerodostojan. Potrebno je izbjegavati prečestu konzumaciju "slobodne" hrane tj. hrane koja je dopuštena u malim količinama bez prethodnog računanja sadržaja hranjivih tvari jer mogu utjecati na kontrolu napadaja. Kod djece koja su pothranjena ili imaju normalnu tjelesnu masu treba osigurati pravilnu raspodjelu obroka kako bi se izbjeglo gladovanje. Uvođenjem kasne večere ili noćne užine smanjuje se vjerojatnost da će se preko noći smanjiti razine KT (60).

Ako se MAD nije pokazala učinkovitom ili je kontrola napadaja izgubljena moguće je podešavanje dijete u obliku promjene energetskog unosa, ketogenog omjera, izvora masti ili prijelaza na KKD koji uglavnom poboljšava kontrolu napadaja kod pacijenata koji su reagirali na MAD. Nažalost, kod pacijenata koji nisu postigli nikakav napredak na MAD, mala je vjerojatnost da će isto postići na KKD (61).

3.1.4. Izbor namirnica za modificiranu Atkinsovu dijetu

MAD kao visoko masna dijeta potiče unos hrane bogate mastima poput vrhnja, ulja i maslaca. Iako su kalorije na MAD neograničene, potrebno je izbjegavati značajniji porast tjelesne mase. U slučaju pojave gladi, obroke se preporučuje obogatiti dodatnim mastima zbog izazivanja veće zasićenosti. Unos tekućina bez kalorija je neograničen i potiče se zbog potencijalnog sprječavanja nastanaka bubrežnih kamenaca (60).

Piramida prehrane za MAD izgleda obrnuto od one za zdravu prehranu (51), a prikazana je na slici 5.



Slika 5. Piramida prehrane na modificiranoj Atkinsovoj dijeti.

Modificirano i preuzeto iz Prpić I, Radić-Nišević J, Obrovac-Glišić M, Margetić J, Kozina M. Primjena modificirane Atkinsove dijete u liječenju epilepsije. Nutricia; 2016. Dostupno na: http://dravet-sindrom-hrvatska.hr/wp-content/uploads/2019/02/modificirana_atkinsova_dijeta.pdf (51).

Bazu piramide čine namirnice bogate mastima poput: biljnih ulja, životinjskih masti, majoneze, slanine, maslaca i punomasnog vrhnja, a trebale bi biti sastavni dio svakog obroka. Srednji dio piramide sadrži namirnice bogate bjelančevinama, a prednost se daje mesu i ribi s većim udjelom masti. Povremeno je dozvoljena konzumacija kobasica, šunke, salame i hrenovki, ali je potreban oprez zbog sadržaja skrivenih ugljikohidrata. Mlijeko bi se trebalo ograničiti zbog visokog udjela ugljikohidrata, a poticati mliječne proizvode bogate mastima kao što su: mascarpone sir, mileram, vrhnje i maslac. Povrće s manjim udjelom ugljikohidrata i visokim sadržajem vode i vlakana sastavni su dio MAD tj. srednjeg dijela piramide. Na vrhu piramide smještena je hrana bogata ugljikohidratima čija je konzumacija zabranjena zato što i male količine mogu narušiti ketozu (51). U tablici 10 prikazane su dopuštene i zabranjene namirnice za MAD (51), a primjer jelovnika nalazi se u tablici 11. Prikazani jelovnik podijeljen je u pet

obroka, a sadrži 1 350 kcal te 12 g ugljikohidrata. Sastavljen je koristeći se dopuštenim namirnicama za MAD, a ketogeni omjer u ovom primjeru iznosi približno 1,5:1.

Tablica 10. Popis namirnica za modificiranu Atkinsovu dijetu.

Hrana koja se ne ograničava	**Hrana koja je dopuštena povremeno**	**Zabranjena hrana**
Masti	Masti	Žitarice i proizvodi
Ulje repice/oraha/sjemenki grožđa/šafranike/konoplje, maslinovo/suncokretovo/ kokosovo/laneno/bučino/ sezamovo ulje, majoneza	Avokado, masni namazi (sjemenke, ulja, maslo, avokado, tahini), prirodni maslac od badema/lješnjaka/ kikirikija, crvene i zelene masline, kokosovo mlijeko	Brašno, kruh, peciva, tjestenina
Mliječne masti	Bjelančevine	Voće
Vrhnje s više od 34% m.m., kiselo vrhnje, mileram, krem sir, mascarpone, maslac, maslo	Sir (sve vrste), jogurt i punomasno mlijeko, tofu, kobasice i šunke, riba/meso u konzervi	Jabuka, marelica, kupine, dinja, trešnja, grejp, grožđe, kivi, mango, nektarina, naranča, papaja, breskva, ananas, šljiva, kruška, malina, jagoda, mandarina, lubenica, šljive, banane, dinja
Bjelančevine	Orašasti plodovi i sjemenke	Povrće
Jaja, piletina, govedina, janjetina, svinjetina, jetra, slanina, puretina, želatina, čvarci, riba i proizvodi ribarstva, teletina	Sjemenke bundeve/ suncokreta	Sušene mahunarke (sušeni grah, leća, polutke graška, soja), bundeva
Orašasti plodovi i sjemenke	Povrće	Ostalo
Badem, bademovo brašno, pehan orah, brazilski orah, indijski oraščić, lješnjak, pistacije, sezam, chia/lanene sjemenke, orah, sjemenke konoplje	Paprika (zelena, žuta, crvena), repa, mrkva, grašak, bamije, švedska repa	Sirupi, džemovi, konzervirano i sušeno voće, slatkiši, med
Povrće	Ostalo	
Šparoge, celer, korijen celera, krastavac, patlidžan, endivija i druge sorte zelene salate, rotkvica, rabarbara, blitva, rajčica, potočarka, brokula, prokulica, zeleni/ crveni/kineski kupus, cvjetača, kelj, gljive, luk, špinat, tikvica	Zaslađivači (stevija, sahraloza), prašak za pecivo bez aluminija, *ketchup* bez šećera, senf, ukiseljeno povrće, kokosovo brašno, sezamovo brašno, mak, tamna čokolada bez šećera, tortilja s niskim udjelom ugljikohidrata	
Ostalo		
Psilijum prehrambena vlakna, pržene pšenične klice		

Modificirano i preuzeto iz Prpić I, Radić-Nišević J, Obrovac-Glišić M, Margetić J, Kozina M. Primjena modificirane Atkinsove dijete u liječenju epilepsije. Nutricia; 2016. Dostupno na: http://dravet-sindrom-hrvatska.hr/wp-content/uploads/2019/02/modificirana_atkinsova_dijeta.pdf (51).

Tablica 11. Primjer jelovnika za modificiranu Atkinsovu dijetu[38].

Obrok	Namirnice	Količina pomagala	Količina u gramima	Energija (kcal)	Bjelančevine (g)	Masti (g)	Ugljikohidrati (g)
Doručak	Jaje	2 komada	120	181,2	15,6	7,92	0
Omlet sa slaninom i šparogama	*Cheddar* sir	1 feta	20	80,2	5	6,6	0,2
	Šparoge	1/2 posudice	50	11	1,5	0,05	1,15
	Slanina	1/4 posudice	25	195,25	1	21,25	0
	Suncokretovo ulje	1 žličica	5	45	0	4,49	0
Užina	Brazilski orah	2 komada	10	65,6	1,4	6,6	1,2
Ručak	Mljevena junetina	3/4 posudice	60	98	15,6	3,5	0
Krem juha od špinata i mljevena junetina s rajčicom	Špinat	1 posudica	50	6	1	0	0,5
	Rajčica	1/4 komada (srednjeg)	25	3,5	0,23	0	0,7
	Vrhnje 30% m.m.	1/2 šalice	50	146,5	1,1	15	1,45
	Suncokretovo ulje	1 žličica	5	45	0	4,99	0
	Maslinovo ulje	1 žličica	5	45	0	4,99	0
Užina	Kokosov napitak (Alpro)	1/2 čaše	100	20	0,1	0,9	2,7
Shake	Bademi	1 šaka	8	45,2	1,35	4,28	0,34
	Chia sjemenke	1 žlica	10	49	1,7	3,1	0,8
Večera	Losos	1 komad	60	130,2	13,5	8,04	0
Pečeni losos i salata od krastavca i kiselog vrhnja	Krastavac	1/2 posudice	50	7	0,35	0,25	0,9
	Maslinovo ulje	1 žličica	5	45	0	4,99	0
	Kiselo vrhnje 20% m.m.	1/3 komada	60	123,6	1,62	12	2,34
			Ukupno	1 342,25	61,05	107,45	12,28

Modificirano i preuzeto iz Prpić I, Radić-Nišević J, Obrovac-Glišić M, Margetić J, Kozina M. Primjena modificirane Atkinsove dijete u liječenju epilepsije. Nutricia; 2016. Dostupno na: http://dravet-sindrom-hrvatska.hr/wp-content/uploads/2019/02/modificirana_atkinsova_dijeta.pdf (51).

3.1.5. Dodaci prehrani

Visoko masna prehrana može uzrokovati deficite minerala i vitamina koji se većinom nalaze u voću i povrću, a oni su u ovom slučaju ograničeni. Potrebno je osigurati da korišteni dodaci budu bez ugljikohidrata. Nadomještanje multivitamina je esencijalno kako bi se njihov unos što

[38] Hranjive vrijednosti namirnica izračunate uz pomoć nacionalnih tablica o sastavu namirnica i pića i nutritivnih deklaracija proizvoda

više približio preporučenim vrijednostima. Potrebno je uzimati i dodatke kalcija i vitamina D zbog ograničenog unosa hrane bogate kalcijem te lijekova koji uzrokuju njegov gubitak što vodi do značajne redukcije mineralne gustoće kostiju (62). U prvom mjesecu preporučuje se i korištenje KetoCal® 4:1 (50).

Od ostalih dodataka mogu se primjenjivati i oralni citrati, a najučestaliji je kalijev citrat koji se koristi za prevenciju bubrežnih kamenaca. Ima sposobnost alkalizacije urina i otapanja kalcija. Za perzistentnu konstipaciju moguća je upotreba laksativa ili MCT ulja. Karnitin se dodaje prehrani u slučaju da je njegova proizvodnja kod pacijenata na MAD nedostatna. Potreban je za transport masnih kiselina u mitohondrije gdje se odvija β-oksidacija masti, a njegove razine se provjeravaju prije uvođenja dijete i svakih tri do šest mjeseci za vrijeme održavanja dijete. MCT ulja se mogu uvrstiti u dijetu s obzirom na to da uzrokuju veću ketozu, a time i dopuštaju nešto veći unos ugljikohidrata i bjelančevina. Mogu se konzumirati i u obliku hrane, unosom kokosovog ulja ili ulja palminih koštica. Dodatak ω-3 masnih kiselina često nije potreban ako je dijeta dobro isplanirana, a unose se konzumacijom plave ribe poput tune ili lososa ili konzumacijom orašastih plodova. Selen je važan element čiji deficit uzrokuje slabljenje srčanog mišića ili promjene u njegovoj strukturi. Posebno dizajnirani multivitamini sadrže i selen pa je deficit rijetka pojava (62).

3.2. Nuspojave i prekid modificirane Atkinsove dijete

Nuspojave su zajednički pojam farmakološke terapije i dijetoterapije. Kako je MAD sve popularnija, velik broj potencijalnih nuspojava je identificiran te ih je moguće spriječiti. Nuspojave su svrstane prema pojavnosti u 4 kategorije:

- nuspojave pri evaluaciji prije uvođenja dijete (potrebno isključiti rizike razvoja metaboličkih poremećaja, alergije i intolerancije) (49),
- nuspojave za vrijeme inicijalne faze (hipoglikemija, prekomjerna ketoza, dehidracija, povraćanje, odbijanje hrane),
- nuspojave za vrijeme održavanja dijete (konstipacija, gastroezofagealni refluks, oscilacije tjelesne mase, glad, deficit vitamina i minerala, bubrežni kamenci, abnormalnosti lipidnog profila, deficit karnitina) i
- dugoročne posljedice (promjene u metabolizmu kostiju, poremećaji zgrušavanja krvi, hepatitis, pankreatitis, deficit željeza, smanjene razine imunoglobulina, poremećaj rasta) (63).

Najčešće se pojavljuju povišen kolesterol, acidoza, konstipacija i gubitak tjelesne mase, no u usporedbi s drugim dijetama manje su učestale, osobito u pogledu zastoja rasta i razvoja bubrežnih kamenaca (63).

Donošenje odluka o prekidu dijete može biti teško, a zahtijeva timski rad skrbnika, neuropedijatara i nutricionista. Rijetko se odustaje unutar mjesec dana provođenja dijete, a moguće je u slučaju da se napadaji pogoršaju ili dijete ima ozbiljne metaboličke probleme koji se ne mogu riješiti npr. pankreatitis ili perzistentno povraćanje (63). Može se ukinuti i zbog neučinkovitosti. Najčešći medicinski razlozi su nedjelotvornost, komplikacije i učestale hospitalizacije, a ne medicinski su povezani sa skrbnicima[39] i pacijentima[40] (64). Prekid dijete mora biti postupan uz povišenje unosa ugljikohidrata za 10 grama dnevno svaki tjedan dok se ne dostigne unos od 60 g/dan. Potrebno je i vršiti zamjenu za uobičajene obroke tako da se mijenja po jedan obrok tjedno (41).

Nakon prekida dijete veća je vjerojatnost ponovne pojave napadaja kod:

- djece s abnormalnim EEG-om u razdoblju popuštanja restrikcija,
- djece s abnormalnim nalazom magnetske rezonancije i
- djece s tuberoznom sklerozom.

Kod djece koja su postigla 50-99% redukciju napadaja na dijeti, politerapija je često faktor koji dovodi do pogoršanja (65).

4. OSTALE KETOGENE DIJETE

Od ostalih ketogenih dijeta najšire se primjenjuje KKD koja se ujedno i prva počela primjenjivati te MCT ketogena dijeta, dijeta namirnicama niskog glikemijskog indeksa i ketogena dijeta s isključivo tekućim pripravcima.

[39] Skrbnicima dijeta može biti prestroga, priprema hrane može im izazivati anksioznost, percipiraju da su porcije premale ili odbijaju pridržavati se smjernica dijete
[40] Pacijenti mogu odbiti hranu koja je propisana dijetom ili varati

4.1. Klasična ketogena dijeta (KKD)

Klasična ketogena dijeta jedna je od najstarijih dijeta koja se primjenjuje za liječenje epilepsije. Predstavlja vrlo strog režim zbog ograničenog unosa ugljikohidrata i kalorija, a ukupni energetski unos se osigurava unosom 90% masti, 8% bjelančevina i 2% ugljikohidrata (41). Ketogeni omjer je veći u usporedbi s omjerom na MAD i iznosi 3-4:1 te ga je potrebno održavati u svakom obroku (53).

Razlozi njene popularnosti i široke primjene su odlična postignuća u kontroli napadaja što potvrđuju i brojna istraživanja. Rezultati randomiziranih kontrolnih studija koje su proveli Neal E.G. i sur. i Lambrechts D.A. i sur. prikazani su u tablici 12. U ovim istraživanjima prisutne su skupine pacijenata s različitim dijagnozama (LGS, West sindrom, Dravet sindrom, Doose sindrom i dr.). Rezultati su prikazani nakon prvog ili trećeg mjeseca provođenja dijete te potvrđuju njenu učinkovitost s redukcijom napadaja većom od 50% kod približno polovine ispitanika (26,27).

Tablica 12. Rezultati randomiziranih kontrolnih studija o učinku klasične ketogene dijete kod skupina s različitim tipovima epilepsije i epileptičkih sindroma.

Istraživanje		**Rezultati**			
Neal E.G. i sur. (2008.)		3. mjesec			
		Skupina na KKD (n=73)		Kontrolna grupa (n=72)	
	Redukcija napadaja >90%	5 (7%)		0 (0%)	
	Redukcija napadaja >50%	28 (38%)		4 (6%)	
	Redukcija napadaja <50%	45 (62%)		68 (94%)	
Lambrechts D.A. i sur. (2016.)		1. mjesec		3. mjesec	
		Skupina na KKD (n=26)	Kontrolna grupa (n=22)	Skupina na KKD (n=26)	Kontrolna grupa (n=22)
	100%-tna kontrola napadaja	2 (7,7%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
	Redukcija napadaja >90%	0 (0%)	1 (4,5%)	4 (15,4%)	0 (0%)
	Redukcija napadaja >50%	7 (26,9%)	3 (13,7%)	8 (30,8%)	4 (18,23%)

KKD – klasična ketogena dijeta; n – broj ispitanika

Izvori: Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6):500-506. doi:10.1016/S1474-4422(08)70092-9 (26) i 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. doi:10.1111/ane.12592 (27).

Kod skupine Dravet pacijenata, osim redukcije napadaja, zabilježeno je i poboljšanje bihevioralnih problema, hiperaktivnosti i nedostatka koncentracije (66). Pacijenti koji se hrane sondama za hranjenje također su pokazali iznimne rezultate na KKD. 50% ispitanika postiglo je redukciju napadaja veću od 90%, a 33% preko 50 % redukcije napadaja (28). Kod određenih poremećaja, poput West i Doose sindroma dijeta je jedna od prvih intervencija zbog visoke stope odgovora.

Za razliku od MAD koja se može započeti u bolničkim uvjetima, KKD se ne smije provoditi bez medicinskog i nutricionističkog nadzora (48).

4.1.1. Inicijalna faza klasične ketogene dijete

Prije inicijalne faze potrebno je osigurati da ne postoje kontraindikacije te izvršiti antropometrijske i biokemijske procjene. Dijeta se uglavnom započinje u bolnici zbog lakše edukacije roditelja te brze reakcije liječnika i sestara u slučaju da se pojave određeni problemi. Inicijalna faza se sastoji od trodnevne hospitalizacije, početka posta i postupnog uvođenja visoko masnih obroka. Traje nekoliko tjedana, a tijelo se polako navikava na manje porcije, manji kalorijski unos i probavu većih količina masti. Za vrijeme ovog perioda, obitelji se prilagođavaju vaganju hrane, izračunu količine hranjivih tvari u obrocima i čitanju nutritivnih deklaracija, a dijete se privikava na hranu koja je određena dijetom (48).

Prije početka KKD uvodi se post u trajanju od 18 sati. Smatra se korisnim jer potiče metabolizam masti što rezultira ubrzanom pojavom ketoze te bržim početkom djelovanja dijete. Nije obavezan s obzirom na to da su dugoročni ishodi jednaki, a ne preporučuje se za djecu koja nisu medicinski stabilna kao ni za dojenčad. Hrana se uvodi postupno, počevši s jednom trećinom propisane količine što omogućava djetetu da se prilagodi na novu hranu i postigne dobro stanje ketoze prije otpusta iz bolnice. Prvi obroci su najčešće tekući i obogaćeni formulama (KetoCal® 4:1) zbog lakšeg izračuna hranjivih tvari i manje odbojnosti, a prikriva stvarnu količinu hrane koja bi mnogima bila premala. Dijeta se može uvoditi i postupno, počevši s omjerom sličnim kao na MAD uz mjesečna povećanja do omjera 4:1 (48).

Problemi koji se mogu pojaviti povezani su s postizanjem prevelike ketoze kao što su povraćanje i rijetko hipoglikemija. Prije otpusta iz bolnice, roditelji moraju osigurati sva potrebna kuhinjska pomagala koji će im biti nužni i korisni za održavanje dijete. Osim trakica za testiranje KT u urinu, esencijalne su i gram vage, a poželjno je imati i dodatnu kuhinjsku opremu poput miksera i mikrovalne pećnice (48).

4.1.2. Izračuni za klasičnu ketogenu dijetu

Procjene energetskih potreba i unosa bjelančevina jednake su kao i za MAD. Ključna razlika je u tome što se za KKD količine makronutrijenata baziraju na ketogenom omjeru što je prikazano sljedećim primjerom (53). Za pacijenta je procijenjen energetski unos od 1 085 kcal, preporučen unos bjelančevina iznosi 1,2 g/kg tjelesne mase, a tjelesna masa 15 kg. Omjer 4:1 predstavlja četiri grama masti naspram jednog grama bjelančevina i ugljikohidrata. Četiri se množi s devet kilokalorija koliko se oslobodi sagorijevanjem jednog grama masti, a jedan s četiri kilokalorije te se iznosi zbroje i dobije se 40 kalorija. Sljedeći korak je izračun jedinica koje predstavljaju kvocijent ukupnog energetskog unosa i 40 kalorija. U primjeru broj jedinica na dan iznosi 27. Dobiveni broj se množi s četiri kako bi se dobila količina masti (108 g) te s jedan za unos bjelančevina i ugljikohidrata (27 g). Kako je prema preporukama određen unos bjelančevina (18 g), količina ugljikohidrata jednaka je razlici količine ugljikohidrata i bjelančevina i količine bjelančevina, a iznosi devet grama. Dobivene količine predstavljaju ukupnu dnevnu količinu svakog makronutrijenta, a potrebno ih je pravilno raspodijeliti po obrocima (podijeliti s brojem obroka) kako bi se održao ketogeni omjer u svakom.

Izračun količine hranjivih tvari u obrocima može se računati manualno ili uz pomoć komercijalnih programa od kojih je najpoznatiji "*KetoDiet Calculator"*. Radi se o programu koji pohranjuje informacije o namirnicama za KKD, a osmišljen je za brzo računanje svih važnih komponenti što uvelike olakšava i skrbnicima. Fleksibilan je za ketogene omjere, računanje sadržaja ugljikohidrata, masti i bjelančevina u jelima i za kreaciju novih jela prikladnih za KKD. Kada se kreira izračun za dijetu, raspoređuje makronutrijente podjednako po obrocima (67).

4.1.3. Podešavanje klasične ketogene dijete

Podešavanje dijete se odnosi na promjene koje se uvode radi postizanja boljeg djelovanja u obliku individualizacije kalorijskog unosa, ketogenog omjera, unosa tekućina ili drugih kao npr. doziranje lijekova. Obogaćivanje prehrane obavezno je i kod KKD, osim u slučaju kada se pacijenti hrane isključivo tekućim pripravcima koji su već obogaćeni mikronutrijentima[41] (60).

Potrebno je oko tri mjeseca da bi se vidjeli puni učinci dijete, a važno je strogo se pridržavati dijete u prvim mjesecima radi postizanja što bolje kontrole napadaja. Kasnije je moguće prilagoditi dijetu djetetu. Ako dijete dobro reagira na dijetu i postiglo je dobru kontrolu napadaja, ketogeni omjer se može smanjiti. Također, ako je dijete anoreksično ili odbija jesti,

[41] Mikronutrijenti su vitamini, minerali i elementi u tragovima

acidotično, često bolesno ili ima probavnih problema preporučuje se smanjiti omjer. U slučaju da se žele postići bolji rezultati i bolje stanje ketoze, ketogeni omjer se može povećati, ali ne preko 4:1 omjera. Većina djece starijih od dvije godine započinje s 4:1 omjerom. Kod djece s prekomjernom tjelesnom masom počinje se s omjerom 3:1, a potrebno je pratiti gubitak tjelesne mase jer se crpe zalihe masti, a postizanjem idealne tjelesne mase poveća se i omjer kako bi se zadržala visoka razina KT. Adolescenti i dojenčad često započinju s 3:1 omjerom zbog osiguravanja dovoljne količine bjelančevina potrebnih za rast i razvoj. Najčešći postupci podešavanja dijete za ponovnu kontrolu napadaja prikazani su u tablici 13, a kod polovine pacijenata zabilježena su poboljšanja, neovisno o tome kada su promjene primijenjene (60).

Tablica 13. Postupci za ponovnu uspostavu kontrole napadaja.

Postupci za ponovnu uspostavu kontrole napadaja
Smanjenje/povećanje energetskog unosa za 100 kcal/dan
Dodatak karnitina
Provjera razina AEL-ova i njihovo povećanje (ukoliko potrebno)
Smanjivanje doza AEL-ova (valproat, klonazepam)
Post na 12 sati
Dodatak MCT ulja
Trenutno povećanje omjera na 4,5:1/smanjenje omjera
Pravilna raspodjela obroka
Promjena formula (ako se koriste)
Intermitentno gladovanje (2 puta tjedno, preskočiti 2 obroka te dane)
Izbjegavanje zaslađivača i prepakirane hrane

AEL – antiepileptički lijek; MCT – srednjelančani trigliceridi

Modificirano i preuzeto iz Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Fine tuning the diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016. (60).

Nažalost, kod nekih pacijenata, moguće je da se podešavanjem neće postići potpuna kontrola napadaja. Iz tog razloga, važno je da skrbnici ostanu realni i razumiju da dijeta neće pomoći svima ili da se neće moći u potpunosti odreći lijekova.

4.1.4. Nuspojave i prekid klasične ketogene dijete

Nuspojave KKD su identične kao i nuspojave MAD no s puno većom učestalosti. Kod KKD je čak zabilježeno nekoliko slučajeva smrti, a povezane su kardiomiopatijom, kardijalnom aritmijom uzrokovane deficitom selena i aspiracijom sadržaja masne hrane u pluća (63).

Kako bi se uvjerilo da je kontrola napadaja moguća i bez KKD, postupno se popuštaju mjere dijete. Djeca koja su imala vrlo dobar odgovor na KKD mogu i prestati i prije dvije godine

provođenja dijete, a ako ona pomaže, roditeljima ne predstavlja opterećenje i nema ozbiljnih nuspojava moguća je primjene i dulje od dvije godine. Kod dugotrajne primjene treba imati na umu da je povećan rizik razvoja bubrežnih kamenaca, povišenih razina ukupnog kolesterola i triglicerida[42], a kod djece koja su na KKD više od šest godina zabilježene su učestalije frakture kostiju (63).

Razlozi ukidanja KKD uključuju ozbiljne nuspojave, nedjelotvornost ili nemogućnost pridržavanja i provedbe dijete. Preporučuje se postupno ukidanje, no bez obzira na brzinu ukidanja (unutar nekolika dana, tjedana ili mjeseci) stanje je kod većine bilo jednako. Preporuke su da se dijeta ukida smanjivanjem ketogenog omjera kako je prikazano na tablici 14.

Tablica 14. Postupno ukidanje klasične ketogene dijete.

Prekid klasične ketogene dijete	
1. – 2. tjedan	Smanjiti omjer na 3:1
3. – 4. tjedan	Smanjiti omjer na 2:1
5. – 6. tjedan	Smanjiti omjer na 1:1
7. – 8. tjedan	Započeti normalnu prehranu

Modificirano i preuzeto iz Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Going off the diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016. (65).

Ako se stanje pogorša u zadnjem koraku, uvodi se omjer 1:1 što je slično kao i na MAD, a mnogi se odluče i ostati na toj dijeti (65).

4.2. Ketogena dijeta sa srednjelančanim trigliceridima (MCT ketogena dijeta)

Ova ketogena dijeta zasniva se na unosu MCT-a, a stvorena je kako bi se prehrana obogatila tekućim pripravcima i sačuvala sličnosti s normalnom prehranom. Uobičajeni izvori masti su zamijenjeni s MCT-ima koji se bolje apsorbiraju i pridonose nastanku više KT. Više stvorenih KT dovodi do većeg ketogenog potencijala što omogućuje manji unos masti u usporedbi s KKD i varira od 70 do 75% ukupnog energetskog unosa. Ovime se postiže veći unos hrane bogate bjelančevinama i ugljikohidratima i potiče pojedince koji ne toleriraju veće restrikcije da pokušaju s dijetom. Izračun količine hranjivih tvari se temelji na postotku MCT-a u ukupnom energetskom unosu. Udio MCT-a je 30% uz moguće povećanje na 40-50% ako se dobro tolerira i ne manifestiraju gastrointestinalne nuspojave. Izvori MCT-a su komercijalno dostupna ulja ili

[42] Abnormalni lipidni profil nije utjecao na rizik od srčanog udara

emulzije, a njihova količina se treba računati za svaki obrok te osigurati da je jednako distribuirana u svakom. Kao i kod KKD, potrebno je vaganje hrane, ograničenje energetskog unosa i korištenje dodataka prehrani. MCT prehrana omogućava manje količine hrane bogate ugljikohidratima poput kruha, mlijeka, krumpira ili žitarica no potiče se unos ugljikohidrata niskog glikemijskog indeksa. Uvodi se sporije u razdoblju od pet do deset dana što isključuje učestale nuspojave kao što su povraćanje i dijareja. Podešavanje se vrši radi povećavanja koristi dijete i tolerancije u obliku povećanja ili smanjenja doze MCT-a uz podešavanje dugolančanih triglicerida ili smanjenja unosa ugljikohidrata. Prekid dijete je također postupan, a provodi se polaganim smanjivanjem unosa MCT-a i povećanjem unosa bjelančevina i ugljikohidrata, a ako dijeta djeluje uglavnom se nastavlja do dvije godine (68).

4.3. Dijeta namirnicama niskog glikemijskog indeksa

Glikemijski indeks predstavlja brzinu podizanja glukoze u krvi nakon konzumacije određene hrane koja sadrži ugljikohidrate. Izražava se uspoređujući se s čistom glukozom čiji glikemijski indeks iznosi 100. Jednostavni ugljikohidrati se asociraju s visokim glikemijskim indeksom, a složeni s nižim (69). Kao što sam naziv govori, dijeta namirnicama niskog glikemijskog indeksa ima ograničen unos hrane s glikemijskim indeksom većim od 50 te ograničen unos ugljikohidrata na 40-60 g na dan. Glikemijski indeks se može manipulirati konzumacijom hrane bogate ugljikohidratima s bjelančevinama i mastima jer oni usporavaju probavu, a samim time i snižavaju glikemijski indeks. S dijetom je moguće započeti ubrzano ili postupno s uvođenjem nove hrane niskog glikemijskog indeksa tijekom određenog vremena, a metoda inicijacije ne utječe na učinak dijete. Kao i MAD, naslanja se na poznavanje porcija i procjenu pomoću kuhinjskog pribora. Podešavanje dijete uključuje promjene energetskog unosa, unosa ugljikohidrata i tekućina. Moguće nuspojave su gubitak tjelesne mase, acidoza, konstipacija i gastroezofagealni refluks na koje se lako djeluje podešavanjem dijete ili uvođenjem dodataka prehrani. Ako se ne postigne kontrola napadaja, pacijenti mogu prijeći na KKD, ukoliko je toleriraju (70).

4.4. Ketogena dijeta s isključivo tekućim pripravcima

Hranjenje tekućim pripravcima namijenjeno je dojenčadi, djeci koja prelazi na krutu hranu i djeci s raznim problemima s hranjenjem. Lako se oblikuju u bilo koji oblik hrane te su iznimno praktični za djecu koja se hrane nazogastričnim sondama. Izračuni za dijetu jednaki su kao i za

KKD. Koriste se modularni pripravci ili gotovi pripravci poput KetoCal® 4:1. Modularni pripravci se spremaju miješanjem zasebnih otopina makronutrijenata kako bi se zadovoljile specifične potrebe karakteristične za KKD. U dijetu je moguće uvrstiti i emulzije MCT-a ili dugolančanih triglicerida (58).

5. ODABIR KETOGENE DIJETE

U novije vrijeme sve se više razmatra o uvođenju MAD prije KKD. Stoga su se istraživanja usmjerila prema njihovom uspoređivanju da bi se utvrdilo može li zaista MAD biti dostojna zamjena za KKD. Istraživanje Kim J.A. i sur. kod skupine pacijenata s različitim epileptičkim sindromima uključujući LGS, West sindrom, Doose i Dravet sindrom, pokazalo je podjednake učinke, a rezultati su prikazani u tablici 15. Usporedba se vršila nakon tri i šest mjeseca provođenja dijeta. Jedina značajna razlika bila je u dobnoj skupini do dvije godine gdje se KKD pokazala učinkovitijom. Nuspojave dijeta se nisu značajnije razlikovale osim u slučaju hiperkalciurije koja je daleko više prisutna kod pacijenata na KKD, a najučestalije zajedničke nuspojave su povraćanje, dijareja, konstipacija i manjak energije (71).

Tablica 15. Učinak klasične ketogene dijete i modificirane Atkinsove dijete kod skupina s različitim tipovima epilepsije i epileptičkih sindroma.

	Klasična ketogena dijeta (n=51)		**Modificirana Atkins dijeta (n=53)**	
	3. mjesec	6. mjesec	3. mjesec	6. mjesec
100%-tna kontrola napadaja	17 (33%)	16 (31%)	13 (25%)	12 (23%)
Redukcija napadaja >90%	2 (4%)	3 (6%)	4 (8%)	4 (8%)
Redukcija napadaja >50%	3 (6%)	1 (2%)	5 (10%)	3 (6%)

n – broj ispitanika

Izvor: Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57(1):51-58. doi:10.1111/epi.13256 (71).

Jedno od novijih slično dizajniranih istraživanja proveli su Poorshiri i sur., a rezultati su sljedeći: 45,8 % na KKD imalo je poboljšanje u kontroli napadaja preko 50%, a isto je postiglo 45,5% pacijenata na MAD. Navedeno ukazuje na podjednak učinak, no zabilježeno je i da je MAD skupina prošla bez većih komplikacija, dok je 20,83% skupine na KKD razvilo nuspojave

poput dislipidemije, bubrežnih kamenaca i infekcija (71). U meta-analizi iz 2017. godine također je zaključeno da kod farmakorezistentnih epilepsija nema značajnih razlika u učinku MAD i KKD, a za MAD se navode prednosti poput: manjih bolničkih troškova, izostanka hospitalizacije za inicijaciju dijete, bolje tolerancije i manje učestalosti nuspojava (73). Auvin S. u svom radu navodi kako se MAD može uvesti prije zbog boljeg omjera učinkovitosti i rizika, a KKD je namijenjena u slučaju nekih sindroma kada je kontrola napadaja potrebna u što kraćem roku (74).

Postoje i neki općeniti kriteriji u odabiru, no oni nisu konačni. Neke od smjernica kada bi se trebala uvesti MAD prije KKD uključuju:

- djecu iz velikih obitelji čiji su skrbnici ograničeni vremenom,
- djecu koja trebaju više bjelančevina nego što je dopušteno na KKD,
- djecu s ograničenom tolerancijom na visoko masnu hranu,
- djecu iz obitelji kojima je prijem u bolnicu ili razdoblje posta problematično zbog cijena, lokacije ili drugih faktora,
- djecu s idiopatskim generaliziranim epilepsijama tj. "benignim" epilepsijama,
- djecu koja hitno moraju započeti dijetoterapiju[43] i
- djecu s bihevioralnim problemima, tinejdžere i odrasle (39).

Smjernice za KKD upućuju da se dijeta uvodi djeci koja se hrane sondama i dojenčadi[44], ali u obliku ketogene dijete s isključivo tekućim pripravcima te djeci čije obitelji nemaju problem s osmišljavanjem jela i pronalaskom recepata za KKD (48). MCT ketogena dijeta preporučuje se onima koji ne podnose restrikcije KKD (68), a dijeta namirnicama niskog glikemijskog indeksa za Angelmanov sindrom i pacijente kojima ostale dijete nisu pomogle (70).

U konačnici, odluka je primarno na skrbnicima i njihovoj procjeni kojoj se dijeti mogu posvetiti i koje su im smjernice realnije za praćenje. U tablici 16 je prikazana je usporedba ključnih stavki ketogenih dijeta koje mogu pomoći pri odabiru (75).

[43] Često je potrebna provedba isti dan
[44] Dojenčad predstavlja visoko rizičnu skupinu pa KKD predstavlja dodatnu razinu nadzora zbog striktnih izračuna kalorijskog unosa i unosa bjelančevina

Tablica 16. Usporedba ketogenih dijeta.

Pitanja	KKD	MCT ketogena dijeta	Dijeta namirnicama niskog glikemijskog indeksa	MAD
Je li potreban medicinski nadzor?	Da	Da	Da	Da
Je li dijeta bogata mastima?	Da	Da	Da	Da
Je li dijeta siromašna ugljikohidratima?	Da	Da	Da	Da
Koji je ketogeni omjer?	4:1, 3:1, 2:1, 1:1	Približno 1:1	Približno 1:1	Približno 1:1
Koliko je ugljikohidrata dozvoljeno na 1 000 kcal?	8 g na 4:1, 16 g na 3:1, 30 g na 2:1, 40-60 g na 1:1	40-50 g	40-60 g	10 g u prvom mjesecu, nakon toga 20 g
Kako se mjeri količina hrane?	Vaganje	Vaganje/mjerenje	Mjerenje/procjena	Procjena
Je li potrebno izrađivati planove obroka?	Da	Da	Da	Neobavezno
Gdje se započinje s dijetom?	Bolnica	Bolnica	Kod kuće	Kod kuće
Je li energetski unos kontroliran?	Da	Da	Da	Ne
Je li potrebno obogaćivanje prehrane vitaminima i mineralima?	Da	Da	Da	Da
Je li unos tekućina ograničen?	Ne	Ne	Ne	Ne
Jesu li potrebni evaluacijski testovi prije uvođenja dijete?	Da	Da	Da	Da
Jesu li moguće nuspojave?	Da	Da	Da	Da

KKD – klasična ketogena dijeta; MAD – modificirana Atkinsova dijeta; MCT ketogena dijeta – ketogena dijeta sa srednjelančanim trigliceridima

Izvor: Comparison of diet therapies for epilepsy. The Charlie Foundation. Dostupno na: https://www.epilepsy.com/sites/core/files/atoms/files/4.Comparison%20of%20Diets.pdf *(2020-07-28)* (75).

Izbor nekada nije moguć jer neki bolnički centri pružaju samo jednu opciju stoga je na skrbnicima da odluče žele li pokušati s nefarmakološkom pristupom liječenja.

6. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

Istraživanja u svijetu potvrdila su pozitivne učinke MAD na učestalost napadaja kod djece s tvrdokornim epilepsijama. Stoga je cilj ovog istraživanja prikaz postupaka provođenja MAD i učinka dijete na kontrolu napadaja kod pedijatrijskih pacijenata s tvrdokornim epilepsijama liječenih u Zavodu za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka i Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne poremećaje razvojne dobi. Dodatni cilj je praćenje razvoja nuspojava na MAD.

Istraživanjem će se ispitati sljedeća hipoteza:

H1 – MAD je učinkovita terapija za smanjenje učestalosti napadaja kod pacijenata s tvrdokornim epilepsijama.

7. ISPITANICI I METODE

Retrogradno su analizirana otpusna pisma kao dio medicinske dokumentacije i dokumentacije vođene od strane skrbnika tj. dnevnici epileptičkih napadaja od djece u koje se provodila MAD, a liječeni su u Zavodu za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka i Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne poremećaje razvojne dobi.

7.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 18 ispitanika s tvrdokornim epilepsijama te zadovoljenim kriterijima za uvođenje MAD. U ispitivanoj skupini analizirali su se opći demografski podaci, obilježja epilepsije (dijagnoza, početak bolesti, dužina trajanja, broj korištenih AEL-ova, broj dnevnih napadaja), učinak MAD na epileptičke napadaje, nuspojave te u dijela ispitanika rezultati vrijednosti lipidnog profila.

Svi ispitanici su podijeljeni ovisno o dužini primjene MAD na tri skupine i to:

- 1. skupina: primjena MAD manje od mjesec dana,
- 2. skupina: primjena MAD od jednog do tri mjeseca i
- 3. skupina: primjena MAD duže od tri mjeseca.

Za svaku od navedenih skupina posebno su analizirani prethodno navedeni podaci.

7.2. Protokol uvođenja modificirane Atkinsove dijete

Prije samog provođenja MAD vršila se biokemijska, antropološka i dijetetička procjena. Biokemijska procjena služila je za isključivanje kontraindikacija i kontinuirano praćenje ispitanika, antropometrijska za procjenu energetskog unosa i potreba za bjelančevinama, a dijetetičke za procjenu spremnosti ispitanika, ali i njihovih skrbnika za provođenje dijete. S obzirom na to da ispitanici nisu samostalni, skrbnici su ispunjavali upitnik o spremnosti korištenja namirnica karakterističnih za MAD koji se nalazi u prilogu B. U bolničkom okruženju se vršila kratka edukacija skrbnika o računanju "neto" ugljikohidrata, važnosti nutritivnih deklaracija, procjeni porcija i dopuštenim namirnicama. Procjena energetskog unosa vršila se pomoću njemačkih tablica[45] za određenu dob koja u obzir uzima i stupanj tjelesne aktivnosti (55), a pomoću tablica istih autora određivale su se i potrebe za bjelančevinama[46] (56). Unos ugljikohidrata tijekom prvog mjeseca ograničen je na 10 g na dan uz povećanje na 15 g na dan tijekom drugog mjeseca i 20 g na dan od trećeg mjeseca pa nadalje. Skrbnici su dobili i primjere jelovnika koji se nalaze u prilogu C. Nadoknada esencijalnih mikronutrijenata vršila se upotrebom standardnih i komercijalnih pripravaka, a skrbnicima je omogućena i upotreba KetoCal® 4:1 pripravka za povećanje udjela masti u prehrani. Opće stanje, tjelesna masa i ciljani laboratorijski nalazi pratili su se kod svih ispitanika jednom mjesečno dok su razine KT u urinu vršili skrbnici jednom tjedno uz pomoć trakica. Skrbnici su vodili dnevnik epileptičkih napadaja. Omogućeno im je i savjetovanje s nutricionistom u razmacima od dva tjedna te su vodili dnevnik prehrane, priložen kao prilog D, kako bi se utvrdilo ispravno provođenje MAD.

[45] Tablica 7 se nalazi u potpoglavlju MAD izračuni
[46] Tablica 8 se nalazi u potpoglavlju MAD izračuni

7.3. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su i statistički obrađeni pomoću računalnog programa MS Excel 2003 (Microsoft Corporation, S.A.D.). Dobiveni rezultati prikazani su tablično, ukupnim brojem te postotnim udjelom.

7.4. Etički aspekti istraživanja

Svi podaci prikupljeni su iz otpusnih pisama, a ne izravno iz medicinske dokumentacije. Zbog navedenog, istraživanje je niskog rizika te nije bilo potrebno mišljenje etičkog povjerenstva.

Istraživanjem je osigurano poštivanje bioetičkih standarda, a u skladu je s Nürnberškim kodeksom, najnovijom revizijom Helsinške deklaracije, Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08 i 71/10) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04). Identitet ispitanika je anoniman.

8. REZULTATI

8.1. Opći podaci ispitanika

Dijagnoze ispitanika liječenih pod nadzorom Zavoda za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka i Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne poremećaje razvojne dobi prikazane su u tablici 17.

Tablica 17. Dijagnoze ispitanika.

Ispitanik	Tip epilepsije/napadaja
1	Polimikrogirija
2	Lizencefalija
3	Polimikrogirija/heteropatija - Aicardi sindrom
4	Kromosomopatija – Wolf – Hirschhon sindrom
5	Kromosomopatija (20. i 13. kromosom)
6	Lennox – Gastaut sindrom
7	Lennox – Gastaut sindrom
8	Lennox – Gastaut sindrom
9	Lennox – Gastaut sindrom
10	Dravet sindrom
11	Dravet sindrom
12	Neuralna ceroidna lipofuscinoza
13	Neuralna ceroidna lipofuscinoza

Nastavak tablice 17.

Ispitanik	Tip epilepsije/napadaja
14	Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija
15	Mioklona epilepsija (električki epileptički status tijekom spavanja)
16	Epilepsija nepoznate etiologije
17	Mioklona epilepsija
18	Mioklona epilepsija

Dob ispitanika kojima se provodila MAD bila je u rasponu od dvije do 11 godina, a prisustvovalo je osam djevojčica i deset dječaka. Početak epilepsije je varirao od manje od jednog mjeseca starosti do četvrte godine života. Prosjek trajanja epilepsije iznosio je četiri godine, a prosječni broj korištenih AEL-ova sedam uz napomenu da je većina ispitanika bila na politerapiji. Detaljniji opći podaci ispitanika prikazani su u tablici 18.

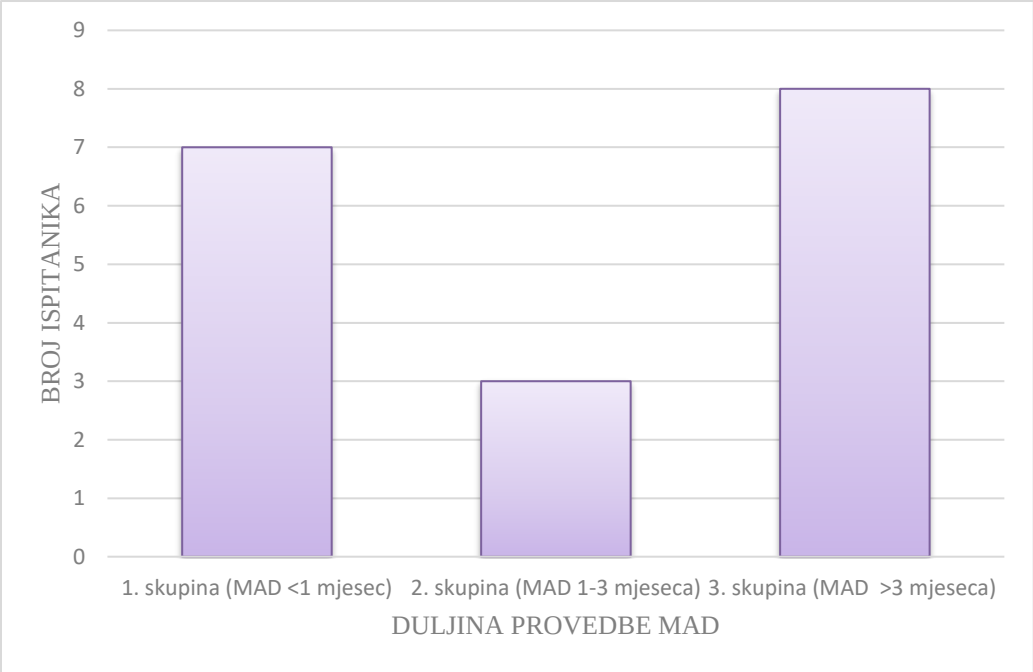
Tablica 18. Opći podaci ispitanika.

Prosječna dob	4,8 godina
Spol	8 Ž / 10 M
Početak epilepsije	
< 1 mjesec	9/18
3-6 mjeseci	3/18
2-4 godine	6/18
Prosjek dužine trajanja epilepsije	4 godine
Prosjek korištenih AEL-a	7
Vrijeme primjene MAD	
1. skupina (MAD <1 mjesec)	7/18
2. skupina (MAD 1-3 mjeseca)	3/18
3. skupina (MAD >3 mjeseca)	8/18

AEL – antiepileptički lijekovi; MAD – modificirana Atkinsova dijeta

8.2. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja

Kao što je prethodno navedeno, ispitanici su grupirani u tri skupine prema dužini provedbe MAD. U prvoj skupini (MAD <1 mjesec) dijetu provodilo je 39% ispitanika, u drugoj skupini (MAD 1-3 mjeseca) 17% i u trećoj skupini (MAD >3 mjeseca) 44% što je prikazano na slici 6.



Slika 6. Duljina provedbe modificirane Atkinsove dijete.

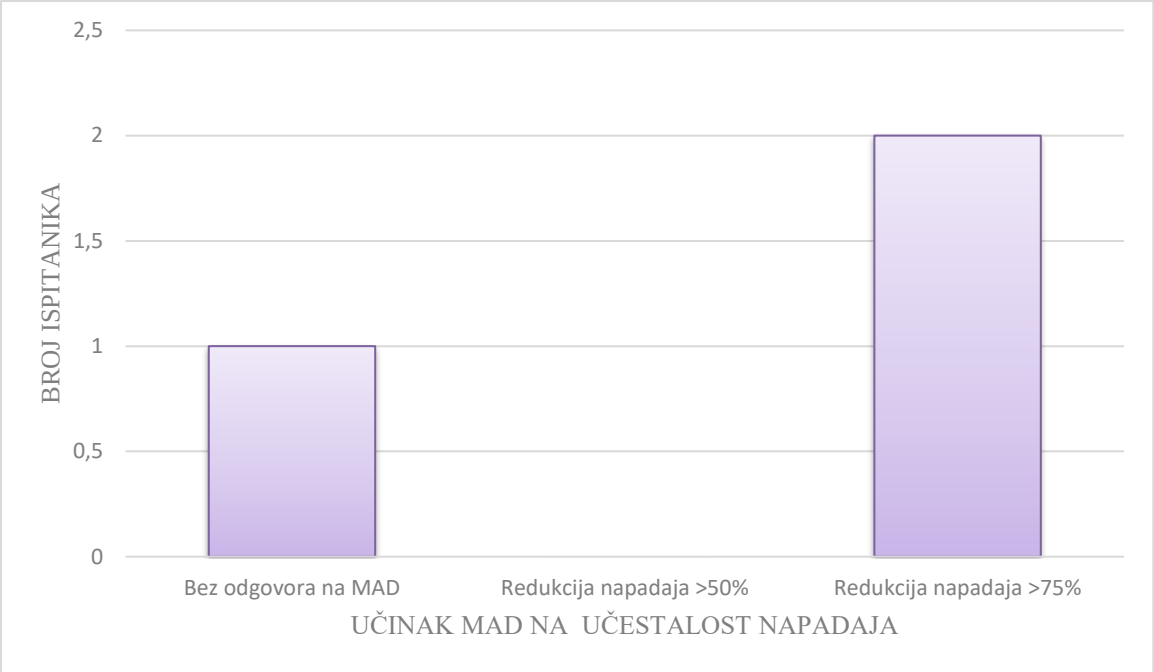
Prva skupina s provedbom dijete manjom od mjesec dana isključena je iz daljnjeg istraživanja, a njihovi opći podaci su prikazani u tablici 19.

Tablica 19. Podaci ispitanika isključenih iz istraživanja.

Ispitanik	Tip epilepsije/ napadaja	Dob (godina)	Spol	Početak epilepsije	Dužina trajanja epilepsije (godina)	Broj korištenih AEL-ova
1	Polimikrogirija	2	Ž	< 1 mjesec	2	9
2	Kromosomopatija – Wolf – Hirschhon sindrom	3	M	3-6 mjeseci	2,5	5
3	Lennox – Gastaut sindrom	7	Ž	<1 mjesec	7	6
4	Lennox – Gastaut sindrom	11	Ž	<1 mjesec	11	8
5	Neuralna ceroidna lipofuscinoza	4	Ž	3 godine	1	6
6	Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija	3	M	<1 mjesec	3	10
7	Epilepsija nepoznate etiologije	4	Ž	2 godine	2	7

AEL – antiepileptički lijek; M – muški; Ž – ženski

Kod druge skupine ispitanika zabilježena je redukcija napadaja od 75% u 66,6% ispitanika dok se kod 33,3% nije promijenilo stanje što je prikazano na slici 7.



Slika 7. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja kod druge skupine ispitanika.

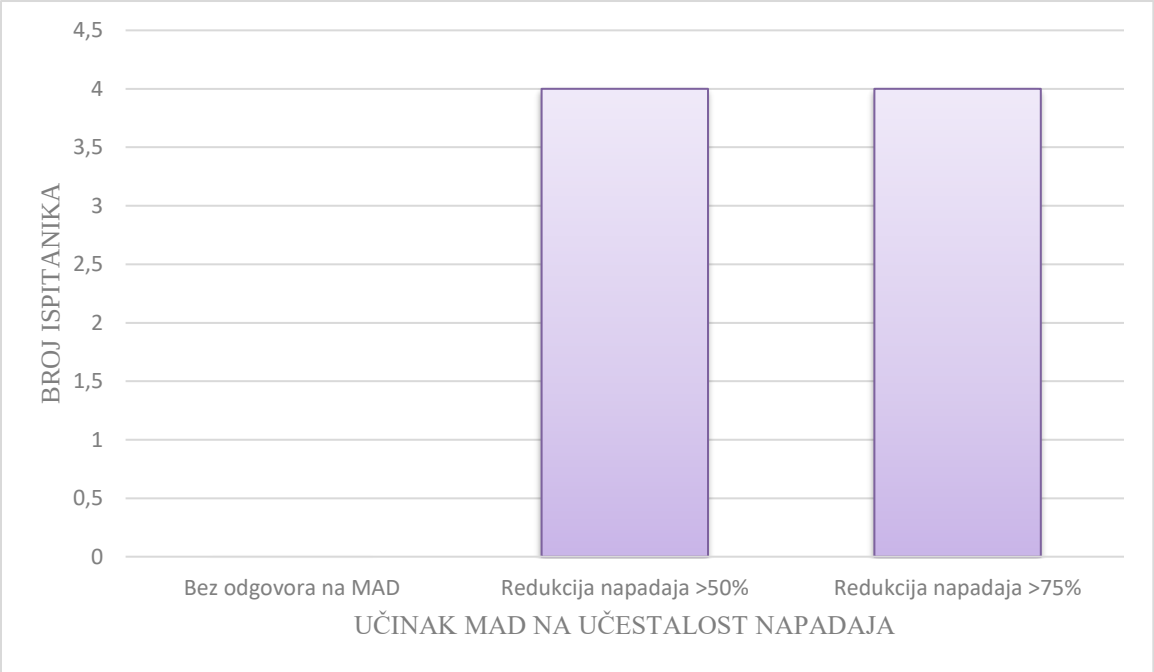
Ispitanici su koristili minimalno dva AEL-a uz MAD, a poboljšanje je zabilježeno kod onih s većim brojem dnevnih napadaja. Detalji o ispitanicima i kontroli napadaja prikazani su u tablici 20.

Tablica 20. Učinak modificirane Atkinsove dijete kod druge skupine ispitanika.

Ispitanik	Tip epilepsije/ napadaja	Dob	Spol	Početak epilepsije (godina)	Dužina trajanja epilepsije (godina)	Korišteni AEL-ovi (trenutno korišteni AEL-ovi)	Prosječan broj napadaja dnevno	Redukcija napadaja >50%	Redukcija napadaja >75%
1	Neuralna ceroidna lipofuscinoza	5	Ž	3	1	5 (2)	2-3	/	/
2	Mioklona epilepsija	3	M	3	1	9 (4)	15-20	/	+
3	Mioklona epilepsija	4	M	3	2	7 (2)	5-10	/	+

AEL – antiepileptički lijek; M – muški; Ž – ženski

Kod treće skupine, 50% ispitanika imalo je redukciju napadaja preko 50% te 50% redukciju preko 75% što je prikazano na slici 8.



Slika 8. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja kod treće skupine ispitanika.

Kao i u prethodnoj skupini uz MAD se koristila politerapija koju su u prosjeku činila tri AEL-a te je odgovor na terapiju vidljiv kod svih ispitanika ove skupine. Detaljniji podaci treće skupine prikazani su u tablici 21.

Tablica 21. Učinak modificirane Atkinsove dijete kod treće skupine ispitanika.

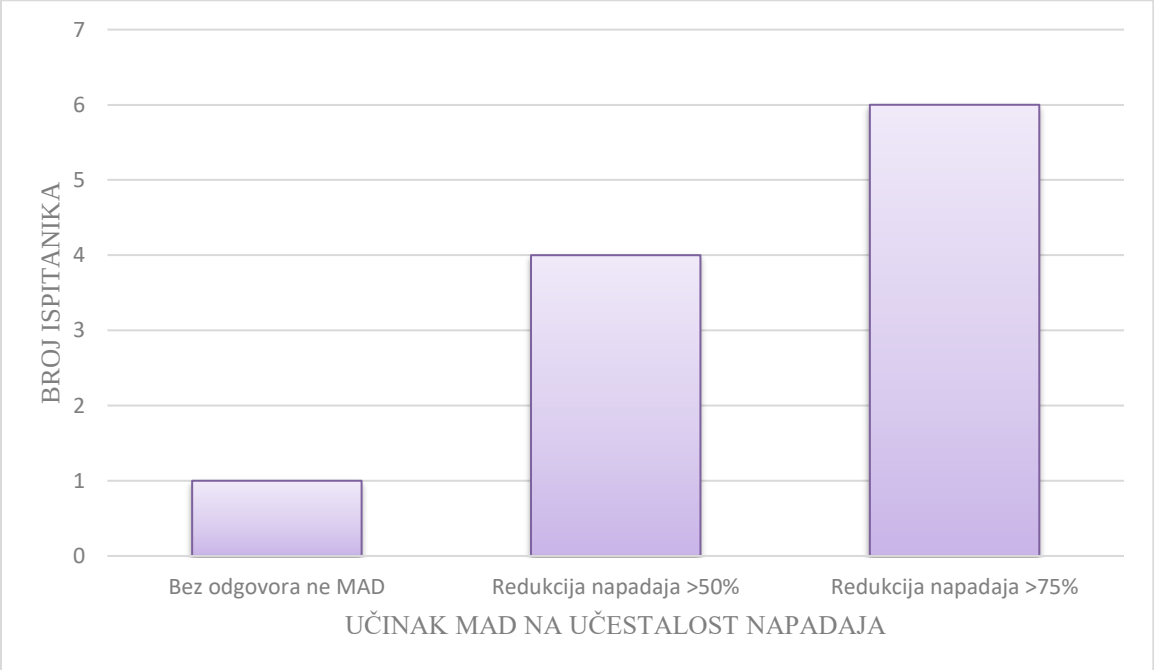
Ispitanik	Tip epilepsije/ napadaja	Dob	Spol	Početak epilepsije (godina)	Dužina trajanja epilepsije (godina)	Korišteni AEL-ovi (trenutno korišteni AEL-ovi)	Prosječan broj napadaja dnevno	Redukcija napadaja >50%	Redukcija napadaja >75%
1	Lizencefalija	10	M	<1 mjesec	11	11 (3)	8-10	+	/
2	Polimikrogirija/heterptopija-Aicardi sindrom	2	Ž	<1 mjesec	2,5	4 (3)	4-6	+	/
3	Kromosomopatija (20. i 13. kromosom)	11	M	<1 mjesec	11	12 (4)	30-40	+	/
4	Lennox – Gastaut sindrom	4	M	<1 mjesec	4	7 (3)	15-20	/	+
5	Lennox – Gastaut sindrom	4	M	<1 mjesec	4	10 (2)	25-30	+	/
6	Dravet sindrom	3	M	3-6 mjeseci	3	4 (3)	0-1	/	+
7	Dravet sindrom	3	M	3-6 mjeseci	3	4 (3)	8-10	/	+

Nastavak tablice 21.

Ispitanik	Tip epilepsije/ napadaja	Dob	Spol	Početak epilepsije (godina)	Dužina trajanja epilepsije (godina)	Korišteni AEL-ovi (trenutno korišteni AEL-ovi)	Prosječan broj napadaja dnevno	Redukcija napadaja >50%	Redukcija napadaja >75%
8	Mioklona epilepsija (električki epileptički status tijekom spavanja)	5	Ž	4 godine	1	5 (2)	10-15	/	+

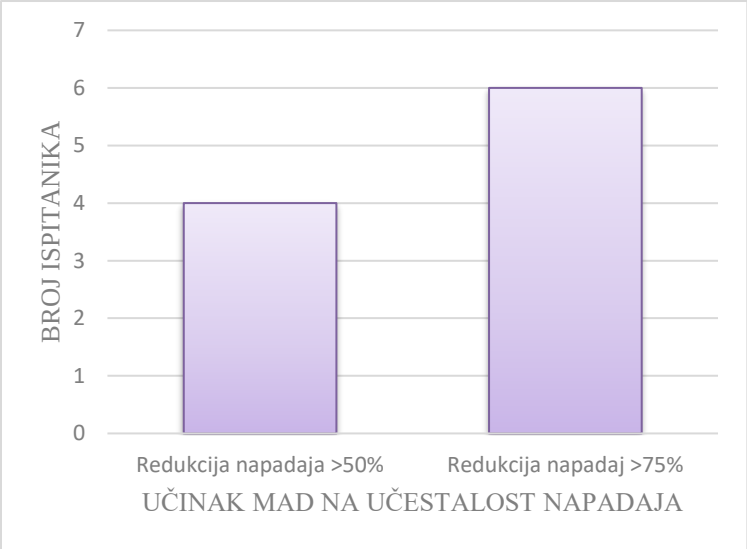
AEL – antiepileptički lijek; M – muški; Ž – ženski

Promatrajući drugu i treću skupinu koja je sveukupno gledajući dijetu provodila preko mjesec dana, od 11 ispitanika, 36,4% je imalo redukciju napadaja veću od 50%, 54,54% redukciju napadaja veću od 75%, a kod 9,1% ispitanika nije bilo odgovora na terapiju što je prikazano na slici 9.



Slika 9. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja kod druge i treće skupine ispitanika.

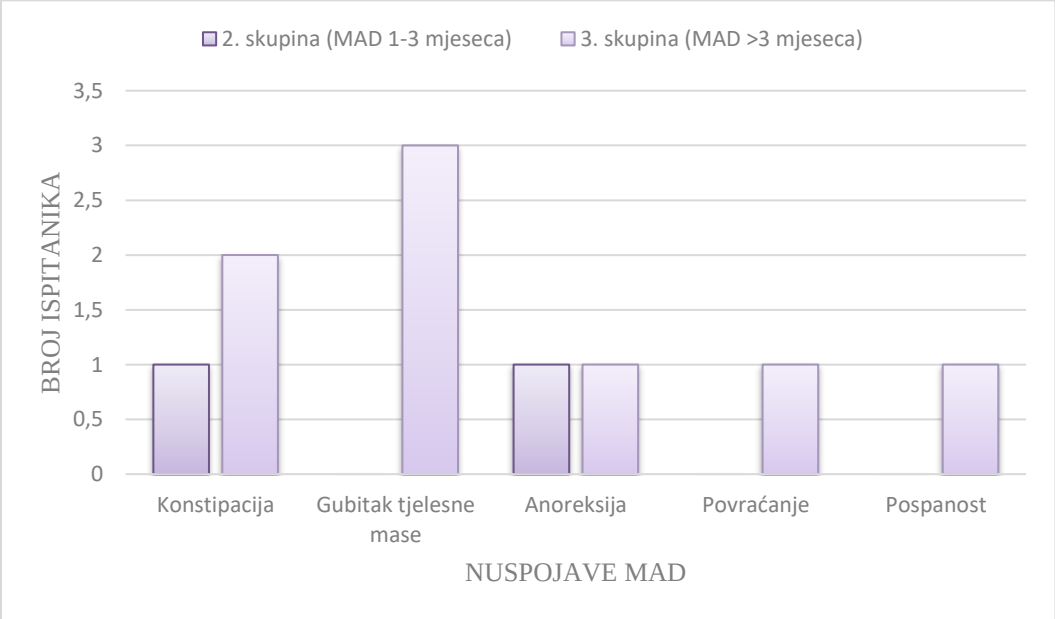
Kod 10 od 11 (90,9%) ispitanika iz druge i treće skupine kod kojih je zabilježen odgovor na MAD, 40% imalo je redukciju napadaja preko 50% te 60% redukciju preko 75% kao što je prikazano na slici 10.



Slika 10. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja kod ispitanika druge i treće skupine s odgovorom na dijetu.

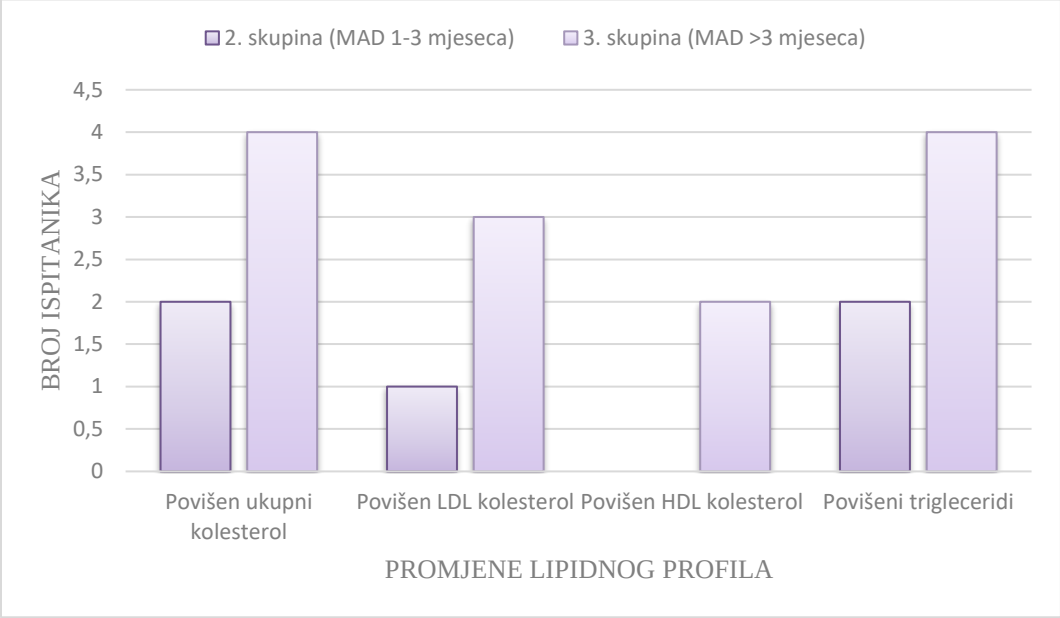
8.3. Nuspojave modificirane Atkinsove dijete

Od 11 ispitanika iz druge i treće skupine, 64% je razvilo nuspojave, a najučestalije su bile konstipacija (27%), gubitak tjelesne mase (27%), anoreksija (18%), povraćanje (9%) i pospanost (9%). Od 64% ispitanika s nuspojavama, 5 (72%) je razvilo samo jednu nuspojavu, jedan (14%) dvije te jedan (14%) tri nuspojave. Distribucija nuspojava po skupinama prikazana je na slici 11.



Slika 11. Nuspojave modificirane Atkinsove dijete.

Šest od 11 ispitanika s dostupnom dokumentacijom laboratorijskih nalaza lipidnog profila uključuju dva ispitanika druge skupine i četiri treće skupine. Svi ispitanici s dostupnom podacima o lipidnom profili su imali povišen ukupni kolesterol i trigliceride, 67% povišen LDL kolesterol[47] i 33% povišen HDL kolesterol[48]. Vrijednosti lipidnog profila prema skupinama prikazane su na slici 12.



Slika 12. Lipidni profil ispitanika s dostupnim podacima na modificiranoj Atkinsovoj dijeti.

Prosječna vrijednost ukupnog kolesterola iznosila je 7,08 mmol/L, LDL kolesterola 3,97 mmol/L, HDL kolesterola 1,55 mmol/L i triglicerida 3,25 mmol/L.

9. RASPRAVA

MAD, kao manje restriktivni oblik ketogene dijete, primjerena je kao komplementarna terapija za tvrdokorne epilepsije. S obzirom na uspješnost terapije, 44% naših ispitanika nastavilo je s MAD više od tri mjeseci. Uspoređujući duljinu provedbe dijete kod ovog istraživanja, rezultati su pokazali da je uspješnost održavanja MAD puno manja od prve formalne studije gdje je 80% ispitanika ostalo na dijeti (5).

Prva skupina je provodila dijetu manje od mjesec dana što nije dovoljno da bi se vidjeli njeni učinci te su iz tog razloga isključeni iz daljnjeg istraživanja. U ovoj skupini bilo je više

[47] Lipoprotein niske gustoće, "loš" kolesterol
[48] Lipopreotein visoke gustoće, "dobar" kolesterol

djevojčica (5) nego dječaka (2) s prosječnom dobi od 4,8 godina, a prosječan broj korištenih AEL-a iznosio je 7. Neki od mogućih razloga odustajanja većinom su vezani za skrbnike jer nisu zabilježene ozbiljnije nuspojave ili pogoršanja bolesti. Analizom dnevnika prehrane utvrđeno je da se dijeta nije provodila kako je određeno smjernicama. Mogući razlozi odustajanja uključuju: prevelike razlike MAD i uobičajene prehrane, prevelike restrikcije dijete koje je teško slijediti, anksioznost izazvanu pripremom hrane, procjenom porcija i malim količinama hrane koju daju djetetu te odbijanje praćenja smjernica dijete. Također, moguć razlog su i prevelika očekivanja skrbnika o djelotvornosti dijete jer su prethodno neuspješno pokušavali s većim brojem AEL-ova. Razlozi odustajanja vezani za pacijenata su uglavnom odbijanje hrane koja je određena dijetom ili nedovoljna prilagodba na novu hranu. Kako je 39% svih ispitanika odlučilo prekinuti dijetu unutar mjesec dana potrebno je i re-evaluirati protokole uvođenja i održavanja MAD osobito u području izračuna energetskih potreba koji bi trebao biti individualiziran. Osim toga, potrebna je i bolja procjena o spremnosti skrbnika da provode MAD, a moguće je i uključiti psihologe koji će sa svojim kompetencijama bolje procijeniti njihova očekivanja. Također je potrebno osigurati bolju edukaciju skrbnika kako bi se isključili neki od mogućih razloga odustajanja.

Drugu skupinu činila su tri ispitanika, jedna djevojčica i dva dječaka, s prosječnom dobi od četiri godine. Dijetu su provodili od jednog do tri mjeseca. Kod ispitanice s neuralnom ceroidnom lipofuscinozom nije zabilježeno poboljšanje te je to ujedno i uzrok odustajanja. Od nuspojava razvila je konstipaciju koja nije bila razlog prekida dijete. Preostala dva ispitanika s mioklonom epilepsijom imala su redukciju napadaja veću od 75%. U usporedbi s ispitanicom bez odgovora na MAD iz ove skupine, ispitanici su imali veći broj dnevnih napadaja. Jedan od njih je razvio anoreksiju kao nuspojavu, a razlog prekida dijete kod oba ispitanika je postignuće zadovoljavajuće razine kontrole napadaja.

Treća skupina je provodila dijetu preko tri mjeseca i postigla je izvrsne rezultate jer je smanjenje učestalosti napadaja zabilježeno kod svih ispitanika ove skupine. Uključuje dvije djevojčice i šest dječaka s prosječnom dobi od 5,2 godine. Polovina ispitanika je zabilježila redukciju napadaja preko 50%, a ostatak redukciju preko 75%. Kod ispitanika s epileptičkim sindromima zabilježeno je očekivano poboljšanje. Ispitanici s Dravet sindromom imali su redukciju napadaja preko 75%, a ispitanici s LGS-om preko 50% i preko 75%. Kod LGS-a u ovom istraživanju nisu zabilježeni slučajevi potpune kontrole napadaja, dok je u istraživanju učinka MAD kod isključivo LGS pacijenata, potpunu kontrolu napadaja nakon tri mjeseca postiglo 27% ispitanika (45). Unatoč tomu, dobiveni rezultati u skladu su s provedenim koji je prikazan

u tablici 5 jer su oba ispitanika treće skupine u ovom istraživanju postigla smanjenje učestalosti napadaja.

Za vrijeme provođenja MAD u treće skupine ispitanika pojavile su se razne nuspojave poput konstipacije, anoreksije, povraćanja, pospanosti i gubitka tjelesne mase s tim da su se kod jednog ispitanika razvile tri nuspojave (povraćanje, pospanost i gubitak tjelesne mase), a kod jednog dvije (konstipacija, gubitak tjelesne mase).

Ukupno je 11 ispitanika iz druge i treće skupine tj. 61% od svih ispitanika provodilo MAD dulje od jednog mjeseca, a 10 od 11 (90,9%) je imalo odgovor na terapiju od kojih je 40% zabilježilo redukciju napadaja preko 50%, a 60% preko 75%. Postignuti rezultati ovog istraživanja slični su s drugima i potvrđuju učinkovitost MAD. Redukcija napadaja veća od 50%, prisutna u 36,4% ispitanika druge i treće skupine, nešto je manja u usporedbi s drugim istraživanjima gdje prosjek iznosi 46,33% (76, 77, 78, 79, 80, 81), no MAD se opravdano smatra uspješnom jer je 54,54% ispitanika druge i treće skupine imalo poboljšanje preko 75%.

U usporedbi s istraživanjem kojeg su proveli Park E.G. i sur. s podjednakim brojem ispitanika i sličnim dijagnozama u kojem je nakon tri mjeseca 42,9% ispitanika zabilježilo poboljšanje od 50-99% (6) što je prikazano u tablici 4, rezultati našeg istraživanja puno su bolji jer je 90,1% ispitanika druge i treće skupine imalo redukciju napadaja veću od 50%. Kod istraživanja Parka E.G. i sur. 14,3% ispitanika je bilo bez odgovora na MAD (6), dok je u našem istraživanju bez odgovora bilo samo 9,1% odnosno jedna ispitanica.

Zanimljivo, u našem istraživanju nijedan ispitanik nije postigao potpunu kontrolu napadaja što je jedna od razlika s ostalim provedenim studijama gdje u prosjeku potpunu kontrolu napadaja postiže 19% ispitanika (6, 76, 77, 78, 79, 80, 81).

Kada grupiramo pacijente u dobne skupine: od dvije do šest godina (devet ispitanika) i od šest do 18 godina (dva ispitanika) i dalje je prisutna visoka stopa odgovora na MAD. Kod ispitanika od dvije do šest godina, osam (89%) je zabilježilo smanjenje učestalosti napadaja preko 50% dok je u istraživanju Kim J.A. isto postiglo 59% ispitanika (71). Kod starijih ispitanika u dobi od šest do 18 godina, također su odlični rezultati jer su oba slučaja postigla kontrolu napadaja preko 50%, a kod Kim i sur. isto postiglo samo 25% ispitanika (71). Navedeno ukazuje da je MAD učinkovita bez obzira na dob pacijenata. Ključna razlika našeg istraživanja i istraživanja Kim J.A. i sur. je ta što se kod naših ispitanika nije postigla potpuna kontrola napadaja.

Također s obzirom na to da se radi o skupini ispitanika s različitim dijagnozama, MAD se pokazala djelotvornom bez obzira na specifičnu dijagnozu, uz napomenu da se radi o tvrdokornim epilepsijama.

Za vrijeme provođenja MAD očekivana je pojava nuspojava s obzirom na karakteristike dijete. 64% je razvilo nuspojave, najviše u obliku konstipacije, gubitka tjelesne mase, anoreksije, povraćanja i pospanosti od kojih su konstipacija, povraćanje i pospanost učestale i u drugim provedenim studijama (42, 71, 76, 80). Nuspojave su riješene podešavanjem dijete u pogledu energetskog unosa, ketogenog omjera i unosa tekućina ili obogaćivanjem prehrane, npr. tretiranje konstipacije dodatkom MCT ulja. Nenamjerni gubitak tjelesne mase uzrokovan je smanjenim energetskim unosom, a mogući uzroci su odbijanje hrane, popuštanje u praćenju smjernica dijete, neadekvatna procjena energetskog unosa prije uvođenja dijete ili nepravovremeno podešavanje energetskog unosa za vrijeme provedbe MAD.

Abnormalni lipidni profil zabilježen je u svih ispitanika s dostupnom dokumentacijom. Prosječne vrijednosti, navedene u rezultatima, nadmašuju referentne vrijednosti koje iznose: <4,7 mmol/L za ukupni kolesterol, 1-3 mmol/L za LDL kolesterol, 0,8-1,55 mmol/L za HDL i 0,3-1,1 mmol/L za trigliceride (82). Svi ispitanici imali su povišen ukupni kolesterol i trigliceride, a četiri su imala i povišen LDL kolesterol te dva HDL kolesterol. U usporedbi s drugim istraživanjima, u ovom je učestalost abnormalnog lipidnog profila puno veća (71). Moguć razlog tomu je učestalija konzumacija masti bogatih zasićenim masnim kiselinama tj. lošije planiranje i provođenje dijete. Navedeno bi se moglo prevenirati ili korigirati upotrebom masti bogatih polinezasićenim masnim kiselinama ili MCT ulja koji nemaju toliko izražen negativan utjecaj na lipidni profil. Ipak, povišene vrijednosti lipidnog profila nisu predstavljale dugoročne rizike za ispitanike.

KKD, kao izvorni oblik dijetoterapije za epilepsije, postiže rezultate u kontroli napadaja prikazane u tablici 12 s prosječnim smanjenjem učestalosti napadaja većim od 50% kod 47,5% ispitanika nakon tri mjeseca (26,27). MAD u ovom istraživanju ima puno bolji učinak s redukcijom napadaja većom od 50% kod 90,9% ispitanika druge i treće skupine. Ipak, kod KKD su zabilježeni slučajevi potpune kontrole napadaja dok su ovdje takvi rezultati izostali.

10. ZAKLJUČAK

MAD se u svijetu primjenjuje već 15-tak godina kao komplementarna terapija za epilepsiju zbog uspjeha u smanjivanju učestalosti napadaja. S obzirom na to da ju je lakše provoditi nego KKD, a postiže podjednake rezultate, mnogi oboljeli i njihovi skrbnici se odlučuju pokušati s ovim drugačijim pristupom liječenja. Provedba MAD u KBC-u Rijeka je bila uspješna u pogledu postizanja bolje kontrole napadaja te sukladna s drugim provedenim istraživanjima. Pokazala se iznimno učinkovitom za tvrdokorne epilepsije dječje populacije bez obzira na dobne skupine i dijagnoze. Zabilježene nuspojave nisu pretjerano utjecale na provedbu dijete, a riješene su podešavanjem MAD i korištenjem dodataka prehrani. Usavršavanje MAD protokola moguće je uključivanjem psihologa u procjeni spremnosti skrbnika, provođenjem detaljnije edukacije, re-evaluacijom određivanja prehrambenih potreba i podešavanja dijete te upotrebom dodataka prehrani kako bi se prevenirale nuspojave.

S obzirom na uspješnost MAD u KBC-u Rijeka, dijetoterapija bi se trebala prihvatiti i u ostalim KBC-ovima u Hrvatskoj kao opcija za komplementarnu terapiju u liječenju tvrdokornih epilepsija.

SAŽETAK

Cilj: Modificirana Atkinsova dijeta (MAD) je komplementarna terapija za tvrdokorne epilepsije, a nastala je kao inačica klasične ketogene dijete. Za razliku od nje, MAD ne zahtijeva post ili hospitalizaciju, a kao visoko masna prehrana manje je restriktivna jer nema ograničenja energetskog unosa i unosa proteina. Obje se koriste u svrhu smanjivanja učestalosti napadaja kod pacijenata s tvrdokornim epilepsijama. Nuspojave provođenja dijete su prisutne, ali manje učestale nego kod klasične ketogene dijete. Cilj istraživanja je ispitati učinak MAD na učestalost napadaja kod pacijenata s tvrdokornom epilepsijom liječenih u Zavodu za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka i Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne poremećaje razvojne dobi.

Ispitanici i metode: Kod 18 ispitanika s tvrdokornim epilepsijama se provodila MAD. U prvom mjesecu unos ugljikohidrata ograničen je na 10 g/dan uz mjesečna povećanja od 5 g/dan do postizanja unosa od 20 g/dan. Prehrana je obogaćena svim obaveznim dodacima vitamina i minerala te je omogućeno korištenje KetoCal® 4:1. Mjesečno su se pratili antropometrijski i biokemijski parametri, a skrbnici su vodili dnevnik epileptičkih napadaja i dnevnik prehrane.

Rezultati: Sedam ispitanika je isključeno iz istraživanja. Kod 10/11 ispitanika dijeta se provodila dulje od mjesec dana, a redukcija napadaja je uočena u 90,9% oboljelih. Kod pacijenata s odgovorom na dijetu 40% je zabilježilo smanjenje učestalosti napadaja preko 50% te 60% preko 75%. Dijeta se pokazala učinkovitom bez obzira na dijagnozu ili dobnu podskupinu unutar dječje populacije. Od razvijenih nuspojava najučestalije su gubitak tjelesne mase, konstipacija i anoreksija. Svi pacijenti s dostupnom dokumentacijom imali su abnormalni lipidni profil.

Zaključak: Primjena MAD je bila učinkovita kod ispitanika s tvrdokornom epilepsijom, a razvijene nuspojave nisu predstavljale dugoročne rizike. MAD se pokazala uspješnom komplementarnom terapijom te bi se trebala primjenjivati kao standardni terapijski postupak kod djece s tvrdokornom epilepsijom.

Ključne riječi: modificirana Atkinsova dijeta, tvrdokorne epilepsije, učestalost napadaja

SUMMARY

Objective: The Modified Atkins diet (MAD) is a complementary therapy for epilepsies and it originated as a version of the classic ketogenic diet. Unlike the classic ketogenic diet, MAD has no need for previous fasting nor hospitalization. As a high-fat diet, it is less restricted than the classic ketogenic died since it doesn't require limitations within the energy and protein intake. Both are used in order to reduce the frequency of seizures in patients with refractory epilepsy. Side effects are still present while conducting the diet, but they are less frequent. Main objective is to examine the effects of MAD on seizure frequency in patients with refractory epilepsies who were treated at the Department of neurology and child psychiatry of Clinic for pediatrics of Clinical hospital center Rijeka and the Referal center of the Ministry of health of the Republic of Croatia for epilepsy and convulsive disorders.

Participants and methods: In 18 participants diagnosed with refractory epilepsy MAD has been conducted. In the first month, carbohydrate intake was reduced on 10 g per day with the monthly rise for 5 g per day till 20 g per day was achieved. Supplements were added to the diet, mainly required vitamins and minerals and use of KetoCal® 4:1 enabled as well. On a monthly basis, follow up was done on biochemical and anthropometric parameters and caregivers lead the diary of epileptic seizures as well as food records.

Results: Seven participants were excluded from the survey. In 10/11 of participants diet has been conducted over one month and the reduction of seizures has been reported in 90,9% of participants. Within the patients who responded to diet, 40% had a reduction of seizures over 50% and 60% over 75%. Diet has been effective regardless of the diagnosis and age subgroup within the child population. The most common developed side effects were loss of body weight, constipation and anorexia. All patients with available documentation had an abnormal lipid profile.

Conclusion: The use of MAD was effective for participants with refractory epilepsy and the developed side effects haven't represented the long-term risks. The MAD has proven to be succesfull complementary therapy and it should be applied as a standard therapeutic procedure in children with refractory epilepsy..

Key words: modified Atkins diet, refractory epilepsy, seizure frequency

LITERATURA

1. Dewinski O. Epilepsy: Patient & family guide: An overview of epilepsy. 3. izdanje. New York: demosHEALTH; 2008.

2. Hajnšek S, Bielen I, Petelin-Gadže Ž, Poljaković Z, Nanković S, Šulentić V. et al. Život s epilepsijom: Što je epilepsija?. Zagreb: Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske; 2013. Dostupno na: https://www.kbc-zagreb.hr//wp-content/uploads/2017/01/%c5%bdivot-s-epilepsijom-3.pdf *(2020-08-01)*

3. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Managing refractory epilepsy. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017.

4. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketegenic and modified Atkins diets: What is the ketogenic diet?. 6. izdanje. New York: demosHEALTH; 2016.

5. 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(2):421-424. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x

6. Park EG, Lee J, Lee J. Use of the Modified Atkins Diet in Intractable Pediatric Epilepsy. *J Epilepsy Res*. 2018;8(1):20-26. Published 2018 Jun 30. doi:10.14581/jer.18004

7. Wiemer-Kruel A, Haberlandt E, Hartmann H, Wohlrab G, Bast T. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. *Epilepsia*. 2017;58(4):657-662. doi:10.1111/epi.13701

8. Petelin-Gadže Ž. Klasifikacija epilepsije. Medicus. 2019; 28(1 Neurologija):7-12.

9. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Classification and terminology to organise seizures and epilepsy. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017.

10. Dewinski O. Epilepsy: Patient & family guide: Prognosis of epilepsy. 3. izdanje. New York: demosHEALTH; 2008.

11. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Severe paediatric epilepsy syndromes. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017.

12. Dewinski O. Epilepsy: Patient & family guide: Classification of epileptic syndromes. 3. izdanje. New York: demosHEALTH; 2008.

13. Hajnšek S, Bielen I, Petelin-Gadže Ž, Poljaković Z, Nanković S, Šulentić V. et al. Život s epilepsijom: Kako se liječi epilepsija?. Zagreb: Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske; 2013. Dostupno na: https://www.kbc-zagreb.hr//wp-content/uploads/2017/01/%c5%bdivot-s-epilepsijom-3.pdf *(2020-08-01)*

14. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Drug treatment of paediatric epilepsy. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017.

15. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017.

16. Gjergja Juraški R, Barišić N, Kovač Šižgorić M, Prpić I. Smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a. Liječnički vjesnik. 2019; 141(7-8):181-181. https://doi.org/10.26800/LV-141-7-8-23

17. Kwan P, Brodie M.J. Effectiveness of First Antiepileptic Drug. Epilepsia, 2001; 42: 1255-1260. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.04501.x

18. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Pre-operative evaluation and outcome of surgical treatment of epilepsy. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017.

19. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Methods of epilepsy surgery. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017.

20. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB, editors. Epilepsy 2017: From bench to bedside: Vagus nerve stimulation. 16. izdanje. International League Against Epilepsy (British Chapter); 2017.

21. Kavčič A, Kajdič N, Rener-Primec Z, Krajnc N, Žgur T. Efficacy and Tolerability of Vagus Nerve Stimulation Therapy (VNS) in Slovenian Epilepsy Patients: Younger Age and Shorter Duration of Epilepsy Might Result in Better Outcome. Acta clinica Croatica . 2019 ; 58(2.):255-264. https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.02.08

22. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketegenic and modified Atkins diets: History of ketogenic diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH; 2016.

23. Peterman MG. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy: A preliminary report. *Am J Dis Child.* 1924; 28(1):28–33. doi:10.1001/archpedi.1924.04120190031004

24. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: When and why should I use alternative diets?. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

25. Wirrell EC. Ketogenic ratio, calories, and fluids: do they matter?. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8(Suppl 8):17-19. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01825.x

26. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6):500-506. doi:10.1016/S1474-4422(08)70092-9

27. 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. doi:10.1111/ane.12592

28. Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol*. 2005; 32(2):81-83. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.006

29. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Who is a candidate for ketogenic diet?. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

30. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: How does ketogenic diet work?. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

31. Longo R, Peri C, Cricrì D, et al. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients*. 2019; 11(10):2497. Published 2019 Oct 17. doi:10.3390/nu11102497

32. Stryer L. Biokemija: Metabolizam masnih kiselina. 2. izdanje. Zagreb: Školska knjiga: 1991.

33. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms [published online ahead of print, 2019 Jun 26]. *Nutr Neurosci*. 2019; 1-10. doi:10.1080/1028415X.2019.1627769

34. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(2):187-192. doi:10.1097/WCO.0000000000000432

35. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Can the diet be used before medications?. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

36. Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B, et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics*. 2005; 36(5):302-308. doi:10.1055/s-2005-872843

37. Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2019; 60(3):441-451. doi:10.1111/epi.14679

38. Shah LM, Turner Z, Bessone SK, Winesett SP, Stanfield A, Kossoff EH. How often is antiseizure drug-free ketogenic diet therapy achieved?. *Epilepsy Behav*. 2019; 93:29-31. doi:10.1016/j.yebeh.2019.01.042

39. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: The history of modified Atkins diet for epilepsy. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

40. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 8:37-41. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x

41. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav*. 2013; 29(3):437-442. doi:10.1016/j.yebeh.2013.09.032

42. Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH, Nielsen H, Beniczky S. Danish study of a modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet?. *Seizure*. 2011; 20(2):151-155. doi:10.1016/j.seizure.2010.11.010

43. Weber S, Mølgaard C, Karentaudorf, Uldall P. Modified Atkins diet to children and adolescents with medical intractable epilepsy. *Seizure*. 2009; 18(4):237-240. doi:10.1016/j.seizure.2008.10.004

44. Wiemer-Kruel A, Haberlandt E, Hartmann H, Wohlrab G, Bast T. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. *Epilepsia*. 2017; 58(4):657-662. doi:10.1111/epi.13701

45. Sharma S, Jain P, Gulati S, Sankhyan N, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet in Lennox Gastaut syndrome. *J Child Neurol*. 2015; 30(5):576-579. doi:10.1177/0883073814527162

46. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet in infantile spasms refractory to first-line treatment. *Seizure*. 2012; 21(1):45-48. doi:10.1016/j.seizure.2011.08.009

47. Amalou S, Gras D, Ilea A, et al. Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(11):1193-1199. doi:10.1111/dmcn.13167

48. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Initiating the ketogenic diet: How best to do it?. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

49. Roehl K, Sewak SL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet*. 2017; 117(8):1279-1292. doi:10.1016/j.jand.2017.06.006

50. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: How do I use the modified Atkins diet?. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

51. Prpić I, Radić-Nišević J, Obrovac-Glišić M, Margetić J, Kozina M. Primjena modificirane Atkins dijete u liječenju epilepsije. Nutricia; 2016. Dostupno na: http://dravet-sindrom-hrvatska.hr/wp-content/uploads/2019/02/modificirana_atkinsova_dijeta.pdf

52. Lee RD, Nieman DC. Nutritional assessment: Estimating portion size. 6. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2013.

53. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Calculating the ketogenig diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

54. Kolaček S, Hojsak I, Niseteo T. Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji: Prehrambene potrebe: energija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada: 2016.

55. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Energie. Dostupno na: https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/energie/ *(2020-07-28)*

56. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Protein. Dostupno na: https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/ *(2020-07-28)*

57. Kolaček S, Hojsak I, Niseteo T. Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji: Prehrambene potrebe: tekućina i elektroliti. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada: 2016.

58. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Formula-only ketogenic diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

59. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Ways to fine-tune the modified Atkins diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

60. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Fine tuning the diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

61. Kossoff EH, Bosarge JL, Miranda MJ, Wiemer-Kruel A, Kang HC, Kim HD. Will seizure control improve by switching from the modified Atkins diet to the traditional ketogenic diet?. *Epilepsia*. 2010; 51(12):2496-2499. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02774.x

62. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: All those crazy suplements. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

63. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Side effects of ketogenic diets and handling illnesses. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

64. Lightstone L, Shinnar S, Callahan CM, O'Dell C, Moshe SL, Ballaban-Gil KR. Reasons for failure of the ketogenic diet. *J Neurosci Nurs*. 2001; 33(6):292-295. doi:10.1097/01376517-200112000-00002

65. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: Going off the diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

66. Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia*. 2011; 52(7):e54-e57. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03107.x

67. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: KetoDietCalculator. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

68. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: The MCT ketogenic diet. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

69. Krešić G. Trendovi u prehrani. 1. izdanje. Opatija: Fakultet za menadžment u turizmu i ugostiteljstvu; 2012.

70. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diets: The low glycemic indeks treatment. 6. izdanje. New York: demosHEALTH: 2016.

71. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57(1):51-58. doi:10.1111/epi.13256

72. Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, Shiva S, Raeisi S, Ebadi Z. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial [published online ahead of print, 2019 Nov 1]. *Acta Neurol Belg*. 2019; 10.1007/s13760-019-01225-0. doi:10.1007/s13760-019-01225-0

73. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*. 2019; 22(5):317-334. doi:10.1080/1028415X.2017.1387721

74. Auvin S. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy?. *Seizure*. 2012; 21(4):237-240. doi:10.1016/j.seizure.2012.02.005

75. Comparison of diet therapies for epilepsy. The Charlie Foundation. Dostupno na: https://www.epilepsy.com/sites/core/files/atoms/files/4.Comparison%20of%20Diets.pdf *(2020-07-28)*

76. Kang HC, Lee HS, You SJ, Kang DC, Ko TS, Kim HD. Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. Epilepsia 2007; 48:182–6.

77. Tonekaboni SH, Mostaghimi P, Mirmiran P, Abbaskhanian A, Abdollah Gorji F, Ghofrani M, et al. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy in children. Arch Iran Med 2010; 13:492–7.

78. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. Epilepsia 2008; 49:316–9.

79. Kumada T, Miyajima T, Oda N, Shimomura H, Saito K, Fujii T. Efficacy and tolerability of modified Atkins diet in Japanese children with medication-resistant epilepsy. Brain Dev 2012; 34:32–8.

80. Kim YM, Vaidya VV, Khusainov T, Kim HD, Kim SH, Lee EJ, et al. Various indications for a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. Brain Dev 2012; 34:570–5.

81. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. Epilepsia 2013; 54:481–6.

82. Sensilab. Vrijednosti kolesterola. Dostupno na: https://www.sensilab.hr/news/vrijednosti-kolesterola *(2020-08-05)*

PRILOZI

PRILOG A: Popis ilustracija.

Tablice

Tablica 1. Podjela epilepsije prema etiologiji s mogućim uzrocima……2

Tablica 2. Klasifikacija epileptičnih napadaja……..……..3

Tablica 3. Indikacije i kontraindikacije za ketogenu dijetu……14

Tablica 4. Rezultati istraživanja učinka modificirane Atkinsove dijete kod skupine s različitim tipovima epilepsije i epileptičkih sindroma……...16

Tablica 5. Rezultati istraživanja učinka modificirane Atkinsove dijete kod skupine s određenim sindromom…….…...17

Tablica 6. Schofieldove jednadžbe za izračun energije potrebne za bazalni metabolizam…….21

Tablica 7. Preporuke za dnevni unos energije pedijatrijske populacije pri niskoj do umjerenoj tjelesnoj aktivnosti…….22

Tablica 8. Preporuke za dnevni unos bjelančevina za dječju populaciju……..……..23

Tablica 9. Potrebe za tekućinom u djece……...23

Tablica 10. Popis namirnica za modificiranu Atkinsovu dijetu……27

Tablica 11. Primjer jelovnika za modificiranu Atkinsovu dijetu……...28

Tablica 12. Rezultati randomiziranih kontrolnih studija o učinku klasične ketogene dijete kod skupina s različitim tipovima epilepsije i epileptičkih sindroma……..31

Tablica 13. Postupci za ponovnu uspostavu kontrole napadaja…….34

Tablica 14. Postupno ukidanje klasične ketogene dijete……35

Tablica 15. Učinak klasične ketogene dijete i modificirane Atkinsove dijete kod skupina s različitim tipovima epilepsije i epileptičkih sindroma……...37

Tablica 16. Usporedba ketogenih dijeta…..……...39

Tablica 17. Dijagnoze ispitanika……...42

Tablica 18. Opći podaci ispitanika……43

Tablica 19. Podaci ispitanika isključenih iz istraživanja……44

Tablica 20. Učinak modificirane Atkisnove dijete kod druge skupine ispitanika……...45

Tablica 21. Učinak modificirane Atkinsove dijete kod treće skupine ispitanika……46

Slike

Slika 1. Nastanak ketonskih tijela……11

Slika 2. Mogući antikonvulzivni efekti ketogene dijete……13

Slika 3. Omjeri makronutrijenata na klasičnoj ketogenoj dijeti, modificiranoj Atkinsovoj dijeti i uobičajenoj prehrani……16

Slika 4. Izračun energetskih potreba za djecu……21

Slika 5. Piramida prehrane na modificiranoj Atkinsovoj dijeti……..26

Slika 6. Duljina provedbe modificirane Atkinsove dijete……..44

Slika 7. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja kod druge skupine ispitanika……...45

Slika 8. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja kod treće skupine ispitanika……...46

Slika 9. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja kod druge i treće skupine ispitanika……...47

Slika 10. Učinak modificirane Atkinsove dijete na učestalost napadaja kod druge i treće skupine ispitanika s odgovorom na dijetu……...…48

Slika 11. Nuspojave modificirane Atkinsove dijete……...…48

Slika 12. Lipidni profil ispitanika s dostupnim podacima na modificiranoj Atkinsovoj dijeti...49

PRILOG B: Upitnik o spremnosti korištenja namirnica karakterističnih za MAD.

(pomoću znaka "x" označite jednu od tri ćelije ispred pripadajuće namirnice kako biste označili spremnost da tu namirnicu konzumirate)

Često	Povremeno	Rijetko	NAMIRNICE BEZ ILI S MINIMALNOM KOLIČINOM UGLJIKOHIDRATA (predstavljaju bazu ketogene prehrane) ZELENA LISTA
			MASTI
			ulje repice
			kokosovo ulje
			maslinovo ulje
			ulje oraha
			ulje sjemenki grožđa
			ulje šafranike
			ulje konoplje
			suncokretovo ulje
			laneno ulje
			sezamovo ulje
			Mliječne masti
			vrhnje: 34%, 35%, 38%, 40%, 42%
			kiselo vrhnje; mileram 30%
			krem sir
			maslac
			maslo (ghee maslac)
			BJELANČEVINE
			jaja
			piletina
			govedina
			janjetina
			svinjetina
			puretina
			želatina
			riba i proizvodi ribarstva: svježi ili smrznuti
			ORAŠASTO VOĆE I SJEMENKE
			badem
			bademovo brašno
			pekan orah
			brazilski orah
			indijski oraščić
			lješnjak
			makadamijski orah
			pistacije
			sezam
			chia sjemenke
			lanene sjemenke
			zlatne lanene sjemenke
			orah
			sjemenke konoplje
			POVRĆE
			šparoge
			celer
			korijen celera
			cikorija
			krastavac
			patlidžan
			endivija i dr. sorte zelene salate
			rotkvica
			rabarbara
			blitva
			rajčica
			potočarka
			zelena salata
			brokula
			prokulica
			kupus: zeleni i crveni
			kineski kupus
			cvjetača
			kelj
			koraba
			gljive
			luk
			špinat
			tikvica

Često	Povremeno	Rijetko	NAMIRNICE KOJE SADRŽE MALO UGLJIKOHIDRATA (veličinu porcije treba odrediti s obzirom na udio ugljikohidrata - vidi tablice o sastavu) ŽUTA LISTA
			MASTI
			makadamijski orah, pekan orah
			avokado
			masni namazi (sjemenke, ulja, maslo, avokado, tahini...)
			prirodni maslac od badema ili lješnjaka ili kikirikija
			masline: zelene i crne
			majoneza
			kokosovo mlijeko
			BJELANČEVINE
			sir (sve vrste)
			jogurt, obrano i punomasno mlijeko
			tekuća jaja
			tekući bjelanjak
			sušeni bjelanjak
			tofu
			slanina
			salame
			riba u konzervi: tuna, losos i srdela
			meso u konzervi: piletina, puretina, dječja mesna kašica
			ORAŠASTO VOĆE I SJEMENKE
			sjemenke bundeve
			sjemenke suncokreta
			POVRĆE
			paprika: zelena, crvena, narančasta, žuta
			repa
			mrkva
			grašak
			bamija
			švedska repa
			meksički jam
			bundeva
			VOĆE
			jabuka
			marelica
			borovnica
			kupine
			dinja
			trešnje
			grejp
			grožđe
			guava
			kivi
			mango
			nektarina
			naranča
			papaja
			breskva
			ananas
			šljiva
			kruška
			malina
			jagoda
			mandarina
			lubenica
			MJEŠOVITO
			zaslađivači: stevija, sukraloza (splenda)
			prašak za pecivo bez aluminija
			kečchup bez šećera
			senf
			ukiseljeno povrće bez šećera
			kokos bez šećera
			kokosovo brašno
			čokolada (gorka, tamna)
			Shiratake rezanci
			mješavina za pečenje s niskim udjelom ugljikohidrata
			kruh/tortilje s niskim udjelom ugljikohidrata

Rijeka, 6.4.2015.
Izradile: tim bolničkih nutricionista Maja Obrovac Glišić, Jelena Margetić

PRILOG C: Primjer MAD jelovnika.

KETOGENA DIJETA cca. 10 g UGLJIKOHIDRATA 2500 kcal

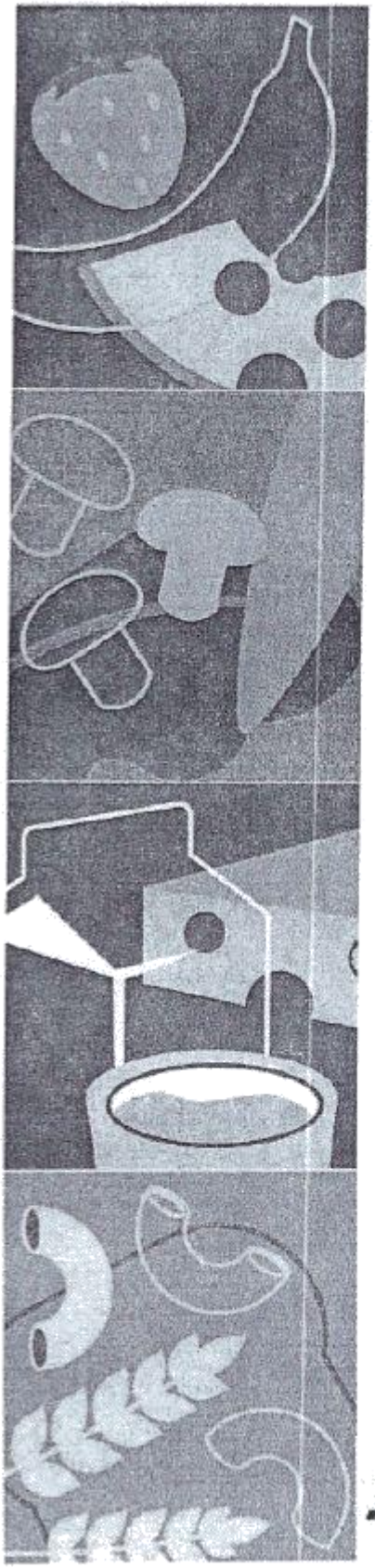
	Jelovnik 1		Jelovnik 2		Jelovnik 3	
Doručak	**Svježi sir s pancetom**		**Domaće napravljeni kajmak sa špinatom**		**Crveni smoothie**	
	punomasno vrhnje	100 g	vrhnje ili riccota	30 g	vrhnje za kuhanje (30%)	200 g
	masni svježi sir	55 g	feta sir	40 g	kokosovo ulje	15 g
	slanina	20 g	maslac	30 g	sok od ribane cikle pirjane na kokosovom ulju (propasirati)	10 g
	(sve izmiksati u blenderu ili sa štapnim mikserom)		špinat	25 g		
			(sve izmiksati u blenderu ili sa štapnim mikserom)			
Ručak	**Krem juha od cvjetače**		**Umak od sira i pire od kelja**		**Juha od gljiva i junetina**	
	cvjetača	120 g	vrhnje za kuhanje (30%)	200 g	gljive	100 g
	vrhnje za kuhanje (30 %)	40 g	maslac	10 g	luk	20 g
	luk	10 g	Gauda	10 g	kiselo vrhnje	80 g
	maslac	20 g	Parmezan	5 g	maslac	30 g
	pileći temeljac	80 g				
	piletina dinstana na maslacu	30 g	kelj skuhan i propirjan na maslinovom ulju	100 g	pirjana junetina	30 g
			maslinovo ulje	10 g	suncokretovo ulje	30 g
Večera	**Jaja u slatkom vrhnju**		**Tuna s rajčicom**		**Mljevena junetina s rajčicom**	
	jaje	60 g	odrezak od tune pirjan s lukom na maslinovom ulju	60 g	junetina (može od ručka)	30 g
	slatko vrhnje	100 g	maslinovo ulje	30	maslinovo ulje	15 g
			rajčica svježa pasirana u sok (samo sok dodati tuni)	200 g	rajčica svježa pasirana u sok (samo sok dodati tuni)	200 g
			luk	5 g	luk	5 g
Međuobrok	**Mileram s lanenim sjemenkama**		**Mileram sa mljevenim bučinim sjemenkama**		**Avokado s pistacijama u slatkom vrhnju**	
	mileram	200 g	mileram	200 g	Avokado	70 g
	lanene sjemenke	5 g	bučine sjemenke	5 g	slatko vrhnje	140 g
	laneno ulje	15 g	laneno ulje	15 g	pistacije	20 g
	(sve izmiksati i podijeliti za dva međuobroka)		(sve izmiksati i podijeliti za dva međuobroka)		kokosovo ulje	30 g
					(sve izmiksati i podijeliti za dva međuobroka)	

doslijed obroka se može mijenjati i namirnice mijenjati s namirnicama iz zelene liste.

eka, 16.5.2016.

adio bolnički tim nutricionista: Jelena Margetić, Marina Kozina

PRILOG D: Dnevnik prehrane.



Moj 7-dnevni

DNEVNIK

prehrane

Ime i prezime

Upute za vođenje dnevnika uz vaganje (dovoljno je koristiti kuhinjsku vagu):

1. Zabilježite konzumiranje odmah nakon obroka. Navedite svu konzumiranu hranu.
2. U svakom retku navedite samo po jednu namirnicu ili po jedno jelo.
3. Detaljno opišite svaku namirnicu, također i način termičke obrade, a za jela navedite recept.
4. Navedite naziv proizvođača, ako je moguće.
5. Navedite samo količinu koja je pojedena, npr. kod povrća s puno nejestivog dijela.
6. Bilježite količinu pomoću kuhinjskog posuđa - žlica, čajna žličica, šalica, komadi, kriške, npr. 1 šalica *light* mlijeka, 2 kriške kruha, jedna jabuka.
7. Navedite način termičke obrade: svježe, smrznuto, sirovo, pečeno (u pećnici), prženo (u tavi), kuhano (lešo), pirjano, pohano, konzervirano.
8. Za konzervirane namirnice navedite tekućinu u kojoj se nalaze, npr. marelice (kompot) u soku, tuna u ulju.
9. Tijekom vođenja dnevnika nemojte mijenjati prehrambene navike.
10. Navedite dodane masti (ulje, maslac, margarin i sl.) korištene kao začin ili pri kuhanju.
11. Navedite sve napitke (i vodu) i dodatke prehrani.
12. Posebno naglasite da se radi o bezglutenskoj namirnici (npr. bezglutenska tjestenina, kupovni bezgl. kruh, domaći bezgl. kruh itd.).
13. **Ako bezglutenski kruh sami prpiremate navedit recepturu i koju vrstu brašna upotrebljavate.**

1. DAN

Datum : 20.10.2007

PON	UTO	SRI	ČET	PET	SUB	NED

Vrijeme	Namirnica i način pripreme		Pojedena količina
8.00	Čaj od šipka		1 šalica (250 mL)
	šećer		1 žličica
	Kruh kalnički		90 g
	Sirni namaz (ABC)		2 žličice
	jabuka		250 g
12.00	blitva i krumpir (kuhano na lešo)		100 g blitve + 150 g krumpira
	maslinovo ulje		1 žlica
	škarpina pečena		120 g
	Sviježi sok od naranče		250 mL
16.30	banana		170 g
17.15	voda		200 mL
17.30	Jogut acidofil		330 mL
18.45	cedevita naranča		3 žlice cedevite + 200 mL vode
20.00	juneći gulaš		35 g
	tjestenina		250 g (kuhane)
	zelena salata	salata zelena	136 g
		suncokretovo ulje	1 žlica
		jabučni ocat	2 žlice
20.20	voda		500 mL

Juneći gulaš	
	masa
junetina	120,0
ulje (mL)	10,0
crveni luk	50,0
brašno bezglutensko	4,0
mlj. paprika	0,3
papar	0,2
češnjak	0,3
pire od rajčice	3,0
sol	2,0
voda	80,0

2. DAN

Datum :

PON	UTO	SRI	ČET	PET	SUB	NED

Vrijeme	Namirnica i način pripreme	Pojedena količina

ŽIVOTOPIS

OSOBNE INFORMACIJE

Bibić Vedrana
Don Rafaela Radice 11, 21251 Žrnovnica (Hrvatska)
vedranab1347@gmail.com
Datum rođenja 23/05/1995

RADNO ISKUSTVO

15/11/2015–danas Predstavnik udruge Dravet sindrom Hrvatska

Dravet sindrom Hrvatska, Split (Hrvatska)

Predstavnica sam neprofitne udruge Dravet sindrom Hrvatska u europskim organizacijama Predstavljam interese obitelji iz Hrvatske i regije pogođene ovom rijetkom bolešću. Prevodim, sudjelujemo u zajedničkim projektima, organiziramo konferencije, sudjelujemo u zajedničkim radionicama.

01/06/2017–30/10/2018 Recepcionar/recepcionarka

Rusticana d.o.o., Split (Hrvatska)

Rad s gostima i administrativni poslovi.

01/03/2019–30/10/2019 Recepcionar/recepcionarka

Gajeta d.o.o., Split (Hrvatska)

Rad s gostima i administrativni poslovi.

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

01/10/2012–14/07/2018 **Sveučilišni prvostupnik nutricionizma**

Prirodoslovno-matematički fakultet, Split (Hrvatska)

01/10/2018–danas

Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka, smjer klinički nutricionizam (Hrvatska)

OSOBNE VJEŠTINE

Strani jezici: engleski jezik razina C, talijanski jezik razina A