




# Smjernice za terapijsku primjenu ketogene dijeta kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija

## Guidelines for ketogenic dietary treatment in infants and children with refractory epilepsy

Igor Prpić<sup>1,2,3</sup> , Jelena Radić Nišević<sup>1,2,3</sup>, Ivana Kolić<sup>1,2</sup>, Jelena Begić<sup>1,2</sup>, Vedrana Bibić<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Referentni centar Ministarstva zdravstva za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi

<sup>2</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>4</sup> Dravet sindrom Hrvatska

### Deskriptori

TVRDOKORNA EPILEPSIJA – dijetoterapija, genetika;  
KETOGENA DIJETA – metode, neželjene pojave;  
TRIGLICERIDI; ATKINSOVA DIJETA; GLIKEMIJSKI INDEKS;  
ENERGETSKI UNOS; DODATCI PREHRANI;  
ISHOD LIJEČENJA; SMJERNICE; HRVATSKA

### Descriptors

DRUG RESISTANT EPILEPSY – diet therapy, genetics;  
DIET, KETOGENIC – adverse effects, methods;  
TRIGLYCERIDES; DIET, HIGH-PROTEIN  
LOW-CARBOHYDRATE; GLYCEMIC INDEX;  
ENERGY INTAKE; DIETARY SUPPLEMENTS;  
TREATMENT OUTCOME;  
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

**SAŽETAK.** Terapijska primjena ketogene dijeta postala je moćnim terapijskim pristupom u liječenju tvrdokornih epilepsija, osobito u dojenčadi i djece. Povezivanje praksi utemeljenih na dokazima i kliničke stručnosti dovelo je do razvoja internacionalnih sveobuhvatnih smjernica s ciljem standardizacije primjene i optimizacije učinkovitosti ketogene dijeta na temelju kojih su pripremljene nacionalne smjernice. Ove smjernice pružaju strukturirani protokol za zdravstvene djelatnike koji primjenjuju ketogene dijeta u svojoj kliničkoj praksi. Pored toga, naglašavaju važnost individualiziranih planova liječenja, pažljive procjene oboljelih i stalnog praćenja kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost. Središnji aspekt istaknut u ovim smjernicama jest temeljita procjena prikladnosti terapijske primjene ketogene dijeta za oboljelog, uzimajući u obzir čimbenike poput dobi, epileptičkog sindroma, učestalosti napadaja, komorbiditeta i osobne preferencije oboljelog/obitelji. Uvođenje i održavanje primjene ketogene dijeta zahtijeva blisku suradnju multidisciplinarnog tima, uključujući neuropedijatre, nutricioniste, roditelje/skrbnike i druge zdravstvene djelatnike kako bi se lakše upravljalo mogućim izazovima i optimizirali ishodi dijetoterapije. Ključne komponente smjernica obuhvaćaju protokole za preevaluaciju, uvođenje i praćenje. Fokus je na postizanju i održavanju odgovarajuće nutritivne ketoze uz osiguravanje adekvatnosti prehrane i umanjivanje nuspojava. Redovito praćenje biokemijskih parametara, parametara rasta i kontrole epileptičkih napadaja imperativ je za podešavanje ketogene dijeta i učinkovito ublažavanje mogućih neželjenih pojava. Nadalje, smjernice zagovaraju kontinuirano obrazovanje i podršku oboljelima i roditeljima/skrbnicima kako bi se poboljšalo pridržavanje dijetoterapije i promicao dugoročni uspjeh. Ove smjernice služe kao važan izvor za zdravstvene djelatnike, nudeći preporuke utemeljene na dokazima i praktične uvide za upravljanje izazovima terapijske primjene ketogene dijeta, u konačnici nastojeći poboljšati njen učinak i kvalitetu života oboljelih od tvrdokornih epilepsija.

**SUMMARY.** The use of ketogenic dietary therapy has become a potent therapeutic approach for managing drug-resistant epilepsy, particularly in infants and children. The binding of evidence-based practices and clinical expertise has culminated in the development of international comprehensive guidelines, aiming to standardize the implementation and optimize the efficacy of ketogenic dietary treatment, based on which the national guidelines were created. These guidelines provide a structured protocol for healthcare professionals involved in the administration of ketogenic dietary treatment. In addition, they emphasize the importance of individualized treatment plans, careful patient assessment, and ongoing monitoring to ensure safety and efficacy. Central aspect highlighted in these guidelines is the thorough evaluation of patient eligibility, considering factors such as age, epilepsy syndrome, seizure frequency, comorbidities, and patient/family preferences. The initiation and maintenance of ketogenic dietary treatment require close collaboration among multidisciplinary team, including child neurologists, dietitians, parents/caregivers, and other healthcare professionals to navigate potential challenges and optimize outcomes of ketogenic dietary treatment. Key components of the guidelines encompass protocols for pre-evaluation, initiation, and monitoring. The focus is on achieving and maintaining appropriate ketosis while ensuring nutritional adequacy and minimizing adverse effects. Regular monitoring of biochemical parameters, growth parameters, and seizure control is imperative for fine-tuning the ketogenic diet and mitigating adverse events.

Smjernice za terapijsku primjenu ketogene dijeta kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija izrađene su u ime stručnjaka Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi.

### Adresa za dopisivanje:

Prof. prim. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-9000-7684>  
Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,  
Klinički bolnički centar Rijeka, Vjekoslava Dukića 7, 51 000 Rijeka,  
e-pošta: [igor.prpic@medri.uniri.hr](mailto:igor.prpic@medri.uniri.hr)

Primljeno 13. svibnja 2024., prihvaćeno 16. rujna 2024.

effectively. Furthermore, the guidelines advocate for continuous education and support for patients and caregivers to enhance adherence and promote long-term success. In essence, these guidelines serve as an important resource for healthcare professionals, offering evidence-based recommendations and practical insights for managing the challenges of ketogenic dietary therapy, ultimately striving to optimize outcomes and improve the quality of life for individuals with drug-resistant epilepsy.

Epilepsija je najčešća kronična neurološka bolest za koju se, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, smatra da u svijetu boluje više od 65 milijuna ljudi.<sup>1</sup> U općoj populaciji aktivnu epilepsiju ima 5 – 10 osoba na 1.000 stanovnika, a prema procjenama u Hrvatskoj oko 40.000 ljudi boluje od epilepsije.<sup>2,3</sup>

Farmakološko liječenje epilepsija obuhvaća primjenu antikonvulzivnih lijekova (AKL). Adekvatnim izborom i primjenom prvog AKL-a kontrola epileptičkih napadaja postiže se u oko 50% oboljelih. U sljedećih dvadesetak posto oboljelih remisija se postiže zamjenskom monoterapijom ili racionalnom politerapijom, dok je kod preostalih 30% prisutna farmakorezistentna epilepsija uz koju dio oboljelih trpi značajne popratne neželjene učinke farmakološke terapije.<sup>4,5,6,7</sup>

Prema Internacionalnoj ligi za borbu protiv epilepsije, farmakorezistentna epilepsija definirana je kao neuspjeh u postizanju kontrole epileptičkih napadaja s dva primjereno odabrana i dobro podnošljiva AKL-a (bilo u monoterapiji ili politerapiji).<sup>8</sup> Definicija je u skladu s kliničkim iskustvom da, ako kontrola napadaja nije postignuta s dva AKL-a, vjerojatnost terapijskog uspjeha sa sljedećim terapijskim opcijama naglo opada.<sup>9</sup> Dio oboljelih koji zadovoljavaju kriterije za farmakorezistentnu epilepsiju ujedno su i kandidati za resektivno operacijsko liječenje.<sup>10</sup> Ostale metode nefarmakološkog liječenja uključuju stimulaciju vagusnog živca, terapijsku primjenu ketogene dijete (KD), duboku mozgovnu stimulaciju i druge.

KD su oblik nefarmakološkog liječenja oboljelih od tvrdokornih epilepsija. Radi se o prehrani koja je bogata mastima i ograničena ugljikohidratima s prikladnom količinom bjelancevina za zadovoljavanje potreba za rast i razvoj. Cilj primjene KD-a jest postizanje metaboličkih promjena koje se događaju za vrijeme gladovanja, tj. postizanje iskorištavanja masti unesenih prehranom za primarnu proizvodnju energije i posljedično postizanje nutritivne ketoze. Ova metoda se koristi još od 1921. godine, a trenutno razlikujemo pet vrsta KD-a: klasičnu ketogenu dijetu (KKD), ketogenu dijetu sa srednjelančanim trigliceridima (MCT KD, engl. *medium chain triglyceride ketogenic diet*), modificiranu Atkinsovu dijetu (MAD), modificiranu ketogenu dijetu (MKD) i dijetu s namirnicama niske glikemijskog indeksa (LGIT, engl. *low glycemic index treatment*).<sup>11</sup> Klinička praksa pokazuje nedvojbeno učinkovitost KD-a kao komplementarnog liječenja za mnoge oboljele s epilepsijom. Uspješno je provedeno pet randomizirano kontroliranih istraživanja

(tri s razinom dokaza III i dva s razinom dokaza II) koja su istraživala učinkovitost KD-a u usporedbi s upotrebom AKL-a.<sup>12,13,14,15,16</sup> Istraživanja su dovela do prepoznavanja KD-a kao valjane, temeljene na znanosti, metode liječenja.

Zahvaljujući većoj rasprostranjenosti i dostupnosti ove nefarmakološke metode liječenja stvorene su internacionalne konsenzus-preporuke za terapijsku primjenu KD-a kod djece te smjernice za terapijsku primjenu KD-a kod dojenčadi na temelju kojih su pripremljene Smjernice za terapijsku primjenu KD-a kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi.<sup>11</sup>

Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.<sup>17</sup> Smjernice za terapijsku primjenu ketogene dijete kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija izrađene su u ime stručnjaka Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi.

Preporuke iz ovih smjernica utemeljene su većinskim dijelom na mišljenjima stručnjaka (engl. *expert opinion*) i konsenzusima (citirane u tekstu i navedene u referencijama), što je uobičajeno za rijetke bolesti pod koje ubrajamo i mnoge farmakorezistentne epilepsije. Razine dokaza navedene su prema klasifikaciji dokaza za terapijske intervencije Američke akademije za neurologiju.<sup>18</sup> Ako nije drugačije navedeno, preporuke uključuju dokaze razine IV.

### Kandidati za terapijsku primjenu KD-a

KD predstavljaju učinkovit pristup liječenja tvrdokornih epilepsija od dojenačke do odrasle dobi.<sup>11</sup> Cochraneovom metaanalizom se predviđa da djeca koja provode KD imaju tri puta veću vjerojatnost postizanja potpune kontrole napadaja i šest puta veću vjerojatnost postizanja smanjenja učestalosti epileptičkih napadaja preko 50% u usporedbi s uobičajenom antikonvulzivnom terapijom. Međutim, analiza je provedena na istraživanjima s rizikom sustavne pogreške i obuhvaćenom malom populacijom, što govori u prilog nižoj kvaliteti dokaza.<sup>19</sup> Primjena KD-a u kliničkoj praksi često je bila krajnja opcija, no danas se stručnjaci slažu da bi se ovaj način liječenja trebao započeti već nakon neuspjeha s dva do tri AKL-a.<sup>11,17</sup>

### Indikacije

Postojeće indikacije za KD razlikuju se prema prosječnoj stopi odgovora na dijetoterapiju koja je defini-

rana kao smanjenje učestalosti epileptičkih napadaja preko 50%. Zdravstvena stanja za koja je KD iznimno korisna jesu ona kod kojih je uočena visoka stopa odgovora (60 – 70% oboljelih). Prema postojećim internacionalnim smjernicama i s obzirom na visoku učinkovitost, KD bi se trebale razmotriti kao terapijska opcija u što ranijoj fazi liječenja za stanja prikazana u prvom stupcu [tablice 1](#). Oboljenja kod kojih se s KD postiže umjeren učinak prikazana su u drugom stupcu [tablice 1](#).<sup>11,17,19</sup>

Kao prvi izbor liječenja KD se koristi za dva stanja: sindrom nedostatka transportera glukoze tipa 1 (GLUT1, engl. *GLU*ucose *Transporter type 1*) i nedostatak piruvat dehidrogenaze.<sup>11</sup> Za djecu oboljelu od sindroma nedostatka GLUT1 postoje specifične preporuke s obzirom na dob, te se KD preporučuje čak i kada epileptički napadaji nisu klinički manifestirani. Za dojenčad i djecu predškolske dobi preporučuje se KKD koju u slučajevima dobre tolerancije treba održavati što je dulje moguće. Kod djece školske dobi, adolescenata i odraslih uspješno se provodi MAD.<sup>20</sup> Kod nedostatka piruvat dehidrogenaze, praćenje učinkovitosti KD-a je otežano, pogotovo ako se kod djeteta ne manifestiraju epileptički napadaji. Za ovo stanje treba se poštovati odluke roditelja/skrbnika, s obzirom na zahtjevnost KD-a.<sup>11</sup>

Općenito gledajući, pri određivanju kandidata za KD potreban je individualan pristup s naglaskom na specifične potrebe oboljelog.

### Kontraindikacije

KD su kontraindicirane u nekoliko specifičnih poremećaja, većinom vezanih uz poremećaje metabolizma masnih kiselina. Kako se kod tih stanja terapijskom primjenom KD-a mogu razviti ozbiljna pogoršanja, prije uvođenja KD-a potrebno je izvršiti metabolički probir na abnormalnosti metabolizma masnih kiselina, osobito ako postoji klinička sumnja ili ako dijete boluje od epilepsije nepoznate etiologije. Dosadašnji poznati poremećaji u kojih je terapijska primjena KD-a kontraindicirana prikazani su u [tablici 2](#).<sup>11,17</sup>

Urođena greška u bilo kojem dijelu metaboličkog puta razgradnje masti kod oboljelih koji poste ili primjenjuju KD može dovesti do razarajuće kataboličke krize (koma, smrt). Potreban je oprez, osobito u djece s mitohondrijskim poremećajima, pri upotrebi propofola koji može narušiti oksidativnu fosforilaciju i uzrokovati rijedak, ali fatalan sindrom teške acidoze, rabdomiolize i srčanog/hepatičnog/renalnog zastoja. Iako nije kontraindicirana u djece sa simptomatskom epilepsijom sa žarišnim strukturnim lezijama, KD često ima manju učinkovitost. Iznimka su bolji rezultati prisutni u oboljelih s kortikalnom displazijom koji su terapijskom primjenom KD-a imali produljeno razdoblje potpune kontrole epileptičkih napadaja.<sup>21</sup>

TABLICA 1. INDIKACIJE ZA TERAPIJSKU PRIMJENU KD-A  
TABLE 1. INDICATIONS FOR KETOGENIC DIETARY TREATMENT

Stopa odgovora na terapijsku primjenu KD-a od 60 do 70% / Ketogenic dietary treatment response rate 60–70%	Stopa odgovora na terapijsku primjenu KD-a oko 50% / Ketogenic dietary treatment response rate around 50%
Oboljeli od tvrdokornih epilepsija koji se hrane enteralnim putem pomoću gastrostome / Formula-fed (solely) children or infants with refractory epilepsy	Bolest Laforininih tjelesaca / Lafora body disease
Epileptički sindrom povezan s febrilnom infekcijom / Febrile infection-related epilepsy syndrome	Dojenačka epilepsija s migrirajućim žarišnim napadajima / Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
Kompleks tuberozne skleroze / Tuberous sclerosis complex	Epilepsija dječje dobi s apsans napadajima / Childhood absence epilepsy
Mioklono-astatska (atonička) epilepsija (Dooseov sindrom) / Epilepsy with myoclonic-atic seizures (Doose syndrome)	Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja / Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep
Nedostatak piruvat dehidrogenaze* / Pyruvate dehydrogenase deficiency*	Glikogenoza tipa V / Glycogenosis type V
Poremećaji mitohondrijskog kompleksa I / Complex I mitochondrial disorders	Juvenilna mioklona epilepsija / Juvenile myoclonic epilepsy
Angelmanov sindrom / Angelman syndrome	Kortikalne malformacije / Cortical malformations
Dravetov sindrom / Dravet syndrome	Nedostatak fosfofruktokinaze / Phosphofructokinase deficiency
Sindrom infantilnih epileptičkih spazma / Infantile epileptic spasms syndrome	Nedostatak adenilosukcinat liaze / Adenylosuccinate lyase deficiency
Sindrom nedostatka transportera glukoze tip 1* / Glucose transporter protein 1 deficiency syndrome*	Poremećaj nedostatka CDKL5 / CDKL5 deficiency disorder
Ohtaharin sindrom / Ohtahara syndrome	Landau-Kleffnerov sindrom / Landau Kleffner syndrome
Supertvrdokorni epileptički status / Super-refractory status epilepticus	Lennox-Gastautov sindrom / Lennox Gastaut syndrome
	Rettov sindrom / Rett syndrome
	Subakutno sklerozirajući panencefalitis / Subacute sclerosing panencephalitis
Tvrdokorna epilepsija nakon neuspjeha s dva prikladno odabrana AKL-a / Drug resistant epilepsy after failure with two appropriate antiseizure medications	

\* Terapijska primjena KD-a čini prvu liniju liječenja / Ketogenic dietary treatment is the first-line treatment

TABLICA 2. KONTRAINDIKACIJE ZA TERAPIJSKU PRIMJENU KD-A  
TABLE 2. CONTRAINDICATIONS FOR KETOGENIC DIETARY TREATMENT

Apsolutne / Absolute	Relativne / Relative
Bolesti skladištenja glikogena (osim tipa II) / Glycogen storage diseases (except type 2)	Identificirano žarište s mogućnošću kirurškog liječenja / Identified surgical focus
Hiperinzulinemija* / Hyperinsulinism*	Istovremena upotreba propofola (moguće povećanje rizika razvoja sindroma infuzije propofola) / Concurrent use of propofol (possible increase of risk of propofol infusion syndrome)
Jetrena, bubrežna ili pankreasna insuficijencija / Liver, kidney or pancreatic insufficiency	Nemogućnost održavanja adekvatne prehrane / Difficulties with maintaining adequate nutrition
Nedostatak fruktoza-1,6-bisfosfataze / Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency	Nemogućnost pridržavanja uputa za primjenu KD-a / Noncompliance with ketogenic dietary treatment instructions
Nedostatak karnitin palmitoiltransferaze I ili II / Carnitine palmitoyltransferase I or II deficiency	Obiteljska hiperkolesterolemija / Familial hypercholesterolemia
Nedostatak karnitin translokaze / Carnitine translocase deficiency	Ozbiljan gastroezofagealni refluks / Severe gastroesophageal reflux
Nedostatak karnitina (primarni) / Carnitine deficiency (primary)	Teško zaostajanje u razvoju* / Growth retardation*
Nedostatak piruvat karboksilaze / Pyruvate carboxylase deficiency	
Poremećaji β-oksidacije / β-oxidation defects	
– nedostatak dugolančane acil dehidrogenaze / long-chain acyl dehydrogenase deficiency	
– nedostatak dugolančanog 3-hidroksiacyl-CoA / long-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency	
– nedostatak kratkolančane acil dehidrogenaze / short-chain acyl dehydrogenase deficiency	
– nedostatak srednjelančane acil dehidrogenaze / medium-chain acyl dehydrogenase deficiency	
– nedostatak srednjelančanog 3-hidroksiacyl-CoA / medium-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency	
Poremećaji ketolize i ketogeneze / Ketolysis and ketogenesis defects	
Porfirija / Porphyria	
Sindrom produljenog intervala QT* ili druge srčane bolesti / Prolonged QT syndrome* or other cardiac diseases	

\*Kontraindikacije za dojenčad / Contraindications for infants

Općenito kod kandidata za kirurško liječenje epilepsije, terapijska primjena KD-a može pružati razdoblje smanjenja učestalosti epileptičkih napadaja ili smanjenje broja korištenih AKL-a, ali rijetko potpunu kontrolu napadaja.<sup>11</sup>

### Vrste KD-a

Postoji nekoliko vrsta KD-a s objavljenim dokazima koji podržavaju njihovu primjenu u kliničkoj praksi. Najstarije KD, zvane i tradicionalne KD, jesu KKD i MCT KD. Kod KKD izvor masti su pretežno dugolančani trigliceridi koji se primarno unose konzumacijom uobičajenih namirnica bogatih mastima. MCT ulja proizvode više ketonskih tijela (KT) po energetske jedinici (kilokalorija) u usporedbi s dugolančanim trigliceridima pa MCT KD omogućuje manji unos masti i posljedično veći unos ugljikohidrata i bjelancevina, te potencijalno izbor namirnica.<sup>11</sup> Nema dokaza o različitoj učinkovitosti između MCT KD-a i KKD-a (razina dokaza III).<sup>22,23</sup> U proteklih dvadeset godina razvijene su još tri dijetoterapije za liječenje epilepsije: MAD, MKD i LGIT. Ove KD su manje restriktivne od tradicionalnih KD-a i omogućuju veću samostalnost roditelja/skrbnika.

### KKD

KKD je najstariji i najrestriktivniji oblik KD-a. Zahitjeva izračune energetske vrijednosti i količina makronutrijenata sve konzumirane hrane i pića na temelju ketogenog omjera. Ketogeni omjer predstavlja omjer količine masti i količine ugljikohidrata i bjelancevina (zajedno) u gramima. Jednom kada se ustanovi potreban ketogeni omjer, određuju se energetske potrebe za bjelancevinama koji predstavljaju osnovu za individualan izračun unosa ugljikohidrata i masti. Uobičajeni ketogeni omjer iznosi 4 grama masti na 1 gram bjelancevina i ugljikohidrata (4:1 ketogeni omjer), što znači da 90% energije dolazi od masti, a 10% od kombinacije bjelancevina (6%) i ugljikohidrata (4%).<sup>11</sup> Omjer 3:1 često se koristi za dojenčad ili oboljele kod kojih je poželjan veći unos bjelancevina i ugljikohidrata.<sup>17</sup> Kada je određen unos makronutrijenata, njihove količine se moraju pravilno raspodijeliti u svim obrocima kako bi se u svakom održao isti ketogeni omjer. U cilju održavanja stabilnoga kardiovaskularnog i metaboličkog zdravlja preporučuje se održavanje uravnoteženog omjera zasićenih, mononezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina. Osim strogog pridržavanja pripremljenih izračuna, potrebno je i precizno vagati svu hranu i pića koja se konzumiraju.<sup>11,17</sup>

KKD se može primjenjivati i u tekućem obliku korištenjem različitih formula i pripravaka, tj. hrane za posebne medicinske potrebe dostupne na tržištu medicinske prehrane, što je prikladno za dojenčad, djecu koja se hrane enteralnim putem pomoću gastrostome

ili jejunostome te oboljele na jedinici intenzivnog liječenja.<sup>11,17</sup> Dodatna korist enteralne primjene KKD-a jest visoka stopa pridržavanja i visoka učinkovitost.<sup>24,25</sup> Za dojenčad koja primjenjuju KKD dojenje je moguće ako se izračuna količina izdojenog mlijeka u pripravku s ketogenim omjerom 3:1 ili se omogućuju kratki „utješni“ podoji na zahtjev dojenčeta.<sup>17</sup>

Zbog nedostatka dokaza, ali i u svrhu olakšavanja provedbe, kod KKD-a se više ne ograničava unos tekućina ni kalorijski unos, već se isti procjenjuju vođenjem trodnevnog dnevnika prehrane.<sup>26,27</sup>

### MCT KD

MCT KD je verzija KKD-a u kojoj je unos dugolančanih triglicerida zamijenjen unosom srednjelančanih triglicerida (MCT, engl. *medium chain triglycerides*) koji su na tržištu dostupni u obliku ulja ili emulzija. MCT se mogu bolje apsorbirati jer se prenose izravno u jetru portalnim putem i ne zahtijevaju karnitin za prijenos u mitohondrije stanica gdje se inače vrši oksidacija masnih kiselina. Osim toga, mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i izravno utjecati na metabolizam mozga pružajući astrocitima i neuronima alternativni izvor energije. Kao i KKD, i MCT KD zahtijeva izračune količine makronutrijenata koji se temelje na udjelu dugolančanih i srednjelančanih triglicerida, bjelančevina i ugljikohidrata u ukupnom energetsom unosu, uz pravilnu raspodjelu u svim obrocima. Kako MCT proizvode više KT-a omogućen je manji unos masti, ali je i dalje prisutan nizak udio bjelančevina (10%) i ugljikohidrata (15 – 19%). Kod MCT KD, unos MCT-a čini 40 – 50% ukupnog energetskeg unosa, ali može varirati od 30% do 60%, ovisno o toleranciji oboljelog (visok udio može izazvati gastrointestinalne poteškoće i iritaciju grla).<sup>11,28</sup> Bolja tolerancija se može postići korištenjem manjih količina MCT-a po obroku uz povećanje dnevnog broja obroka. MCT ulja se mogu koristiti i za obogaćivanje drugih vrsta KD-a kako bi se poboljšala nutritivna ketoza i ublažila hiperlipidemija ili konstipacija.<sup>11,17,29,30,31</sup>

### MAD

MAD je osmišljena kako bi pružala veću fleksibilnost u izboru hrane i pića. Za primjenu MAD-a nije potrebno precizno vaganje hrane i pića ni vršenje detaljnih izračuna količina makronutrijenata, što omogućuje veću samostalnost roditelja/skrbnika.<sup>11</sup> Udio masti na MAD iznosi 60 – 65%, što obično pruža ketogeni omjer oko 1–1,5:1, no nema određenog propisanog omjera i u nekim se slučajevima postiže čak i omjer 4:1.<sup>32</sup> Početni dopušteni dnevni unos ugljikohidrata iznosi 10 – 15 grama s mogućnošću povećanja na 20 grama nakon jednog do tri mjeseca primjene dijetoterapije. Nema ograničenja unosa bjelančevina, kalorija ili tekućina, što olakšava planiranje obroka.<sup>33</sup>

Međutim, ne preporučuju se količine bjelančevina preko preporučenoga referentnog unosa za djecu i adolescente jer prevelik unos bjelančevina može narušiti održavanje nutritivne ketoze.<sup>34</sup> MAD je i prihvatljivija za djecu školske dobi, adolescente i odrasle oboljele, a pokazala se prikladnom i za djecu s poteškoćama ponašanja. Dokazano je učinkovita kod djece s tvrdokornim epilepsijama u randomizirano kontroliranom istraživanju (razina dokaza III).<sup>14</sup> Za MAD je utvrđena podjednaka učinkovitost kao i KKD, međutim, djeca mlađa od dvije godine imala su veću vjerojatnost postizanja potpune kontrole epileptičkih napadaja s KKD-om (razina dokaza III).<sup>35</sup> Za adolescente i odrasle većinom se odabiru modificirane KD radi boljeg pridržavanja.

### LGIT

LGIT se razvila na hipotezi da stabilne razine glukoze imaju ulogu u mehanizmu djelovanja KD-a.<sup>36</sup> Kod LGIT-a nema ograničenja kalorijskog unosa ni unosa tekućina. Ukupan energetskeg unos određuje se na temelju analize dnevnika prehrane kojim se vode bilješke o količini i vrsti konzumirane hrane. Unos ugljikohidrata je definiran i iznosi 10% od ukupnoga energetskeg unosa, no količina ugljikohidrata je uglavnom ograničena na 40 – 60 grama na dan s uključenim prehranbenim vlaknima i ograničena na namirnice s glikemijskim indeksom manjim od 50. Količina ugljikohidrata je podjednako zastupljena u svim obrocima te se uvijek konzumiraju s bjelančevinama i mastima. Udio bjelančevina iznosi oko 30%, a masti 60% od ukupnoga energetskeg unosa. Moguće je da učinkovitost LGIT-a korelira sa stabilnim razinama glukoze i inzulina, a ne s postignutom nutritivnom ketozom koja je na ovoj prehrani često neadekvatna i nedosljedna pa se ne preporučuje za sindrom nedostatka GLUT1 i nedostatak piruvat dehidrogenaze.<sup>11,20</sup> Prikazom serije slučajeva, LGIT se pokazala iznimno učinkovitom u djece sa Angelmanovim sindromom.<sup>37</sup> U novijem randomiziranom kliničkom istraživanju nije utvrđena neinferiornost LGIT i MAD inačice KD-a naspram KKD-a (razina dokaza II), mada je kod svih postignuto značajno smanjenje učestalosti epileptičkih napadaja te je utvrđeno značajno manje nuspojava na LGIT.<sup>38</sup>

### MKD

Posljednjih nekoliko godina često se primjenjuje MKD koja predstavlja kombinaciju različitih vrsta KD-a. Prihvaća principe postojećih KD-a, ali ima i određene specifične elemente. Osmišljena je kako bi se pronašla optimalna ravnoteža između nutritivne ketoze i jestivosti i ukusnosti obroka. Danas su KD većinom modificirane i prilagođene individualnim potrebama oboljelih u cilju postizanja ravnoteže između pridržavanja i kliničke učinkovitosti. Modifikacija re-

strikcija KKD-a može biti korisna kod uvođenja i održavanja KD-a tijekom duljeg razdoblja. Unos makro-nutrijenata se prilagođava, a odluke o promjenama se temelje na razini KT-a i smanjenju učestalosti epileptičkih napadaja.<sup>31</sup>

Sve vrste KD-a mogu se primjenjivati i u kašastom obliku blendanjem ili pasiranjem pripremljene hrane. Kašasti obroci bi se trebali pripremati pomoću visokokvalitetnog blendera (kako bi se spriječilo začepljenje sonde za hranjenje) s dodatkom tekućih masti, razrijeđenih s vodom, i dodatkom mikronutrijenata. Ovaj način primjene KD-a može biti koristan kada su prisutne alergije na bjelanjčevine soje ili mlijeka ili ako roditelji/skrbnici žele koristiti organsku hranu.<sup>11</sup>

Uz navedeno, KD se može primjenjivati i parenteralno, najčešće u jedinicama intenzivnog liječenja ili za liječenje supertvrdokornih epileptičkih statusa.<sup>39</sup>

Odabir KD-a u bilo kojoj situaciji treba biti individualiziran na temelju procjene situacije oboljelog i njegove obitelji, a ne na percipiranoj kliničkoj učinkovitosti.

### Preevaluacija, savjetovanje i odabir vrste KD-a

Odluka o uvođenju KD-a za liječenje tvrdokornih epilepsija ovisi o dostupnosti iskusnog tima za KD, njenoj terapijskoj prikladnosti s obzirom na zdravstveno stanje, motivaciji oboljelog/roditelja/skrbnika, te o mogućnostima obitelji oboljelog za pridržavanje preporuka za primjenu dijetoterapije.<sup>11</sup> KD je multidisciplinarna terapija koja zahtijeva znanje, podršku i suradnju između neuropedijatar, medicinskih sestara, nutricionista, farmakologa, psihologa, socijalnih radnika te oboljelih i njihovih obitelji.<sup>40</sup> U timu za KD nužno je uključiti educirane neuropedijatre i nutricioniste, a poželjni su i ostali navedeni zdravstveni djelatnici.<sup>41</sup> Proces procjene i pripreme za KD sastoji se od određivanja realnih ciljeva terapije i kliničkih ishoda između tima za KD i oboljelog i njegove obitelji, koji se ne odnose samo na kontrolu epileptičkih napadaja, već i na smanjenje broja/doza korištenih AKL-ova. Roditelji/skrbnici moraju razumjeti vlastitu ključnu ulogu u terapijskoj primjeni KD-a.<sup>11</sup>

Nužan je klinički pregled prije uvođenja KD-a s ciljem identifikacije vrste epileptičkih napadaja, isključivanja kontraindiciranih metaboličkih poremećaja i evaluacije pridruženih poteškoća i zdravstvenih stanja značajnih za KD (npr. prisutnost bubrežnih kamenaca, disfagije, hiperkolesterolemije, gastroezofagealne refluksne bolesti, otežanog porasta tjelesne mase, nedostatnog oralnog unosa, opstipacije/konstipacije, kardiomiopatije, kronične metaboličke acidoze) (tablica 3). Neuropedijatri bi trebali razmotriti sve trenutno korištene lijekove u suradnji s bolničkom ljekarnom kako bi se odredio sadržaj ugljikohidrata i raz-

motrila mogućnost prelaska na prikladne zamjene s manjom količinom ugljikohidrata.<sup>11</sup>

Prije uvođenja KD-a potrebno je razgovarati o psihosocijalnim poteškoćama, a tim za KD treba osigurati da roditelji/skrbnici razumiju vlastitu ulogu u primjeni KD-a uključujući: vrijeme za pripremu obroka (obroci su uglavnom različiti od obroka ostatka obitelji), troškove hrane, izbjegavanje ugljikohidrata, potrebne dodatke prehrani i moguće nuspojave. Također treba identificirati bilo koje poteškoće ponašanja ili osobnosti djeteta ili roditelja/skrbnika koje će predstavljati izazov za uspješnu primjenu KD-a, te utvrditi moguću prisutnost alergija i intolerancija na hranu i kulturološke/religijske sklonosti.<sup>11</sup>

Laboratorijske pretrage probira trebaju se izvršiti prije uvođenja KD-a (tablica 4). Ako je etiologija nejasna, treba izvršiti sveobuhvatnu procjenu oboljelog. Elektroencefalografija i magnetska rezonancija mozga instrumenti su za identifikaciju oboljelih koji su mogući kandidati za kirurško liječenje.<sup>11</sup>

Ključna komponenta terapijske primjene KD-a jesu informacije koje obitelji dobiju prije njenog uvođenja. Korisni izvori za obitelji uključuju publikacije, mrežne stranice i videozapise iz organizacija poput Dravetov sindrom Hrvatska, *Matthew's Friends* i *Charlie Foundation*. Prije samog uvođenja KD-a poželjno je omogućiti razdoblje pripreme tijekom kojeg se obitelji mogu bolje upoznati s načelima KD-a, raditi na mogućim postojećim teškoćama (npr. nedostatan unos tekućina) te uvoditi pojedine prehrambene promjene poput smanjenja konzumacije namirnica s visokim glikemijskim indeksom i izbjegavanja slatkiša i čokolada, a mogu se i isprobati male količine hrane bogate mastima i nekoliko jela tipičnih za KD. Ovaj proces može uvelike povećati spremnost roditelja/skrbnika za primjenu KD-a, povećati motivaciju i u konačnici samo pridržavanje. Uz pripremu, nužna je i edukacija roditelja/skrbnika koja obuhvaća: individualne izračune za primjenu KD-a, planiranje obroka, pripremu, kuhanje, korištenje kuhinjskih vaga, nutritivne deklaracije, praktične savjete za vrijeme akutne bolesti, putovanja i proslava, glikemijski indeks, nutritivni status i dodatke prehrani.<sup>11</sup>

Uz razgovor o očekivanjima trebalo bi raspraviti i o očekivanom vremenu terapijske primjene KD-a. KD se preporučuje primjenjivati minimalno 3,2 mjeseca (SD 1,3) kako bi se omogućilo nastupanje potencijalnog poboljšanja.<sup>11</sup> Potrebno je i objasniti potencijalne nuspojave te postupke njihovog liječenja kod kuće, kada je to moguće.

Posebnu pažnju zahtijeva priprema individualnih izračuna za KKD s ketogenim omjerom 3:1 za dojenčad s obzirom na nezanemarive potrebe za rast i razvoj (tablica 4).<sup>17,42</sup>

TABLICA 3. PREPORUKE ZA EVALUACIJU PRIJE UVOĐENJA KD-A

TABLE 3. RECOMMENDATIONS FOR EVALUATION PRIOR TO STARTING KETOGENIC DIETARY TREATMENT

Savjetovanje / Consultation
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Razgovor o smanjenju učestalosti epileptičkih napadaja i AKL-a, te očekivanjima za kognitivnu funkciju / Discussion about seizure frequency reduction, reduction of antiseizure medications and expectations for cognitive function</li> <li>– Identifikacija potencijalnih psihosocijalnih i financijskih prepreka za terapijsku primjenu KD-a / Identification of potential psychosocial and financial obstacles for the ketogenic dietary treatment</li> <li>– Analiza sadržaja ugljikohidrata u AKL-ima i drugim lijekovima / Carbohydrate content analysis in antiseizure and other medications</li> <li>– Preporuke obiteljima za čitanje informacija o KD-u prilagođenih za roditelje/skrbnike / Recommendations for reading materials about ketogenic dietary treatment prepared for parents/caregivers</li> <li>– Kontaktiranje obitelji prije prijma u bolnicu, ako je moguće / Contacting families prior to the hospital admission, if possible</li> </ul>
Nutricionistička evaluacija / Nutritional evaluation
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Određivanje početne tjelesne mase, visine i idealne tjelesne mase / Body mass, height and ideal body mass assessment</li> <li>– Određivanje opsega glave i procjena trenda rasta kod dojenčadi / Head circumference assessment and assessment of growth trend in infants</li> <li>– Određivanje indeksa tjelesne mase, kada je prikladno / Body mass index assessment, when appropriate</li> <li>– Analiza trodnevnog dnevnika prehrane, prehrambenih sklonosti, alergija, averzija i intolerancija / Analysis of a 3 day food record, food preferences, allergies, aversions and intolerances</li> <li>– Određivanje načina primjene KD-a: tekuća/kašasta konzistencija, oralan unos krute hrane, enteralna prehrana ili kombinacija / Determining the way of applying KD: liquid/mushy consistency, oral intake of solid food, enteral feeding or a combination</li> <li>– Određivanje vrste KD (KKD, MCT KD, MAD, MKD, LGIT) / Determining the ketogenic diet type (CKD, MCT KD, MAD, MKD, LGIT)</li> <li>– Priprema individualnih izračuna za energetske unos, unos makronutrijenata i tekućina, te ketogenog omjera (ili postotka MCT ulja ili dozvoljene količine ugljikohidrata na dan) / Preparation of individual calculations for energy intake, intake of macronutrients and liquids, and ketogenic ratio (or percentage of MCT oil or allowed amount of carbohydrates per day)</li> <li>– Određivanje dodatka prehrani na temelju prehrambenoga referentnog unosa / Determining micronutrient supplementation based on dietary reference intake</li> </ul>
Laboratorijska evaluacija / Laboratory evaluation
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kompletna krvna slika s trombocitima / Complete blood count with platelets</li> <li>– Elektroliti uz bikarbonate, ukupne proteine, kalcij / Electrolytes with serum bicarbonate, total protein, calcium</li> <li>– Parametri jetrene i bubrežne funkcije (uključujući albumin, ureu, kreatinin) / Liver and kidney function parameters (including albumin, urea, creatinine)</li> <li>– Kalcij, fosfati, magnezij / Calcium, phosphate, magnesium</li> <li>– Glukoza / Glucose</li> <li>– Lipidni profil natašte / Fasting lipid profile</li> <li>– Profil acilkarnitina / Acylcarnitine profile</li> <li>– Razina vitamina D / Vitamin D level</li> <li>– Biokemijska analiza urina uz: / Biochemical urine analysis with: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Omjer kalcija i kreatinina, hematurija* / Calcium and creatinine ratio, haematuria*</li> </ul> </li> <li>– Razine AKL-ova u krvi (ako je primjenjivo) / Antiseizure medication blood levels (if applicable)</li> </ul> <p><i>Preporučene pretrage: / Recommended exams:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Razine vitamina A, E, B12, folne kiseline / Vitamin A, E, B12 and folate levels</li> <li>– Razine cinka, selena, bakra / Zink, selenium, copper levels</li> <li>– Razina feritina / Ferritin level</li> </ul>
Pomoćne pretrage (neobavezne) / Ancillary exams (not mandatory)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Elektroencefalografija / Electroencephalography</li> <li>– Magnetska rezonancija mozga / Brain magnetic resonance imaging</li> <li>– Elektrokardiogram (ozbiljno razmotriti ako je pozitivna osobna ili obiteljska anamneza na srčane bolesti) / Electrocardiogram (consider if there is a positive personal or family history of heart diseases)</li> <li>– Ultrazvuk bubrega (ozbiljno razmotriti ako je pozitivna osobna ili obiteljska anamneza na bubrežne kamence ili se u terapiji koriste inhibitori ugljične anhidraze) / Kidney ultrasound (consider if there is a positive personal or family history of kidney stones or if carbonic anhydrase inhibitors are used in therapy)</li> <li>– Analiza organskih kiselina u urinu (ako je etiologija nejasna) / Analysis of urine organic acids (if the etiology is unclear)</li> <li>– Analiza aminokiselina u serumu (ako je etiologija nejasna) / Analysis of serum amino acids (if the etiology is unclear)</li> </ul>

\* Preporučena laboratorijska pretraga za dojenčad / \*Recommended laboratory exam for infants

### Metode uvođenja KD-a

Većina centara uvodi tradicionalne KD tijekom hospitalizacije kako bi se dijete moglo pomno pratiti i brzo liječiti u slučaju razvijanja nuspojava. KD se alternativno može započeti ambulantno, a potencijalne prednosti ovog pristupa uključuju smanjen stres u obi-

telji, smanjeno vrijeme boravka izvan kuće i smanjene troškove povezane s hospitalizacijom. Za ambulantno uvođenje KKD-a sva djeca moraju proći testiranja metaboličkog probira, obitelj mora biti u blizini liječničke skrbi i tim za KD mora imati mogućnost pružanja edukacije obiteljima u ambulantnom okruženju ili ko-

TABLICA 4. ODREĐIVANJE ENERGETSKOG UNOSA, UNOSA MAKRONUTRIJENATA I TEKUĆINA ZA KKD S KETOGENIM OMJEROM 3:1 KOD DOJENČADI PREMA INTERNACIONALNIM SMJERNICAMA

TABLE 4. DETERMINING ENERGY INTAKE, MACRONUTRIENT INTAKE AND FLUID INTAKE FOR CKD WITH A 3:1 KETOGENIC RATIO IN INFANTS FOLLOWING INTERNATIONAL GUIDELINES

Energetski unos / Energy intake		
<p>Energetski unos se temelji na unosu prema dnevniku prehrane, u usporedbi s preporučenim dnevnim unosom za dob i spol i trend rasta. Ako je prisutan pad u trendu rasta potrebno je povećati energetski unos i razmotriti korištenje idealne tjelesne mase za dob ili mase za visinu. Isto vrijedi i za dojenčad koje je imala znatan porast tjelesne mase (npr. nakon primjene adrenokortikotropnog hormona). Energetski unos se mora često prilagođavati (ponekad na tjednoj bazi) na temelju procjene trenda rasta, promjena u razini tjelesne aktivnosti i/ili akutne bolesti. / Energy intake is based on food records, compared to recommended daily intake for age, gender, and growth trend. If there is a decline in the growth trend, an increase in energy intake is necessary and the use of ideal body mass for age or mass for height should be considered. The same applies to infants who have had a significant increase in body weight (e.g. after administration of adrenocorticotrophic hormone). Energy intake must be adjusted frequently (often on a weekly basis) based on assessments of growth trend, level of physical activity and/or acute illness.</p>		
Dob (mjesec) / Age (month)	Tjelesna masa (kg) / Body mass (kg)	kcal/kg/dan / kcal/kg/day
1 – 3	3,8 – 5,9	100 – 95
4 – 6	6,0 – 7,9	95 – 85
7 – 12	8,0 – 10,0	85 – 80
Masti / Fats		
<p>Za dojenčad se obično primjenjuje KKD s ketogenim omjerom 3:1, no na temelju individualne tolerancije i/ili razine nutritivne ketoze može se koristiti drugačiji omjer (2 – 4:1). Korištenje MCT-a u dojenčadi je ograničeno. / For infants, a CKD with a 3:1 ketogenic ratio is usually used, but based on individual tolerance and/or level of nutritional ketosis, a different ratio (2-4:1) may be used. The use of MCT in infants is limited.</p>		
Bjelančevine / Protein		
<p>Ako postoji pad trenda rasta ili je prisutno opće zaostajanje u razvoju ili obrnuto, ako je prisutan znatan porast tjelesne mase, važan je prikladan unos bjelančevina i treba razmotriti korištenje idealne tjelesne mase za dob ili visinu kako bi se osiguralo nadoknađivanje rasta. KKD se mora često prilagođavati (ponekad na tjednoj bazi) na temelju povećanja tjelesne mase. / If there is a downward in growth trend or general stunting is present or vice versa, if there is a significant increase of body mass, adequate protein intake is important and using ideal body mass for age or height to ensure growth catch-up should be considered. CKD must be adjusted frequently (often on a weekly basis) based on body mass gain.</p>		
Dob (mjesec) / Age (month)	Tjelesna masa (kg) (koristite idealnu tjelesnu masu za dob) / Body mass (kg) (use ideal body mass for age)	Bjelančevine g/kg/dan / Protein g/kg/day
1 – 3	3,8 – 5,9	2,0 – 1,6
4 – 6	6,0 – 7,9	1,5 – 1,3
7 – 12	8,0 – 10,0	1,2 – 1,1
Ugljikohidrati / Carbohydrates		
<p>Dopuštena količina ugljikohidrata računa se nakon što su određeni energetski unos te unos bjelančevina i masti potreban za odabrani ketogeni omjer. Kod dojenčadi nije preporučena upotreba umjetnih zaslađivača. / The allowed amount of carbohydrates is calculated after determining the energy intake, as well as the protein and fat intake required for the selected ketogenic ratio. The use of artificial sweeteners is not recommended for infants.</p>		
Tekućine / Fluids		
<p>Potreban je unos tekućine primjeren dobi i tjelesnoj masi, s raspodjelom količine tekućina tijekom dana. Određivanje unosa tekućina treba biti individualno uz učestalo prilagođavanje na temelju povećanja tjelesne mase i rezultata biokemijskih pretraga (npr. omjer kalcija i kreatinina u mokraći). / Fluid intake appropriate for age and body mass is required, with distribution of the amounts of fluids throughout the day. Determination of fluid intake should be individual with frequent adjustments based on body mass gain and the results of biochemical tests (e.g. the ratio of urine calcium and creatinine).</p>		
Dob (mjesec) / Age (month)	Tjelesna masa (kg) / Body mass (kg)	mL/kg/dan / mL/kg/day
1 – 3	3,8 – 5,9	150 – 140
4 – 6	6,0 – 7,9	120 – 110
7 – 12	8,0 – 10,0	100 – 90



risteći se metodama telemedicine.<sup>11,43</sup> Pri uvođenju KD-a kod dojenčadi mlađe od dvanaest mjeseci potrebna je hospitalizacija koja obično traje tri do pet dana, a kod starije dojenčadi uvođenje kod kuće može biti moguće uz blisku komunikaciju i podršku tima za KD nakon održane edukacije.<sup>17</sup>

Danas se sve KD uvode bez prethodnog gladovanja. Obroci se obično povećavaju svakodnevno za jednu trećinu ili polovinu ukupnoga energetskeg unosa, sve dok se ne toleriraju cijeli obroci, uz održavanje konstantnoga ketogenog omjera.<sup>11</sup> Druga metoda obuhvaća početak uvođenja KKD-a s cjelokupnim energetskeg unosom, ali uz postupno povećanje ketogenog omjera, s 1:1, 2:1, 3:1 na 4:1, kako bi se djetetu omogućila prilagodba na sve veću količinu masti.<sup>44</sup> Omjer se može prilagoditi na temelju postignute nutritivne ketoze i tolerancije, stoga zadani omjeri 3:1 ili 4:1 ne trebaju biti konačni.<sup>17</sup>

Većina centara uvodi MAD, MKD i LGIT u ambulantnom okruženju, često primjenjujući individualne i grupne edukacije i koristeći protokol bez razdoblja prethodnog posta.<sup>11</sup> Uvođenje je također postupno, najčešće zamjenom uobičajenih obroka svakih tri do sedam dana, ovisno o toleranciji oboljelog.<sup>40</sup>

Post može dovesti do brže pojave smanjenja učestalosti napadaja te stoga može biti koristan kada se želi postići neposredniji odgovor, npr. u slučaju tvrdokornoga epileptičkog statusa.<sup>45,46</sup> Međutim, ovaj pristup nosi veći rizik pojave gubitka tjelesne mase, hipoglikemije i metaboličke acidoze pa se sve rjeđe koristi u kliničkoj praksi i nikako se ne preporučuje za dojenčad.<sup>17,44</sup>

### Nadzor pri uvođenju KD-a kod dojenčadi

Za vrijeme uvođenja KD-a svakodnevno se provjeravaju tjelesna masa, energetskeg unos i tolerancija. Pri uvođenju i primjeni KD-a dojenče može nastaviti s hranjenjem na bočicu, a moguće je i nastaviti koristiti ograničenu količinu izdojenoga majčinog mlijeka u kombinaciji s ketogenim pripravkom u omjeru 3:1. Ako nema izdojenoga majčinog mlijeka, ograničena količina standardnog pripravka adaptiranog mlijeka za dojenčad može se koristiti u kombinaciji s ketogenim pripravkom. U nekim slučajevima kod mlađe dojenčadi dojenje može biti omogućeno nakon davanja kontrolirane količine ketogenog pripravka, ovisno o smanjenju učestalosti epileptičkih napadaja i razini nutritivne ketoze.<sup>17</sup>

Tijekom uvođenja KD-a postoji rizik od hipoglikemije, stoga treba provjeravati razinu glukoze u krvi dva puta dnevno ili češće u slučaju prisutnosti simptoma hipoglikemije poput nervoze, lošega tjelesnog tonusa, letargije, bljedila, niske tjelesne temperature, osjećaja hladnoće i vlažnosti te cijanoze. Hipoglikemija se definira kao razina glukoze ispod 2 – 2,5 mmol/l i

treba ju odmah liječiti primjenom dva do četiri grama ugljikohidrata putem male količine majčinog mlijeka ili standardnog pripravka adaptiranog mlijeka ili 10% otopine glukoze za dojenčad mlađu od četiri mjeseca. Starijoj dojenčadi se mogu dati drugi izvori ugljikohidrata koji se brzo apsorbiraju, kao što je nekoliko žlica (30 – 60 ml) čistoga voćnog soka (bez dodanih šećera). Dojenčad s glukozom u krvi >3 mmol/l koja pokazuje simptome hipoglikemije također treba tretirati na isti način. Nakon postupka potrebno je ponovno provjeriti razinu glukoze u krvi nakon 15 – 20 minuta i ako nema poboljšanja ponoviti postupak.<sup>17</sup>

Tijekom prijelaza na ketogeni režim hranjenja očakuje se povećana razina KT-a u krvi. Praćenje njihove razine osigurat će postizanje terapijske razine bez rizika od simptoma prekomjerne nutritivne ketoze poput ubrzanog disanja, ubrzanog rada srca, crvenila u licu, razdražljivosti, povraćanja i letargije. KT se mogu mjeriti u krvi ili urinu. Preporučuje se testiranje razina u krvi pomoću glukometra s dualnom funkcijom tijekom uvođenja dijetoterapije zbog veće preciznosti. KT u krvi treba provjeravati dva puta dnevno ubodom u prst ili petu. Prekomjerna nutritivna ketoza, tj. hiperketonemija definira se kao razina KT-a od 5 mmol/l ili više i treba ju liječiti kao i hipoglikemiju.<sup>17</sup>

### Istovremeno liječenje AKL-ima i KD-om

KD se obično se primjenjuje u kombinaciji s AKL-ima. Trenutno su rijetki podatci koji podupiru značajne farmakodinamičke interakcije između AKL-a i KD-a.<sup>11</sup> Pojedina istraživanja su pokazala da je s lamotriginom učinkovitost KD-a bila smanjena uz niže razine KT-a.<sup>47</sup> Slično je primijećeno i uz fenobarbital, dok je sa zonisamidom uočen poboljšani učinak.<sup>48</sup> KD može imati sinergističke prednosti kada se koristi u kombinaciji s drugom nefarmakološkom terapijom, tj. stimulacijom vagusnog živca.<sup>49</sup>

Kako serumske razine najčešće korištenih AKL-a nisu značajno promijenjene, u pravilu prilagodbe doze popratnih AKL-a prije uvođenja KD-a nisu potrebne.<sup>50,51,52</sup> U slučaju izraženijih nuspojava ili letargije treba provjeriti i razine AKL-a koji uzrokuju sedaciju, poput benzodiazepina i fenobarbitala, čije bi se doze tada trebale smanjiti.<sup>11</sup>

Zabrinutost zbog upotrebe valproične kiseline u kombinaciji s KD-om moguće je opravdana zbog toga što bi ova kratkolančana masna kiselina mogla povećati oksidaciju masnih kiselina i možda posljedično uzrokovati hepatotoksičnost.<sup>11</sup> Unatoč tomu, klinički podatci općenito podržavaju sigurnu upotrebu valproične kiseline s KD-om.<sup>53,54</sup> U slučaju hepatotoksičnosti, dok oboljeli primjenjuje KD i uzima valproičnu kiselinu, pokazalo se da se nakon smanjivanja obaju (i AKL-a i KD-a), KD mogla uspješno primjenjivati kasnije.<sup>55</sup> U rijetkim slučajevima valproična kiselina

TABLICA 5. PREPORUČENO OBOGAĆIVANJE PREHRANE ZA VRIJEME TERAPIJSKE PRIMJENE KD-A  
 TABLE 5. RECOMMENDED SUPPLEMENTS DURING KETOGENIC DIETARY TREATMENT

Obvezni dodatci prehrani / Mandatory food supplements
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Multivitamini s mineralima (uključujući elemente u tragovima, osobito selen) / Multivitamins with minerals (including trace elements, especially selenium)</li> <li>– Kalcij i vitamin D (u količinama koje zadovoljavaju preporučeni dnevni unos) / Calcium and vitamin D (in amounts that meet the recommended daily intake)</li> </ul>
Neobvezni dodatci prehrani (preventivna ili simptomatska primjena) / Optional supplementation (preventive or symptomatic use)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vitamin D (u količini većoj od preporučenoga dnevnog unosa) / Vitamin D (in an amount higher than the recommended daily intake)</li> <li>– Oralni citrati (npr. kalijev citrat) / Oral citrates (e.g. potassium citrate)</li> <li>– Laksativi (na bazi makrogola, mineralna ulja, glicerinski čepić) / Laxatives (based on macrogol, mineral oils, glycerine suppository)</li> <li>– Dodatne količine selena, cinka, magnezija, fosfora, željeza, bakra / Additional amounts of selenium, zinc, magnesium, phosphorus, iron, copper</li> <li>– Karnitin / Carnitine</li> <li>– MCT ulje / MCT oil</li> <li>– Sol (dodati izvor natrija u dojenačkim pripravcima ako se koriste za djecu stariju od jedne godine) / Salt (add a source of sodium in infant formula when used for children older than one year)</li> </ul>

Napomena / Note: Svi navedeni dodatci prehrani trebaju se pružati u obliku proizvoda bez ugljikohidrata kada god je to moguće.  
 / All supplements listed should be provided as carbohydrate-free products, when possible.

tijekom dijetoterapije inhibira nutritivnu ketozu, no jednom kada se ukloni, povećava se razina KT-a i pojavljuje kliničko poboljšanje.<sup>54</sup> Sekundarni nedostatak karnitina, koji se može pojaviti za vrijeme primjene bilo koje KD ili samo uzimanjem valproične kiseline, može se pogoršati i treba se nadzirati.<sup>56</sup>

Također je poznato da KD može uzrokovati kroničnu, ali često blagu ili klinički asimptomatsku metaboličku acidozu. Uvođenje KD-a uz postojeći režim uzimanja inhibitora ugljične anhidraze (acetazolamid, topiramid, zonisamid) može pogoršati već postojeću metaboličku acidozu, pa je tada potreban nadzor nad razinom bikarbonata.<sup>11,57</sup> Za sada nije primijećeno da topiramid, koji zasebno može povećati rizik razvoja bubrežnih kamenaca, povećava njihovu učestalost kada se koristi u kombinaciji s KD-om, ali je možda povećan rizik sa zonisamidom.<sup>58,59</sup> Stoga je važan nadzor za prevenciju ili liječenje bubrežnih kamenaca čije se poteškoće mogu umanjiti profilaktičnom primjenom oralnih citrata.<sup>60</sup>

Ukidanje AKL-a često je jedan od ciljeva za vrijeme terapijske primjene KD-a. Savjetuje se nakon prvog mjeseca primjene dijetoterapije, no postoje i dokazi se doze mogu uspješno smanjiti čak i tijekom prvog mjeseca primjene KKD-a. Smanjivanje doza fenobarbitala i benzodiazepina može biti povezano s većim rizikom od pogoršanja učestalosti epileptičkih napadaja pa ih je potrebno postupno smanjivati.<sup>11</sup> Djeca ne trebaju postići potpunu kontrolu epileptičkih napadaja da bi se pokušalo smanjiti doze korištenih AKL-a.<sup>61</sup>

Povećan unos ugljikohidrata može brzo umanjiti postignutu nutritivnu ketozu i dovesti do ponovne pojave napadaja.<sup>62</sup> Liječnici trebaju imati na umu da formulacije mnogih lijekova, uključujući i lijekove koji nisu AKL-i, mogu sadržavati ugljikohidrate ili šećere

kao aditive.<sup>11</sup> Pri propisivanju lijekova trebalo bi tražiti alternativne formulacije bez ugljikohidrata, kad god je to moguće, ili uključiti njihovu količinu u individualne izračune za KD.<sup>63</sup> Općenito, tablete su poželjniji oblik naspram lijekova u tekućem obliku, sirupa ili tableta za žvakanje.<sup>11</sup>

### Obogaćivanje prehrane

Zbog ograničene konzumacije voća, povrća, obogaćenih žitarica i namirnica koje sadrže kalcij, tijekom terapijske primjene KD-a nužno je obogaćivanje prehrane (tablica 5), a preporučuje se koristiti multivitamine i minerale koji ne sadrže ugljikohidrate.<sup>11,64,65</sup>

Preporučena KKD s omjerom 3:1 za dojenčad također ne sadrži dovoljno mikronutrijenata, no hrana za posebne medicinske potrebe, tj. ketogeni pripravak s omjerom 3:1 potpuno nadopunjuje prehrane zahtjeve dojenčadi. Ketogeni pripravak s višim omjerom (4:1) može se koristiti ako se pažljivo izračunaju potrebne količine mikronutrijenata na individualnoj razini. U tom slučaju unos mikronutrijenata treba individualno izračunati prema referentnim unosima za dob i tjelesnu masu. Kada se količina hrane za posebne medicinske potrebe s omjerom 3:1 smanjuje, nužno je procijeniti unos mikronutrijenata i po potrebi započeti obogaćivanje prehrane (npr. kada ukupan energetski unos iz pripravka iznosi manje od 80% energetskih potreba).<sup>17</sup>

Nema dokaza o koristi od obogaćivanja prehrane bilo kojim drugim dodatcima poput probiotika ili omega-3 masnih kiselina tijekom primjene KD-a. Probiotici mogu biti korisni u slučaju konstipacije, no potrebno je analizirati sadržanu količinu ugljikohidrata. Iako dodatci egzogenih ketona postaju široko komercijalno dostupni uz aktivno istraživanje upotrebe ke-

tonskih estera, njihova uloga u liječenju epilepsije ili korištenju kao dodataka prehrani za djecu koja primjenjuju KD nije potvrđena.<sup>11</sup> Postoji i polugotova ili gotova hrana za posebne medicinske potrebe namijenjena terapijskoj primjeni KD-a koja se pokazala sigurnom za korištenje uz poboljšanje pridržavanja i podnošljivosti KD-a.<sup>66,67,68,69,70</sup>

Prisutni su dokazi razine III za preventivnu upotrebu oralnih citrata (specifično je istražena Polycitra K®) u smanjenju rizika bubrežnih kamenaca. U retrospektivnom istraživanju njihovom upotrebom rizik je smanjen za tri puta, a uvedeni su isključivo u prisutnosti abnormalnih rezultata omjera kalcija i kreatinina u mokraći.<sup>71</sup> Istraživanje empirijske upotrebe oralnih citrata za svu djecu koja su primjenjivala KKD utvrdilo je smanjenje incidencije bubrežnih kamenaca sa 6,7% na 0,9%, bez pojave nuspojava.<sup>60</sup> Citrati mogu također umanjiti metaboličku acidozu i, teoretski, gubitak minerala iz kostiju, no njihova apsorpcija folne kiseline mogla bi imati i negativan učinak, povećavajući rizik od megaloblastične anemije.<sup>72</sup>

Gastrointestinalni dismotilitet česta je nuspojava. Konstipacija je češća na KKD, a roditelji bi trebali biti svjesni preventivnih postupaka koji uključuju konzumaciju sjemenki i povrća bogatih prehrambenim vlaknima, dostatan unos tekućina i, ako je potrebno, upotrebu laksativa. Djeca često počinju uzimati H2-blokatore ili inhibitore protonske pumpe za gastroezofagealni refluks, ali najčešće nakon što se ovo stanje pojavi.<sup>11</sup>

Nedostatak karnitina rijetko može uzrokovati jetrene i srčane poteškoće, a simptomi koji ukazuju na nedostatak mogu uključivati umor i slabost u mišićima.<sup>73</sup> Dugotrajna uporaba AKL-a kao što je valproat, loš nutritivni status i dugotrajna primjena KD-a mogu uzrokovati sekundarni nedostatak karnitina, osobito u mlađih oboljelih.<sup>56</sup> Obogaćivanje KD-a karnitinom može se vršiti profilaktično ili simptomatski.<sup>11</sup> Pri obogaćivanju prehrane karnitinom preporučuje se započeti s nižom dozom, najčešće 10 mg/kg tjelesne mase uz povećavanje po potrebi. Velikom broju djece nisu potrebne doze veće od 50 mg/kg tjelesne mase na dan, a maksimalna doza iznosi 2 g/dan.<sup>17,74</sup>

### Praćenje, nadzor i podešavanje KD-a

Oboljeli za vrijeme terapijske primjene KD-a treba redovite preglede radi praćenja i procjena tima za KD (tablica 6). Savjetuju se telefonski ili elektronički kontakti unutar prvog mjeseca primjene KD-a, a dijete treba pregledati u klinici nakon jednog mjeseca kako bi se osiguralo da se KD pravilno primjenjuje i kako bi se pružila rana podrška. U daljnjem tijeku terapijske primjene KD-a djecu treba pregledati nakon tri, šest, devet i dvanaest mjeseci od njenog uvođenja, s učesta-

lim elektroničkim ili telefonskim kontaktom između pregleda.<sup>11</sup> Za dojenčad su potrebni još češći kontakti s timom za KD.<sup>17</sup> Telemedicinske konzultacije pokazale su se uspješnima, a oboljeli i njihove obitelji dobro ih prihvaćaju.<sup>75,76,77,78,79</sup> Prilagodbe KD-a ili AKL-a obično se vrše kod većine djece, kako bi se umanjile nuspojave i poboljšala kontrola epileptičkih napadaja.<sup>80</sup> Nakon jedne godine primjene dijetoterapije pregledi se mogu rasporediti na svakih šest mjeseci uz telefonske ili elektroničke kontakte u međuvremenu.<sup>11</sup>

Roditelji/skrbnici bi trebali kod kuće provjeravati razine KT-a u urinu, nekoliko puta tjedno u različito doba dana, budući da razina KT-a može biti niža ujutro i viša navečer.<sup>11</sup> Mjerenje KT-a iz krvi jest preciznija metoda, no ujedno i skuplja i zahtijeva ubode u prst. Trenutne smjernice za dojenčad koja primjenjuju KD preporučuju praćenje razina  $\beta$ -hidroksibutirata u krvi, a sve više centara preporučuje ovu metodu i kod starije djece, što je svakako korisno kada se rezultati mjerenja u mokraći klinički ne podudaraju s kontrolom epileptičkih napadaja ili fluktuiraju bez objašnjenja.<sup>11,17</sup> Za dojenčad je preporučeno mjerenje razina KT-a u krvi dva puta dnevno (ujutro i navečer) prvih nekoliko tjedana terapijske primjene KD-a.<sup>17</sup> Kasnije učestalo provjeravanje nije potrebno, osim u slučaju pojave simptoma hipoglikemije ili pretjerane nutritivne ketoze, akutne bolesti ili promjena u prehrani.<sup>11,17</sup>

Kod kuće je važno i praćenje epileptičkih napadaja, tj. vođenja dnevnika napadaja uz dokumentaciju promjena u antikonvulzivnoj terapiji, nuspojava i drugih mogućih pozitivnih učinaka KD-a (npr. promjene ponašanja, spavanja i slično). Također je potrebna provjera tjelesne mase (jednom tjedno), tjelesne visine (svakih tri mjeseca, a za dojenčad učestalije) i povremeno vođenje dnevnika prehrane svakih nekoliko mjeseci.<sup>11,17</sup>

Na svakom kontrolnom pregledu preporučuju se laboratorijske pretrage (tablica 6).<sup>11</sup>

Djeca s tvrdokornim epilepsijama imaju visok rizik lošijeg zdravlja kostiju zbog produljene izloženosti AKL-ima i komorbiditeta poput cerebralne paralize.<sup>11</sup> Kombinirani učinak KD-a, promjena u razini vitamina D i smanjenja čimbenika rasta doprinosi povećanom riziku.<sup>81,82,83</sup> Kod djece koja KD primjenjuju dulje od dvije godine preporučuje se probir denzitometrijom za procjenu osteopenije. U slučaju abnormalnih rezultata potrebna je intervencija i ponavljanje pretrage nakon jedne godine.<sup>11</sup>

Nema potrebe za redovitim usporedbama EEG-a prije i za vrijeme dijetoterapije. EEG se može koristiti kao prediktor odgovora na KD kada se izvede rano (prije uvođenja dijetoterapije), sa smanjenjem interiktalnih epileptiformnih izbijanja u korelaciji s djelovanjem KD-a na epileptičke napadaje, nakon tri mjeseca primjene KD-a.<sup>84</sup> EEG također može biti koristan kada

TABLICA 6. PREPORUKE ZA REDOVITO PRAĆENJE I KLINIČKE PREGLEDE TIJEKOM TERAPIJSKE PRIMJENE KETOGENE DIJETE  
 TABLE 6. RECOMMENDATIONS FOR FOLLOW-UPS AND CLINICAL EXAMS DURING KETOGENIC DIETARY TREATMENT

<b>Nutricionistička procjena / Nutritional evaluation</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Određivanje tjelesne mase, visine, idealne tjelesne mase, trenda rasta, indeksa tjelesne mase, kada je prikladno / Body mass, height, ideal body mass, growth trend, body mass index assessments, when appropriate</li> <li>– Određivanje opsega glave kod dojenčadi / Head circumference assessment in infants</li> <li>– Pregled prikladnosti individualnih izračuna za KD (energetski unos, unos bjelančevina i tekućina, ketogeni omjer, udio MCT-a) / Overview of suitability of individual calculations for ketogenic dietary treatment (energy intake, protein and fluid intake, ketogenic ratio, percentage of MCT)</li> <li>– Pregled korištenih dodataka prehrani / Overview of used food supplements</li> <li>– Procjena suradljivosti / Compliance assessment</li> <li>– Podešavanje KD-a za poboljšanje suradljivosti i kontrole napadaja, ako je potrebno / Fine-tuning the ketogenic diet for improving compliance and seizure control, if necessary</li> </ul>
<b>Neurološka procjena / Neurological evaluation</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Učinkovitost KD-a (ispunjava li očekivanja roditelja/skrbnika?) / Efficacy of ketogenic dietary treatment (does it meet the expectations of parents/caregivers?)</li> <li>– Pregled nuspojava KD-a / Overview of side effects of ketogenic dietary treatment</li> <li>– Smanjivanje doza/broja AKL-a, ako je prikladno / Reducing doses/number of antiseizure medications, if appropriate</li> <li>– Odluka o nastavku provedbe KD-a / Decision about continuation of ketogenic dietary treatment</li> </ul>
<b>Laboratorijska procjena / Laboratory evaluation</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kompletna krvna slika s trombocitima / Complete blood count with platelets</li> <li>– Elektroliti uz bikarbonate, ukupne proteine, kalcij / Electrolytes with serum bicarbonate, total protein, calcium</li> <li>– Parametri jetrene i bubrežne funkcije (uključujući albumin, ureu, kreatinin) / Liver and kidney function parameters (including albumin, urea, creatinine)</li> <li>– Razina vitamina D / Vitamin D level</li> <li>– Kalcij, fosfati, magnezij / Calcium, phosphate, magnesium</li> <li>– Glukoza / Glucose</li> <li>– Lipidni profil natašte / Fasting lipid profile</li> <li>– Slobodni i ukupni karnitin / Free and total carnitine</li> <li>– Biokemijska analiza urina / Biochemical urine analysis</li> <li>– Razine AKL-ova u krvi (ako je primjenjivo) / Antiseizure medication blood levels (if applicable)</li> </ul> <p><i>Neobavezne laboratorijske pretrage: / Non mandatory laboratory exams:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Razine KT u krvi / Blood ketone level</li> <li>– Omjer kalcija i kreatinina u urinu* / Urine calcium and creatinine ratio*</li> <li>– Razine cinka, selenia i bakra / Zinc, selenium, copper levels</li> <li>– Razine vitamina A, E, B12 i folata / Vitamin A, E, B12, and folate levels</li> <li>– Razina feritina / Ferritin level</li> </ul>
<b>EEG (kada se razmatra ukidanje KD-a) / EEG (when discontinuation of ketogenic dietary treatment is considered)</b>
<b>Pomoćne pretrage (neobavezne) / Ancillary exams (not mandatory)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ultrazvuk bubrega (nakon prve godine provedbe dijetoterapije, ako je indicirano) / Kidney ultrasound (after the first year of ketogenic dietary therapy, if indicated)</li> <li>– Elektrokardiogram (ako je indicirano) / Electrocardiogram (if indicated)</li> <li>– Densitometrija za mineralnu gustoću kostiju nakon dvije godine provedbe dijetoterapije** / Densitometry for bone mineral density after two years of ketogenic dietary therapy**</li> </ul>

\*Preporučeno za dojenčad / \*Recommended for infants

\*\*Rutinska densitometrija nije preporučena za dojenčad. / Routine densitometry is not recommended for infants.

Napomena: Pregledi se trebaju vršiti svakih tri mjeseca u prvoj godini provedbe dijete uz preporučeni pregled nakon prvog mjeseca ili nakon drugog tjedna za dojenčad. / Note: Follow-ups should be done every three months in the first year of ketogenic dietary treatment, with a recommended follow-up after the first month or after the second week for infants.

se odlučuje o ukidanju AKL-a ili čak KD-a nakon određenog razdoblja.<sup>11</sup>

Potreban je stalan nutricionistički nadzor tijekom terapijske primjene KD-a kako bi se osigurala nutritivna prikladnost, poboljšala suradljivost i savjetovalo o individualnom obogaćivanju prehrane i unosu tekućina. Osiguravanje nutritivne prikladnosti uključuje propisivanje odgovarajućega energetskog unosa te zadovoljavanje potreba za vitaminima, mineralima,

esencijalnim aminokiselinama, esencijalnim masnim kiselinama i vodom.<sup>11</sup>

Nutritivna ketoza se može poboljšati manipulacijom prehrane (npr. povećanjem udjela masti u prehrani i smanjenjem unosa ugljikohidrata i/ili bjelančevina) kako bi se pokušala optimizirati kontrola epileptičkih napadaja. Slično tomu, smanjenje udjela masti može umanjiti nutritivnu ketozu, što može biti poželjno kada su prisutne previsoke razine KT-a ili ako se

TABLICA 7. PRIMJERI PODEŠAVANJA KKD-A S KETOGENIM OMJEROM 3:1 KOD DOJENČADI PREMA INTERNACIONALNIM SMJERNICAMA  
 TABLE 7. EXAMPLES OF FINE-TUNING THE CKD WITH A 3:1 KETOGENIC RATIO IN INFANTS FOLLOWING INTERNATIONAL GUIDELINES

Bilješka / Note	Ne preporučuje se podešavanje KD-a više od jednom tjedno! / Fine-tuning the ketogenic diet is not recommended more than once a week!
Općenite preporuke / General recommendations	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Provjeriti sadržaj ugljikohidrata u korištenim lijekovima i dodatcima prehrani / Check the carbohydrate content in used medicines and food supplements</li> <li>– Provjeriti količine makronutrijenata u obrocima / Check the amounts of macronutrients in meals</li> <li>– Provjeriti točnost kuhinjske vage / Check the accuracy of the kitchen scale</li> </ul>
Nedostatna nutritivna ketoza (razina KT <2 mmol/l) / Inadequate nutritional ketosis (ketone level <2 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Povećati ketogeni omjer: / Increase the ketogenic ratio:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Prestati dodavati majčino mlijeko ili standardni pripravak adaptiranog mlijeka uz povećanje količine ketogenog pripravka za nadoknadu kalorijskog unosa / Stop adding breast milk or standard infant formula while increasing the amount of ketogenic formula to compensate for caloric intake</li> <li>– Pomiješati ketogeni pripravak za dojenčad s pripravkom s većim ketogenim omjerom (25% – 75% ili 50% – 50%) ili koristiti samo pripravak s većim ketogenim omjerom uz procjenu zadovoljavanja nutritivnih potreba ili povećati količinu masti koja se koristi u obrocima s krutom hranom (npr. maslac, margarin, ulje, vrhnje, gotovi pripravci dugolančanih triglicerida) / Mix a ketogenic formula with a formula with a higher ketogenic ratio (25%–75% or 50%–50%) or use only a formula with a higher ketogenic ratio while assessing nutritional needs or increase the amount of fat used in solid food meals (e.g. butter, margarine, oil, cream, ready-to-use preparations of long-chain triglycerides)</li> </ul> </li> <li>– Dodati MCT u prehranu s udjelom od 5% od ukupnoga energetskeg unosa ili povećati udio već korištenog MCT-a za 5% / Add MCT to the diet in the amount that takes 5% of the total energy intake or increase the MCT already used by 5%</li> <li>– Smanjiti energetskeg unos za 5 – 10% održavajući isti ketogeni omjer / Reduce energy intake by 5–10% while maintaining the same ketogenic ratio</li> </ul> <p>Ako navedeno ne pomogne, potrebno je izmjeriti potrošnju energije u mirovanju. / If the above does not help, it is necessary to measure the resting energy expenditure.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Započeti obogaćivanje prehrane karnitinom / Start carnitine supplementation</li> </ul>
Prekomjerna nutritivna ketoza (razina KT >5 mmol/l) / Excessive nutritional ketosis (ketone level >5 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Smanjiti ketogeni omjer: / Reduce the ketogenic ratio:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Povećati unos bjelančevina za 1 – 2% (koristeći se standardnim pripravkom adaptiranog mlijeka ili bjelančevinama u prahu prikladnim za dojenčad) / Increase protein intake by 1–2% (using standard infant formula or protein powder suitable for infants)</li> <li>– Povećati unos ugljikohidrata za 1 – 2% (koristeći se pripravcima ugljikohidrata u prahu ili standardnim pripravkom adaptiranog mlijeka ili povećanjem količine voća, kruha, krumpira, žitarica) / Increase the carbohydrate intake by 1–2% (using powder carbohydrates suitable for infants or a standard infant formula or by increasing the amount of fruit, bread, potatoes, cereals)</li> <li>– Smanjiti udio MCT-a u ukupnom energetskeg unosu za 5% uz nadoknađivanje kalorija iz dugolančanih triglicerida povećanjem količine emulzija dugolančanih triglicerida, ulja, maslaca i sl. / Reduce the amount of MCTs in the total energy intake by 5% while compensating for calories from long-chain triglycerides by increasing the amounts of ready-to-use preparations of long-chain triglycerides, oil, butter, etc.</li> </ul> </li> <li>– Povećati energetskeg unos za 5 – 10%, održavajući isti ketogeni omjer / Increase energy intake by 5–10%, maintaining the same ketogenic ratio</li> </ul> <p>Ako navedeno ne pomogne, potrebno je izmjeriti potrošnju energije u mirovanju. / If the above does not help, it is necessary to measure the resting energy expenditure.</p>

KD ukida. Obogaćivanje MCT uljem može se primijeniti za poboljšanje nutritivne ketoze uz održavanje istog omjera te zbog dodatnih koristi poput laksativnog učinka i lakše probavljivosti u usporedbi s dugolančanim trigliceridima.<sup>11</sup>

Kod dojenčadi, u slučaju da razina KT-a ne dosegne odgovarajući raspon (2 – 5 mmol/l u krvi) unutar dva tjedna od uvođenja dijetoterapije, također je važno prilagoditi KD (tablica 7) kako bi se povećala učinkovitost u smanjenju učestalosti epileptičkih napadaja.<sup>17</sup>

Za poticanje oralne motoričke aktivnosti i izbjegavanje averzivnog ponašanja prema hranjenju, kruta hrana se uvodi se u dobi od četiri do šest mjeseci (ponekad s devet mjeseci u slučajevima kašnjenja u razvoju). U tom razdoblju moguća je i kombinacija ketogenog pripravka

s krutom hranom. U dobi od devet do dvanaest mjeseci kada se uvodi više namirnica koje sadrže ugljikohidrate (npr. kruh, krumpir) moguća je primjena liberalnije vrste KD-a s niskim udjelom MCT-a (10 – 25% od ukupnoga energetskeg unosa) koji se dobro podnosi. Količina MCT-a može se pomiješati s mliječnim proizvodom i postupno povećavati. Postojeća MCT KD s višim udjelima MCT-a u ukupnom energetskeg unosu (50 – 60%) ne preporučuje se zbog slabije tolerancije u dojenačkoj dobi. MCT se može koristiti samo kao emulzija dostupna na tržištu hrane za posebne medicinske potrebe (npr. 100-postotna, 50-postotna MCT ili 20-postotna MCT emulzija).<sup>17</sup>

Za vrijeme primjene KKD-a moguće je i smanjiti omjer ovisno o nutritivnoj ketozi i kontroli napadaja

za poboljšanje pridržavanja, a jedno istraživanje je utvrdilo da se nakon planiranog smanjenja s omjera 4:1 na 3:1 nakon tri mjeseca provedbe dijetoterapije epileptički napadaji nisu pogoršali.<sup>85</sup> Općenito, omjeri veći od 4,5:1 ne koriste se dulje od nekoliko mjeseci zbog povećanog rizika od nuspojava, ograničenog unosa bjelančevina i loše suradljivosti, uz iznimku primjene KD-a za epileptički status enteralnim putem.<sup>11</sup> Podešavanje KD-a (npr. povećanje omjera, promjena energetskeg unosa i dodataka prehrani) može dovesti do dodatnog povećanja kontrole epileptičkih napadaja.<sup>80</sup>

Prehrane s niskim udjelom ugljikohidrata imaju diuretski učinak, a minimalan je i doprinos tekućina iz ograničene količine hrane na KD. Slobodan unos tekućina treba se uzeti u obzir kod oboljelih s povećanim rizikom za dehidraciju. Specifična težina urina unutar normalnog raspona (<1,020) mjera je odgovarajuće hidratacije koju roditelji/skrbnici mogu koristiti kao indikator kod kuće, ako je potrebno.<sup>11</sup>

Trenutno nema dostupne opsežne literature o podvrgavanju općoj anesteziji tijekom primjene KD-a, a na temelju dostupne literature pojedini centri su razvili preporuke.<sup>86,87,88</sup> Do sada se pokazalo sigurnim koristiti otopine bez ugljikohidrata uz održavanje stabilnih razina glukoze za vrijeme zahvata u trajanju do jednog i pol sata. Kod zahvata koji su trajali dulje od tri sata uočeno je značajno smanjenje pH vrijednosti krvi koje je zahtijevalo intravenoznu primjenu bikarbonata.<sup>86</sup> Nužna je komunikacija s timom za KD prije planiranog zahvata i redovito praćenje tjelesne mase. Prije zahvata i po prijmu u bolnicu preporučuje se provjerite razinu KT-a u urinu te izvršiti laboratorijske pretrage uključujući kompletnu krvnu sliku, parametre bubrežne i jetrene funkcije, bikarbonate, razine glukoze, laktata i  $\beta$ -hidroksibutirata te analizu acidobazne ravnoteže. Prije zahvata slijedi se uobičajeni protokol, tj. izbjegava se konzumacija hrane i pića u preporučenom vremenskom razdoblju (šest sati prije zahvata za hranu/mljeko i dva sata prije zahvata za bistrte tekućine). Tijekom anestezije preporučuje se koristiti otopinu bez ugljikohidrata (0,9% fiziološku otopinu ili Hartmannovu otopinu). U slučaju da anestezija traje dulje od tri sata potrebno je nadzirati acidobaznu ravnotežu (pH vrijednost krvi i bikarbonate) i razinu glukoze i  $\beta$ -hidroksibutirata uz tretiranje hipoglikemije ili hiperketonemije, ako je potrebno, intravenoznom primjenom 10-postotne otopine glukoze, potom intravenoznom otopinom 2,5% glukoze/0,45% fiziološke otopine. Ako pH vrijednost krvi padne ispod 7,2 potrebno je intravenozno primijeniti bikarbonate. Nakon zahvata preporučuje se nastaviti s intravenoznom primjenom fiziološke otopine sve dok se počne tolerirati oralan unos uz vraćanje na KD što je prije moguće.<sup>87,88</sup>

### Izvanredne situacije kod dojenčadi

U slučaju različitih bolesti tijekom terapijske primjene KD-a važnije je liječiti (akutnu) bolest nego održavati optimalnu nutritivnu ketozu. U dogovoru s roditeljima, potrebno je odrediti kada će se kontaktirati tim za KD u slučaju bolesti te je važno da svako dijete dobije prilagođeni plan za hitne situacije. Potrebno je održavati ravnotežu tekućina, a tijekom akutne bolesti nije potrebno pretjerano inzistirati na jelu (manji prehrambeni unos je prihvatljiv). Svaki put kada dođe do povraćanja i/ili proljeva, potrebna je nadoknada elektrolita s 10 ml oralne rehidracijske otopine po kilogramu tjelesne mase.<sup>17</sup>

Tijekom aktivne akutne bolesti može biti povećan rizik od prekomjerne nutritivne ketoze, tj. hiperketonemije koja može biti uzrokovana smanjenim energetskeg unosom i unosom ugljikohidrata u kombinaciji s pojačanim radom metabolizma. Tada je potrebno češće provjeravanje razina KT-a i glukoze u krvi uz dodatne količine ugljikohidrata prema potrebi (oralna rehidracijska otopina, otopina glukoze).<sup>17</sup>

Preporuke za primjenu oralne rehidracijske otopine tijekom 24 sata trebaju uzeti u obzir i količinu ugljikohidrata sadržanu u korištenom proizvodu. Kada se dijete oporavi mogu se ponovo uvesti ketogeni pripravci i/ili kruta hrana.

U djeteta koje primjenjuje KD i koje treba zaustaviti oralan unos hrane ili zahtijeva intravensku hidrataciju treba izbjegavati otopine koje sadrže glukozu. Preporučuje se koristiti 0,45% ili 0,9% fiziološku otopinu, osim u slučajevima kada se liječi hipoglikemija/hiperketonemija.<sup>17</sup>

Ako se dijete hrani enteralnim putem pomoću sonde za hranjenje ili perkutane endoskopske gastrotome, tada se KD može primjenjivati u tekućem obliku, ako se podnosi, uz izbjegavanje aspiracije. Mogući postupci tijekom akutnih bolesti uz istovremenu primjenu KD-a opisani su u tablici 8.<sup>17</sup>

### Nuspojave

KD imaju nuspojave kao i sve druge terapije, no rizik od ozbiljnih nuspojava je nizak te ih većina ne zahtijeva ukidanje KD-a.

U fazi uvođenja KD-a moguće su različite nuspojave poput: hipoglikemije, metaboličke acidoze, dehidracije i visokih razina KT, no učestalost ovih nuspojava danas je manja zbog postupnog uvođenja KD-a bez inicijalnog gladovanja.<sup>11</sup>

Najčešće su gastrointestinalne poteškoće koje se uglavnom mogu otkloniti.<sup>11</sup> Konstipacija, povraćanje, proljev i bolovi u trbuhu mogu se pojaviti u do 50% djece.<sup>89,90,91</sup> Ovi simptomi su obično blagi i lako se otklone uz minimalne prehrambene intervencije. Kod djece s već postojećim gastroezofagealnim reflukansom,

TABLICA 8. PREPORUKE ZA POSTUPANJA TIJEKOM AKUTNE BOLESTI KOD DOJENČADI KOJA PRIMJENJUJE KD PREMA INTERNACIONALNIM SMJERNICAMA

TABLE 8. RECOMMENDATIONS FOR PROCEDURES DURING ACUTE ILLNESS IN INFANTS ON KETOGENIC DIETARY TREATMENT FOLLOWING INTERNATIONAL GUIDELINES

Hitnoća / Emergency	Postupanja / Procedures
<b>Bolest, vrućica bez povraćanja i/ili proljeva</b> / <b>Illness, fever without vomiting and/or diarrhea</b>	Kontaktirati tim za KD prema dogovoru / Contact team for ketogenic dietary treatment as agreed
<i>1. faza (prvih 24 sata)</i> / <i>1<sup>st</sup> phase (first 24 hours)</i>	<p>KKD / CKD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ako trenutni raspored hranjenja (hranjenje na bočicu/majčino mlijeko/kruta hrana) nije prihvaćen, podijelite obroke i nudite više manjih porcija tijekom dana / If the current feeding schedule (bottle feeding/breast milk/solid food) is not accepted, divide the meals and offer several smaller portions throughout the day</li> </ul> <p>KKD s malom količinom MCT-a / CKD with a small amount of MCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Podijelite količinu MCT emulzije u više manjih obroka tijekom dana / Divide the amount of MCT emulsion into several smaller meals during the day</li> <li>– Važno je dati MCT samo ako je dijete jelo hranu koja sadrži ugljikohidrate / It is important to give MCT only if the child has eaten food that contains carbohydrates</li> <li>– Ako dijete pojede 50% svoga obroka tada treba dati samo pola ukupne količine MCT emulzije za taj obrok / If the child eats 50% of his meal, then only half of the total amount of MCT emulsion for that meal should be given</li> <li>– Ograničite unos namirnica bogatih prehranbenim vlaknima na manje porcije / Limit the intake of foods rich in dietary fibres to smaller portions</li> </ul> <p>Za enteralno hranjenje sondom / For enteral tube feeding:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pripremajte više manjih obroka tijekom dana / Prepare several smaller meals during the day</li> <li>– Spustite položaj pumpe ako se koristi ili prebacite na kontinuirano kapajuće hranjenje / Lower the position of the pump when used or switch to continuous drip feeding</li> </ul>
<i>2. faza / 2<sup>nd</sup> phase</i>	Ako se tegobe povuku, može se prijeći na uobičajenu KD (hranjenje na bočicu/majčino mlijeko/kruta hrana). Ako se tegobe ne povuku, ponavljajte postupke u 1. fazi najviše dva dana. / If the symptoms subside, switch to regular KD (bottle feeding/breast milk/solid food). If the symptoms do not subside, repeat the procedure in 1 <sup>st</sup> phase for a maximum of two days.
<b>Bolest, vrućica s povraćanjem i/ili proljevom</b> / <b>Illness, fever with vomiting and/or diarrhea</b>	Kontaktirati tim za KD prema dogovoru. / Contact team for ketogenic dietary treatment as agreed.
<i>1. faza (prvih 24 sata)</i> / <i>1<sup>st</sup> phase (first 24 hours)</i>	<p>KKD/CKD s malim količinama MCT-a/entalno hranjenje / CKD/CKD with small amount of MCT/enteral tube feeding:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primijenite oralnu rehidracijsku otopinu / Administer oral rehydration solution</li> <li>– Osigurajte dostatan unos tekućina / Ensure sufficient fluid intake</li> <li>– Za svaku epizodu povraćanja i/ili proljeva primijenite 10 ml oralne rehidracijske otopine po kilogramu tjelesne mase / For each episode of vomiting and/or diarrhea, apply 10 ml of oral rehydration solution per kilogram of body mass</li> </ul>
<i>2. faza / 2<sup>nd</sup> phase</i>	<p>Postupci su jednaki kao i u 1. fazi za bolest/vrućicu bez povraćanja i/ili proljeva uz / The procedures are the same as in the 1<sup>st</sup> phase for illness/fever without vomiting and/or diarrhoea with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Smanjenje ketogenog omjera za 1 (npr. s 3:1 na 2:1) za KKD / Reduction of ketogenic ratio by 1 (e.g. from 3:1 to 2:1) for CKD</li> <li>– Razrjeđivanje hrane s vodom (50% – 50%) za enteralno hranjenje sondom / Dilution of food with water (50% – 50%) for enteral tube feeding</li> </ul> <p>Osigurajte dostatan unos tekućina i za svaku epizodu povraćanja i/ili proljeva primijenite 10 ml oralne rehidracijske otopine po kilogramu tjelesne mase. / Ensure sufficient fluid intake and for each episode of vomiting and/or diarrhoea apply 10 ml of oral rehydration solution per kilogram of body mass.</p>
<i>3. faza / 3<sup>rd</sup> phase</i>	Ako se tegobe povuku, može se prijeći na uobičajenu KD. / If the symptoms subside, switch to regular KD.
<b>Intenzivna njega / Intensive care</b>	U djeteta koje primjenjuje KD i treba zaustaviti prehranbeni unos i/ili zahtijeva intravenoznu hidrataciju iz bilo kojeg razloga treba izbjegavati otopine koje sadrže glukozu. Preporučuje se koristiti 0,45% ili 0,9% fiziološke otopine. Razine glukoze i KT-a u krvi treba mjeriti svakih šest sati. <i>Nil per os</i> bez intravenoznog davanja glukoze treba ograničiti na najviše šest sati. / Solutions containing glucose should be avoided in a child during the ketogenic dietary treatment who needs to stop feeding and/or requires intravenous hydration for any reason. It is recommended to use 0.45% or 0.9% saline. Blood glucose and ketone levels should be measured every six hours. <i>Nil per os</i> without intravenous glucose administration should be limited to a maximum of six hours.

u slučaju pogoršanja, optimiziranje terapije pomoći će u ublažavanju simptoma. Gastrointestinalne nuspojave rijetko su razlog za ukidanje KD-a, kada se prikladno nadziru i sprječavaju.<sup>11</sup>

Hiperlipidemija je dobro poznata nuspojava gotovo svih vrsta KD-a, a može se uočiti već u prvom mjesecu primjene dijetoterapije.<sup>92</sup> Povišene serumske razine ukupnih triglicerida i lipoproteina male gustoće zabilježene su u 14 – 59% djece na KKD.<sup>90,92,93,94</sup> Preliminarni podatci sugeriraju da je rani porast serumskih razina lipida tijekom prvih mjeseci obično privremen. U jednom istraživanju, 60% oboljelih na KKD je imalo i hiperkolesterolemiju (>200 mg/dl).<sup>94</sup> Do dvanaestog mjeseca primjene KD-a vrijednosti lipida često se normaliziraju i ostaju u normalom rasponu.<sup>93,95</sup> Većina centara oklijeva započeti KD u djece s postojećom hiperlipidemijom, no jedno je istraživanje pokazalo da se, unatoč visokom udjelu masti u prehrani, razine lipida mogu kontrolirati prije uvođenja KKD-a.<sup>96</sup> Strategije za sprječavanje hiperlipidemije uključuju povećanu konzumaciju MCT-a i maslinovog ulja, uz dodatak omega-3 masnih kiselina ili karnitina te smanjenje unosa transzasićenih masnih kiselina, zasićenih masnih kiselina i kolesterola. Uz navedeno se preporučuje smanjenje ketogenog omjera (u slučaju primjene KKD-a), smanjenje unosa crvenog mesa, žumanjaka, vrhnja, maslaca, životinjskih masti, palminog i kokosovog ulja, kao i primjena KD-a s tekućim pripravcima.<sup>92,94,96</sup>

Iako se rizik od bolesti koronarnih arterija može povećati dugotrajnim povišenjem razine kolesterola, prethodna pedijatrijska istraživanja nisu pokazala nikakve promjene u debljini intime-medije karotidnih arterija u odnosu na početnu vrijednost, nakon šest i dvanaest mjeseci provedbe dijetoterapije.<sup>97,98</sup> S druge strane, lokalna i sustavna arterijska krutost bila je značajno povećana u dva istraživanja koja su uključivala djecu i mlade odrasle osobe, te je utvrđena korelacija s razinama kolesterola i triglicerida.<sup>99,100</sup> Promjene u arterijskoj funkciji uočene unutar prve godine terapijske primjene KD-a nisu bile značajne nakon 24 mjeseca i čini se da su reverzibilne.<sup>100</sup> Ipak, nisu poznati dugoročni ishodi ove prehrane s visokim udjelom masti.<sup>11</sup>

Bubrežni kamenci ranije su se javljali u 3 – 7% djece tijekom terapijske primjene KD-a.<sup>58,71,101</sup> Obično ne zahtijevaju ukidanje dijetoterapije, a litotripsija je rijetko potrebna. Treba imati na umu da primjena KD-a u dojenčadi može povećati rizik od bubrežnih kamenaca u usporedbi sa starijom djecom.<sup>17</sup> Osim dobnih čimbenika, trajanja primjene KD-a i istovremene primjene inhibitora ugljične anhidraze, prisutnost hiperkalciurije također povećava rizik za razvoj bubrežnih kamenaca.<sup>101</sup> Kao što je prethodno navedeno, oralni citrati mogu pomoći u sprječavanju stvaranja bubrežnih kamenaca.

Postoje različiti podatci o učinku KD-a na rast djece. Međutim, šest istraživanja koja su trajala više od šest mjeseci ukazuju na to da KKD ima negativne učinke na rast i tijekom vremena može uzrokovati usporavanje porasta tjelesne visine.<sup>82,83,102–105</sup> Jedan retrospektivni pregled izvijestio je o 86% oboljelih s usporenim rastom, no taj učinak nije povezan s dobi, trajanjem primjene KD-a niti s unosom bjelančevina ili energetskim unosom.<sup>104</sup> Prospektivno istraživanje s 237 djece otkrilo je da su starija djeca rasla „gotovo normalno“, a mlađa su imala više poteškoća.<sup>103</sup> Dugoročno praćenje djece koja su prethodno primjenjivala KD sugerira da se rast poboljšava nakon prekida KD-a, no porast tjelesne visine može biti ispod očekivanog.<sup>106</sup>

Djeca s tvrdokornom epilepsijom izložena su riziku od nedostatka vitamina D prije početka primjene KD-a. Unatoč poboljšanju razine vitamina D obogaćivanjem prehrane, kod nekih je uočen pad sadržaja minerala u kostima cijelog tijela i kralježnice tijekom primjene KD-a čak i uz smanjenje AKL-a.<sup>82</sup> Nedostatci ostalih mikronutrijenata su rijetki, no zahtijevaju kontinuirano praćenje.

Srčane abnormalnosti su zabilježene u nekoliko djece tijekom primjene KD-a, a uključuju kardiomiopatiju i produljeni QT-interval.<sup>107,108,109,110</sup> Mehanizam ovih komplikacija još nije u potpunosti shvaćen, a samo je jedan slučaj bio povezan s nedostatkom selena.<sup>11</sup>

Ostale moguće, ali rijetke nuspojave KD-a uključuju povećan rizik od infekcija, pojavu modrica, osip, povišene serumske razine mokraćne kiseline, prijelome, pankreatitis i lipidnu aspiracijsku pneumoniju.<sup>11,19</sup> Disfunkcija jetre može se pojaviti u djece koja koriste valproičnu kiselinu i primjenjuju KD, uz istovremenu virusnu infekciju koja dodatno povećava rizik povećanja razina transaminaza.<sup>55,90,111</sup>

Dugoročne komplikacije kod djece koja primjenjuju KD dulje od dvije godine nisu sustavno pregledane. Postoji tek nekoliko izvještaja u literaturi koji se bave ovom malom podskupinom.<sup>95,112</sup> U ovoj populaciji postojao je veći rizik od prijeloma kostiju, bubrežnih kamenaca i zaostajanja u rastu, ali dislipidemija nije identificirana.<sup>95</sup> U oboljelih od sindroma nedostatka GLUT1 nakon pet godina primjene KKD-a nisu zabilježene značajne razlike u antropometrijskim mjerenjima ni u sastavu tijela, kao ni u potrošnji energije u mirovanju i biokemijskim parametrima. Mineralna gustoća kostiju značajno se povećavala tijekom vremena u skladu s dobi, a primijećeno je i značajno smanjenje inzulina natašte i inzulinske rezistencije nakon početka primjene KKD-a.<sup>112</sup>

### Evaluacija učinka i trajanje terapijske primjene KD-a

Službenu procjenu učinkovitosti terapijske primjene KD-a trebao bi napraviti zdravstveni tim za KD u raz-



govoru s obitelji uzimajući u obzir i toleranciju i mogućnost oboljelog ili roditelja/skrbnika da se u potpunosti pridržava preporuka za primjenu KD-a.<sup>11,17</sup>

Za valjanu procjenu učinkovitosti, KD treba primjenjivati najmanje tri mjeseca kod djece ili dva do tri mjeseca kod dojenčadi. Tijekom ovog razdoblja iznimno je važno redovito podešavanje KD-a s ciljem umanjivanja nuspojava i poboljšanja njenog učinka.<sup>11,17</sup>

Noviji podatci sugeriraju da KD djeluje brzo kada je učinkovita, sa 75% djece koja postižu odgovor u roku od 14 dana, tako da je u nekim slučajevima prikladno ranije procijeniti odgovor na dijetoterapiju.<sup>45</sup> Drugo je istraživanje pokazalo da se potpuna kontrola epileptičkih napadaja, iako se većinom postiže u prvih nekoliko mjeseci, može pojaviti čak i nakon 18 mjeseci primjene KD-a.<sup>115</sup> Ako se napadaji pogoršaju tijekom prvog i drugog tjedna od uvođenja dijetoterapije, postupak je jednak kao i za AKL-e i trebalo bi ju odmah ukinuti. Ako oboljeli ili njegovi skrbnici odluče primjenjivati KD dulje od šest mjeseci, unatoč izostanku poboljšanja kontrole epileptičkih napadaja, odluka je u konačnici njihova i treba je podržavati sve dok se nuspojave nadziru i liječe.<sup>11</sup> U ovim situacijama treba imati na umu i druge pozitivne učinke KD-a na kognitivnu i motoričku funkciju, spavanje, koncentraciju, raspoloženje i razine energije.

U djece sa smanjenjem učestalosti epileptičkih napadaja preko 50% razmatranje o ukidanju KD-a često se vrši nakon otprilike dvije godine provedbe dijetoterapije procjenom omjera rizika i koristi. Međutim, u djece koja su postigla gotovo potpunu kontrolu napadaja (npr. smanjenje učestalosti preko 90%) s niskom pojavom nuspojava, KD se može primjenjivati i nekoliko godina. Važno je naglasiti da ne postoji maksimalno vrijeme trajanja terapijske primjene KD-a.<sup>11</sup>

Postoje neka zdravstvena stanja kod kojih se KD može primjenjivati dulje ili kraće razdoblje. Kod sindroma nedostatka GLUT1, preporučuje se primjena KD-a barem do puberteta, ali može biti korisna i dugoročno, u odrasloj dobi.<sup>19,114</sup> Kod nedostatka piruvat dehidrogenaze također se preporučuje dulja primjena KD-a. Dojenčad i djeca sa sindromom infantilnih epileptičkih spazma mogu zahtijevati kraće trajanje dijetoterapije uz redovito praćenje i procjenu koristi već nakon mjesec dana.<sup>11</sup> U istraživanju koje je proučavalo učinak KKD-a na sindrom infantilnih epileptičkih spazma njih 56% postiglo je potpunu kontrolu unutar dva tjedna od uvođenja. Oni koji su postigli potpunu kontrolu provodili su KD šest mjeseci kada je uspješno ukinuta, bez ponovne pojave epileptičkih spazma. Sva su ova djeca imala normalan EEG zapis unutar dva mjeseca od početka primjene KD-a.<sup>115</sup> U randomiziranom istraživanju tvrdokornih infantilnih epileptičkih spazma rano ukidanje dijetoterapije nakon šest mjeseci u djece koja su postigla potpunu kontrolu imalo je

istu stopu ponovne pojave spazama nakon jedne godine od ukidanja, u usporedbi s djecom koja su KD provodila dvije godine.<sup>116</sup> Osim toga, kraće razdoblje terapijske primjene KD-a pokazalo se uspješnim za liječenje tvrdokornih epileptičkih statusa.<sup>117,118</sup>

Velik postotak (80%) djece koja su postigla potpunu kontrolu epileptičkih napadaja primjenom KD-a zadržat će je i nakon njenog ukidanja. Rizik može biti veći kod onih s epileptiformnim izbijanjima na EEG zapisu, malformacijama mozga i kompleksom tuberozne skleroze.<sup>119</sup> Stoga EEG može biti vrijedan instrument za savjetovanje obitelji o rizicima ponovne pojave napadaja prilikom donošenja odluka o ukidanju dijetoterapije.<sup>11</sup>

Za oboljele kod kojih se KKD pokazala dugoročno korisnom i potrebnom, nakon nekoliko godina može se razumno razmotriti prijelaz na MAD, MKD ili LGIT.<sup>11</sup> Sa sve većom primjenom KD-a kod adolescenata i odraslih, osobito modificiranih vrsta, te povremenom potrebom ili željom za dugotrajnom primjenom dijetoterapije, postoji potreba za odgovarajućom tranzicijom ka zdravstvenoj skrbi za odrasle koja pruža usluge terapijske primjene KD-a.

### Ukidanje KD-a

Trajanje i metoda ukidanja KD-a su individualni te se određuju na temelju odgovora oboljelog.<sup>11</sup>

KD se može naglo ukinuti pretežito i iznimno u hitnim situacijama i idealno u bolničkom okruženju. Međutim, dijetoterapija se češće ukida postupno tijekom nekoliko mjeseci. U slučaju KKD-a ketogeni omjer se može smanjivati za jedan svaki mjesec (npr. s 4:1 na 3:1 pa na 2:1) ili manje za dojenčad, nakon čega slijedi ponovno uvođenje uobičajene hrane i neograničenoga energetskeg unosa dok se ne izgubi nutritivna ketoza.<sup>11</sup> Potreban je oprez pri uvođenju rafiniranih ugljikohidrata nakon što se u potpunosti uspostavi normalna prehrana.<sup>17</sup> Tijekom razdoblja ukidanja preporučuje se kontinuirano obogaćivanje prehrane. Ako se epileptički napadaji pogoršaju, KD se može podesiti, tj. vratiti na prethodni učinkoviti omjer.<sup>11</sup> U novijem istraživanju koje je proučavalo ukidanje KD-a, 14% djece imalo je povećanu učestalost epileptičkih napadaja tijekom razdoblja ukidanja. Nije bilo značajne razlike u incidenciji pogoršanja napadaja tijekom procesa ukidanja na temelju brzine procesa. Ipak, djeca koja su postigla smanjenje učestalosti napadaja za 50 – 99% imala su tri puta veći rizik od pogoršanja napadaja tijekom ukidanja u usporedbi s djecom koja su postigla potpunu kontrolu, osobito ona s većim brojem korištenih AKL-a.<sup>120</sup> Kod ove djece KD bi trebalo ukidati s oprezom. Prema internacionalnim preporukama ukidanje tijekom četiri do šest tjedana izvedivo je i dobro podnošljivo. Ukidanje KD-a tijekom nekoliko dana ili tjedana također je izvedivo kod neke djece

bez očite koristi od primjene dijetoterapije, što je osobito važno kod dojenčadi koja mora brzo prijeći na sljedeću opciju liječenja.<sup>11,17</sup> Kod onih kojima su se napadaji pogoršali s ukidanjem KD-a stopa oporavka kontrole napadaja bila je slična (skoro 90-postotno poboljšanje) između prilagodbe prehrane i AKL-a.<sup>120</sup> Proces ukidanja KD-a može biti tjeskoban trenutak za roditelje/skrbnike kojima je potrebna podrška.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: IP, VB

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: IP, JRN, IK, JB, VB

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: IP, VB

KRITIČKA REVIZIJA: IP, JRN, IK, JB, VB

## LITERATURA

- Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014;348:g254–g254.
- Davis J, Roberts R, Davidson DL, Norman A, Ogston S, Grimshaw JM i sur. Implementation strategies for a Scottish national epilepsy guideline in primary care: results of the Tayside Implementation of Guidelines in Epilepsy Randomized (TIGER) trial. *Epilepsia*. 2004;45(1):28–34.
- Bašić S, Gadže ŽP, Prpić I, Poljaković Z, Malenica M, Juraški RG i sur. Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. *Liječ Vjesn*. 2021;143(11–12):429–50.
- Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011;10:446–56.
- Karlsson L, Wettermark B, Tomson T. Drug treatment in patients with newly diagnosed unprovoked seizures/epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108:902–8.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314–9.
- Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinmar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*. 1998;338:1715–22.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hause WA, Mathern G i sur. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069–77.
- Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:919–26.
- Berg AT. Understanding the delay before epilepsy surgery: who develops intractable focal epilepsy and when? *CNS Spectrum*. 2004;9:136–44.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R i sur. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3:175–92.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G i sur. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:500–6.
- Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009;50:322–5.
- 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.
- 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;135:231–9.
- Schoeler NE, Marston L, Lyons L, Halsall S, Jain R, Titre-Johnson S i sur. Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(12):1113–24. doi:10.1016/S1474-4422(23)00370-8.
- van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leidecker B, Fitzsimmon G, Dority L i sur. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798–809.
- xxx. Appendix C: AAN Classification of Evidence for the Rating of a Therapeutic Study. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4 Headache):1169. doi:10.1212/01.CON.0000470920.20859.fe.
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD001903.
- Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ i sur. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):354–65.
- Jung DE, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics*. 2008;122:e330–e333.
- Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*. 1989;1:145–51.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G i sur. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:1109–17.
- Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol*. 2005;32:81–3.
- Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia*. 2004;45:1163.
- Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol*. 2004;31:198–202.
- Bansal S, Cramp L, Blalock D, Zelleke T, Carpenter J, Kao A. The ketogenic diet: initiation at goal calories versus gradual caloric advancement. *Pediatr Neurol*. 2014;50:26–30.
- Sell E, Liu YMC, Donner E, Curtis R. The medium-chain triglyceride ketogenic diet for the treatment of refractory lesional epilepsy in children. *Epilepsia*. 2005;46:234.
- Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119(3):535–43.

30. Magrath G. Fine tuning. U: Neal E, ur. The dietary treatment of epilepsy – practical implementation of ketogenic therapy. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012, str. 142–48.
31. Martin-McGill KJ, Lambert B, Whiteley VJ, Wood S, Neal EG, Simpson ZR i sur. Ketogenic Dietitians Research Network (KDRN). Understanding the core principles of a 'modified ketogenic diet': a UK and Ireland perspective. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(3):385–90.
32. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47:421–4.
33. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav.* 2007;10:432–6.
34. 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):1279–92.
35. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD i sur. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57:51–8.
36. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology.* 2005;65:1810–2.
37. Grocott OR, Herrington KS, Pfeifer HH, Thiele EA, Thibert RL. Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav.* 2017;68:45–50.
38. Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R i sur. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):944–51.
39. van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH i sur. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(1):48–56.
40. Prpić I, Radić-Nišević J, Obrovac-Glišić M, Margetić J, Kozina M. Primjena modificirane Atkinsove dijete u liječenju epilepsije. [Internet] Dostupno na: [https://epiprehrana.com/wp-content/uploads/2022/03/modificirana\\_atkinsova\\_dijeta.pdf](https://epiprehrana.com/wp-content/uploads/2022/03/modificirana_atkinsova_dijeta.pdf) [Pristupljeno 7. ožujka 2024.].
41. Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MC, Kim HD, Liao J, Megaw K i sur. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. *Epilepsia.* 2015;56(9):1337–42.
42. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(5):718–25.
43. Armeno M, Caballero E, Verini A, Reyes G, Galarza N, Cresta A i sur. Telemedicine- versus outpatient-based initiation and management of ketogenic diet therapy in children with drug-resistant epilepsy during the COVID-19 pandemic. *Seizure.* 2022;98:37–43.
44. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia.* 2005;46:1810–9.
45. Freeman JM, Vining EPG. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:946–9.
46. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy RM i sur. When do seizures improve with the ketogenic diet? *Epilepsia.* 2008;49:329–33.
47. van der Louw EJ, Desadien R, Vehmeijer FO, van der Sijs H, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. *Seizure.* 2015;32:75–7.
48. Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy R, Hartman AL, Kossoff EH. The influence of concurrent anticonvulsants on the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2009;50(8):1999–2001.
49. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, Bergqvist AG, Buchhalter JR, Donner EJ i sur. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia.* 2007;48:77–81.
50. Dahlin MG, Beck OM, Amark PE. Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2006;35:6–10.
51. Coppola G, Verrotti A, D'Aniello A, Arcieri S, Operto FF, Della Corte R i sur. Valproic acid and phenobarbital blood levels during the first month of treatment with the ketogenic diet. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:303–7.
52. Heo G, Kim SH, Chang MJ. Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:758–64.
53. Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. *Epilepsia.* 2005;46:1533–8.
54. Spilioti M, Pavlou E, Gogou M, Katsanika I, Papadopoulou-Alataki E, Grafakou O i sur. Valproate effect on ketosis in children under ketogenic diet. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20:555–9.
55. Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH. Hepatic dysfunction as a complication of combined ketogenic diet and valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2016;54:82–4.
56. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev.* 2006;28:358–65.
57. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43:1072–5.
58. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2002;43:1168–71.
59. Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA i sur. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res.* 2010;90:151–6.
60. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of oral potassium citrate reduces symptomatic kidney stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics.* 2009;124:e300–e304.
61. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Rubenstein JE. Impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Behav.* 2004;5:499–502.
62. Huttenlocher P. Ketoneemia and seizures: Metabolic and anti-convulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res.* 1976;10:536–40.

63. *Lebel D, Morin C, Laberge M, Achim N, Carmant L.* The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci.* 2001;28:322–40.
64. *Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, Chaffe HM, Jeanes YM, Aitkenhead H i sur.* The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(1):16–26.
65. *Papandreou D, Pavlou E, Kalimeri E, Mavromichalis I.* The ketogenic diet in children with epilepsy. *Br J Nutr.* 2006;95(1):5–13.
66. *Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P i sur.* Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res.* 2013;105(1–2):189–94.
67. *Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavasoli A, Badv RS i sur.* The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(1):175–82.
68. *Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG.* The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiat.* 2017;75(4):234–7.
69. *Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, de Koning TJ, Brouwer OF.* Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy: Starting With a Liquid Formulation in an Outpatient Setting. *Child Neurol Open.* 2018;5:2329048X18779497.
70. *Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR.* Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. *Iran J Child Neurol.* 2019;13(4):83–90.
71. *Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP.* Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol.* 2007;22:375–8.
72. *Benn A, Swan CH, Cooke WT, Blair JA, Matty AJ, Smith ME.* Effect of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. *British Med J.* 1971;1:148–50.
73. *Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J.* Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2001;42:1445–51.
74. *De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR Jr i sur.* L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia.* 1998;39(11):1216–25.
75. *De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F, Brambilla I, Camerini A, Cusmai R i sur.* Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. *Front Neurol.* 2023;14:1215618.
76. *Ferraris C, Guglielmetti M, Tamagni E, Trentani C, De Giorgis V, Pasca L i sur.* Use of Remote Monitoring by E-mail for Long-Term Management of the Classic Ketogenic Diet. *Nutrients.* 2020;12(6):1833.
77. *Cross JH, Kwon CS, Asadi-Pooya AA, Balagura G, Gómez-Iglesias P, Guekht A i sur.* Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsia.* 2021;62(10):2322–32.
78. *Semprino M, Fasulo L, Fortini S, Martorell Molina CI, González L, Ramos PA i sur.* Telemedicine, drug-resistant epilepsy, and ketogenic dietary therapies: A patient survey of a pediatric remote-care program during the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107493.
79. *Bara VB, Schoeler N, Carroll JH, Simpson Z, Cameron T; Ketogenic Dietitians Research Network KDRN.* Patient and carer perspectives on the use of video consultations in the management of the ketogenic diet for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023;145:109280.
80. *Selter JH, Turner Z, Doerrer SC, Kossoff EH.* Dietary and medication adjustments to improve seizure control in patients treated with the ketogenic diet. *J Child Neurol.* 2015;30:53–7.
81. *Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA.* Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007;48:66–71.
82. *Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS.* Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1678–84.
83. *Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, Amark P, Dahlin M.* Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2009;50:297–303.
84. *Kessler SK, Gallagher PR, Shellhaas RA, Clancy RR, Bergqvist AG.* Early EEG improvement after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Res.* 2011;94:94–101.
85. *Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD.* Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios—comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia.* 2007;48:801–5.
86. *Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA.* General anesthesia and the ketogenic diet: clinical experience in nine patients. *Epilepsia.* 2002;43(5):525–9.
87. *Brunklaus A, Buttle J.* NHSGGC Guidelines: Ketogenic diet: inpatient and illness protocol. [Internet] Dostupno na: <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neurology/ketogenic-diet-inpatient-and-illness-protocol/> [Pristupljeno 7. ožujka 2024.].
88. *Devlin A, Williams R, Desurkar A, Wood S.* Hospital Guidance for those on Ketogenic Therapy. [Internet] Dostupno na: <https://www.matthewsfriends.org/keto-therapies/keto-management/hospital-guidance-for-those-on-ketogenic-therapy/> [Pristupljeno 7. ožujka 2024.].
89. *Lin A, Turner Z, Doerrer SC, Stanfield A, Kossoff EH.* Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. *Pediatr Neurol.* 2017;68:35–9.
90. *Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD.* Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45:1116–23.
91. *Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H i sur.* Long-term followup of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* 2011;20:640–5.
92. *Güzel O, Yılmaz U, Uysal U, Arslan N.* The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. *Neurol Sci.* 2016;37:465–70.
93. *Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM.* Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA.* 2003;290:912–20.
94. *Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH.* Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol.* 2008;23:758–61.
95. *Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH.* Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:978–81.

96. Liu YM, Lowe H, Zak MM, Kobayashi J, Chan VW, Donner EJ. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? *J Child Neurol.* 2013;28:479–83.
97. Doksöz Ö, Güzel O, Yılmaz Ü, İşgüder R, Çeleğen K, Meşe T i sur. The short-term effect of ketogenic diet on carotid intima-media thickness and elastic properties of the carotid artery and the aorta in epileptic children. *J Child Neurol.* 2015;30:1646–50.
98. Özdemir R, Güzel O, Küçük M, Karadeniz C, Katipoglu N, Yılmaz Ü i sur. The effect of the ketogenic diet on the vascular structure and functions in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2016;56:30–4.
99. Coppola G, Natale F, Torino A, Capasso R, D'Aniello A, Pironti E i sur. The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case-control study. *Seizure.* 2014;23:260–5.
100. Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M, Lundgren J, Hallböök T. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:489–94.
101. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP i sur. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrol.* 2000;15:125–8.
102. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium chain triglyceride diets. *Pediatrics.* 2008;122:e334–e340.
103. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S i sur. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:796–802.
104. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:405–7.
105. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:718–25.
106. Patel A, Pyzik PL, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia.* 2010;51(7):1277–82.
107. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2003;44:618–20.
108. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2008;39:429–31.
109. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology.* 2000;54:2328–30.
110. Sharma S, Gulati S. The ketogenic diet and the QT interval. *J Clin Neurosci.* 2012;18:181–2.
111. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 1998;39:744–8.
112. De Amicis R, Leone A, Pellizzari M, Foppiani A, Battezzati A, Lessa C i sur. Long-term follow-up of nutritional status in children with GLUT1 Deficiency Syndrome treated with classic ketogenic diet: a 5-year prospective study. *Front Nutr.* 2023;10:1148960.
113. Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AG. Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2014;55:579–83.
114. Veggiotti P, De Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16:291.
115. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia.* 2010;51:1403–7.
116. Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ i sur. Comparison of short-versus longterm ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia.* 2011;52:781–7.
117. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia.* 2011;52:e185–e189.
118. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH i sur. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology.* 2014;82:665–70.
119. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia.* 2007;48:187–90.
120. Worden LT, Turner Z, Pyzik PL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? *Epilepsy Res.* 2011;95:232–6.

