

Кетогенные диеты.
Принципы безопасности и
эффективности.

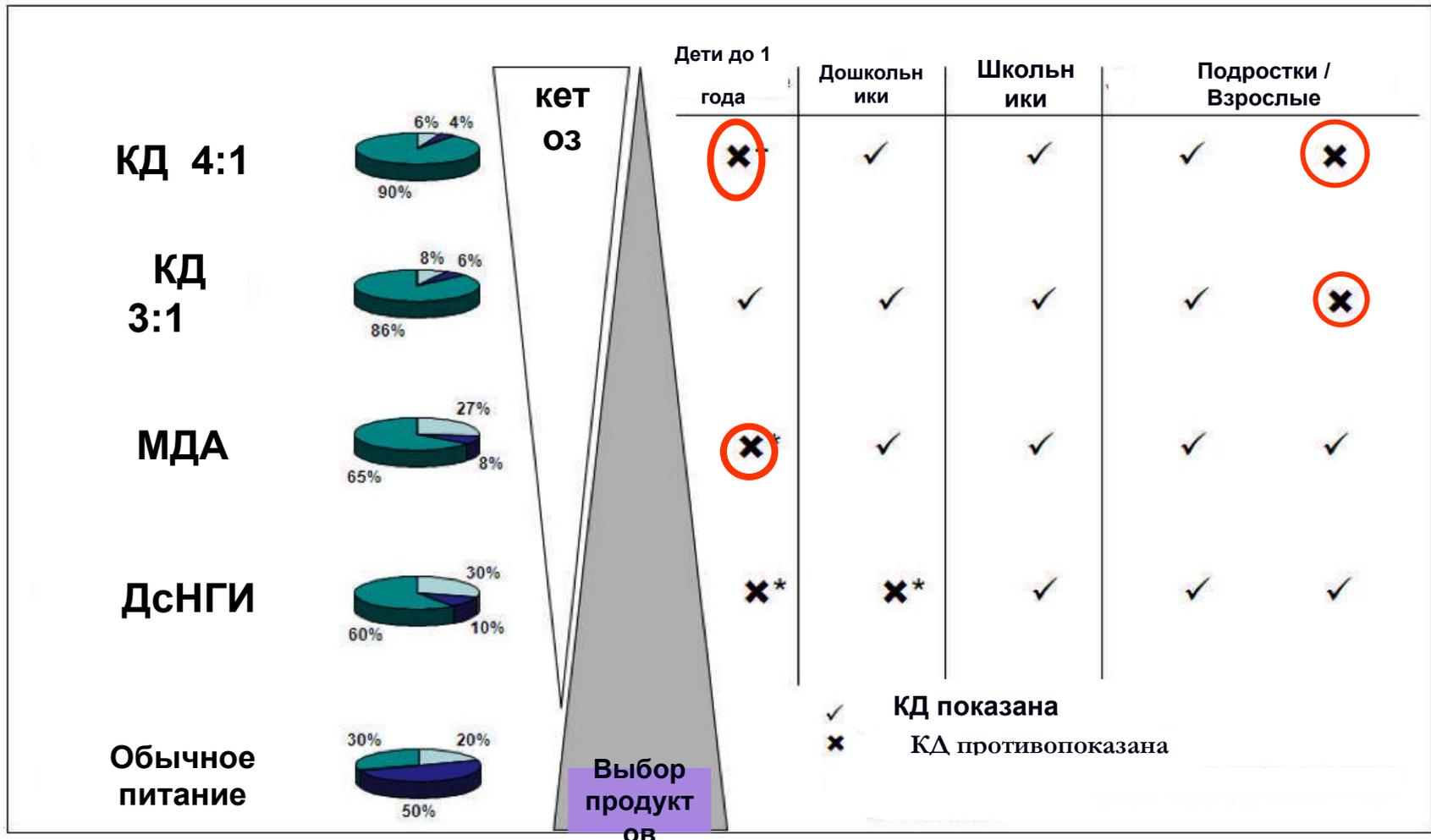
А. Орлова, к.мед.н., детский невролог

Что представляют собой кетодиеты?

- Кетогенные диеты (**КД**) — рационы питания, характеризующиеся высоким содержанием жиров и относительно низким содержанием углеводов, предназначенные для лечения детей и взрослых, страдающих эпилепсией, аутизмом, СДВ, ДЦП, онкологическими и другими заболеваниями.
- **КД** способствуют повышенной выработке кетоновых тел - соединений, образующихся в организме в процессе метаболизма жиров.
- Повышенный уровень кетоновых тел (**кетоз**) является целью **КД**. Кетоз способствует снижению эпилептической активности, а так же обладает нейропротективным и нейропролиферативным действиями, механизмы которых активно изучаются.
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2367001/>)

Виды кетогенных диет:

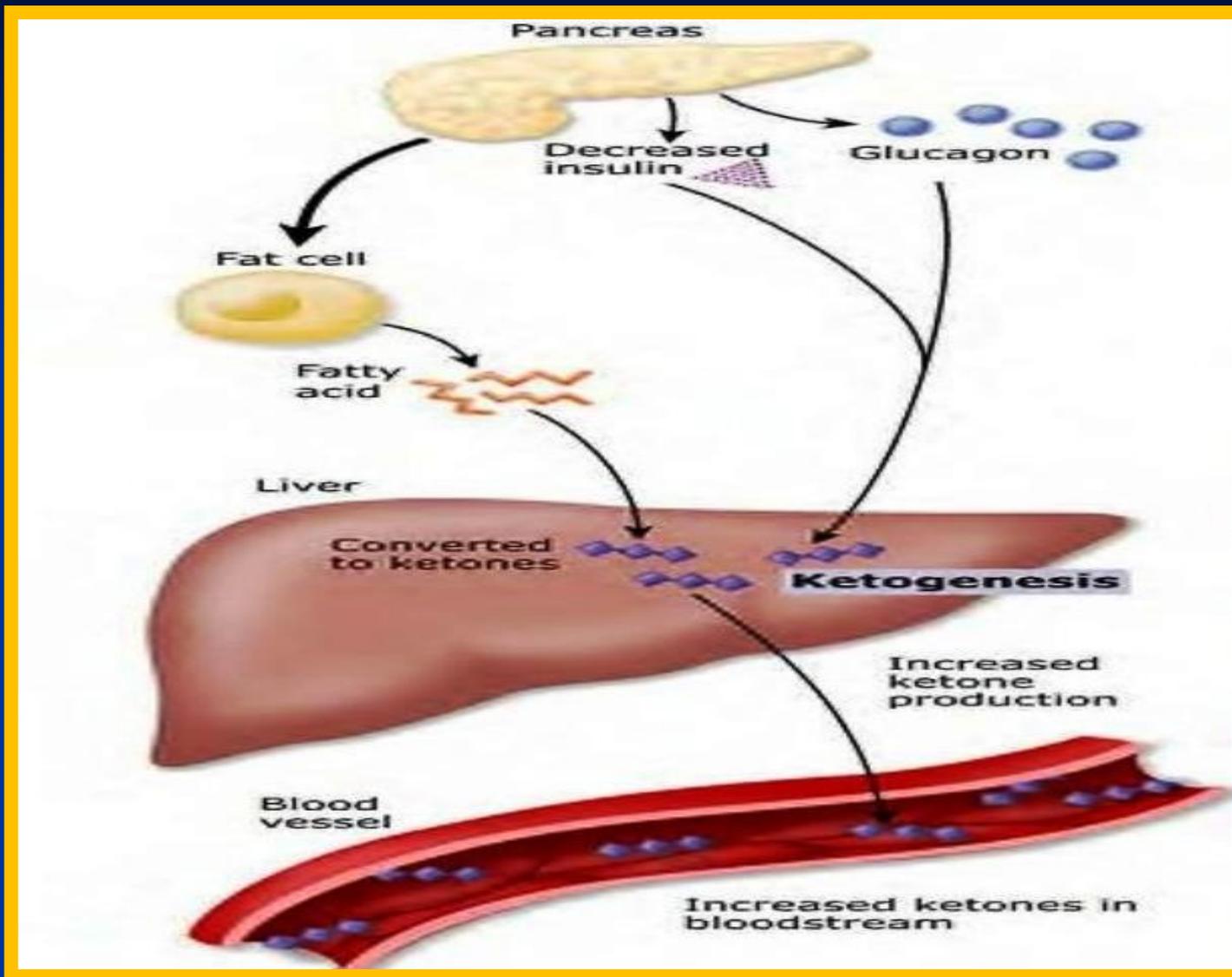
(S1-Leitline 022/021: Ketogene Diäten, 04/2014)



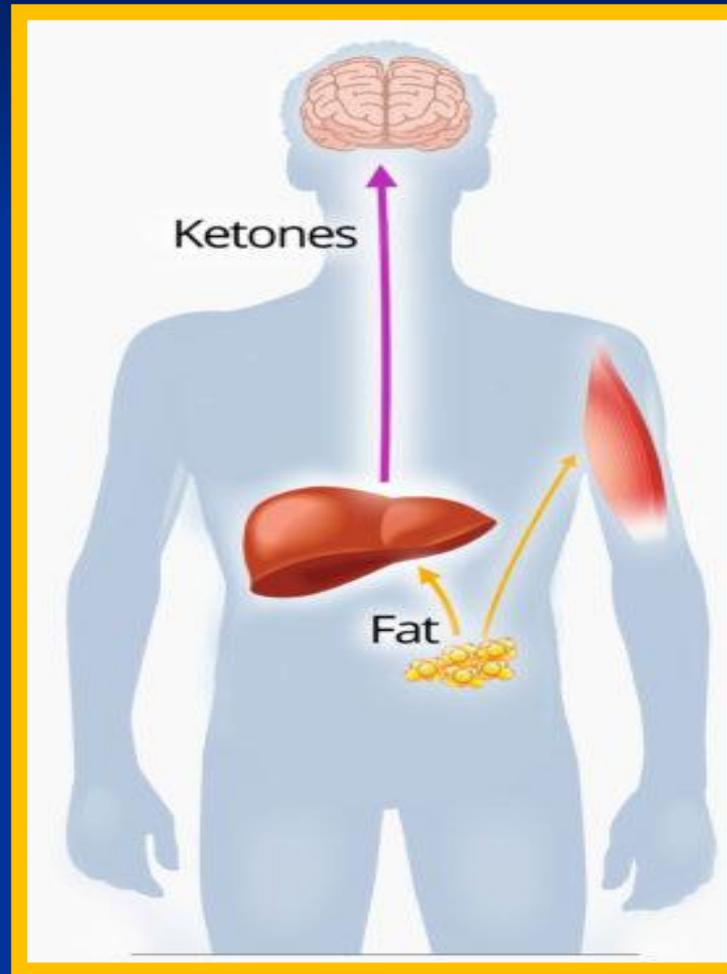
Кетоновые тела:

- ▶ **3 ketone bodies:**
 - acetoacetate (AcAc)
 - beta-hydroxybutyrate (BHB)
 - acetone.
- ▶ AcAc & BHB are produced from condensation of acetyl-CoA (incomplete breakdown of FFA) in the liver
- ▶ 1/3 of AcAc is converted to acetone, which is excreted in the breath and urine.

Механизм кетоза:



Кетон-основой поставщик энергии в головной мозг и мышцы.



Ketonen helfen bei:

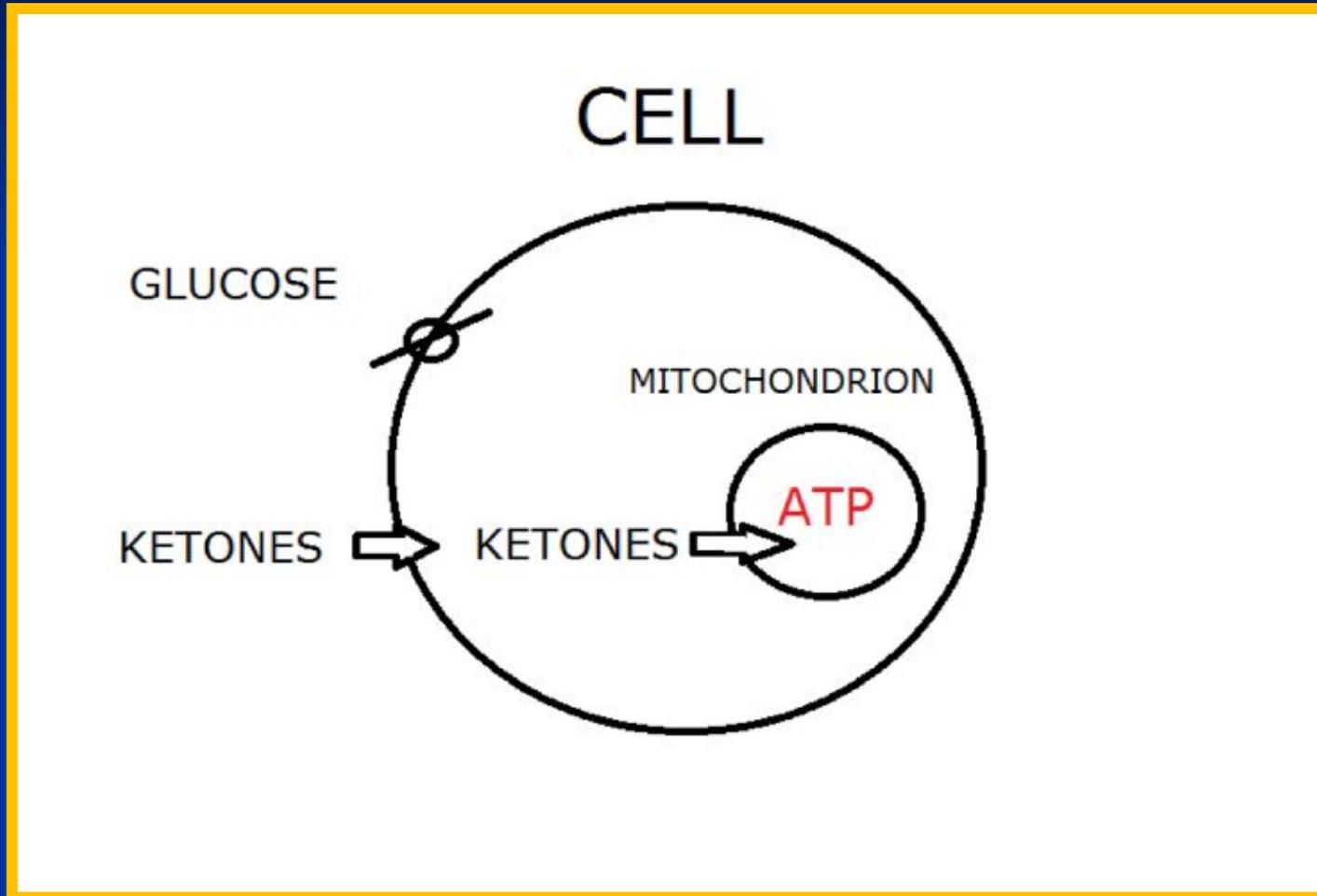
- Akne
- Migräne
- Autismus
- Parkinson
- Depression
- Narkolepsie
- Hirntumoren
- Typ II Diabetes
- Schlafstörungen
- RETT Syndrom
- polycystische Ovarien
- alternierende Hemiplegie
- Amyotrophe Lateralsklerose
- Glykogenose Typ V (McArdle)
- Hypercholesterinämie-Syndrom
- infantiler Phosphofruktokinase-Mangel

В чем преимущества КД?

- При эпилепсии – высокая вероятность контроля приступов, шанс снижения дозы/отмены ПЭП.
- При редких митохондриальных заболеваниях, таких как нарушение транспорта глюкозы в мозг через кровь, обусловленное мутацией доминантного гена транспортера глюкозы 1 (ГЛУТ-1) и дефицит пируватдегидрогеназы, **КД** являются терапией первого выбора.
- При аутизме, ДЦП, амиотрофическом боковом склерозе (ALS), болезни Паркинсона и Альцгеймера, онкологических заболеваниях, СД II и др., с помощью **КД** возможно добиться замедления развития заболевания и значительно повысить уровень жизни пациентов. (*Behav Pharmacol. 2006 Sep; 17(5-6): 431–439. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. Maciej Gasior*
Behav Pharmacol. 2006 Sep; 17(5-6): 431–439. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. Maciej Gasior, Michael A. Rogawski
Behav Pharmacol. 2006 Sep; 17(5-6): 431–439. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. Maciej Gasior, Michael A. Rogawski, Adam L. Hartman, John M. Freeman. Pediatric Epilepsy Center, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, USA)

Заместительная функция кетонов

при нарушении транспорта глюкозы (ГЛУТ1-дефект)



Каковы риски и прогнозы при КД?

- Классическая **КД** не предназначена для самостоятельного использования. Это серьезный вид лечения, требующий тщательного медицинского наблюдения и регулярного контроля.
- **МАД** адаптирована под амбулаторное введение.
- Абсолютных методов прогнозирования реакции пациента на **КД** не существует. Рекомендуется соблюдать КД в течении **3-6** месяцев, прежде чем принимать решение о ее эффективности. (*Freeman et al.,2006*).
- Необходим контроль содержания углеводов, находящихся в медикаментах, зубной пасте и др. продуктах.

Где прячутся углеводы?

Carbohydrate ingredients

Corn syrup solids

Cornstarch

Dextrin

Dextrose

Disaccharide

Fructose

Glucose

Glycerin

High-fructose corn syrup

Invert syrup

Lactose

Levulose

Maltodextrin

Maltose

Mannitol

Molasses

Monosaccharide

Polydextrose

Polysaccharide

Propylene glycol

Sorghum

Sorbitol

Starch

Sucrose

Sugarcane

Syrup

Xyloitol

Xylose



Насколько эффективна классическая КД?

- У **78%** пациентов с диагнозом эпилепсия зафиксирована выраженная положительная динамика клинической картины примерно через **1 год** от начала диетотерапии.
- У **54%** пациентов количество приступов сокращается более чем на **50%**.
- У **24%** пациентов приступы прекращаются.

- Противозэпилептический эффект диеты сохраняется и после ее завершения (стойкая ремиссия у **80%** пациентов).

(Epilepsia. Epilepsia. 2006 Feb;47(2):425-30. Marsh EB, Epilepsia. 2006 Feb;47(2):425-30. Marsh EB, Freeman JM, Epilepsia. 2006 Feb;47(2):425-30. Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Epilepsia. 2006 Feb;47(2):425-30. Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Vining EP, Epilepsia. 2006 Feb;47(2):425-30. Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Vining EP, Rubenstein JE, Epilepsia. 2006 Feb;47(2):425-30. Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Vining EP, Rubenstein JE, Pyzik PL, Epilepsia. 2006 Feb;47(2):425-30. Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Vining EP, Rubenstein JE, Pyzik PL, Hemingway C. Pediatric Epilepsy Center, Departments of Neurology and Pediatrics, the Johns Hopkins Medical Institutions, Johns Hopkins Hospital, 600 North Wolfe Street, Baltimore MS 21287-1000 U.S.A.)

Данные Кокрейновского Сотрудничества

(международной некоммерческой организации, изучающей эффективность медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований)



- The 7 studies recruited 427 children and adolescents.
- Reported rates of *seizure freedom* reached as high as 55% and *seizure reduction* reached as high as 85% in a 4 : 1 *KD* group after 3 months.
- One trial found *no significant* difference between the *fasting*-onset and *gradual*-onset *KD* for rates of seizure freedom and reported a *greater rate of seizure reduction in the gradual-onset KD group*.
- Studies assessing the efficacy of the *MAD* reported *seizure freedom* rates of up to 10% and *seizure reduction* rates of up to 60%.

(*Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Kirsty Martin, Cerian F Jackson, Robert G Levy, Paul N Cooper. Editorial Group: Cochrane Epilepsy Group. Published online: 9 FEB 2016. Assessed as up-to-date: 30 MAR 2015*)

Кетодиета при аутизме и РАС.

- Растущее число исследований свидетельствует о метаболических и диетических причинах возникновения аутизма.
- На сегодняшний день имеются данные 2 исследований, в которых кетодиета была успешно опробована на группе аутичных детей без симптомов эпилепсии.
- 70% пациентов уже находились на **БКБГ** диете, которая, как и кетогенная, является низкоуглеводной. Однако, лишь **кетодиета** способствует улучшению митохондриальных (энергетических) функций мозга.
- По истечении 6 месяцев наблюдений у **56%** пациентов (в первом из проводимых исследований) и у **60%** пациентов (второе исследование) были отмечены стабильные (средние и значительные) улучшения поведения, речевого развития, когнитивных функций. Достигнутый прогресс удерживался после окончания диеты.
- В настоящее время в университете Hawai (США) ведется крупное исследование, с участием 150 пациентов в возрасте от 2 до 21 года. Результаты будут представлены в 2018 году. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477904>)



Кетодиета при ДЦП.

- Детский церебральный паралич — стойкое, не прогрессирующее поражение центральной нервной системы, произошедшее в пре и перинатальном периодах онтогенеза. ДЦП проявляется в двигательных нарушениях, связанных с влиянием патологических рефлексов, определяющих мышечный тонус в покое и при движении, а также вызывает патологическую атрофию или гипертрофию мышечной ткани. Часто сопровождается изменениями психики и речи, эпилептическими приступами.
- Благодаря кетодиете более чем у половины пациентов с диагнозом ДЦП отмечается редукция спастичности, улучшение когнитивных функций, прогресс моторных навыков.



Кетодиета при СДВ(ГР).



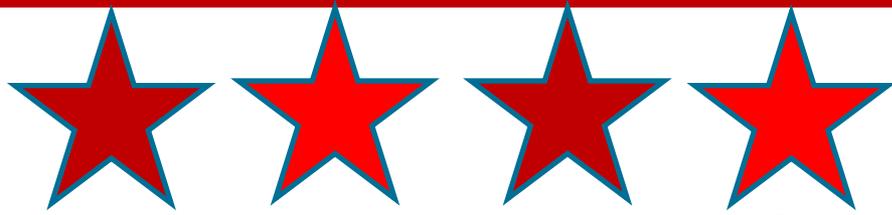
- В 2009 года, в Бельгии и Голландии было проведено двойное слепое рандомизированное исследование с участием **100** детей в возрасте от 4 до 8 лет с диагнозом ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder).
- **50** детей находились на **КД** диете в течении 5 недель.
- **50** детей (контрольная группа) находились на здоровом питании.
- При сравнении результатов в группе, находящейся на **КД** (n=50) редукция признаков СДВ зафиксирована у 23 детей (**46%**) за 4 недели.
- В контрольной группе (n=50) – у 7 (**14%**).

Кетогенные диеты. Базовые знания:

- Соотношение питательных веществ: **4** или **3.5** части жиров к **1** части белков и углеводов вместе взятых.
- Дети до 3 лет и подростки обычно начинают с соотношения **3:1**.
- **NB!** Некоторым пациентам подходит соотношение в пределах от **1,5:1** до **5:1**, это определяется при введении диеты.
- Контроль классической **КД** происходит раз в 3 месяца, у детей первого года жизни - чаще.
- При **МАД** ограничиваются только углеводы (в среднем до 20 гр в сутки)
- Обязателен прием мультивитаминных комплексов.
- Прием ПЭП обычно продолжается в течение первых месяцев **КД**, если пациент позитивно реагирует на диету, то дозы препаратов сокращаются либо отменяются.
(<https://www.charlifoundation.org/explore-ketogenic-diet/explore-2/classic-ketogenic>)

К чему надо быть готовым:

- В **КД** нет острой необходимости, если пациенту подобраны **1-2** ПЭП, которые сдерживают приступы и не имеют серьезных побочных эффектов.
- Если же прием **ДВУХ** ПЭП не дает положительного результата и/или наблюдаются сильные побочные эффекты, то **КД** является терапией **выбора**.
(Levy et al., 2012 S1- Leitline 022/021: Ketogene Diäten, 04/2014, <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1586/ern.10.35%F0%9F%91%8D>)
- Важным аспектом является участие семьи пациента. Измерение порций, наблюдение за побочными эффектами, контроль уровня кетонов - все это требует времени и внимания. Пациент страшшего возраста должен быть способен на самоконтроль, так как даже случайное употребление «лишних» углеводов, может нарушить действие **КД** и спровоцировать приступ.



According to the 2009 International Ketogenic Diet Group Consensus Statement, the KD should be strongly considered after no more than two anticonvulsants have been tried, not the five to ten that, sadly, are often tried before the child is referred to a KD center [3].

Противопоказания:



- *Нарушения оксидации жирных кислот*
- *Нарушения структуры и денатурации кетонов*
- *Дефекты глюконеогенеза (GSD I)*
- *Гиперинсулинизм*
- ***NB!*** *Языковой/коммуникационный барьер*

Побочные действия КД:

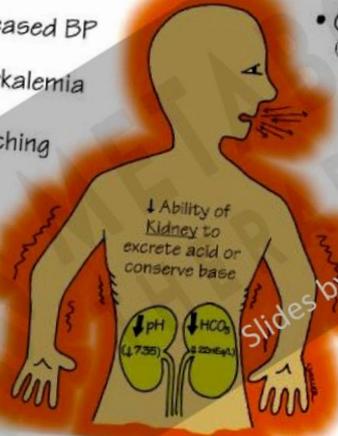
- *слабость, тошнота, рвота, запоры*
- *риск камнеобразования в почках*
- *синдром удлиненного интервала QT*
- ***NB!*** *риск ацидоза*
- ***NB!*** *риск алколоза*
- ***NB!*** *риск гипогликемии (при МАД)*
- ***NB!*** *риск гиперпротеинемии (при МАД)*



Кетоацидоз. Must know:

Metabolic Acidosis - symptoms

- Headache
 - Decreased BP
 - Hyperkalemia
 - Muscle Twitching
 - Warm, Flushed Skin (Vasodilation)
 - Nausea, Vomiting, Diarrhea
 - Changes in LOC (Confusion, Lethargy)
 - Kussmaul Respirations (Compensatory Hyperventilation)
- Also causes:
1. decreased O₂
2. osteopenia



Buffers to neutralize acidosis



Potassium Bicarbonate
Phosphorus

Как сделать регидрационный раствор в домашних условиях?

Смешать:



4 столовые ложки сахара



1 чайная ложка соли



1 чайная ложка соды



1 литр воды



Профилактика и терапия возможных побочных эффектов КД:

Мультивитаминовые комплексы



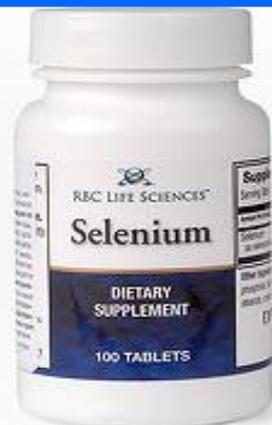
Цитрат калия



Льняное масло



Селен



Значение карнитина при кетодиете:

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ L-КАРНИТИНА В ОРГАНИЗМЕ

1. Энергетическая – липидный шунт синтеза АТФ: транспорт карнитином длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии (80% энергетических потребностей сердца, до 50% энергетических потребностей скелетных мышц)
2. Модуляция внутриклеточного гомеостаза кофермента А
3. Дезинтоксикационная
4. Участие в процессе гликолиза
5. Участие в процессе обмена кетоновых тел и холина

Оказывает анаболическое, антигипоксическое и антиреодное действие, активирует жировой обмен, стимулирует регенерацию, повышает аппетит.

- **Повышение секреции и ферментативной активности желудочного и кишечного соков, усиление аппетита, улучшение усвоения пищи, стимуляция трофотропных процессов.**
- **Противовоспалительное и иммуномоделирующее действие.**
- **Антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность. Угнетение образования кетокислот и анаэробного гликолиза. Уменьшение лактатацидоза.**





ПРЕКРАЩЕНИЕ КЕТОДИЕТЫ:

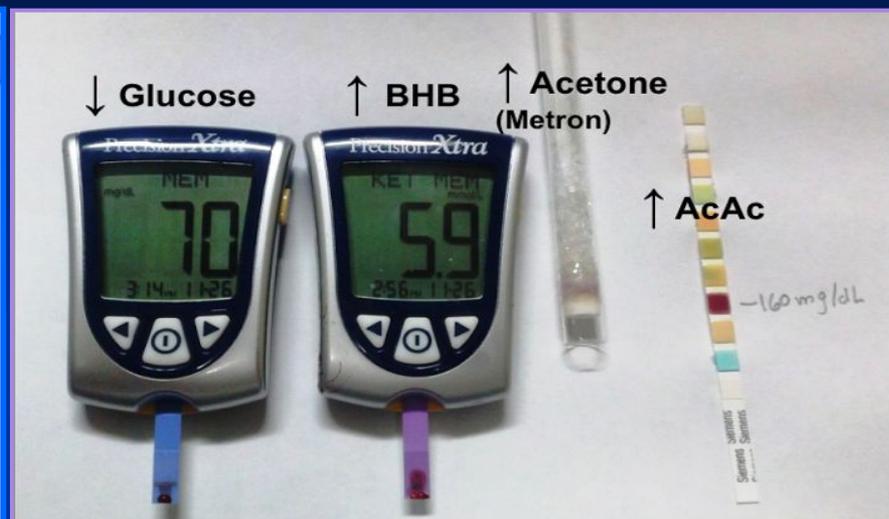
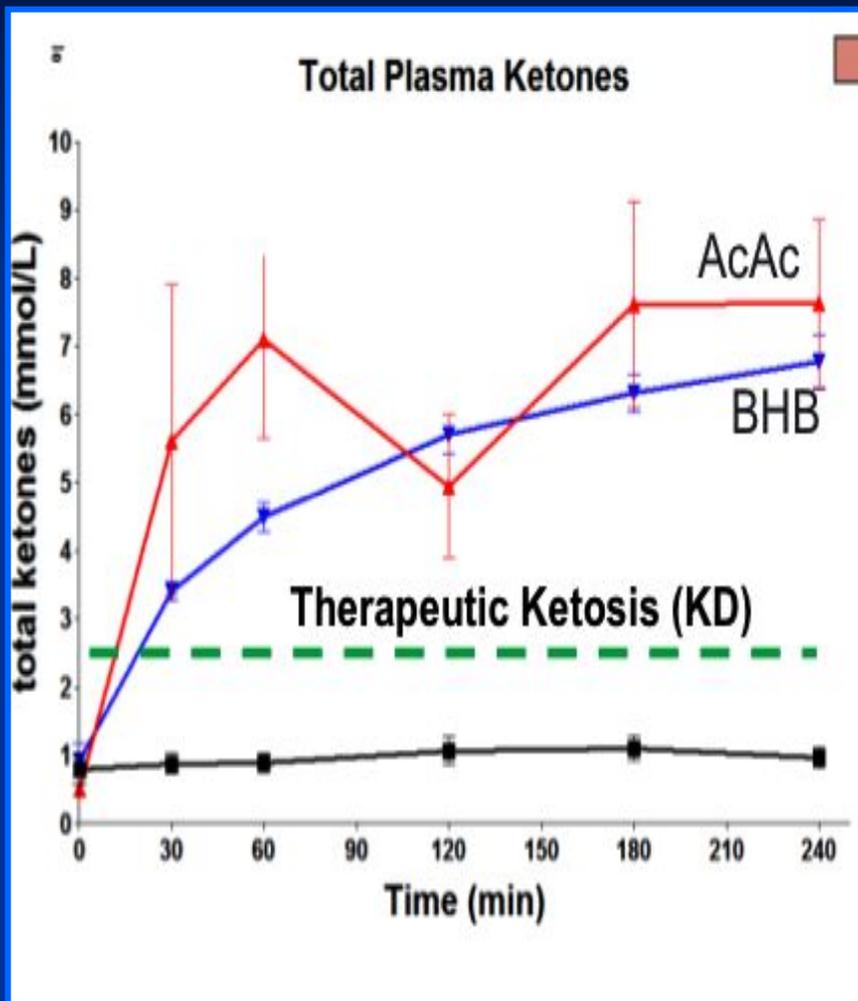
- **КД** является долгосрочной, однако, чаще всего, нет необходимости использовать ее пожизненно.
- Большинство пациентов, положительно реагирующих на **КД**, продолжают придерживаться ее в течение двух-трех лет, при необходимости — дольше.
(<http://www.hopkinschildrens.org/high-fat-ketogenic-diet-to-control-seizures-is>
<http://www.hopkinschildrens.org/high-fat-ketogenic-diet-to-control-seizures-is>
<http://www.hopkinschildrens.org/high-fat-ketogenic-diet-to-control-seizures-is> safe-over-long-term.aspx)
- При прекращении **КД** соотношение постепенно снижается на **0.5-1** в месяц/неделю в зависимости от клинической

Диагностический «Must Have»

на всех этапах КД (S1- Leitline 022/021: Ketogene Diäten, 04/2014) :

| Анализ/Обследование | До КД | Введение КД | Перед выпиской | Контроль |
|-------------------------|-------|-----------------------|-------------------|---------------------|
| СК, кетон крови, КЩС | X | X (мин. 2 р/сутки) | X | X |
| Электролиты | X | | X | X |
| ОАК, СРБ | X | | | X |
| Печеноч., почеч. пробы | X | | X | X |
| Амилаза | X | | | X |
| Липидный профиль | X | | | X |
| Уровень ПЭП в крови | X | | | X |
| Карнитиновый профиль | X | | | X |
| ОАМ | X | | X | X |
| Кетон мочи | X | X | X | X |
| Са, креатинин мочи | X | | | X |
| ЭЭ | X | | X | X |
| Г | X | | | (1x на фоне КД) |
| ЭКГ | X | | X | X |
| УЗИ О.Б.П | X | | | X |

Допустимые показатели глюкозы крови (40-100 мг/дл), кетонов крови (2-6 ммоль/л) и кетонов мочи (80-160 мг/дл) при КД :



«Анализ газов крови и pH оказывает наиболее непосредственное и важное
воздействие на лечение больного,
чем любое другое лабораторное исследование.»

NCCLS Document C27-A, Approved Guideline, April 1993

| Lab | Value | | |
|-------------------------------|------------------|----------------|-------------|
| H ⁺ | 36-44 nmol/L | | |
| pH | 7.36-7.44 | | |
| PaCO ₂ | 36-44 mmHg | | |
| BE | -2 to +2 mmol/L | | |
| TCO ₂ | 23-27 mmol/L | | |
| HCO ₃ ⁻ | 22-26 mmol/L | | |
| SBC | 22-26 mmol/L | | |
| SaO ₂ | 95-100 % | | |
| PaO ₂ | 80-100 mmHg | | |
| blood | | | |
| | pH | | |
| | pCO ₂ | | |
| | pO ₂ | | |
| Cap. | 7.37-7.45 | 32.0-48.0 mmHg | 60-80 mmHg |
| Art. | 7.35-7.45 | 35.0-45.0 mmHg | 83-108 mmHg |
| Ven. | 7.32-7.42 | 42.0-55.0 mmHg | 37-42 mmHg |

| Gas Ergebnis | | |
|--|-------|--------|
| pH | 7,264 | |
| pCO ₂ | 24,2 | mmHg |
| pO ₂ | 72,9 | mmHg |
| cHCO ₃ ⁻ (P)c | 10,6 | mmol/L |
| cBase(Ecf)c | -15,1 | mmol/L |
| cHCO ₃ ⁻ (P.st)c | 13,3 | mmol/L |
| Oxymetrie Ergebnis | | |
| ctHb | 12,6 | g/dL |
| sO ₂ | 94,1 | % |
| FCOHb | 0,9 | % |
| FHHb | 5,8 | % |
| FMetHb | 0,9 | % |
| FHbF | 0 | % |
| Elektrolyt Ergebnis | | |
| cK ⁺ | 4,5 | mmol/L |
| cNa ⁺ | 136 | mmol/L |
| cCa ²⁺ | 1,33 | mmol/L |
| cCl ⁻ | 107 | mmol/L |
| Metabolit Ergebnis | | |
| cGlu | 48 | mg/dL |
| cLac | 1,5 | mmol/L |
| ctBil | 0,4 | mg/dL |

Uetun
5,8
+ 25g
Banane

При кетодиете используются
привычные продукты питания в любой стране, любой семье!
(Специальное питание может быть рекомендовано, как вспомогательный ресурс)



KetoCal 3:1: A nutritionally complete infant powder formulated to provide the 3:1 ketogenic ratio from birth.

KetoCal 4:1: A nutritionally complete powder formulated to provide the 4:1 ketogenic ratio from the age of 1.

Кетоеда – это разнообразно и вкусно!!!





Willkommen in der Filderklinik!



Доктор медицины Рене Маделейн





Введение кетодиеты в Фильдерклиник:

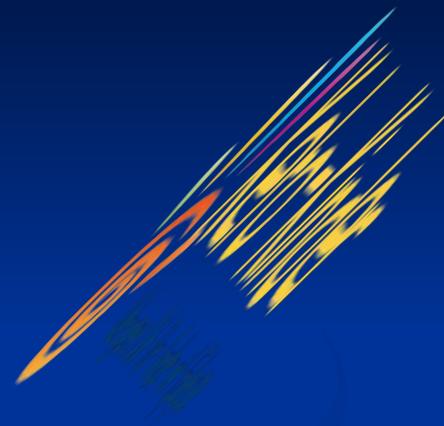
- **1-й** день (понедельник): госпитализация. Голодания не требуется («*A fasting period is not necessary to start the diet according to recent studies*», Kim et al., 2004; Wirrell EC, et al. *J Child Neurol.* 2002), жидкость не ограничивается. Анамнез, осмотр, ЭЭГ (при необходимости, суточная), ЭКГ, УЗИ О.Б.П.. Предварительный индивидуальный расчет кетосоотношения.
- **2-й** день: лабораторные анализы натощак. Завтрак обычный. Обучение на кетокухне с диетологом. С обеда – кетоеда. Вечером измерение кетона крови (КК) и КЩС (Van Delft et al., 2010).
- **3-й и 4-й** день: обход зав. отделением, визит физиотерапевта, дефектолога, занятия на кетокухне. Минимум 2 раза в сутки измерение КК и КЩС. При явлениях ацидоза, алколоза, гипогликемии – корректировка соотношения.
- **5-й, 6-й, 7-й, 8-й и 9-й** день: : самостоятельная работа родителей на кетокухне. Минимум 2 раза в сутки измерение уровня КК и КЩС. Обучение самостоятельному контролю кетонов крови, контрольное взвешивание. Физиотерапия, занятия с дефектологом.
- **10-й** день: выписка. Измерение уровня КК и КЩС. Контроль в клинике через 3 месяца.

Добро пожаловать в Фильдерклиник!



50 пациентов
из СНГ за 2014-2016

Возраст (ср.) 3 года
Медикаментов (ср.) 7
Приступов (ср.) 10 в неделю
Продолжительность
диеты (ср.) 1 год



- Прекратили диету
8 детей (16%)

- Ухудшение на фоне/
после диеты
у 2 детей (4%)

- Приступы отсутствуют
у 13 детей (27%)

- Сокращение кол-ва
приступов на более, чем
50% у 21 детей (42%)

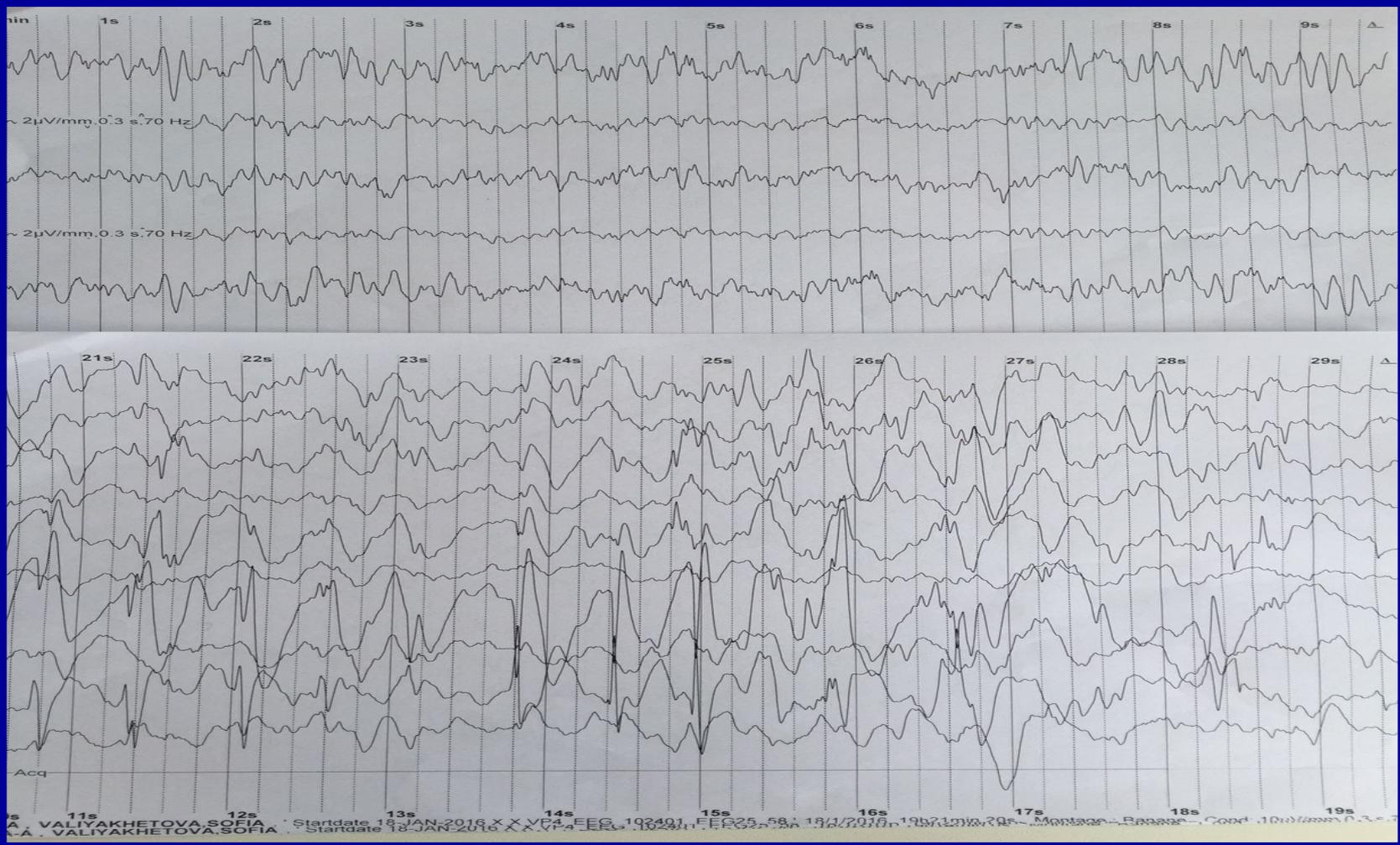
- Нет значительного сокращения
кол-ва приступов у 6 детей (12%)

- Отмена ПЭП
у 15 детей (30%),

- 1 ПЭП получают
17 детей (34%),

- Улучшение ЭЭГ
у 19 детей (38%)

ЭЭГ пациентки 4 лет, после и до отмены
ПЭП, находящейся на КД.



ЭЭГ пациента 8 лет, после и до коррекции ПЭ терапии, находящегося на КД.



ЭЭГ пациентки 5 лет после и до отмены
4 ПЭП, находящейся на КД.



ЭЭГ пациента 3 лет, после и до коррекции
ПЭ терапии, находящегося на КД.



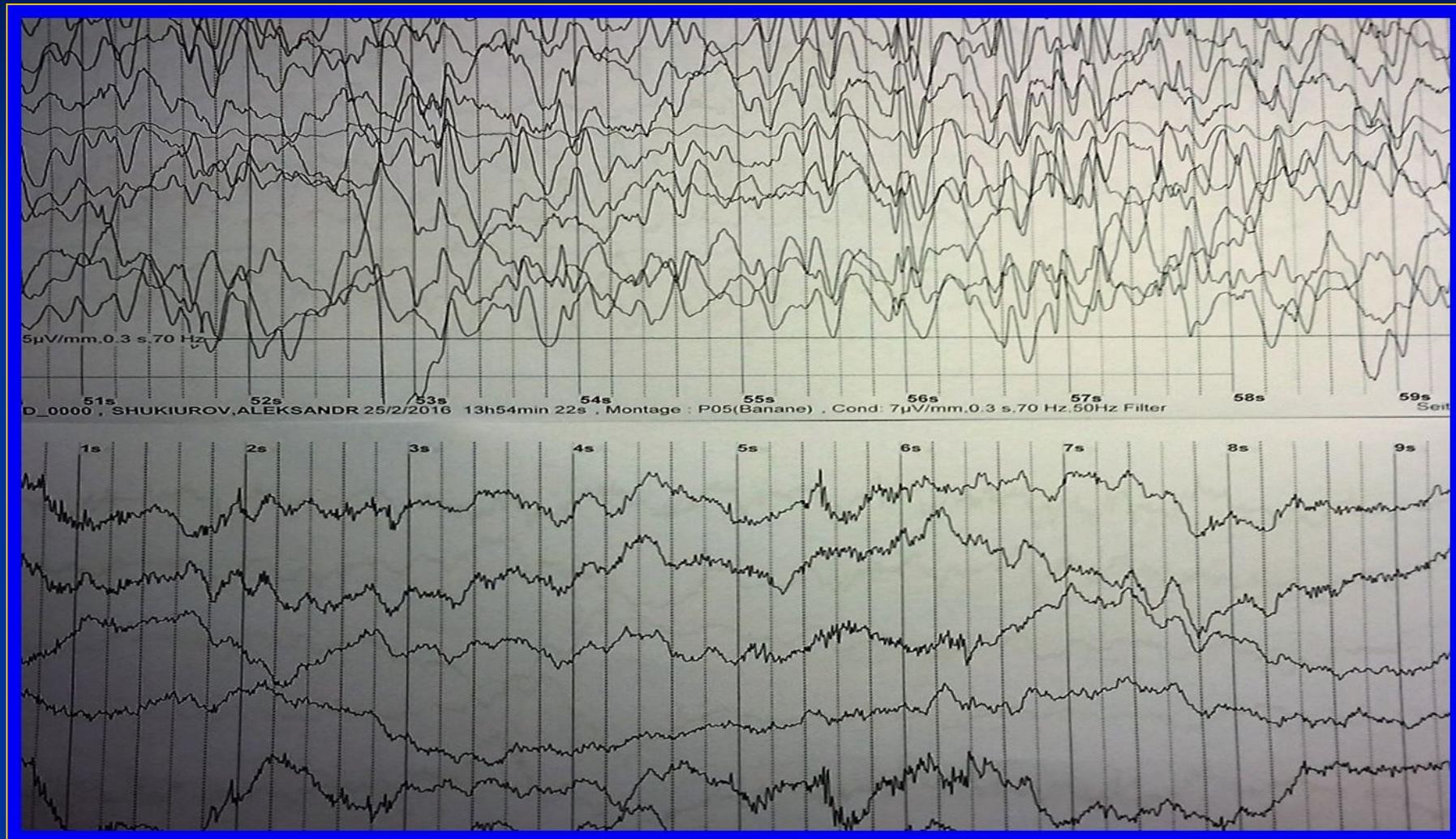
ЭЭГ пациента 2 лет,
до и через неделю после введения КД.



ЭЭГ пациента 1,5 лет, до и после коррекции
ПЭ терапии, находящегося на КД 1 неделю.



ЭЭГ пациента 3.5 лет, до и после коррекции
ПЭ терапии, находящегося на КД 4 месяца.



Наша цель!

Prüfung für Stängung und ...

Von 6

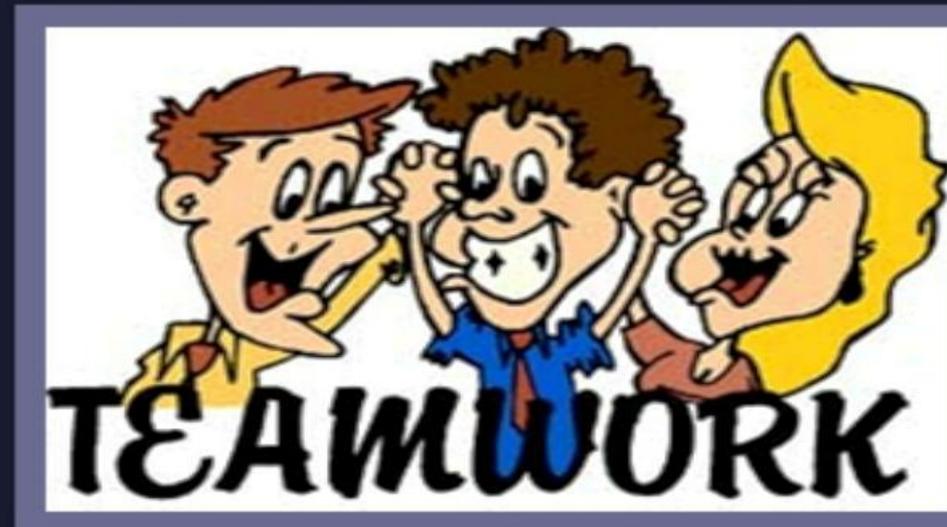
| Jhrzeit: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|-----------------|----------------------|---|---|---|---|---|---|------|---|---|----|----|----|------|----|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Datum: 22.12 | | | | | | | | S | | | | | | (ST) | | | | | | | | | | | |
| 23.12 | | | | | | | S | (ST) | | S | | | | | S | (ST) | | | | | | | | | |
| 24.12 | САМЫЕ ЛУЧШИЕ ДЕАБ!!! | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

КетоКРУТ :

Казахстан - Россия - Украина - Германия

Наш успех – работа в команде!

- Неврологи
- Врачи-консультанты
- Медсестры
- Диетологи
- Физиотерапевты
- Дефектологи
- Родители и пациенты



СПАСИБО ЗА ВНИМАННЯ!