[Epilepsy & Behavior 68 (2017) 45–50](http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.018)

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com/science/journal/15255050)

Epilepsy & Behavior

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yebeh](http://www.elsevier.com/locate/yebeh)

Dieta z niskim indeksem glikemicznym w kontroli napadów padaczkowych w zespole Angelmana: zestawienie przypadków z Center for Dietary Therapy of Epilepsy w Szpitalu Massachusetts General

Olivia R. Grocott, Katherine S. Herrington, Heidi H. Pfeifer, Elizabeth A. Thiele, Ronald L. Thibert [⁎](#_bookmark0)

*Angelman Syndrome Clinic and Center for Dietary Therapy of Epilepsy, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, United States*

*`*

# Informacje o artykule

*Article history:*

Received 22 November 2016

Revised 15 December 2016

Accepted 17 December 2016

Available online 19 January 2017

*Keywords:* Angelman syndrome Seizures

Epilepsy

Low glycemic index treatment LGIT

# Tłumaczenie: Hanna Dianowa b s t r a k t

Dieta z niskim indeksem glikemicznym (LGIT), podejście dietetyczne skupiające się na indeksie glikemicznym i zmniejszonej podaży węglowodanów, okazuje się skuteczna w zmniejszaniu częstości napadów wśród ogólnej populacji osób chorych na padaczkę. Padaczka jest częstą przypadłością w zespole Angelmana, a napady są często oporne na wiele leków, zwłaszcza w przypadkach delecji matczynej. Leczenie dietą stało się coraz częściej wykorzystywaną opcją w leczeniu padaczki, nierzadko w kombinacji z lekami przeciwpadaczkowymi, ze względu na jej skuteczność i korzystny profil efektów ubocznych. Poniższe badanie ma na celu oszacowanie skuteczności diety z niskim indeksem glikemicznym (LGIT) w osiągnięciu kontroli napadów padaczki w zespole Angelmana. Na podstawie retrospektywnej analizy danych medycznych 23 pacjentów, którzy wykorzystywali dietę z niskim indeksem glikemicznym (LGIT) w Klinice oraz Centrum Dietetycznej Terapii Epilepsji (Clinic and Center for Dietary Therapy of Epilepsy) w szpitalu Massachusetts General Hospital, odkryliśmy, że wysoki poziom kontroli napadów oraz korzystny profil efektów ubocznych czynią dietę z niskim indeksem glikemicznym (LGIT) realną opcją leczenia napadów w zespole Angelmana. Większość badanych w naszej kohorcie doświadczyło redukcji napadów na jakimś poziomie po rozpoczęciu diety, 5 (22%) utrzymało całkowitą eliminację napadów, 10 (43%) utrzymało eliminację napadów za wyjątkiem okoliczności infekcji lub stanów padaczkowych niedrgawkowych, 7 (30%) doświadczyło zmniejszenia częstości występowania napadów, a tylko w przypadku 1 osoby (4%) zabrakło informacji pozwalających na określenie kontroli napadów po wejściu na dietę. Monoterapia dietą o niskim indeksie glikemicznym (LGIT) była skuteczna w przypadku niektórych badanych w przyjętej kohorcie, lecz większość badanych wciąż równolegle stosowała terapię lekami przeciwpadaczkowymi. Niektórym badanym udało się utrzymać ten sam poziom kontroli nad napadami przy użyciu łagodniejszej wersji diety o niskim indeksie glikemicznym (LGIT), która zawiera większe ilości węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym. Nie znaleziono zależności pomiędzy poziomem restrykcji węglowodanowej a poziomem kontroli napadów padaczki. Paru badanych doświadczyło efektów ubocznych, które były łagodne i łatwe do wyleczenia. Skuteczność diety z niskim indeksem glikemicznym (LGIT) oraz jej korzystny profil efektów ubocznych czynią dietę świetną alternatywą bądź uzupełnieniem terapii lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu napadów w zespole Angelmana.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Wstęp

Od czasów biblijnych, terapie dietetyczne były stosowane w celu łagodzenia napadów padaczki [[1]](#_bookmark6). Hipokrates wierzył, że poszczenie jest pomocne w oczyszczaniu ciała chorego, a owe oczyszczenie wiązało się z redukcją aktywności napadowej [[2]](#_bookmark6). Działanie diety ketogennej, specyficznej formy terapii dietetycznej stworzonej w Klinice Mayo w roku 1924, opiera się o wprowadzenie organizmu w stan naśladujący głodzenie w celu uzyskania kontroli nad napadami padaczkowymi [[3,4]](#_bookmark6). Rezultatem diety jest zwiększony obrót ciał ketonowych we krwi, które służą mózgowi jako główne źródło energii [[5]](#_bookmark6). Wykazano, że takie przestawienie metabolizmu redukuje aktywność napadową [[6]](#_bookmark6).

\* Corresponding author at: 175 Cambridge Street, Suite 340, Boston, MA 02114, United States. E-mail address: rthibert@mgh.harvard.edu (R.L. Thibert).

Dieta z niskim indeksem glikemicznym (LGIT), która powstała w Centrum Dietetycznej Terapii Epilepsji (Center for Dietary Therapy of Epilepsy) w szpitalu Massachusetts General Hospital (MGH), wykazuje podobieństwo do diety ketogennej, lecz pozwala na większą swobodę w zakresie dietetycznym. Terapia LGIT nie wymaga ściśle ustalonego jadłospisu, lecz skupia się głównie na indeksie glikemicznym i wielkości porcji zamiast na rygorystycznych proporcjach tłuszczu do węglowodanów i białka w diecie [[7]](#_bookmark6). Podczas gdy dieta ketogenna znacząco redukuje dzienną podaż węglowodanów oraz wymaga ścisłej jej kontroli bazując na zaleconej proporcji ketogennej, w terapii LGIT celem jest podaż od 40 do 60g węglowodanów dziennie. Przyjmowane węglowodany jednakże musi cechować niski indeks glikemiczny (w skrócie IG lub GI; poniżej 50) [[7]](#_bookmark6). Indeks glikemiczny mierzy wpływ określonego produktu na poziom glukozy we krwi [[8]](#_bookmark6). Produkty posiadające wyższe wartości IG podnoszą poziom glukozy bardziej niż te, których IG ma niższe wartości. Dieta LGIT była wykorzystywana w leczeniu pacjentów z epilepsją w Centrum Dietetycznej Terapii Epilesji szpitala MGH od roku 2002. Pierwsze badanie, opublikowane w 2005, badające potencjalną rolę diety LGIT w leczeniu padaczki opornej na leczenie wykazało, że spośród dwudziestu pacjentów w badaniu dziesięciu osiągnęło ponad 90%-ową redukcję w napadach padaczki [[7]](#_bookmark6). Opublikowane nie tak dawno badanie prospektywne z 2012 roku oceniało kohortę sześciorga dzieci z zespołem Angelmana (AS), które rozpoczęły dietę LGIT. Po 4

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.018> 1525-5050/© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

miesiącach na diecie, trójka osiągnęła całkowitą remisję napadów, jeden pacjent uzyskał ponad 90%-ową redukcję napadów, a jeden redukcję na poziomie 80-90%. Po roku każdy z tych pięciu badanych, którzy pozostali na diecie osiągnęło ponad 90%-ową redukcję napadów oraz poprawę w zapisie EEG [[9]](#_bookmark6).

Zespół Angelmana (AS) jest neurogenetycznym zaburzeniem spowodowanym utratą funkcji matczynej kopii genu UBE3A w chromosomie 15 w wyniku delecji (68-75% przypadków), dezaktywacji matczynej kopii genu poprzez mutację (8-11%), odziedziczeniu dwóch ojcowskich kopii genu (tzw. Disomia uniparentalna lub jednorodzicielska – UPD – 2-7%) lub defektu imprintingu w chromosomie 15 (2-5%) [[10,11]](#_bookmark6). Chorym z AS często towrzyszy padaczka i nieprawidłowy zapis w elektroencefalografii obejmujący zwolnienie aktywności tła, skoki aktywności fal delta i okazyjne wyładowania padaczkowe. Napady padaczkowe są o wiele częstsze u chorych z delecją matczyną [[12–15],](#_bookmark6) a chorujący na padaczkę prezentują zwykle różnorodne typy napadów [[13,15,16]](#_bookmark6). Dodatkowo w zespole współwystępują problemy ruchowe, problemy ze snem, zaburzenia poznawcze, jak również zaburzenia od strony układu pokarmowego.

W tym badaniu retrospektywnym oceniano kohortę 23 badanych chorych na zespół Angelmana, którzy rozpoczęli dietę niskich indeksów glikemicznych (LGIT). Celem badania byłą ocena skuteczności i tolerancji diety LGIT jako terapii epilepsji w zespole Angelmana.

1. Metodologia
	1. Ocena i edukacja

Pacjenci podlegający badaniu zostali przyjęci zarówno przez neurologa, jak i dietetyka w Centrum Dietetycznej Terapii Epilepsji (Center for Dietary Therapy of Epilepsy) w szpitalu MGH w Massachusetts w celu edukacji na temat diety LGIT i następującym schemacie wizyt kontrolnych w trakcie przebiegu leczenia. Wizyty kontrolne były niezbędne w bieżącej ocenie skuteczności oraz w celu omówienia modyfikacji w zakresie leczenia i diety. Podczas każdej z wizyt rejestrowane były pomiary antropometryczne, w tym wzrost i masa ciała. Każdorazowo odnotowywane przez lekarza były również wszelkie zmiany w kontroli napadów czy stosowaniu leków. W niezbędnych przypadkach zapisywano również wyniki testów laboratoryjnych oraz badania elektroencefalografem, które podlegały tajemnicy lekarskiej.

Przed rozpoczęciem diety LGIT, rodzice uzupełniali trzydniowe dzienniczki żywieniowe i kwestionariusze częstości spożycia. Służyły one dietetykowi do zapewnienia zindywidualizowanych zaleceń w kontekście docelowego dziennego spożycia makroskładników i propozycji posiłków czy przekąsek, które spełniałyby zalecenia diety LGIT dostarczając dziennie około 40-60g niskoglikemicznych węglowodanów (IG <50). Zalecenia były modyfikowane w trakcie stosowania diety w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów i poziomie kontroli napadów padaczkowych. Dane te były dostępne w przypadku 16 z 23 badanych w przyjętej kohorcie.

* 1. Zebranie danych i ich analiza

Przeprowadzono retrospektywny przegląd danych medycznych 38 pacjentów z zespołem Angelmana, u których przeprowadzono eukację na temat diety LGIT w Klinice Dietetycznej Terapii Epilepsji w szpitalu MGH w Massachusetts. Oceniono dane każdego badanego z osobna, włączając dane z wizyt w klinice, komunikacji z rodzicami i wyniki laboratoryjne od roku 2011 aż po styczeń 2016. Dane te zapisane zostały przez dwóch specjalistów, osteopaty i mgr nauk o zdrowiu Ronalda Thiberta oraz lekarza medycyny, doktor Elizabeth Thiele, a także jednego dietetyka licencjonowanego, rejestrowanego, Heidi Pfeifer, która jest jednym z pracowników medycznych w Centrum Dietetycznej Terapii Epilepsji MGH. Następujące kryteria zadecydowały o wyłączeniu 15 pacjentów z etapu analizy danych: 2 chorych poddano przejściu na dietę ketogenną w związku z koniecznością gastrostomii zanim możliwe było uzyskanie dostatecznych danych nt. stosowanej diety LGIT podczas wizyt kontrolnych; 8 badanych poddano edukacji na temat diety LGIT, lecz nie została ona u nich wprowadzona; 5 pacjentów poddano edukacji na temat diety LGIT zbyt krótko przed rozpoczęciem badania, by możliwe już było zarejestrowanie wyników kontrolnych. W związku z powyższym, w kohorcie mogło pozostać 23 pacjentów. Zarejestrowano i przeanalizowano dane dotyczące kontroli napadów, ich rodzaju, pomiarów antropometrycznych, wyników badań laboratoryjnych, używanych leków przeciwpadaczkowych (AED), efektów ubocznych, uzyskanych korzyści oraz suplementów, które włączono podczas diety LGIT. Na podstawie zebranych danych przeprowadzono obserwacje, jednakże aby uzyskać bardziej formalną analizę statystyczną niezbędna by była większa grupa badana.

Wyniki badań laboratoryjnych zostały wykorzystane do obliczeń i analizy wyłącznie jeśli dostępne były ostatnie 3 badania dla każdego pacjenta. Jeden z pacjentów posiadał dodatkowe zaburzenie metaboliczne, które wymagało ograniczenia podaży białka, w związku z czym dieta LGIT przyjęła formę podobną raczej do diety ketogennej w porównaniu z innymi badanymi, jednakże wciąż opierała się na wyższej ilości węglowodanów, niż w tradycyjnej diecie ketogennej. Dane tego pacjenta zostały włączone, pomijając analizę podaży makroskładników. Przedstawione badanie uzyskało akceptację komisji bioetycznej szpitala Massachusetts General Hospital. Zniesiono konieczność uzyskania zgody, jako że badanie miało charakter retrospektywnej analizy danych z minimalnym ryzykiem dla badanych.

1. Wyniki
	1. Dane demograficzne

Ostatecznie w skład kohorty weszło 23 chorych na zespół Angelmana w wieku od 2 do 31 lat, ze średnią wynoszącą wiek 8 lat w momencie zakończenia zbierania danych w dniu 1 marca 2016 roku. Większość badanych (78%) miała mniej niż 10 lat. Piętnastu badanych (65%) było płci męskiej, a 8 (35%) żeńskiej. Większość badanych (87%) posiadała delecję, podczas gdy 2 (8%) cechowała mutacja genu UBE3A, zaś 1 pacjent (4%) chorował z powodu disomii uniparentalnej. Żaden z badanych nie posiadał defektu imprintingu.

* 1. Rodzaje napadów padaczkowych

Osoby z zespołem Angelmana mogą doświadczać wielu różnych rodzajów napadów. W przyjętej kohorcie u badanych obecne były średnio 2 rodzaje napadów do maksimum 4 ich rodzajów. Trzynastu badanych (57%) doświadczało napadów atonicznych, 13 (57%) miało uogólnione napady toniczno-kloniczne, u 6 (26%) występowały napady ogniskowe, 5 (22%) miało napady miokloniczne, 5 (22%) atypowe napady nieświadomości, zaś 1 (4%) napady toniczne ([Wyk. 1](#_bookmark1)).

* 1. Dieta i wizyty kontrolne

Spośród 23 badanych, 20 (87%) pozostało na diecie LGIT umożliwiając kontrole w Centrum Dietetycznej Terapii Epilepsji szpitala MGH, zaś 3 pacjenci (13%) wypadli z badania. Spośród 20 pacjentów, którzy kontynuowali badanie, 3 (13%) przeszło na bardziej łagodną wersję diety LGIT, która uwzględniała większe ilości węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym. Przeciętny czas trwania leczenia wśród wszystkich badanych pozostających obecnie na diecie LGIT lub jej łagodniejszej wersji wyniósł 3.0 ± 2.5 roku. Długość leczenia wahała się od 3 miesięcy w przypadku pacjenta, który rozpoczął i pozostał na diecie LGIT niedawno, do 7.6 lat dla osób, które kontynuowały dietę przez jednakowy okres czasu i wciąż na niej pozostają. Upłynięcie minimum roku od terminu edukacji na temat diety dotyczyło tylko 16 z 23 badanych w kohorcie. Dla pozostałych 7 badanych ten okres jeszcze nie upłynął do momentu zakończenia badania. W ocenie pierwszego roku leczenia wykazano, że większość badanych poddanych edukacji ponad rok wcześniej (n = 14; 88%) kontynuowało dietę po upłynięciu pierwszego roku, a tylko 2 (13%) nie udało się utrzymać wizyt kontrolnych w ciągu pierwszego roku ([Wyk. 2](#_bookmark2)). Rodziny 8 pacjentów (35%) podjęło próbę prowadzenia własnej wersji diety LGIT przed ich edukacją w Centrum w szpitalu MGH w Massachusetts.

Średnia ilość gramów węglowodanów zaleconych badanym na diecie LGIT wyniosła 45g na dzień, przy czym wyniki wahały się od 27 do 60g węglowodanów dziennie. Średnia proporcja gramów tłuszczu do gramów węglowodanów i białka wyniosła 1:4,3 przed rozpoczęciem diety LGIT i uległa zmianie do średniej proporcji 1:1,3 po przejściu na dietę. Przed wejściem na dietę średnio 42% kilokalorii pozyskiwanych było z węglowodanów, a 40% z tłuszczów. Po przejściu na dietę LGIT, średnio 13% energii pochodziło z węglowodanów, a 61% z tłuszczów ([Wyk. 3](#_bookmark3)).

* 1. Wyniki badań laboratoryjnych ([Tabela 1](#_bookmark4))

Średni poziom beta-hydroksymaślanu (BOHB) we krwi (n = 11) przed rozpoczęciem diety LGIT wyniósł 0.4 ± 0.6 mmol/L, po przejściu na dietę wynosił 1.4 ± 1.2 mmol/L. Średni zbadany poziom azotu mocznika (BUN) we krwi (n = 13) przed przejściem na dietę wyniósł 15.5 ± 4.7 mg/dL oraz 18.4 ± 4.7 mg/dL po zastosowaniu diety. Średnia zawartość dwutlenku węgla (CO2) w osoczu (n = 12) przed rozpoczęciem diety wyniósł 22.8 ± 3.5 mmol/L, zaś po rozpoczęciu diety 23.0 ± 2.7 mmol/L. Średni poziom karnityny całkowitej we krwi (n = 8) przed przejściem na dietę wyniósł 47.3 ± 14.6 nmol/mL, a po zastosowaniu diety 47.3 ± 12.6 nmol/mL. Średni poziom karnityny wolnej we krwi (n = 8) przed przejściem na dietę wyniósł 38.3 ± 13.1 nmol/mL, a po przejściu na dietę 31.5 ± 8.2 nmol/mL. Średni poziom glukozy we krwi w kohorcie (n = 7) po rozpoczęciu diety wyniósł 81 mg/dL. Nie były dostępne wystarczające dane do przeliczenia średniego poziomu glukozy we krwi przed przejściem na dietę LGIT.

* 1. Wskaźniki antropometryczne

Średnia wartość wskaźnika BMI w badanej kohorcie (n = 22) wyniósł 17.2 ± 1.9 kg/m2. Wartości percentylowe dla wskaźnika BMI (n = 11) pozostały stosunkowo stabilne po rozpoczęciu diety. Pięciu badanych doświadczyło ogólnego spadku BMI o średnio 0.05 kg/m2, a 9 badanych wzrostu o średnio 0.04 kg/m2.

* 1. Kontrola napadów ([Tabela 2](#_bookmark5))

Przed rozpoczęciem diety LGIT 23 badanych w kohorcie miało następującą częstotliwość napadów: 5 (22%) doświadczało napadów co dnia, 3 (13%) cotygodniowo, 2 (9%) co miesiąc,

**Procent osób doświadczających
dany rodzaj napadu**

60%

50%

40%

30%

20%

10%

0%

Uogólnione Toniczno-kloniczne

Atoniczne Ogniskowe Atypowe Nieświadomości

## Rodzaj napadu

Miokloniczne Toniczne

Wyk. 1. Najczęstsze typy napadów padaczki w badanej kohorcie w procentach osób, które doświadczyły danego rodzaju ataku.

1 (4%) doświadczał epizodów niepadaczkowych stanów napadowych (NCSE), 3 (13%) miało napady rzadziej niż raz w miesiącu, 3 (13%) napadów doznawało tylko w okolicznościach infekcji, 3 (13%) nie miało jeszcze napadów padaczki, 2 (9%) miało remisję napadów, najprawdopodobniej w wyniku rozpoczęcia przez rodziców własnej formy diety LGIT przed przyjęciem do kliniki, a 1 (5%) kontrolowało z powodzeniem napady stosując leki przeciwpadaczkowe, lecz chciało z nich zrezygnować poprzez przejście na monoterapię dietą LGIT.

Po przejściu na dietę LGIT dokonano następujących obserwacji:

U 5 badanych z codziennymi napadami, u 1 (20%) nastąpiła remisja napadów za wyjątkiem stanów infekcyjnych, a u pozostałych 4 (80%) zaobserwowano zmniejszenie ich częstotliwości, z czego 3 badanych udało się je zredukować o ponad 90%, a u 1 chorego redukcja wyniosła między 50% a 90%.

Spośród 3 badanych z cotygodniowymi napadami, 1 (33%) wszedł w remisję za wyjątkiem okresów infekcji, a pozostałych 2 (66%) doświadczyło redukcji napadów. Spośród chorych u których nastąpiło zmniejszenie częstotliwości 1 osoba doświadczyła redukcji o ponad 90%, a 1 między 50% a 90%. U 2 badanych z napadami comięsięcznymi, 1 (50%) osiągnął remisję napadów, a 1 (50%) remisję za wyjątkiem okresów infekcji. Jedna osoba, u której obserwowano epizody NCSE doświadczała ich okazyjnie. 3 badanych z napadami występującymi rzadziej niż co miesiąc przed rozpoczęciem diety zaobserwowała następujące rezultaty: 1 (33%) osoba weszła w remisję napadów za wyjątkiem stanów infekcyjnych lub w wyniku spożycia zbyt dużej ilości węglowodanów, 1 (33%) osiągnęła remisję za wyjątkiem okazyjnych epizodów NCSE, a 1 zauważyła redukcję w częstości napadów o ponad 90%.
3 badanych, którzy obserwowali napadów przed rozpoczęciem diety, doświadczyła następujących wyników: 1 (33%) utrzymała remisję napadów za wyjątkiem okresów występowania infekcji lub po spożyciu nadmiaru węglowodanów, 1 (33%) utrzymało remisję poza niepadaczkowymi stanami napadowymi, a 1 (33%) nie posiadało wystarczających informacji w swoich danych, by określić poziom kontroli napadów na diecie LGIT. 3 badanych, którzy doświadczali napadów tylko podczas infekcji przed wejściem na dietę LGIT zaobserwowało następujące rezultaty: 2 (67%) doświadczyło całkowitej remisji napadów, a 1 (33%) utrzymywało remisję za wyjątkiem okresów infekcji. 2 badanych, którzy już byli w remisji napadów przed wdrożeniem diety LGIT dzięki modyfikacji diety przez rodziców zaobserwowało następujące efekty: 1 (50%) badany pozostał w całkowitej remisji, a 1 (50%) utrzymał remisję za wyjątkiem okresów infekcji. Jeden badany w kohorcie będący w remisji dzięki lekom przeciwpadaczkowym, a który zdecydował się rozpocząć dietę w celu zejścia z leków utrzymał remisję napadów, a także był w stanie zredukować dawki przyjmowanych leków, lecz nie był w stanie zaprzestać ich stosowania całkowicie, w związku z czym pozostał na ich niskich dawkach.

100%

90%

80%

**% Pacjentów**

70%

60% Wypadło z badania

50% Nie osiągnęło

40% wyznaczonego czasu

30% Kontynuuje dietę

20%

10%

0%

 1 m-c 3 m-c 6 m-c 9 m-c 1 rok

 Czas od rozpoczęcia diety
Wyk. 2. Procent pacjentów w kohorcie, którzy w ciągu roku utrzymali dietę, wypadli z badania lub nie osiągnęli wyznaczonego okresu czasu.

Rodzice 8 badanych wprowadziło u swoich dzieci ograniczenia w ilości przyjmowanych węglowodanów zanim przystąpili do edukacji w klinice w związku z dietą. Spośród tych badanych, 2 była w remisji napadów jeszcze przed przystąpieniem do edukacji w klinice, a po jej wdrożeniu utrzymało reisję za wyjątkiem okoliczności infekcji. Trójka spośród tych badanych po przystąpieniu do edukacji dietetycznej utrzymało poziom kontroli napadów zbliżony do osiąganego za pomocą modyfikacji dietetycznych wprowadzonych przez rodziców. Jedna osoba była w remisji napadów za wyjątkiem okoliczności infekcji pozostając na zmianach diety wprowadzonych przez rodzica, lecz później wymagała dołączenia kwasu walproinowego (VPA) by utrzymać kontrolę napadów. Po przejściu edukacji na temat diety LGIT u pacjenta obserwowano remisję napadów oraz możliwe było zaprzestanie podawania VPA pozostając w remisji na monoterapii dietą LGIT. Rodziny pozostałej 2 badanych obniżyło podaż węglowodanów na własną rękę i choć nie zaobserwowali całkowitej remisji napadów, to po przystąpieniu do edukacji dietetycznej doświadczyli ich ustąpienia za wyjątkiem okresów infekcji.

* 1. Leki przeciwpadaczkowe

Większość badanych w kohorcie uzupełniało dietę LGIT o leki przeciwpadaczkowe albo już w momencie inicjacji diety, albo po przejściu na nią. Dwoma najczęściej używanymi lekami były lewetyracetam (LEV) i klobazam (CLB) Ośmiu badanych (35%) uzyskało redukcję napadów na kombinacji LEV I diety LGIT. Siedmiu (30%) uzyskało redukcję na połączeniu CLB i diety LGIT.Cztery osoby (17%) uzyskały redukcję napadów na kombinacji LEV, CLB i diety LGIT. Dwójka (9%) uzyskała takie efekty stosując połączenie VPA (kwas walproinowy) i diety LGIT. Redukcja napadów była również widoczna u stosujących połączenie lamotryginy (LTG), CLB i diety LGIT u jednego badanego oraz kombinację klonazepamu (CLZ) z dietą LGIT u kolejnego.

Pięciu badanych w pewnym momencie terapii podjęło próbę przejścia na monoterapię dietą LGIT. Jeden z nich pozostał w remisji napadów stosując monoterapię dietą i nigdy nie używał leków przeciwpadaczkowych. Dwóch badanych stosowało monoterapię dietą na jakimś etapie leczenia z pozytywnymi rezultatami. Jeden z nich zaprzestał stosowania przyjmowanych VPA i LEV, pozostając na diecie LGIT. Drugi utrzymywał remisję napadów na monoterapii dietą LGIT przez dwa lata, dopóki nie zaczął doświadczać epizodów NCSE, w wyniku czego do leczenia włączono CLB.

* 1. Efekty uboczne

Efekty uboczne odnotowane zostały u 9 pacjentów w oparciu o sprawozdania rodziców. U dwóch badanych zaobserwowano niskie poziomy karnityny we krwi, co rozwiązano za pomocą jej suplementacji. U jednego badanego zgłoszono niedostateczną podaż płynów, a przejściowe problemy z apetytem u kolejnego. Zaparcia wystąpiły u dwóch badanych, u których przed przejściem na dietę problem ten nie występował. Jeden pacjent doświadczył utraty masy ciała, co zostało rozwiązane zwiększeniem podaży kalorii. U dwóch spośród badanych wystąpiła najprawdopodobniej kwasica, co zostało rozwiązane suplementacją cytrynianów (Cytra-K).

* 1. Suplementacja

Wszyscy 23 badani w przyjętej kohorcie otrzymało zalecenie przyjmowania minimalnej dziennej dawki multiwitaminy i suplementu zawierającego wapń w celu pokrycia ich zapotrzebowania. Piętnastu (65%) zgłosiło przyjmowanie dodatkowych witamin i minerałów, które były dołączone w związku z nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych lub na życzenie rodziców. W związku z zaburzeniami od strony układu pokarmowego u 7 (30%) pacjentów zgłoszono stosowanie preparatu makrogolu (PEG 3350/MiraLax) w leczeniu zaparć, a 7 (30%) przyjmowało leki na refluks żołądkowo-przełykowy. Pięciu badanych (22%) suplementowało dietę olejem kokosowym lub MCT, 3 (13%) stosowało probiotyki, a 5 (22%) uzupełniało niski poziom karnityny jej preparatami.



Rys. 3. A. Średni procentowy udział poszczególnych makroskładników w przeliczeniu na kilokalorie w diecie badanych przed rozpoczęciem diety LGIT. Wartości uzyskano z dzienników żywieniowych dostarczonych przez rodziców przed rozpoczęciem diety czy edukacją w jej kierunku. B. Średni procentowy udział poszczególnych makroskładników w przeliczeniu na kilokalorie zalecone przez dietetyka badanym w kohorcie jako część edukacji w kierunku diety LGIT. Wartości obliczone dla każdego badanego przez dietetyka w oparciu o ich spożycie kalorii zgłaszane w dzienniczkach żywieniowych. Protein – białko; Carbohydrates – węglowodany; Fat – tłuszcz.

* 1. Korzyści

U 13 badanych, bazując na sprawozdaniach rodziców, odnotowano korzyści z diety wykraczające poza redukcję napadów. Poprawa umiejętności społecznych i poznawczych obejmowała poprawę w zakresie mowy, komunikacji, skupienia, kontaktu wzrokowego, mowy otwartej (będącej formą niezbędną do wchodzenia w dyskusję [dop.tłum.]), czujności, uwagi, pewności siebie i ogólnego rozwoju poznawczego. Polepszenie w zakresie fizycznym obejmowało poprawę mobilności, umiejętności chodzenia i redukcją drżeń. Jeden pacjent zgłosił także poprawę w zakresie snu.

1. Dyskusja

Diet LGIT staje się coraz popularniejszym sposobem leczenia padaczki w związku ze swoją skutecznością i łagodnym profilem skutków ubocznych. Wysoki odsetek osób z padaczką w zespole Angelmana czyni tych chorych idealnymi kandydatami do diety LGIT gdy leki przeciwpadaczkowe zawodzą, lub gdy ich rodzice chcą uniknąć stosowania leków przeciwpadaczkowych. W podtypie spowodowanym delecją napady występują częściej i mogą być bardziej intensywne w porównaniu z innymi podtypami genetycznymi [[17,18]](#_bookmark6). Częstość ta może być odpowiedzialna za brak różnorodności w grupie poddanej badaniu, w której 20 badanych (87%) z kohorty dotyczył właśnie mechanizm delecji. Ten brak różnorodności w przyjętej grupie prowadzi również do tego, że analiza skuteczności w odniesieniu do poszczególnych mechanizmów genetycznych zespołu była niemożliwa. Konieczne są dalsze badania, by móc określić czy czynnik mechanizmu genetycznego ma wpływ na skuteczność terapii dietą LGIT w leczeniu padaczki u osób z zespołem Angelmana.

Większość badanych w przyjętej kohorcie odnotowała redukcję napadów na jakimś poziomie w trakcie terapii dietą LGIT. Pięciu badanym udało się utrzymać całkowitą remisję napadów na diecie. Spośród nich, 2 równolegle przyjmowała lewetyracetam; 1 osoba małą dawkę klobazamu; 1 osoba kwasu walproinowego, lecz utrzymała remisję po wycofaniu leku na rzecz monoterapii dietą LGIT. Większość badanych w kohorcie wymagała stosowania równolegle leku przeciwpadaczkowego, zwykle lewetyracetamu lub klobazamu, co pozwalało skutecznie kontrolować napady w takim połączeniu.

Choć dieta LGIT okazała się wyjątkowo skuteczna w kontrolowaniu napadów, niektórzy badani wciąż doświadczali napadów w momencie wystąpienia infekcji lub epizodów niepadaczkowych stanów napadowych. Jednej trzeciej badanych w kohorcie udaje się uzyskać wolność od napadów tylko poza okresami infekcji. Dieta LGIT nie okazała się szczególnie efektywna w leczeniu czy zapobieganiu napadów podczas zachorowań, lecz pozwalała badanym na remisję napadów pomiędzy tymi sytuacjami. Niektórzy rodzice badanych radzili sobie z tym problemem włączając leki przeciwpadaczkowe w nadziei na zapobiegnięcie atakom podczas infekcji, inni zaś korzystali z doraźnych leków przeciwpadaczkowych używanych podczas zachorowań. Trzech innych badanych utrzymywało remisję napadów między epizodami NCSE. Epizody NCSE są częstą przypadłością w zespole Angelmana i zwykle są trudne do opanowania, nawet za pomocą tradycyjnych leków przeciwpadaczkowych [[17]](#_bookmark6). U tych badanych, mających okazyjne napady w takich sytuacjach, włączano dodatkowe leki przeciwpadaczkowe. Badani z kohorty, którzy wdrożyli złagodzoną wersję diety LGIT nie wydawali się być bardziej podatni na NCSE czy napady w trakcie infekcji.

Tabela 1

Wyniki badań laboratoryjnych w kohorcie przed i po wprowadzeniu diety LGIT.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Badany wskaźnik | Liczba badanych z dostępnymi danymi | Średnia przed przejsciem na diete | Średnia po przejściu na dietę |
| BOHB (mmol/L) | 11 | 0.4 ± 0.6 | 1.4 ± 1.2 |
| BUN (mg/dL) | 13 | 15.5 ± 4.7 | 18.4 ± 4.7 |
| CO2 (mmol/L) | 12 | 22.8 ± 3.5 | 23.0 ± 2.7 |
|  Karnityna całkowita (nmol/mL) | 8 | 47.3 ± 14.6 | 47.3 ± 12.6 |
| Karnityna wolna(nmol/mL) | 8 | 38.3 ± 13.1 | 31.5 ± 8.2 |

Skróty: BUN, azot mocznika; BOHB, beta-hydroksymaślan; CO2, dwutlenek węgla.

 Dodatkowo jednej osobie wciąż nie udało się uzyskać idealnej kontroli napadów. Badany ten stosował przed dietą leki przeciwpadaczkowe w związku z podejrzewanymi, lecz niepotwierdzonymi klinicznie epizodami nasuwającymi podejrzenie napadów.

Osoba ta zaczęła doświadczać napadów podczas okresu schodzenia z leków przeciwpadaczkowych po wejściu na dietę LGIT. Istnieje możliwość, że terapia dietetyczna pogorszyła jego napady, lecz biorąc pod uwagę korelację czasową, bardziej prawdopodobne jest, że napady uległy pogorszeniu w wyniku zmiany w zakresie leków przeciwpadaczkowych, a sama dieta LGIT była zwyczajnie nieskuteczna w kontrolowaniu ich w trakcie tych zmian w leczeniu.

Badani, których dieta została zmodyfikowana przez samych rodziców byli w stanie utrzymać taki sam lub lepszy poziom kontroli napadów, a jeden z nich był w stanie zrezygnować z leków przeciwpadaczkowych. Zaleca się, by osoby, które chciałyby podjąć się diety LGIT skonsultowały się z rejestrowanym dietetykiem posiadającym wiedzę o diecie LGIT, a także neurologiem, jako że terapia ta wiąże się z pewnym ryzykiem i efektami ubocznymi związanymi z dietą. Efekty uboczne obserwowane u badanych były łagodne, po części dzięki regularnym badaniom laboratoryjnym i wdrażania suplementacji w razie potrzeby. Przy odpowiednim monitorowaniu, dieta LGIT może mieć tylko nieliczne, a nawet brak efektów ubocznych.

Pomimo iż w innych źródłach stwierdzono, że skuteczna kontrola napadów wymaga przyjmowania od 40 do 60g węglowodanów dziennie [[1]](#_bookmark6), w naszym badaniu odkryliśmy, że niektóre osoby chorujące na zespół Angelmana mogą przyjmować większą ich ilość I utrzymać podobny poziom kontroli napadów.

U trzech badanych wprowadzono łagodniejszą wersję diety LGIT I utrzymano wysoki poziom kontroli napadów. To odkrycie sugeruje, że istnieje możliwość wprowadzenia mniej restrykcyjnego limitu węglowodanów na diecie LGIT, co z kolei może być pomocne dla rodziców w utrzymywaniu diety przez dłuższy czas. W naszym badaniu przeciętny czas stosowania diety przez osoby w zebranej kohorcie wyniósł 3 lata, a w przypadku 2 badanych kontynuowano dietę nawet przez blisko 8 lat. Poprzednie badania dotyczące wykorzystania diety LGIT w leczeniu epilepsji w ogólnej populacji chorych na padaczkę wykazały, że w 56% przypadków rezygnowano z diety lub nie kontynuowano wizyt przed zakończeniem 1 roku [[18]](#_bookmark6). W naszej kohorcie tylko 13% badanych wypadło z badania w pierwszym roku. Niski wskaźnik rezygnacji w naszej kohorcie może być związany z wysokim poziomem kontroli napadów, jaki zapewniła terapia dietą LGIT pacjentom z zespołem Angelmana oraz możliwością mniej restrykcyjnego przestrzegania diety przez niektórych badanych.

Nasze badanie, jak i poprzednie badania nad dietą LGIT, wskazało, że poziom beta-hydroksymaślanu w surowicy krwi nie były skorelowane z poprawą kontroli napadów na przestrzeni czasu [[19]](#_bookmark6). Poziomy beta-hydroksymaślanu pozostały niskie po przejściu na dietę LGIT, dając dalsze dowody na to, że u badanych nie jest konieczna produkcja ciał ketonowych aby utrzymać kontrolę napadów. Zamiast tego mogą oni polegać na niskoglikemicznych produktach w celu uniknięcia drastycznych zmian w poziomach glukozy we krwi. Średni poziom glikemii po przejściu na dietę w naszej kohorcie wyniósł 81mg/dL, co mieści się w prawidłowym i spodziewanym zakresie. Niektórzy badani w kohorcie doświadczali okazyjnych napadów w sytuacjach spożycia nadmiernej ilości węglowodanów w pojedynczym posiłku lub spożycia węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym, co może sugerować, że utrzymanie stałego poziomu glikemii przyczynia się do poprawienia kontroli napadów. Poziomy azotu mocznika we krwi (BUN) ulegały niewielkim zmianom podczas trwania terapii. Wynik ten różni się od danych uzyskanych przez Muzykewicza i innych, którzy wykryli znaczny wzrost poziomów BUN w trakcie stosowania diety LGIT w dzieci z epilepsją [[19]](#_bookmark6). Średnie poziomy wolnej karnityny oraz dwutlenku węgla zmieniały się tylko nieznacznie podczas terapii dietą. Dwóm pacjentom, którzy najprawdopodobniej doświadczyli kwasicy zalecono suplementację cytrynianów (Cytra-K) w celu przywrócenia ich wyników do normy. Możliwe, że suplementacja ta mogła być odpowiedzialna za ogólny lekki wzrost poziomu dwutlenku węgla zamiast ogólnego spadku obserwowanego czasem jako wynik kwasicy spowodowanej metabolizmem tłuszczów. Dieta LGIT nie miała dużego wpływu na zakresy percentylowe wyników wskaźnika BMI dzięki wyliczeniom kalorycznym oraz ich poprawkom jakie były wykonywane przez dietetyka na przestrzeni czasu trwania terapii dietą LGIT, umożliwiającym utrzymanie lub poprawę wskaźnika BMI u każdego badanego.

Tabela 2

Kontrola napadów przed oraz po rozpoczęciu diety LGIT.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Kontrola napadów po rozpoczęciu diety |  |
|  | Remisja napadów (n = 6) | Remisja napadów poza okresami infekcji lub nadmiernej podaży CHO (n = 7) | Remisja napadów poza epizodami NCSE (n = 3) | Redukcja częstości napadów (n = 7) |  |
| Kontrola napadów przed rozpoczęciem diety LGIT | Napady codzienne (n = 5) | 0 | 1 | 0 | 4 |  |
| Napady cotygodniowe (n = 3) | 0 | 1 | 0 | 2 |  |
|  | Napady comiesięczne (n = 2) | 1 | 1 | 0 | 0 |  |
|  | NCSE (n = 1) | 0 | 0 | 1 | 0 |  |
|  | Napady rzadziej niż co miesiąc (n = 3) | 0 | 1 | 1 | 1 |  |
|  | Kliniczny brak napadów[a](#_bookmark5) (n = 2) | 0 | 1 | 1 | 0 |  |
|  | Napady tylko podczas infekcji (n = 3) | 2 | 1 | 0 | 0 |  |
|  | Napady kontrolowane za pomocą AED, chęć przejścia z AED na LGIT (n=1) | 1 | 0 | 0 | 0 |
|  | Napady kontrolowane dzięki modyfikacjom diety wprowadzonym przez rodziców przed rozpoczęciem LGIT (n=2) | 1 | 1 | 0 | 0 |

Skróty: CHO — węglowodany; NCSE — niepadaczkowe stany napadowe; AED — leki przeciwpadaczkowe; LGIT — dieta o niskim ideksie glikemicznym.

a Dane 1 pacjenta nie zostały zawarte w związku z niewystarczającymi informacjami do określenia poziomu kontroli napadów po wejściu na dietę LGIT

1. Wnioski

Dieta LGIT jest realną formą leczenia napadów padaczki u osób z zespołem Angelmana w związku ze swoją skutecznością i łagodnym profilem efektów ubocznych. Pacjenci przechodzący na dietę LGIT powinni być poddawani edukacji oraz kontroli rejestrowanego dietetyka z doświadczeniem w dietetycznej terapii epilepsji, jak również neurologa z odpowiednią wiedzą. Aby mieć pewność, że diieta LGIT pokrywa zapotrzebowanie na makro- i mikroskładniki oraz aby określić pojawienie się potrzeby suplementacji, zaleca się regularne wizyty kontrolne, badania laboratoryjne oraz pomiary antropometryczne.

Bibliografia

1. Bailey EE, Pfeifer HH, Thiele EA. The use of diet in the treatment of epilepsy. Epilepsy [Behav 2005;6:4–8.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0005)
2. [Wheless JW. History of the ketogenic diet. Epilepsia 2008;49(Suppl. 8):3–5.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0010)
3. [Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. Mayo Clin Bull 1921;](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0015) [2:307.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0015)
4. [Greene AE, Todorova MT, Seyfried TN. Perspectives on the metabolic management of](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0020) [epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0020) [J Neurochem 2003;86:529–37.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0020)
5. [Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill Jr GR. Brain metab-](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0025) [olism during fasting. J Clin Invest 1967;46:1589–95.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0025)
6. [Thiele EA. Assessing the efﬁcacy of the antiepileptic treatments: the ketogenic diet.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0030) [Epilepsia 2003;44(Suppl. 7):26–9.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0030)
7. [Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0035) [treatment of intractable epilepsy. Neurology 2005;65:1810–2.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0035)
8. [Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0040) [index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0040) [1981;34:362–6.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0040)
9. [Thibert RL, Pfeifer HH, Larson AM, Raby AR, Reynolds AA, Morgan AK, et al. Low gly-](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0045) [cemic index treatment for seizures in Angelman syndrome. Epilepsia 2012;53:](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0045) [1498–502.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0045)
10. [Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syn-](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0050) [drome. Nat Genet 1997;15:70–3.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0050)
11. [Williams C, Lossie A, Driscoll D, the R.C. Phillips Unit. Angelman syndrome: mimick-](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0055) [ing conditions and phenotypes. Am J Med Genet 2001;101:59–64.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0055)
12. [Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Pilippart M, Bronstein Y, Sang Q, et al.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0060) [Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0060) [Ann Neurol 1998;43:485–93.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0060)
13. [Thibert RL, Conant KD, Braun EK, Bruno P, Said RR, Nespeca MP, et al. Epilepsy in](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0065) [Angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0065) [current treatment options. Epilepsia 2009;50:2369–76.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0065)
14. [Valente KD, Koiffmann CP, Fridman C, Varella M, Kok F, Andrade JQ, et al. Epilepsy in](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0070) [patients with Angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0070) [13. Arch Neurol 2006;63:122–8.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0070)
15. [Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, et al.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0075) [Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. Am J Med](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0075) [Genet 2006;140A:413–8.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0075)
16. [Ruggieri M, McShane MA. Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a ques-](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0080) [tionnaire study. Arch Dis Child 1998;79:423–6.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0080)
17. [Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. Seizure 2007;17:](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0085) [211–7.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0085)
18. [Thibert RL, Larson AM, Hsieh DT, Raby AR, Thiele EA. Neurologic manifestations of](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0090) [Angelman syndrome. Pediatr Neurol 2013;48(4):271–9.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0090)
19. [Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efﬁca-](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0095) [cy, safety, and tolerability of the low gylcemic index treatment in pediatric epilepsy.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0095) [Epilepsia 2009;50(5):1118–26.](http://refhub.elsevier.com/S1525-5050%2816%2930656-4/rf0095)