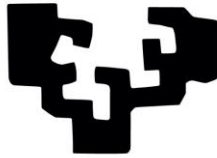


eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA

2022

# DIETA ZETOGENIKOA UMEETAN EMATEN DEN EPILEPSIA ERREGOGORRAREN TRATAMENDU DIETOTERAPEUTIKO GISA

EGILEA: NAROA CAMPO OLANO

ZUZENDARIA: NAROA KAJARABILLE GARCIA

TITULAZIOA: GIZA NUTRIZIOKO ETA DIETETIKAKO GRADUA

IKASTURTEA: 2021/2022



# AURKIBIDEA

<b>LABURPENA</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>LABURDUREN ZERRENDA</b> .....	iii
<b>1. SARRERA OROKORRA</b> .....	1
<b>2. HELBURUAK</b> .....	2
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	3
<b>4. GARAPENA</b> .....	4
4.1. EPILEPSIA ERREGOGORRA .....	4
4.1.1. Epilepsia erregogorraren definizioa .....	4
4.1.2. Epilepsia erregogorraren etiologia eta ezaugarriak .....	4
4.1.3. Epilepsia erregogor motak .....	5
4.1.4. Epilepsia erregogorraren prebalentzia.....	5
4.2. GLUT-1 PROTEINA .....	6
4.2.1. Definizioa, funtzioak eta garrantzia.....	6
4.2.2. GLUT-1 urritasun sindromea .....	7
4.2.3. Epilepsia erregogorraren eta GLUT-1 urritasun sindromearen arteko lotura .....	7
4.3. DIETA ZETOGENIKOA.....	8
4.3.1. Dieta zetogenikoaren definizioa.....	8
4.3.2. Dieta zetogeniko desberdinen aurkezpena.....	9
4.3.3. Dieta zetogenikoaren ekintza mekanismoak .....	11
4.3.4. Epilepsia erregogorraren aurrean dieta zetogenikoaren indikazioak eta kontraindikazioak .....	13
4.3.5. Pazientearen ebaluazioa dieta ezarri aurretik .....	13
4.3.6. Dieta zetogenikoaren finkapen faseak.....	14
4.3.7. Dieta zetogenikoaren eraginkortasunaren ebaluazioa .....	16
4.3.8. Dieta zetogenikoaren ezarpenaren efektu kaltegarriak.....	17
<b>5. ONDORIOAK</b> .....	19
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	20
<b>7. ERANSKINAK</b> .....	24

## LABURPENA

Ebidentzia zientifikoaren arabera, glukosa ezinbestekoa da garunaren funtzionamendu egokia aurrera eramateko. Honela, hesi hematoentzefalikoa zeharkatu ostean, GLUT-1 proteina garraiatzaileak glukosa garunera bideratzen du. GLUT-1 kodifikatzen duen genean mutazioa ematen bada, glukosak garunera heltzeko ezintasuna izango du. Ezintasun horrek epilepsia, garapen neuronalean akatsak, ataxia eta ez-ohiko mugimenduak eragin ditzake. Asaldura hauek, batzuetan, ez dira epilepsiaren aurkako farmakoen bidez sendatzen, ondorioz, epilepsia erregogorra garatzen da (kasuen %20-30ean ematen delarik).

Baraua, epilepsiaren tratamendurako terapia eraginkortzat jo izan da; gaur egun barauaren alternatiba dietetiko gisa, dieta zetogenikoa proposatzen da. Epilepsiaren aurkako farmakoen garapenaren ondorioz osteraz, dieta zetogenikoa baztertuta geratu zen, eta epilepsia erregogorra pairatzen duten haurren krisien kontrolean lortutako emaitza onuragarriak frogatu ziren arte ez da dieta honen inguruko interesa berpiztu. Dieta zetogenikoa gantzetan aberatsa eta karbohidratoetan eskasa da, eta osasunean kalterik eragin gabe hartu daitekeen proteina kopuru minimoan oinarritzen da. Horrela, barauarekin lotutako aldaketa biokimikoak birsortzeko eta horrek krisi epileptikoen bilakaeran duen eragina bermatzeko erabili daiteke terapia dietoterapeutiko gisa.

GLUT-1 urritasun sindromea pairatzen duten umeen %80-90ak dieta zetogenikoarekiko ondo erantzuten du, eta alerta mailan, psikomotrizitatean, arretan etab. modu positiboan eragiteaz gain, krisien erabateko desagertzea ematen da pazienteen %50-60an. Dieta zetogenikoaren arrakasta modu progresibo eta autonomo batean ezarritako tratamenduaren bidez lortzen da. GLUT-1 urritasun sindromea pairatzen duten umeetan eguneko ratio zetogenikoa (eguneko hartu beharreko gantz gramoen doitzea, proteina eta karbohidrato gramoekin alderatuta) zaindu beharko da, otorduetako gantz kopurua handituz. Makronutrienteen eta mikronutrienteen aldetik desoreka eragin dezakeen tratamendu dietetikoa denez, garrantzitsua izango da gehigarri nutrizionalak hartzea. Desoreka hau dela eta, dieta zetogenikoak eragin ditzakeen asaldura akutuak (arazo gastrointestinalak, nagusiki) zein kronikoak (dislipemiak, hazkuntzaren gelditzea...) saihestu edo zuzendu beharko dira.

Aipatutako guztia kontuan izanik, lan honen helburua GLUT-1 proteina garraiatzailearen urritasunaren ondorioz garatu daitekeen epilepsia erregogorraren tratamendu dietetiko gisa erabiltzen den dieta zetogenikoaren eraginkortasuna azaltzea eta ebaluatzea da.

## **ABSTRACT**

According to scientific evidence, glucose is essential for the proper brain functioning. After crossing the blood-brain barrier, GLUT-1 transporter protein carries glucose to the brain. However, if a mutation occurs in the gene encoding GLUT-1, glucose will not be able to reach the brain. This inability can lead to epilepsy, neurodevelopmental failure, ataxia and abnormal movements (in 20-30% of cases). These disorders cannot be cured by anti-epileptic drugs, which leads to refractory epilepsy.

In this situation, fasting is the only effective diet therapy for the treatment of epilepsy, and the ketogenic diet is currently proposed as a diet alternative for fasting. However, as a consequence of the development of anti-epileptic drugs, the ketogenic diet was excluded, and it was not until the beneficial results in controlling epilepsy seizures in children suffering from refractory epilepsy were demonstrated that interest in this diet was revived. The ketogenic diet is high in fat and low in carbohydrates, and is based on the minimum amount of protein that can be consumed without harm for health. Thus, it can be used as a diet therapy to regenerate fasting-related biochemical changes and to ensure its effect on the course of epileptic seizures.

80-90% of children suffering from GLUT-1 deficiency syndrome respond well to the ketogenic diet. In addition to influencing the level of alertness, psychomotor skills or attention, there is also a complete disappearance of seizures in 50-60% of patients. The success of the ketogenic diet is achieved through a treatment implemented progressively and autonomously. In children suffering from GLUT-1 deficiency syndrome it is only necessary to take into account the daily ketogenic ratio (adjusting the number of grams of fat to be taken per day, compared to the grams of protein and carbohydrates), by increasing the number of fat in the meals. Therefore, being an unbalanced dietary treatment in macronutrient and micronutrient level, it is important to take nutritional supplements. Due to this unbalance, the ketogenic diet can lead to acute affects (mainly gastrointestinal problems) or chronic disorders (dyslipidemia, stagnation of growth, etc.), that should be prevented or corrected.

Taking into account the above, the aim of this study is to explain and evaluate the efficacy of the ketogenic diet used as a dietary treatment for epilepsy that may appear as a consequence of GLUT-1 transporter protein deficiency.

## LABURDUREN ZERRENDA

- FEE: farmakoekiko erregogorra den epilepsia.
- ER: epilepsia erregogorra.
- EAF: epilepsiaren aurkako farmako.
- DZ: dieta zetogenikoa.
- GZ: gorputz zetonikoa.
- NSZ: nerbio sistema zentrala.
- EEG: elektroentzefalograma.
- LZR: likido zefalorrakideo.
- KH: karbohidrato.
- DZK: dieta zetogeniko klasikoa.
- KLGA: kate luzeko gantz azido.
- KEGA: kate ertaineko gantz azido.
- EKG: elektrokardiograma.
- IG: indize gluzemikoa.
- Se: selenioa.

# 1. SARRERA OROKORRA

Epilepsia haurretan prebalentzia handia aurkezten duen gaixotasun neurologikoa da. Munduko biztanleriaren %0,5-1 artean ematen bada ere, nahasmen honen kausa eragileen %60ak haurtzaroan du jatorria.<sup>[1]</sup> Epilepsiak garunaren funtzionamendu normalaren etenaldi errepikatu eta aurreikusezinak ditu ezaugarri nagusiztat. Hori dela eta, garunean bat-bateko aktibitate elektrikoaren asaldura eragiten du, gorputzeko zenbait muskulutan iragankorrak izango diren konbultsioak garatuz.<sup>[2]</sup>

Epilepsia tratatzeko lehenetsitako tratamendua farmakologikoa (lehen eta bigarren mailako farmako antiepileptikoak erabilita) den arren, zenbait umeetan tratamendu honen eraginkortasuna eskasa dela frogatu da, farmakoen bidezko krisi epileptikoen murrizketa lortu gabe. Datuen arabera, ume epileptikoen %30ak tratamendu farmakologikoarekiko erresistentzia garatzen du, epilepsiaren kontrola farmakoen bidezkoa izatea eragotziz.<sup>[1,2]</sup> Hori dela eta, ume hauek farmakoekiko erregogorra den epilepsia (FEE) garatuko dute. Honekin batera, badira herentzia genetikoaren ondorioz epilepsia erregogorra (ER) garatzen duten umeak. Azken hauetan, tratamendu farmakologikoa ez den bestelako alderdi terapeutikoak aztertu beharko dira, tratamendu kirurgikoa aukera kliniko bakarria delarik. ER, epilepsiaren aurkako farmakoen (EAFen) bigarren saiakuntzak porrot egiten duenean ematen da, farmakoak (monoterapietan edo konbinazioan) krisi epileptikoen garapena ekiditeko helburuarekin hartzen direnean.<sup>[3]</sup>

ER, GLUT-1 urritasun sindromea pairatzen duten umeetan garatzen da orokorrean. GLUT-1 kodifikatzen duen genean ematen den mutazioaren ondorioz, glukosa garunera garraiatzeko ezintasuna egongo delarik. Maila genetikoan ematen den mutazioa dela eta, ER pairatzeaz gain, pazienteek begi-buruko mugimendu irregularrak, konbultsio goiztiarrak, distonia paroxistikoa (bat-batean, modu inkontzientean, edo estimulu batek eraginda, muskulu batean edo gehiagotan ematen diren uzkurketa bortitzak), garapenaren atzerapena, mikrozeftalia, ataxia etab. pairatuko dituzte.<sup>[4]</sup> Hau dela eta, gaixotasunaren progresioa baretzeko asmoz, tratamendu ez-farmakologikoak baloratzen dira, hala nola kirurgia eta tratamendu dietetikoak, azken hauen artean dieta zetogenikoa (DZ) nagusitzen delarik.<sup>[5]</sup>

DZk konbultsioak leuntzeko edo desagerrarazteko duen ekintza-mekanismoaren eragile gisa zetosiarene ondorioz sortzen diren gorputz zetonikoak (GZ) aurkitzen dira. DZk eragiten duen barauaren antzeko egoera fisiologikoan energia GZen bidez lortzen da, glukosaren erabilera alde batera utzita. Dena dela, DZren erabilera terapeutikoak ikerketa zabalagoa behar duen alderdia da oraindik ere.<sup>[6]</sup>

## 2. HELBURUAK

Lan bibliografiko hau GLUT-1 proteina garraiatzailearen urritasunaren ondorioz ager daitezkeen ERren tratamendu dietetikoaren eraginkortasunaren ebaluazioan oinarritzen da nagusiki. Hau horrela izanik, azterketa bibliografiko honen helburu nagusia GLUT-1 urritasunaren ondorioz ER pairatzen duten umeen pronostikoa hobetze aldera DZren aplikazioan oinarritzen da, DZk gaixotasunaren pronostikoa hobetu eta konbultsioak murrizten lagundu dezakeelako, hain zuzen ere.

Honez gain, bigarren mailako bestelako helburu batzuk jorratu dira, bilaketa bibliografikoan zehar landuko direnak.

Bigarren mailako helburuak ondorengoak dira:

- GLUT-1 zer den definitzea eta dituen funtzioak eta garrantzia azaltzea. Garraiatzaile hau kodifikatzen duen genean ematen den mutazioak garuneko glukosa eskasia eragiten duelako, umeetan ematen den ERren eragile nagusia izanik.
- Tratamendu farmakologikoarekiko ERren kausa eragileak eta ondorioak behar bezala ezagutzea, azken hauek leuntzeko helburuarekin, tratamendu ez-farmakologikoen aplikazio bidez.
- DZ eta horren ekintza mekanismoak: onurak eta kontraindikazioak ezagutzea.
- Umeetan DZren aplikazioaren garapen mailak aztertzea (DZren ezarpena atalka landu beharreko dieta da, progresiboki pazienteen organismoan GZen sintesia emateko eta glukosaren kontsumoa murrizteko helburuarekin).
- DZ ezarrita dagoela ager daitezkeen efektu kaltegarriak edo ondorioak ezagutzea, nagusiki garatu daitezkeen nutriente eskasiak (mineralak, bitaminak... ) eta profil lipidikoaren desoreka (dieta nagusiki gantzetan oinarrituta baitago).



### 3. METODOLOGIA

Gaia aukeratuta eta helburuak definituta, bilaketa bibliografikoan oinarritutako lana izanik, gaiaren inguruan aurkitzen den literatura aztertu da. Lanaren nondik norakoak kontuan izanda, bilaketa bibliografikoa honako hitz gakoak erabili burutu da:

- *“Resistant epilepsy”*.
- *“Ketogenic diet”*.
- *“Children”*.
- *“GLUT-1 deficiency syndrome”*.

Honako datu baseak erabili dira bilaketa bibliografikoa egiteko: PubMed, SciELO, Elsevier, Dialnet eta Google Scholar.

Hitz gakoak hautatuta, “AND” eta “OR” operadore boolearrak erabili dira alde aurretik definitutako hitz gakoekin edo deskribatzaileekin (DeCS eta MeSH) konbinatzeko. “OR” operadorea bilaketa bibliografikoa zabaltzeko eta terminoen sinonimo bat edo guztiak barneratzen dituzten artikulua lortzeko erabili da, artikuluen aukera posible guztiak barne hartzeko hain zuzen. “AND” operadorearen bidez, aldiz, erabilitako termino guztiak barne hartzen dituzten artikulua aurkitu dira.

Inklusio-irizpide gisa, honako hauek hartu dira kontuan: berrikuspen-gaiaren inguruan jarduten duten eta 2000. urteaz geroztik argitaratutako artikulua, eguneratze berriagorik edo osatuagorik ez dituztenak izan ezik. Ingelesez edo erderaz argitaratutako artikulua izatea inklusio-irizpidetzat hartu da ere bai.

Era berean, bilaketa bibliografikoan baztertze-irizpide hauek ezarri dira:

- Aurreko atalean deskribatutako argitalpen-dataren aurretik argitaratutako artikulua edo ingelesa edo erdera ez den beste hizkuntza batean daudenak.
- Haurren epilepsia erregogorrari edo GLUT-1 urritasun sindromeari zuzenean heltzen ez dioten artikulua.

Honez gainera, erakunde desberdinek argitaratutako txostenak edo eskuliburuak lortu dira. Hauen artean, *Nutricia* elkarte farmazeutikoak argitaratutako gidaliburua egongo da.

Bilaketa bibliografikoa otsailaren amaieran, martxoan eta apirilaren hasieran egin da.

## 4. GARAPENA

### 4.1. EPILEPSIA ERREGOGORRA

#### 4.1.1. Epilepsia erregogorraren definizioa

Epilepsia haurtzaroan ematen den gaixotasun arrunta da, mutil zein nesketan antzeko prebalentzia duelarik.<sup>[7,8]</sup> Banakoek krisi epileptiko errepikakorrek jasan ditzakete edota mugimendua edo portaera aldatu, garunaren jardura sinaptikoaren lehen mailako aldaketaren ondorio zuzena baita.<sup>[3]</sup>

*International League Against Epilepsy* elkartearen arabera farmakoekiko erregogorra den epilepsia (FEE) EAFen bigarren saiakuntzan porrota gertatu denean ematen da, farmakoak monoterapian edo konbinazioan hartuta eta hauek ondo onartzen direnean, krisi epileptikoen garapena ekiditeko helburuarekin. Krisiak kontrolatzeko ezintasunaren ondorioz, pazienteek heriotza goiztiarra, traumatismoak eta/edo alterazio psikosozialak izateko arrisku handiagoa dute eta bizi-kalitate murriztua aurkezten dute.<sup>[3]</sup>

ER, epe zehatz batean zehar suspertu daitekeen arren (urtean helduen %4aren kasuan eta umeen %57aren kasuan), ohikoa da krisi epileptikoak berpiztea (umeen %68an, alegia). Beraz, funtsezkoa da pazienteak identifikatzea, merkatuko beste tratamendu terapeutikoak ezartzeko, besteak beste, DZ.<sup>[3,9]</sup>

#### 4.1.2. Epilepsia erregogorraren etiologia eta ezaugarriak

ERren etiologian parte hartzen duten faktoreak anitzak dira:<sup>[10]</sup>

- Gaixotasun zerebrobaskularrak.
- < 2 urte izatea.
- Garuneko tumoreak edo lesioak.
- Estres kronikoa.
- Arazo emozionalak.
- Sindrome epileptiko orokorrak.
- EAFekiko atxikidura eskasa.
- Bizi-ohitura desegokiak.

Behin ER diagnostikatuta dagoela, ERren ezaugarri nagusien artean ondorengoak aurkitzen dira:<sup>[11]</sup>

- Krisien mantentzea: EAFak epilepsiarako eraginkorrak izan beharko dira, onartuak diren dosi maximoetan emanda, tratamenduaren iraupena egokia izanda eta krisien maiztasunaren araberakoa, nagusiki.
- Krisi epileptikoen kontrol desegokia: EAFek ez dute krisien maiztasuna eta larritasuna murrizteko aukera izango, pazientearen bizi-kalitatea desegokia izanda.
- EAFen albo-ondorioak: dosiaren araberakoak izango diren efektu neurotoxikoak eragin ditzakete nagusiki.

Epilepsiak modu sozial eta psikologiko batean eragiteaz gain, ume bakoitzaren eskola errendimendua murriztea eragiten du. Gainera, Espainia mailan aurrera eramandako ikerketak azaldutakoaren arabera, ikasketak amaitzeko zailtasunak egon daitezke.<sup>[8]</sup>

#### 4.1.3. Epilepsia erregogor motak

ERren inguruan hitz egiten denean, FEEren inguruan jarduten bada ere, badira bestelako ER batzuk:

1. Biologikoki erregogorra den epilepsia: krisien kontrola, garapen kognitiboa eta abilezia sozialak modu egokian aurrera eramateko zailtasunak egongo dira. Indikatzailerak diren faktoreak:<sup>[12]</sup>

- Lehen krisiak < 2 urtetan agertzea.
- Ez-ohiko elektroentzefalograma (EEG) eta espasmo masiboak.
- Adimen-desgaitasunaren zeinuak.
- Hipokanpoan eta garun-azalean deformazioak.
- Garapen kognitiboaren atzerapena.
- Azterketa fisiko anormala.

Ezaugarri hauen gainean eragitea zaila denez, askotan tratamendu kirurgikoa behar da.<sup>[12]</sup>

2. FEE: konbultsioen aurrean farmakoen bidezko hobekuntzarik lortzen ez denean ematen da. Kasu hauetan, ezinbestekoa da sindrome eta krisi epileptiko mota, krisien maiztasunak eta farmako egokiak ezagutzeko.<sup>[12]</sup> Epilepsiaren tratamendu farmakologikoko zenbait giden arabera, EAFak zuhurtziaz erabili behar dira, bi edo hiru monoterapia eta farmako-konbinazio egoki bat erabiliz, sendagaiaren efektua modu objektiboan zehazteko.<sup>[13,14]</sup>

Krisi kontrolatuak dituzten pazienteekin alderatuta, FEE pairatzen duten pazienteen bizi-kalitatea eta baldintza psikosozialak okerragoak dira eta gastu ekonomikoak, ordea, askoz ere handiagoak. Izan ere, LINCE ikerketan aztertutakoaren arabera, paziente hauen kostuak 30 aldiz handiagoak dira.<sup>[8,15]</sup>

ERk alderdi psikologiko eta sozialean eragiten du, konbultsioek eguneroko lanak egitea eta harreman sozial egokiak izatea eragozten baitute. Honez gainera, EAFek loaren asaldurak eragiten dituzte, atsedean egokia saihestuz, eta nerbio sistema zentralaren (NSZren) funtzioetan kalteak eragiten dituzte, kognizioan eta emozioetan eragina dutelarik. Tratamendu farmakologikoaren erronka, beraz, krisien erabateko kontrola lortzea da edo, bestetik, pazienteak epilepsiaren kirurgiarako hautagaia den ebaluatzea. Hala ez bada, tratamendu farmakologiko egokia edo dietetikoa proposatu behar da.<sup>[12]</sup>

#### 4.1.4. Epilepsia erregogorraren prebalentzia

Epilepsiak munduko populazioaren %0,5-1ari eragiten dio.<sup>[16]</sup> Europan, berriz, helduen prebalentzia %0,6koa da eta Espainian, helduen epilepsiari buruzko azterlan epidemiologikoak urriak badira ere, %0,5-1 ingurukoa dela adierazten dute.<sup>[8]</sup>

Umeen artean ematen den prebalentzia handiagoa da oster, epilepsia kasuen %60ak haurtzaroan jatorria duelarik. Epilepsia pairatzen duten umeen %65ak EAFen bidezko gaixotasunaren kontrola izango duen arren edo bitzta osoan zehar berez desagertuko diren krisiak pairatuko dituen arren, badira, pazienteen %25-30 inguru, ER pairatzen dutenak.<sup>[7,16,17]</sup> Horrela, Espainian epilepsia pairatzen duten 240.000 pazienteetatik 80.000k FEE pairatzen dute, prebalentzia %30ekoa izanda orduan.<sup>[8]</sup>

Dena dela, neurologiako kontsulta anbulatorioetan eta epilepsia kontsulta espezializatueta egindako azterlan baten emaitzak FEEren prebalentzia, helduetan, %22,7koa dela erakusten du. Desadostasun horren arrazoa hasiera bateko kalkulua azterketa epidemiologiko urrietatik abiatuta egin zelaren ondoriozkoa izan daiteke. Izan ere, %30eko prebalentziaren datua eskualdekoak diren eta haurren populazioan egindako azterlanetatik abiatuta ateratakoa da. Laburbilduz, epilepsia pairatzen duten hamar umeetatik hiruk ER pairatzen dute eta helduen kasuan balioa apur bat murrizten da, 2,27k ER pairatuta alegia.<sup>[8]</sup>

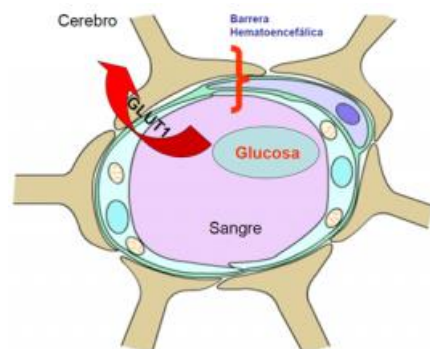
## 4.2. GLUT-1 PROTEINA

### 4.2.1. Definizioa, funtzioak eta garrantzia

Glukosa neurotransmisore desberdinen jariaketan eta garunaren aktibazio sinaptikoan parte hartzen duen monosakaridoa da.<sup>[18]</sup> Hori dela eta, glukosa garunaren energia iturriz hartzen da, garunaren funtzionamendu egokia glukosaren menpekoa delarik. Atsedenean, gizakion garunak organismoak pilatzen duen glukosaren %25a kontsumitzen du. Garapen aldian dagoen garun baten glukosa erabilera aldiz, askoz handiagoa da, %80koa alegia.<sup>[5]</sup>

GLUT izeneko proteinak zelularen mintz plasmatikoko kokatzen dira, eta zelulaz kanpoko espaziotik zelularen barnealdera, garraio pasiboaren bidez, glukosa garraiatzeaz arduratzen dira. Hauetan mutazioren bat ematekotan sindrome desberdinak garatzeko aukera egongo da.<sup>[19]</sup>

GLUT-1 664 aminoazidoz osatutako proteina da, eta 22. kromosoman kokatzen den SLC2A1 genearen bidez kodifikatuta dago. Glukosa edo galaktosa hesi hematoentzefalikora, eritrozitoetara, hesi plaketariora, erretinako hesira, astrozitoetara, nefronara, muskulu eskeletikora eta zelula tumoraletara bideratzeaz arduratzen da. GLUT-1aren bidez glukosak mintz hematoentzefalikoa zeharkatu eta garunera helduko da, NSZ hornituta.<sup>[18,19,20]</sup>



1. Irudia: glukosaren garraioa hesi hematoentzefalikoa zehar

#### 4.2.2. GLUT-1 urritasun sindromea

GLUT-1 urritasun sindromea jatorri genetikoa duen eta gaixotasun monogeniko gisa ezagutzen den entzefalopatia epileptikoa da, SLC2A1 genean, heterozigosian (bizidun diploideetan, organismo batek gene batekiko bi alelo desberdin aurkezten dituen), gertatzen diren mutazioek eragiten dutena.<sup>[21,22]</sup> Mutazioen ondorioz glukosa garunera garraitzeko ezintasuna ematen da, glukosak mintz hematoentzefaliko zeharkatzeko ezintasuna baitu.<sup>[18]</sup>

Oro har, izaera autosomiko gainartzailearekin oinordetzen da, kaltetuen %90ak *de novo* mutazio heterozigotiko baten ondoriozko nahasmendua pairatzen duelarik. Hala ere, sindromea pairatzen duten pazienteen %10ak herentzia bidez jasotako gen autosomiko azpirakorren ondorioz garatzen du gaixotasuna.<sup>[21,23]</sup>

GLUT-1 urritasuna dagoela susmatzen bada, ziztada lunbarra egiten da, barauan likido zefalorrakideoan (LZRan) dagoen glukosa-maila eta LZR:plasma erlazioaren glukosa maila ezagutzeko. Hasiera batean, barauan LZRko glukosa-maila <2,2mmol/L zenean eta LZR:plasma glukosa erlazioa <%45 zenean GLUT-1 urritasuntzat hartzen zen. Gaur egun diagnostiko-irizpideak aldatu egin dira, fenotipo arinagoak onartuta. Horrela, barauan LZRko <3,3 mmol/L glukosa-mailak eta <%60 LZR:plasma glukosa ratioak finkatu dira, GLUT-1 urritasun sindrome genetikoa pairatzen duten pazienteetan diagnostikoa baieztatzeko. Hala ere, kasuen %90ak jatorriz ezarritako glukosa-parametroak ditu LZRan.<sup>[18]</sup>

#### 4.2.3. Epilepsia erregogorraren eta GLUT-1 urritasun sindromearen arteko lotura

GLUT-1 urritasun sindromea hipoglukorrakiaren, eritrozitoek glukosa bahitzeko duten ezintasunaren eta SLC2A1 genean ematen diren mutazioen ondorioz diagnostikatzen da. Pazienteek begi-buruko mugimenduen irregulartasuna, konbultsio goiztiarrak, distonia paroxistikoa, garapenaren atzerapena, mikrozeftalia, mugimendu konplexuetan nahasmendua (ataxia) eta EEGn asaldurak sufritzen dituzte.<sup>[5,21]</sup> Sintoma hauek adinaren araberako patroia bat jarraitzen dute. Horrela, begi-buruko mugimenduak eta konbultsioak lehenak izaten dira agertzen. Aurrerantzean, nerabezaro eta helduaroan, ataxia, distonia paroxistikoa etab. agertuko dira.<sup>[4]</sup>

GLUT-1 urritasun sindromea bi forma desberdinetan sailkatuta dago.<sup>[18,21]</sup>

- **Sindromearen forma entzefalopatikoa klasikoa** kasuen %85ean ematen den forma larriari egiten dio erreferentzia. Hainbat asalduren garapenengatik ezaugarritzen da: hasiera goiztiarreko krisi epileptikoengatik, EAFen aurreko erregogortasunagatik, hipoglukorrakiagatik, mikrozeftaliagatik (kasuen %50ak mikrozeftalea progresiboa izaten du), neurogarapenaren atzerapenagatik, defizit intelektualagatik eta hizkuntzaren eta

mugimenduaren nahasmenduengatik. Gainera, sukarrek eta infekzioek gaixotasuna larriagotu dezakete.

- **Sindromearen forma entzefalopatikoa ez-klasikoa** kasuen %15ean ematen den forma arinagoari egiten dio erreferentzia. Honek helduaroraino emango diren epilepsiaren sindrome genetikoak eragingo ditu, honakoak eragin ditzakelarik: defizit intelektuala, ataxia eta mugimenduak eragindako diszinesia paroxistiko, bat-bateko mugimendu azkarrekin ezaugarritzen dena, konbultsioekin edo gabe eman daitezkeenak.

Diagnostikoa eginda, tratamendu egokiena aukeratu beharko da. EAFen eraginkortasun mugatua dela eta, DZren bidezko tratamendu dietetikoaren aplikazioa ezinbestekoa izango da gaixotasuna leuntzeko eta krisien bilakaera saihesteko edo desagerrarazteko.<sup>[18]</sup>

### 4.3. DIETA ZETOGENIKOA

#### 4.3.1. Dieta zetogenikoaren definizioa

Nahiz eta DZ 1920ko hamarkadan Amerikako Estatu Batuetan garatu, 1930eko eta 1970eko hamarkadetan EAF berriak iristean, DZrekiko zegoen interesa desagertu zen. Gerora, 1990eko hamarkadan, DZrekiko interesa berpiztu zen, paziente batzuetan EAFek zuten eragina eskasa zela frogatu ostean.<sup>[6,24]</sup>

DZ gantzetan aberatsa, karbohidratoetan (KHetan) pobrea eta, osasunerako arriskurik eragin gabe, eman daitekeen proteina kopuru minimoan oinarritzen da.<sup>[25,26]</sup> Tratamendu dietetiko hau ratioetan funtsatzen da; horrela, 3-4 gramo gantz hartzen badira proteina eta KH gramo bakoitzeko, dietaren ratioa 3:1 edo 4:1 (gantz : proteina + KH) izatera iritsiko da. Beraz, eguneko energia totalaren %90a gantzetatik eratorria izango da, eta beste %10a proteina + KH ekarpenak izango du.<sup>[6]</sup>

Kasu bakoitzean egokiena den ratioa nutrizionistak erabakiko du, pazientearen adinaren, krisien edota epilepsiaren progresioaren arabera, organismoaren jarduna eta gaixotasunaren progresioa egokiak izate aldera aiposak izango liratekeen GZ mailak lortzeko, alegia. Proteina ekarpena mugatuta badago ere, ezinbestekoa izango da proteina ekarpen minimo eta egoki bat doitzea; hazkunde egokia bermatzeko eta muskulu masaren garapena eta mantenua ziurtatzeko.<sup>[27,28]</sup> Ratioa mantentze aldera gomendagarria da elikagai proteikoak gantz iturri osasungarriak diren elikagaiekin batera hartzea. KHak, berriz, tratamendua hasi aurretik murriztu beharko lirateke. 1. taulan DZ aurrera eramateko orduan eman daitezkeen elikagaien ordezkapena proposatzen da.<sup>[28]</sup>

DZ GLUT-1 urritasun sindromea bezalako asaldura metabolikoetan oso eraginkorra dela frogatuta dago. Tratamendu dietetikoaren helburua krisiak murriztea edo desagerraraztea da, beste farmako batekin tratamendu berria hasi beharrean.<sup>[6]</sup>

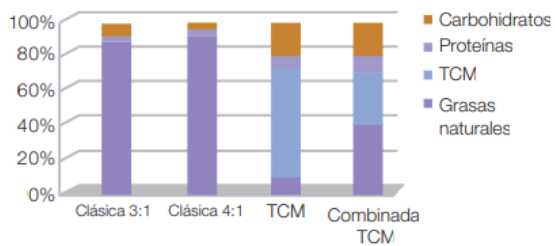
Taula 1: KHen saihesteak eta aukerak

SAIHESTU BEHARREKOAK	AUKERA BERRIA
Goxoak: goxokiak, bonboiak, pastelak, opilak...	Fruta edo barazkiak, azukrerik gabeko gelatina...
Marmeladak, ezta...	Gazta, gazta-krema, urdaiazpikoa, kakahuete-krema...
Edari azukredunak edo gasdunak, zuku naturalak	Ura edo azukrerik gabeko edariak
Irabiaki goxoak eta txokolate beroa	Esne, esnegain eta kakao irabiakia
Gailetak	Gurina edo esnegaina daramaten oloz egindako gailetak
Gosarirako zerealak	Arrautz egosia edo tortilla + oliba olio + ogi integrala

#### 4.3.2. Dieta zetogeniko desberdinen aurkezpena

Paziente bakoitzaren kasuan egokiena den DZren konbinaketa zein den ezagutzeko, beharrezko da honako irizpideak kontuan izatea: adina, sindromea eta larritasuna, erantzun azkarraren beharra, familiaren ezaugarriak, gaixoaren ohitura dietetikoak eta zentro espezializatuaren laguntza. DZ mota desberdinak aurkitzen diren arren, egindako azken ikerketen arabera, krisi epileptikoen kontrolari dagokionez, guztiek antzeko eraginak azaltzen dituzte.<sup>[6,29]</sup>

Tipo de dieta	Grasas	TCM	Proteínas	HC
Clásica 3:1	87%	-	13%	Entre ambos
Clásica 4:1	90%	-	10%	Entre ambos
TCM	11%	59%	10%	20%
Atkins	-	-	-	10-15 g/día
Combinada	41%	30%	10%	19%



#### 2. Irudia: dieta zetogeniko mota desberdinak

##### 4.3.2.1. Dieta zetogeniko klasikoa

Wilder et al.-ek 1921. urtean proposatu bezala, kate luzeko gantz azidoen (KLGaen) asetasun maila altuen eta kate ertaineko gantz azidoen (KEGAen) asetasun maila baxuen kontsumoan oinarritzen da, 4:1 eta 3:1eko (gantza : proteina + KH) ratioak mantenduz.<sup>[17]</sup> Orokorrean jarraitzen den DZren ratioa 4:1 (gantza : proteina + KH) bada ere, jaioberrietan, edoskitzaileetan eta umeetan 3:1eko (gantza : proteina + KH) ratioa gomendatzen da, umeek DZrekiko aurkeztuko duten onargarritasuna hobetze aldera nagusiki. Ikusitakoaren arabera, 3:1 (gantza : proteina +KH) ratioko DZ jarraitzen duten umeetan ematen diren efektu kaltegarriak gutxiago dira, tratamenduarekin hasi bezain pronto emango diren okaden maiztasuna murriztuta.<sup>[29,30]</sup>

Hong et al.-ek, 2010. urtean<sup>[31]</sup> ikertu zutenaren arabera, dieta zetogeniko klasikoak (DZK-k) bi urtetik beherako umeetan hoberen doitzen den tratamenduari erreferentzia egiten dio. Izan ere, konbultsioen >%50ko desagertzea eman zen entseguan parte hartutako umeen %64an DZrekin 6 hilabete eman ostean, eta umeen %77an DZrekin 1-2 urte eman ostean. Gainera, umeen %35ak hazkuntzaren garapen hobea aurkeztu zuen, beste %35ak elektrokardiograma (EKG) hobetu zuen eta %29ak batera emandako farmako antikonbultsiboak murriztu zituen.

Honekin batera, Kim et al.-ek 2016. urtean<sup>[32]</sup> aurrera eramandako beste ikerketak, aurreko ikerketaren emaitzekin bat egiten du. Ikerketan ikusitakoaren arabera, DZ hasi eta 3 hilabetetara DZK jarraitzen zuten pazienteen %53ak konbultsioen desagertzea pairatu zuen; Atkins-en dieta jarraitu zutenen artean, ordea, konbultsioen desagertzea %20koa baino ez zen izan.

Amaitzeko, aipatu beharra dago ere, DZK jarraitzerakoan otordu guztietan ratio berdina jarraitzea garrantzitsua den arren, GLUT-1 urritasun sindromea pairatzen duten umeetan egun osoko ratioa izango da kontuan hartu beharrekoa.<sup>[6]</sup>

#### 4.3.2.2. Kate ertaineko gantz azidoen dieta zetogenikoa

1971an DZKren ordeztutako dieta da, Huttenlocher-ek garatuta eta KEGAetik eratorritako kaloria ekarpenaren kalkuluan (%30-60) oinarritzen dena.<sup>[33]</sup> Historikoki jarraitutako dietan KEGAek eguneko energia osoaren %60a suposatzen dute, efektu gastrointestinalak eragiten dituenak: okadak, beherakoak eta tripako mina. Hauek ekiditeko asmoz, moldatutako KEGAen bidezko DZ agertu zen, energiaren %30a KEGAetik eta bestelako %30a KLGAetik eratorrita.<sup>[17]</sup>

KEGA gisa sailkatzen diren findutako olio komertzialek (palma eta koko olioetatik isolatuta) kaloria bakoitzeko KLGAek baino GZ gehiago sortzen dituzte eta ez dute karnitinarik behar gantz iturria suntsitzeko. Hau dela eta, gantz gramo berdinekin GZ gehiago sortzeko aukera egongo da, proteina eta KH ingesta handituko delarik.<sup>[17]</sup>

Dieta modu progresibo batean barneratu beharko da, gantz kopuru altua ondo toleratua izateko. Arrazoi hau dela eta, ez da premiazko tratamendua izango larriak diren kasuetan.<sup>[6]</sup>

#### 4.3.2.3. Atkins dieta zetogenikoa

Dr. Robert C. Atkins-ek diseinatu da, zapoz atseginagoa eta horren murriztailea ez dena. Horrela, 0,9-1:1 (gantza : proteina + KH) ratioarekin lan egiten du, gantzetatik datozen kalorien %65arekin.<sup>[34]</sup> Ebidentzia zientifikoaren arabera, kolesterol totalaren eta LDL kolesterolaren kontzentrazioak murrizten dira eta, batzuetan, urearen kopurua murriztuko da ere bai.<sup>[29]</sup>

Kossoff et al.-ek 2007. urtean<sup>[35]</sup> KHen hasierako muga optimoa zehazteko (10 edo 20 g/eguneko) ikerketa aurrera eraman zuten. Ikusitakoaren arabera, 10 g/eguneko kontzentrazioarekin hasten ziren haurretan 3 hilabetera konbultsioen murrizketa hobetua lortzen zen. 3 hilabeteren ostean, KHen kontsumoaren gorakadak onargarritasuna hobetzen zuen eta ez zuen eragin negatiborik tratamenduaren eraginkortasunean. Ikerketa hau oinarritzat hartuta, gaur egun KHen ekarpena eguneko 10 g-tara mugatzen da eta aurrerago igoera progresiboak ematen dira, hurrengo hilabeteetan 15 g/eguneko hartuta eta handik bi hilabetetara 20-30 g/eguneko direlarik.



#### 4.3.2.4. Indize gluzemiko baxuko dieta zetogenikoa

Indize gluzemikoak (IGk) elikagai jakin batek eragiten duen odoleko azukre (glukosa) mailaren igoera neurtzen du. Elikagai baten erantzun gluzemikoa kuantifikatzeko, erreferentzia gisa glukosa edo ogi zuria hartzen dira. Oro har, IG baxuko elikagaiek (intxaurrak, adibidez) odoleko glukosa mailaren handipen motela eragingo dute; IG altuko elikagaiek (eztia, adibidez), ostera, odoleko glukosa mailaren handipen azkarragoa eragingo dute.<sup>[36]</sup> IG baxuko dietak, orduan, odolean gluzemia maila egonkorrak mantentzean ditu, beraz tratamendu dietetikoak jan osteko gluzemia mailaren igoera kontrolatuak eragiten ditu. Horrela, IG baxuko DZk lehen aipatutako DZek baino KH kopuru altuagoak erabiltzea ahalbidetzen du.<sup>[29,34]</sup>

Orokorrean, pazienteak DZK hasteko zain dagoen bitartean jarraitzen den tratamendu dietetikoak da. Muzykewicz et al.-ek, 2009. urtean<sup>[37]</sup>, egindako ikerketa baten arabera, IG baxuko DZ jarraitu zuten 76 umeen artean %65ak krisien murriztea izan zuen %50era. Bestalde, Coppolla et al.-ek 2011. urtean<sup>[38]</sup> egindako ikerketak IG baxuko DZ umeen artean ondo onartua zela baieztatu zuten, IG baxuko DZ denbora luzean zehar mantentzeko aukera baimenduz. Azkenik, Sondhi et al.-ek, 2020. urtean<sup>[39]</sup>, egindako ikerketa baten arabera, IG baxuko DZ jarraitzen duten 1-15 urte bitarteko umeetan ematen den krisi epileptiko kopurua, DZKekin konparatuta, handiagoa bada ere, tratamendu dietetikoak jarraitzean ematen diren konplikazioak gutxiago izaten dira.

### 4.3.3. Dieta zetogenikoaren ekintza mekanismoak

#### 4.3.3.1. Dieta zetogenikoaren ondoriozko aldaketa metabolikoak

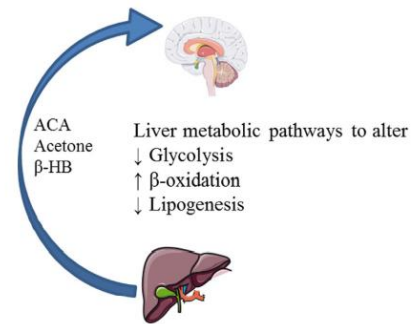
DZren bidez barauaren antzeko egoera metabolikoa ematen da; organismoak behar duen energia ekarpena gantzen bidezkoa izango da, glukogeno erreserbak agortuta daudelako.<sup>[27,40]</sup>

Lehenago aipatu den moduan, garunaren energia iturri nagusia glukosa da, baina GLUT-1 urritasun sindromearen ondorioz glukosa energia iturri gisa erabiltzeko ezintasuna egongo da. Hau dela eta, energia gehiena gantz azidoen  $\beta$ -oxidaziotik eratorriko da.  $\beta$ -oxidazioaren bidez, azetil-CoA kopuru handiak eta odolera zuzenean bideratuko diren giblean sortutako GZen (azetoazetatoa,  $\beta$ -hidroxibutiratoa eta azetona) sintesia emango dira.<sup>[40]</sup> GZek hesi hematoentzefalikoa zeharkatuko dute eta azido monokarboxilikoaren ligando espezifikoek garunaren eremu interstizialera, zelula glialetara eta neuronetara garraiatzen dituzte.<sup>[6]</sup>



3. Irudia: KHen metabolismoaren eskema sinplea koipeen metabolismoarekin alderatuta.

Ehun horietan GZak glukosaren ordezeko gisa erabiltzen dira, azido trikarboxilikoaren ziklora (Krebs-en ziklora) gehituz eta energia eskuratzeko ATPa sortuz. Garuneko metabolismo energetikoaren aldaketa horrek gaixotasunaren egoerara hobeto egokitzen laguntzen du.<sup>[6]</sup> Mekanismo hau jaioberri eta umeetan benetan garrantzitsua izango da, populazio talde hauetan ematen den GZen sortzea eta erabilera helduetan baino 3 edo 4 aldiz handiagoa baita.<sup>[5]</sup>



4. Irudia: GZen sintesia eta jarduna

#### 4.3.3.2. Mekanismo antikonbultsiboak

GZak, DZren tratamenduan konbultsioen kontrako efektuaren arduradun gisa ikusten dira, neurobabesle eta hanturaren kontrakoak izateaz gain.  $\beta$ -oxidazioaren bidez sortutako GZen bidez, ondorengo efektuak emango dira:<sup>[6]</sup>

- **Besikula sinaptikoaren birziklatzea:** glukosarekin konparatuta,  $\beta$ -hidroxibutiratoak eragingo duen besikula sinaptikoaren exozitosi prozesua endozitosi prozesua baino txikiagoa izango da, besikula sinaptikoak birziklatzeko gaitasuna baitu. Hau dela eta, neurotransmisore gutxiago kanporatuko dira, nerbio-bulkadaren transmisioan porrota saihestuz.
- **GABA neurotransmisore inhibitzailearen sintesia eta glutamato neurotransmisore kitzikatzailaren gutxitzea:** azetoazetatoaren edo  $\beta$ -hidroxibutiratoaren bidez, bi neurotransmisore hauetan eragiteko aukera egongo da, NSZren aktibitatea inhibituta.
- **Potasio ( $K_{ATP}$ ) kanaletan emandako aldaketak:**  $\beta$ -hidroxibutiratoak mintz potentziala aldatzeko gaitasuna izango du, potasio (K) kanaletan eragitearen ondorioz.
- **Estres oxidatiboaren gutxitzea:** oxigeno-espezie errektiboaren ekoizpena inhibitzen da eta entzima antioxidatzaileen kopuruak gora egiten du.

DZk KHen ekarpena murrizteaz gain, proteinen hornidura ere murrizten du; horrela, fibroblastoen 21. hazkunde-faktorea (FGF21) areagotzen da, adipozitoen bidezko glukosaren atxikipena handitzen duena, organismoko odol-mailetan glukosa kopurua murriztuz.<sup>[6]</sup>

Bestalde, gantz azido poliasegabeek ekintza neuroinhibitzailea izango dute. Izan ere, garunean desakoplatzaile funtzioa duten proteinen sintesia areagotuko dute, proteina hauek metabolismo energetikoaren geneen erregulazioan eta biogenesi mitokondrialean parte hartuta. Efektu hauen ondorioz, ATParen sintesiaren gorakada emango da eta gantz azido poliasegabeek  $K_{ATP}$  kanaletara batzeko gaitasuna izango dute, kitzikapen neuronal murriztuz eta neurobabesa eraginez.<sup>[6]</sup>

Mekanismo bakar batek dietaren ondorio onuragarriak azaltzea oso zaila den arren, badirudi koordinatutako aldaketa horiek guztiek funtzio sinaptikoa egonkortzen dutela eta konbultsioekiko erresistentzia areagotzen dutela.<sup>[29]</sup>

#### 4.3.4. Epilepsia erregogorraren aurrean dieta zetogenikoaren indikazioak eta kontraindikazioak

##### 4.3.4.1. Dieta zetogenikoaren indikazioak

DZ GLUT-1 urritasunaren ondorioz epilepsia pairatzen duten pazienteen %80-90ean ezartzen den tratamendua da, eta tratamendua jarraitzen dutenetatik %50-60 krisi epileptikorik gabeko sindromea izaten dute tratamendu dietetikoak jasotzen dutenean. DZren bidez pazienteen alerta edo ernetasun-maila, hitz egiteko gaitasuna, koordinazioa, psikomotritzitatea eta egoera soziala hobetzen dira.<sup>[41]</sup> Honez gain, DZk epilepsiaren hainbat aspektu hobetzen ditu, esaterako, krisien maiztasuna, erabilitako EAFen kopurua eta hartu beharreko azken hauen dosia murrizten dira.<sup>[6]</sup> Efektu onuragarriak lortzeko asmoz, DZ gutxienez nerabegarora arte mantentzea gomendatzen da, dieta bertan behera uzteko bestelako indikaziorik ez dagoen pazienteen kasuan.<sup>[42]</sup>

##### 4.3.4.2. Dieta zetogenikoaren kontraindikazioak

Tratamendua aurrera eramatea saihesten duten faktoreak aztertu beharko dira:<sup>[6,29]</sup>

- **Kontraindikazio medikoak:** pirubato karboxilasaren urritasuna, porfiria akutua, giltzurrun, gibel edo pankreako gutxiegitasuna, erreflexu gastroesofagikoa, hiperkolesterolemia familiarra, gantz azidoen oxidazio mitokondrialaren asaldurak etab. pairatzen dituzten umeetan DZ ezin izango da aurrera eraman. Honez gain, umearen hazkuntza eta garapen egokiak kaltetzeko arriskua egotekotan, ez da dieta ezarriko.
- **Kontraindikazio sozialak:** umeak berak edo haren familiak, DZ behar bezala aurrera eramateko zailtasunik badute, ez da DZ ezarriko. Kasu hauetan familiarekin eta umearekin DZren inguruan jardun beharko da, eta heziketa nutrizional bidez tratamendu dietetikoak dituen onurak eta arriskuak azalduko zaizkie.

#### 4.3.5. Pazientearen ebaluazioa dieta ezarri aurretik

Dieta ezarri baino lehen diziplina anitzekoa izango den pazientearen ebaluazio sistemikoa aurrera eramango da, neurologoaren, dietista-nutrizionistaren, erizainaren eta pediatarren eskutik.<sup>[29]</sup>

Ebaluazioak ondorengo atalak izango ditu:

**1. Anamnesia:** DZ ezarri baino lehenago emango da, ondorengo atalak aztertuta:<sup>[6,29]</sup>

- Familia aurrekariak: egoera psikosoziala (egoera sozioekonomikoa, gurasoek eta umeak berak dieta ulertzeko gaitasuna eta hezkuntza egoera), gaixotasun familiarrak etab.
- Anamnesi neurologikoa: egunerokotasunean emandako krisi kopurua, mota eta ezaugarriak aztertu beharko dira. Gainera, EAFak zeintzuk diren ikusi eta umearen gaitasun psikomotorea eta egoera funtzionala ezagutu behar dira, umeak tratamenduarekiko izango duen erantzuna zein izan daitekeen aurreikusteko.

- Komorbilidadeen ebaluazioa: tratamenduan eragin dezaketen patologiak baztertu beharko dira: errefluxu gastroesofagikoa, gibelesko asaldurak, idorreria, azidosi metabolikoa etab. Komenigarria izango da giltzurrun-ekografia eta/edo azterketa ekokardiografiko bat egitea giltzurrun-litiasiaren edo kardiopatiaren aurrekariak dituzten pazienteen kasuan.
- Anamnesi nutrizionala
  - Elikaduraren garapena: elikadura patroia aztertzea, ordura ohikotasunean kontsumitzen diren elikagaiak ezagutzeko.
  - Inkesta dietetikoak: hartutako makro- eta mikronutriente kopuruak baloratzeko.
  - Alergiak/intolerantziak eta ohitura dietetikoak ezagutu.
  - Dieta eta gomendio nutrizionalak behar bezala jarraitzeko zailtasunak: elikagaiak gustuko ez izatea, elikadura nahasmenduak etab.
  - EAFen KH edukia identifikatu: KH jakinak ez dituen edo ahalik eta kantitate txikienean dituen beste forma galeniko batekin aldatzeko aukera, tratamendu dietetikoarekin interferentziarik izan ez ditzaten.

DZrekin hasi baino lehen odol-analitika orokor bat eta gernu azterketa egingo dira. Horrela, pazientearen hasierako egoera ezagutuko da, etorkizunean DZren eraginak ebaluatzeko.<sup>[29]</sup>

## 2. Ebaluazio fisikoa eta antropometrikoan aztertu beharreko alderdiak:<sup>[6]</sup>

- Egoera nutrizional orokorra: nutrizio- eta garapen-egoerak, anomalia fenotipikoak, aro pubertalaren garapena eta berezko gaixotasunen garapena eta sintomak baloratuko dira.
- Antropometria eta erreferentziazko patroiak: pisuaren, garaieraren/luzeraren, garezur-perimetroaren (3 urtera arte), perimetro brakialaren eta tolesduren neurriak modu estandarizatuan jasoko dira. Umearen hazkuntza maila ezagutu behar da, desnutrizioa baztertzeko; horretarako, haurraren neurriak erreferentziazko patroiekin alderatuko dira.

### 4.3.6. Dieta zetogenikoaren finkapen faseak

#### 4.3.6.1. Beharrian energetikoaren kalkulua

Oinarrizko energia-gastua kalkulatzeko egokiena litzatekeen metodoa kalorimetria ez-zuzena bada ere, normalean ez da teknika hau erabiltzen. Honen ordez, ekuazio prediktiboak erabili ohi dira. Horrela, Osasun Mundu Erakundeak (OMEK) dituen taulak erabilia umearen adinaren eta pisuaren arabera energia-gomendioak lortzeko aukera egongo da.<sup>[6]</sup> (1. Eranskina)

Oro har, ratio zetogenikoaren arabera, gantz kantitatea energia-eskakizunetatik abiatuta kalkulatu hasten da.

Ondoren, hazkunde egokirako proteina-eskakizunak doitzen dira. Proteina ekarpena OMEren 2007. urteko gomendioen arabera kalkulatu da. Oro har, 1 g/kg/egun kalkulatu da >1 urte dutenen kasuan; <1 urte dutenen kasuan, aldiz, 1,5 g/kg/egun kalkulatu da, hazkundeak proteinen beharrak handitzen dituelako. Azkenik, KH kopurua kalkulatu da, eguneko energia-eskakizunak osatu arte.<sup>[6,29]</sup>

#### 4.3.6.2. Dietaren hasiera ospitalean edo etxean

Duela gutxi arte, dietaren hasierako fasea ospitalean burutzen zen arren, gero eta ohikoagoa da pazienteak bere kabuz dietarekin hasia. Pazientearen segurtasuna, tratamenduaren eraginkortasuna eta kostuak kontrolatu behar diren aspektuak dira.<sup>[6]</sup> Dietaren hasiera etxean egiteak, pazientearen estresa gutxitzen du, bateratzea errazten du familian eta ospitaleratzeari lotutako kostuak murrizten ditu. Era berean, tratamendua mantsoago hasteko aukera ematen du, eta dieta onartzeko, mantentzeko eta betetzeko aukerak hobetzen ditu, atxikidura sendotuz.<sup>[42,43]</sup>

Dieta modu autonomoan hasi aurretik, lehenago aipatutako azterketa guztiak egin eta baloratu behar dira, ospitalerako sarbide erraza ziurtatu behar da eta familiari dieta maneiatzeko heziketa nutrizional egokia eman behar zaio. Edoskitzaileak diren edo <2 urte dituzten eta gaixotasun larriak pairatzen dituzten umeak ospitaleratuko dira tratamendua modu seguru batean hasteko.<sup>[6]</sup>

#### 4.3.6.3. Dieta zetogenikoaren martxan jartzea

DZren hasiera bi modu desberdinetan eman daiteke, barauarekin edo baraurik gabe. **DZren hasiera barauarekin** egitea forma klasikoa den arren, gaur egun jarraitzen ez den metodoa da. Honen helburua zetosia azkar lortzea da; horretarako, 24-72 orduko baraua egiten da eta zetosia lortuta dagoela dietaren 1/3 sartuko da eguneko. Barauan zehar gluzemia mailak aztertu beharrekoak dira dietaren 2/3 hartzen diren arte. Umeak sintomatologiarik ez aurkeztekotan ez da tratamendu farmakologikorik emango, gluzemiak 20-40 mg/dL mailatan mantentzen diren bitartean.<sup>[42]</sup>

Gaur egun, ordea, **baraurik gabeko eta modu mailakatu ezarritako DZ** jarraitzea gomendatzen da, DZren ratioak modu progresiboan egunez egun handituz (2. *Eranskina*). Hau da, 1:1eko (gantza : proteina + KH) ratioan hasi eta 3:1 edo 4:1eko (gantza : proteina + KH) ratioa helduz, pazientearen adinaren arabera.<sup>[28]</sup> Baraurik gabeko hasiera mailakatu honek bigarren mailako ondorio gutxiago sortzen ditu: pisu-galera txikiagoa ematen da, hipogluzemia eta azidosia murrizten dira eta tratamendu dietetikoaren eraginkortasunari eusten dio.<sup>[38]</sup> Behin DZ nola hasi behar den definituta dagoela, elikagaiak hartzen hasiko da umea, hasierako momentutik beharrezko energia (kcal) ekarpena ziurtatuko delarik.<sup>[33]</sup>

Otordu zetogenikoak progresiboki aurrera egitearekin batera, umea elikagai murrizketara ohitzen joango da.<sup>[33]</sup>

Dieta hasi eta 7. egunera edo umeak 3 otordu zetogeniko hartzen dituenean, zetonuriaren neurketekin hasiko da, eguneko lehenengo gernu egitean kontrolatuko dena (zetonen arteko aldagarritasunik ez dagoela ziurtatzeko). Gluzemiaren neurketa, aldiz, sintomatologia (zorabioak, nekea, izerditzea, esku hotzak,...) aurkezten den momentuetan beharrezkoa izango da soilik.<sup>[33]</sup> Normalean 2-3 aste behar izaten dira zetosi egonkorra lortzeko, eta kasu batzuetan dieta 3-6 hilabetez mantendu beharko da haren eraginkortasuna ebaluatu ahal izateko.<sup>[44]</sup>

Ospitaleko kontsulten maiztasuna pazientearen adinaren, umeak eta familiak DZ jarraitzeko duten gaitasunaren, epilepsiaren kontrolaren, konplikazioen agerpenaren eta tratamenduaren unearen arabera izango da. Lehen kontrol bat egitea gomendatzen da DZ hasi eta hilabetera, eta gero 3 hiletan behin tratamenduaren lehen urtean. Ondoren, bisitak 6 hiletan behin egiten dira.<sup>[44]</sup>

#### 4.3.6.4. Dieta zetogenikoa jarraitzeko gomendio orokorrak

DZ hasteak aldaketa handiak dakartza ohiko dietan eta lipido ugari hartzen da. Anoak txikiak izanda ere, beharrezko kaloria guztiak emango dira, zehaztutako olio- eta koipe kopuruak ondo doitu eta egokiro kontsumitzen badira. Horretarako, balantza, edalontzi neurtzailea, xiringa, espatulak etab. beharko dira, osagai guztiak aldezturik pisatzeko. Edateko, aldiz, ur naturala eta, noizbehinka, KHrik gabeko edariak har daitezke (%0ko freskagarri karbonatodunak, adibidez).<sup>[33]</sup>

Elikagaiak gozatzeko ez dira KH iturriak dituzten edulkoratzaileak (maltodextrinak, fruktosa, sorbitola etab.) erabiliko. Aitzitik, stevia, sakarina edo eritritola erabil daitezke, baldin eta etiketak irakurtzean laktosarik, fruktosarik, sakarosarik, sorbitolik, dextrinarik, almidoirik etab. ez badago.<sup>[33]</sup>

KH, proteina eta gantz anoak ezagutzeko, elikagai desberdinen anoak eta gramoak erakusten dituen fitxa emango zaie ume eta familiei, DZ aurrera eramatea errazagoa izan dadin.<sup>[33]</sup> (3. *Eranskina*)

#### 4.3.7. **Dieta zetogenikoaren eraginkortasunaren ebaluazioa**

Paziente bakoitzaren kasuan, hasiera batean definituta zeuden helburuak lortzen diren ezagutzeko, ebaluazio objektibo eta subjektiboak aurrera eramango dira.

Tratamendu dietetikoaren helburu nagusia krisi epileptikoen kopurua murriztea da, eta hauek ahalik eta EAF gutxienarekin kontrolatzea. Hala ere, batzuetan, krisi-kopurua murriztu ez arren, pazientearen egoera kognitiboa eta pazientearen edo familiaren bizi-kalitatea hobetzen dira.<sup>[41]</sup>

Alderdi horien ebaluazioak metodo objektiboari egiten dio erreferentzia, dieta eraginkorra den baloratzeko. Horrela, lehen hilabetetik aurrera, kontsultetan, honako informazioa bilduko da: EAF kopurua eta dosia, krisi-egunkaria (4. *Eranskina*), EEG eta egoera kognitiboaren balorazioa. Balorazio subjektiboan, aldiz, krisien iraupena eta intentsitatea, krisi horien osteko egoera, eskola-errendimendua edo umearen alerta-mailaren inguruko pertzepzioa ezagutuko dira.<sup>[6,33]</sup>

#### 4.3.7.1. Gehigarrien beharra

DZ makronutrientetan eta mikronutrientetan desorekatua da oinarrian; barazkiak, frutak eta esnekiak gutxitan hartzen direnez, D bitaminaren, B taldeko bitaminen eta kaltzioaren eskasia arriskua baitago. Gainera, zenbat eta ratioa handiagoa (hartutako gantz gramoen eta proteina + KH gramoen arteko aldea zenbat eta handiagoa) izan, orduan eta desoreka nabarmenagoa da. Beraz, dieta multibitaminiko batekin eta kaltzio eta D bitamina gehigarriekin osatzea gomendatzen da.<sup>[6]</sup>

Arslan et al.-ek, 2017. urtean<sup>[45]</sup>, 210 umeekin aurrera eramandako ikerketan ikusitakoaren arabera, DZ 6-12 hilabete bitartean jarraitzeak selenio (Se) maila plasmaticoak murriztu zituen (3 hilabetera arte Se maila basalak mantentzeko aukera egongo den arren). Beraz, gehigarrien bidez selenioaren ekarpena bermatzea garrantzizkoa izango da.

Karnitina modu sistematikoan emateko beharrari buruzko eztabaida dago oraindik ere, gutxi direlako egindako ikerketak edo ikerketetako parte hartzaileak. Berry-Kravis et al.-ek, 2001. urtean<sup>[46]</sup>, 38 pazienteekin burututako ikerketan, esaterako, pazienteen %19ak baino ez zuen karnitina suplementuak hartzeko beharra azaldu. Hala eta guztiz ere, EAFekiko esposizio luzeak karnitina mailak murrizten ditu eta karnitina eskasia tratamendu dietetikoaren hasieran ager daiteke. Eskasia nabarmena denean edo sintomatologia (ahultasun muskularra eta miopatiak, nekea, hipogluzemia...) agertzen denean soilik hartuko dira gehigarriak.<sup>[42,46]</sup>

Azkenik, banaka baloratu beharrekoak dira omega-3 gehigarriak, KEGA edo kate adarkatuko aminoazidoak ematea, aldi baterako erantzuna hobetzen dutela ikusi baita.<sup>[47]</sup> Hau nagusiki DZK jarraitzen duten umeetan baloratu beharko da, gantz ase kopurua bereziki altua delako.<sup>[6,29]</sup>

Gaur egun, Espainia mailako merkaturan DZrako berariazkoak diren dieta enteralak merkaturatzen dituen marka bakarra dago, KetoCal® (5. Eranskina), SHS-Nutricia laborategiaren eskutik. Aurkeztutako dieta osoa da, profil zetogenikoa du eta ume bakoitzaren premiak kontuan hartuta, modu eksklusiboan, eskaintzen diren produktu dietetiko gisa ezagutzen dira. Dieta hauek 3:1 eta 4:1eko (gantz : proteina + KH) ratioak dituzte eta esnea dute osagai nagusi gisa. Honez gain, aminoazido, koipe, KH, bitamina, mineral eta oligoelementuekin aberastuta daude.<sup>[6,29]</sup>

#### 4.3.8. Dieta zetogenikoaren ezarpenaren efektu kaltegarriak

DZk konplikazio akutuak eta epe ertain-luzeko konplikazioak eragin ditzake:

##### 4.3.8.1. Konplikazio akutuak

Konplikazio akutuak pazienteen %50-75ean ematen dira, organismoak zetosira egokitzeko izaten dituen aldaketen ondorioz. Kasu gehienetan sintomatologia arina eta automugatua da.<sup>[42,48]</sup>

- **Uraren eta ioien giltzurrun-galerak handitzea:** batez ere Na, baina baita K eta Mg ere, intsulinaren maila serikoaren beherakadaren ondorioz.

- **Garuneko glukosaren garraioa aldi baterako murriztea.**
- **Digestioan aldaketak:** gantz kopuru altuen aurrean organismoak ez dauka egokitze gaitasunik. Ondorioz, abdomeneko mina, gorakoak, beherakoak eta idorreria ematen dira.

Hauek guztiak saihesteko likidoen ekarpena mantentzea edota areagotzea, elektrolitoak berreskuratzea eta dieta ezartzeko prozesua moteltzea beharrezkoak dira.<sup>[42,48]</sup>

#### 4.3.8.2. Epe ertain-luzeko konplikazioak

Hirugarren hilabetetik aurrera aurkezten dira eta kasu gehienetan automugatuak, arinak edo erraz zaintzekoak dira, monitorizazio egokiarekin, dieta alde batera uztera behartu gabe.

- **Hiperlipemia:** haurren %60an gertatzen da, eta edozein unetan ager daiteke, baita DZ hasi eta gutxira ere. Gantz ekarpen handia dela eta, triglizeridoak, LDL eta VLDL mailak handitu eta HDL mailak murrizten dira. Oro har, aldaketa horiek hilabeteetara normalizatu ohi dira.<sup>[49,50]</sup>

DZk eragindako kalte baskularrari buruzko emaitzak kontraesankorrak dira: tratamenduan zeuden edo dietarekin tratatu ziren pazienteetan arteria-hormaren zurruntasuna areagotu egin dela deskribatu da, baita arteria-distentsibilitatearen alterazio goiztiar itzulgarriak eta ez-esanguratsuak ere, DZrekin bi urte eramanda. Dena dela, egindako azken ikerketek ez dute ikusi arrisku kardiobaskularra epe luzera handitu denik.<sup>[51,52]</sup>

- **Nefrolitiasia:** DZ jarraitzen duten umeen %3-10ean deskribatu den arren, biztanleria orokorreko haurren <%0,1ean baino ez da ematen. Arriskuaren handiagotzea justifikatzen duten kausak honako hauek dira: gernuan azido urikoaren disolbagarritasuna gutxitzea, azidosia, hiperkaltzuria, hipozitratua, deshidratazioa eta adin txikiko pazienteak izatea.<sup>[53]</sup>

- **Hazkunde-atzerapena:** DZk pazienteen pisua murriztu dezake, hasierako fasean batez ere. Dena dela, aurrerantzean hazkuntza abiadura normala berreskuratzeko aukera dago. Izan ere, DZk hazkundera duen eragina oraindik ere eztabaidagarria da. Epe laburreko azterketek ez dute garaieran alteraziorik antzeman. Baina, dietak 6 hilabete baino gehiago irauten duenean, hazkunde-abiadura murrizten dela ikusi da, batez ere haur txikienetan eta dietari oso denbora luzez (> 6 urte) eusten dioten pazienteetan.<sup>[54]</sup> Azken azterlanen arabera, DZ jarraitzen duten haurren %20-30ean hazkunde atzeratua ematen da.<sup>[55]</sup> Hainbat mekanismok baldintzatu dezakete bilakaera hori.<sup>[56]</sup>

- Mugatutako proteina kontsumoa.
- $\beta$ -hidroxibutirato maila seriko altuak.
- IGF-1en mailak eta bioerabilgarritasuna murriztea: DZk barauaren antzeko egoera eragiten duenez, ardatz neuroendokrinoaren gainean jardun eta gorputz konposaketaren eraldaketa (gantz masaren irabazia eta hezur masaren galera) eragiten du.



## 5. ONDORIOAK

ER tratamendu konplexua duen gaixotasun gisa sailkatzen da, umearen kasuan, familian eta gizartean duen eragina dela eta. Egunera arte egindako entsegu klinikoan arabera, DZ sindrome desberdinek eragindako ERri aurre egiteko tratamendu dietoterapeutiko egokitzat hartu daiteke, gaixotasunak garatutako krisi epileptikoen maiztasuna murrizteko gaitasuna duela frogatu baita. Gainera, efektuari dagokionez, ez da desberdintasun esanguratsurik ikusi DZ mota desberdinen artean, hau dela eta, dieta motak ez du tratamenduaren eraginkortasuna aldatzen.

Horrela, DZ epilepsia mota desberdinak tratatzeko segurua eta eraginkorra den diziplina anitzeko ikuspegi dietoterapeutikoa da. Izan ere, pazienteak eta haien familiak arretaz hautatu behar duten aukera da, eta heziketa egokia eman ondoren martxan jarri beharko da, egon daitezkeen kontrako efektuak ahalik eta gehien murrizteko helburuarekin. Modu honetan, DZK lehenesten den tratamendua izaten da, umeetan ematen diren krisietan aurkeztu duen eraginkortasuna dela eta. Hala ere, gehigarrien beharra egongo da kasu guztietan, eta DZren hasiera mailakatua eta autonomia izango da, posible den kasuetan.

Bestalde, DZk konbultsioen kontrolean eragin positiboak izan arren, proteina, mineral eta bitaminen defizitak eragin ditzake eta gehiegizko lipido, gantz ase eta kolesterol ekarpenak izan ditzake. Hau dela eta, gaixotasunaren tratamendu gisa DZ jarraituko duten umeetan, dietista-nutrizionistaren eskuhartzea ezinbestekoa izango da. Analitika bidezko kontrolak aurrera eramatea eta antropometriaren bidezko azterketak egitea garrantzitsua izango da, giltzurruneko gaixotasunak, hazkuntzaren atzerapenak edota hiperlipemiak ekiditeko helburuarekin.

Gaur egun, ebidentzia nahikoa dagoen sindromeen kasuan, DZ aplikatzea eraginkorra izango da, hala nola GLUT-1 urritasun sindromea duten pazienteetan. Honek, pazientearen bizi-kalitatea hobetzeko gaitasuna dauka nagusiki, krisi epileptikoen murrizketarekin batera. Honela, eta behin neurologoak tratamenduarekin hasteko aukera dagoela erabakitzen duenean, berezko garrantzia izango du dietista-nutrizionistaren egitekoak. Hau horrela izanik, gaur egun osasun publikoan dauden dietista-nutrizionista kopurua handitu beharko litzateke, umeetan dietoterapiaren ezartzea eta DZren inguruko heziketa nutrizionala sustatzeko, dietaren ratio egokiak doitzeko eta faseen jarraipen egokia burutu ahal izateko.

Amaitzeko, badaude oraindik ere DZren tratamenduaren inguruan planteatzen diren zalantza ugari, hala nola: ondorio kaltegarriak eragin gabe DZ jarraitu daitezkeen gehieneko denbora, epe luzean zehar ematen den erabilerak garapen kognitiboan duen eragina, farmako mota ezberdinekin duen interakzioa, edota kostu ekonomikoa. Beraz, DZren inguruko ikerketak zentzu horretan bideratu beharko lirateke etorkizunean.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, Armeno M, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(1):56-63.
- [2] de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Postulart D, Kessels AG, et al. Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2011; 11:1-10.
- [3] López FJ, Rodríguez X, Gil-Nagel A, Carreño M, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. Elsevier. 2015; 30(7):439-446.
- [4] Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020; 5(3):354-365.
- [5] Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008; 49 (Suppl 8):46-49.
- [6] Pedrón C, Arhip L, Cañedo E, Cuerda MC, et al. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. 2. edizioa. *Nutricia:* 2021eko irailak 21.
- [7] Castro F, Heresi C. Dieta cetogénica para el manejo de la epilepsia fármacorresistente en pediatría. *Rev. chil. pediatr.* 2020; 91(5):669-671.
- [8] Rufo-Campos M, Sancho-Rieger J, Peña P, Masramon X, et al. Pautas terapéuticas en el paciente con epilepsia farmacorresistente en consultas ambulatorias de neurología y epilepsia en España. *Rev Neurol.* 2008; 47(10):517-524.
- [9] Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol.* 2009; 65(5):510-519.
- [10] Reyes G, Santiago C. Epilepsia refractaria. *Acta Neurol Colomb.* 2010; 26(1):34-46.
- [11] Fernandez O, Marquez FJ, Ara JR, Seijo FJ. Epilepsia refractaria. Consejo Interterritorial. 2011; 1-7.
- [12] Carrizosa J, Cornejo W. ¿Qué es la epilepsia refractaria?. *Iatreia.* 2003; 16(2):163-167.
- [13] Gilman J, Duchowny M, Jayakar P, Resnick T. Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. *Neurology.* 1994; 44(7):1.341-1.343.
- [14] Jayakar P, Duchowny M, Resnick T, Alvarez L, et al. Preoperative evaluation of intractable epilepsy in childhood. *Int Pediatr.* 1998; 13(4):197-201.
- [15] Sancho J, Peña P, Rufo M, Palacios G, et al. Health and non-health care resources use in the management of adult outpatients with drug-resistant epilepsy in Spain: A cost-of-illness study (LINCE study). Elsevier. 2008; 81(2-3):176-187.

- [16] Rebollo G MJ, Díaz Sm X, Soto RM, Pacheco AJ, et al. Ketogenic Diet in patients with refractory epilepsy. *Rev Chil Pediatr.* 2020; 91(5):697-704.
- [17] Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients.* 2020; 12(6):1-19.
- [18] Liu YC, Lee JW, Bellows ST, Damiano JA, et al. Evaluation of non-coding variation in GLUT1 deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58(12):1295-1302.
- [19] Chen LY, Phelix CF. Extracellular gating of glucose transport through GLUT 1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 511(3):573-578.
- [20] Díaz D, Burgos LC. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular?. *Iatreia.* 2002; 15(3):179-187.
- [21] Zavala M, Castillo V, Gonzalez M, Castillo S. Síndrome de deficiencia de GLUT-1. *Rev Neurol.* 2019; 69(4):178-179.
- [22] Klepper J, Scheffer H, Elsaid MF, Kamsteeg EJ, et al. Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics.* 2009; 40(5):207-210.
- [23] Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. 2002 Uzt 30 [updated 2018 Mar 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- [24] Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008; 49 (Suppl 8):3-5.
- [25] Youngson NA, Morris MJ, Ballard JWO. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. *Seizure.* 2017; 52:15-19.
- [26] Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, et al. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006; 68(2):145-180.
- [27] International League Against Epilepsy. Dieta Cetogénica, Conceptos básicos [Internet]. International League Against Epilepsy: [2022ko martxoaren 1ean kontsultatua]. Eskuragai: <https://www.ilae.org/patient-care/dieta-cetog-nica/conceptos-b-sicos>.
- [28] Williams E. Preparándome para empezar con una dieta cetogénica [Internet]. Matthews Friends: [2022ko martxoaren 18an kontsultatua]. Eskuragai: <https://www.matthewsfriends.org/>.
- [29] Amado J, Catalán N, Egea N, García B, et al. Dieta cetogénica: Aspectos clínicos y aplicación dietética. *Spanish publishers associates.* 2012; 1-138.
- [30] Gorria N, Angulo ML, Montesclaros M, Conejo D. Dieta cetogénica como opción terapéutica en la epilepsia refractaria. *Anales de Pediatría.* 2016; 84(6): 341-343.
- [31] Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossof EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010; 51(8):1403–1407.

- [32] Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57(1):51-58.
- [33] Nutricia. Ketogenics [Internet]. Nutricia. Eskuragai: <https://dieta-epilepsia.nutricia.es>
- [34] Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74(10):842-848.
- [35] Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, et al. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav*. 2007; 10(3):432-436.
- [36] Dr Tango. Índice glucémico y diabetes. MedlinePlus: [2020ko urriaren 18an birpasatua; 2022ko apirilaren 1ean kotsultatua]. Eskuragai: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000941.htm>
- [37] Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, et al. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(5):1118-1126.
- [38] Coppola G, D’Aniello A, Messana T, Di Pasquale F, et al. Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: first Italian experience. *Seizure*. 2011; 20(7):526-528.
- [39] Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, et al. 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):944-951.
- [40] Pedrón C, Cañedo E, Egea N, Faria A, et al. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. 1. edizioa. Nutricia: 2021eko irailak 21.
- [41] Garcia-Peñas JJ. Epilepsia, cognición y dieta cetogénica. *Rev Neurol*. 2018; 66(1):71-75.
- [42] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2):175-192.
- [43] Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, et al. Comparison of short-versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia*. 2011; 52(4):781–787.
- [44] Van den Louw E, Van der Hurk D, Neal E, Fitzsimmon G, et al. Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6):798-809.
- [45] Arslan N, Kose E, Guzel O. The Effect of Ketogenic Diet on Serum Selenium Levels in Patients with Intractable Epilepsy. *Biol Trace Elem Res*. 2017; 178(1):1-6.
- [46] Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2001; 42(11):1445-1451.
- [47] Evangelidou A, Spilioti M, Doulioglou V, Kalaidopoulou P, et al. Branched chain amino acids as adjunctive therapy to ketogenic diet in epilepsy: pilot study and hypothesis. *J Child Neurol*. 2009; 24(10):1268-1272.

- [48] Cervenka MC, Wood S, Bagary M, Balabanov A, et al. International Recommendations for the Management of Adults Treated With Ketogenic Diet Therapies. *Neurol Clin Pract.* 2021; 11(5):385-397.
- [49] Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004; 45(9):1116-1123.
- [50] Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, García Alcolea B, et al. Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. *Nutrients.* 2020; 12(2):306.
- [51] Coppola G, Natale F, Torino A, Capasso R, et al. 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(4):260-265.
- [52] Heussinger N, Della Marina A, Beyerlein A, Leiendecker B, et al. 10 years - Long term follow-up of cardiovascular risk factors in Glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: A prospective, multicenter case series. *Clin Nutr.* 2018; 37(6):2246-2251.
- [53] Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15(1-2):125-128.
- [54] Couch SC, Schwarzman F, Carroll J, Koenigsberger D, et al. Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99(12):1573-1575.
- [55] Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles HS, de Louw AJ, et al. The MCT-ketogenic diet as a treatment option in refractory childhood epilepsy: A prospective study with 2-year follow-up. *Epilepsy Behav.* 2015; 51:261-266.
- [56] Tagliabue A, Bertoli S, Trentani C, Borrelli P, et al. Effects of the ketogenic diet on nutritional status, resting energy expenditure, and substrate oxidation in patients with medically refractory epilepsy: A 6-month prospective observational study. *Clin Nutr.* 2012; 31(2):246-249.

## 7. ERANSKINAK

### 1. ERANSKINA

ADINA (hilabeteetan)	BATEZ BESTEKO PISUA (kg)	PISU IRABAZIA (g/egun)	GEB (kcal/egun)	ENERGIA BEHARRIZANAK (kcal/kg/egun)
0-1	4,47	31,75	296	110
1-2	5,32	27,95	372	100
2-3	6,05	22,2	372	95
3-6	7,17	15,78	536	81-83
6-9	8,17	9,83	6,37	79-80
9-12	9,08	7,4	705	79-80

ADINA (urteak)	BATEZ BESTEKO PISUA (kg)	ENERGIA (kcal/egun)	Energia (kcal/egun)
0,5-1	9	82	740
1-3	12	27,95	984
		Ariketa fisikoaren arabera	Ariketa fisikoaren arabera
3-8	20	62-71-81-93	1237-1438-1623-1855
8-13			
Mutilak	36	47-55-63-93	1691-1985-2279-2640
Neskak	33	45-53-60-72	1470-1729-1972-2376

### 2. ERANSKINA

OTORDUAK	1,2. egunak	3,4. egunak	5,6,7. egunak	8,9,10. egunak	11, 12, 13. egunak
Gosaria	Zetogenikoa	Zetogenikoa	Zetogenikoa	Zetogenikoa	Zetogenikoa
Hamaiketakoa	Normal	Zetogenikoa	Zetogenikoa	Zetogenikoa	Zetogenikoa
Bazkaria	Normal	Normal	Normal	Normal	Zetogenikoa
Askaria	Normal	Normal	Zetogenikoa	Zetogenikoa	Zetogenikoa
Afaria	Normal	Normal	Normal	Zetogenikoa	Zetogenikoa

### 3. ERANSKINA

**ALIMENTOS QUE CONTIENEN HIDRATOS DE CARBONO**

Consumir solo \_\_\_\_\_ g de hidratos de carbono al día

Desayuno: \_\_\_\_\_ g, comida: \_\_\_\_\_ g, merienda: \_\_\_\_\_ g, cena: \_\_\_\_\_ g.

**2 g de hidratos por ración:**

- 134 g o ½ pepino
- 34 g o 6 palitos de zanahoria
- 46 g o ½ taza de coliflor
- 62 g o 1 taza de brócoli
- 64 g de tomate
- 2 rebanadas gruesas o ½ de tomate
- 26 g de cebolla o ¾ de cebolla mediana
- 100 g de espárragos

**2 g de hidratos por ración:**

- 200 g (5 tallos) de apio
- 200 g (2 tz. de champiñones)

**2 g de hidratos por ración:**

- 74 g o 8-10 mitades de calabacín
- 100 g o ¾ de calabacín
- 46 g Pimiento rojo
- 100 g aguacate (3/4 de aguacate pequeño)
- 22 g o 4 gajos de mandarina
- 40 g o ¾ taza o 6-7 moras
- 14 g de arándanos
- 32 g de fresa (1 fresa grande)
- 16 g de manzana
- 44 g o 6-9 frambuesas
- 126 g (2-3 tz. de espinacas)

**ALIMENTOS COMBINADOS**

1 g de hidratos por ración:

- 35 g o 13-14 nueces de Brasil
- 16 g o 13 avellanas
- 35 g o 13-14 nueces
- 4 g o 3-4 anacardos
- 18 g o 8-9 nueces pecanas
- 15 g o 13 almendras
- 20 g o 7-8 nueces de macadamia

**2 g de hidratos por ración:**

- 140 g (2-3 tz. de lechuga)

**ALIMENTOS PROTÉICOS**

Proteína recomendada al día: \_\_\_\_\_ g

Desayuno: \_\_\_\_\_ g, comida: \_\_\_\_\_ g, merienda: \_\_\_\_\_ g, cena: \_\_\_\_\_ g.

**0 g de hidratos de carbono**

- 150 g de pescado
- 30 g de proteína
- 50 g de pescado
- 10 g de proteína
- 150 g de pollo
- 30 g de proteína
- 50 g de pollo
- 10 g de proteína

**0 g de hidratos de carbono**

- 100 g de pescado
- 20 g de proteína
- 100 g de pollo
- 20 g de proteína

**0 g de hidratos de carbono**

- 50 g de ternera
- 10 g de proteína
- 150 g de ternera
- 30 g de proteína

**0 g de hidratos de carbono**

- 50 g de huevo
- 10 g de proteína
- 150 g de huevo
- 30 g de proteína

**ALIMENTOS RICOS EN GRASAS**

Grasas recomendadas al día: \_\_\_\_\_ g

Desayuno: \_\_\_\_\_ g, comida: \_\_\_\_\_ g, merienda: \_\_\_\_\_ g, cena: \_\_\_\_\_ g.

**< 1 g de hidratos de carbono**

- 12 g de mantequilla o 1 tarrina
- 10 g de grasa
- 62 g de aceitunas (18 aceitunas)
- 10 g de grasa
- 10 g o 11 ml de aceite (1 cucharada colmada)
- 10 g de grasa
- 12 g de mayonesa
- 10 g de grasa
- 70 ml (1/3 tz. de KetoCal® 2.5:1 MCT)
- 10 g de grasa
- 30 ml de nata líquida al 35%
- 10 g de grasa

Cantidad de KetoCal® 2.5:1 indicada al día: \_\_\_\_\_ bricks

Desayuno: \_\_\_\_\_ ml

Medi Mañana: \_\_\_\_\_ ml

Comida: \_\_\_\_\_ ml

Merienda: \_\_\_\_\_ ml

Cena: \_\_\_\_\_ ml

Recena: \_\_\_\_\_ ml

1 brick = 200 ml (28.6 g de grasas/2 g de hidratos de carbono 7 g de proteínas)

### 4. ERANSKINA

Nombre: ..... Fecha de inicio de la dieta: .....

Fecha de nacimiento: ..... Medicación: .....

Fecha	Peso	N° de crisis	Crisis en la noche	Cetonas en orina/sangre	Evacuaciones	Vómitos	Dolor de estómago, fatiga, otro	Ingesta de fórmula rica en grasa	Comidas				Impresiones generales	
									Des	Alm	Mer	Cen		
	1v/sem	Indicar cuantas	-,+2+,3+,4+	Duras, pastosas líquidas	Sí, no, hora			Nada ¼, ½, 3/4, todo		Nada ¼, ½, 3/4, todo				Impresión general del niño

Completar durante los tres primeros meses, después de eso consultar con tu médico/dietista/enfermero.

Material destinado al uso del profesional sanitario

### 5. ERANSKINA

