

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**



**DIETA CETOGENĂ ÎN EPILEPSIA  
FARMACOREZISTENTĂ A COPILULUI**

**Rezumatul tezei de doctorat**

**Conducător de doctorat:**

**Prof. Univ. Dr. SANDA ADRIANA MĂGUREANU**

**Student-doctorand:**

**CARMEN SANDU**

**2019**

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b> .....	5
<b>I. PARTEA GENERALĂ - Stadiul actual al cunoașterii</b> .....	7
1. Istoricul dietei cetogene.....	7
2. Aspecte teoretice și practice ale utilizării dietei cetogene în epilepsia farmacorezistentă și bolile metabolice.....	12
2.1. Tipuri de dietă cetogenă .....	12
2.2. Aspecte practice și modalități de implementare.....	17
2.3. Indicațiile dietei cetogene.....	24
2.4. Dovezi ale eficienței dietei cetogene.....	27
2.5. Mecanismul dietei cetogene .....	35
2.6. Tolerabilitate și monitorizarea efectelor adverse .....	40
2.7. Dieta cetogenă în bolile metabolice .....	45
3. Definiție de termeni.....	51
3.1. Epilepsia și crizele epileptice - definiție și clasificare .....	51
<b>II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b> .....	55
4. Ipoteze de lucru și obiective generale .....	55
5. Metodologia generală a cercetării .....	56
6. Studiul 1 .....	57
6.1. Introducere .....	57
6.2. Pacienți și metode.....	59
6.3. Rezultate.....	61
7. Studiul 2: Experiența personală.....	112
7.1. Introducere .....	112
7.2. Pacienți și metode.....	112
7.3. Rezultate.....	113
8. Discuții .....	139
9. Concluzii .....	156
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	158
<b>ANEXE</b> .....	169

## Lista publicațiilor:

### Articole publicate in extenso în reviste cotate ISI sau BDI:

- ▶ **KETOGENIC DIET TREATMENT FOR STATUS EPILEPTICUS**  
**C Sandu**, SA Măgureanu, C Iliescu, C Pomeran, DC Craiu, Revista FARMACIA 67 (2), 218-225, 2019: [http://www.revistafarmacia.ro/201902/2019-02-art-04-Sandu\\_Craiu\\_218-225.pdf](http://www.revistafarmacia.ro/201902/2019-02-art-04-Sandu_Craiu_218-225.pdf)
- ▶ **Ketogenic Diet in Patients with GLUT1 Deficiency Syndrome**  
**C Sandu**, CM Burloiu, DG Barca, SA Măgureanu, DC Craiu, Revista Medica, A Journal of Clinical Medicine 14 (2),  
2019:[https://www.maedica.ro/articles/2019/2/2019\\_14\(17\)\\_No2\\_pg93-97.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2019/2/2019_14(17)_No2_pg93-97.pdf)

### Postere prezentate la conferințe internaționale:

- ▶ **Ketogenic diet service-spectrum of referred cases according to age**  
**C Sandu**, G Fitzsimmons, M Sewell, JH Cross, D Craiu, C Eltze, ILAE congress, Barcelona 2017/12/1, ID poster 1076, EPILEPSIA58,  
WILEY:<http://epilepsybarcelona2017.org/wp-content/uploads/2015/09/32IEC-Congress-Programme.pdf>

### Postere prezentate la conferințe naționale:

- ▶ **Audit of a Ketogenic Diet Service Provided by a Specialist Epilepsy Center in the UK; Carmen Sandu**, Georgiana Fitzsimmons, Marian Sewell, Helen Cross, Dana Craiu, Christin Eltze, ID poster 5, a XXIV- a conferință SRIE, Nov. 2016, vol. rezumate, pag 59

### Lucrări orale susținute la conferințe sau manifestări naționale:

- ▶ **When to consider ketogenic diet? Carmen Sandu**. Masterclass – epilepsii rezistente. Mar 2019, Hotel Capitol, București
- ▶ **Protocol de practică clinică pentru tratamentul cu dietă cetogenă în epilepsia farmacorezistentă - Carmen Sandu** - a XXVI - a conferință SRIE, Oct 2018, Cluj Napoca
- ▶ **Dovezi ale eficienței dietei cetogene în epilepsia farmacorezistentă - Carmen Sandu** - a XXVI - a conferință SRIE, Oct 2018, Cluj Napoca
- ▶ **Indicațiile dietei cetogene - Carmen Sandu**, a XXIV - a conferință SRIE, Nov. 2016, București, vol. rezumate, pag 44
- ▶ **Ketogenic diet: patients selection and protocol-how to start and monitor patients. Carmen Sandu**, Dana Craiu, Catrinel Iliescu-prezentare orală, East european course of epilepsy, second edition, Iunie 2016, Cheile Grădiștei

Lista cu abrevieri și simboluri:

ADNFLE = epilepsia cu crize nocturne de lob frontal, autosomal dominantă

AE = antiepileptice

C = carbohidrați

CSF = lichid cefalorahidian

DC = dieta cetogenă

EIEE = encefalopatie epileptică precoce

EIMFS = epilepsia sugarului cu crize focale migratorii

EMA = Epilepsia cu crize mioclonoatone

EMAS = Epilepsia mioclonică a sugarului

ESES = encefalopatie cu status epileptic în somn

FIRES = febrile infection related epilepsy syndrome

G = greutate

GGE = Epilepsie cu crize tonicoclonice generalizate

GOSH = Great Ormond Street Hospital

IAC = inhibitori ai anhidrazei carbonice

Î.Hr. = înainte de Hristos

ILAE = Liga internațională împotriva epilepsiei

JAE = Epilepsia absență juvenilă

KD = dieta cetogenă clasică

LGS = Sindrom Lennox Gastaut

L = lipide

MAD = dieta Atkins modificată

MCT = trigliceride cu lanț mediu

P = proteine

PC = perimetru cranian

RGE = reflux gastroesofagian

PESS = panencefalită sclerozantă subacută

SE = status epilepticus

Sdr = sindrom

T = talie

TSC = complexul sclerozei tuberoase

## INTRODUCERE

### ► **Motivația cercetării actuale**

Conform datelor din literatură, un procent important din copiii diagnosticați cu epilepsie nu răspund la terapia antiepileptică sau prezintă reacții adverse semnificative, secundare medicației (1). Dieta cetogenă (DC) este considerată în prezent o opțiune eficientă de tratament în epilepsie și, conform studiilor publicate, aceasta poate ameliora controlul crizelor și poate reduce toxicitatea medicamentelor, prin scăderea dozelor țintă (2).

În majoritatea centrelor de epileptologie din întreaga lume există departamente dedicate de DC, cu echipe multidisciplinare, formate din neurologi pediatri, dieteticieni, pediatri și specialiști în boli metabolice, care aplică și monitorizează dieta la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă și nu numai, conform unor protocoale bine stabilite (3), (4).

În România, dieta cetogenă, ca tratament pentru epilepsia farmacorezistentă, este folosită individualizat, fără a avea un protocol de implementare și monitorizare sau o echipă multidisciplinară, care să îndrume pacienții. De cele mai multe ori, familiile apelează la nutriționiști fără experiență în epileptologie sau la diverse site-uri care oferă informații despre dieta cetogenă ca metodă de pierdere în greutate.

Pornind de la această idee, am ales să folosesc experiența dobândită în cadrul unui program de pregătire la Great Ormond Street Hospital (GOSH), Londra, în departamentul de Epileptologie și dietă cetogenă, drept model de practică clinică pentru pacienții cu epilepsie farmacorezistentă din cadrul Clinicii de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie “ Prof. Dr. Alexandru Obregia”.

Astfel, contribuția personală a acestei lucrări constă în două studii observaționale desfășurate pe loturi de pacienți pediatrici, care utilizează DC ca tratament pentru epilepsia farmacorezistentă.

### ► **Scopul și obiectivele celor două studii**

Primul studiu reprezintă analiza descriptivă a unui lot de pacienți pediatrici cu epilepsie rezistentă la tratament, care a primit recomandare de evaluare într-un centru specializat de dietă cetogenă. Datele au fost culese retrospectiv, în cadrul unui proiect de

audit clinic, desfășurat pe parcursul unui fellowship la Great Ormond Street Hospital din Londra, stagiu care a avut drept scop specializarea în dieta cetogenă.

Proiectul de audit clinic a pornit de la ideea că DC este un tratament care necesită resurse intense și o echipă multidisciplinară formată din dieteticieni, medici și asistenți medicali, specializați în epileptologie, dar și de la faptul că ghidurile NICE (2012) recomandă DC ca tratament pentru pacienții cu crize rezistente la tratamentul farmacologic (5).

Auditul clinic este definit drept un proces de îmbunătățire a practicii medicale și respectiv, de îmbunătățire a rezultatelor tratamentului pacienților, dar și un proces prin care se determină în ce măsură cunoștințele, abilitățile și resursele existente sunt utilizate adecvat (6).

Scopul acestui studiu este de a aduce informații noi în ceea ce privește eficiența și tolerabilitatea DC la un grup de pacienți pediatrici dintr-o clinică de nivel terțiar, deci cu un spectru crescut al severității epilepsiei și de a compara cu date din literatură, de a oferi un model de practică clinică într-un centru de excelență, dar acesta reprezintă și un punct de plecare pentru organizarea unui centru de dietă cetogenă atașat unui centru de Boli rare și epilepsii complexe din România, respectiv Clinica de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie “ Prof. Dr. Alexandru Obregia” din București.

Partea a 2-a a cercetării, respectiv studiul 2, o reprezintă experiența personală cu un lot de pacienți pediatrici cu epilepsie farmacorezistentă din cadrul Clinicii de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie “ Prof. Dr. Alexandru Obregia”, la care am aplicat DC, având drept model practica clinică din departamentul de DC al Spitalului GOSH dar și un protocol standardizat în baza căruia am inițiat DC și am monitorizat pacienții.

Scopul principal al studiului 2 a fost acela de a evalua eficiența dietei cetogene la copiii cu epilepsie farmacorezistentă prin scăderea numărului de crize sau remisii lor, iar secundar, s-au urmărit:

- evaluarea reacțiilor adverse;
- evaluarea complianței la dietă;
- identificarea factorilor care limitează utilizarea DC.

## I. PARTEA GENERALĂ - Stadiul actual al cunoașterii

Dieta cetogenă (DC) este o dietă bogată în grăsimi și săracă în carbohidrați, utilizată cu succes, de peste 90 ani, în tratamentul crizelor epileptice care nu pot fi controlate cu tratamentul farmacologic.

Partea generală a lucrării aduce în atenție date actuale din literatură legate de utilizarea dietei cetogene ca tratament pentru epilepsie, boală cu implicații majore atât la copii cât și la adulți.

Deși inițial dieta a fost utilizată pe scară largă, odată cu apariția de noi medicamente antiepileptice, această dietă s-a folosit tot mai puțin. Faptul că mulți dintre copiii cu forme severe de epilepsie, incomplet sau deloc controlate cu medicația antiepileptică continuă să prezinte crize, dar și reacții adverse importante la tratamentul farmacologic a relansat oarecum uzul acestei diete.

Interesul pentru dieta cetogenă este în continuă creștere în ultima perioadă.

Studiile existente demonstrează eficiența dietei cetogene ca alternativă de tratament în epilepsia farmacorezistentă dar și în variate boli metabolice, obezitate, diabet și conform unor date mai recente, există rezultate promițătoare și în boli ca scleroza laterală amiotrofică, Alzheimer, Parkinson și bolile mitocondriale (7), (8), (9).

Dieta imită aspectele postului alimentar sau al “foamei” și face ca organismul să utilizeze grăsimile ca sursă de energie pentru creier, în locul carbohidraților.

În mod normal, carbohidrații conținuți în alimente sunt transformați în glucoză, care este principala sursă de energie pentru alimentarea și funcționarea normală a organismului, respectiv a creierului. În lipsa carbohidraților, ficatul transformă grăsimile din alimente sau din depozite, în acizi grași și corpi cetonici. Corpii cetonici traversează bariera hematoencefalică și substituie glucoza ca sursă de energie. Nivelul ridicat al corpiilor cetonice din sânge poartă denumirea de cetoză și este demonstrat faptul că această stare determină scăderea frecvenței crizelor epileptice sau ameliorează intensitatea acestora.

Mecanismul dietei nu este încă pe deplin înțeles și este nevoie de mai multă cercetare în acest sens (10).

După anii 1990, utilizarea dietei cetogene a înregistrat o amploare semnificativă.

Un studiu efectuat în anul 2005 în Statele Unite de Kossoff și colaboratorii săi, identifică 41 de țări în care se utilizează dieta cetogenă, 16 dintre țări având centre multiple. Cele mai multe regiuni geografice sunt bine reprezentate, cu excepția Africii și Americii

Centrale. Dacă în Statele Unite, majoritatea centrelor utilizează preponderent dieta clasică în celelalte centre există o mare variabilitate, fiind utilizate ambele tipuri de dietă, atât cea clasică, cât și dieta cu MCT (11).

În ultimii ani există o tendință de a crea și a utiliza diete mai puțin restrictive care să crească tolerabilitatea și complianța la dietă, iar studiile care susțin acest lucru sunt din ce în ce mai numeroase (12), (13).

Până în prezent au fost elaborate 4 tipuri de dietă, dovedite a fi eficiente în tratamentul crizelor epileptice, și anume:

1. Dieta clasică;
2. Dieta cu trigliceride cu lanț mediu (MCT);
3. Dieta Atkins modificată;
4. Dieta cu indice glicemic scăzut;

Tipurile de alimente consumate sunt ușor diferite dar sunt studii care arată că ele pot fi la fel de eficiente (13).

În figura 1, se regăesc tipurile de dietă reprezentate comparativ, pentru a avea o imagine de ansamblu a celor 4 tipuri de dietă.

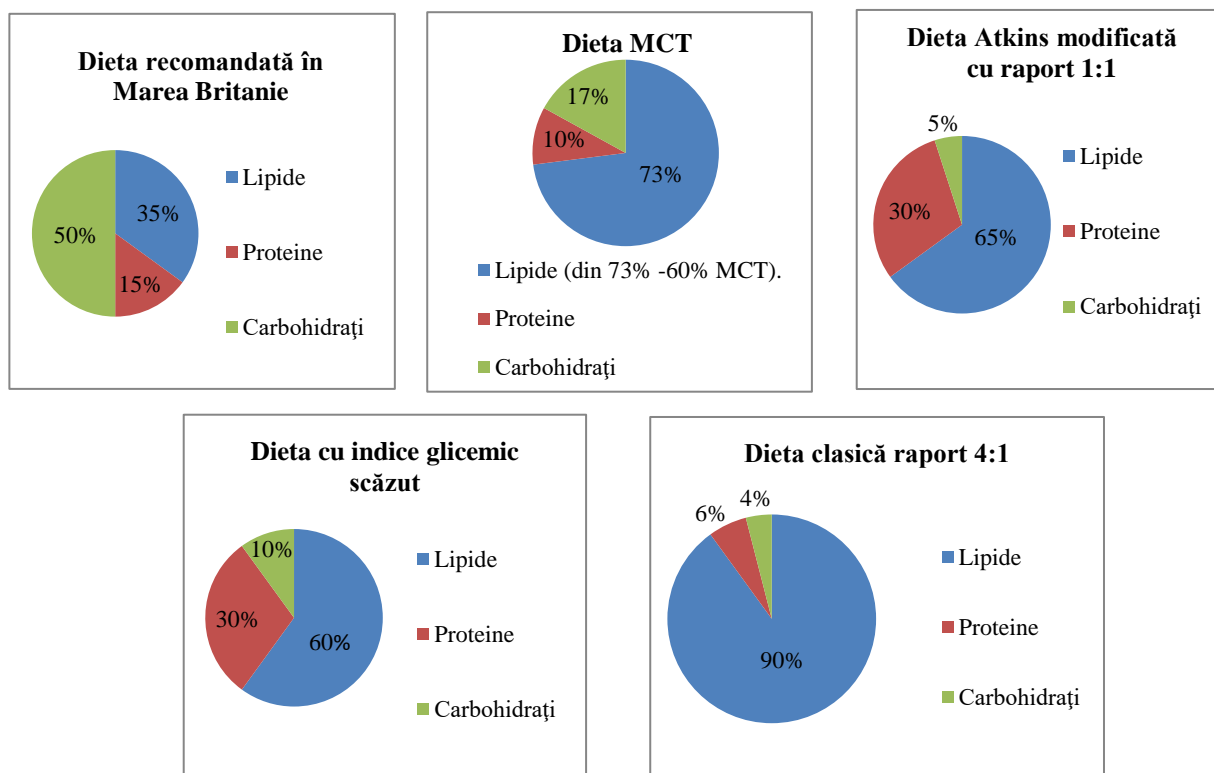


Figura 1. - Compoziția dietei cetogene cu valori procentuale aproximative ale aportului energetic derivat din lipide, proteine și carbohidrați (36).



DC este o terapie dietetică relativ sigură, conform datelor publicate în literatură.

Cu toate acestea, DC poate provoca și unele reacții adverse, fiind recomandat ca dieta să fie implementată sub supraveghere medicală atentă.

Monitorizarea continuă este necesară pentru a diminua impactul pe termen lung al dietei asupra sănătății generale a copiilor (14).

Dacă eficiența DC este demonstrată pentru epilepsia refractară la tratament la copii, bolile neurometabolice sunt indicații rare pentru dietă, cu excepția deficitului de GLUT1 și a deficitului de piruvat de hidrogenază, condiții în care, dieta cetogenă este tratamentul de elecție.

În capitolul 7 al acestei lucrări am considerat important să prezint date din literatură și despre sindromul deficitului de Glut1, entitate care începe să fie din ce în ce mai recunoscută și în România, și pentru care există acum DC ca tratament de primă intenție.

Sindromul deficitului de GLUT1 este o boală metabolică tratabilă care afectează sistemul nervos, determinată de transportul deficitar al glucozei la nivel cerebral și care din punct de vedere clinic se poate caracteriza printr-o varietate de semne și simptome neurologice. Principala caracteristică biochimică este glicorahia scăzută în condiții de normoglicemie. Tabloul clinic este extrem de variabil, cu afectare neuniformă, de la epilepsie cu crize dificil de controlat cu medicamente antiepileptice, până la tulburare complexă de mișcare și întârziere în dezvoltare (15).

Deși clasificarea crizelor epileptice a suferit modificări semnificative în ultimii ani, în capitolul 3 al acestei lucrări am făcut referire la terminologia și clasificarea propusă în anul 2010 de Berg și colaboratorii, aceasta fiind disponibilă la momentul colectării datelor din primul studiu (17), (18).

## **II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **II.1. Studiul 1**

#### **II.1.1. Introducere**

Așa cum am amintit anterior, studiul de față reprezintă o analiză efectuată în cadrul unui proiect de audit clinic la Great Ormond Street Hospital, un spital de nivel terțiar, ce dispune de un departament de epilepsii complexe și DC, cu o vastă experiență atât în activitatea clinică cât și în cea de cercetare. Coordonatorul de proiect este Dr. Christin Eltze,

medic primar Neurolog pediatru și lector la University College of London, care a permis utilizarea datelor colectate și pentru actuala teză de doctorat.

Deoarece unul dintre scopurile acestei lucrări este de a oferi un punct de plecare pentru organizarea unui centru de DC dedicat, dar și pentru o mai bună înțelegere a parametrilor analizați în cadrul proiectului, în prima parte a studiului 1 am ales să prezint date despre organizarea departamentului de DC din cadrul GOSH, având privilegiul de a participa direct la activitatea clinică din acest departament.

### **II.1.2. Pacienți și metode**

Partea a doua a studiului 1, reprezintă analiza retrospectivă a unui lot de pacienți care a primit recomandare de evaluare într-un centru specializat de dietă cetogenă pe parcursul a 2 ani, în perioada cuprinsă între 1 iulie 2012 și 31 iunie 2014. Datele au fost colectate din fișele pacienților înregistrate în sistemul electronic, din dosarele pacienților, dar și din corespondența pacienților cu echipa de dieteticieni până la data de 15 ianuarie 2015.

Datele obținute au fost introduse într-o bază de date computerizată cu ajutorul programului Microsoft Excel din care s-au extras aspectele semnificative ale acestui studiu. Pentru prelucrarea lor s-a folosit pachetul de programe statistice Statistical Package for the Social Sciences, versiunea IBM.SPSS.Statistics.v20, specializat în calcule statistice științifice, și modulul Data Analysis al programului MICROSOFT OFFICE, respectiv EXCEL 2016. Prelucrarea propriu-zisă s-a făcut cu ajutorul comenzilor aferente funcțiilor disponibile în această versiune de soft (Function-Statistical, Charts etc).

Analiza corelațiilor dintre parametrii evaluați s-a realizat cu testul chi pătrat (Pearson chi-square sau  $\chi^2$ ) - pentru analiza influenței între variabilele cantitative independente asupra celor calitative dependente, ordonate sau neordonate, și determinarea probabilității de eroare p. Testul compară o distribuție observată cu o distribuție teoretică sau compară 2 sau mai multe distribuții observate, cu scopul de a verifica dacă există o asociere între variabilele categorice.

Studiul observațional retrospectiv al pacienților care au primit recomandare de evaluare în centrul specializat de dietă cetogenă urmărește **analiza descriptivă** a următoarelor aspecte:

- ✓ Repartiția pe sexe;
- ✓ Vârsta la debutul epilepsiei;
- ✓ Intervalul de timp de la debutul epilepsiei până la îndrumarea către DC;

- ✓ Vârsta la momentul îndrumării către departamentul de DC;
- ✓ Sindrom electroclinic, dacă acesta este identificabil, specificat în conformitate cu propunerea ILAE pentru terminologie revizuită în 2010;
- ✓ Etiologia, dacă aceasta este identificabilă, specificată în conformitate cu propunerea ILAE pentru terminologie revizuită în 2010;
- ✓ Intervalul de timp de la momentul îndrumării până la evaluarea de către echipa de DC;
- ✓ Dacă pacientul evaluat începe sau nu DC;
- ✓ Motivele pentru care nu se inițiază DC după evaluare;
- ✓ Intervalul de timp de la momentul evaluării până la inițierea DC;
- ✓ Vârsta la care se începe dieta;
- ✓ Tipul de crize predominant la momentul inițierii DC;
- ✓ Frecvența crizelor la momentul inițierii DC;
- ✓ Numărul de AE înainte de DC;
- ✓ Modul de alimentare la momentul evaluării;
- ✓ Tulburări de comportament asociate la momentul evaluării;
- ✓ Tipul de DC ales;
- ✓ Tipul de DC și grupul de vârstă la care se aplică;
- ✓ Modificarea dietei;
- ✓ Durata dietei;
- ✓ Răspunsul la DC la evaluarea de rutină la 3, 6, 12 și 24 luni;
- ✓ Reducerea medicației după începerea dietei;
- ✓ Motivele întreruperii DC;
- ✓ Spectrul reacțiilor adverse raportate;
- ✓ Ameliorarea tulburărilor de comportament.

### **II.1.3. Rezultate și discuții**

97 de pacienți au primit recomandare de evaluare într-un centru specializat de dietă cetogenă pe parcursul celor 2 ani. Pentru fiecare etapă, de la primirea recomandării până la evaluările echipei multidisciplinare există o perioadă de așteptare, în funcție de numărul de pacienți îndrumați către departamentul de DC dar și de nivelul de prioritate al pacienților. Un număr relativ constant, de aproximativ 35 de pacienți, pot fi monitorizați la un anumit moment de către echipa de DC.

Majoritatea pacienților, 79 din totalul de 97 de pacienți (~ 80%), care au fost îndrumați pentru evaluare de către echipa de DC, au fost pacienți interni, care se aflau în evidența departamentului de epilepsie complexă a GOSH .

*Lotul final* analizat a fost de 86 de pacienți, întrucât 4 pacienți aveau dieta inițiată, fiind îndrumați pentru monitorizare, iar pentru ceilalți 7 pacienți datele au fost incomplete sau nu fuseseră încă evaluați complet de echipa de DC.

*Vârsta la debutul epilepsiei:* pentru majoritatea pacienților îndrumați către departamentul de DC, debutul epilepsiei are loc înaintea vârstei de 2 ani, 54/86 de pacienți (~ 63%). Doar 6 pacienți au fost identificați ca având debut al epilepsiei după vârsta de 6 ani (~ 7% ) și niciun pacient nu a fost identificat ca având debut al crizelor epileptice după vârsta de 12 ani. Vârsta de debut a crizelor epileptice reprezintă un parametru important pentru încadrarea sindromică, pentru alegerea medicației AE sau DC și pentru aprecierea răspunsului terapeutic.

*Intervalul de timp de la debutul epilepsiei până la recomandarea de DC:* acesta variază în lotul analizat între 0 și 197 luni, cu o medie de 46.34 luni pentru cei 86 de pacienți. Este important să menționăm că doar 40 de pacienți încep dieta cetogenă, iar dacă vom analiza această categorie de pacienți, intervalul de timp mediu de la debutul epilepsiei până la recomandarea de DC este de aproximativ 50 de luni, respectiv 4.1 ani.

În ceea ce privește datele din literatură, Eric Kossoff într-un articol publicat în anul 2012 pe o cohortă de 107 pacienți la care se inițiază DC arată că intervalul de timp de la debutul epilepsiei până la recomandarea de DC este 2.8 ani, semnificativ mai mic decât în lotul nostru (19). Un pacient din lotul nostru primește DC de la debutul epilepsiei, acesta având ca etiologie FIRES, o entitate care, conform datelor publicate în literatură răspunde în mod particular la dietă și este trecută pe lista recomandărilor actuale de tratament cu DC (4), (20).

*Vârsta la momentul îndrumării către departamentul de DC:* deși categoria de vârstă predominantă la debutul epilepsiei este cea de sugar și copil mic, la momentul recomandării dietei, predomină categoriile de vârstă preșcolar-școlar. Date recente din literatură demonstrează că dieta cetogenă poate fi eficientă și sigură, cu rată bună de retenție și la sugar, categorie de vârstă care nu a fost foarte bine studiată și la care exista oarecare reticență în ceea ce privește aplicarea dietei (21), (22).

*Sindromul electroclinic, dacă acesta este identificabil, specificat în conformitate cu propunerea ILAE pentru terminologie revizuită în 2010:* conform consensului actualizat în anul 2018, o categorie largă de sindroame epileptice și etiologii pot beneficia de tratamentul

dietetic. Dacă vechiul consens din 2008 stipula ca dieta să fie recomandată pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, care au încercat cel puțin 2 medicamente antiepileptice, corect alese și în doze terapeutice, noul consens argumentează că dieta poate fi inițiată mai devreme, în sindroame și condiții în care dieta este raportată ca fiind net benefică, cu răspuns mai mare de 70% față de media de 50% (răspunsul la dietă însemnând cel puțin 50% reducere a numărului de crize epileptice) (3), (4).

Și în lotul nostru există pacienți cu epilepsii sindromice și etiologii superpozabile peste recomandările actuale. Cel mai mare număr de pacienți la care s-a putut identifica diagnosticul sindromic și care au primit recomandare de dietă cetogenă au fost pacienții cu sindrom Dravet (9/33, respectiv 27%), urmat de pacienții cu sindrom West (6/33 respectiv 18%). Ambele sindroame sunt recunoscute că au răspuns bun la dietă, dovadă studiile efectuate până în prezent (23), (24), (25).

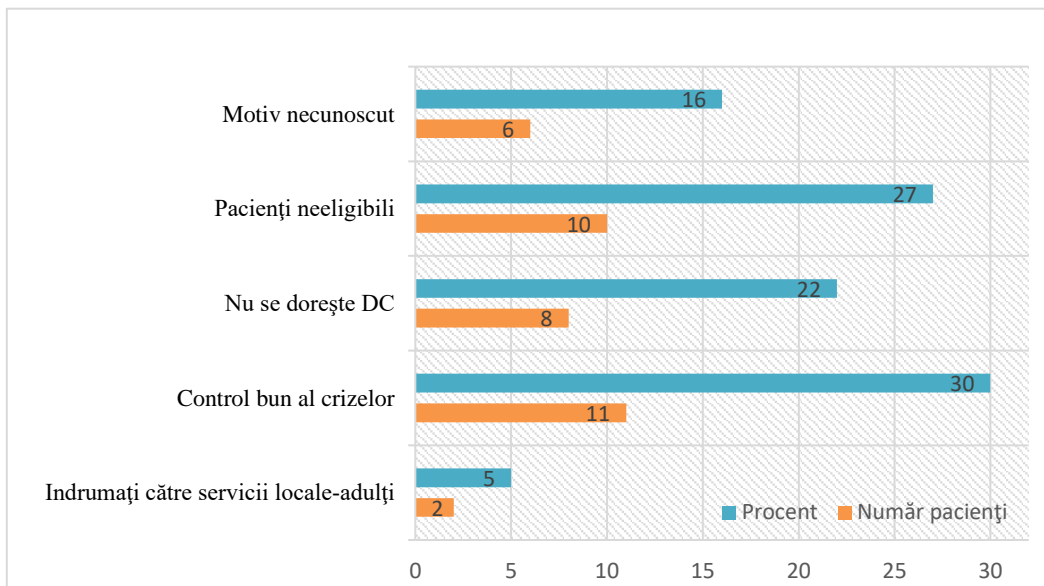
*Etiologia, dacă aceasta este identificabilă, a fost specificată în conformitate cu propunerea ILAE pentru terminologie revizuită în anul 2010.* Conform acestei clasificări etiologia a putut fi identificată la un număr de 39 din cei 86 de pacienți (45%). Un procent mai mare, de aproximativ 55%, respectiv 47 din totalul de 86 de pacienți rămâne cu etiologie necunoscută.

*Intervalul de timp de la primirea recomandării până la evaluarea în cadrul departamentului de DC* este de aproximativ 2.14 luni. Un interval de timp de aproximativ 1.7 luni este raportat și de alte centre de DC (19). Majoritatea pacienților (80%) din lotul analizat sunt evaluați în primele 3 luni de la recomandare.

*Dacă pacientul evaluat începe sau nu DC:* la momentul efectuării analizei, 9 pacienți sunt pe lista de așteptare pentru inițierea dietei, 40 de pacienți încep DC, însă o proporție semnificativă (37 de pacienți din 86, aproximativ 43%) nu începe dieta cetogenă după evaluările inițiale.

*Motivele pentru care nu se începe DC:* dacă pentru 13 din cei 37 de pacienți există motive întemeiate, 8 pacienți nu doresc inițierea dietei iar 10 pacienți nu sunt eligibili pentru a începe dieta. Pentru 6 pacienți motivul este necunoscut, conform reprezentării grafice de mai jos:

Figura 2. Motivele pentru care nu se începe dieta



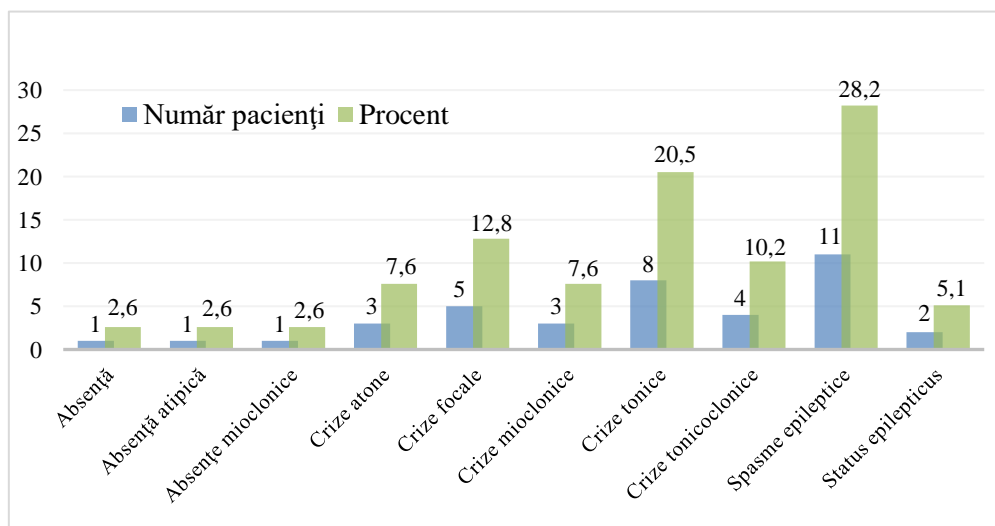
*Intervalul de timp de la momentul evaluării până la inițierea DC:* pregătirea pentru inițierea dietei este o etapă laborioasă, care necesită timp. Este necesar timp pentru evaluarea pacientului pentru a decide dacă este candidat pentru DC, timp pentru a obține acordul familiei și angajamentul acesteia, pentru efectuarea bilanțului biochimic dar și pentru întocmirea planului dietetic, care este individualizat pentru fiecare pacient .

Pentru lotul de pacienți analizat intervalul de timp de la momentul evaluării de către echipa de DC până la inițierea dietei a fost în medie 139 zile pentru cei 40 de pacienți, cu un minim de 0 zile pentru 2 dintre pacienți cu etiologii severe, respectiv Status epilepticus (SE) în cadrul FIRES, respectiv EIMFS. Un procent majoritar de aproximativ 92.5% (37 din 40) încep dieta în primele 6 luni după evaluarea de către echipa de DC. Mai multe centre din Europa raportează un interval de timp de 2-3 luni pe lista de așteptare până la inițierea DC (26).

*Vârsta la care se începe dieta:* vârsta medie la care se inițiază dieta este de 74.9 luni (- 47.6 DS) , cu un interval de vârstă cuprins între 6 și 163 de luni. În cohorta de pacienți analizați categoria cea mai numeroasă la care se aplică dieta cetogenă o reprezintă categoria 6 - 12 ani, cu un număr de 16 pacienți, respectiv 40% din totalul pacienților care urmează dieta. Dacă analizăm numărul de pacienți din categoria de sugar și adolescent, acesta este egal, cu 5 pacienți (12.5%) în ambele categorii, cu cea mai mică reprezentare din lot. Aceste date sunt în consens cu datele publicate în literatură, conform cărora aceste categorii au adresabilitatea cea mai mică, fie datorită paucității de date la categoria de sugar fie datorită complianței scăzute la adolescenți (22), (27).

*Tipul de crize predominant la inițierea DC:* și pentru clasificarea crizelor epileptice, pentru studiul de față a fost utilizată clasificarea din anul 2010, disponibilă la momentul colectării datelor (18).

Figura 3. Tipul de crize și numărul de pacienți care încep DC

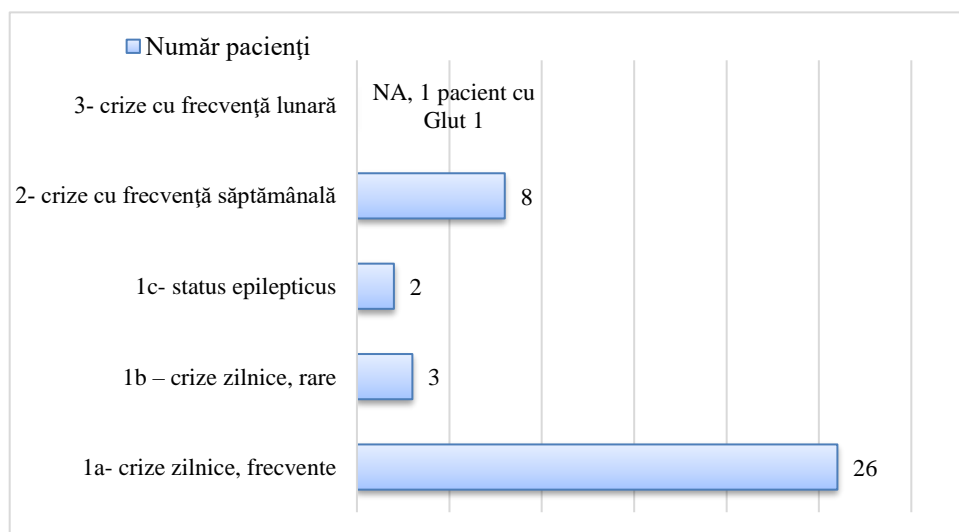


Există un spectru larg în ceea ce privește tipul de crize la care se aplică DC în lotul nostru de pacienți. Pentru un singur pacient tipul de crize nu este identificat în datele consemnate, tabloul clinic la acest pacient fiind dominat de tulburarea de mișcare (distonie) în cadrul Sindromului de deficit de Glut1. Predomină spasmele epileptice, 11 din 40 de pacienți (aprox. 28%) fiind identificați ca având acest tip de crize la inițierea dietei. Datele din literatură susțin eficiența DC asupra acestui tip de crize epileptice (și nu numai), rezultate favorabile, chiar comparabile cu medicamente considerate de primă intenție după un studiu controlat randomizat publicat recent de Dressler și colaboratorii (28).

*Frecvența crizelor la momentul inițierii DC* este pentru majoritatea pacienților zilnică. 29 din cei 39 de pacienți cu crize epileptice (75%) prezintă crize zilnice, 2 pacienți (5%) prezintă status epilepticus la inițierea dietei iar un număr de 8 pacienți (20%) prezintă crize cu frecvență săptămânală, cel puțin o criză pe săptămână, dar nu zilnic. Categoriile considerate pentru cuantificarea frecvenței crizelor, disponibile la momentul evaluării, au fost următoarele:

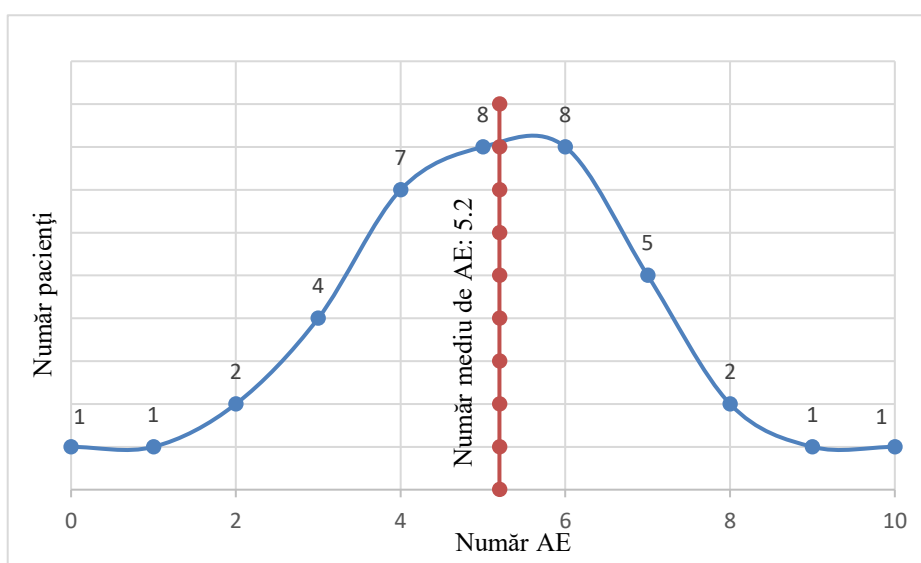
- 1a - crize zilnice, frecvente ( $\geq 5/\text{zi}$ );
- 1b - crize zilnice, rare ( $< 5/\text{zi}$ );
- 1c - status epilepticus (SE);
- 2 - crize cu frecvență săptămânală;
- 3 - crize cu frecvență lunară.

Figura 4. - Frecvența crizelor și numărul de pacienți la momentul inițierii DC



*Numărul de AE înainte de DC:* cei mai mulți dintre pacienți, 8 din 40 (20%) au încercat un număr de 5, respectiv 6 medicamente anticonvulsivante până la inițierea dietei. Media anticonvulsivantelor încercate de cei 40 de pacienți este de 5.2 AE (- 2.08 DS), cu un interval cuprins între 0 și 10 antiepileptice încercate, în diverse combinații. Un pacient cu sindrom al deficitului de Glut1 începe dieta fără a încerca un medicament anticonvulsivant, dieta fiind tratament de primă intenție în acest sindrom, în conformitate cu recomandările actuale (4).

Figura 5. Numărul de AE încercate înainte de DC



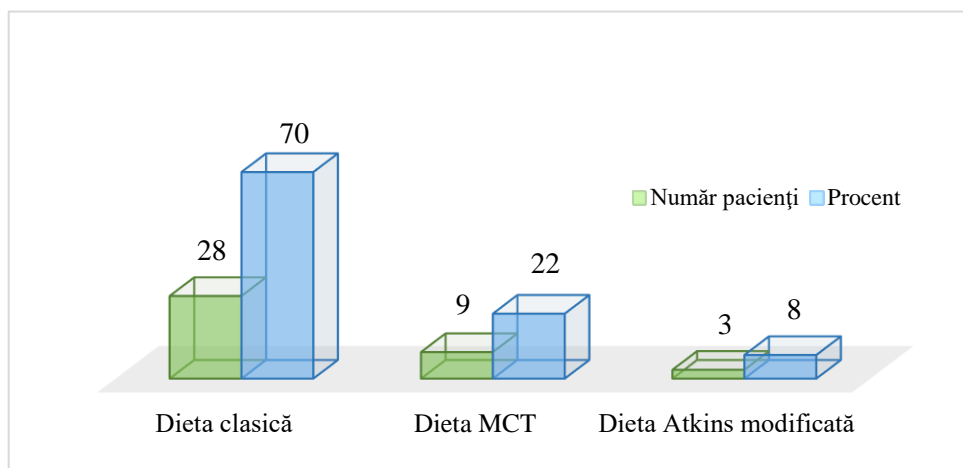


*Modul de alimentare la momentul evaluării:* acesta reprezintă un factor important în alegerea tipului de dietă și în menținerea acesteia, pacienții cu gastrostomă sau jejunostomă având avantajul că pot primi DC ca formulă lichidă iar aceste formule se găsesc deja preparate, în raport variabil. Un beneficiu adițional este faptul că acest mod de alimentare pare să crească rata de complianță și eficiența, fiind inclusă pe lista de indicații ale consensului din anul 2018 (4), (29). La momentul inițierii DC, 29 de pacienți din cei 40 (72.5%) au o alimentație per os iar 11 pacienți (27.5%) au montat dispozitiv adițional de alimentare, respectiv gastrostomă.

*În legătură cu tipul de DC ales și raportul ales pentru dieta clasică,* datele din literatură aduc argumente suficiente pentru Dieta clasică, ca fiind cea mai eficientă, deși cea mai strictă și cel mai greu de urmat (30).

Pentru majoritatea pacienților s-a optat pentru dieta clasică, respectiv 28 din 40 de pacienți (68%). 9 pacienți din 40 (22%) au urmat dieta MCT iar 3 pacienți (10%) au urmat dieta Atkins modificată. În alegerea tipului de dietă s-a ținut seama de mai mulți parametri, și anume: vârsta copilului la momentul evaluării, modalitatea de alimentare: per os sau gastrostomă, obiceiurile alimentare ale copilului, nivelul de înțelegere al familiei în ceea ce privește principiile alimentare ale dietei, integrarea în mediul școlar.

Figura 6. Tipul de dietă și număr de pacienți



*Tipul de DC și grupul de vârstă la care se aplică* este un alt parametru evaluat în lotul nostru.

Din cei 28 de pacienți care au urmat dieta clasică, majoritatea, aparțin categoriei de sugar, 6 (~ 21%) iar un singur pacient (~ 4%) face parte din categoria de vârstă de peste 12 ani. 9 pacienți urmează dieta MCT, 3 dintre aceștia (~ 33%) aparținând grupului de vârstă de peste 12 ani. Niciun pacient din categoria sugar nu urmează dieta MCT.

Nu există date despre utilizarea acestui tip de dietă la sugari. Conform studiului publicat de Neal în anul 2009, la categorii mai mari de vârstă (între 2 și 16 ani), nu s-au observat diferențe semnificative ca rată de răspuns între dieta clasică și dieta MCT, acesta fiind primul studiu randomizat care să compare cele 2 tipuri de dietă (31).

*Modificarea tipului de dietă* poate să intervină pe parcursul dietei, în funcție de eficiență și tolerabilitate.

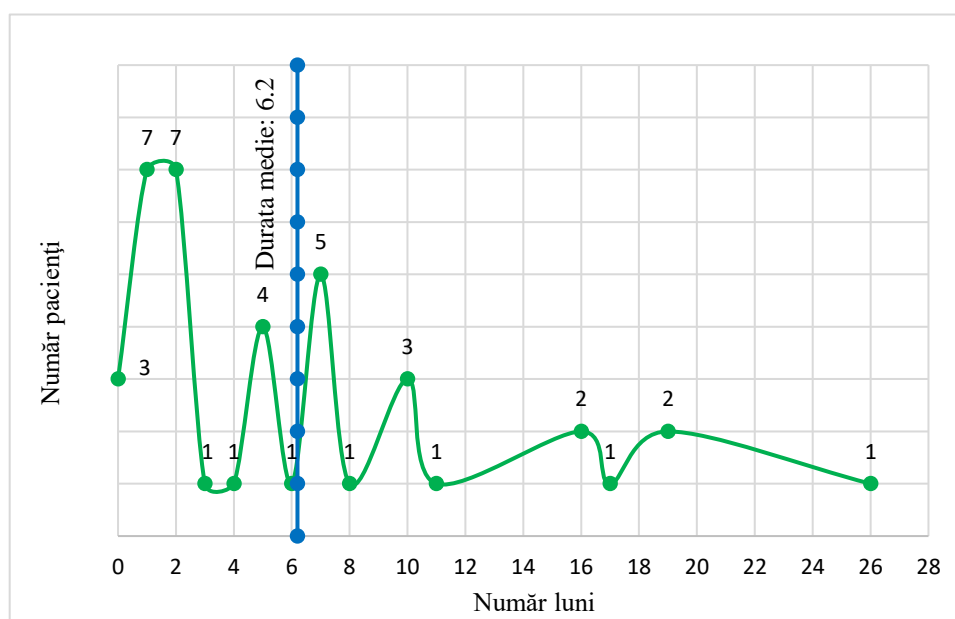
Pentru 3 pacienți din cei 40 se modifică tipul de dietă, 1 pacient trece de pe dieta MCT pe dieta MAD iar 2 pacienți trec de pe dieta MAD pe dieta MCT. Cei trei pacienți au vârste mai mari de 4 ani la începutul dietei. 2 din 3 pacienți au probleme de complianță iar la bilanțul de 3 luni fac parte din categoria de nonresponderi la DC.

*Durata dietei până la momentul analizei* este variabilă în lotul nostru și datorită faptului că este realizată pe o perioadă limitată.

Durata dietei pentru cei 40 de pacienți care încep DC variază între 0 și 26 luni, cu o durată medie de 6.28 luni (- 6.22 DS) pentru toți pacienții. Există două categorii de pacienți, și anume: pacienți care au urmat dieta dar au întrerupt și pacienți care încă urmează dieta la data analizei. Durata dietei pentru cei 18 pacienți care încă urmează dieta variază între 0 și 26 luni, cu o durată medie de 8.05 luni (- 7.38 DS).

Durata dietei pentru cei 22 pacienți care au urmat dieta dar au întrerupt până la momentul analizei variază între 0 și 19 luni, cu o durată medie de 4.85 luni pentru cei 22 de pacienți (- 4.97 DS).

Figura 7. Variația duratei dietei (între 0 și 26 luni pentru 40 de pacienți)



Nu există un consens în ceea ce privește durata maximă a dietei. Conform ghidului publicat de Kossoff și colaboratorii în anul 2018, este de preferat ca dieta să fie discontinuată după 2 ani, dacă există >50 % reducere a numărului de crize epileptice. Dacă există control al crizelor aproape complet, de peste 90%, și efectele adverse sunt reduse, DC poate fi continuată pentru o perioadă mai lungă, evaluând periodic riscurile și beneficiile (4).

*Răspunsul la DC* este evaluat la 3, 6, 12 și respectiv 24 luni.

Pentru evaluarea răspunsului la DC, au fost considerate 4 categorii de răspuns:

- **Categoria A** = răspuns foarte bun:  $\geq 75\%$  reducere a numărului de crize epileptice;
- **Categoria B** = răspuns bun: între 50 - 75% reducere a numărului de crize epileptice;
- **Categoria C** = răspuns parțial: între 25 - 50% reducere a numărului de crize epileptice;
- **Categoria D** = fără răspuns sau  $\pm 25\%$  reducere a numărului de crize epileptice.

Folosind ca model unul dintre cele mai puternice studii controlate randomizate publicate de Neal și colaboratorii în anul 2008, au fost considerați *responderi*, pacienții din categoriile A și B (32).

Din cei 40 de pacienți, un procent semnificativ, 21 din 40 (52.5%) întrerup DC înainte de 24 de luni, la intervale diferite de timp după inițierea DC, din motive variabile. Rata pacienților care renunță la dietă este similară la bilanțul de 3 luni, respectiv 6 luni și crește pe măsură ce perioada de dietă este prelungită. În același timp există pacienți care continuă dieta însă nu au completat perioadele de bilanț.

Astfel, la bilanțul de 3, 6 și 12 luni, avem următoarele categorii de răspuns:

- la 3 luni de bilanț 22 pacienți (50%) raportează o reducere de >50% reducere a numărului de crize epileptice;
- la 6 luni de bilanț 5 pacienți (33%) raportează o reducere de >50% reducere a numărului de crize epileptice;
- la 12 luni de bilanț 2 pacienți (33%) raportează o reducere de >50% reducere a numărului de crize epileptice;
- la 24 luni, un singur pacient urmează dieta, fără beneficiu semnificativ. Familia “simte” că dieta are încă rol în echilibrul crizelor, fără a putea obiectiva însă.

Astfel, la 3 luni de bilanț, există un număr egal de 11 pacienți din cei 22 (50%) care răspund la dietă (categoriile A și B), comparativ cu categoriile care răspund parțial la dietă sau nu răspund, respectiv pacienții din categoriile B și D.

Figura 8. Număr pacienți la evaluarea de 3 luni

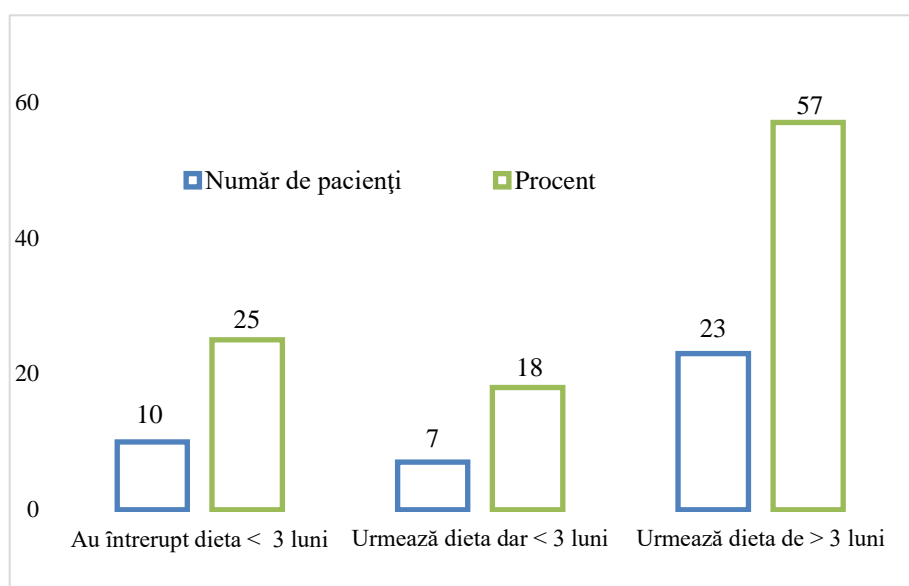
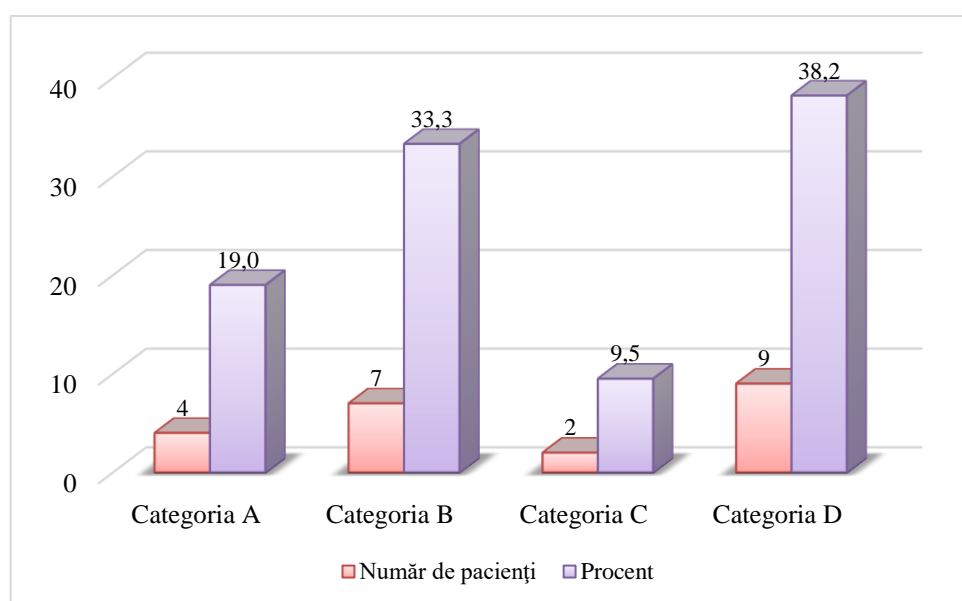


Figura 9. Categoria de răspuns la 3 luni



Procentul identificat este comparabil cu alte date din literatură (32), (30), dacă vorbim de datele pe termen scurt. Numărul de *responderi* scade pe măsură ce dieta continuă pe o perioadă mai lungă de timp.

*Reducerea medicației după începerea dietei* este unul dintre obiective la inițierea DC.

Datele din literatură demonstrează că inițierea DC și rezultatele favorabile permit reducerea numărului de medicamente anticonvulsivante (30).

În lotul analizat avem date disponibile pentru 26 de pacienți (65%). Din cei 26 de pacienți pentru care există date disponibile, datele arată că 7 pacienți (aprox. 27%) au redus

medicația anticonvulsivantă după inițierea DC. 1 pacient a redus 2 medicamente AE după 6 luni de dietă, ceilalți 6, un singur medicament anticonvulsivant după 6 luni de dietă.

*Motivele întreruperii dietei cetogene sunt variate în lotul nostru.*

Din cei 40 de pacienți, un procent semnificativ, 21 din 40 (52.5 %) întrerup DC înainte de 24 de luni, la intervale variabile de bilanț după inițierea DC.

Dieta cetogenă a fost întreruptă din motive variabile, raportate de pacienți astfel:

- 9/21 (aprox. 43%) de pacienți raportează lipsa de eficiență a dietei, 5 dintre aceștia înainte de perioada minimă de bilanț, de 3 luni; 2/21 pacienți (aprox. 9.5%) raportează reacții adverse asociate sau alte motive, 4/21 (aprox. 19%) pacienți raportează lipsa de eficiență a dietei și reacții adverse sau complianță dificilă (aceiași procent). 2 pacienți raportează alte motive (control bun al crizelor sau spitalizare pentru pneumonie).

Deși numărul celor care întrerup dieta datorită lipsei de eficiență este mai mare, este de menționat că 5 pacienți din cei 13 care motivează astfel nu împlinesc 3 luni de dietă, perioada minimă recomandată pentru a aprecia eficiența dietei (4). O altă mențiune care trebuie făcută este aceea că analiza este efectuată pe un lot de pacienți dintr-un centru de nivel terțiar, pacienți care au un spectru crescut al severității bolii.

*Spectrul reacțiilor adverse raportate este similar celor raportate în literatură.*

16 pacienți (aprox. 40%) raportează reacții adverse asociate dietei. 6 pacienți din 21 întrerup dieta datorită reacțiilor adverse (28.5%). Cei mai mulți pacienți raportează vărsături recurente, 3 din 16 pacienți (19%) iar 2/16 (12.5%) pacienți raportează scădere în greutate, constipație, tulburări de somn, hipoglicemie recurentă, letargie și lipsă de energie, sau mai rar, 1/16 (6.25%) pacienți raportează echimoze, RGE, iritabilitate.

Într-o analiză recentă publicată de Wan C și colaboratorii, care include 45 de studii prospective, inclusiv 7 studii controlate randomizate, au fost raportate peste 40 de categorii de reacții adverse, cele mai frecvente fiind tulburările gastrointestinale, în procent de 40.6%. Reacțiile adverse severe, ca insuficiența respiratorie și pancreatita, au fost raportate la un procent mic, de 0.5% dintre copii (33). Reacțiile adverse severe nu au fost raportate în lotul nostru. Ghidul publicat în 2018, admite că DC are potențiale reacții adverse, similar altor terapii medicamentoase, însă per total riscul reacțiilor adverse severe este mic iar DC nu trebuie întreruptă pentru cele mai multe dintre acestea (4).

*Ameliorarea tulburărilor de comportament este un parametru de evaluat înainte și după inițierea DC.*

15 din cei 40 de pacienți raportează prezența tulburărilor de comportament asociate înainte de a se iniția dieta. Dintre aceștia, 8 pacienți (53%) raportează ameliorarea

tulburărilor de comportament după inițierea dietei, 6 pacienți nu raportează ameliorarea tulburărilor de comportament iar pentru 1 pacient nu se găsesc date consemnate. Și alte studii relatează îmbunătățirea durabilă a limbajului și comportamentului și ameliorare cognitivă, cele mai multe relatate de familie și necuantificate (66), (68). Ar fi utile studii prospective randomizate, cu evaluări specifice, care să susțină acest lucru.

*Analiza statistică pe lotul studiat nu a adus date cu semnificație statistică.*

Din punct de vedere statistic s-a încercat corelarea mai multor parametri analizați descriptiv, și anume: grupul de vârstă la recomandarea DC și răspunsul la dietă, etiologie și răspuns, tipul de DC și răspuns, tipul de crize și răspuns la dietă, cu scopul de a identifica factorii predictivi pentru rezultate pozitive care să permită și o selecție mai bună a pacienților.

În ceea ce privește *grupele de vârstă ce au primit recomandare de DC și răspunsul la dietă* s-a încercat identificarea grupului de vârstă care a răspuns mai bine.

Deoarece eșantionul de pacienți nu este suficient de larg, dar și pentru a fi în concordanță cu alte studii publicate (32), pentru această analiză am ales să împart lotul în 3 categorii de vârstă:

- 1- categoria de vârstă  $\leq 24$  luni;
- 2 - categoria de vârstă 2 - 12 ani;
- 3 - categoria de vârstă  $\geq 12$  și  $< 18$  ani.

Analiza categoriilor studiate arată că numărul pacienților din categoria a 2-a de vârstă (2-12 ani) a fost mult mai mare decât în celelalte două categorii. Un procent egal de pacienți răspunde la dietă (categoriile A și B) comparativ cu categoriile care răspund parțial la dietă sau care nu răspund (categoriile C și D). Analiza prin testul Chi - Pătrat nu a demonstrat însă că există o influență semnificativă statistic a vârstei pacienților asupra răspunsului la dietă cetogenă ( $p = 0.093$ ).

Tabel 1. Influența vârstei asupra răspunsului la DC pentru o perioadă de administrare de 3 luni

<b>Test Chi - Pătrat</b>			
	Valoare	df	p
Pearson Chi - Pătrat	10.865	6	0.093

S-a încercat și corelarea *etiologiei cu răspunsul la dietă*, cunoscut fiind faptul că unele entități structurale (ex. TSC) pot avea răspuns bun la DC.

Corelarea influenței etiologiei asupra răspunsului la dieta cetogenă a fost analizată la 3 luni, perioada de bilanț la care continuau dieta cei mai mulți dintre pacienții la care s-a identificat etiologia. Analiza numerică arată că etiologia genetică este cel mai bine reprezentată în categoriile A și B, adică cu răspuns bun sau foarte bun la dietă, însă analiza statistică a arătat că etiologia nu a influențat semnificativ răspunsul pacienților la administrarea dietei ( $p = 0.260$ ).

Tabel 2. Influența etiologiei asupra răspunsului la DC pentru o perioadă de administrare de 3 luni

<b>Test Chi - Pătrat</b>			
	Valoare	df	p
Pearson Chi- Pătrat	7.717	6	0.260

Tipul de dietă poate, după unii autori să influențeze răspunsul la DC (31).

*Influența tipului de dietă cetogenă asupra răspunsului la DC* s-a efectuat la bilanțul de 3 luni.

Procente egale (50%) de pacienți sunt identificate în categoriile A și B, cu răspuns bun la dietă comparativ cu categoriile C și D, cu răspuns parțial sau fără răspuns. Analiza prin testul Chi - Pătrat nu demonstrează însă o corelație semnificativă statistic între tipul DC și răspuns la lotul analizat ( $p = 0.301$ ).

Tabel 3. Influența tipului dietei cetogene asupra răspunsului prezentat de pacienți pentru o perioadă de administrare de 3 luni

<b>Test Chi - Pătrat</b>			
	Valoare	df	p
Pearson Chi - Pătrat	7.217	6	0.301

Pentru a determina dacă un anumit *tip de crize răspunde la DC* se încearcă corelarea tipului de crize cu răspunsul pacienților, pentru eșantionul de 22 de pacienți care a completat 3 luni de dietă. Un număr egal de pacienți, aparține categoriilor A și B, respectiv categoriilor C și D. Deși crizele mioclonice par să aibă răspuns semnificativ, cu toți pacienții aparținând categoriilor de răspuns bun sau foarte bun, nu se poate efectua o corelație statistică, posibil datorită numărului mic de pacienți și distribuției inegale ( $p = 0.301$ ).

Tabel 4. Influența tipului crizelor asupra răspunsului la dieta cetogenă pentru o perioadă de administrare de 3 luni

<b>Test Chi - Pătrat</b>			
	Valoare	df	p
Pearson Chi- Pătrat	31.161	24	0.149

După cum am specificat în introducerea acestei lucrări, datele pentru acest proiect au fost colectate în cadrul unui proiect de audit clinic având ca scop îmbunătățirea practicii medicale și documentarea în ceea ce privește utilizarea adecvată a resurselor existente. Studiul efectuat în acest sens reușește să demonstreze eficiența dietei pe termen scurt, concordant cu datele din literatură dar și o tolerabilitate relativ bună a dietei.

În plus, aduce informații noi, care arată că un procent mare de pacienți nu începe dieta după evaluare, cunoscut fiind faptul că sunt necesare resurse importante, de timp și umane pentru această etapă, dar și că există o listă lungă de așteptare pentru pacienți.

O mare parte dintre pacienți abandonează dieta înainte de perioada recomandată de bilanț, de 3 luni, aderența la dietă și pe termen lung fiind scăzută.

Astfel, pentru a scădea proporția pacienților îndrumați către departamentul de DC care nu încep dieta, sunt propuse următoarele măsuri:

- îmbunătățirea accesului la informații pentru personalul medical care îndrumă pacienții către DC dar și la discuții despre eligibilitatea pacientului înainte de recomandare (susținerea de sesiuni informative, scrisori de informare trimise în avans);
- îmbunătățirea accesului la informații despre DC pentru familii și pacienți (ex. broșuri informative).

Pentru scăderea duratei de timp pe lista de așteptare, se propune:

- revizuirea planului managerial care să cuprindă creșterea resurselor umane dar și a timpului alocat medicului pentru evaluări.

Pentru scăderea ratei de abandon în primele 3 luni dar și pentru îmbunătățirea complianței și a aderenței pe termen mai lung la dietă, fără de care nu putem evalua eficiența acesteia, se propune:

- îmbunătățirea suportului acordat pacientului și familiei (contact mai frecvent via email sau telefon);
- selecția mai atentă a pacienților pe bază de interviu.



## **II.2. Studiul 2: experiența personală**

### **II.2.1. Introducere**

Folosind experiența dobândită în cadrul programului de pregătire de la GOSH, din departamentul de Epilepsii complexe și dietă cetogenă și având drept model practica clinică din acest departament dar și pe baza unui protocol standardizat, am aplicat DC la pacienții pediatrici cu epilepsie farmacorezistentă din cadrul Clinicii de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie “ Prof. Dr. Alexandru Obregia”.

### **II.2.2. Pacienți și metode**

În perioada 01.02.2015 - 01.07.2019 au fost evaluați în Clinica de Neurologie Pediatrică a Spitalului Obregia un număr de 35 de pacienți în vederea inițierii DC.

Pacienții au fost urmăriți prospectiv, iar la data analizei informațiile colectate au fost introduse și prelucrate utilizând programele menționate în studiul anterior.

Toți pacienții din lot au primit recomandare de DC de la colegii neurologi pediatri din departamentul de Neurologie pediatrică al Spitalului Clinic de Psihiatrie “Prof. Dr. Alexandru Obregia”.

Pacienții considerați pentru inițierea DC au avut vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani, diagnostic de Epilepsie și/sau diagnostic de sindrom al deficitului de GLUT 1, cel puțin 2 AE corect alese și administrate, consimțământ informat semnat de familie, conform criteriilor de includere.

Pentru evaluarea pacienților dar și pentru inițierea DC și monitorizare am utilizat protocolul de DC de la GOSH, tradus și adaptat cu permisiune, conform anexei 1 atașate la teza de doctorat.

În vederea caracterizării acestui lot de pacienți și pentru a putea compara rezultatele acestui studiu cu datele din literatură și din studiul anterior au fost utilizați mai mulți parametri după care s-a făcut analiza datelor, și anume:

- ✓ Repartiția pe sexe;
- ✓ Vârsta la debutul epilepsiei;
- ✓ Intervalul de timp de la debutul epilepsiei până la recomandarea DC;
- ✓ Vârsta la momentul îndrumării către departamentul de DC;
- ✓ Sindrom electroclinic, dacă acesta este identificabil, specificat în conformitate cu propunerea ILAE pentru terminologie revizuită în 2010;

- ✓ Etiologia, dacă aceasta este identificabilă, specificată în conformitate cu propunerea ILAE pentru terminologie revizuită în 2010;
- ✓ Dacă pacientul evaluat începe sau nu DC;
- ✓ Vârsta la care se începe dieta;
- ✓ Tipul de crize predominant la momentul inițierii DC;
- ✓ Frecvența crizelor la momentul inițierii DC;
- ✓ Numărul de AE înainte de DC;
- ✓ Tipul de DC ales și raportul ales pentru dieta clasică;
- ✓ Durata dietei (până la data de 01.07.2019 pentru pacienții care urmează dieta);
- ✓ Răspunsul la DC la evaluarea de rutină la 3, 6, 12 și 24 luni;
- ✓ Motivele întreruperii DC;
- ✓ Spectrul reacțiilor adverse raportate;

### **II.2.3. Rezultate și discuții**

Astfel, 22 de copii de sex masculin (63%) și 13 (37%) de pacienți de sex feminin au fost îndrumați pentru evaluare, consiliere și inițierea DC.

*Vârsta la debutul epilepsiei:* majoritatea pacienților din lotul analizat, 23 din 35 (66%) au debut al epilepsiei în perioada de sugar (sub 12 luni) și un număr mai mare, de 28 de pacienți (80%) au debut al epilepsiei înaintea vârstei de 2 ani. Și în studiul anterior debutul epilepsiei are loc înaintea vârstei de 2 ani, pentru majoritatea pacienților îndrumați către departamentul DC (63%).

*Intervalul de timp între debutul epilepsiei și recomandarea de DC* variază între 2 și 191 luni, cu o medie de 66.97 luni (- 52.4 DS) pentru 34 pacienți. Pentru un pacient, vârsta de debut a epilepsiei nu se cunoaște (pacient instituționalizat).

Un interval mai mic de timp de la debutul epilepsiei la recomandare este identificat în studiul anterior 46.34 luni (- 38.45 DS), acesta fiind un lot dintr-un centru cu experiență, care aplică DC de mai mulți ani.

*Vârsta minimă la care un pacient a primit recomandare* pentru DC a fost de 10 luni iar vârsta maximă a fost de 192 de luni, respectiv 16 ani. Vârsta medie pentru cei 35 de pacienți care au primit recomandare de DC a fost de aproximativ 85.6 luni (- 51.8 DS), cu un interval cuprins între 10 luni și 192 luni. Categoria de vârstă cuprinsă între 6 - 12 ani, reprezintă categoria cea mai numeroasă, cu 13 pacienți, reprezentând 37%. Sugarii sunt categoria cea mai puțin reprezentativă, cu un procent de aproximativ 3% din totalul

pacienților. Și în studiul anterior, la momentul recomandării dietei, predomină categoriile de vârstă preșcolar-școlar. Dacă la sugari există până de curând oarecare reticență în ceea ce privește aplicarea dietei la sugar, există probabilitatea ca DC în lotul nostru să fie considerată ca opțiune terapeutică mai târziu față de alte centre cu experiență (22).

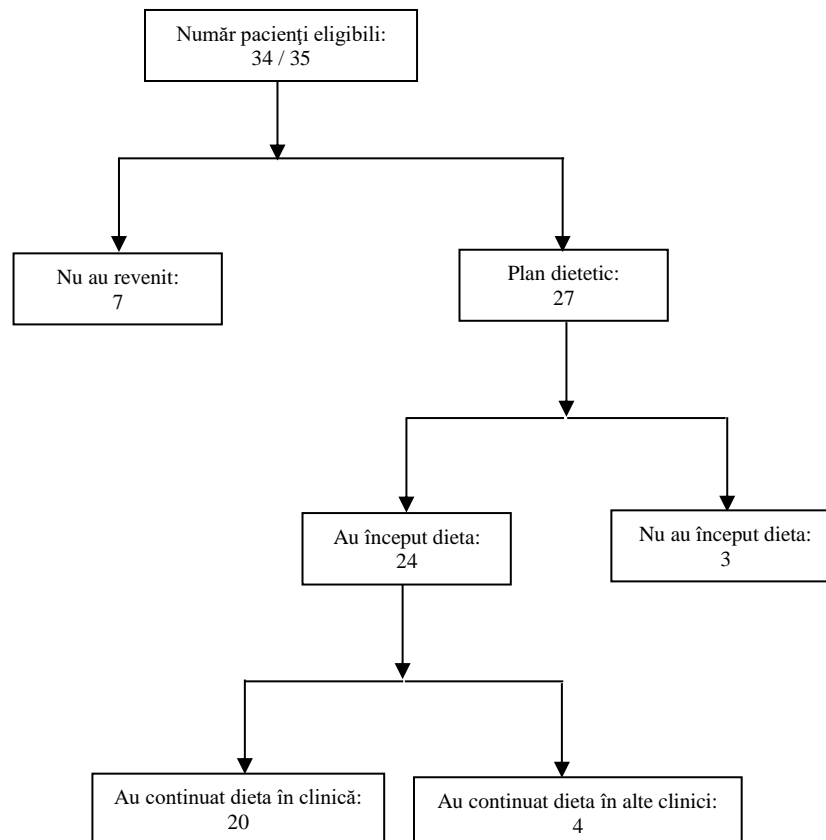
Pe baza criteriilor clinice, electrofiziologice și genetice, *diagnosticul sindromic* a fost identificat la 14 pacienți (40%). Alți 5 pacienți (14%) au fost diagnosticați cu sindrom al deficitului de Glut1, entitate pe care am considerat-o separat, nefiind cuprinsă în lista de sindroame epileptice din propunerea de clasificare ILAE 2010 (18).

Printre sindroamele epileptice identificate conform clasificării ILAE 2010 pentru un număr egal, de câte 3 pacienți (9%), au fost: sindromul Dravet, sindromul West, sindromul Lennox Gastaut, epilepsia cu crize mioclonoatone, toate sindroame care se regăsesc pe lista actualului ghid de DC și raportate ca având beneficiu semnificativ sau moderat cu DC. Nu toți pacienții care au fost identificați din punct de vedere al sindromului epileptic au început DC.

Tipurile de *etiologii* au fost definite în concordanță cu terminologia propusă de ILAE în 2010, și anume: genetică, structurală și necunoscută. Dintre etiologiile identificate, din cei 35 de pacienți 12 pacienți (34%) au fost identificați ca având cauză genetică și un număr de 8 pacienți, respectiv 23% au fost identificați ca având etiologie structural metabolică. Dintre cauzele genetice identificate cei mai mulți pacienți 5/12 (43%) au prezentat mutație la nivelul genei SLC2A1, respectiv sindrom al deficitului de GLUT 1 iar 3/12 (25%) au prezentat mutație la nivelul genei SCN1A, ambele fiind prezente în sindroame recunoscute ca având răspuns bun la dietă (4). Dintre etiologiile structural metabolice Scleroza tuberoasă este etiologia cea mai frecvent identificată în lotul analizat, 8 cazuri (37%) (35).

Din totalul de 35 de pacienți îndrumați pentru dietă un număr de 20 de pacienți (57%) din totalul de 35 au continuat dieta în clinică după evaluarea inițială și după întocmirea planului dietetic. 1 pacient nu a fost considerat eligibil, fiind 1 pacient cu epilepsie rolandică cu crize rare și cu șanse de răspuns bun la medicația anticonvulsivantă. 8 pacienți nu au revenit pentru întocmire plan, motivele fiind necunoscute. Pentru 27 de pacienți s-a întocmit plan dietetic însă 3 pacienți au considerat că DC este dificil de ținut după evaluare. 24 de pacienți au început DC după întocmirea planului dietetic. Dintre aceștia, 4 pacienți aleg să urmeze dieta cu nutriționiști sau dieteticieni din țară sau străinătate, la scurt timp după inițiere, iar acești pacienți nu au fost incluși în analiza lotului. Un procent similar, de 59% dintre pacienți, începe DC în studiul anterior, dacă nu considerăm pacienții care se află pe lista de așteptare.

Figura10. Inițierea DC după evaluare



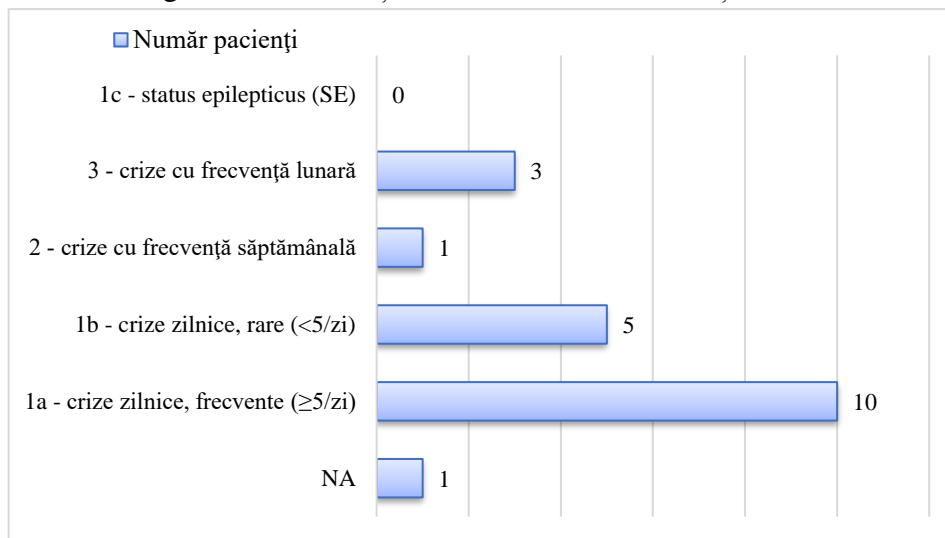
În ce privește vârsta la care se începe dieta, cea mai numeroasă categorie la care se aplica DC o reprezintă categoria 6 - 12 ani, cu un număr de 10 pacienți, respectiv 50% din totalul pacienților care urmează dieta. Particular este faptul că nu există pacienți din categoria sugar, la care să se inițieze DC în eșantionul analizat. Vârsta medie la care se inițiază dieta pentru cei 20 de pacienți este de aprox. 95.4 luni comparativ cu vârsta medie la care se inițiază dieta în studiul anterior, de 74.9 luni.

*Tipul de crize predominant la inițierea DC:* pentru 19 din cei 20 de pacienți care încep dieta este identificat tipul predominant de crize. 1 pacient prezintă doar tulburare de mișcare în cadrul Sindromului de deficit de Glut1. Predomină crizele tip absență atipică, 6 din 20 de pacienți (30%), urmat de crizele focale, 4 din cei 20 de pacienți (20 %).

Cunoașterea *frecvenței crizelor înaintea inițierii DC* este importantă pentru a putea face bilanțul după inițiere și pentru a aprecia eficiența dietei. Majoritatea pacienților care încep dieta, 10 din cei 20 (50%) prezintă crize zilnice frecvente, 5 pacienți (25%) prezintă crize zilnice mai rare, 3 pacienți (15%) prezintă crize cu frecvență lunară iar un pacient (5%) prezintă crize cu frecvență săptămânală, cel puțin o criză pe săptămână, dar nu zilnic. Un

pacient care urmează dieta cetogenă prezintă predominant tulburare de mișcare în cadrul Sindromului de deficit de Glut1.

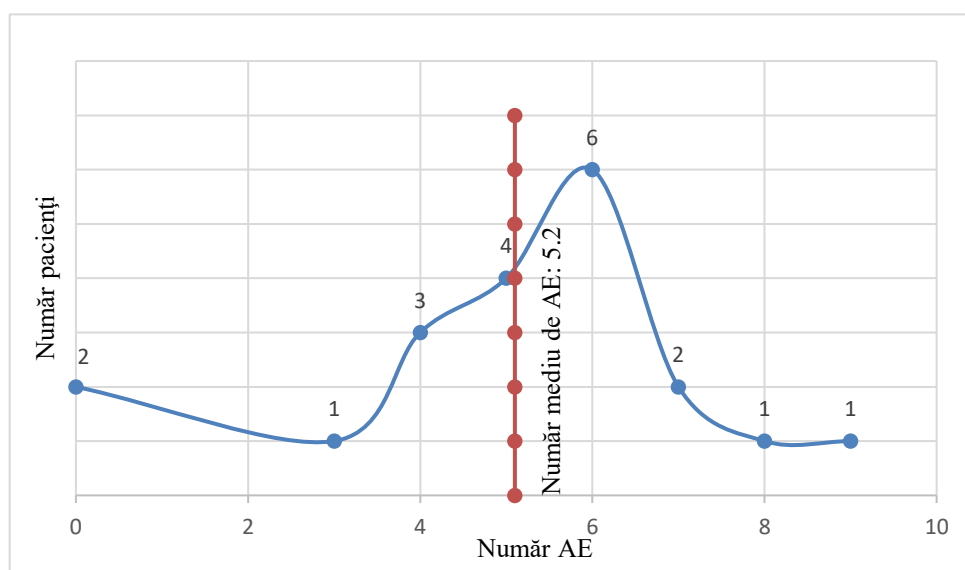
Figura 11. Frecvența crizelor la momentul inițierii DC



➤ Pentru 1 pacient nu se aplică (NA), prezintă tulburare de mișcare.

*Media anticonvulsivantelor încercate* de cei 20 de pacienți este de 5.11 AE. (- 2.17 DS) cu un interval cuprins între 3 și 9 AE, în combinații variabile, pentru 18 pacienți. Cei mai mulți dintre pacienți, 6 din 20 (30%) au încercat un număr de 6 medicamente. 2 pacienți încep dieta fără a încerca un medicament anticonvulsivant, ambii cu sindrom al deficitului de Glut1 și mutație la nivelul genei SLC2A1, în concordanță cu recomandările actuale. Media anticonvulsivantelor încercate de pacienții din studiul anterior este similară, cu 5.2 AE (- 2.08 DS) încercate.

Figura 12. Numărul de antiepileptice încercate până la inițierea DC



*În ce privește tipul de DC ales și raportul ales pentru dieta clasică, în lotul analizat un număr egal de pacienți (10), respectiv 50% din totalul celor la care s-a inițiat DC au urmat dieta clasică sau dieta Atkins modificată. Cei mai mulți pacienți care au urmat DC clasică, 5 din 10 au urmat un raport mediu de 3:1. În alegerea tipului de dietă s-a ținut cont de vârsta pacientului, de integrarea în mediul școlar, de opțiunea familiei și de dificultățile acestuia în înțelegerea principiilor dietei cu modalitatea de calcul și implementare. Toți pacienții se alimentau per os. Niciun pacient nu a urmat dieta MCT, comparativ cu lotul anterior în care 10% dintre pacienți urmează acest tip de dietă. Unul dintre motive este faptul că formulele utilizate în străinătate nu sunt disponibile în România iar costul acestora nu este accesibil multor familii.*

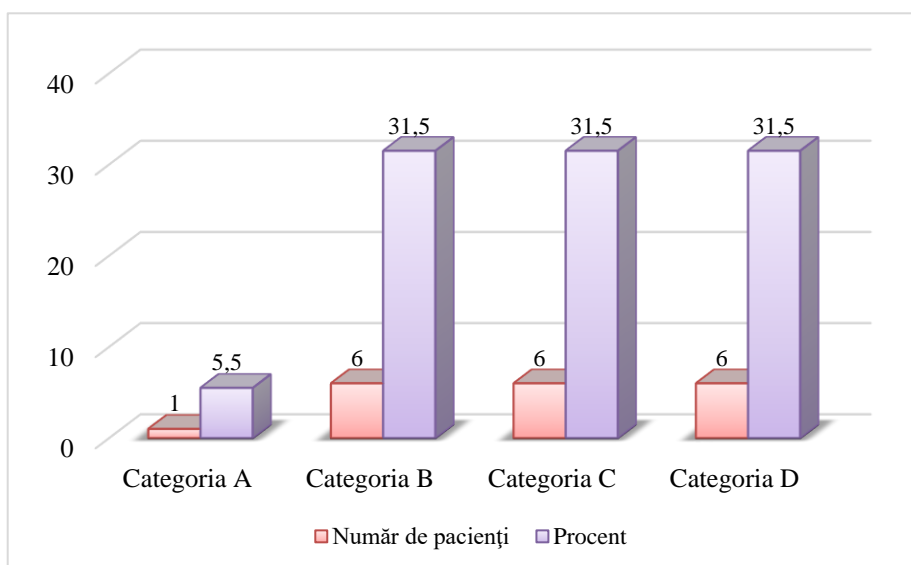
*Durata dietei este variabilă și în acest lot.*

La data analizei lotului, 7 pacienți din 20 (35%) urmau încă DC. 10 pacienți (50%) au urmat dieta pentru perioade variabile dar nu mai urmau dieta la data analizei. Pentru 3 pacienți nu se cunoaște stadiul dietei, deși aceștia au urmat dieta pentru o perioadă cuprinsă între 6 și 9 luni, ulterior nu au mai fost prezenți la evaluările de rutină. Durata dietei pentru lotul total de pacienți variază între 2 și 30 luni, cu o durată medie de 9 luni (- 6.59 DS) pentru toți pacienții. Durata medie a dietei pentru cei 7 pacienți este de 12.85 luni (- 8.57 DS), mai mare comparativ cu lotul anterior (durata medie 8.05). De menționat că 4 din cei 7 pacienți care încă sunt pe dietă urmează dieta MAD, o dietă mai permisivă și mai ușor de urmat, 3 dintre aceștia fiind diagnosticați cu sindrom al deficitului de Glut1, o condiție în care dieta este necesară timp îndelungat.

*Răspunsul la DC este evaluat la 3 luni, 6 luni, 12 și 24 de luni de dietă.*

La bilanțul de 3 luni, 18 din cei 19 pacienți care au împlinit 3 luni de dietă raportează ameliorare, în procente variabile, în frecvența crizelor. Un singur pacient din categoria D raportează lipsa de eficiență a dietei, mama având dificultăți în aplicarea dietei. Astfel, un procent de 37% din pacienți (mai mic decât în lotul anterior) raportează control bun sau foarte bun al crizelor (peste 50%), 6 pacienți (31.5%) răspuns parțial (între 25 și 50%) și același procent de 31.5% cu răspuns slab sau fără răspuns.

Figura 13. Categoria de răspuns la 3 luni



În studiul anterior, la 3 luni de bilanț 22 pacienți (50%) raportează o reducere de >50% a numărului de crize epileptice comparativ cu 37% în acest lot. Rezultatul nu este descurajator având în vedere că procentul celor cu răspuns bun sau foarte bun este comparabil cu rezultatele publicate de studii controlate randomizate (32).

La bilanțul de 6 luni, 6 pacienți (38%) raportează o reducere de >50% a numărului de crize epileptice. Toți cei 16 pacienți (100%) care au împlinit 6 luni de dietă raportează ameliorare, în procente variabile, în frecvența crizelor.

Figura 14. Număr pacienți la evaluarea de 6 luni

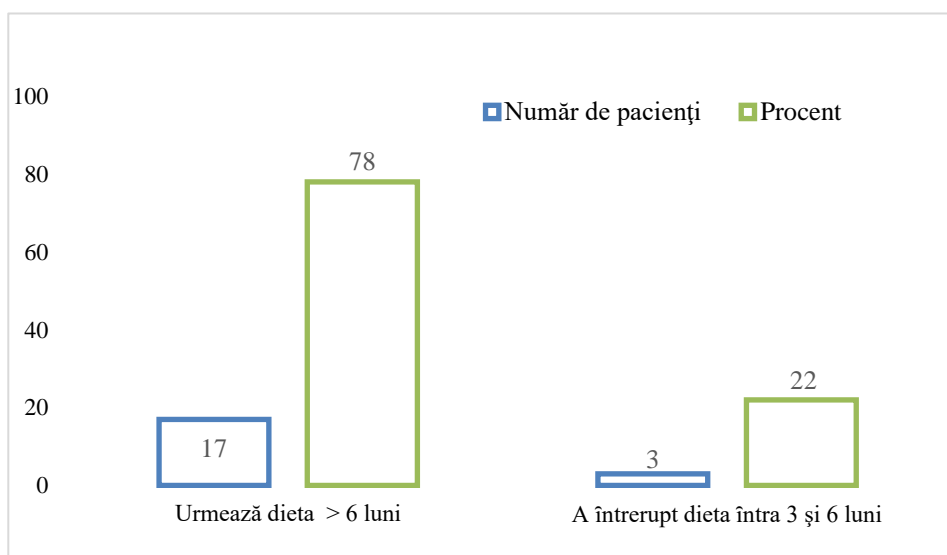
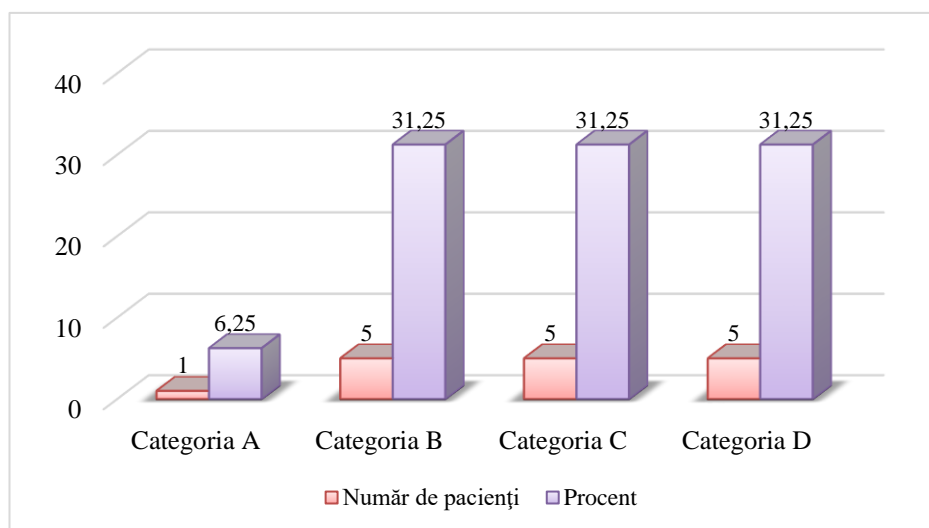


Figura 15. Categoria de răspuns la 6 luni



La 12 luni de bilanț 3 pacienți (60%) raportează o reducere de >50% a numărului de crize epileptice. 1 pacient (20%) raportează 25-50% reducere a numărului de crize epileptice.

La 24 luni, un singur pacient urmează dieta. Este singurul pacient cu tulburare de mișcare în cadrul sindromului de deficit al GLUT1, ceilalți asociază și crize epileptice. Există și aici probleme de complianță, fiind un pacient de vârstă școlară, care urmează dieta MAD, beneficiul raportat este în continuare de 50-75% ameliorare a tulburării de mișcare, cu perioade variabile, în funcție de aderența la dietă.

*Motivele întreruperii DC sunt variabile.*

Din cei 20 de pacienți, un procent semnificativ, 10 pacienți din 20 (50%) întrerup DC înainte de 24 de luni, la intervale diferite de timp după inițierea DC. O proporție importantă de pacienți renunță la dietă: înainte de 6 luni, 3/19 (16 %) iar 6/16 pacienți (37.5%) renunță la dietă înainte de 12 luni. 1 pacient nu a împlinit 3 luni de dietă.

*Motivele întreruperii DC au fost următoarele:*

- 1/20 (5%) pacienți raportează lipsa de eficiență a dietei;
- 5/20 (aprox. 25 %) pacienți raportează complianță dificilă;
- 2/20 (10%) pacienți raportează reacții adverse asociate și complianță dificilă.

Comparativ cu studiul anterior cei mai mulți pacienți întrerup dieta datorită dificultății de a menține dieta.

De menționat că aprecierea eficienței dietei este făcută în baza a ceea ce familia raportează, neexistând o metodă de cuantificare obiectivă. Complianța la dietă este o problemă recunoscută și de alți autori. Într-un studiu prospectiv efectuat de Lightstone și colaboratorii publicat în anul 2001, 19 din cei 46 de pacienți la care se inițiază dieta



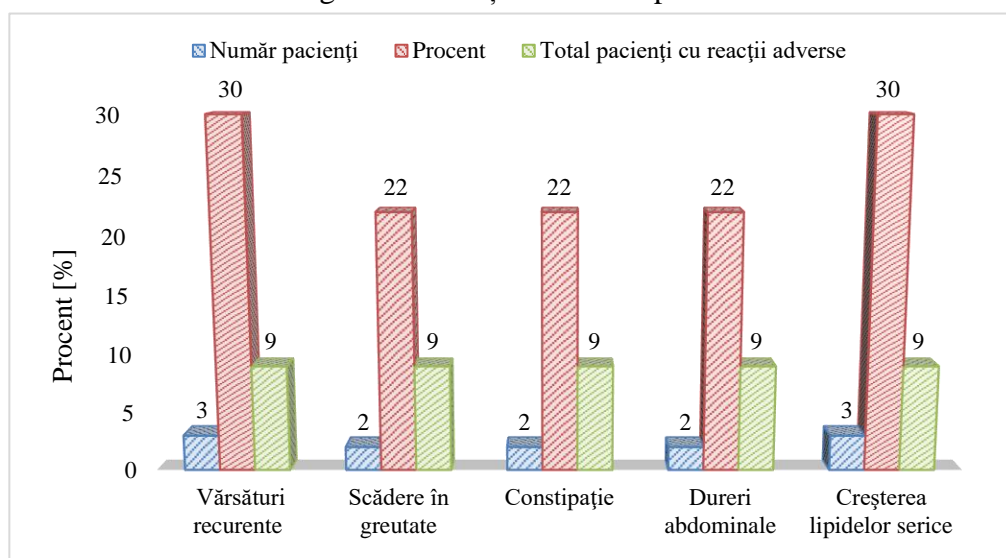
(aproximativ 41%) au întrerupt dieta din motive medicale sau nonmedicale, printre acestea fiind identificate dificultățile pe care le întâmpină aparținătorii, legate de administrarea dietei dar și refuzul pacienților de a urma dieta, fiind percepută mult prea strictă. Complanța este scăzută la pacienții de vârstă mai mare (27).

*Spectrul reacțiilor adverse raportate* este și aici variabil dar în concordanță cu datele din literatură și cele din lotul anterior.

9 pacienți (aprox. 45 %) raportează reacții adverse asociate dietei însă doar 2 pacienți întrerup dieta datorită reacțiilor adverse. Un procent similar este raportat și în lotul anterior, cu aproximativ 40% dintre pacienți care raportează reacții adverse asociate dietei.

Spectrul reacțiilor adverse raportate de către pacienți este similar celor raportate de pacienții din lotul anterior: cei mai mulți pacienți 3/9 pacienți (aprox. 33%), raportează vărsături recurente și creșterea lipidelor serice. 2/9 (aprox. 22%) pacienți raportează scădere în greutate, constipație sau dureri abdominale. Reacțiile adverse severe nu au fost raportate nici în acest lot de pacienți.

Figura16. Reacții adverse raportate



Dificultățile identificate în lotul personal, la inițierea DC sau monitorizare au fost următoarele:

- Lipsa accesului la investigațiile recomandate în protocolul DC pentru unii pacienți;
- Nevoia de suport și contact permanent dar și complianța scăzută a familiilor;
- Dificultățile aparținătorilor în a înțelege și a aplica dieta;
- Lipsa accesului la informații pentru unele familii;
- Dificultăți în procurarea alimentelor dar și costuri ridicate raportate de unii pacienți.

## 8. Concluzii

Următoarele concluzii se pot desprinde din cele 2 studii efectuate:

- DC reprezintă una dintre opțiunile terapeutice actuale de tratament în epilepsia farmacorezistentă;
- O varietate largă de sindroame și etiologii care asociază epilepsie poate beneficia de DC;
- Identificarea sindromului și etiologiei la pacienții care primesc recomandare de DC este extrem de importantă în aprecierea răspunsului la medicația AE sau DC;
- Există sindroame și etiologii care răspund în mod particular la DC: sindromul Dravet, sindromul West și sindromul deficitului de Glut1;
- Crizele mioclonice dar și absențele atipice din sindromul deficitului de Glut1 par să răspundă mai bine la dietă deși nu s-a putut efectua o corelație statistică, fiind un lot mic de pacienți;
- Frecvența crizelor notată de părinți înainte și după inițierea dietei este parametrul actual de monitorizare a eficienței dietei; ar fi utilă implementarea unei metode obiective de cuantificare a crizelor (ex. brățară electronică);
- DC poate fi aplicată la categorii de vârstă diferite, inclusiv la sugari;
- Complanța la dietă reprezintă o problemă care interferă cu evaluarea eficienței dietei în special la categoria de vârstă școlară;
- Rata de răspuns scade progresiv pe durata dietei, posibil și datorită scăderii complianței;
- O dietă mai permisivă, cum este dieta Atkins modificată poate crește aderența la dietă pe termen lung;
- Implementarea DC reprezintă o etapă laborioasă care necesită timp și resurse umane;
- DC necesită monitorizare atentă pentru a identifica eventualele reacții adverse;
- DC nu este lipsită de reacții adverse dar în general este bine tolerată, cu reacții adverse care pot fi controlate;
- Este nevoie de informare despre DC atât în rândul personalului medical dar și în rândul familiilor și pacienților;
- Este ideal ca implementarea și monitorizarea DC să se facă într-un cadru organizat și în echipă;

- Rolul asistentului de nutriție sau dieteticianului care să ofere suport pacientului este esențial, având în vedere că există pacienți care au dificultăți în înțelegerea principiilor dietei și a implementării;
- O mare parte dintre pacienți nu completează perioada necesară de bilanț, posibil și datorită suportului inconstant;
- România nu se află în acest moment pe lista centrelor ILAE care aplică DC în epilepsie deși DC este aplicată și în țara noastră de câțiva ani, însă în mod individualizat;
- Inițierea și monitorizarea pacienților cu DC de către un singur specialist (în acest caz, neurologul pediatru) nu este imposibilă, dar este dificilă, mai ales după creșterea adresabilității pacienților;
- Studiul de față este primul studiu efectuat pe un lot semnificativ de pacienți care urmează DC ca tratament în epilepsia farmacorezistentă, după un model de practică clinică dintr-un centru cu experiență și după un protocol standardizat; studiul este similar cu alte studii din literatură ca număr de pacienți și rezultate;
- Acesta se dorește și punctul de plecare pentru organizarea unui centru de DC în România, care să implementeze dieta după un protocol standardizat, ideal cu o echipă multidisciplinară, care să vină în sprijinul pacienților.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Shinnar S1, Pellock JM, Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy, *Journal of Child Neurology*, 2002 Jan;17 Suppl 1:S4-17.
2. Vining EPG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, Shinnar S, Shuman R, Trevathan E, Wheless JW. (1998) A multi-center study of the efficacy of the ketogenic diet. *Archives of Neurology* 55:1433–1437.
3. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50:304.
4. Eric H. Kossoff et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group, *Epilepsia Open* 2018;1–18.
5. Principles for best practice in clinical audit (2002, NICE/CHI) Available from: [www.nice.org.uk/pdf/Best Practice Clinical Audit.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/Best Practice Clinical Audit.pdf).
6. [www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#ketogenic-diet](http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#ketogenic-diet).
7. Kashiwaya Y., Takeshima T., Mori N., Nakashima K., Clarke K., Veech R.L. D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000;97:5440–5444.
8. Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:474296.
9. Barañano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10(6):410–9.
10. Bough KJ, Rho JM, Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet, *Epilepsia*, 2007;48:43–58.
11. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46:280–289.
11. Kossoff EH, Dorward JL, Molinero MR, Holden KR. The modified Atkins diet: a potential treatment for developing countries. *Epilepsia* 2008; 49:1646.
12. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, et al. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50:1118.
13. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116–1123.

14. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome—2007 update. *Dev Med Child Neurol*, 2007 ;49(9):707–716.
15. Craiu D, Iliescu C. *Neurologie pediatrică. Note de curs*. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2013, pag 201-202.
16. Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L Moshé, Douglas R Nordli, Emilio Perucca, Torbjörn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang and Sameer M Zuberi. ILAE- Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4): 512–521.
17. Berg AT1, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE -Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
18. Kossoff EH1, Doerr SS, Turner Z. How do parents find out about the ketogenic diet? *Epilepsy Behav*. 2012 Aug;24(4):445-8.
19. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51:2033–2037.
20. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35(Suppl. 2):S1–6.
21. Naila Ismayilova, Mary-Anne Leung, Ravi Kumar, Martin Smith, Ruth E. Williams. Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy. *Seizure*. 2018 Apr;57:5-7.
22. Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2005;46(9):1539–1544.
23. Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia*. 2011;52(7):e54–e57.
24. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*. 2010;51(8):1403–1407.
25. [www.ilae.org/patient-care/ketogenic-diets/international-centers#Europe](http://www.ilae.org/patient-care/ketogenic-diets/international-centers#Europe).

26. Lightstone L, Shinnar S, Callahan CM, O'Dell C, Moshe SL, Ballaban-Gil KR. Reasons for failure of the ketogenic diet. *J Neurosci Nurs* (2001) 33:292–295.
27. Anastasia Dressler et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single center parallel cohort randomized controlled trial. *Epilepsia* 2019. 60: 441-451.
28. Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol* 2005;32:81–83.
29. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
30. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(5):1109–1117.
31. Neal EG, Chaffe HM, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial, *Lancet Neurol*, 2008;7:500–6.
32. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, Wan C. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr*, 2017.
33. Bergqvist AGC, Chee CM, Lutchka LM, Brooks-Kayal AR. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *Journal of Child Neurology*. 1999;14(11):696–701.
34. Ketogenic Diet for the Management of Epilepsy Associated with Tuberous Sclerosis Complex in Children Soyoung Park, Eun Joo Lee, Soyong Eom, Hoon-Chul Kang, Joon Soo Lee, Heung Dong Kim *J Epilepsy Res*. 2017 Jun; 7(1): 45–49.
35. Elizabeth Neal, *Dietary treatment of epilepsy- Practical implementation of ketogenic therapy- Wiley Blackwell*, 2012.