

МОГУЋИ ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ КЕТОГЕНЕ ДИЈЕТЕ У ЛЕЧЕЊУ РЕЗИСТЕНТНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ

Биљана СУЗИЋ¹, Нађа ВАСИЉЕВИЋ², Љиљана САВИЋ-АБРАМОВИЋ³, Катарина ПАУНОВИЋ²

1. Клиника за дечје болести, Клинички центар Бања Лука, Бања Лука;
2. Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Београд;
3. Институт за здравствену заштиту мајке и детета „Др Вукан Чупић”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Кетогена дијета је дијета са прецизно одређеним односом садржаја масти у високом проценту према садржају угљених хидрата и протеина која се примењује код деце са епилепсијом рефрактерном на конвенционалне антиепилептике. Увођењем кетогене дијете индукује се стварање кетонских тела за које се претпоставља да имају терапијски ефекат у смањивању епилептичних напада код неке деце са епилепсијом. Последњих деценија запажа се резистенција епилептичних напада и на новије антиепилептичне медикаменте. Уводи се појам рефрактерне или интрактабилне епилепсије, који је дефинисан као неадекватна контрола епилептичних напада упркос оптималном лечењу конвенционалном терапијом, што подразумева да се покушало с лечењем са најмање два антиепилептика. С обзиром на то да је лоша контрола епилептичних напада удружена са већом стопом морталитета и оштећењем психомоторних функција, као и због запажања бројних штетних нусефеката новијих антиепилептика, поново расте интересовање за испитивање ефикасности кетогене дијете, објашњење механизма њеног дејства, као и могућности њене шире примене.

Кључне речи: кетогена дијета, рефрактерна епилепсија, механизам дејства, индикације.

УВОД

Покушаји лечења епилепсије дијетом нађени су у записима из Старог века. Хипократ описује случај пацијента који је боловао од епилепсије код кога су епилептични напади престали након увођења рестрикције хране и течности. Гален наводи да у етиологији епилепсије велику улогу има дијета, претпостављајући да су све епилепсије које се први пут јављају у адолесценцији последица грешака у исхрани. И у Библији се могу наћи наводи да уз молитву, уздржавање од хране може помоћи деци са епилепсијом. У Средњем веку се такође могу наћи записи да гладовање може да утиче на смањење епилептичних напада, па тако Авицена (8. век) препоручује апстиненцију од хране код епилептичара [1].

Почетком 20. века примена дијететских мера у лечењу епилепсије поново постаје актуелна, почињу опсежнија клиничка испитивања утицаја гладовања и дехидрације на конвулзивне нападе и механизам њиховог дејства. Гејлин (*Geyelin*) [2] извештава о ефикасности гладовања код 26 деце оболеле од епилепсије (код два детета напади су престали, код 18 се показало знатно побољшање, а код шесторо деце није било ефекта). Веровало се да епилепсија настаје као последица интоксикације мозга материјом коју продукују Пајерове плоче у интестинуму. Гејлин саветује да дужина терапије буде 20 дана. Овакав терапијски приступ био је лимитиран немогућношћу дуготрајног потпуног гладовања. Вајлдер (*Wildier*) [3] 1921. године указује на то да храна богата мастима са смањеним садржајем угљених хидрата и беланчевина може да подржава ефекте гладовања у продукцији кетозе.

Питерман (*Peterman*) [4] је на основу те претпоставке 1924. године сачинио прецизну калкулацију нутритивног уноса са којом се могла постићи кетоза (1 g/kg ТМ протеина, 10-15 g угљених хидрата, а пре-

остали калоријски унос израчунат према енергетским потребама за базални метаболизам увећаним за 50% задовољава се путем масти) и објавио задовољавајуће резултате лечења кетогеном дијетом код 10 од 17 лечене деце.

Хутенлохер (*Huttenlocher*) [5] 1971. године уводи нови тип кетогене дијете, у коју су укључене масне киселине са средње дугим ланцима – тзв. МСТ (*medium chain triglycerides*) дијета. У почетку се кетогена дијета примењивала код свих болесника са епилепсијом. Развојем фармакотерапије синтетисани су нови антиепилептични лекови који су добро контролисали одређене типове епилептичних напада, те су се индикације за увођење кетогене дијете знатно сузиле, а смањен је и интерес за њену примену. Ипак, неки медицински центри су наставили њену примену и повремено извештавали о добијеним резултатима. Међу њима се истиче болница „Џон Хопкинс” (*John Hopkins Hospital*) из Балтимора, чији су протоколи лечења кетогеном дијетом прихваћени у већини медицинских центара у свету.

Последњих деценија запажа се резистенција епилептичних напада и на новије антиепилептичне медикаменте, тако да поново, а нарочито од 1994. године, расте интересовање за њену примену и изучавање механизма њеног дејства, а у току су бројна експериментална истраживања на животињама.

Механизам дејства кетогене дијете на смањење епилептичних напада

Покушаји да се објасни механизам дејства ове дијете су ограничени и са непотпуним сазнањима о базичним механизмима који доводе до настанка епилепсије.

Истражен је и објашњен след догађаја у току гладовања и исхране богате мастима, односно познат је

механизам настанка кетонских тела и неких њихових функција.

Кетонска тела настају током гладовања или исхране богате мастима, а сиромашне угљеним хидратима и протеинима, тј. током кетогене дијете. Због сниженог нивоа глукозе, долази до разградње масти као алтернативног извора енергије (у току гладовања разлажу се масти депоноване у сопственом масном ткиву, а у току кетогене дијете егзогено унете масти).

Масне киселине настале током разградње масти разлажу се оксидацијом до ацетил-*CoA*, који може да настане и декарбоксилацијом пирогрођане киселине. Из пирогрођане киселине у току гликолизе у ћелијама настаје оксал-сирћетна киселина, која је терминални метаболит Кребсовог циклуса. Сједињењем ацетил-*CoA* и оксал-сирћетне киселине настаје лимунска киселина, која је део Кребсовог циклуса.

Као што је већ речено, у ћелијама нема глукозе, тако да се ствара мање оксал-сирћетне киселине, а разградња масти и масних киселина је повишена, па настају веће количине ацетил-*CoA*, за чију разградњу у Кребсовом циклусу сада нема довољно оксал-сирћетне киселине. Спајањем два молекула ацетил-*CoA* настаје прво кетонско једињење – ацето-сирћетна киселина, која редукцијом прелази у бета-оксипутерну киселину или декарбоксилацијом у ацетон.

Овен (*Owen*) је са сарадницима [6] 1967. године први пут објаснио метаболички значај кетонских тела и могућност да ова хемијска једињења могу да послуже као извор енергије за ћелије мозга.

Кахил (*Cahill*) је у репрезентативној студији 1982. године описао фазе током гладовања:

1. гастроинтестинална апсорпција супстрата	1-8. сата
2. гликогенолиза (јетра и мишићи)	1-2. дана
3. глуконеогенеза (јетра)	1. недеља
4. кетоза	3. или 4. дан од почетка
5. смањивање глуконеогенезе и повећање церебралне утилизације кетона	2. недеља од почетка

На почетку долази до снижавања глукозе и инсулина у крви, мишићи и периферна ткива смањују утилизацију глукозе (након 8-10 сати од почетка гладовања) и више од половине мишића почиње да се снабдева енергијом добијеном оксидацијом масних киселина. Након два-три дана тај се процес прогресивно повећава, те мишићи престају да користе глукозу. Јетра користи присутну оксал-сирћетну киселину за глуконеогенезу, тако да је њена расположива количина за Кребсов циклус све мања. Кетоза се развија већ у трећем-четвртном дану и постепено се повећава до краја друге недеље, серумски бикарбонати се редукују, настаје блага компензована метаболичка ацидоза, која обезбеђује позитиван градијент на хематоенцефалној баријери. Ћелије мозга почињу да користе кетонска тела као извор енергије, зависно од концентрације ових хемијских једињења у плазми. Није познато како би ова метаболичка адаптација могла да утиче на смањење конвулзија [7].

Само мала количина енергије се добија разградњом протеина захваљујући разградњи масти, која штеди азот.

Кетонска тела су добар извор енергије: 100 g глукозе генерише стварање око 10,7 kg *ATP*, 100 g бета-хидроксипутерне киселине може произвести 12,7 kg *ATP*, а 100 g ацетоацетона продукује 11,4 kg *ATP* [8]. Одојчад и деца имају већи капацитет за продукцију и коришћење кетонских тела као извора енергије у поређењу са одраслима. Експерименти на пацовима који сисају показали су да је повећани проценат утилизације кетонских тела настао због повећане активности ензима који учествују у утилизацији кетонских тела [8]. Према неким студијама, тај капацитет је четири-пет пута већи у односу на одрасле [8]. Па ипак, неопходан је минимум оксидације глукозе за оптималну утилизацију кетонских тела у мозгу.

Друга значајна функција разградње масти је у томе што се обезбеђује супстрат за синтезу холестерола, масних киселина и комплексних липида неопходних за раст мозга и мијелинизацију. Настала кетоза преко хипоталамуса доводи до смањења апетита и осећаја жеђи. Са насталом кетозом и ацидозом долази до појачане екскреције калцијума и фосфора, те последичне деминерализације костију. Бубрези задржавају уричну киселину, а њен ниво у серуму може бити повећан, али гихт се ретко јавља [8, 9].

Предложене су бројне теорије о механизму дејства дијете на смањивање конвулзивних напада. Већина аутора се слаже да су најистакнутији механизми дејства: 1) ацидоза, 2) дисбаланс воде и електролита, 3) липиди, и 4) кетоза и метаболизам ЦНС.

Ацидозу стварају кетонска тела која су киселине, а пораст њихове концентрације доводи до метаболичке ацидозе (бикарбонати серума су снижени). Лено (*Lenoh*) је први претпоставио да је ацидоза могући критични фактор дејства кетогене дијете, и то на основу запажања да хипервентилација којом се компензује ацидоза и настаје алкалоза може да буде провокативни фактор за јављање епилептичних напада. Међутим, давање бикарбоната може да доведе до повећања напада без приметне алкалозе, а покушаји да се давањем неорганских киселина контролишу конвулзије били су неуспешни [8, 10]. Прасад (*Prasad*) [10] наводи да постоји разлика између метаболичке ацидозе продуковане кетогеном дијетом и метаболичке ацидозе настале из других разлога, јер је код ње обично скоро комплетна респираторна компензација и *pH* плазме се нормализује упркос присутној максималној елевацији кетонских тела. Витроу (*Withrow*) је приликом истраживања са експерименталним мишевима који су били на кетогеној дијети показао да након почетка дијете долази до иницијалног пада *pH* крви, који се након неколико дана на дијети комплетно компензује хипервентилацијом; након тога *pH* крви остаје константан. Наведена је и претпоставка да у стању хроничне кетозе компензаторни механизми доводе до испумпавања водоникових јона из ћелија мозга и да се на тај начин стабилизује интрацелуларни *pH* можданих ћелија. Ал Мудалал (*Al Mudallal*), као и пре њега Де Виво (*De Vivo*) објавили су да код пацова који су храњени кетогеном дијетом није нађено интрацелуларно снижење *pH* вредности у мозгу [7, 8].

Миликеп (*Millichap*) и сарадници [11] су као могући механизам дејства истакли дисбаланс воде и елек-

тролита. На основу поређења биохемијских промена код деце са епилепсијом лечене кетогеном дијетом и ацетазоламидом, закључили су да је механизам дејства кетогене дијете независан од ацидозе и кетозе и да много ближе корелира са негативним балансом натријума и калијума. Ово мишљење демантовали су други истраживачи који нису нашли значајну разлику у електролитном саставу ЦНС код пацова храњених кетогеном дијетом и уобичајеном исхраном [7].

Неки истраживачи су дали значај порасту липида (холестерола, триглицерида и фосфолипида) око друге-треће недеље од почетка кетогене дијете, што је корелирано са кетогеним потенцијалном, али није утврђена веза између њиховог пораста и контроле конвулзивних напада [10, 12]. Међутим, друге студије су утврдиле да тенденција пораста липида постоји у дужем периоду и да постоје непредвидљиве флукуације [10]. Јехуда наводи да полинезасићене масне киселине имају значајан антиконвулзивни ефекат и у одсуству кетозе, објашњавајући га њиховим утицајем на стабилизацију неуроналне мембране. Други аутори претпостављају да ова хемијска једињења регулишу екситабилност нервног ткива, модулирајући трансмембранску дифузију натријума и калцијума у подручју хипоталамуса пацова [12].

Почетком седамдесетих година 20. века урађено је неколико студија на експерименталним животињама које су показале да постоји корелација у постојању повишених вредности кетонских тела и протекције конвулзија. Де Виво је са сарадницима нашао да је код пацова храњених кетогеном дијетом средња волтажа која је била потребна за провокацију конвулзивне активности електрошоком морала бити повећана након увођења кетогене дијете и да се стабилизовала око 20. дана од почетка дијете. Разлика у волтажи је тада, у односу на период пре почетка дијете, била високо статистички значајна. Када се дијета заменила већим уносом угљених хидрата, електроконвулзивни праг се вратио на базалне вредности за дан-два. Концентрација кетонских тела у крви пацова који су храњени кетогеном дијетом била је значајно виша у односу на концентрацију при исхрани угљеним хидратима. Он је навео да је концентрација АТФ код животиња на кетогеном дијети била значајно већа и претпоставио да ове веће церебралне енергетске резерве могу да повећају неуронску стабилност код хроничне кетозе [8]. Прасад и сарадници [10] наводе да кетоза сама по себи не може у потпуности да објасни антиконвулзивни ефекат кетогене дијете, јер се кетоза јавља врло брзо, у првих неколико дана по увођењу дијете, а антиконвулзивни ефекат касније, тек након 1-2 недеље.

Ликоди (*Likhodii*) и сарадници [12] су објавили резултате студије којом су показали да различит ниво кетонемije резултира сличним степеном напада, сугеришући да побољшање кетогене дијете не би требало да буде у покушају постизања високог нивоа кетонемije, већ конструкције дијете која ће обезбедити постојано стање кетозе користећи масти које имају и повољан ефекат у развоју мозга, што је од посебног значаја за децу. И новије студије упућују на то да свака калоријски рестриктивна дијета има

антиконвулзивни ефекат, а да кетогена дијета, осим тога, може имати и антиепилептогени ефекат, односно не само да повећава праг за настанак конвулзија, већ и скраћује трајање напада [13].

Ал Мудалал и сарадници [14] су потврдили ранија запажања Де Вива да кетогена дијета не доводи до повећања нивоа GABA у ЦНС, али су допустили могућност агонистичког дејства кетонских тела са GABA. Тио (*Thio*) и сарадници [15] су тестирали хипотезу о утицају кетонских тела на промену екситарне или инхибиторне синаптичке трансмисије на основу структуралне сличности ових хемијских једињења са GABA, инхибиторним неуротрансмитером ЦНС, која је за сада дала негативне резултате испитивањем у регији хипокампуса. Други аутори наводе да постоји могућност да би резултати и у другим деловима ЦНС били другачији и указују на потребу испитивања утицаја на друге неуротрансмитере, као, на пример, на ацетилхолин [7]. Постоји претпоставка да је утилизација кетонских тела у мозгу рационално специфична и варира у различитим регијама мозга, а можда је ова регионална варијабилност зависна и од узраста [16].

Јудкоф (*Yudkoff*) [17] сматра да је механизам дејства дијете пре свега базиран на промени у метаболизму неуротрансмитера глутаминске киселине у мозгу. Експериментима на животињама је показано да су промене у метаболизму неуротрансмитера последица фосфорилације протеина, што утиче на процес преношења сигнала у неуронима и на тај начин повећава праг за настанак конвулзија [17, 18].

Индикације за примену кетогене дијете

У дугом временском раздобљу у којем се примењује кетогена дијета индикације за њену примену су се мењале. У почетку је примењивана код свих болесника са епилепсијом. Хутенлохер у студији из 1971. године као индикацију наводи четири конвулзивна напада недељно у последња три месеца. Касније је примећено да су њени ефекти слабији код болесника са органским неуролошким оштећењем тзв. симптоматске епилепсије, па се код таквих болесника у једном периоду није примењивала – на пример, на клиници Мејо (*Mayo Clinic*). Развојем фармакотерапије синтетисани су медикаменти чијим коришћењем су се успешно могли контролисати неки епилептични напади, па су индикације сужене на епилепсију рефрактерну на антиепилептике.

Данас се сматра да су индикације за увођење кетогене дијете [16]:

- сви типови епилепсије (укључујући и симптоматске) рефрактерне на конвенционалну медикаментну терапију, што подразумева да се покушало са лечењем са најмање два антиепилептика, а према препорукама неуролога из болнице „Џон Хопкинс”, болесник би требало да има бар два конвулзивна напада недељно;
- алергија на антиепилептике или јављање њиховог токсичног дејства;
- глукоза протеин транспортер синдром (у овом синдрому конвулзије су резултат хипогликорахии-

је и неурогликопеније, а кетогеном дијетом је хелијама ЦНС омогућено коришћење енергије из других извора – кетона);

- дефицит пируват-дехидрогеназе.

Типови кетогене дијете

Постоји више форми кетогене дијете које се користе у свету. Највише се користе класична кетогена дијета и МСТ кетогена дијета, чије су две значајније модификације: 1) дијета Џона Редклифа (*John Radcliff*) и 2) дијета Грејт Ормонд стрит (*Great Ormond Street*).

Класична кетогена дијета

Ова дијета је најчешће употребљавана. Рестриктивна је јер укупан енергетски унос представља 75% од препорученог уноса за узраст. Темељи се на основу масти/угљени хидрати+протеини од 4:1, што значи да се 90% од укупног енергетског уноса обезбеђује из масти, а 10% из угљених хидрата и протеина комбиновано. Могућ је и однос 5:1.

Код деце млађе од 18 месеци или код гојазне деце препоручује се однос 3:1, што значи да се од укупног енергетског уноса 87% обезбеђује из масти, а 13% из угљених хидрата и протеина заједно. Број оброка зависи од узраста детета [1].

МСТ дијета

Овај тип дијете дизајнирао је др Хутенлохер 1971. године, користећи масне киселине са средње дугим ланцима (*medium chain triglycerides* – МСТ) са циљем да направи укуснију дијету, а самим тим и лакшу за спровођење. Укупан енергетски унос представља 100% од препорученог за узраст. Дневно је предвиђено пет оброка, пружена је могућност да се уведу разноврсније намирнице јер је допуштена већа количина угљених хидрата (банане, јагоде, боровница и неко поврће), а оброци су уједно обилнији и осећај глади мањи. Масне киселине средње дугих ланаца имају већи капацитет за индукцију кетозе.

Схема енергетског уноса према учешћу основних енергетских компоненти [19]:

- 60% енергетског уноса из масних киселина средњих ланаца;
 - 12% из масних киселина дугих ланаца;
 - 10% из протеина;
 - 18% из угљених хидрата.
- Модификације МСТ дијете:
1. Дијета Џона Редклифа
 - 30% из МСТ уља
 - 30% из павлаке или маслаца
 - 11% из масти из хране
 - 19% из угљених хидрата
 - 10% протеини
 2. Дијета Грејт Ормонд стрит
 - 30% из МСТ уља
 - 30% чиста маст
 - 40% угљени хидрати + протеини + масти из хране

Начин увођења МСТ дијете је једнак као и код класичне кетогене дијете, као и дужина третмана. Неки аутори саветују спорије увођење МСТ дијете [19].

Шварц (*Schwartz*) [9] је 1989. године објавио студију у којој је поредио ефикасност класичне кетогене дијете, МСТ дијете и модификације дијете Џона Редклифа, и при томе није нађена статистичка значајност разлике у ефикасности између та три типа.

Међутим, Фреман (*Fremant*) и сарадници [1] наводе да су код деце која су лечена МСТ дијетом чешће забележени мучнина, повраћање, болови у трбуху и дијареја. Они такође наводе да су нека деца, која су и поред доброг подношења МСТ дијете имала неадекватну контролу напада, након замене МСТ дијете класичном кетогеном дијетом постигли добру контролу напада. Такође, аутори саветују додавање мање количине МСТ уља класичној кетогеној дијети ради постизања боље кетозе, нарочито код деце са опстипацијом, која често настаје услед кетогене дијете (почети са 5 g МСТ уља по оброку, односно 15 g укупно дневно, и постепено повећати количину уколико дете добро подноси додатни унос).

Ликоди [12] сугерише да је за избор масти која ће се користити у кетогеној дијети од велике важности да тај тип масних киселина, сем доброг кетогеног потенцијала, има и битнији утицај на развој мозга, што је нарочито важно код млађе деце, нарочито због тога што је епилепсија код деце удружена са ретардацијом развоја мозга и неуролошких функција.

Могуће компликације кетогене дијете

Краткотрајне компликације се обично јављају након увођења кетогене дијете и обично се повлаче након неколико дана. Британски аутори наводе да се јављају код 10% деце и да могу бити присутне током првог месеца од почетка дијете, а касније при интеркурентним инфекцијама. Најчешће компликације су: дехидрација, хипогликемија, повраћање, дијареја и одбијање хране.

Компликације које се јављају касније могу настати од друге недеље до две године. То су:

- уролитијаза,
- хипопротеинемија са едемима,
- хиперхолестеролемија и хипертриглицеридемија,
- рекурентне инфекције,
- поремећена функција тромбоцита, неутрофила, хемолитичка анемија,
- метаболичка ацидоза и летаргија,
- констипација,
- малнутриција,
- хиперурикемија,
- поремећене функције јетре,
- кардиолошке компликације.

ЗАКЉУЧАК

При разматрању примене кетогене дијете у лечењу епилепсије важно је истаћи мишљење Стафстрома (*Stafstrom*) и Спенсера (*Spencer*) [7], који кажу: „Нажалост, није могуће предвидети код којих ће болесника

кетогена дијета имати ефекта, а код којих неће. Не зна се поуздано ни које је време од почетка болести оптимално за увођење дијете, узраст детета у којем је дијета најефикаснија, ни тип или епилептични синдром који има најбољи одговор на њу, нити оптимална дужина трајања. Вероватно ће одговоре на ове недоумице дати објашњење механизма њеног дејства на ћелијском, биохемијском и молекуларном нивоу, што би могло да унапреди њену примену”.

Међутим, како се разликују индикације за примену кетогене дијете, тако се разликује и њена ефикасност. До сада је 11 студија испитивало ефикасност кетогене дијете и на основу њихових резултата може се закључити да код одређеног броја болесника долази до побољшања, односно смањења напада [20, 21], али је код неких других лечење непријатно. Иако би се ефекат кетогене дијете могао описати као плацебо ефекат или резултат спонтаног побољшања симптома, треба размотрити њену валидност као облик лечења за контролу напада рефрактерних облика епилепсије.

ЛИТЕРАТУРА

- Freman JM, Freman JB, Kelly MT. The ketogenic diet: a treatment for epilepsy. Third Edition Demos, New York, 2000.
- Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921; 99:1037-9.
- Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921; 2:307-8.
- Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA* 1925; 84: 1979-83.
- Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain tryglicerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21:1097-103.
- Owen OE, Morgan AP, Kemp HG. Brain metabolism during fasting. *J Clin Investigation* 1967; 46:1589-95.
- Stafstrom CE, Spencer S. The ketogenic diet. A therapy in search of an explanation. *Neurology* 2000; 54:282-3.
- Swink TD, Vining EPG, Freeman J. The ketogenic diet. In: Barness LA, Kaback MM, Morow G editors. *Advances in Pediatrics* London. Mosby Year Book 1997; 44:297-329.
- Schwartz RM, Boyes S, Aynsly Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Develop Med Child Neurology* 1989; 31:152-60.
- Prasad N, Stafstrom CF, Holmes GL. Alternative epilepsy therapies. The ketogenic diet, immunoglobulines and steroids. *Epilepsia* 1996; 37:81-95.
- Millichap JG, Jones JD, Rudis BP. Mechanisms of anticonvulsant action of ketogenic diet. *Am J Diseases of Children* 1964; 107:601.
- Likhodii SS, Musa K, Mendonca A. Dietary fat, ketosis, and seizure resistance in rats on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2000; 41:1400-10.
- Bough KJ, Schwartzkroin PA, Rho JM. Calorie restriction and ketogenic diet diminish neuronal excitability in rat dentate gyrus in vivo. *Epilepsia* 2003; 44(6):752-60.
- Al Mudallal AS, La Manna JC, Lust WD. Diet induced ketosis does not cause cerebral acidosis. *Epilepsia* 1996; 37:258-61.
- Thio LL, Wong M, Yamada K. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000; 54:325-31.
- Nordli DR, De Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsy* 1997; 37:746-9.
- Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Ketogenic diet, amino acid metabolism and seizure control. *J Neurosci Res* 2001; 66(1):931-40.
- Ziegler DR, Araujo E, Rotta LN, Perry ML, Goncalves CA. A ketogenic diet increases protein phosphorylation in brain slices of rats. *J Nutr* 2002; 131(2):483-7.
- Shaw V, Lawson M. Clinical pediatrics dietetics. In: Chapter 14, Ketogenic diet for epilepsy. Blackwel Science, London; 2001: 223-32.
- Đurić M, Savić-Abramović LJ, Suzić B, Mitrović G, Stajić N. Ketogena dijeta u tretmanu rezistentne epilepsije. Problemi u pedijatriji. Institut za majku i dete, Beograd 2003. (in press)
- Suzić S, Bajić S, Savić-Abramović LJ, Mitrović G. Efekat ketogene dijete na rezistentni oblik epilepsije kod dece. Treći kongres pedijatarata Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem. Herceg Novi, 2002. Udruženje pedijatarata Jugoslavije. Novi Sad 2002; 238-9.

Nađa VASILJEVIĆ
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju
Savetovanište za dijetetiku
Medicinski fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 657 863
E-mail: dmdnmvas@eunet.yu

* Ручкопис је достављен Уредништву 20. 8. 2003. године.