

KETOGEENISEN RUOKAVALION
TEHOKKUUS, SIEDETTÄVYYS JA TURVALLISUUS
LASTEN VAIKEAN EPILEPSIAN SEKÄ
ALZHEIMERIN TAUDIN HOIDOSSA

Nylund Sanna
Kandidaatin tutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Elokuu 2018

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede

NYLUND SANNA: Ketogeenisen ruokavalion tehokkuus, siedettävyyys ja turvallisuus lasten vaikean epilepsian sekä Alzheimerin taudin hoidossa

Kandidaatin tutkielma, 39 sivua

Ohjaaja(t): Dosentti, yliopistonlehtori Sari Voutilainen

Elokuu 2018

Avainsanat: Ketogeeninen ruokavalio, ketoosi, epilepsia, Alzheimerin tauti

KETOGEENISEN RUOKAVALION TEHOKKUUS, SIEDETTÄVYYS JA TURVALLISUUS LASTEN VAIKEAN EPILEPSIAN SEKÄ ALZHEIMERIN TAUDIN HOIDOSSA

Ketogeeninen ruokavalio on runsaasti rasvaa, riittävästi proteiinia ja hyvin vähän hiilihydraattia sisältävä ruokavalio. Ketogeeninen ruokavalio on suunniteltu jäljittelemään paastoajan aineenvaihduntaa ja sitä on käytetty vaikean epilepsian hoitomuotona 1921-luvulta lähtien. Ketogeenisen ruokavalion hyödyntäminen kliinisessä tarkoituksessa on kuitenkin toistaiseksi vähäistä, sillä tutkimus ei ole pystynyt selittämään sen taustalla olevia vaikutusmekanismeja eikä ruokavalion pitkäaikaisvaikutuksista ole riittävästi tietoa. Epäilyksiä ovat herättäneet myös ketogeenisen ruokavalion mahdolliset vakavat haittavaikutukset. Myöhemmin ketogeenista ruokavaliota on alettu soveltaa myös muiden neurologisten häiriöiden hoidossa. Tässä kirjallisuuskatsauksessa selvitetään ketogeenisen ruokavalion tehokkuuden, siedettävyyden ja turvallisuuden vaikutuksia lasten vaikean epilepsian sekä Alzheimerin taudin hoidossa.

Kirjallisuuskatsauksessa käytettyjen tutkimusten tulokset osoittavat ketogeenisen ruokavalion tehokkuuden ja vähintään lyhytaikaisen turvallisuuden vaikean epilepsian hoidossa. Lisäksi uudet tutkimukset antavat viitteitä siitä, että ketogeenisen ruokavalion käyttö saattaa hetkellisesti parantaa kognitiivisia kykyjä henkilöillä, joilla on kohonnut riski sairastua Alzheimerin tautiin. Tutkimuksia ketogeenisen ruokavalion vaikutuksista kognitiivisiin kykyihin on kuitenkin toistaiseksi vähän.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan todeta, että ketogeeninen ruokavalio on tehokas mutta haastava hoitomuoto lapsilla vaikean epilepsian hoidossa ja se nähdään tässä käsiteltyjen tutkimusten valossa myös potentiaalisena keinona parantaa kognitiivisia kykyjä hetkellisesti henkilöillä, joilla on kasvanut riski sairastua Alzheimerin tautiin. Lisää laadukkaita tutkimuksia tarvitaan, sillä ruokavalion pitkäaikaisvaikutuksia terveyteen ei tunneta riittävän tarkasti.

SISÄLTÖ

1.	JOHDANTO.....	4
2.	KETOGEENINEN RUOKAVALIO JA KETOOSI.....	6
3.	KETOGEENINEN RUOKAVALIO JA EPILEPSIA.....	8
3.1	Ketogeeninen ruokavalio epilepsian hoidossa.....	8
3.2	Epilepsian hoidossa käytetyt ketogeeniset ruokavaliotyypit.....	9
3.2.1	Klassinen ketogeeninen ruokavalio.....	15
3.2.2	MCT-ruokavalio.....	17
3.2.3	Muunneltu Atkinsin ruokavalio.....	20
3.2.4	Matalan glykeemisen indeksin ruokavalio.....	22
4.	KETOGEENINEN RUOKAVALIO JA ALZHEIMERIN TAUTI.....	24
4.1	Ketogeeninen ruokavalio Alzheimerin taudin hoidossa.....	24
4.2	Ketogeenisen ruokavalion vaikutus Alzheimerin tautiin.....	28
5.	POHDINTA.....	29
5.1	Ruokavalioidon tehokkuus.....	30
5.2	Ruokavalioidon siedettävyys.....	31
5.3	Ruokavalioidon turvallisuus.....	33
5.4	Ruokavalioidon mekanismeja.....	34
5.5	Ruokavalion yhteiskunnallinen merkitys.....	35
6.	JOHTOPÄÄTÖKSET.....	36
	LÄHTEET.....	37

1. JOHDANTO

Ketogeenisessä ruokavaliossa suurin osa energiasta saadaan rasvasta, proteiineja sallitaan riittävästi, mutta hiilihydraatteja on rajoitettu huomattavasti. Ketogeenista ruokavaliota on käytetty vaikean epilepsian hoitomuotona jo lähes sata vuotta. Nykyisin ruokavaliota on tutkittu myös muiden neurologisten sairauksien hoitomuotona ja sillä on todettu olevan edullisia vaikutuksia kognitioon ja muistin toimintaan.

Epilepsia on aivojen sähkötoiminnan sairaus. Epileptinen kohtaaminen on ohimenevä aivotoiminnan häiriö, jonka syynä on laajuudeltaan vaihtelevalla aivojen aivoalueella tapahtuva liiallinen, poikkeava tai synkroninen hermosolujen sähköinen toiminta (Epilepsiat ja kuume-kouristukset (lapset): Käypä -hoito suositus: 2013). Epilepsia-kohtauksessa tajunta hämärtyy ja usein kohtauksiin liittyy myös kouristelua, poissaolevuutta ja aistiharhoja (Åberg 2017). Epilepsiaa sairastavilla saattaa esiintyä myös kognitiivisia, neurologisia, sosiaalisia tai psyykkisen toimintakyvyn ongelmia myös kohtauksen ulkopuolella (Epilepsiat ja kuume-kouristukset (lapset): Käypä -hoito suositus: 2013).

Lasten epilepsiat ovat syiltään, alkamisikänsä, oireiltaan ja ennusteeltaan moniulotteinen neurologinen sairausryhmä. Epilepsiaoireyhtymä on kokonaisuus, jonka muodostavat kohtauksen alkamisikä, EEG- löydökset ja epilepsiaan liittyvät oireet kuten kohtaustyyppit. Epilepsia luokitellaan vaikeaksi, jos potilaalla esiintyy hoidosta huolimatta epileptisiä kohtauksia tai muuta epileptiseen oireyhtymään kuuluvia oireita, jotka ovat haitaksi normaalille elämälle (Epilepsiat ja kuume-kouristukset (lapset): Käypä-hoito suositus: 2013).

Suomalaisesta väestöstä noin 8–10 % saa elämänsä aikana vähintään yhden epileptisen kohtauksen ja 4–5 % sairastuu epilepsiaan. (Epilepsiat aikuiset: Käypä hoito -suositus, 2014). Epilepsian esiintyvyys suomalaisilla alle 16-vuotiailla lapsilla on noin 3/1000 (Epilepsiat ja kuume-kouristukset (lapset): Käypä-hoito suositus, 2013). Vaikeahoitoista epilepsiaa sairastaa noin 20–25 % eli 9000 henkilöä kaikista epilepsiaa sairastavista suomalaisista. (Epilepsiat aikuiset: Käypä hoito -suositus, 2014).

Epilepsian hoidolla pyritään kohtauksettomuuteen ilman merkittäviä haittavaikutuksia. Epilepsiaa hoidetaan Suomessa ensisijaisesti pitkäaikaisella epilepsialääkityksellä, jonka valinta riippuu epilepsiatyyppistä. Erityisesti vaikeaan epilepsiaan liittyy suurentunut kuoleman riski, jolloin voidaan päätyä myös leikkaushoitoon (Epilepsiat aikuiset: Käypä hoito -suositus,

2014). Epilepsian hoidossa tasapainotellaan kohtauksettomuuden ja haittavaikutusten välillä. Mikäli lapsella ei epilepsialääkkeillä synny riittävää vastetta, haittavaikutuksia esiintyy runsaasti tai jos kirurginen hoito on mahdotonta toteuttaa, voidaan vaikean epilepsian hoidossa harkita myös ketogeenista ruokavaliota tai muunneltua ketogeenista ruokavaliota eli Atkinsin dieettiä (Modified Atkins Diet) (Epilepsiat ja kuumekeuhastukset (lapset): Käypä -hoito suositus: 2013).

Ketogeenista ruokavaliohoitoa on tutkittu myös Alzheimerin taudin hoidossa. Alzheimerin tauti on yksi yleisimmistä hitaasti etenevistä hermostoa rappeuttavista muistisairauksista. Aivojen toimintaan ja muistihäiriöiden esiintyvyyteen vaikuttavat muun muassa korkea ikä, lihavuus, ylipaino, tupakointi, vähäinen fyysinen aktiivisuus, sokeriaineenvaihdunnan häiriöt kuten diabetes, metabolinen oireyhtymä, kohonnut verenpaine ja epänormaalit veriarterit (Muistisairaudet: Käypä hoito – suositus, 2017), sekä APOE4 -geenivariantin ilmentyminen (Henderson ym. 2009).

Alzheimerin taudin syntyyn on monta eri teoriaa, joista yhtenä syynä pidetään glukoosiaineenvaihdunnan häiriötä, joka johtaa hermosolujen heikentyneeseen glukoosin saantiin. Muutoksia tapahtuu monessa osassa aivoja erityisesti hippokampuksen eli tapahtumamuistin alueella (Henderson ym. 2009, Ohje potilaalle ja läheisille: Alzheimerin tauti: Käypä -hoito suositus 2016). Taudin edetessä hermosolumuutoksia syntyy myös otsa-, ohimo-, ja pääläenlohkon alueille, jotka ovat tärkeitä toiminnan suunnittelun, kielellisten toimintojen ja havaitsemisen kannalta. Hermosolujen heikentynyt toiminta johtaa monien kemiallisten välittäjäaineiden kuten asetyylikoliinin puutokseen ja aiheuttaa muutoksia myöhemmin myös muissa välittäjäainejärjestelmissä. Suomessa Alzheimerin tautia hoidetaan lääkkeillä, jotka eivät pysäytä taudin etenemistä mutta hidastavat oireiden pahenemista (Ohje potilaalle ja läheisille: Alzheimerin tauti: Käypä -hoitosuositus: 2016)

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan ketogeenisen ruokavalion edellytyksiä lasten vaikean epilepsian hoidossa ja kognitiivisten kykyjen ylläpitämisessä ja parantamisessa henkilöillä, joilla on suurentunut riski sairastua Alzheimerin tautiin. Katsauksessa esitellään ketogeeninen ruokavalio ja sen muunnelmia sekä tutkimustuloksia, joita ketogeenisellä ruokavalioidolla on saavutettu tehokkuuden, siedettävyyden ja turvallisuuden näkökulmista lasten vaikean epilepsian sekä Alzheimerin taudin hoidossa.

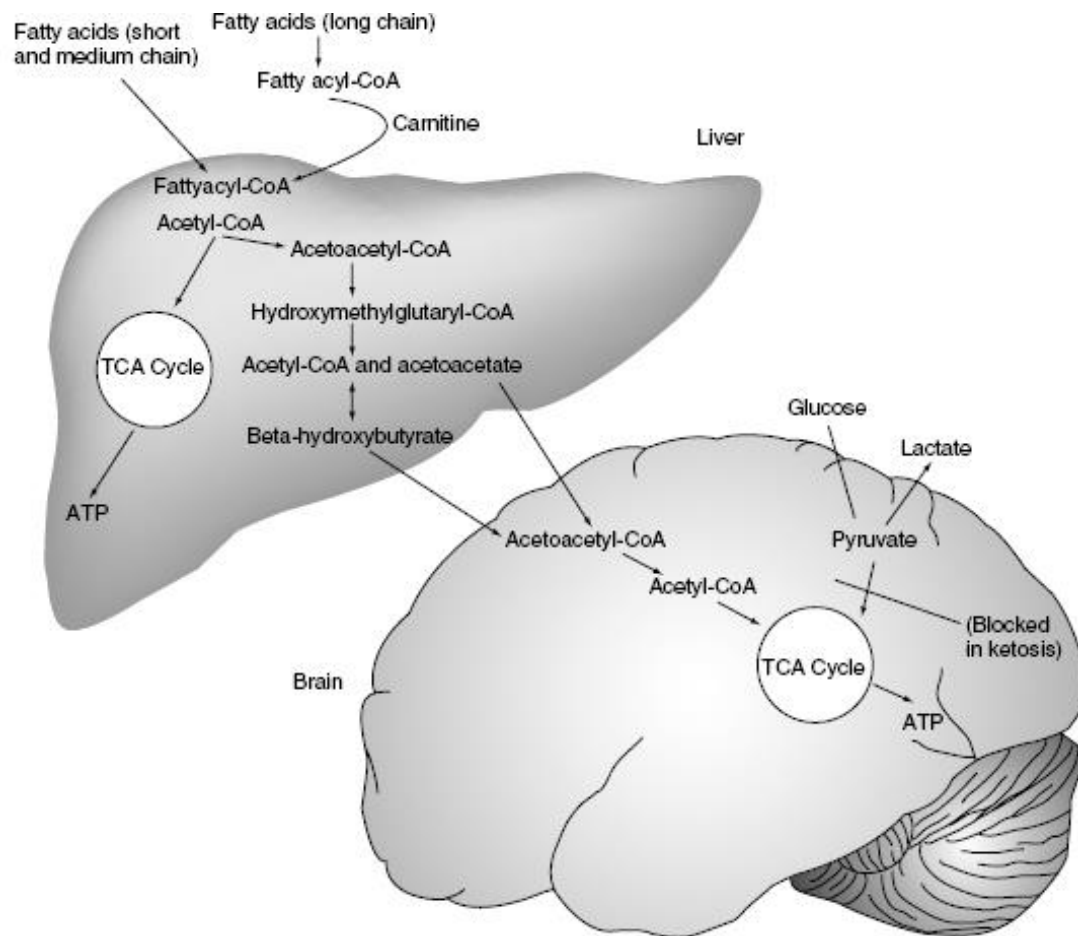
2. KETOGEENINEN RUOKAVALIO JA KETOOSI

Hiilihydraatit, rasvat ja proteiinit, eli energiaravintoaineet, ovat ravinnon osatekijöitä, joita elimistön aineenvaihdunta voi käyttää energian tuottamiseen. Elimistö pilkkoo hiilihydraatit glukoosiksi, josta tuotetaan energiaa. Jos hiilihydraattien määrä ravinnossa on niukkaa kuten paaston aikana, elimistö alkaa käyttää rasvahappoja energianlähteenään. Ketogeeninen ruokavalio jäljittelee paaston aiheuttamia aineenvaihduntamuutoksia elimistössä (Neal 2012). Ketogeenisessä ruokavaliossa hiilihydraattien ja proteiinien saantia on rajoitettu niin, että energia saadaan pääasiassa rasvoista, jolloin aivot ja lähes muu elimistö käyttää energianlähteenään glukoosin sijasta rasvahapoista muodostuvia ketoaineita (Kossoff ym. 2009). Ketogeenisellä ruokavaliolla pyritään vaihtamaan kehon ensisijainen glukoosipohjainen aineenvaihdunta rasvapohjaiseen aineenvaihduntaan (Cervenka ym. 2016).

Hiilihydraattipitoisen ruokavalion aikana maksa muodostaa glukoosista glykogeeniä, joka toimii energiavarastona kun ravinnosta ei saada glukoosia. Paastossa maksan glykogeenivarastot kestävät noin 24–30 tuntia, jonka jälkeen maksassa käynnistyy glukoosin uudismuodostus, glukoneogeneesi, muista kuin hiilihydraattilähteistä (Aro ym. 2012a). Tämä on selviytymiskeino, jolla turvataan elimistön energian saanti pitkissäkin paastotilanteissa. Useamman päivän kestävä paaston aikana, kun ravinnosta ei saada rasvaa, elimistö käyttää energiakseen rasvavarastoja. Ketogeenista ruokavaliota noudattavan elimistö käyttää vuorostaan energianaan pääasiassa ravinnosta saatavia rasvoja. Toisin kuin paastossa, ravinnosta saatava rasva mahdollistaa rasvaa polttavan aineenvaihdunnan ylläpidon pitkiäkin aikoja (Cervenka ym. 2016).

Perinteisesti epilepsian hoidossa ketogeeninen ruokavalio on aloitettu 48 tunnin paaston jälkeen (Cervenka ym. 2016), sillä paaston on uskottu tehostavan ruokavalion aloitusta. Nykytietämyksen mukaan paasto ei kuitenkaan ole välttämätön ketogeenisen ruokavalion aloitukselle. Paasto vaikuttaa elimistössä useisiin hormonaalisiin ja aineenvaihdunnallisiin tekijöihin. Sen aikana elimistö kuluttaa nopeasti glykogeenivarastot loppuun, jonka seurauksena lihakset ja muut kudokset vaihtavat asteittain energianlähteensä glukoosista vapaisiin rasvahappoihin. Rasvahappojen β -oksideatio johtaa asetyyli-CoA:n muodostumiseen ja rasvahappojen palamisen sivutuotteena syntyy ketoaineita: asetonia sekä asetoasetattia ja β -hydroksibutyraattia maksan ja munuaisten mitokondrioissa. Toisin kuin vapaat rasvahapot, ketoaineiden on mahdollista läpäistä veriaivoeste. Mitä enemmän ketoaineiden määrä verenkierrossa nousee, sitä enemmän aivot, sydän ja lihakset hyödyntävät niitä energiakseen.

Ketoaineet muuntuvat taikaisin asetyyli- CoA:ksi, joka päättyy sitruunahappokiertoon (trikarboksyylihapposykliin eli TCA-sykliin, kuva 1). Veren ketoaineiden määrä kasvaa paastossa ensimmäisen kahden viikon aikana, jolloin aivot mukautuvat käyttämään niitä energianlähteenään (Neal ja Cross 2010, Cervenka ym. 2016). Ketoaineita voidaan tunnistaa ja mitata selkäydinnesteestä, verestä ja virtsasta, mutta virtsan ja veren ketoainepitoisuudet eivät aina korreloi keskenään. Ketoaineet ovat happoja ja aiheuttavat asidoosia, eli elimistön happamoitumista, josta voi joissakin tapauksissa aiheutua haittavaikutuksia. Ketogeenisellä ruokavaliolla olevan henkilön hengityksen haistaminen on yksinkertainen tapa tunnistaa elimistön ketoaineiden tuotanto (Cervenka ym. 2016).



Kuva 1. Rasvahappojen muuntuminen maksassa ketoaineiksi ja niiden hyödyntäminen aivoissa energiaksi. Lähde: Cervenka ym. 2016.

3. KETOGEENINEN RUOKAVALIO JA EPILEPSIA

3.1 Ketogeeninen ruokavalio epilepsian hoidossa

Paasto ja ruokailminen on mainittu epilepsian hoitomuotona tuhansia vuosia sitten (Cervenka ym. 2016) ja tiettyjen ruoka-aineiden nauttimisella tai välttämisestä on todettu olevan hyötyä epilepsian hoidossa (Neal 2012). Jo vuonna 400-500 ennen ajanlaskun alkua Hippokrates kuvasi kouristuskohtausten loppumista täydellisen paaston seurauksena. Myös vesidieetin on havaittu vähentävän kohtauksia 1800-luvun lopulla (Cervenka ym. 2016). Ensimmäisiä tieteellisiä julkaisuja epilepsian ketogeenisestä ruokavaliohoidosta on julkaistu 1900 -luvun alussa New Yorkissa, kun osteopaatti Hug Conklin hoiti epilepsiaa sairastavaa lasta 15 päivää kestäneen paaston avulla. Conklinin paastohoitoa pidetään ketogeenisen ruokavalion perustana (Cervenka ym. 2016).

Pitkäaikainen täyspaasto epilepsia-kohtausten hoitomuotona ei kuitenkaan ole optimaalinen, sillä ihminen ei voi elää pitkiä aikoja ravinnotta (Cervenka ym. 2016). Ensimmäinen katsaus, jossa ketogeeninen ruokavalio yhdistetään nälkiintymisen aiheuttamaan metaboliaan, julkaistiin vuonna 1921 kun epilepsian kannalta hyödyllisiä ketoaineita pyrittiin tuottamaan ilman pitkäaikaista paastoa (Cervenka ym. 2016). Vuonna 1924 raportoitiin ketogeenisestä ruokavaliosta, jonka energiaravintoaineet olivat tarkkaan laskettu. 1930 -luvulla julkaistiin ensimmäinen kirja ketogeenisen ruokavaliohoidon tarkoista energiamäärälaskelmista, jotka muodostavat klassisen ketogeenisen ruokavalion perustan vielä tänäkin päivänä (Neal 2012, Cervenka ym. 2016).

Ketogeenista ruokavaliota käytettiin laajasti epilepsian hoidossa koko 1930-luvun ajan (Cervenka ym. 2016). Uusien epilepsialääkkeiden kehittyminen vei kuitenkin mielenkiinnon ruokavaliohoidosta lääkkeelliseen hoitoon 1930 -luvun lopulla (Neal 2012, Cervenka ym. 2016) Lääkehoito oli myös helpompi toteuttaa ketogeeniseen ruokavaliohoitoon verrattuna (Cervenka ym. 2016). Kasvava ymmärrys siitä, että kaikki epilepsia-kohtaukset eivät reagoi lääkkeisiin, huoli lääkehoidon sivuvaikutuksista sekä haittavaikutukset, joita pitkittyneet ja hankalat kohtaukset mahdollisesti aiheuttavat etenkin lapsuudessa, ovat herättäneet uudelleen kiinnostuksen ruokavaliohoitoa kohtaan. Vuonna 1993, vajaa vuoden ikäistä lasta hoidettiin Johns Hopkinsin sairaalassa ketogeenisellä ruokavaliolla useiden epäonnistuneiden lääkekokeilujen jälkeen ja ruokavaliohoidon avulla hän pääsi eroon epilepsia-kohtauksista.

Seuraavana vuonna hänen isänsä perusti lapsen nimeä kantavan säätiön (The Charlie Foundation) tukemaan tutkimusta sekä ketogeenisen ruokavalion kliinisen tietoisuuden ja saatavuuden edistämiseksi. Säätiön myötä ketogeenisen ruokavalion merkitys epilepsian hoitomuotona onkin vahvistanut asemaansa (Cervenka ym. 2016).

Viimeisin vaikutusvaltainen vuosi ketogeenisen ruokavalion historiassa on ollut vuosi 2008, jolloin *Epilepsia*-lehdessä julkaistiin kahdenkymmenenkuuden kansainvälisen neurologin ja ravitsemusterapeutin yksimielisesti laadittu suositus (consensus statement), optimaalisen kliinisen ketogeenisten ruokavaliohoidon käyttöönottamiseksi ja ohjaamiseksi. Samana vuonna julkaistiin ensimmäistä kertaa satunnaistettu kontrolloitu kliininen tutkimus, joka osoitti, että ketogeeninen ruokavalio toimi epilepsian hoidossa paremmin kuin lumevaikutus (Neal ym. 2008, Cervenka ym. 2016).

Ketogeeninen ruokavaliohoito on historiallisessa käännekohdassa (Cervenka ym. 2016). Hoitomuotona se on saatavilla yli viidessäkymmenessä maassa ja ruokavaliota on muokattu sopiviksi kaikille kulttuureille (Kossoff ym. 2009). Useat tutkimukset osoittavat, että ruokavaliohoito toimii epilepsian hoidossa (Cervenka ym. 2016) (taulukko 1). Ruokavalion toimivuuden lisäksi on tutkittu erilaisia menetelmiä ruokavalion aloittamiseen (Kossoff ym. 2009). Tutkimus on siirtymässä tarkastelemaan ruokavalion turvallisuutta ja sitä, ketkä hyötyvät hoidosta eniten (Cervenka ym. 2016). Viime vuosikymmeninä tutkimus on laajentunut myös klassisen ketogeenisen ruokavaliohoidon ulkopuolelle. Vaihtoehtoiset ketogeeniset ruokavaliohoidot ovat mahdollistaneet joustavamman lähestymistavan epilepsian hoitoon (Neal 2012). Ketogeenista ruokavaliota on tutkittu epilepsian lisäksi myös muun muassa syövän, autismin, dementian, Alzheimerin taudin ja migreenin hoidossa (Cervenka ym. 2016). Tässä tutkielmassa käsittelemme epilepsian lisäksi Alzheimerin tautia.

3.2 Epilepsian hoidossa käytetyt ketogeeniset ruokavaliotyypit

Useiden tutkimusten mukaan noin puolet vaikeista epilepsia-kohtauksista kärsivistä lapsista hyötyy ketogeenisestä ruokavaliosta. Iästä, kohtaustyyppistä ja kulttuurista riippumatta kohtaukset vähenivät ruokavalion noudattamisella noin 50 % (Neal ym. 2008). Kontrolloituja tutkimuksia on kuitenkin julkaistu suhteellisen vähän. Klassinen ketogeenisen ruokavalion ohella keskipitkiä rasvahappoja sisältävä medium-chain triglyseride eli MCT-ruokavalio ja muunneltu Atkinsin ruokavalio ovat nousseet viime vuosikymmenen aikana hoitovaihtoehtoiksi lapsille, joilla on vaikeahoitoinen epilepsia. Myös matalan glykeemisen

indeksin ruokavaliota on tutkittu vaikean epilepsian hoidossa. Ketogeenisestä ruokavaliosta onkin tullut yhä useammin käytetty hoitomuoto vaikean epilepsian hoidossa ympäri maailmaa (Kossoff ym. 2009).

Viimeisen kahden vuosikymmenen aikana julkaistuja epilepsiaa ja ketogeenista ruokavaliota koskevia tutkimuksia on kerätty taulukkoon 1.

Taulukko 1. Ketogeeninen ruokavalio ja epilepsia.

Viite	Tutkimus	Tutkimusasetelma	n	Tutkimusmenetelmät	Keskeiset tulokset
Neal ym. 2008	The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial.	Satunnaistettu ja kontrolloitu.	145 (2–16-vuotiaita, vaikea epilepsia).	Tehokkuus: KD/MCT (n=73) vs. kontrolli (CAU) (n=72) 4 vko perusjakso ja 4 vrk ruokapäiväkirja. Kohtausten määrä arvioitiin 3 kk:n jälkeen ja verrattiin lähtötilanteeseen. Virtsan tarkkailu, verikokeet ja EEG. Siedettävyys: arvioitiin kyselylomakkeella.	3 kk jälkeen kohtauksia oli 75 % vähemmän KD/MCT-ryhmissä verrattuna lähtötasoon. 3 kk:n jälkeen: > 50 % kohtauksien väheneminen KD/MCT: 38% (28 lapsella) vs. CAU: 6 % (4 lapsella) (p=0,001). > 90 % kohtauksien väheneminen KD/MCT: 7 % (5 lapsella) vs. CAU: 0,0 % (p=0,0582). Yleisimmät haittavaikutukset olivat ummetus, oksentelu, energianpuute, nälkä.
Lambrechts ym. 2017	A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy.	Satunnaistettu ja kontrolloitu.	57 (1–18-vuotiaita, vaikea epilepsia).	Arvioitiin KD/MCT (n=26) vs. CAU(n=22) tehokkuutta ja siedettävyyttä 1kk perusjakson, 6 viikon ja 4 kk jälkeen. EKG suoritettiin 1kk ja 4kk jälkeen. Verikokeista mitattiin: kokonaiskolesteroli, LDL, triglyseridit ja OHBut. Virtsatesti: ketoaineet. Kohtausten vakavuutta arvioitiin strukturoidulla kyselyllä (NHS3). Jokaisella seurantakäynnillä mitattiin paino ja pituus.	Keskimääräinen epileptisten kohtausten määrä 4 kk kohdalla vs. lähtötasoon oli KD/MCT -ryhmällä merkittävästi pienempi kuin CAU-ryhmällä (p=0,024). 4 kk jälkeen: > 90 % kohtauksien väheneminen keskimäärin: KD/MCT: 11,5 % (3 lapsella) vs. CAU: 4,5 % (1 lapsella). > 50 % kohtauksien väheneminen keskimäärin: KD/MCT: 27 % (7 lapsella) vs. CAU: 4,5 % (1 lapsella). kohtauksettomuus: KD/MCT: 11,5 % (3 lapsella) vs. CAU: 9,2 % (2 lapsella). KD/MCT-ryhmässä kohtausten vakavuus väheni kaksi kertaa

					<p>enemmän verrattuna CAU-ryhmään. Ero oli merkittävä (P=0,007).</p> <p>KD/MCT-ryhmässä oli merkitsevästi enemmän ruuansulatukseen liittyviä oireita kuin CAU-ryhmällä (P=0,021).</p>
Neal ym. 2009	A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy.	Satunnaistettu ja kontrolloitu.	94 (2–16-vuotiaita, vaikea epilepsia).	<p>Arvioitiin KD (n=45) vs. MCT(n=49) tehokkuutta ja siedettävyyttä vuoden ajan. Kohtausten määrä arvioitiin 3 kk, 6 kk ja 12 kk kohdalla.</p> <p>Siedettävyyttä arvioitiin kyselylomakkeella ja veren ketoainepitoisuus mitattiin.</p>	<p>Kohtausten määrässä kuinka moni saavutti 50 % tai 90 % kohtausvähenemän 3 kk, 6 kk ja 12 kk kuluttua ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä.</p> <p>Seerumin asetoasetaatti ja OHBut olivat 3 kk ja 6 kk kohdalla sekä asetoni 12 kk kohdalla merkitsevästi korkeammat KD-ryhmän lapsilla vs. MCT (p < 0,01).</p> <p>Siedettävyydessä ei ollut tilastollista eroa ryhmien välillä lukuun ottamatta KD-ryhmässä lisääntyntä raportointia energianpuutteesta 3 kk jälkeen ja oksentelusta 12 kk jälkeen.</p>
Kossoff ym. 2006	A Modified Atkins Diet Is Effective for treatment for the Treatment of Intractable Pediatric epilepsy.	Prospektiivinen ja havainnoiva.	20 lasta (3–16-vuotiaita, vaikea epilepsia).	<p>Arvioitiin Atkinsin ruokavalion tehokkuutta ja turvallisuutta epileptisten kohtausten vähenemiseen 6 kk ajan.</p> <p>Tutkittavilta otettiin verikokeet, virtsan ketoainepitoisuus, paino ja BMI mitattiin. Ruokapäiväkirjoja ei kerätty, eikä siedettävyyttä kyselty.</p>	<p>6 kk kohdalla lähtötasoon verrattuna: kohtausten määrä väheni > 50 % tutkittavista 13 (65 %) kohtausten määrä väheni > 90 % tutkittavista 7 (35 %), joista 4 tutkittavalla loppuivat kohtaukset kokonaan.</p> <p>BUN nousi tilastollisesti merkitsevästi.</p> <p>Kolesteroli nousi myös, mutta se ei ollut tilastollisesti merkitsevää.</p> <p>Paino ei muuttunut tilastollisesti merkitsevästi. BMI korreloi niillä, jotka saavuttivat > 90 % kohtausvähenemän.</p>

Sharma ym. 2013	Use of modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial.	Satunnaistettu ja kontrolloitu.	102 (2–14-vuotiaita, vaikea epilepsia).	Arvioitiin MAD-ruokavalion tehokkuutta satunnaistamalla tutkittavat MAD-ryhmään (n=50) vs. kontrolli (ei-ruokavaliointerventiota) (n=52) 3 kk ajaksi. Haittavaikutukset arvioitiin vanhempien raportoinnin perusteella.	Kohtaukset vähenivät tilastollisesti merkitsevästi MAD-ryhmässä. Kohtaukset vähenivät > 50 % MAD: 52 % vs. kontrolli: 11,5 % (p=0,001). Kohtaukset vähenivät > 90 % MAD: 30 % vs. kontrolli: 7,7 % (p=0,005). Yleisin haittavaikutus oli ummetus.
Kim ym. 2016	Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy.	Satunnaistettu, kontrolloitu prospektiivinen, sokkoutettu.	104 (1–18-vuotiaita, vaikea epilepsia).	Arvioitiin KD (n=51) vs. MAD (n=53) tehokkuutta, turvallisuutta ja siedettävyyttä 1 kk, 3 kk ja 6 kk jälkeen ruokavalion aloittamisesta. Ennen ruokavalion aloitusta tutkittavilla oli 4 vk:a kestävä perusjakso. Tutkittavilta kerättiin kohtauspäiväkirjat ja otettiin verikokeet.	Kohtauksia havaittiin KD-ryhmässä 3 kk ja 6 kk jälkeen vähemmän vs. MAD, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. 1-2 vuotiailla kohtausten määrä oli merkitsevästi alhaisempi KD-ryhmässä 3kk kohdalla. MAD siedettävyys oli parempi ja sillä oli vähemmän vakavia haittavaikutuksia. Virtsan kalsiumpitoisuus oli merkitsevästi suurempi KD ryhmässä vs. MAD. Ketoosi (OHBut) oli suurempi KD-ryhmässä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.
Muzykewicz ym. 2009	Efficacy, safety and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy.	Retrospektiivinen tutkimus.	76 (keskimäärin 9,7 vuotiaita, joilla 89 %:lla vaikea epilepsia).	Demografiset ja kliiniset tiedot (kohtaustyyppi, kohtausten määrä lähtötilanteessa, lääketiedot, verikokeiden tulokset, sivuvaikutukset ja antropometriset tiedot) kerättiin. Lääkkeiden vaihto sallittiin.	12 kk seurantajakson jälkeen 66 %:lla tutkittavista kohtaukset vähenivät yli puolella. Tehokkuus korreloi seerumin vähentyneen glukoosin kanssa joissakin aikapisteissä. Tehokkuus ei korreloinut ketoaineiden kanssa. Haittavaikutukset olivat hyvin vähäisiä, vain väsymystä raportoitiin. Suurin syy poisjättäytymiselle oli ruokavalion rajoittavuus.

Kim ym. 2017	Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy.	Retrospektiivinen tutkimus.	36, joilla vaikea epilepsia (keskimäärin 12,6 - vuotiaita).	Vuoden kestäneessä tutkimuksessa vertailtiin ruokavalioiden tehokkuutta, siedettävyyttä, haittavaikutuksia ja komplianssia niillä, joilla syntyi hyvä vaste (> 50 %) ja niillä, joilla syntyi huono vaste (< 50 %) ruokavaliioon. Tutkitavilta otettiin verikokeet ja lääkkeiden vaihto sallittiin.	12 kk jälkeen > 50 % kohtauksista väheni 19 (53 %) tutkittavalla. Kahdelta kohtaukset loppuivat kokonaan. Hyvän vasateen ja huonon vasteen ryhmien ennalta määritellyissä ominaisuuksissa ei ollut eroa ryhmien välillä, mutta he, jotka olivat reagoineet ennen helposti KD:hen, reagoivat helposti myös LGIT-ruokavaliioon. Haittavaikutukset olivat hyvin harvinaisia.
-----------------	--	-----------------------------	---	---	---

KD= ketogeeninen ruokavalio; MCT= medium-chain triglyceride ketogenic diet (MCT-ruokavalio); CAU= care as usual (tavanomainen hoito, antiepileptinen lääkehoito); OHBut= beetahydroksibutyraatti (ketoaine); EEG= elektroenkefalografia (aivosähkökäyrä); EKG=elektrodikardiografia (sydänfilmi); BUN= Blood Urea Nitrogen (veren ureatyyppi-pitoisuus); MAD= modified Atkins diet (muunneltu Atkinsin ruokavalio); NHS3= National Hospital Seizure Severity Scale (kansallinen kohtausten vakavuuden arviointiasteikko); LGIT= low glycemic index treatment (Matalan glykeemisen indeksin ruokavalio); LDL= low density lipoprotein.

3.2.1 Klassinen ketogeeninen ruokavalio

Klassinen ketogeeninen ruokavalio, joka tunnetaan myös nimellä ”long-chain triglyceride diet”, on ollut perinteinen hoitomuoto vaikean epilepsian hoidossa ja siitä on myös eniten tutkimusnäyttöä. Klassisessa ketogeenisessä ruokavaliossa suurin osa energiasta saadaan rasvasta, proteiinien saanti on rajoitettu yhteen grammaan painokiloa kohden ja hiilihydraattien saantia ollaan rajoitettu huomattavasti 10–15 grammaan vuorokaudessa (Kossoff ym. 2009). Termiä ”keto-suhde” on käytetty kuvailemaan ketoaineita tuottavien ravintoaineiden suhdetta ravintoaineisiin, jotka vähentävät ketoaineiden tuotantoa (Neal ja Cross 2010). Klassinen ketogeeninen ruokavalio määritellään siis rasvan grammamäärän suhteena proteiiniin ja hiilihydraattiin yhteenlaskettuun grammamäärään (Kossoff ym. 2009). Ravinnosta saatava rasva koostuu pääosin pitkäketjuisista rasvahapoista, joita esimerkiksi kerma sisältää. Hiilihydraattien saantia on rajoitettu ja niiden lähteinä käytetään yleensä pieniä annoksia kasviksia tai hedelmiä. Proteiinin saanti perustuu kunkin ikäryhmän vähimmäisvaatimukseen normaalin kasvun takaamiseksi (Neal ja Cross 2010). Lapsille käytetään tyypillisesti 4:1 ruokavaliota, jossa 90 % energiasta saadaan rasvasta. 3:1 (rasvaa 86 %) ruokavalio tai 2:1 (rasvaa 83 %) ruokavalio voi olla tarpeellinen riittävän proteiininsaannin varmistamiseksi imeväisikäisillä, lapsilla ja nuorilla, joilla on poikkeuksellisen alhainen energiantarve (Kossoff ym. 2009) (taulukko 2).

Taulukko 2. Makroravintoaineiden suhteet ketogeenisessä ruokavaliossa (Muokattu lähteistä: Kossoff ja Dorward 2008, Kossoff ym. 2009, Muzykewicz ym. 2009, Neal ja Cross 2010, Kessler ym. 2011).

Ruokavalio	Rasva	Proteiini	Hiilihydraatti
Klassinen ketogeeninen ruokavalio			
4:1	90 % energiasta pitkäketjuisista rasvahapoista	10 % energiasta proteiinista ja hiilihydraateista	
3:1	86 % energiasta	14 % energiasta proteiinista ja hiilihydraateista	
2:1	83 % energiasta	17 % energiasta proteiinista ja hiilihydraateista	
1:1	70 % energiasta	30 % energiasta proteiinista ja hiilihydraateista	
Medium-chain triglyceride - ketogeeninen ruokavalio, MCT.	30–60 % energiasta MCT-öljystä, 11–45 % energiasta pitkäketjuisista rasvahapoista	10 % energiasta	15–19 % energiasta
Matalan glykeemisen indeksin ruokavalio, LGIT.	60 % energiasta	20–30 % energiasta	40–60 g vain matalan glykeemisen indeksin hiilihydraatteja
Muunneltu Atkinsin ruokavalio, MAD 1:1	n. 65 % energiasta. (Ei tarkkaa määrää. Rasvaisia elintarvikkeita suositellaan).	Ei rajoitettu	Lapset: 10 g/vrk Aikuiset: 15 g/vrk

Vuonna 2008 julkaistun satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen tulokset tukevat näkemystä, että ketogeeninen ruokavalion vähentää merkittävästi epileptisten kohtausten määrää ja on tehokas hoitomuoto lasten vaikean epilepsian hoidossa (Neal ym. 2008). Kolme kuukautta kestäneeseen tutkimukseen osallistui 145 lasta, joista 73 satunnaistettiin ruokavalioryhmään ja 72 kontrolliryhmään. Ruokavaliona toimi joko ketogeeninen ruokavalio (n=37) tai MCT-ruokavalio (n=36). Ruokavaliot aloitettiin 4vko:a kestäneen perusjakson (wash out period) jälkeen. Ketogeeninen ruokavalio aloitettiin suhteella 1:2, jonka jälkeen tätä nostettiin vähitellen 1–2 viikon aikana suhteisiin 3:1 tai 4:1. MCT-ruokavalio oli samanlainen koko tutkimuksen ajan hiilihydraattien (15 % energiasta), proteiinien (10 % energiasta) ja pitkäketjuisten rasvahappojen osalta (30 % energiasta). Keskipitkiä rasvahappoja lisättiin ruokavalioon vähitellen 7–10 päivän aikana, suurin osa lapsista sai keskipitkiä rasvahappoja 45 %:a energiasta (Neal ym. 2008).

Epilepsia-kohtaukset vähenivät kolmen tutkimuskuukauden aikana keskimäärin 75 %:lla ruokavalioryhmissä verrattuna alkutilanteeseen. Kohtaukset vähenivät alle puoleen 38 %:lla ketogeenista ruokavaliota noudattaneista ja 6 %:lla kontrolliryhmän tutkittavista. Kohtaukset vähenivät yli 90 % viidellä (7 %) ketogeenista ruokavaliota noudattaneista, eikä kenelläkään kontrolliryhmässä. Yleisimpinä haittavaikutuksina raportoitiin ummetus, oksentelu, energianpuute ja nälkä (Neal ym. 2008).

Tulokset ovat vastaavanlaisia vuonna 2017 julkaistussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (Lambrechts ym. 2017). Neljä kuukautta kestäneen tutkimuksen lopussa ketogeenista ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä kohtausten määrä ja vakavuus olivat vähentyneet merkittävästi tavanomaista hoitoa saaneisiin verrattuna. Toisaalta ruokavalioon liittyviä haittavaikutuksia havaittiin enemmän ketogeenista ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä (Lambrechts ym. 2017). Molemmat edellä esitetyt huolellisesti tehdyt tutkimukset viittaavat vahvasti siihen, että ketogeeninen ruokavalio on tehokas hoitomuoto lasten vaikean epilepsian hoidossa.

3.2.2 MCT-ruokavalio

MCT-ruokavalio otettiin käyttöön 1970-luvulla (Kessler ym. 2011). Se on muunnelma klassisesta ketogeenisestä ruokavaliosta, jossa suurin osa nautituista rasvoista koostuu pitkäketjuisten rasvahappojen sijaan keskipitkäketjuisista rasvahapoista. Keskipitkäketjuiset

rasvahapot imeytyvät tehokkaammin kuin pitkäketjuiset rasvahapot ja kulkeutuvat suoraan porttilaskimon kautta maksaan. Keskipitkäketjuiset rasvahapot eivät myöskään tarvitse karnitiinia päästäkseen mitokondrioon, jossa β -oksidatio ja ketoainesynteesi tapahtuvat. Nämä erot keskipitkäketjuisten rasvahappojen aineenvaihdunnassa nopeuttavat ja suurentavat niiden hapettumista, mikä johtaa suurempaan ketoaineiden tuotantoon energiayksikköä kohden (Kossoff ym. 2009). Lisääntyneen ketogeenisen potentiaalin myötä rasvaa ei tarvita niin paljoa, jolloin ruokavalio voi sisältää enemmän proteiineja ja hiilihydraatteja tehden ruokavaliosta myös helpommin toteutettavan ja maistuvamman, mikä lisää potilaiden sitoutumista ruokavalioon (Neal ja Cross 2010).

Perinteisessä MCT-ruokavaliossa 60 % energiasta saadaan keskipitkistä rasvahapoista (Neal ja Cross 2010) ja sen on todettu aiheuttavan ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia kuten ripulia, oksentelua ja vatsavaivoja, minkä vuoksi sen rinnalle on kehitetty muunneltu MCT-ruokavalio. Muunneltu MCT-ruokavalio tunnetaan myös nimellä ”John Radcliffe diet”, jossa 30 % energiasta saadaan keskipitkistä rasvahapoista (MCT-öljystä tai emulsiosta) ja 30 % tyydyttyneistä rasvahapoista. Muunneltua MCT-ruokavaliota käytetään nykyään perinteistä MCT-ruokavaliota enemmän. MCT-ruokavalio, joka sisältää keskipitkiä rasvahappoja 30–60 % nautitusta energiasta, johtaa todennäköisesti parhaimpaan tulokseen sekä ketoosin että ruoansulatuskanavan kannalta (Kossoff ym. 2009, Neal ja Cross 2010, Kessler ym. 2011) (taulukko 2). Jäljelle jäävä energia saadaan pitkäketjuisista rasvahapoista, proteiineista ja hiilihydraateista. Ruokavaliossa MCT-öljyä tai emulsiota tulisi sisällyttää jokaiseen ateriaan ja välipalaan (Neal ja Cross 2010).

MCT:n on osoitettu olevan epilepsian hoidossa yhtä tehokas kuin ketogeeninen ruokavalio (Kossoff ym. 2009). Neal tutkimusryhmineen (2009) selvittivät ensimmäistä kertaa satunnaistetulla tutkimuksella klassisen ketogeenisen ruokavaliion ja MCT-ruokavaliion eroja tehokkuudessa ja siedettävyydessä vaikeaa epilepsiaa sairastavilla lapsilla. Hypoteesina oli, että klassinen ketogeeninen ruokavalio on tehokkaampi hoitomuoto kuin MCT-ruokavalio. Tutkimuksessa 2–16 -vuotiaat lapset satunnaistettiin joko noudattamaan klassista ketogeenista ruokavaliota tai MCT-ruokavaliota yhden vuoden ajaksi. Ruokavaliion aloittamiseksi vanhemmat saivat kattavan ohjeistuksen ja ruokavaliot aloitettiin kotona ilman paastoa. Klassinen ketogeeninen ruokavalio aloitettiin suhteella 2:1, jonka jälkeen suhdetta nostettiin 1–2 viikon kuluttua suhteeseen 4:1 suurimmalla osalla lapsista. MCT-ruokavalio oli samanlainen koko tutkimuksen ajan hiilihydraattien (15 %:a energiasta), proteiinien (10 %:a energiasta) ja pitkäketjuisten rasvahappojen osalta (30 %:a energiasta). Keskipitkiä rasvahappoja lisättiin

ruokavalioon vähitellen 7–10 päivän aikana 40-45 %:iin, kunnes sietokyky kasvoi riittävästi. Seurantakäynnit järjestettiin 3, 6 ja 12 kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta, joiden välissä perheitä seurattiin puhelimen välityksellä. Ruokavalion siedettävyyttä arvioitiin huoltajien täyttämien kyselylomakkeiden avulla. Ketoosia arvioitiin seurantakäynnillä verikokeista ja kotona kahdesti päivässä virtsasta. Myös pituutta ja painoa tarkkailtiin tutkimuksen ajan.

Ruokavalioiden havaittiin olleen tehokkuudeltaan yhtä hyviä. Kohtausten määrässä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä tutkimuksen aikana. Ryhmät eivät poikenneet myöskään siinä, kuinka moni saavutti > 50 %:n tai > 90 %:n kohtausten vähenemisen. Kummassakin ryhmässä oli yksi lapsi, joka pääsi kohtauksista eroon jo 3 kk jälkeen ja useammalta lapselta kummastakin ryhmästä kohtaukset jäivät pois 12 kk seuranta-ajan jälkeen. Seerumin ketoainepitoisuus (beetahydroksibutyraatti ja asetoasetaatti) oli klassista ketogeenista ruokavaliota noudattavilla koko tutkimuksen ajan korkeammalla verrattuna MCT-ryhmään mutta ero oli tilastollisesti merkitsevä vain 3 ja 6 kk kohdalla. Korrelaatio ketoaineiden ja kohtausten välillä oli tilastollisesti merkitsevä vain 3 kk kohdalla, mikä voi viitata siihen, että kohtausten vähenemiseen vaikuttavat myös muut tekijät, kuin pelkkä ketoosi. Ruokavalioiden siedettävyysongelmiksi raportoitiin ummetus, oksentelu, nälkä ja ruokien maku. Siedettävyydessä ei ollut merkitseviä eroja ryhmien välillä lukuun ottamatta raportoitua energianpuutetta 3 kk kuluttua ja oksentelua 12 kk kuluttua klassista ketogeenista ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä (Neal ym. 2009). Tutkimus viittaa siihen, että MCT-ruokavalio voi olla yhtä tehokas epilepsian hoidossa kuin klassinen ketogeeninen ruokavalio.

Pyrkimys tehdä perinteisestä ketogeenisestä ruokavaliosta maukkaampi, vähemmän rajoitteita sisältävä ja turvallisempi, on johtanut vaihtoehtoisten ruokavalioiden kehittämiseen kahden viimeisen vuosikymmenen aikana (Kossoff ym. 2009, Kessler ym. 2011). Muunneltu Atkinsin ruokavalio (Modified Atkins Diet) ja matalan glykeemisen indeksin ruokavalio (LGIT, Low Glycemic Index Treatment) sisältävät klassisen ketogeenisen ruokavalion tapaan runsaasti rasvaa ja rajoitetusti hiilihydraatteja, mutta ovat joustavampia. Ruokavaliot vaativat huoltajalta enemmän itsenäisyyttä aterioiden suunnittelemisessa ja sopivien ruoka-aineiden löytämisessä. Ketogeenisen ruokavalion vaihtoehtoisista muunnelmista uskotaan olevan hyötyä erityisesti aikuisille ja kehitysmaissa sairastaville epilepsiapotilaille (Kossoff ym. 2009).

3.2.3 Muunneltu Atkinsin ruokavalio

Muunneltu Atkinsin ruokavalio on suunniteltu vähemmän rajoittavaksi vaihtoehtoehdoksi perinteisen ketogeenisen ruokavalion rinnalle lapsien vaikean epilepsian hoidossa (Kossoff ym. 2007). Näytön vähäisyys siitä, että ketogeeniseen ruokavalioon oleellisesti kuuluvat tarkat suhdeluvut, kalori- ja nesterajoitukset, paastoaminen ja ruokavaliohoidon aloittaminen sairaalassa, ovat välttämättömiä hoidon onnistumisen kannalta, johti muunnellun Atkinsin ruokavalion kehittämiseen (Kossoff ja Dorward 2008). Atkinsin ruokavalio saa aikaan ketogeenisen ruokavalion tavoin elimistön ketoositilan (Kossoff ym. 2003). Ruokavalio aloitetaan avohoidossa ilman paastoa. Satunnaistetussa prospektiivisessä vaihtovuorotutkimuksessa todettiin, että muunnellun Atkinsin ruokavalion, joka rajoittaa hiilihydraattien saannin ruokavaliohoidon aluksi 10 g:aan/vrk lapsilla ja 15 g:aan/vrk aikuisilla, ja joka nostetaan myöhemmin paremmin siedettyyn 20 g:aan/vrk, uskotaan olevan ihanteellinen useimmille vaikeasta epilepsiasta kärsiville lapsille (Kossoff ym. 2007). Ruokavaliossa rasvoja suositaan, mutta proteiinien tai kokonaisenergian saantia ei rajoiteta (Neal ja Cross 2010) (taulukko 2). Varhaisimmat tutkimukset ovat osoittaneet ruokavalion tehokkuuden ja turvallisuuden (Kossoff ym. 2003).

Muunneltu Atkinsin ruokavalio sai alkunsa Johns Hopkinsin sairaalassa vuonna 2003, jolloin kuutta 7–52 -vuotiasta tutkittavaa hoidettiin hienosäädetyllä Atkinsin ruokavaliolla avoimessa tutkimuksessa kahden vuoden ajan. Kahdella tutkittavalla epileptiset kohtaukset loppuivat kokonaan ja yhdellä tutkittavalla kohtaukset vähenivät 90 % lähtötilanteesta (Kossoff ym. 2003). Vuonna 2006 julkaistiin prospektiivinen tutkimus, jossa kahtakymmentä lasta hoidettiin tällä ruokavaliolla 6 kk sairaalan poliklinikalla. Lapset olivat 3–18 -vuotiaita, heillä oli ollut vähintään kolme kouristuskohtausta viikossa ja heillä oli vähintään kaksi antiepileptistä lääkettä käytössä. Rasvoja suosittiin ja hiilihydraattien määrä rajoitettiin ruokavaliohoidon alussa 10 g:aan/vrk, jonka jälkeen osassa perheistä hiilihydraattimäärää nostettiin 15–20 g:aan/vrk. Ruokavalion tarkkaa energiamäärää ei laskettu. Vanhemmat mittasivat virtsan ketoaineita kahdesti viikossa (Kossoff ym. 2006).

Kuuden kuukauden tutkimuksessa mukana pysyi 80 % lapsista (Kossoff ym. 2006). Kaikilla lapsilla kehittyi vähintään kohtalainen ketoosi neljässä vuorokaudessa ilman paastoa. Tutkimuksen lopussa havaittiin kohtausten vähenneen > 50 % kolmellatoista lapsella ja > 90 % seitsemällä, joista neljä lasta saavutti kohtauksettomuuden. Täyden ketoosin saavutti 14 lasta. Se oli suurimmillaan ensimmäisen kuukauden jälkeen ja sen havaittiin myös korreloivan

käänteisesti kohtausten määrän kanssa. Vaikka ketoosin taso pieneni usealla lapsella seurannan edetessä kohtaukset pahenivat vain kahdella. Moni perhe päätti pysyä ruokavaliossa tutkimusjakson jälkeen, sillä he kokivat lapsen valppauden lisääntyneen, lääkityksen tarpeen vähentyneen ja kohtausten vakavuuden pienentyneen ruokavalion aikana (Kossoff ym. 2006). Tutkimuksen mukaan ensimmäisen kuukauden jälkeinen suurempi ketoaineiden määrä elimistössä ei siis välttämättä ennusta parempaa lopputulosta kohtausten vähenemisen kannalta. Myös Kossoff ym. (2007) tutkimus viittaa siihen, että tiukka hiilihydraattien rajoittaminen on tärkeää vain ensimmäisten kuukausien aikana.

Sharma tutkimusryhmineen (2013) sai vastaavanlaisia tuloksia satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkittavista 50 satunnaistettiin muunnellun Atkinsin ruokavalion ryhmään ja 52 kontrolliryhmään. Muunnellun Atkinsin ruokavalion teho oli huomattava. Kolmen kuukauden kuluttua 52 %:lla muunneltua Atkinsin ruokavaliota noudattaneista havaittiin kohtausten vähentyneen yli 50 % ja tutkittavista 30 %:lla kohtaukset vähenivät yli 90 %. Vastaava kohtausten määrän väheneminen kontrolliryhmässä oli 11,5 % ja 7,7 % (Sharma ym. 2013).

Kossoff ym. 2007 osoittivat tutkimuksessaan muunnellulla Atkinsin ruokavaliolla saavutettavan lähes yhtä hyviä tuloksia kuin klassisella ketogeenisellä ruokavaliolla vaikean lapsuusajan epilepsian hoidossa kuuden kuukauden aikana. Viime vuosina on julkaistu useita tutkimuksia, joissa on vertailtu klassisen ketogeenisen ja muunnellun klassisen ketogeenisen ruokavalion tehokkuutta, turvallisuutta ja siedettävyyttä. Vuonna 2016 julkaistussa sokkoutetussa ja satunnaistetussa tutkimuksessa 104:stä tutkittavasta 51 satunnaistettiin klassisen ketogeenisen ruokavalion ryhmään ja 53 muunnellun Atkinsin ruokavalion ryhmään (Kim ym. 2016). Tutkittavat aloittivat ruokavalion sairaalassa neljä viikkoa kestäneen perusjakson jälkeen. Ketogeenisen ruokavalion ryhmässä rasvan suhde hiilihydraattiin ja proteiiniin oli 4:1, eikä paastoa käytetty ruokavalion aloituksessa. Muunnellun Atkinsin ruokavalio sisälsi ensimmäisen kuukauden ajan hiilihydraatteja 10 g/vrk, minkä jälkeen niitä nostettiin tarvittaessa maltillisesti. Toisin kuin perinteisessä muunnellussa Atkinsin ruokavaliossa, tutkimuksessa energiaa suositeltiin rajoittamaan 75 %:iin suositellusta päivittäisestä saannista. Kohtausten määrää tutkimuksen alussa verrattiin tilanteeseen 1 kk, 3 kk ja 6 kk kohdalla (Kim ym. 2016).

Ketogeenista ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä havaittiin keskimääräisesti vähemmän kohtauksia ja kohtauksettomuutta 3 kk ja 6 kk seurannan jälkeen, vaikka ero muunnellun

Atkinsin ruokavaliota noudattaneiden ryhmään ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Kim ym. 2016). 1–2 -vuotiaiden tutkittavien havaittiin hyötynneen tilastollisesti merkitsevästi enemmän klassisesta ketogeenisestä ruokavaliosta kuin muunnellusta Atkinsin ruokavaliosta 3 kk kohdalla. Kohtaukset jäivät pois 53 %:lla ketogeenista ruokavaliota noudattaneilla ja Atkinsin ruokavaliota noudattaneilla vain 20 %:lla. Muunneltu Atkinsin ruokavalio koettiin siedettävämmäksi ja sillä oli vähemmän sivuvaikutuksia. Sivuvaikutusten vuoksi ketogeenisen ruokavaliopakson keskeytti 6 tutkittavaa, kun muunnellun Atkinsin ruokavaliopakson keskeytti vain 3 tutkittavaa. Yleisimmät sivuvaikutukset olivat kummassakin ryhmässä ruuansulatuskanavan häiriöt, nuutuneisuus, veren suurempi virtsahappopitoisuus ja rasva-arvojen häiriöt, infektiot ja asidoosi. Ketogeenisen ruokavaliopakson ryhmässä esiintyi myös tilastollisesti enemmän kalsiumia virtsassa eli hyperkalsiuriaa. Tutkimuksen mukaan muunneltua Atkinsin ruokavaliota voidaan pitää ensisijaisena hoitomuotona vaikean epilepsian hoidossa, mutta alle 2 -vuotiaille klassinen ketogeeninen ruokavalio saattaa sopia paremmin (Kim ym. 2016).

3.2.4 Matalan glykeemisen indeksin ruokavalio

Matalan glykeemisen indeksin ruokavaliota (low glycaemic index treatment), kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 2005 (Pfeifer ja Thiele 2005). Ruokavalio on muunneltua Atkinsin ruokavaliota vapaampi ja se sisältää vain hiilihydraatteja, joiden glykeeminen indeksi on alle 50 (Neal ja Cross 2010). Hiilihydraattien vaikutusta verensokeriin mitataan glykeemisen indeksin avulla. Glykeeminen indeksi kertoo ravintoaineiden aiheuttamasta veren glukoosivasteesta kahden tunnin aikana ruuan nauttimisen jälkeen. Matalan glykeemisen indeksin ruokavalio sallii enemmän hiilihydraatteja kuin klassinen ketogeeninen ruokavaliohoito, mutta hiilihydraatin lähteet rajoittuivat elintarvikkeisiin, jotka nostavat veren glukoosipitoisuutta suhteellisen vähän (Pfeifer ja Thiele 2005). Hitaiksi ja matalan glykeemisen indeksin hiilihydraateiksi luokitellaan ne, joiden tuottama arvo jää alle 55. Nopeat ja suuren glykeemisen indeksin hiilihydraatit ylittävät arvon 70. Korkean glykeemisen indeksin ruoilla verensokerikäyrä kohoaa ja laskee nopeasti. Matalan glykeemisen indeksin elintarvikkeilla käyrä vuorostaan nousee ja laskee hitaasti ruokailun jälkeen (Niskanen 2014). Ruokavaliopakson tarkoitus on minimoida veren glukoosipitoisuuden nousu (Pfeifer ja Thiele 2005). Rasvojen, proteiinien ja kokonaisenergian saantia seurataan, mutta ei yhtä tarkasti kuin klassisessa ketogeenisessä ruokavaliossa ja siinä 60 % energiasta saadaan rasvasta, 20–30 % proteiineista, joiden lisäksi matalan glykeemisen indeksin hiilihydraatteja käytetään 40–60 grammaa päivässä (Neal ja Cross 2010) (taulukko 2).

Tutkimuksia matalan glykeemisen indeksin ruokavalion käytöstä epilepsian hoidossa julkaistu vähän. Vuonna 2009 julkaistiin retrospektiivinen tutkimus matalan glykeemisen indeksin ruokavalion tehokkuudesta, turvallisuudesta ja siedettävyydestä epilepsiaa sairastavilla lapsilla. Tutkimukseen osallistui 76 lasta joista 89 %:lla oli vaikea epilepsia. Kohtaukset vähenivät yli 50 % ensimmäisen kuukauden kohdalla 42 %:lla tutkittavista, kolmen kuukauden kohdalla 50 %:lla tutkittavista, kuuden kuukauden kohdalla 54 %:lla tutkittavista ja yhdeksän kuukauden kohdalla 64 %:lla tutkittavista tutkimuksen alkutilanteeseen verrattuna. Vuoden seurantajakson jälkeen tutkittavista 66 %:lla epilepsiakohtaukset olivat vähentyneet yli puolella. Ruokavalion tehokkuuden havaittiin korreloivan matalamman seerumin glukoosipitoisuuden kanssa vain joinakin ajankohtina, eikä elimistön ketoosin kanssa missään aikapisteessä. Veren virtsa-urea-typpi (BUN) kohosi keskimäärin kolmanneksella seuranta-aikana ja vain kolme tutkittavaa raportoi hetkellistä uupumusta ruokavalion seurauksena. Kehon koostumuksessa ei havaittu merkitseviä muutoksia seuranta-aikana. Keskeisin syy ruokavaliohoidon lopettamiseen oli se, että ruokavalio koettiin liian rajoittavana (Muzykewicz ym. 2009).

Myös vuonna 2017 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin matalan glykeemisen indeksin ruokavalion tehokkuutta ja siedettävyyttä vaikean epilepsian hoidossa vuoden ajan 36:lla tutkittavalla. Keskimääräinen tutkittavien ikä oli 12,6 vuotta. Lääkityksen vaihtaminen tutkimusaikana sallittiin, eikä aiemmat ruokavaliohoidot olleet poissulkuperusteita. Vuoden jälkeen > 50 % kohtauksista väheni 19 (53 %) tutkittavalla. Vain kahdelta tutkittavalta kohtaukset loppuivat kokonaan. Haittavaikutuksia ei juuri havaittu, vain kaksi tutkittavaa raportoi ohimenevän ripulin (Kim ym. 2017).

4. KETOGEENINEN RUOKAVALIO JA ALZHEIMERIN TAUTI

4.1 Ketogeeninen ruokavalio Alzheimerin taudin hoidossa

Kognitiolla tarkoitetaan aivojen kykyä käsitellä tietoa. Kognitiivisiin toimintoihin kuuluu kyky kohdistaa, suunnata ja ylläpitää tarkkaavaisuutta, oppia ja muistaa asioita, suunnitella, suorittaa ja arvioida toimintoja sekä päätellä ja ratkaista ongelmia. Kognitiivisiin toimintoihin kuuluu myös kyky tunnistaa kohteita ja käyttää havaintoja arjessa, sekä ymmärtää kieltä ja sen käyttämistä. Dementian, jota Alzheimerin tauti aiheuttaa, riskitekijöinä pidetään ikää ja esimerkiksi lihavuuden ja ylipainon aiheuttamia aineenvaihduntasairauksia. Dementian ja aineenvaihduntasairauksien yhtäaikainen esiintyminen viittaa siihen, että aineenvaihdunnan häiriöt ovat keskeisiä tekijöitä hermoston rappeutumisessa. Elimistön insuliiniresistenssin ja kohonneen seerumin insuliinipitoisuuden on todettu edistävän tulehdusta ja vaikuttavan keskeisiin hermostoa rappeuttaviin prosesseihin (Krikorian ym. 2012).

Aivojen glukoosiaineenvaihdunnan häiriön tiedetään liittyvän Alzheimerin tautiin ja sen uskotaan johtuvan ainakin osittain insuliinista (Henderson ym. 2009). Insuliinin pääasialliset tehtävät keskushermostossa ovat kognition ja syömisen säätely. Insuliinireseptoreja esiintyy koko aivojen alueella ja insuliinin uskotaan vaikuttavan muistin kannalta tärkeisiin tekijöihin. Aivojen ja muun elimistön insuliinipitoisuuden on havaittu olevan yhteydessä toisiinsa ja perifeerisen veren korkean insuliinipitoisuuden on todettu vähentävän veriaivoesteen insuliinireseptorien ilmentymistä. Aivojen insuliiniresistenssi johtaa aivojen madaltuneeseen insuliinikonsentraatioon (Ekblad 2018), jolloin keskushermosto saa liian vähän insuliinia, ja aivot eivät pysty tehokkaasti hyödyntämään glukoosia energianlähteenään. Tällöin esimerkiksi muistista vastaavat aivoalueet ovat vaarassa vahingoittua (Krikorian ym. 2012). On todettu, että aivojen pienentynyt insuliinipitoisuus voi suoraan vaikuttaa Alzheimerin taudin neuropatologiaan useilla tavoilla. Insuliiniresistenssillä on myös negatiivisia vaikutuksia aivoverenkiertoon, jonka heikkenemisen tiedetään olevan yhteydessä aivotoimintojen häiriöihin (Ekblad 2018).

Alzheimerin tautia sairastavilla ihmisillä tiedetään aivojen aineenvaihdunnan muuttuneen niin, että aivot eivät pysty tehokkaasti hyödyntämään glukoosia energianlähteenään. Ketoaineiden hyödyntäminen aivojen energiametaboliassa on kuitenkin mahdollista (Taylor ym. 2018). Ketogeeninen ruokavalio nostaa elimistön ketoaineiden määrää, joiden aineenvaihdunnan, erityisesti beetahydroksibutyraatin, on todettu soluviljelmissä ja eläinmalleissa vähentävän

tulehduksellisia tekijöitä, parantavan elimistön metabolista funktiota, suojaavan keskushermostoa toksineilta ja oksidatiiviselta stressiltä sekä liiallisilta solukuolemilta. Näiden tekijöiden uskotaan suojelevan hermoston rappeutumiselta (Reger ym. 2004, Gasior ym. 2006, Krikorian ym. 2012).

Viimeisen kahden vuosikymmenen aikana julkaistuja Alzheimerin tautia ja ketogeenista ruokavaliota koskevia tutkimuksia on kerätty taulukkoon 3.

Taulukko 3. Ketogeeninen ruokavalio ja Alzheimerin tauti.

Viite	Tutkimus	Tutkimusasetelma	n	Tutkimusmenetelmät	Keskeiset tulokset
Krikorian ym. 2012	Dietary treatment enhances memory in mild cognitive impairment.	Satunnaistettu interventiotutkimus.	23 (keskimääräinen ikä: 70,1).	MCI-tutkittavat satunnaistettiin noudattamaan korkea- tai matalahiilihydraattista ruokavaliota 6 viikon ajaksi. Muistia, mielialaa ja toiminnanohajusta arvioitiin tutkimuksen alussa ja lopussa. Tutkittavilta otettiin virtsa- ja verinäytteet ja mitattiin vyötärön ympäryys. Ketoaineet mitattiin vain virtsasta.	Ketogeenista ruokavaliota käyttäneiden ryhmässä kielellinen muisti parani, paino putosi, paastosokeri ja -insuliini pienivät tilastollisesti merkitsevästi. Elimistön kohonnut ketoainepitoisuus korreloi positiivisesti muistin kanssa. Masennusoireilussa ei havaittu eroa ryhmien välillä. Kokonaisenergian saanti oli merkitsevästi vähäisempää ketogeenisen ruokavaliota käyttäneiden ryhmässä.
Reger ym. 2004	Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults.	Pilottitutkimus.	20 (keskimääräinen ikä: 74,7).	Tutkimukseen sisältyi kaksi tutkimuskäyntiä, jolloin tutkimushenkilöille annettiin eri päivinä satunnaisessa järjestyksessä joko lumejuoma tai juoma, joka sisälsi MCT-emulsiota (AC-1202). Verikokeet otettiin 3krt/tutkimuskäynti OHBut:n ja APOE4- geenin määrittämiseksi.	Tutkittavilla, joilla veren ketoainepitoisuus kohosi MCT-emulsion nauttimisen jälkeen, todettiin parantunut suorituskyky kognitiivisissa taidoissa. Tulokset olivat parempia henkilöillä, joilla ei ollut APOE4 -geenivarianttia.
Henderson ym. 2009	Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind placebo-controlled, multicenter trial.	Satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus.	152 (keskimääräinen ikä: 77v).	Tutkittaville, joilla oli lievä tai kohtalainen Alzheimerin tauti (arvioitu ADAS-Cog), annettiin normaalin ruokavaliota lisäksi oraalisesti ketogeenista valmistetta (AC-1202, n=86) tai lumevalmistetta (n=66) 90 päivän ajan, kontrolliryhmä sai lumevalmistetta.	AC-1202 nosti merkitsevästi seerumin ketoainepitoisuutta (OHBut) 2 tuntia valmisteen nauttimisesta lumevalmisteseen verrattuna. Tutkittavilla, joilla OHBut kohosi, havaittiin merkitsevä positiivinen vaste kognitiomittarissa lumekontroleihin verrattuna. Yhteys oli merkitsevä tutkittavilla, joilla ei ollut APOE4 -geenivarianttia. Vaikutukset olivat lyhytaikaiset. Haittavaikutuksina raportoitiin pääasiassa lieviä ja keskivaikeita ohimeneviä ruuansulatuskanavan oireita.

Taylor ym. 2018	Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease.	Pilottitutkimus.	15 (7 hlö CDR 0,5, 4 hlö CDR 1 ja 4 hlö CDR 2).	3 kk kestäneen ketogeenisen MCT-ruokavalion soveltuvuus ja kognitiiviset vaikutukset, jota seurasi 1kk kestävä tasausjakso (wash out) CDR:ssä Alzheimerin tautia sairastavilla. Virtsan asetoasetaatti, seerumin BOHBut mitattiin, ruokapäiväkirjat kerättiin ja kognitio arvioitiin ennen ruokavalion aloittamista ja intervention ja tasausjakson jälkeen.	1 hlö CDR 0,5 ja kaikki henkilöt CDR 1 ja 2 luokituksen saaneista jättäytyivät tutkimuksesta. 10 tutkittavaa saavutti ketoosin. Useimmat haittavaikutukset liittyivät MCT-ruokavalioon Alzheimerin taudin kognitiivisessa arviointiasteikossa parannusta tapahtui 4,1 pisteen verran (P=0,02), mutta pisteet tippuivat lähtötilanteeseen tasausjakson jälkeen.
--------------------	--	------------------	--	---	---

CDR= Clinical dementia rating (Alzheimerin taudin kliinisten oireiden eteneminen CDR-arviointiasteikon avulla); MCI= Mild Cognitive Impairment (lievä kognitiivinen heikentyminen); ADAS-Cog= Assessment Scale-Cognitive subscale (Asteikko kognitiivisten kykyjen arvioimiseksi).

4.2 Ketogeenisen ruokavalion vaikutus Alzheimerin tautiin

Tutkimukset viittaavat siihen, että ketogeeninen ruokavalio voi parantaa muistia ja kognitiota lievistä kognitiivisista vaikeuksista kärsivillä henkilöillä, joilla on suurentunut riski sairastua Alzheimerin tautiin (Taylor ym. 2018). Krikorian ym. tutkimusryhmineen (2012) satunnaistivat 23 iäkästä lievistä kognitiivisista vaikeuksista kärsivää tutkittavaa noudattamaan joko korkeahiilihydraattista (vähintään 50 % hiilihydraatteja kokonaisenergiasta) tai matalahiilihydraattista (5–10 % hiilihydraatteja kokonaisenergiasta) ruokavaliota. Ruokavalioidissa ei rajoitettu muita ravintoaineita. Kuusi viikkoa kestäneen interventiojakson jälkeen havaittiin kielellisen muistin parantuneen ketogeenista ruokavaliota noudattaneilla tutkittavilla. Heillä havaittiin myös merkittävästi alentunut paino, sekä pienentyneet veren glukoosi- ja insuliinipitoisuudet. Muutokset energian saannissa, insuliinitasoissa ja tutkittavien painossa eivät korreloineet muistin kanssa, vaikka muistin paranemisen havaittiin liittyvän ainakin osittain seerumin insuliinitason laskuun. Elimistön kohonneen ketoainepitoisuuden ja parantuneen verbaalisen muistin välillä havaittiin positiivinen korrelaatio. Tutkimuksen mukaan ketogeenisen ruokavalion vaikutus muistiin saattoi osittain välittyä korjaantuneen veren insuliinipitoisuuden ja muiden ketoosiin liittyvien tekijöiden, kuten vähentyneiden tulehdustekijöiden ja parantuneen energiametabolian kautta. Elimistön ketoainepitoisuus saattaa kuitenkin toimia potentiaalisena ennaltaehkäisevänä tekijänä ikääntyvillä henkilöillä, joilla on suurentunut riski sairastua Alzheimerin tautiin (Krikorian ym. 2012)

MCT-öljyn käyttöä Alzheimerin taudin hoitomuotona on tutkittu jonkin verran. Neurobiologisen näytön perusteella plasman ketoainepitoisuuden kasvattaminen MCT-öljyn avulla saattaa parantaa muistihäiriöisten ikääntyvien kognitiivisia kykyjä (Reger ym. 2004). Vuonna 2004 julkaistussa pilottitutkimuksessa kahdellekymmenelle Alzheimerin taudista tai lievästä kognitiivisesta heikentymisestä kärsivälle tutkittaville annettiin satunnaisessa järjestyksessä kaksi juomaa eri päivinä. Toinen sisälsi MCT-öljystä tehtyä emulsiota ja toinen oli lumejuoma, joka ei sisältänyt emulsiota. Kognitiivisia taitoja mittaava testi aloitettiin 90 minuuttia juoman nauttimisen jälkeen, jolloin havaittiin myös merkittävästi veren ketoainepitoisuuden kohoamista MCT-emulsiota saaneiden ryhmässä. Tutkittavilla, joilla havaittiin veren ketoainepitoisuuden nousu, todettiin myös parantunut suorituskyky kognitiivisia taitoja mitattaessa testissä. Tämä vaikutus havaittiin kuitenkin vain niillä, jotka eivät kantaneet Apolipoproteiini E (APOE) -alleelia, mikä viittaa siihen, että nämä tutkittavat pystyvät hyödyntämään paremmin ketoaineita kuin APOE -alleelin kantajat.

Henderson tutkimusryhmineen (2009) toteuttivat satunnaistetun kaksoissokkoutetun lumekontrolloidun tutkimuksen, jossa 152:lle lievistä tai kohtalaisesta Alzheimerin taudista kärsivälle tutkittaville, annettiin joko MCT- tai lumevalmistetta 90 päivän ajan. Muutoin tutkittavat noudattivat normaalia ruokavaliota ja jatkoivat Alzheimerlääkkeiden käyttöä. Ketogeenisen valmisteen, joka sai aikaan lievän ketoosin, havaittiin kohottavan nopeasti seerumin ketoainepitoisuutta ja johtavan merkittäviin eroihin kognitiota mittaavassa arviointiasteikossa lumevalmisteseen verrattuna. Vaikutukset olivat merkittävämpiä tutkittavilla, jotka eivät kantaneet APOE -geenin varianttia. Vaikutukset olivat kuitenkin lyhytaikaisia (Henderson ym. 2009). APOE -geenivariantti olisi perusteltua tutkia tulevaisuudessa. Vaikka sairautta ei pystyisikään parantamaan ruokavaliolla, ketoaineet saattavat kuitenkin parantaa mitokondrioiden tehokkuutta tai aktivoida hermostoa suojaavia mekanismeja, jotka saattavat hidastaa Alzheimerin tautia (Henderson ym. 2009).

Vuonna 2018 julkaistussa pilottitutkimuksessa ketogeenisen MCT-ruokavalion soveltuvuutta ja kognitiivisia vaikutuksia tutkittiin eri asteista Alzheimerin tautia sairastavilla 15 tutkittavalla 3 kk ajan. Tätä seurasi yhden kuukauden mittainen tasausjakso, jonka aikana arvioitiin tutkittavien Alzheimerin taudin kliinisten oireiden eteneminen CDR-arviointiasteikon avulla. Taudin kliinisissä oireissa paranemista tapahtui 4,1 pisteen verran, mutta pisteet palautuivat lähtötilanteeseen tasausjakson jälkeen. Suurin osa erityisesti vaikea-asteista Alzheimerin tautia sairastavista tutkittavista jättäytyi tutkimuksesta pois huoltajien kokeman suuren taakan vuoksi. Useimmat raportoiduista haittavaikutuksista liittyivät ketogeeniseen MCT-ruokavalioon. Myös tämän tutkimuksen perusteella voidaan sanoa, että ketogeenisestä MCT-ruokavaliosta voi olla hetkellisesti hyötyä lievässä Alzheimerin taudissa (Taylor 2018).

5. POHDINTA

Lasten vaikean epilepsian ruokavaliohoitoa on tutkittu runsaasti, mutta tehdyt tutkimukset ovat lähinnä prospektiivisiä havainnointitutkimuksia tai retrospektiivisiä tutkimuksia, jotka perustuvat jo ennalta kerättyyn aineistoon. Alzheimerin taudista tutkimuksia on hyvin rajoitetusti. Laadukkaita satunnaistettuja ja lumekontrolloituja tutkimuksia epilepsian ja Alzheimerin taudin ruokavalioidosta on tehty vähän. Ruokavaliotutkimukset ovat haastavia toteuttaa, sillä ruuankäytön mittaaminen on epätarkkaa, ravintoaineiden yhteisvaikutuksilta välttyminen on lähes mahdotonta ja esimerkiksi tiedonkeruusta saattaa aiheutua harhaa. Tutkittavien sitoutuminen on usein myös heikkoa varsinkin ruokavalion asettaessa tiukkoja

rajoitteita, maun ollessa epämiellyttävä ja aterioiden vaatiessa tarkkaa mittaamista, joka vaikuttaa tulosten luotettavuuteen. Sokkouttamisen tavoitteena on vähentää tutkimushenkilökunnan ja tutkittavien ennakkokäsitysten vaikutusta tutkimusten tuloksiin. Harvat tässä tutkielmassa esitetyt tutkimukset olivat kuitenkin sokkoutettuja, Kaikissa käsitellyissä satunnaistetuissa tutkimuksissa otoskoot olivat melko pieniä ja tutkimuksen kestot lyhyitä. Ruokavalio- ja kontrolliryhmät olivat samanlaisia ja kaltaistettuja tutkimuksen alkaessa, mutta usein ketogeenisen ruokavalion ryhmästä jättäytyttiin herkemmin pois, jos ruokavaliota ei koettu hyödylliseksi tai ruokavalion haittavaikutusten vuoksi. Useissa epilepsiatutkimuksissa tutkittavilta kerättiin ruokapäiväkirjat ennen tutkimuksen aloitusta ja osassa myös tutkimuksen aikana.

5.1 Ruokavaliohoidon tehokkuus

Jo hyvin lyhyellä aikavälillä on pystytty osoittamaan ketogeenisen ruokavalion tehokkuus ja klassisen ketogeenisen ruokavalion on uskottu olevan tehokkain hoitomuoto vaikean epilepsian hoidossa. Käsiteltyjen tutkimuksien valossa näyttäisi kuitenkin siltä, että lähes kaikki ketogeeniset ruokavaliot näyttävät saavuttavan samankaltaisia tuloksia tehokkuuden suhteen kohtaustyypistä ja epilepsian muodosta riippumatta. Klassisella ketogeenisellä ruokavaliohoidolla on saatu useassa tässä käsitellyssä tutkimuksessa merkittävä kohtausvähenemä kontrolliryhmään verrattuna (Taulukko 1). Vertailtaessa klassisen ketogeenisen ruokavalion tehoa MCT-ruokavalioon ja muunneltuun Atkinsin ruokavalioon, on niiden todettu saavuttavan yhtä hyviä tuloksia kuin klassisen ketogeenisen ruokavalion satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa (Neal ym. 2009, Kim ym. 2016). Tutkimuksessa käsitellyt tutkimukset tukevat näkemystä, että muunneltua Atkinsin ruokavaliota voidaan pitää yhtä tehokkaana ja hyvin siedettynä hoitomuotona vaikean pediatriksen epilepsian hoidossa kuin klassista ketogeenista ruokavaliota (Kossoff ja Dorward 2008). Tutkimukset olivat kuitenkin kestoltaan melko lyhyitä ja tutkittavien määrältä melko suppeita. Laadukasta tutkimusnäyttöä on vielä suhteellisen vähän, joten satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia erityisesti ruokavaliohoidon pitkäkestoisesta tehokkuudesta tarvitaan lisää.

Matalan glykeemisen indeksin ruokavaliota vaikean epilepsian hoitomuotona on tutkittu vähän, eikä laadukkaita satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia ole saatavilla. Tulokset tehokkuudesta ovat vastaavia enemmän rajoitteita sisältävien ruokavalioiden kanssa, mutta kummassakin käsitellyssä matalaa glykeemisen indeksin ruokavaliota koskevassa

tutkimuksessa lääkkeiden vaihtaminen kesken tutkimuksen sallittiin, jolloin ei voida sanoa johtuiko parempi kohtauskontrolli ruokavaliosta vai uusista lääkkeistä. Aiemmat ruokavalioidot eivät myöskään olleet poissulkuperusteita, jolloin aikaisemman ruokavalioidon vaikutus saattoi välittyä tutkimukseen. Nämä tekijät mahdollisesti vääristivät tutkimustuloksia.

Tutkimuksia ketogeenisen ruokavalion eduista henkilöillä, joilla kognitiiviset kyvyt ovat heikentyneet, on toistaiseksi vähän. Tutkielmassa käsitellyt tutkimukset antavat kuitenkin viitteitä siitä, että ketogeeninen ruokavalio ja sen aiheuttama ketoosi voi hetkellisesti parantaa kognitiivisia, ja erityisesti kielellisiä kykyjä henkilöillä, joilla on suurentunut riski sairastua Alzheimerin tautiin. Varsinkin Hendersonin ym. (2009) tutkimus oli laadukas ja tuotti, mielenkiintoisia tuloksia MCT-emulsion vaikutuksesta kognition paranemiseen Alzheimerin tautia sairastavilla henkilöillä. Toisaalta tutkimuksessa havaitut vaikutukset olivat lyhytaikaiset ja MCT-emulsiosta näytti olevan hyötyä vain henkilöille, jotka eivät olleet APOE4 -alleelin kantajia. Reger ym. (2004) päätyivät samankaltaisiin tuloksiin APOE- alleelin ilmenemisestä ja Taylor työryhmineen (2018) totesivat myös ketogeenisen ruokavalion aiheuttamien hyötyjen lyhytaikaisuuden.

5.2 Ruokavalioidon siedettävyys

Lähes kaikissa käsitellyissä epilepsiaa koskevissa tutkimuksissa esiintyi ketogeenista ruokavaliota noudattavilla tutkittavilla haittavaikutuksia ja ne näyttäytyivät melko yhdenmukaisina. Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuivat ruuansulatuskanavaan ja oli myös tavallista, että haittavaikutukset olivat syynä tutkimuksen keskeyttämiseen. Muita syitä keskeyttämiselle oli ruokavalion tehottomuus.

Tutkielmassa käsiteltyjen tutkimusten mukaan ihmiset kokevat klassisen ketogeenisen ruokavalion noudattamisen hankalaksi. Klassista ketogeenista ruokavaliota siedettiin heikoiten ja se aiheutti eniten sivuvaikutuksia kuten ruuansulatuselimistön häiriöitä, ummetusta, oksentelua ja uupuneisuutta (Neal ym. 2008, Neal ym. 2009, Lambrechts ym. 2017). Muzykewicz ym. (2009) mukaan ketogeeniseen ruokavalioon saattaa liittyä lisäksi psykososiaalisia rajoitteita, sillä sosiaaliset ruokailutilanteet saatetaan kokea epämiellyttäväksi ruokavalion poikkeavuuden vuoksi. Käsitellyissä tutkimuksissa myös MCT-ruokavalion raportoitiin aiheuttavan haittavaikutuksia, mutta ne eivät olleet yhtä vakavia kuin ketogeenisessä ruokavaliossa. Muunnellulla Atkinsin ruokavaliolla siedettävyys oli parhain ja

se aiheutti vähiten myös vakavia sivuvaikutuksia. Vaikka lyhytaikaiset tutkimukset osoittavat ketogeenisen ruokavalion tehokkuuden, olisi siedettävyyden ja haittavaikutusten pitkäaikaisvaikutuksia tutkittava lisää tulevaisuudessa.

Alzheimerin tautia sairastavilla useimmat haittavaikutukset johtuivat ketogeenisen ruokavalion aiheuttamista ruuansulatuselimistöön kohdistuvista häiriöistä (Henderson 2009, Taylor 2018). Tutkimukset poikkesivat toisistaan toteutettavuuden ja siedettävyyden suhteen tutkittavilla, joilla kognitiiviset kyvyt olivat heikentyneet. Krikorian ym. (2012) tutkimuksessa tutkittavat pystyivät ylläpitämään ketogeenista ruokavaliota verrattuna vuonna 2018 julkaistuun pilottitutkimukseen, jossa suurin osa tutkittavista jättäytyi pois. Tutkimuksen kesto, tutkittavien kognitiivisten kykyjen taso ja tutkimuksissa käytetyt ruokavaliot poikkesivat myös toisistaan, mikä saattoi vaikuttaa ruokavalioiden siedettävyyteen. Krikorianin ym. (2012) tutkimus kesti 6 viikkoa ja tutkittavat kärsivät lievästä kognitiivisista häiriöistä, kun taas Taylor ym. (2018) tutkimus kesti 3 kuukautta ja tutkittavina oli henkilöitä, jotka sairastivat eri asteisia Alzheimerin taudin muotoja. Krikorianin ym. (2012) tutkimuksessa vain hiilihydraatin määrä oli rajoitettu verrattuna Taylorin ym. (2018) tutkimukseen, jossa noudatettiin perinteistä runsasrasvaista ketogeenista ruokavaliota.

Käsiteltyjen tutkimusten perusteella ketogeenisen ruokavalion noudattamisesta näyttäisi tulevan yhä haasteellisempaa, mitä pidemmälle Alzheimerin tauti etenee. Muulla ruokavaliolla ja ruokavaliointervention kestolla näyttäisi myös olevan merkitystä ruokavalion noudattamisen kannalta. Krikorianin ym. (2012) tutkimus viittaa siihen, että pelkkien hiilihydraattien rajoittaminen voi olla yhtä tehokas hoitomuoto kuin ketogeeninen ruokavalio henkilöillä, joilla kognitiiviset kyvyt ovat heikentyneet. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia kuitenkin tarvitaan, jotta voidaan osoittaa selkeitä syy-seuraussuhteita. Toisaalta myös MCT-emulsion lisääminen tavanomaiseen ruokavalioon tuotti positiivisia muutoksia kognitiivisissa kyvyissä ja sitä myös siedettiin hyvin (Henderson ym. 2009).

Kognitiivisten kykyjen heikentyminen voi itsenäisesti vaikuttaa ruokavalion noudattamiseen. Perinteistä ketogeenista ruokavaliohoitoa saattaa olla haasteellista toteuttaa arjessa, sillä kognitiivisten kykyjen heikentymiseen saattaa liittyä riski, että syödyt ruuat ovat väärä, ruokia syödään väärä määrä tai ruokaileminen unohdetaan kokonaan. Ruokavalion noudattaminen vaatiikin mahdolliselta hoitohenkilökunnalta paljon resursseja. Tämän vuoksi pelkkien hiilihydraattien rajoittaminen tai MCT- emulsion lisääminen tavanomaiseen ruokavalioon voisi olla helpommin toteutettavissa, kuin ruokavalion muuttaminen kokonaan ketogeeniseksi.

5.3 Ruokavaliohoidon turvallisuus

Ketogeenisen ruokavalion noudattamisesta saattaa aiheutua joitakin vakavia haittavaikutuksia. Suurimpana ruokavaliota koskeva huolenaiheena voidaan pitää sen vaikutusta lapsen kasvuun tai sitä, että painoa ei kerry normaaliin tapaan ruokavaliohoidoin jatkuessa pitkään. Ketogeeninen ruokavalio saattaa myös jossain määrin nostaa kolesterolia, aiheuttaa ummetusta, refluksitautia, munuaiskiviä tai asidoosia (Cervenka ym. 2016). Käsittelemäni tutkimukset olivat kestoaltaan melko lyhyitä ja niiden todettiin olevan suhteellisen turvallisia lyhyellä aikavälillä. Kuitenkin jo kuuden kuukauden kohdalla tavattiin haittavaikutuksia, joista yleisimmät olivat ruoansulatuselimistöön liittyviä. Ruoansulatuskanavan häiriöiden lisäksi ketogeeninen ruokavalio aiheutti muun muassa veren suurempaa virtsahappopitoisuutta, rasva-arvojen häiriöitä, infektioita ja asidoosia ja oireet olivat voimakkaampia klassista ketogeenista kuin muunneltua Atkinsin ruokavaliota noudattavilla vertailtaessa ruokavaliota (Kim ym. 2016).

Huoli on aiheellinen ketogeenisen ruokavalion haittavaikutuksista varsinkin, jos ruokavaliota noudatetaan pitkiä aikoja. Muunneltu Atkinsin ruokavalio voisi toimia paremmin terveydenhuollossa ainakin yli 2 -vuotiailla lapsilla, sillä kassisella ketogeenisellä ruokavaliolla on todettu olevan parempi hoitovaste 1–2 -vuotiaisiin (Taulukko 1). Lisää laadukkaita tutkimuksia kuitenkin tarvitaan erityisesti ketogeenisen ruokavalion pitkäaikaisvaikutuksista terveyteen. Haittavaikutuksia olisi tärkeä seurata tarkoin menetelmin ja yrittää ennaltaehkäistä niitä ruokavalion hienosäädön ja esimerkiksi lisäravinteiden avulla.

Käsittelemäni Alzheimerin tautia koskevat tutkimukset olivat otoskooltaan pieniä ja kestoaltaan lyhyitä, eikä vakavia turvallisuusriskejä havaittu. Toisaalta ketogeenisen ruokavalion pitkäaikaisella noudattamisella saattaa olla haitallisia vaikutuksia esimerkiksi sydänterveydelle. Alzheimerin taudin ja sydän- ja verisuonitautien riski lisääntyy iän myötä. Klassinen ketogeeninen ruokavalio sisältää runsaasti rasvaa ja suurin osa siitä on eläinperäistä, jonka tiedetään olevan haitallista sydän- ja verisuonisairauksien sekä muistitoimintojen kannalta. Pehmeiden kasvirasvojen on vuorostaan todettu olevan hyödyllisiä sydän- ja verisuonisairauksien sekä muistitoimintojen kannalta. Rasvan laatuun tulisi kiinnittää tulevaisuuden tutkimuksissa huomiota ja on myös syytä miettiä eettisiä näkökohtia siitä, onko ketogeeninen ruokavalio kokonaisuudessaan enemmän haitaksi vai hyödyksi. Kaiken kaikkiaan olisi mielenkiintoista selvittää pystyykö ketogeenista ruokavaliota toteuttamaan niin, että ruokavalion rasva koostuisi kovan rasvan sijaan pehmeistä rasvoista. Tällöin ruokavalio olisi

muun terveyden kannalta turvallisempi ja aiheuttaisi mahdollisesti pitkällä aikavälillä vähemmän terveystriskejä.

5.4 Ruokavaliohoidon mekanismeja

Paaston ja ketogeenisen ruokavalion taustalla olevat tarkat vaikutusmekanismit ovat edelleenkin epäselvät, mutta tiedetään, että ruokavaliolla on merkittäviä vaikutuksia veren insuliini- ja glukoositasoihin (Muzykewicz ym. 2009). Ruokavaliohoidolla on todennäköisesti useampia toimintamekanismeja, joista toiset mekanismit ovat epilepsian hoidon, ja toiset Alzheimerin taudin kannalta keskeisempiä. Paaston ja ketogeenisen ruokavalion elimistöön aiheuttamista muutoksista ilmeisimpiä ovat seerumin ketoainepitoisuuden kohoaminen ja aivojen metaboliassa glukoosin korvautuminen ketoaineilla.

On pitkään uskottu, että ketoosi on ensisijainen antiepileptisen vaikutuksen välittäjä epilepsiassa, mutta tutkielmassa käsitellyissä tutkimuksissa korrelaatiota seerumin ketoainepitoisuuden ja kouristuskohtausten määrän välillä ei ole kuitenkaan pystytty osoittamaan johdonmukaisesti klassista ketogeenisellä ruokavaliolla, MCT-ruokavaliolla eikä muunnellulla Atkinsin ruokavaliolla (Kossoff 2006, Kossoff 2007, Neal 2009). Tämä viittaa siihen, että ketoosi ei yksinään välitä antiepileptistä vaikutusta. Vuorostaan tutkielmassa käsiteltyjen Alzheimerin tautia koskevien tutkimusten perusteella ketoosi näytti olevan merkittävämmässä asemassa kognitiivisten kykyjen parantumisen kannalta, vaikka madaltunutta veren insuliinipitoisuutta pidetään myös merkittävänä tekijänä Alzheimerin taudissa. Tosin Alzheimerin tautia koskevat tutkimukset olivat kestoaltaan todella lyhyitä, jolloin insuliinin ja ketoosin vaikutus kognitiivisiin kykyihin pitkällä aikavälillä jää epäselväksi.

Uudeksi tutkimuksen kohteeksi on viime vuosina noussut suoliston mikrobiflooran vaikutus aivojen toimintaan, jota ei tässä esitellyissä tutkimuksissa huomioitu. Runsaskuituinen ruokavalio tukee suoliston terveyttä. Kuidut lisäävät mikrobiflooran monimuotoisuutta toimimalla prebiootteina, eli ravintona suolistomikrobeille. Kuidulla on myös lukuisia tärkeitä tehtäviä elimistön ruuansulatuskanavassa (Aro ym. 2012b).

Ketogeenisessä ruokavaliossa kuidun määrä saattaa kuitenkin jäädä hyvin vähäiseksi tiukan hiilihydraattirajoituksen vuoksi, jolloin ruokavalion muutos ja kuitujen vähäisyys muokkaavat suoliston mikrobiflooraa. Suoliston mikrobiston muutoksella saattaa olla merkittävä rooli

epileptisten kohtausten vähenemisessä ja Alzheimerin taudissa kognitiivisten kykyjen kannalta. Olson ym. (2018) osoittavat tutkimuksessaan, että ketogeeninen ruokavalio muuttaa suolen mikrobiflooraa ja muuttunut mikrobifloora välittää aivojen antiepileptisiä vaikutuksia hiirimalleilla. Ketogeenisen ruokavalion todettiin muuttavan mikrobivälitteisesti myös GABA- ja glutamaattimääriä hippokampuksessa (Olson ym. 2018), joiden tiedetään olevan muuttuneen myös Alzheimerin taudissa (Ohje potilaalle ja läheisille: Alzheimerin tauti: Käypä -hoitosuositus: 2016). Olisi perusteltua tutkia ketogeenisen ruokavalion vaikutusmekanismeja muuttuneen suolistomikrobiston näkökulmasta myös epilepsiaa ja Alzheimerin tautia sairastavilla ihmisillä.

5.5 Ruokavalion yhteiskunnallinen merkitys

Lapsilla vaikean epilepsian hoidossa voidaan harkita klassista ketogeenista tai muunneltua Atkinsin ruokavaliota Suomessa käypähoito -suosituksen mukaan jos epilepsialäkkeillä ei synny riittävästi lääkevastetta, haittavaikutuksia esiintyy runsaasti tai jos kirurginen hoito tai vagushermostimulaattorin asentaminen on mahdotonta toteuttaa. (Epilepsiat ja kuume-kouristukset (lapset): Käypä -hoito suositus: 2013). Käypä hoito -suosituksen mukaan ruokavaliohoito on siis viimeinen vaihtoehto lasten vaikean epilepsian hoidossa. Toisaalta suositus on vuodelta 2013, joten ruokavalion nykyinen merkitys kliinisessä käytössä on epäselvä. Varsinkin klassinen ketogeeninen ruokavalio saattaa aiheuttaa epämiellyttäviä sivuvaikutuksia ja pitkäaikaisista terveysvaikutuksista ei ole vielä riittävästi tietoa. Ketogeenisen ruokavalion hyödyntämistä tulee harkita tarkoin myös muiden sairauksien esiintyessä.

Käsittelimieni satunnaistettujen ja kontrolloitujen tutkimusten valossa ketogeenisesta ruokavaliohoidosta näyttäisi kuitenkin olevan merkittävää hyötyä lasten vaikean epilepsian hoidossa ja sen avulla voidaan saavuttaa parhaimmassa tapauksessa yhtä hyviä tuloksia kuin muilla hoitomuodoilla. Lisäksi ruokavalio on luonnonmukaisempi ja vähemmän invasiivinen vaihtoehto leikkaukseen verrattuna. On kuitenkin syytä selvittää miksi toiset tutkittavat hyötyvät ruokavaliosta enemmän, minkälaisia pitkäaikaisvaikutuksia ruokavaliohoidolla on ja kuinka niitä voitaisiin ehkäistä. Selvitystyön avulla ruokavaliohoito voisi nostaa arvostustaan ja vaikeasta epilepsiasta kärsiville potilaille olisi helpompi tarjota ihanteellista hoitoa.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Käsitteliemiä satunnaistettujen ja kontrolloitujen tutkimusten perusteella ketogeeninen ruokavaliohoito näyttäisi olevan tehokas erityisesti lapsuusajan vaikean epilepsian hoidossa. Lisäksi ketogeenisen ruokavalion käyttö saattaa ennaltaehkäistä hermoston rappeumaa ja hetkellisesti parantaa kognitiivisia kykyjä henkilöillä, joilla on kohonnut riski sairastua Alzheimerin tautiin. Ketogeenisen ruokavalion noudattaminen on kuitenkin haastavaa ja jopa sosiaalisesti rajoittavaa. Sen toteuttaminen vaatii vanhemmilta ja hoitajilta paljon aikaa ja resursseja. Lisäksi sen noudattaminen vaatii tiivistä yhteistyötä ruokavalioon paneutuneiden ravitsemusterapeuttien ja lääkäreiden kanssa, jolloin on syytä arvioida ruokavaliohoidon todennäköisiä hyötyjä sen mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden ja ovatko hyödyt hoidosta aiheutuvien kustannusten arvoisia. Toisaalta ketogeenista ruokavaliohoitoa voidaan pitää lääke- ja leikkaushoitoa luonnonmukaisempana vaihtoehtona, mikä saattaa nostaa ruokavaliohoidon arvostusta nyky-yhteiskunnassa. Lisää laadukkaita tutkimuksia tarvitaan, sillä ruokavalion pitkäaikaisvaikutuksia terveyteen ei tunneta riittävän tarkasti.

LÄHTEET

Cervenka MC, Doerrer S, Henry BJ, Kossoff EH, Turner Z. Overview of diet therapy. Kirjassa: Cervenka MC, Doerrer S, Henry BJ, Kossoff EH, Turner Z. The Ketogenic and Modified Atkins Diets: Treatments for Epilepsy and Other Disorders. New York, NY: Demos Health 2016, s. 3-38.

Ekblad L. Insulin resistance, cognition, and brain amyloid accumulation. An Epidemiological and a Positron Emission Tomography Study. Väitöskirja. Turun yliopisto 2018.

Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 29.08.2018). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Epilepsiat ja kuumeouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenneurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2013 (viitattu 03.09.2018). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Gasior M, Rogawski MA, Hartman AL. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. Behav Pharmacol 2006;17:431-439.

Kessler SK, Neal EG, Camfield CS, Kossoff EH. Dietary therapies for epilepsy: future research. Epilepsy Behav 2011;22:17-22.

Kim JA, Yoon J, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, Kang H. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. Epilepsia 2016;57:51-58.

Kim SH, Kang H, Lee EJ, Lee JS, Kim HD. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. Brain Dev 2017;39:687-692.

Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. Epilepsia 2008;49 Suppl 8:37-41.

Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EPG. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. Epilepsy Behav 2007;10:432-436.

Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. Neurology 2003;61:1789-1791.

Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. Epilepsia 2006;47:421-424.

Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. J Child Neurol 2009;24:979-988.

Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, Couch SC, Benoit SC, Clegg DJ. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. Neurobiol Aging 2012;33:27.

Lambrechts DAJE, De Kinderen RJA, Vles JSH, De Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017;135:231-239.

Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 03.09.2018). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Mutanen M, Voutilainen E. Paasto. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M. Ravitsemustiede. Helsinki: Duodecim 2012a, s. 82-83.

Mutanen M, Voutilainen E. Hiilihydraatit ja ravintokuitu. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M. Ravitsemustiede. Helsinki: Duodecim 2012b, s. 42-49.

Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1118-1126.

Neal EG, Cross JH. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:113-119.

Neal E. Introduction to the ketogenic diet and other dietary treatments. Kirjassa: Neal E. Dietary treatment of epilepsy : Practical implementation of ketogenic therapy. Chichester England: Wiley-Blackwell 2012, s. 3-11.

Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-506.

Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-1117.

Niskanen L. Hiilihydraatit, kuitu ja glykemiaindeksi. Kustannus Oy Duodecim 2014.

Ohje potilaalle ja läheisille: Alzheimerin tauti: Käypä -hoitosuositus. Muistisairauksien Käypä hoito -työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (Viitattu 03.09.2018). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=nix01595>

Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65:1810-1812.

Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS, Hyde K, Chapman D, Craft S. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging* 2004;25:311-314.

Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2013;54:481-486.

Smith M, Politzer N, Macgarvie D, McAndrews M, Del Campo M. Efficacy and tolerability of the modified Atkins diet in adults with pharmaco-resistant epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2011;52:775-780.

Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, Burns JM, Swerdlow RH. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4:28-36.

Åberg L. Epilepsia lapsella. *Lääkärikirja Duodecim*. 2017. (Viitattu 3.9.2018). Saatavilla internetissä: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00121