

## **Analiza stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 21 u pacjentów z chorobą mitochondrialną leczonych dietą ketogenną**

### **Streszczenie**

#### **Wstęp**

Choroby mitochondrialne (CM) są heterogenną grupą schorzeń, zaliczanych do wrodzonych wad metabolizmu, które wynikają z nieprawidłowej funkcji mitochondriów. Zazwyczaj mają one manifestację wielonarządową, a ich przebieg jest postępujący. W diagnostyce CM wykorzystuje się wiele biomarkerów, wśród których wymienia się m.in.: czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21), kwas mlekowy (LA), kwas pirogronowy (PA) czy alaninę (Ala) w surowicy. W chwili obecnej brak jest przyczynowego leczenia CM, a chorzy często wymagają wielospecjalistycznej opieki. Coraz więcej pojawia się w literaturze informacji o stosowaniu diety ketogennej (DK) w leczeniu pacjentów z chorobami mitochondrialnymi, ale jej skuteczność nie została jednoznacznie udowodniona.

#### **Cel**

Celem pracy była ocena przydatności FGF21 do monitorowania skuteczności diety ketogennej u pacjentów z chorobą mitochondrialną oraz analiza wybranych parametrów biochemicznych i klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia DK pacjentów z chorobą mitochondrialną.

#### **Materiał i metody**

Do badania zakwalifikowano łącznie 42 pacjentów pediatrycznych, którzy byli hospitalizowani w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-CZD w Warszawie. Osoby biorące udział w badaniu byli przydzielani do 4 grup: 1) pacjenci z chorobą mitochondrialną, u których włączono leczenie DK (grupa 1, n=11), 2) pacjenci z chorobą mitochondrialną pozostający na zwykłej diecie (grupa 2, n=10), 3) pacjenci bez choroby mitochondrialnej, u których włączono leczenie DK z innych wskazań (grupa 3, n = 10), 4) pacjenci bez choroby mitochondrialnej pozostający na zwykłej diecie (grupa 4, n = 11). Na wizycie V0 (przy rekrutacji) oraz po 12 miesiącach (wizyta V12) oznaczano stężenie: FGF21, LA, PA, Ala, , kinazy keratynowej (CK), dodatkowo osoby z chorobą mitochondrialną były oceniane za pomocą Międzynarodowej Pediatrycznej Skali Zaawansowania Choroby Mitochondrialnej (IPMDS).

## Wyniki

U pacjentów leczonych DK (gr. 1 i gr. 3) obserwowano zmniejszenie napadów padaczkowych oraz występujących ruchów mimowolnych, a u chorych z CM (gr. 1) istotnie częściej stwierdzono poprawę napięcia mięśniowego oraz możliwe było u dwóch pacjentów z tej grupy odstawienie leków przeciwpadaczkowych. Działania niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach i były to najczęściej: kwasica metaboliczna, hiperurykemia oraz obniżenie stężenia wolnej karnityny. Brak efektu DK obserwowano u jednego pacjenta z CM i u dwóch z gr. 3. U trzech pacjentów DK przerwano z powodu występowania działań niepożądanych.

U 9/11 pacjentów z CM leczonych DK stwierdzono poprawę kliniczną, zaś u kolejnych dwóch chorych z tej grupy stan nie zmieniła się w czasie obserwacji. Natomiast wśród chorych z CM pozostających na zwykłej diecie, objętych standardowym leczeniem (n=10), u siedmiu stan kliniczny pogorszył się, u dwóch uzyskano poprawę, a u jednego w czasie obserwacji nie odnotowano zmian.

Czułość i specyficzność FGF21 w diagnostyce CM była porównywalna z LA, PA, Ala w surowicy. Mediana stężenia FGF21 wśród pacjentów z CM wynosiła 412,6 (41 – 4466,9) pg/ml vs 52,9 (6,1 – 294,4) pg/ml bez CM. Najwyższe stężenie FGF21 było obserwowane w grupie chorych u których CM wynikała z uszkodzenia mtDNA (mediana: 1895,9 pg/ml), a u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu wartości te był poniżej punktu odcięcia dla CM (mediana 109,1 pg/ml). Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy stopniem zaawansowania CM (mierzonej w skali IPMDS) a badanymi parametrami laboratoryjnymi. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zmianie stężenia biomarkerów w czasie trwania badania wśród pacjentów leczonych i nieleczonych DK.

## Wnioski

Dieta ketogenna jest bezpieczna i może być rozważana jako opcja terapeutyczna wśród chorych z chorobą mitochondrialną. FGF21 jest czułym markerem CM, ale nie koreluje ze stopniem zaawansowania CM.

## Słowa kluczowe

choroby mitochondrialne, FGF21, dieta ketogenna, leczenie, IPMDS, kwas mlekowy, kwas pirogronowy, alanina, nDNA, mtDNA