




СПЕЦІАЛЬНІ ДОПОВІДІ**Синдром дефіциту транспортера глюкози 1-го типу (Glut1DS):
досвід досліджень у 2020 році та рекомендації міжнародної
дослідницької групи Glut1DS**

**Joerg Klepper¹  | Cigdem Akman² | Marisa Armeno³  | Stéphane Auvin⁴  | Mackenzie Cervenka⁵
| Helen J. Cross⁶ | Valentina De Giorgis⁷ | Adela Della Marina⁸ | Kristin Engelstad² | Nicole Heussinger⁹
| Eric H. Kossoff¹⁰ | Wilhelmina G. Leen¹¹ | Baerbel Leiendecker⁸ | Umrao R. Monani¹² | Hirokazu
Oguni¹³ | Elizabeth Neal¹⁴ | Juan M. Pascual¹⁵ | Toni S. Pearson¹⁶ | Roser Pons¹⁷ | Ingrid E. Scheffer¹⁸ |
Pierangelo Veggiotti¹⁹ | Michél Willemsen²⁰ | Sameer M. Zuberi²¹ | Darryl C. De Vivo²**

¹ Дитяча лікарня Ашаффенбург-Альценау, Ашаффенбург, Німеччина

² Кафедра неврології та педіатрії, Коледж лікарів і хірургів Вагелоса при Колумбійському університеті, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

³ Відділення харчування, Педіатрична лікарня імені JP Garrahan, Буенос-Айрес, Аргентина

⁴ Відділення дитячої неврології, Університетський лікарняний центр, Лікарня Робера Дебре, Громадська допомога – Лікарні Парижа, Париж, Франція

⁵ Кафедра неврології, комплексний епілептичний центр, Медичний факультет Університету Джона Гопкінса, Балтимор, штат Меріленд, США

⁶ Центр біомедичних досліджень лікарні Університетського коледжу Лондона, Інститут дитячого здоров'я Грейт Ормонд Стріт, Лондон, Велика Британія

⁷ Відділення дитячої неврології та психіатрії, Фонд IRCCS Мондіно, Павія, Італія

⁸ Відділення дитячої неврології, неврології розвитку та соціальної педіатрії, центр нервово-м'язових розладів у дітей, Університетська лікарня Ессена, Університет Дуйсбурга-Ессена, Ессен, Німеччина

⁹ Кафедра дитячої неврології, медичний приватний університет Парацельса, Нюрнберг, Німеччина

¹⁰ Відділення неврології та педіатрії, Університет Джона Гопкінса, Балтимор, США

¹¹ Відділення неврології, лікарня Canisius Wilhemina, Неймеген, Нідерланди

¹² Центр біології та захворювань моторних нейронів, кафедри неврології та патології та клітинної біології, Медичний центр Ірвінга Колумбійського університету, Нью-Йорк, США

¹³ Кафедра педіатрії, Токійський жіночий медичний університет, Токіо, Японія

¹⁴ Благодійна організація та клініка «Друзі Метью», Лінгфілд, Велика Британія

¹⁵ Відділення неврології та нейротерапії, фізіології та педіатрії, Центр Юджина МакДермотта з питань росту та розвитку людини, Південно-західний медичний центр Техаського університету, Даллас, штат Техас, США

¹⁶ Центр головного болю та лікування болю Маунт-Синай, Нью-Йорк, США

¹⁷ Перше відділення педіатрії, лікарня Агіа Софія, Афінський університет, Афіни, Греція

¹⁸ Інститути Флорі та Мердока, Остінська медична та Королівська дитяча лікарня, Мельбурнський університет, Мельбурн, штат Вікторія, Австралія

¹⁹ Клініка дитячої неврології ім. В. Буцці, Міланський університет дитячої нейропсихіатрії, Мілан, Італія

²⁰ Відділення дитячої неврології, Медичний центр Університету Радбоуд, Дитяча лікарня «Амалія», Неймеген, Нідерланди

²¹ Королівська дитяча лікарня та Коледж медичних, ветеринарних і біологічних наук, Університет Глазго, Глазго, Велика Британія

[Виправлення додано 24 вересня 2020 року, після першої онлайн публікації: Додано заяву про фінансування Projekt DEAL].

Ця стаття з відкритим доступом на умовах ліцензії «Creative Commons Attribution License», яка дозволяє використання, розповсюдження та відтворення на будь-якому носії за умови належного посилання на оригінальну роботу.

© 2020 Автори. Журнал з відкритим доступом «Epilepsia Open» видається компанією «Wiley Periodicals LLC» від імені Міжнародної ліги боротьби з епілепсією.

Автор, відповідальний за листування
Joerg Klepper, Дитяча лікарня
Ашаффенбург-Альценау, Ам Хазенкопф
1, D-63739 Ашаффенбург, Німеччина.
Електронна пошта:
Joerg.klepper@klinikum-ab-alz.de

Інформація щодо фінансування
NIH, номер гранту/нагороди: NS077015
та NS094257

Анотація

Синдром дефіциту транспортера глюкози 1-го типу (Glut1DS) – це клінічний синдром енергетичної недостатності мозку, спричинений порушенням транспорту глюкози через клітинні мембрани тканин мозку. Дифузія глюкози через бар'єри тканин забезпечується сімейством білків, зокрема транспортером глюкози типу 1 (Glut1). Кетогенна дієтотерапія (КДТ) була ефективною у лікуванні пацієнтів, яка забезпечує складовим джерелом енергії, а саме кетоновими тілами, у ланцюзі енергетичного метаболізму мозку. Почастішання випадків Glut1DS від моменту її першого опису в 1991 році вимагає прийняття міжнародного консенсусу щодо діагностики та лікування. Міжнародні експерти (n = 23) розробили консенсусну заяву, використовуючи власний колективний професійний досвід, результати стандартизованого анкетування, серії обговорень широкого кола питань, пов'язаних із Glut1DS. Основними клінічними ознаками, що сигналізують про початок Glut1DS, є порушення руху очей та голови, напади, затримка неврологічного розвитку, уповільнення росту голови та рухові розлади. Діагноз визначається за наявності цих клінічних ознак, гіпоглікорагії, підтвердженої результатами при люмбальній пункції та генетичного аналізу, який демонструє наявність патогенного варіанту *SLC2A1*. КДТ є стандартизованим вибором для Glut1DS-спеціальних рекомендацій щодо нагляду, тривалості спостереження, догляду. Поточні дослідження ідентифікували майбутнє втручання для відновлення вмісту та функції білку Glut1. Клінічні прояви залежали від віку пацієнта, генетичної особливості та документованих терапевтичних інтервенцій. Для усіх клінічних фенотипів було корисним краще розуміння природи перебігу Glut1DS впродовж життєвого циклу та удосконалених рекомендацій, які сприяють ранній діагностиці та своєчасному лікуванню. Часто наявні епади на початку лікують протипадковими препаратами, перш ніж встановлено причину епілепсії та розпочато відповідну КДТ. Початкове медикаментозне лікування не допомагає усунути метаболічні порушення, що лежать в основі розладу раннього розвитку мозку, сприяючи тривалому тягарю хвороби. Порушення розвитку мікросудин головного мозку є одним з таких ускладнень при відтермінуванні лікування Glut1DS у постнатальному періоді. Ця міжнародна консенсусна настанова має сприяти вчасній діагностиці та визначати найкращі стандарти лікування Glut1DS впродовж усього життя.

КЛЮЧОВІ СЛОВА

діти, консенсус, дієта, епілепсія, транспорт глюкози, Glut1, синдром дефіциту Glut1, Glut1D, Glut1DS, настанова, кетогенний

1 | ВСТУП

Глюкоза є основним метаболічним «паливом» для мозку. Транспорт глюкози через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і плазматичну мембрану астроцитів забезпечується виключно транспортером глюкози типу 1 (Glut1). Експресія Glut1 переважно у ендотеліальних клітинах, що утворюють ГЕБ, і в астроцитах, тоді як Glut3 переважно представлений у нейронах. Отже, генетичний дефект Glut1 порушує транспорт глюкози через ГЕБ і астроцити, що призводить до церебральної «енергетичної кризи», яку називають

синдромом дефіциту транспортера глюкози 1-го типу (Glut1DS) (детальний огляд див. у статті¹). Пацієнти зазвичай мають ранній початок епілепсії у немовлят, уповільнення росту голови, порушення неврологічного стану та розвитку, а також комплексні рухові розлади. Симптоми проявляються як вікові-специфічні патерни. Пароксизмальні рухи очей-голови та напади є ранніми і початковими проявами у немовлят. Порушення розвитку стає все більш очевидним і супроводжується атаксією, пароксизмальною дистонією при фізичному навантаженні, подальші аномалії рухів, які розвиваються з часом, часто

стають основними симптомами Glut1DS у підлітків і дорослих пацієнтів. Принциповим діагностичним підходом є люмбальна пункція, які демонструє у лікворі низький рівень глюкози та низьку, або нижче норми, концентрацію лактату при показниках норми концентрацій глюкози та лактату у крові. Більшість пацієнтів мають аутосомно-домінантні гетерозиготні мутації *de novo* в *SLC2A1*, що є причиною Glut1DS. Кетогенна дієтотерапія (КДТ) забезпечує додаткове метаболічне джерело енергії для мозку та зазвичай ефективно контролює напади. На жаль, позитивний вплив на затримку розвитку та аномалії рухів виявляється менш вражаючим.

Основні моменти

- Ранній діагностування Glut1DS підтверджується характерними клінічними ознаками, низьким рівнем глюкози в лікворі та патогенними варіантами *SLC2A1*.
- Клінічні особливості та реакція на лікування змінюються з віком пацієнта. Найкращі результати корелюють з раннім початком лікування.
- Адаптована до віку кетогенна дієта лишається стандартом у лікуванні.
- Поблемами спостереження є безперервність догляду впродовж переходу у доросле життя, пароксизмальні дискінезії, непереносимість кетогенної дієти та можливі віддалені ускладнення.
- У майбутньому терапія фокусуватиметься на відновленні функцій малих молекул білка Glut1, додатковому поліпщенні метаболізму та стратегія перенесення *SLC2A1*.

З моменту першого опису Glut1DS у 1991 році² кількість хворих постійно зростала, чому сприяла поява молекулярної діагностики. Нещодавно опубліковане проспективне шотландське популяційне дослідження показало, що частота народження дітей з епілепсією протягом перших трьох років становить 1:24 000.³ Відповідно до нещодавніх прогнозів частоти 1,65–2,22 на 100 000 народжень,⁴ це, ймовірно, мінімальна поширеність, оскільки випадки епілепсії або рухових розладів можуть проявлятися пізніше. У ретроспективних дослідженнях поширеність Glut1DS була оцінена як 1:83 000 у Данії⁵ та 1:90 000 в Австралії⁶ відповідно. За оцінками, поширеність Glut1DS на певний момент часу у Норвегії становить 2,6 на мільйон мешканців.⁷ Уражаються всі вікові групи – від немовлят до дорослих – із характерними для них віковими симптомами.

З'являються нові діагностичні інструменти та дослідницькі стратегії.

Нещодавно було оновлено міжнародний консенсус щодо оптимального клінічного ведення дітей, які отримують дієтотерапію при епілепсії, який слугує чудовим загальним керівництвом КДТ.⁸ Деякі питання, що стосуються Glut1DS, були розглянуті в цій публікації. Однак стало зрозуміло, що потрібен міжнародний експертний консенсус, який би зосередився саме на Glut1DS. Ця стаття висвітлює сучасні знання про Glut1DS і надає першу міжнародну консенсусну заяву щодо поточного стандарту лікування цього стану.

2 | МЕТОДИ

Для створення консенсусної настанови провідні автори проекту, JK, EK та DCD, визначили інших міжнародних експертів щодо Glut1DS, які вперше опублікували з цього питання, або головні автори рецензованих журналів, або мають великий досвід роботи дієтологами (EN, BL) у веденні пацієнтів із Glut1DS. Від кожного медичного закладу було залучено не більше двох авторів, в результаті чого у дослідженні взяли участь 21 лікар і два дієтологи з 10 країн (Європа: дванадцять, США: вісім, Аргентина: один, Австралія: один і Японія: один). Кожному учаснику було запропоновано підготувати короткий огляд поточного стану знань з теми Glut1DS. Потім цей експертний висновок був розісланий всім авторам для коментарів і доопрацювання, проведено опитування щодо спірних питань, а також особисті зустрічі для досягнення консенсусу під час 2-ої Європейської конференції Glut1DS в Іст-Грінстеді, Велика Британія (22 червня 2018 року) і 8-ої піврічної установчої конференції Фонду Glut1 дефіциту (11 липня 2019 року і 12 липня 2019 року) у Вашингтоні, округ Колумбія, США. Авторам було доручено посилатися на рецензовані публікації, якщо такі є. При відсутності опублікованої літератури учасникам було запропоновано базувати рекомендації на власному професійному досвіді або колективному досвіді роботи медичного центру. Розділи були зібрані, включені в повний документ, а потім надіслані електронною поштою всій групі для подальшого перегляду. Для проведення опитувань 10 запитань із 50 підзаголовками (див. Дані S1) надіслано електронною поштою 13 експертам (по одному автору на центр). Результати дослідження були обговорені на 2-й європейській зустрічі щодо Glut1DS. Залучалися додаткові міжнародні експерти з конкретних тем, пов'язаних із Glut1DS, в результаті чого загалом було долучено 23 експерти. Результати опитування були включені в рукопис, надаючи відсоткове співвідношення відповідей за окремими темами. Цей процес дозволив обмінюватися досвідом у суперечливості рекомендації та важкого досягнення консенсусу. Усі учасники розглянули

та схвалили остаточний варіант тексту перед оприлюдненням.

3 | СУЧАСНИЙ РІВЕНЬ ЗНАТЬ ПРО GLUT1DS ТА КОНСЕНСУСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

3.1 | Клінічні ознаки при Glut1DS

Епілепсія: фармако-резистентні напади часто є першою ознакою Glut1DS. При цьому можуть спостерігатися будь-які типи нападів.⁹ Генералізовані напади спостерігаються частіше, ніж фокальні.^{10,11} Ранній початок абсансної епілепсії (початок у віці до 4 років)^{12,13} та епілепсія з міоклонічно-атонічними нападами (синдром Дузе) пов'язані патогенетично з варіантами гену *SLC2A1*. Інші епілепсії, пов'язані з руховими розладами, можуть вказувати на Glut1DS. На противагу цьому, не повідомлялося про катастрофічні епілептичні синдроми, такі як синдром Леннокса-Гасто. Ранній початок КДТ є високоефективним засобом контролю нападів. Дієтичне лікування може призвести до позбавлення від нападів впродовж декількох днів з нормалізацією ЕЕГ показників, що часто дозволяє відмовитися від протинападкових препаратів, які призначалися до підтвердження діагнозу Glut1DS. Епілепсія, як правило, є основною клінічною проблемою у немовлят і дітей раннього віку з Glut1DS, тоді як напади мають тенденцію до зменшення, або зникнення в більш пізньому періоді дитинства, підлітковому та дорослому віці.

Рухові розлади: У ранньому інфантильному періоді дитинства характерні пароксизмальні рухи очей-голови є другою за поширеністю початковими ознаками Glut1DS після судом.^{14–16} Епізоди, як правило, мимовільні та короткочасні. Рухи очей повторювані, різноспрямовані, переривчасті (саккадичні), зазвичай сполучні та часто супроводжуються рухом голови в тому ж напрямку. Пізніше у дитинстві виникають інші пароксизмальні явища, крім тяжкості є дуже мінливим. Прояви часто включають деякі варіації рухових порушень, таких як мимовільні рухи, атаксія, або слабкість/параліч. Свідомість в цілому збережена. Поступове клінічне покращення, зменшення частоти і зниження тяжкості пароксизмальних явищ є типовими для життя дорослих.^{17–30} Пароксизмальні немоторні епізоди включають мігрень, поведінкові порушення, циклічне блювання та розлади сну.^{19,22,24,30}

Взагалі, рухові розлади є характерними для Glut1DS. Ступінь тяжкості варіюється від мінімальної до тяжкої. Розлади рухів можуть бути постійними або пароксизмальними, класично проявляються перед вживанням їжі та зменшуються вживанням їжі. Сстійкі

рухові розлади виглядають як спастичність, атаксія та дистонія, які часто призводять до порушень ходи, супроводжуються хореею та тремором.^{19,24,25} Атаксія стає більш очевидною у дітей в період, коли дитина починає стояти та ходити.²⁵ Атаксія є переважно стовбуровою, ніж апендикулярною. Хорея часто має легкий перебіг і охоплює обличчя та дистальні відділи верхніх кінцівок. Термінальний інтенційний тремор є поширений і часто пов'язаний з іншими ознаками мозочкової дисфункції. Міоклонус, зазвичай, є епілептичним, неепілептичний міоклонус зустрічається рідше та включає стартл-міоклонус, позитивний/активний та постуральний міоклонус.^{17,19,27} Диспраксія недостатньо розпізнається, та виявляється за проявами окуло-моторної та оро-букальної диспраксії.^{19,28} Пароксизмальні рухові розлади виявляються у приблизно 75% пацієнтів і включають пароксизмальні рухи очей-голови, пароксизмальну дискінезію при фізичному навантаженні, пароксизмальні явища проявлялися як великими моторними дисфункціями, та у комплексі неврологічних симптомів.³¹ Ці рухові порушення виникають часто й зазвичай спровоковані голодуванням та фізичним навантаженням.^{18–21,26,27} Потенційними тригерами є емоційний стрес, лихоманка, втома, недостатній кетоз, депривація сну, перепади температури та медикаменти.^{17–22,26–29}

Мікроцефалія різного ступеню може бути набута у немовлят та, імовірно, корелює з тяжкістю клінічного прояву.³²

Розвиток та когнітивні функції: Glut1DS асоціюється з легкою, чи тяжкою інтелектуальною недостатністю, ступінь вираженості якої пропорційний загальній тяжкості захворювання.^{20,26,28,33} Дизартрія різного ступеня вираженості та розлади мовлення спостерігалися у всіх хворих. Соціальна адаптивна поведінка є винятковою ознакою.^{23,25} Життєві навички., компетенції зазвичай страждають більше, ніж вербальні навички, з помітними недоліками у візуально-просторових і зорово-моторних здібностях. Термін впровадження КДТ є прогностичним фактором когнітивного результату.^{29,34} Раннє дієтичне лікування корелює з кращими інтелектуальними та соціальними адаптаційними навичками.²⁵

Атипові прояви: Рідкісні ознаки при Glut1DS спостерігалися такі як, письмовий спазм, інтермітуюча атаксія, тотальний параліч тіла, паркінсонізм та болісні нічні м'язові крамп-прояви в ногах.³² В окремих випадках у пацієнтів зустрічалися альтернуюча дитяча геміплегія, геміплегічна мігрень, циклічне блювання та подібні до інсульту епізоди з пароксизмальним геміпарезом, дизартрія або афазією.^{23,35,36} Інші рідкісні прояви включають гемолітичну анемію, асоційовану з пароксизмальною дискінезією при фізичному навантаженні,

гепатоспленомегалії, перивентрикулярні кальцифікати, атрофія

- Різні незрозумілі розлади рухів з проявами спастики,

ТАБЛИЦЯ 1 Ранжування клінічних ознак, характерних для Glut1DS (питання 2)

| Клінічна ознака, характерна для Glut1DS, що вимагає проведення люмбальної пункції та аналізу <i>SLC2A1</i> | Ізольована | У комбінації |
|--|-------------|--------------|
| Пароксизмальні рухи очей-голови у немовлят | 12/13 (92%) | 0/13 (0%) |
| Рання абсансна епілепсія у віці до 4 років | 10/13 (77%) | 3/13 (23%) |
| Будь-який складний руховий розлад зі спастикою, дистонією, атаксією як домінуючими ознаками | 6/13 (46%) | 7/13 (54%) |
| Ефективний контроль нападів за допомогою КДТ у дітей з медикаментозно-резистентною епілепсією | 6/13 (46%) | 7/13 (54%) |
| Міотонічно-атонічна епілепсія (синдром Дузе) | 6/13 (46%) | 6/13 (46%) |
| Пароксизми незрозумілого походження (у будь-якому віці) | 5/13 (38%) | 8/13 (62%) |
| Рання медикаментозно-резистентна дитяча епілепсія, що не піддається лікуванню протиепілептичними препаратами | 4/13 (31%) | 9/13 (69%) |
| Альтернуюча геміплегія | 2/13 (15%) | 10/13 (77%) |
| Інсультоподібні епізоди | 2/13 (9%) | 9/13 (69%) |
| Затримка розвитку, яка не має іншого пояснення | 0/13 (0%) | 12/13 (92%) |

Можливість підтвердження діагнозу Glut1DS за ізольованою або комбінованою клінічною ознакою показана у відсотках від загальної кількості (13 центрів). Загальна кількість не завжди відповідає n = 13, оскільки на деякі питання відповіді не всі центри.

головного мозку, псевдогіперкаліємія, катаракта, та ретинальна дисфункція.^{18,37}

Glut1DS у дорослих: Дані прояву Glut1DS у дорослих тільки починають з'являтися. Довгостроковий прогноз і віддалені побічні ефекти КДТ здебільшого залишаються невідомими. Зміни симптоматики з часом показують перехід від інфантильної–дитячої епілепсії до рухових розладів у підлітковому та дорослому віці, зокрема пароксизмальну дискінезію при фізичному навантаженні.^{24,25,31} Еволюція та лікування Glut1DS у дорослих у дітей також відрізняються. Розширена метаболічна оцінка можливо не знадобиться, але для жінок дітородного віку перед проведенням КДТ слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність, враховуючи, що ризик тератогенності невідомий. Початок КДТ у дорослих є суперечливим з огляду на описані побічні ефекти при медикаментозно-резистентній дитячій епілепсії, зокрема остеопенію, остеопороз,³⁸ потенційні серцево-судинні ризики^{39,40} та нез'ясований вплив на вагітність. Крім того, потреби в енергії та поживних речовинах у зрілому мозку менші, ніж у мозку, що розвивається. Загалом, модифікована дієта Аткинса (МДА) вважається розумною альтернативою для підлітків і дорослих^{41,42} при лікуванні недостатньо контрольованих нападів і пароксизмальних рухових розладів.

Висновки Комітету

Фенотип Glut1DS стає багатогранним з віком. Клінічні ознаки, характерні для Glut1DS, включають наступне:

- Будь які незрозумілі рухові розлади зі спастичністю, дистонії та атаксії,
- Повний контроль нападів за допомогою КДТ у дітей з медикаментозно-резистентною епілепсією,
- Незрозумілі пароксизмальні прояви у будь-якому віці,
- Ранній початок абсансної епілепсії (до 4 річного віку), та
- Міоклонічно-атонічна епілепсія (синдром Дузе).

Експерти оцінювали важливість клінічних ознак для діагностики Glut1DS як (а) ізольована клінічна ознака, або (б) у поєднанні з іншими неврологічними проявами (питання 2 опитування): Пароксизмальні рухи очей-голови у немовлят вважалися специфічними для Glut1DS (12 із 13 центрів; 92%). На відміну від цього, затримка розвитку, яка не мала іншого пояснення, альтернуюча геміплегія, неспецифічні пароксизмальні прояви та інсультоподібні епізоди вважалися клінічними ознаками, які рідко зустрічалися як ізольовані клінічні ознаки цього захворювання (таблиця 1).

3.2 | Діагностика Glut1DS

ЕЕГ: При Glut1DS у різні вікові періоди інтеріктальна ЕЕГ часто є нормальною. Аномальні зміни з'являються частіше в певному віці: у немовлят частіше спостерігаються вогнищеві уповільнення та епілептиформні розряди, тоді як у дітей віком від двох років і старше спостерігаються генералізовані пік-хвиля патерни частотою від 2,5 до 4 Гц.⁴³ Специфічною особливістю, яка часто наявна, є препрандіальна (зроблена натщесерце) аномальна ЕЕГ, яка

покращується після годування, коли запаси глюкози відновлюються в голодуючому мозку.⁴⁴

Люмбальна пункція: знижений рівень глюкози в лікворі на тлі нормоглікемії, що називається гіпоглікорахією, є презентативною метаболічною ознакою Glut1DS.⁴⁵ Інші випадки гіпоглікорахії, такі як при гіпоглікемії, менінгіт, субарахноїдальний крововилив, чи вентрикулоперитонеальне шунтування, доречно виключити.⁴⁶⁻⁴⁸ При Glut1DS рівень лактату в спинномозковій рідині завжди низький або аномально низький, що відрізняє цей стан від інших захворювань, які спричиняють порушення енергетичного метаболізму мозку - мітохондріальних хвороб. Люмбальна пункція має виконуватися в постабсорбційному стані після чотирьох-шестигодинного голодування. Вимірювання рівня глюкози в крові слід проводити безпосередньо перед виконанням люмбальної пункції, щоб уникнути гіперглікемії, обумовленої стресом. Референтні діапазони не залежать від статі, але специфічні для віку.⁴⁹ Гіпоглікорахія при типовому Glut1DS зазвичай визначена при граничному значенні 2,2 ммоль/л (40 мг/дл).^{2,46} У ретроспективному аналізі 147 пацієнтів рівень глюкози в лікворі коливався від 0,9 до 2,8 ммоль/л (від 16,2 до 50,5 мг/дл), а співвідношення рівнів глюкози в лікворі до відповідного в крові коливався від 0,19 до 0,59.⁴⁵ Отже зрозуміло, що при більш «м'яких» фенотипах рівень глюкози в лікворі може становити від 2,2 до 2,9 ммоль/л (41–52 мг/дл), але ніколи не є нормальним.⁴⁶

Нейровізуалізація: магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови корисна для виключення структурних ознак і нейрометаболічних епілептичних енцефалопатій. Один з

ТАБЛИЦЯ 2 Консенсусні рекомендації щодо діагностики Glut1DS, сформовані за результатами опитування та обговорень на основі трьох ключових діагностичних критеріїв: характерні клінічні ознаки, виражена гіпоглікорахія та наявність патогенного *SLC2A1* варіанту

| Символ | Діагностування Glut1DS | початок КДТ |
|--------|------------------------|-----------------------|
| ✓✓✓ | підтвержено | так |
| ✓✓ | ймовірно | так |
| ✓ | можливо | розглянути можливість |
| 0 | негативний | не вимагається |

| Характерні клінічні особливості | | | | |
|---------------------------------|---|-----|----|-----------------------------------|
| | + | - | | |
| Гіпоглікорахія | + | ✓✓✓ | ✓✓ | Патогенний <i>SLC2A1</i> -варіант |
| | + | ✓✓ | ✓ | |
| | - | ✓ | ✓ | |
| | - | 0 | 0 | |

чотирьох пацієнтів мав аномальні неспецифічні знахідки при МРТ головного мозку: гіперінтенсивність підкіркових U-волокон, вираженість периваскулярних просторів Вірхова та уповільнення мієлінізації відповідно до віку.^{32,50,51} 18F-дезоксиглюкоз - позитронна емісійна томографія (¹⁸F-ФДГ-ПЕТ) може бути корисною як додатковий діагностичний інструмент. Зменшення сигналу ФДГ, що виходить від мозочка, таламуса і кори головного мозку, а також очевидне збільшення накопичення глюкози в смугастому тілі, особливо в хвостатому ядрі, є ознакою візуалізації Glut1DS. Зниження метаболізму таламусів можна порівнювати зі ступеню депресії такого у корі головного мозку. У корі головного мозку більш виражений дефіцит поглинання спостерігається в мезіально-скроневій ділянці.^{29,52,53} Магнітно-резонансна спектроскопія застосовувалася в окремих випадках Glut1DS для діагностичної оцінки енергетичного метаболізму мозку, коли контрольоване дослідження потребувало діагностично-чутливих та специфічних методів.^{54,55}

Генетичний аналіз: аналіз послідовності виявляє гетерозиготні *de* патогенні варіанти (або рідше – біалельні патогенні варіанти) *SLC2A1* у 81–89% пацієнтів.³² У інших 11–14% пацієнтів діагноз підтверджено аналізом делеції/дуплікації.³² Імовірно, відсутність патогенних варіантів *SLC2A1* не завжди виключає Glut1DS. Патогенетичні механізми можуть залучати некодуєчі РНК-гени, що простежується дефектами трансляції, транскрипції, процесингу, активації та транспортування Glut1 (див. розділ «Дослідження»). *SLC2A1*-негативні пацієнти можуть бути виявлені на підставі гіпоглікозахії та характерних клінічних ознак (таблиця 2), особливо при сприятливій відповіді на КДТ. Декілька специфічних *de novo* патогенних *SLC2A1* варіантів порушення функціонування домену транспортера Glut1 було ідентифіковано. Також патогенні варіанти сімейного аутосомно-домінантного та аутосомно-рецесивного успадкування було описано в окремих сім'ях.^{56–58} Тип генетичної мутації часто корелює з фенотипічною тяжкістю: помилкові варіанти (легкий і помірний ступінь тяжкості); варіанти зі зчепленням і нонсенсом, а також інсерції, делеції та делеції екзонів (помірний і тяжкий ступінь тяжкості); та повні мікроделеції генів (тяжкий ступінь тяжкості).

блот та аналіз експресії ооцитів є додатковими інструментами для підтвердження у патогенезу. Нещодавно повідомлялося, що рівень представленості Glut1 на поверхні циркулюючих еритроцитів, визначений за допомогою проточної цитометрії (тест METAgut1™), має діагностичну цінність для визначення Glut1DS.⁵⁹

Висновки Комітету

Рекомендації щодо діагностики Glut1DS, сформовані на основі опитування (13 центрів, питання 1) та експертних обговорень, наведені в таблиці 2. Усі автори погодилися, що для встановлення остаточного діагнозу Glut1DS необхідна наявність характерних клінічних ознак, гіпоглікозахії та патогенного варіанту *SLC2A1* (13/13, 100%). Суперечності виникали, коли деякі з цих діагностичних критеріїв були негативними або мали незрозуміле значення (питання 1 опитування). За наявності характерних клінічних ознак більшість експертів вважали, що для визначення діагнозу достатньо двох із трьох критеріїв. Якщо пацієнт не мав симптомів, клінічний діагноз підтверджується лише у випадку гіпоглікозахії та патогенного варіанту *SLC2A1*, та

ТАБЛИЦЯ 3 Порівняння показань і рекомендацій щодо лікування КДТ при медикаментозно-резистентній дитячій епілепсії та Glut1DS

| Критерії | КДТ при медикаментозно-резистентній дитячій епілепсії | КДТ при Синдромі дефіциту Glut1 |
|---|--|--|
| Показання: | | |
| Епілепсія | Недостатній контроль судом за допомогою \geq двох протисудомних препаратів | Лікування 1-ої лінії |
| Рухові розлади | --- | Лікування 1-ої лінії |
| Розвиток | --- | Лікування 1-ої лінії |
| Лікування | | |
| Початок | Як додаткове | При встановленні діагнозу, в будь-якому віці, якомога раніше |
| Тривалість | більше 2 років | Продовжуючи у підлітковому/дорослому віці |
| Прояви кетозу при КДТ | Варіабельно | Високий, наскільки переноситься |
| Лікування з низьким глікемічним індексом (ЛНГІ) | Необов'язково | Не рекомендовано |
| Моніторинг кетозу | Кетони в сечі та крові | Кетони в крові |
| Рівні карнітину | Необов'язково | Рекомендовано |
| Моніторинг побічних ефектів | (+) | (+++) |

Лабораторні дослідження: За відсутності патогенних варіантів *SLC2A1* діагностичним критерієм є порушення поглинання 3-О-метил-D-глюкози в еритроцитах на 35–74% від контрольних показників (детальніше див.³²). Вестерн-

якщо пацієнт ще не мав симптомів у разі сімейної форми Glut1DS.

Гіпоглікозахія, епілепсія, рухові розлади та пароксизмальна неврологічна дисфункція можуть мати інші

причини.³² Більшість центрів використовують МРТ головного мозку (10/13, 77%) та ЕЕГ/ЕЕГ натще (8/13, 62%) для виявлення структурних або епілептичних енцефалопатій. Пропозиції щодо метаболічних показників, які доречно вимірювати (питання 3 опитування): лактат крові при мітохондріальних порушеннях досліджувався у майже половині центрів (7/13, 54%), а основні показники крові для визначення функції нирок, печінки, щитоподібної залози та аналіз аміно/органічних кислот при метаболічних захворюваннях визначали лише у третині центрів (5/13, 38%). ПЕТ головного мозку (1/13, 8%) та аналіз ліпідів натщесерце (0/13, 0%) не вважалися стандартними дослідженнями для діагностики Glut1DS, але були прийнятними в поодиноких центрах. Дослідження поглинання глюкози в ізольованих еритроцитах також підтверджує діагноз, але не є доступним на комерційній основі. Діагностична цінність тесту METAgglut™ як стандартного інструменту діагностики Glut1DS ще не остаточно визначена.

3.3 | Лікування Glut1DS

Кетогенна дієта: при Glut1DS дієтотерапію слід розпочати якомога раніше, забезпечуючи розвиток мозку додатковим джерелом метаболічного запасу енергії. Використання класичної КДТ або МДА добре контролює напади — в одному з опитувань сімей із Glut1DS описано 80% пацієнтів зі зменшенням кількості нападів на понад 90%, у тому числі 64% пацієнтів, які більше не потребували протинападкових препаратів.⁶⁰ Було повідомлення про неефективність контролю нападів при Glut1DS, незважаючи на застосування КДТ.^{29,61} Рухові розлади та когнітивні проблеми також покращуються при застосуванні дієти на основі КДТ.^{25,29,34,47} Загальний посібник з КДТ при медикаментозно-резистентній дитячій епілепсії та при Glut1DS підготовлено у переглянutoму міжнародному консенсусі.⁸ Специфічні аспекти КДТ при Glut1DS наведені в таблиці 3. Усім пацієнтам із Glut1DS слід контролювати стан кетозу шляхом визначення бета-гідроксибутирату в капілярній або венозній крові. Кетони сечі є якісним показником ацетоацетату і, як такі, не є настільки адекватними для кількісного моніторингу кетонемії у пацієнтів із Glut1DS.^{32,47} Класична КДТ, як правило, забезпечує вищий показники рівня кетозу, що може бути доречним для дітей молодшого віку, особливо до трирічного віку.^{62,63} У підлітків і дорослих МДА може бути більш доцільною з точки зору якості життя та дотримання дієти.⁶⁴ Під час лікування низький глікемічний індекс (ЛНГІ) супроводжується виражено низьким рівнем кетонів, та не має доказів переваги при Glut1DS і не був рекомендованим.^{47,65} При Glut1DS слід використовувати

більш ефективну КДТ. Якщо КДТ погано переноситься, як варіант, можливе збільшення кількості вуглеводів у звичайному дієтичному раціоні.^{66,67} Рівень карнітину має контролюватися, оскільки з часом у пацієнтів може виникнути вторинний дефіцит карнітину.⁶⁸ Хоча у більшість дітей з епілепсією при КДТ можна припинити у лікуванні через два роки, проте такий підхід недоречний для дитини з Glut1DS. Переваги КДТ не мають чіткої «кінцевої дати» та, як вважається, поширюються на доросле життя.⁶⁹

Одночасне застосування протинападкових препаратів: У лікуванні Glut1DS протисудомні препарати не впливають на основний метаболічний дефект. Як наслідок, жодного з препаратів не можна рекомендувати. Окрім терапевтичної неефективності, лікарські засоби можуть завдати шкоди. Обговорювалися кілька прикладів. Так, інгібітори карбоангідрази, такі як ацетазоламід, топірамаат і сультімід, можуть посилювати ацидоз.⁷⁰ Топірамаат, ацетазоламід і зонісамід можуть підвищувати ризик сечокам'яної хвороби, особливо у поєднанні з КДТ.⁷¹ Повідомлялося про зниження ефективності КДТ при одночасному застосуванні ламотриджину при дитячій медикаментозно-резистентній епілепсії.⁷² Барбітурати, діазепам, вальпроат натрію, хлоралгідрат, метилксантин та етанол є неспецифічними інгібіторами функціонування Glut1 *in vitro*. Для карбамазепіну та фенітоїну не виявлялося інгібуючих ефектів *in vitro*.^{73–76} Доведено тривалий вплив фенітоїну та його метаболіту 5-(4-гідроксифеніл)-5-фенілгідантоїну стимулює транспорт глюкози *in vitro* на 30–60%.⁷⁶ Однак значення цих даних *in vitro* для клінічних умов залишається незрозумілим.

Кетонові солі та кетоефіри: кетонові солі та кетоефіри можуть слугувати додатковим джерелом енергії для мозку без дієтичних обмежень. Обидві сполуки можна застосовувати перорально та досягти рівня кетонів в плазмі крові, еквівалентно такого як при КДТ.⁷⁷ Натрію 3-гідроксибутират застосовували окремо при метаболічних захворюваннях, таких як множинний дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази та захворюваннях специфічного накопичення глікогену.⁷⁸ Пероральні кетонові солі є у широкому доступі, але добова доза використання до 400 грамів, мають неприємний смак і можуть спричинити перенасичення натрієм організму. Тригептанойн забезпечує кетоз 5-карбонового кетону та додатковий анаплеротичний ефект.^{79,80} Незважаючи на багатообіцяючі перспективні повідомлення,^{55,81} дослідження 3 фази тригептанойну (UX007) для лікування Glut1DS (ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT01993186) не досягло первинних і вторинних кінцевих точок. Аналогічне рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження 3 фази для оцінки ефективності та безпечності тригептанойну (UX007) у лікуванні рухових розладів,

асоційованих з Glut1DS (ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT02960217), було достроково припинено через недостатню ефективність (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02960217). Наразі тривають рецензовані дослідження, що фінансуються Національними інститутами охорони здоров'я, з використанням стандартних критеріїв клінічних досліджень (NCT03041363, NCT03181399, NCT03301532). Розробляються новітні підходи, спрямовані на використання малих молекул та інших біологічних препаратів для посилення Glut1 експресії та функції.⁸² Анекдотичні повідомлення були про індивідуальні переваги ацетазоламиду та L-DOPA у лікуванні пароксизмальних рухових розладів при Glut1DS.^{83–85}

Висновки Комітету

Кетогенна дієтотерапія залишається лікуванням вибору при Glut1DS і повинна бути розпочата якомога раніше (13/13, 100%, питання 4,5,8 опитування). У дітей віком до двох років класична співвідношення 3:1 КДТ є методом вибору. Більшість центрів продовжують класичну КДТ для досягнення високого ступеня кетозу, щоб задовольнити енергетичні потреби мозку, що розвивається. Більшість центрів також вважають, що для підлітків, дорослих і пацієнтів, які не піддаються лікуванню, МДА є гарною альтернативою класичній КДТ (12/13, 92%). ЛНГІ не рекомендується для лікування Glut1DS (12/13, 92%). Всі центри рекомендують продовжувати КДТ так довго, до поки переноситься пацієнтом. Оновлені рекомендації міжнародної дослідницької групи з вивчення кетогенної дієти щодо оптимального клінічного ведення дітей, які отримують дієтотерапію при епілепсії⁸, є чудовою настановою щодо початку та ведення КДТ при Glut1DS (10/13, 77%). Питання, специфічні для Glut1DS (питання 8 опитування), перераховані в таблиці 3. Ключовою ознакою є початок КДТ якомога раніше, проведення необхідних вимірювань рівня кетонів у крові з цільовим показником 2–5 ммоль/л для бетагідроксибутирату, та продовження КДТ у підлітковому та дорослому віці. Додатки є необхідними при КДТ, але були суперечливі рекомендації щодо регулярного застосування карнітину: більшість центрів перевіряють рівень карнітину через певні інтервали, в той час як інші додають карнітин регулярно (питання 9, 10 опитування).

Сучасні дані щодо застосування протинападкових препаратів при Glut1DS є суперечливими та недостатніми. Комітет був стурбований про можливість заподіяння шкоди одним лише застосуванням протинападкових препаратів. Результати опитування показали, що додавалися протинападкові препарати в комбінації з КДТ, які

використовуються в центрах, - леветирацетам (9/13, 69%) і вальпроєва кислота (9/13, 69%; не у дівчат після менархе), потім ламотриджин (5/13, 38%, питання 6 опитування). Деякі центри вважали етосуксимід, карбамазепін, окскарбазепін і зонізамід недоречними. Наразі немає підстав рекомендувати будь-який протинападковий препарат для лікування Glut1DS, а також існують побоювання щодо потенційної шкідливої взаємодії з КДТ. Пароксизмальні розлади, для яких неефективне використання протинападкових препаратів, лікували альфа-ліпоєвою кислотою (2/13), тригептаноїном (8/13) та ацетазоламідом (12/13) на основі «намір лікування» (питання 7 опитування). Наразі немає рекомендацій щодо ефективного лікування пароксизмальної дискінезії при фізичному навантаженні, або використання перорально кетонів чи кетоефірів.

3.4 | Настанова та дослідження Glut1DS

Подальші спостереження. Всі пацієнти з Glut1DS повинні проходити регулярні інтервальні обстеження для моніторингу КДТ, вирішення індивідуальних потреб та ознайомлення з новими розробками в цій сфері.^{8,32,47} Подальше спостереження повинно враховувати вікові особливості, оскільки симптоми змінюються від переважно нападів у немовлят та ранньому дитинстві до рухових розладів, таких як дистонія, та пароксизмальних дискінезій при фізичному навантаженні у підлітковому та дорослому віці.²⁵ Когнітивна дисфункція зберігається впродовж усього життя, але немає доказів прогресуючого погіршення.³⁴ Довгострокові несприятливі наслідки КДТ, такі як порушення росту, нефролітиаз і серцево-судинні ризики, потребують регулярного інтервального моніторингу.⁸

Для пацієнтів, які наближаються до дорослого віку, дуже важливо розробити перехідний план дієтотерапії та медичної допомоги для переходу спостереження від педіатра до дорослого вузькопрофільного спеціаліста.⁴¹

Дослідницька робота. Сімейство транспортерів гексоз і монокарбоксилатів забезпечує енергетичний метаболізм у мозку. На клітинному рівні молекули Glut1 функціонують як тетрамери⁸⁶ для полегшення транспорту глюкози через тканинні бар'єри. Вплив Glut1DS на ці системи складний і є предметом постійних досліджень. Варіанти *SLC2A1* можуть дестабілізувати природні взаємодії GLUT1, генерувати нові взаємодії, спричинити неправильне складання білка та посилювати агрегацію білка.⁸⁷ На Glut1DS можуть впливати некодуючі гени РНК^{88,89}, а також подальші дефекти Glut1 трансляції, транскрипції, процесингу, активації та транспортування.^{90,91} Дослідження механізмів захворювання визначили нові напрямки для терапії, зосередившись (а) на зв'язку між фундаментальним метаболічним дефектом (тобто зменшення запасу глюкози в

мозку або нейроглікопенія) та його метаболічними й нейрофізіологічними наслідками, (б) на механізмах дисфункції транспортерів,^{79,92,93} і (в) на МРТ- та ПЕТ-дослідженнях метаболічних процесів у мозку людини.⁹⁴ Ці поточні дослідження дозволяють розробляти додаткові метаболіти для компенсації нейроглікопенії як терапевтичні стратегії.⁸⁰ Гаплонедостатність *Glut1* зупиняє мозковий ангиогенез під час розвитку мозку, і зменшена капілярна мережа мозку ще більше посилює нейроглікопенію.⁹⁵ Підходи до відновлення *Glut1* складових білку та функції включають регуляцію нормального алеля *SLC2A1* за допомоги стратегій малих молекул або перенесення генів, за допомогою яких нормальний ген *SLC2A1* доставляється у відповідному вірусному векторі пацієнту з дефіцитом *Glut1*.⁸² Доклінічні експерименти на модельних мишах *Glut1DS* з використанням векторів AAV9 продемонстрували, що заміна генів є ефективною та довготривалою: експресія *Glut1* в мозку та концентрація глюкози в спинномозковій рідині підвищуються, зростання та об'єм мозку під час розвитку і моторна функція зберігаються, судомна активність контролюється, а ангиогенез мозку відбувається нормально.^{82,95,96} На відміну від успішного досимптомного або раннього симптоматичного лікування, заміна гена у дорослих мишей не призвела до покращення симптомів, що свідчить про наявність терапевтичного вікна можливостей. Це спостереження щодо *Glut1DS* та інших порушень нейророзвитку підкреслює фундаментальну важливість скринінгу новонароджених на такі генетично детерміновані стани для полегшення ранньої постнатальної діагностики та упередженого лікування до появи симптомів і незворотних ушкоджень мозку, що розвивається.

Висновки Комітету

Було досягнуто загальної згоди, що за пацієнтами слід регулярно спостерігати для виявлення тривалих побічних ефектів КДТ, таких як ниркові камені, уповільнення росту та серцево-судинні захворювання (артеріальний тиск, ліпідний профіль натщесерце, транскраніальна доплерографія після 10-річного віку). Довготривале застосування КДТ при *Glut1DS* може викликати побічні ефекти, які можуть бути більш очевидними, ніж при короткотривалому застосуванні КДТ при медикаментозно-резистентній дитячій епілепсії. Припинення КДТ, поточного стандарту нагляду при *Glut1DS*, на користь клінічних досліджень щодо міркувань нових методів лікування, було категорично відхилено групою (12/13, 92%).

4 | ОБГОВОРЕННЯ

Зростаюча складність *Glut1DS*, починаючи від моменту першого опису в 1991 році², підкреслила необхідність розробки експертного консенсусу на основі опитувань, міжнародних конференцій і обговорень за круглими столами. Експерти погодилися, що клінічні ознаки, які вказують на *Glut1DS*, потребують негайного проведення діагностичного обстеження. Належно контрольована діагностична люмбальна пункція та аналіз *SLC2A1* залишаються критично важливими для підтвердження *Glut1DS*. Нормоглікемія, гіпоглікахія та зниження від нормальної концентрації лактату в лікворі є необхідними біомаркерами для визначення діагнозу. КДТ залишається стандартом терапії і є найкращим методом лікування пароксизмальних проявів при *Glut1DS*. На вибір КДТ впливають декілька факторів, включаючи вік пацієнта та переносимість.⁸ Важливість ранньої діагностики та лікування неможливо перебільшити. У класичних випадках *Glut1DS* слід розпочинати КДТ якомога раніше постнатально з підтриманням найвищого ступеня кетозу, щоб зменшити дефіцит енергії мозку шляхом утворення оптимальних концентрацій метаболічного джерела енергії (глюкоза та кетонів тіла) для мозку, що розвивається. Не менш зрозуміло, чи поширюється це біологічне правило на «м'які» фенотипи, але досвід інших генетичних захворювань свідчить про те, що поширюється. Сповільнення росту голови у немовлят є несприятливою ознакою незворотної дисфункції мозку.

Суперечності виникли, як і очікувалося, через брак даних про невирішені питання щодо *Glut1DS*. Центрам довелося розробити окремі протоколи, які ще належить модифікувати на основі цього консенсусу та майбутніх досліджень. Розбіжності точилися навколо таких базових питань, як нормальний діапазон концентрації глюкози в лікворі, нез'ясовані значення *SLC2A1* варіантів, безсимптомні члени сім'ї з діагностованим *SLC2A1* варіантом, та використання КДТ у вагітних пацієнок із *Glut1DS*. Рішення щодо лікування є менш чітке при атипових варіантах *Glut1DS*, особливо в олігосимптомних пацієнтів або пацієнтів з пізнім початком захворювання, через недостатній досвід. Скринінг новонароджених на це виліковне захворювання є дуже важливим, але його ще належить запровадити.

Незважаючи на ефективність КДТ, існує незадоволена потреба при *Glut1DS* в додаткових методах лікування і нових підходах. Невирішені питання лікування стосувалися одночасного застосування протинападкових препаратів, такі сполуки, як ацетазоламід, канабідіол, кетонів солі та кетонів ефіри, а також фармакологічного лікування пароксизмальних проявів, дистонії та дизартрії, які значно погіршують якість життя пацієнтів. Перехід спостереження від дитячого лікаря до дорослого може бути складним як для

пацієнтів, так і для лікарів. Залишається незрозумілим, як довго триватиме дієтичне лікування у спостережені дорослих з Glut1DS і як слід відстежувати та усувати довгострокові несприятливі наслідки.^{32,69} Майбутні дослідження також повинні розглянути вплив дефіциту Glut1 на інші органи, багатих на транспортери Glut1, таких як серце, м'язи, плацента та сітківка.^{97–100} Виявлені порушення церебрального ангиогенезу під час розвитку у модельних миш з Glut1DS підкреслює важливість ранньої діагностики та упереджене лікування, щоб запобігти незворотне пошкодження мозку. Майбутнє терапії для Glut1DS зосереджується на додатковому метаболічному забезпеченні джерелом енергії для мозку, перенесенні *SLC2A1* та малих молекулах, призначених для посилення Glut1 експресії або активності.⁸²

Цей перший консенсус підкреслив фенотипову гетерогенність Glut1DS, а також ключові питання щодо діагностики, лікування і довгострокового ведення. Обговорення висвітлили сфери консенсусу, спірні теми та майбутні проблеми. Ці рекомендації щодо ведення пацієнтів в першу чергу сучасний стан науки. Комітет з консенсусу повністю очікує, що ці настанови можуть бути переглянуті, якщо цього вимагатимуть унікальні обставини конкретного пацієнта. Комітет також визнав постійний попит на оптимальний клінічний допомозі пацієнтам з Glut1DS похилого віку та необхідність удосконалення перехідної допомоги для оптимізації довгостроково ведення і лікування впродовж усього життя.

ПОДЯКА

Ми підтверджуємо, що ознайомилися з позицією журналу щодо питань, пов'язаних з етикою публікацій, і підтверджуємо, що цей звіт відповідає цим принципам. Ми дякуємо представникам міжнародних груп підтримки батьків, особливо Massimiliano Varone (Європейський фонд Glut1DS), Emma Williams («Matthew's Friends», Велика Британія) та Glenna Steele (Фонд дефіциту Glut1, США), які допомогли створити та переглянути цю консенсусну настанову, надавши як практичний, так і експертний внесок. JMP підтримується грантами NIH NS077015, NS094257 та NS102588. Фінансування з відкритим доступом забезпечено та організовано «Projekt DEAL».

ORCID

Joerg Klepper  <https://orcid.org/0000-0003-3741-025X>

Marisa Armeno  <https://orcid.org/0000-0002-6776-6380>

Stéphane Auvin  <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>

ЛІТЕРАТУРА

- Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, editors. GeneReviews((R)). Seattle, WA: University of Washington, 1993-2020.
- De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991;325(10):703–9.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019;142(8):2303–18.
- Lopez-Rivera JA, Perez-Palma E, Symonds J, Lindy AS, McKnight DA, Leu C, et al. A catalogue of new incidence estimates of monogenic neurodevelopmental disorders caused by de novo variants. *Brain.* 2020;143(4):1099–105.
- Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, Marini C, Blichfeldt S, et al. The role of SLC2A1 mutations in myoclonic atstatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2015;56(12):e203–8.
- Coman DJ, Sinclair KG, Burke CJ, Appleton DB, Pelekanos JT, O'Neil CM, et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatrician: glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(5):263–7.
- Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(5):440–7.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018;3(2):175–92.
- Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012;53(9):1503–10.
- Wolking S, Becker F, Bast T, Wiemer-Kruel A, Mayer T, Lerche H, et al. Focal epilepsy in Glucose transporter type 1 (Glut1) defects: case reports and a review of literature. *J. Neurol.* 2014;261(10):1881–6.
- Peeraer A, Damiano JA, Bellows ST, Scheffer IE, Berkovic SF, Mullen SA, et al. Evaluation of GLUT1 variation in non-acquired focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;133:54–7.
- Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia.* 2012;53(12):e204–7.
- Nasser H, Lopez-Hernandez E, Ilea A, Le Morvan N, Bellavoine V, Delanoe C, et al. Myoclonic jerks are commonly associated with absence seizures in early-onset absence epilepsy. *Epileptic Disord.* 2017;19(2):137–46.
- Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, De Vivo DC. Diagnosing glucose transporter 1 deficiency at initial presentation facilitates early treatment. *J Pediatr.* 2016;171:220–6.
- Pascual JM, Ronen GM. Glucose transporter type I deficiency (G1D) at 25 (1990–2015): presumptions, facts, and the lives of persons with this rare disease. *Pediatr Neurol.* 2015;53(5):379–93.
- Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, De Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology.* 2017;88(17):1666–73.
- Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D,

- et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1831–44.
18. Weber YG, Storch A, Wuttke TV, Brockmann K, Kempfle J, Maljevic S, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest*. 2008;118(6):2157–68.
 19. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord*. 2010;25(3):275–81.
 20. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010;133(Pt 3):655–70.
 21. Weber YG, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schule R, et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology*. 2011;77(10):959–64.
 22. Roubergue A, Apartis E, Mesnage V, Doummar D, Trocetto JM, Roze E, et al. Dystonic tremor caused by mutation of the glucose transporter gene GLUT1. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(2):483–8.
 23. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(4):342.
 24. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol*. 2014;261(3):589–99.
 25. Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, Montes J, Pearson TS, Akman CI, et al. Long-term clinical course of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol*. 2015;30(2):160–9.
 26. Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev*. 2015;37(8):780–9.
 27. De Giorgis V, Teutonico F, Cereda C, Balottin U, Bianchi M, Giordano L, et al. Sporadic and familial GLUT1DS Italian patients: A wide clinical variability. *Seizure*. 2015;24:28–32.
 28. Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizet C, Boddaert N, Kaminska A, Lascelles K, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet*. 2015;58(9):443–54.
 29. Hao J, Kelly DI, Su J, Pascual JM. Clinical aspects of glucose transporter type 1 deficiency: information from a global registry. *JAMA Neurol*. 2017;74(6):727–32.
 30. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt A):1–4.
 31. Klepper J, Leiendecker B, Eltze C, Heussinger N. Paroxysmal nonepileptic events in Glut1 deficiency. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3(6):607–10.
 32. Wang D, Pascual JM, De Vivo DC. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A editors. Seattle, WA: University of Washington, 1993–2019; 2002 Jul 30 [updated 2018 Mar 1].
 33. Tzadok M, Nissenkorn A, Porper K, Matot I, Marcu S, Anikster Y, et al. The many faces of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol*. 2014;29(3):349–59.
 34. De Giorgis V, Masnada S, Varesio C, Chiappedi MA, Zanaboni M, Pasca L, et al. Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. *Brain Behav*. 2019;9(3):e01224.
 35. Braakman HMH, Engelen M, Nicolai J, Willemsen M. Stroke mimics add to the phenotypic spectrum of GLUT1 deficiency syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6):668–70.
 36. Weller CM, Leen WG, Neville BG, Duncan JS, de Vries B, Geilenkirchen MA, et al. A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia*. 2015;35(1):10–5.
 37. Shibata T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ono H, Shinpo M, Kagitani-Shimono K. Another case of glucose transporter 1 deficiency syndrome with periventricular calcification, cataracts, hemolysis, and pseudohyperkalemia. *Neuropediatrics*. 2017;48(5):390–3.
 38. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1678–84.
 39. Heussinger N, Della Marina A, Beyerlein A, Leiendecker B, Hermann-Alves S, Dalla Pozza R, et al. 10 patients, 10 years – Long term follow-up of cardiovascular risk factors in Glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: A prospective, multicenter case series. *Clin Nutr*. 2018;6 (Pt A):2246–51.
 40. McDonald TJW, Ratchford EV, Henry-Barron BJ, Kossoff EH, Cervenka MC. Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;79:82–6.
 41. Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff EH. Establishing an adult epilepsy diet center: experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav*. 2016;58:61–8.
 42. Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: A review. *Neurology*. 2014;83(21):1978–85.
 43. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2003;44(5):701–7.
 44. Vaudano AE, Olivetto S, Ruggieri A, Gessaroli G, De Giorgis V, Parmeggiani A, et al. Brain correlates of spike and wave discharges in GLUT1 deficiency syndrome. *Neuroimage Clin*. 2017;13:446–54.
 45. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, Verbeek MM, Willemsen MA. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1440–4.
 46. De Vivo DC, Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(11):877–80.
 47. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res*. 2012;100(3):272–7.
 48. Leen WG, de Wit CJ, Wevers RA, van Engelen BG, Kamsteeg EJ, Klepper J, et al. Child neurology: differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology*. 2013;81(24):e178–81.
 49. Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implications for clinical practice. *PLoS One*. 2012;7(8):e42745.
 50. Ismayilova N, Hacoen Y, MacKinnon AD, Elmslie F, Clarke A. GLUT-1 deficiency presenting with seizures and reversible leukoencephalopathy on MRI imaging. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):1161–4.
 51. Klepper J, Engelbrecht V, Scheffer H, van der Knaap MS, Fiedler A. GLUT1 deficiency with delayed myelination responding to ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2007;37(2):130–3.
 52. Pascual JM, Van Heertum RL, Wang D, Engelstad K, De Vivo DC. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann Neurol*. 2002;52(4):458–64.
 53. Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, Hinton V, Yu J, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic

- network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res.* 2015;110:206–15.
54. Akasaka M, Kamei A, Araya N, Oyama K, Sasaki M. Characteristic proton magnetic resonance spectroscopy in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Pediatr Int.* 2018;60(10):978–9.
55. Mochel F, Hainque E, Gras D, Adanyeguh IM, Caillet S, Heron B, et al. Triheptanoin dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):550–3.
56. Brockmann K, Wang D, Korenke CG, von Moers A, Ho YY, Pascual JM, et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol.* 2001;50(4):476–85.
57. Klepper J, Monden I, Guertsen E, Voit T, Willemsen M, Keller K. Functional consequences of the autosomal dominant G272A mutation in the human GLUT1 gene. *FEBS Lett.* 2001;498(1):104–9.
58. Klepper J, Scheffer H, Elsaid MF, Kamsteeg EJ, Leferink M, Ben-Omran T. Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics.* 2009;40(5):207–10.
59. Gras D, Cousin C, Kappeler C, Fung CW, Auvin S, Essid N, et al. A simple blood test expedites the diagnosis of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Ann Neurol.* 2017;82(1):133–8.
60. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure.* 2016;35:83–7.
61. Bekker YAC, Lambrechts DA, Verhoeven JS, van Boxtel J, Troost C, Kamsteeg EJ, et al. Failure of ketogenic diet therapy in GLUT1 deficiency syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):404–9.
62. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Groppe G, Muhlebner A, Samueli S, et al. The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res.* 2015;116:53–8.
63. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(1):51–8.
64. Kossoff EH, Turner Z, Doerr SC. *The Ketogenic and Modified Atkins Diets: Treatments for Epilepsy and Other Disorders.* New York, NY: Demos Health; 2016.
65. Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(3):482–7.
66. Akman CI, Engelstad K, Hinton VJ, Ullner P, Koenigsberger D, Leary L, et al. Acute hyperglycemia produces transient improvement in glucose transporter type 1 deficiency. *Ann Neurol.* 2010;67(1):31–40.
67. Almuqbil M, Go C, Nagy LL, Pai N, Mamak E, Mercimek-Mahmutoglu S. New paradigm for the treatment of glucose transporter 1 deficiency syndrome: low glycemic index diet and modified high amylopectin cornstarch. *Pediatr Neurol.* 2015;53(3):243–6.
68. Fukuda M, Kawabe M, Takehara M, Iwano S, Kuwabara K, Kikuchi C, et al. Carnitine deficiency: Risk factors and incidence in children with epilepsy. *Brain Dev.* 2015;37(8):790–6.
69. Cervenka MC, Henry-Barron BJ, Kossoff EH. Is there a role for diet monotherapy in adult epilepsy? *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:6–9.
70. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43(9):1072–5.
71. Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res.* 2010;90(1–2):151–6.
72. van der Louw EJ, Desadien R, Vehmeijer FO, van der Sijs H, Catsman-Berrevvoets CE, Neuteboom RF. Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. *Seizure.* 2015;32:75–7.
73. Ho YY, Yang H, Klepper J, Fischbarg J, Wang D, De Vivo DC. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1DS): methylxanthines potentiate GLUT1 haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res.* 2001;50(2):254–60.
74. Klepper J, Fischbarg J, Vera JC, Wang D, De Vivo DC. GLUT1-deficiency: barbiturates potentiate haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res.* 1999;46(6):677–83.
75. Klepper J, Florcken A, Fischbarg J, Voit T. Effects of anticonvulsants on GLUT1-mediated glucose transport in GLUT1 deficiency syndrome in vitro. *Eur J Pediatr.* 2003;162(2):84–9.
76. Wong HY, Chu TS, Chan YW, Fok TF, Fung LW, Fung KP, et al. The effects of phenytoin and its metabolite 5-(4-hydroxy-phenyl)-5-phenylhydantoin on cellular glucose transport. *Life Sci.* 2005;76(16):1859–72.
77. Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Santer P, Miller JJ, Faulk OK, et al. On the metabolism of exogenous ketones in humans. *Front Physiol.* 2017;8:848.
78. Van Hove JL, Grunewald S, Jaeken J, Demaerel P, Declercq PE, Bourdoux P, et al. D, L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet.* 2003;361(9367):1433–5.
79. Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Malloy CR, Pascual JM. Heptanoate as a neural fuel: energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(2):175–82.
80. Pascual JM, Liu P, Mao D, Kelly DI, Hernandez A, Sheng M, et al. Triheptanoin for glucose transporter type I deficiency (G1D): modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1255–65.
81. Mochel F. Triheptanoin for the treatment of brain energy deficit: A 14-year experience. *J Neurosci Res.* 2017;95(11):2236–43.
82. Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(9):1923–32.
83. Anheim M, Maillart E, Vuillaumier-Barrot S, Flamand-Rouviere C, Pineau F, Ewenczyk C, et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol.* 2011;258(2):316–7.
84. Chambon R, Vuillaumier-Barrot S, Seta N, Wagner S, Sarret C. Partial effectiveness of acetazolamide in a mild form of GLUT1 deficiency: a pediatric observation. *Mov Disord.* 2013;28(12):1749–51.
85. Tchapyjnikov D, Mikati MA. Acetazolamide-responsive episodic ataxia without baseline deficits or seizures secondary to GLUT1 deficiency: a case report and review of the literature. *Neurologist.* 2018;23(1):17–8.
86. Lloyd KP, Ojelabi OA, De Zutter JK, Carruthers A. Reconciling contradictory findings: Glucose transporter I (GLUT1) functions as an oligomer of allosteric, alternating access transporters. *J Biol Chem.* 2017;292(51):21035–46.
87. Raja M, Kinne RKH. Mechanistic Insights Into Protein Stability And Self-Aggregation in GLUT1 genetic variants causing GLUT1-deficiency Syndrome. *J Membr Biol.* 2020;253(2):87–99.

88. Liu Y, Bao X, Wang D, Fu N, Zhang X, Cao G, et al. Allelic variations of glut-1 deficiency syndrome: the chinese experience. *Pediatr Neurol.* 2012;47(1):30–4.
89. Willemsen MA, Vissers LE, Verbeek MM, van Bon BW, Geuer S, Gilissen C, et al. Upstream SLC2A1 translation initiation causes GLUT1 deficiency syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(6):771–4.
90. Klepper J. Absence of SLC2A1 mutations does not exclude Glut1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics.* 2013;44(4):235–6.
91. Meyer K, Kirchner M, Uyar B, Cheng JY, Russo G, Hernandez-Miranda LR, et al. Mutations in disordered regions can cause disease by creating dileucine motifs. *Cell.* 2018;175(1):239–53 e17.
92. Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Duarte J, Bottiglieri T, Sinton CM, et al. Glut1 deficiency (G1D): epilepsy and metabolic dysfunction in a mouse model of the most common human phenotype. *Neurobiol Dis.* 2012;48(1):92–101.
93. Pascual JM, Wang D, Yang R, Shi L, Yang H, De Vivo DC. Structural signatures and membrane helix 4 in GLUT1: inferences from human blood-brain glucose transport mutants. *J Biol Chem.* 2008;283(24):16732–42.
94. Cheshkov S, Dimitrov IE, Jakkamsetti V, Good L, Kelly D, Rajasekaran K, et al. Oxidation of [U-(13)C]glucose in the human brain at 7T under steady state conditions. *Magn Reson Med.* 2017;78(6):2065–71.
95. Tang M, Gao G, Rueda CB, Yu H, Thibodeaux DN, Awano T, et al. Brain microvasculature defects and Glut1 deficiency syndrome averted by early repletion of the glucose transporter-1 protein. *Nat Commun.* 2017;8:14152.
96. Nakamura S, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Jimbo EF, Shimazaki K, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. *J Gene Med.* 2018;20(4):e3013.
97. Kahn BB. Dietary regulation of glucose transporter gene expression: tissue specific effects in adipose cells and muscle. *J Nutr.* 1994;124(8 Suppl):1289S–S1295.
98. Swarup A, Samuels IS, Bell BA, Han JYS, Du J, Massenzio E, et al. Modulating GLUT1 expression in retinal pigment epithelium decreases glucose levels in the retina: impact on photoreceptors and Muller glial cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;316(1):C121–33.
99. Szablewski L. Glucose transporters in healthy heart and in cardiac disease. *Int J Cardiol.* 2017;230:70–5.
100. von Wolff M, Ursel S, Hahn U, Steldinger R, Strowitzki T. Glucose transporter proteins (GLUT) in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3885–92.

Translation - Translation agency “Force Group of Company”

<https://force.ua/>

With the support of “Nutricia”

Verification of the translation –Yevgeny Kaduk.

Independent expert of the verification – Andriy Dubenko.

ДОПОМІЖНА ІНФОРМАЦІЯ

Додаткову допоміжну інформацію можна знайти в Інтернеті в розділі «Допоміжна інформація» - <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7469861/> .

Як цитувати цю статтю: Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020;5:354–365. <https://doi.org/10.1002/epi4.12414>