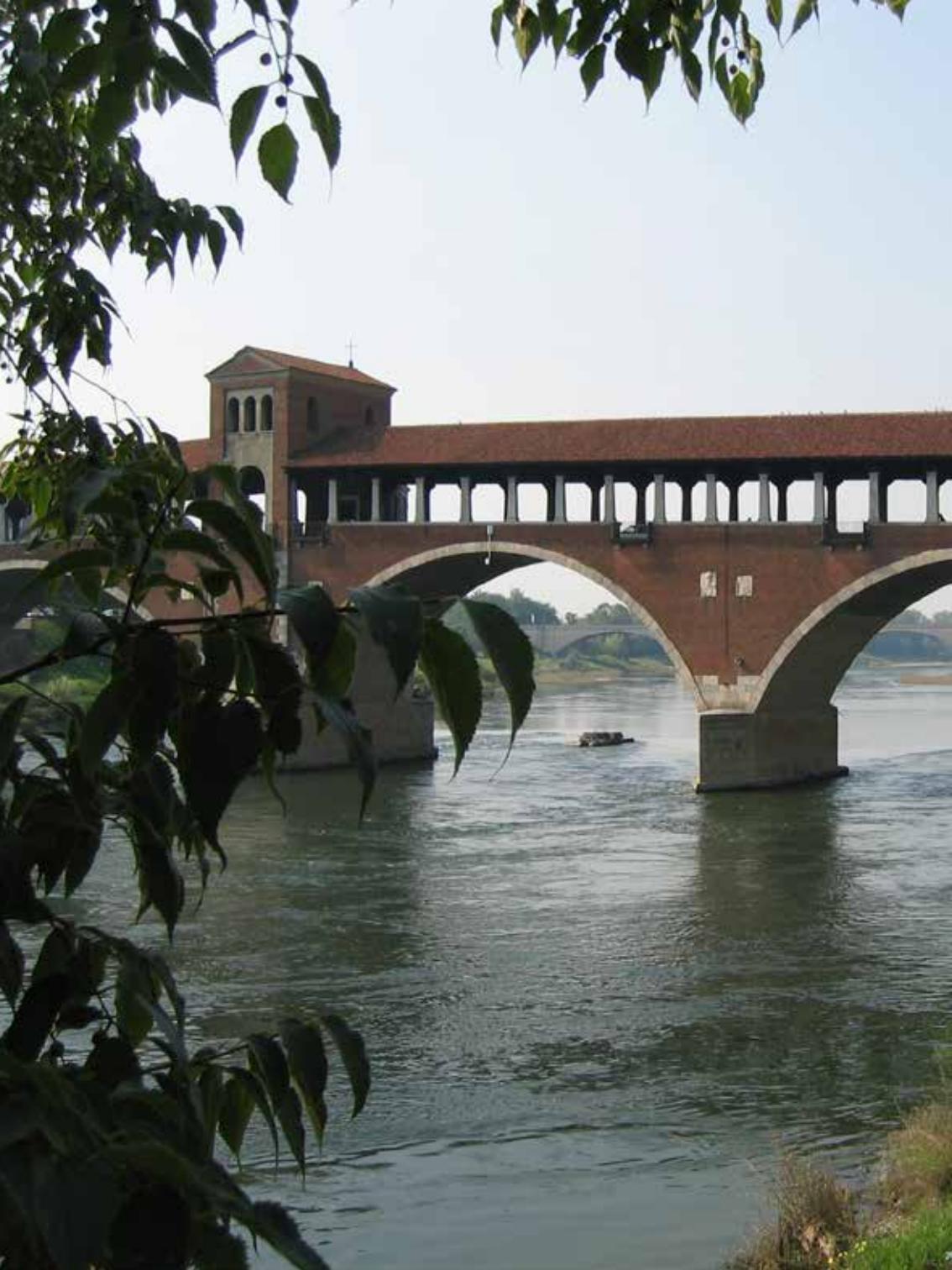




LA TERAPIA CHETOGENICA PER IL TRATTAMENTO DELLE EPILESSIE FARMACORESISTENTI ED ALTRE MALATTIE NEUROLOGICHE

GUIDA TASCABILE



FOREWORD

Ketogenic Diet Therapies for Neurological Disorders

Ciao! I am thrilled to welcome this incredibly helpful, concise and colorful guide to ketogenic diet therapies to our ketogenic diet community. As a member of the new society, INKS (International Neurological Ketogenic Society), I can honestly say that the use of the ketogenic diet in Italy is amongst the best in the world. It is especially exciting to me to see this first edition guide from the superb team in Pavia – Dr. Tagliabue and De Giorgis are both top researchers and clinicians in the ketogenic diet and world-famous. I had the pleasure to visit Pavia in 2005 for perhaps the first international ketogenic diet conference ever held (see my photo on adjoining page)! This guide is very valuable, with information on various diets, use for adults, lists of carbohydrates in medications, laboratory assessment, and tips for travel. Page 81 even provides information (and a photograph!) of how to provide ketogenic diet care by virtual telemedicine in our current pandemic situation.

I hope you enjoy this book as much as I did and buona fortuna!



✓ **Eric H. Kossoff, M.D.**

Professor, Neurology and Pediatrics

Medical Director, Pediatric Ketogenic Diet Program,
Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland USA



A CURA DI

Anna Tagliabue.

Professore Ordinario di Scienza dell’Alimentazione dell’Università degli Studi di Pavia. Direttore del Centro Interdipartimentale di Studi e Ricerche sulla Nutrizione Umana e i Disturbi del Comportamento Alimentare, Università degli Studi di Pavia



Valentina De Giorgis.

Ricercatore Universitario presso il Dipartimento Di Scienze Del Sistema Nervoso E Del Comportamento dell’Università degli Studi di Pavia. Responsabile del Centro di Epilettologia dell’Infanzia e dell’Adolescenza della Fondazione Mondino, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale, Pavia



Dott.ssa Claudia Trentani.

Dietista Responsabile del Centro Interdipartimentale di Studi e Ricerche sulla Nutrizione Umana e i Disturbi del Comportamento Alimentare, Università degli Studi di Pavia



Dott.ssa Monica Guglielmetti.

Dietista Dottoranda del Centro Interdipartimentale di Studi e Ricerche sulla Nutrizione Umana e i Disturbi del Comportamento Alimentare, Università degli Studi di Pavia



Dott.ssa Cinzia Ferraris.

Ricercatore Dietista presso il Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense e Responsabile del Laboratorio di Educazione Alimentare e Nutrizione Sportiva dell’Università degli Studi di Pavia.





SOMMARIO

| | |
|--|----|
| INTRODUZIONE DELLA TERAPIA DIETETICA | 10 |
| STORIA..... | 10 |
| MECCANISMI D'AZIONE DELLA DIETA CHETOGENICA | 15 |
| MICROBIOTA INTESTINALE E DIETA CHETOGENICA | 19 |
| PAZIENTI CANDIDATI E NON ALLA DIETA CHETOGENICA | 21 |
| EFFICACIA DELLA DIETA CHETOGENICA OLTRE ALLE CRISI EPILETTICHE..... | 25 |
| LA DIETA CHETOGENICA CLASSICA PER I PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA..... | 27 |
| LA DIETA MCT PER I PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA | 30 |
| LA DIETA DI ATKINS MODIFICATA PER I PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA | 33 |
| ALTRE DIETE TERAPEUTICHE..... | 41 |
| SALI E ESTERI CHETONICI | 42 |
| MCT | 43 |
| LA TERAPIA CON DIETA CHETOGENICA NELL'ADULTO..... | 45 |
| ALTRE APPLICAZIONI IN AMBITO NEUROLOGICO..... | 47 |
| EMICRANIA..... | 47 |
| AUTISMO | 50 |
| TUMORI | 54 |
| MALATTIE NEURODEGENERATIVE..... | 55 |
| PREPARAZIONE ALLA TERAPIA E MONITORAGGIO IN FOLLOW-UP | 57 |
| METODI DI INDUZIONE | 61 |
| CALCOLO E PREPARAZIONE DEI MENU CHETOGENICI | 62 |
| INTEGRAZIONI ALIMENTARI | 64 |

| | |
|---|----|
| ADATTAMENTI DELLA DIETA IN CORSO DI TRATTAMENTO | 65 |
| EFFETTI COLLATERALI DELLA DIETA CHETOGENICA | 68 |
| EFFETTI COLLATERALI NEL BREVE TERMINE | 68 |
| IPOGLICEMIA..... | 68 |
| IPERCHETOSI | 69 |
| DISIDRATAZIONE | 69 |
| VOMITO | 69 |
| RIFIUTO AD ALIMENTARSI | 69 |
| EFFETTI COLLATERALI NEL MEDIO TERMINE | 70 |
| STIPSI..... | 70 |
| REFLUSO GASTRO-ESOFAGEO..... | 70 |
| MODIFICAZIONI DEL PESO CORPOREO | 70 |
| FAME..... | 71 |
| DEFICIT DI VITAMINE O SALI MINERALI..... | 71 |
| CALCOLOSI RENALE..... | 72 |
| IPERCOLESTEROLEMIA E IPERLIPIDEMIA..... | 72 |
| DEFICIT DI CARNITINA | 73 |
| EFFETTI COLLATERALI NEL LUNGO TERMINE | 73 |
| ALTERAZIONE DEL METABOLISMO OSSEO | 73 |
| RITARDO DI CRESCITA | 73 |
| EVENTI PIU' RARI | 74 |
| GESTIONE DEI TRATTAMENTI CONCOMITANTI E MALATTIE INTERCORRENTI | 74 |
| VOMITO E DIARREA | 75 |
| FEBBRE | 75 |
| ANTIBIOTICI E ALTRI FARMACI | 76 |
| IPERCHETOSI | 76 |
| ACCESSO IN PRONTO SOCCORSO | 77 |
| SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON DIETA CHETOGENICA | 79 |

| | |
|--|----|
| VIVERE A DIETA | 80 |
| TRAINING ONLINE | 80 |
| ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI..... | 81 |
| LA DIETA A SCUOLA..... | 82 |
| PASTI CONSUMATI DA AMICI E PARENTI. | 82 |
| LA DIETA IN VIAGGIO..... | 82 |
| ESEMPIO DI LETTERA DEL CURANTE: | 84 |
| BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE | 86 |

INTRODUZIONE DELLA TERAPIA DIETETICA

STORIA

La Dieta Chetogenica, pur essendo un protocollo dietetico all'avanguardia, ha delle origini molto antiche.

Il ruolo del digiuno nel trattamento della malattia è noto all'umanità da migliaia di anni ed è stato ampiamente studiato da antichi medici greci e indiani.

Ippocrate nel 400 aC descrisse come il cambiamento nella dieta con completa astinenza da cibo e acqua abbia avuto un ruolo evidente nell'alleviare l'epilessia ad un uomo. Galeno nel 200 aC raccomandava astinenza da ogni tipo di alimento per eliminare gli "umori malsani". Nel Vangelo di Marco 9:14-29 veniva descritto un miracolo di Gesù che curò un uomo affetto da epilessia mediante "la preghiera e il digiuno".

All'inizio del XX secolo, poi, un americano di nome Bernarr MacFadden teorizzò il concetto che il digiuno

può essere un mezzo per ripristinare la salute.



Nel Vangelo di Marco viene descritto un miracolo di Gesù che curò un uomo affetto da epilessia.

Il primo studio scientifico moderno sul digiuno intermittente fu condotto in Francia nel 1911. In questo studio si teorizzò una terapia alternativa al bromuro di potassio, fino ad allora unico trattamento riconosciuto per l'epilessia con un impatto sulle capacità mentali dei pazienti. Vennero quindi trattati 20 pazienti affetti da epilessia con una dieta vegetariana ipocalorica che veniva alternata al digiuno. Due pazienti mostraronon miglioramenti significativi, tuttavia la maggior parte non era stata in grado di aderire alle restrizioni dietetiche. In questo lavoro, tuttavia, venne per la prima volta te-

orizzato che la dieta migliora le capacità mentali del paziente rispetto agli effetti causati dell'assunzione di bromuro di potassio.

Nel 1916, il dott. McMurray affermò sul New York Medical Journal di aver curato con successo i suoi pazienti epilettici, a partire dal 1912, prescrivendo una dieta senza amido e senza zucchero.

Risalirebbe però agli anni '20 del '900 l'utilizzo della dieta chetogenica e del suo protocollo classico per la cura dell'epilessia infantile.

Il dott. Rawle Geyelin, un pediatra di New York, descrisse sulla rivista "Medical Records" le scoperte del dott. Hugh Conklin, osteopata del Wisconsin, il quale conducendo i suoi studi in merito alle crisi epilettiche, ipotizzò che esse fossero causate da una tossina secreta nell'intestino e che quindi osservando il digiuno per 18-25 giorni queste tossine avrebbero potuto dissolversi.

Il suo primo paziente trattato con questo protocollo fu il figlio di Charles Howland, un ricco banchiere di New York, nonché fratello di un pediatra, Dr. John Howland, della Johns Hopkins di Baltimora. I pazienti epilettici di Conklin vennero quindi trattati con una dieta a base di sola acqua.

Venne, quindi, dimostrata un' efficacia sulle crisi epilettiche nel 90% dei bambini e nel 50% degli adulti. Sulla base dei dati pubblicati, Coklin dimostrò che il 20% dei suoi pazienti guarirono completamente dall'epilessia mentre il 50% mostrarono alcuni miglioramenti in termini di riduzione della frequenza critica. La terapia del digiuno fu quindi presto introdotta come parte integrante della terapia per l'epilessia, accanto al fenobarbital e ai bromuri che erano le sole opzioni terapeutiche in quel periodo.

Fu poi nel 1921 che l'endocrinologo Rollin Woodyatt scoprì che tre composti solubili in acqua, acetone, β-idrossibutirrato e acetoacetato (i corpi chetonici) venivano prodotti dal fegato in corso di digiuno, ma anche come risultato di una dieta ricca di grassi con pochi carboidrati.

Fu però il Dr. Russel Wilder della Mayo Clinic a coniare il termine "dieta chetogenica" e il Dr. Peterman della Mayo Clinic, per rendere più accettabile il trattamento, propose di utilizzare, al posto del digiuno, una dieta ricca di grassi e povera di glucidi, in grado di portare alla formazione dei corpi chetonici, con risultati simili a quelli del digiuno totale nei pazienti affetti da crisi epilettiche.

Wilder e Peterman pubblicarono i primi dati scientifici relativi alla loro sperimentazione nel 1924 teorizzando una dieta chetogenica che mimasse il digiuno composta da 1 gr di proteine per kilogrammo di peso nel bambino (un po' meno nell'adulto) e un apporto di carboidrati che non superasse i 10/15 gr/die, il restante apporto calorico, calcolato basandosi sul metabolismo basale più un 50%, veniva garantito dai grassi. La scoperta della fenitoina nel 1937 aprì, tuttavia, l'era delle scoperte dei farmaci anti-crisi e da allora l'attenzione rivolta alla dieta chetogenica come trattamento dell'epilessia si ridusse sia dal punto di vista scientifico che clinico quotidiano.

Nuove ricerche negli anni '60 però dimostrarono che i trigliceridi contenenti acidi grassi a catena media (Medium Chain Triglycerides, MCT) producono più chetoni perché vengono trasportati rapidamente al fegato attraverso la vena porta. Nel 1971 Peter Huttenlocher sviluppò, quindi, una dieta chetogenica in cui il 60% delle calorie veniva ottenuto dall'olio MCT con maggiore apporto di proteine e carboidrati rispetto alla dieta chetogenica originale. Tale impostazione iniziale è stata successivamente modificata come descritto nei paragrafi successivi per arrivare alla formulazione

odierna. L'era moderna della dieta chetogenica riparte nel 1993 quando un bambino di nome Charlie Abrahams, affetto da epilessia mioclonica farmaco-resistente, fu efficacemente trattato con Dieta Chetogenica al Johns Hopkins Hospital di Baltimora. Il padre di Charlie era un famoso regista di Hollywood decise di produrre un film, chiamato "First do not harm" (Un passo verso il domani, nella traduzione italiana) con Meryl Streep come protagonista, basato sulla storia di Charlie e sull'efficacia della Dieta Chetogenica. Negli anni successivi, inoltre, Abrahams fondò un'associazione, la "Charlie Foundation" e promosse diverse attività divulgative per favorire la conoscenza della dieta tra i clinici e i pazienti.



Figura 1.

Immagine della locandina del film "Un passo verso il domani"

Dai primi anni '90 ad oggi, inoltre, la conoscenza e la divulgazione della dieta è incrementata notevolmente. Attualmente sono migliaia i lavori scientifici in letteratura che affrontano i meccanismi di base, l'efficacia e le indicazioni di prescrizione della dieta chetogenica.

Nel 2008 è stata, inoltre, redatta la prima Consensus Internazionale sulla Dieta Chetogenica, pubblicata su Epilepsia. In Italia il primo lavoro sulla dieta chetogenica risale al 1997 a cura del gruppo di Pavia della Prof.ssa Tagliabue e Prof. Veggio.

RECENTI
PROGRESSI
IN MEDICINA
Vol. 88, N. 2, Febbraio 1997

Caso clinico

Epilessia farmaco-resistente trattata con dieta chetogenica

Anna Tagliabue¹, Simona Bertoli¹, Claudia Trentani¹, Ermanno Lanzola¹, Luigi Manfredi¹, Pier Angelo Veggio¹, Giovanni Lanzi¹

Riassunto. È stata trattata con dieta chetogenica una paziente di 4 anni affetta da epilessia farmaco-resistente in terapia con felbamato, valproato di sodio e nitrazepam. La dieta apportava 1600 kcal con un intake proteico di 1,4 g/kg pari al 7% dell'energia totale, lipidi 90%, glucidi 3% ed un rapporto tra nutrienti di 4:1 (lipidi: glucidi + proteine) ed è stata seguita per otto mesi senza effetti collaterali di rilievo. Nel periodo di dieta la paziente ha ridotto la terapia farmacologica in atto. L'analisi del registro delle crisi ha evidenziato una regressione degli episodi critici pari al 90% durante gli otto mesi di trattamento. I risultati ottenuti confermano l'efficacia del trattamento dietetico nella cura di questa sindrome epilettica. Considerando che in letteratura viene riportato che il 20-30% dei pazienti epilettici non è completamente controllato, è suscettibile che questo tipo di trattamento dietetico venga maggiormente utilizzato anche nel nostro paese come già avviene all'estero.

Parole chiave. Dieta chetogenica, epilessia.

Figura 2.

Primo articolo pubblicato in Italia sull'efficacia della Dieta Chetogenica nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente

Attualmente si tengono a cadenza biennale Congressi Internazionali sulla dieta chetogenica, corsi monografici e workshop in tutto il mondo. Nel corso degli anni l'approccio dietetico si è diversificato comprendendo protocolli diversi che verranno presentati nel manuale.

All'interno della ILAE (International League Against Epilepsy) una task force dedicata alle dietoterapie si occupa di promuovere la conoscenza e la diffusione della Dieta Chetogenica in tutto il mondo; anche in Italia è operativo un Gruppo di Studio sulle Dietoterapie all'interno della LICE, Lega Italiana contro l'Epilessia.

Sono attive, inoltre, diverse associazioni nazionali e internazionali (vedi oltre) a supporto dei pazienti in trattamento con Dieta chetogenica e corsi di perfezionamenti per dietologi e dietisti volti a promuovere e diffondere la conoscenza della dieta a livello medico e dietologico.

Più recentemente, inoltre, sono in corso diversi studi sulle possibili applicazioni di questa dieta nel caso di patologie neurodegenerative come sclerosi laterale amiotrofica, morbo di Parkinson, Alzheimer, per diversi tipi di tumori e per i danni cerebrali postraumatici. Per tale motivo è stata fondata la INKS, International Neurological Ketogenic Diet Society con lo scopo di riunire tutti i clinici che si occupano del trattamento delle patologie neurologiche mediante la dieta chetogenica.

Alcuni link utili:

- ILAE (International League Against Epilepsy) Dietary Treatments task force:


- LICE - GdS in Dietoterapie in Epilessia


- International Neurological Ketogenic Society:

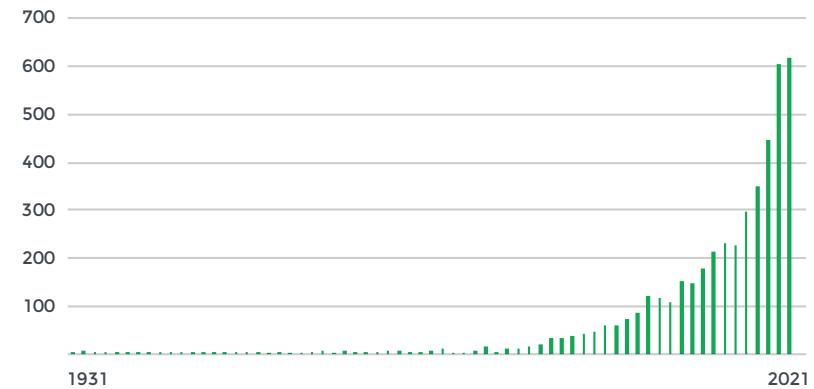



Figura 3.

Andamento negli anni del numero di pubblicazioni scientifiche su Pubmed inerenti la dieta chetogenica come trattamento dell'epilessia dal 1931 ad oggi

L'obiettivo è di produrre, attraverso le vie metaboliche che vengono attivate durante il digiuno, i cosiddetti "corpi chetonici" (acetone, acido acetoacetico e β -idrossibutirrato) che vengono prodotti dall'epatocita in presenza di eccesso di acetilCo-A e possono essere utilizzati dal cervello come fonte energetica in caso di mancanza di glucosio.

MECCANISMI D'AZIONE DELLA DIETA CHETOGENICA

La dieta chetogenica utilizzata per le malattie neurologiche consiste in un regime alimentare che comporta un ridotto apporto di carboidrati, adeguati livelli di proteine e aumentato apporto di grassi. Il rapporto lipidi: proteine - glucidi generalmente è pari a 4:1, ovvero per ogni 4 grammi di lipidi, si assume 1 grammo di carboidrati e proteine combinati.

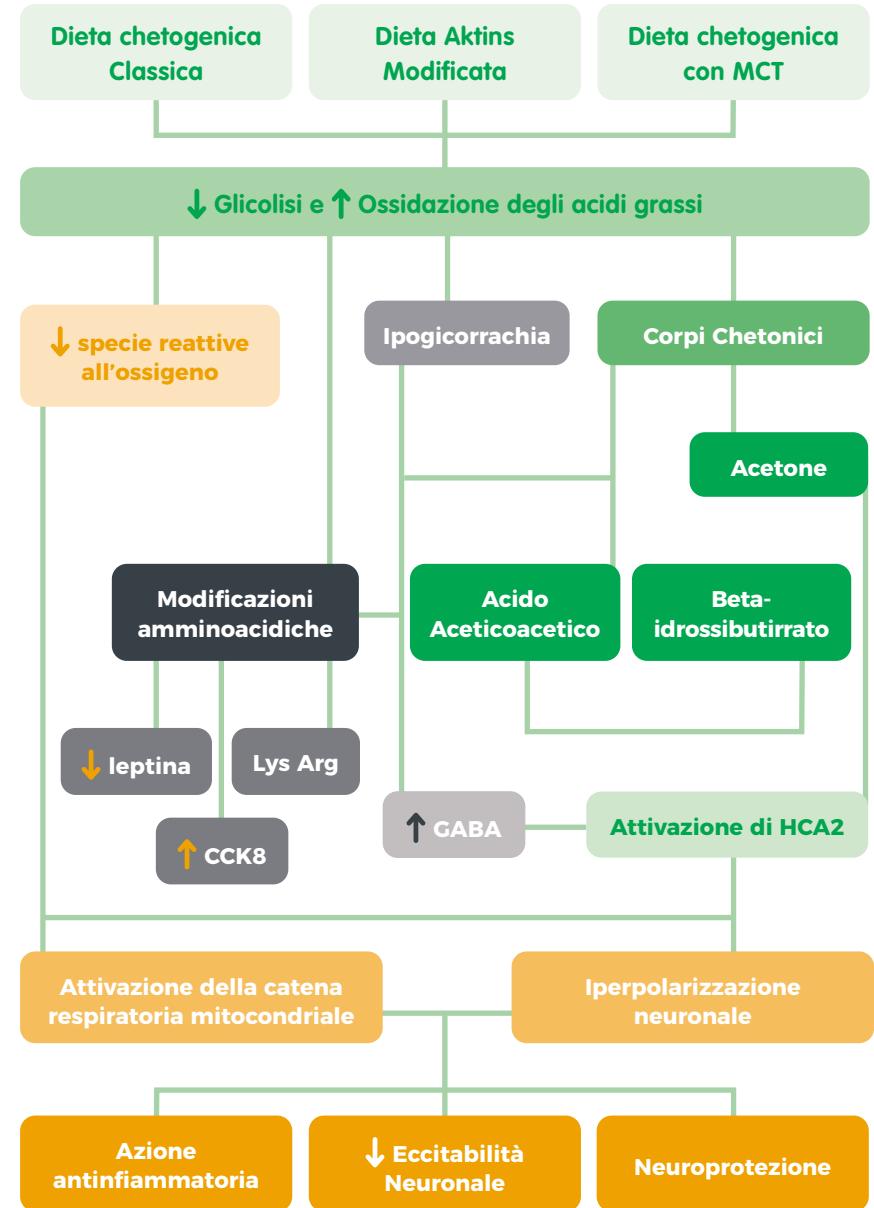
Sebbene diversi studi abbiano dimostrato l'efficacia clinica della KD, i meccanismi che ne sottendono gli effetti antiepilettici sono stati compresi soltanto parzialmente o meglio si ritiene che non ci sia un unico meccanismo d'azione che possa giustificare l'efficacia della dieta chetogenica, ma una possibile combinazione tra diversi meccanismi e vie metaboliche.

La stessa diminuzione della concentrazione di glucosio nel SNC è dimostrato, in modelli sperimentali, sia associata ad effetti anticonvulsivanti.

Molte teorie sono concordi nell'affermare che il principale meccanismo con cui agisce la KD si basa su una modifica del ciclo degli acidi tricarbossilici, finalizzata all'aumento della sintesi di acido- β -amminobutirrico (GABA) nel cervello, alla limitazione nella formazione di radicali dell'ossi-

geno e alla riduzione dell'apporto di glucosio a livello neuronale. In presenza di un eccesso di neurotrasmettore inibitorio come il GABA, i neuroni risultano ostacolati nel raggiungimento della soglia epilettogena, impedendo così il verificarsi delle crisi epilettiche. L'iperpolarizzazione neuronale che consegue a questa serie di meccanismi stabilizzerebbe la funzionalità sinaptica ed incrementerebbe la resistenza alle crisi epilettiche nel tempo.

Figura 4. Albero decisionale sull'indicazione all'approccio dietetico migliore per il paziente. Adattato da Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: classic and modified ketogenic diet treatment of epilepsy. J Acad Nutr Diet. 2017; 1279-1292



Anche i corpi chetonici stessi, come il β -idrossibutirrato (BHB), l'acetoacetato e l'acetone prodotti dal fegato, possono svolgere direttamente l'attività di mediatori degli effetti antiepilettici, neuroprotettivi e antinfiammatori della KD. È noto che livelli elevati di BHB nel sangue sono correlati all'esito positivo del trattamento: questo metabolita è infatti considerato il principale effettore dei benefici terapeutici della terapia KD, dotato di effetti pleiotropici e in grado di favorire l'endocitosi a livello sinaptico. Nei neuroni, il BHB può competere con il glucosio per la generazione di energia, inibendo il flusso glicolitico a monte della piruvato-chinasi. I prodotti della KD possono quindi attivare il metabolismo ossidativo dei chetoni nel cervello, migliorando anche la capacità di produrre aminoacidi come l'acido- β -aminobutirrico (GABA), neurotrasmettore inibitorio.

Al momento attuale il dosaggio dei corpi chetonici nel sangue e nelle urine è l'unico metodo per valutare l'efficacia e la corretta assunzione della dieta chetogenica, anche se questo non è un metodo altamente affidabile, in quanto non sempre corrisponde ai livelli di corpi chetonici presenti nel sistema nervoso centrale.

Oltre a dimostrare un effetto antiepilettico di tipo indiretto, il BHB può anche agire in via diretta fungendo da ligando endogeno del recettore 2 dell'acido idrossil-carbossilico (HCA2). L'attivazione di HCA2 su un sottoinsieme di macrofagi induce un fenotipo neuroprotettivo, mentre il silenziamento genico di HCA2 è connesso a un'abolizione della neuroprotezione indotta da BHB in un modello di ictus murino.

Altri meccanismi d'azione che sono stati proposti come possibili co-responsabili dell'efficacia della dieta chetogenica sono, ad esempio, l'attivazione della catena respiratoria a livello mitocondriale e la riduzione dei radicali liberi, e il ruolo di altri neuromodulatori come l'adenosina o amminoacidi la cui produzione è attivata dalla dieta chetogenica. Ad esempio, la dieta chetogenica produce un aumento della colecistochinina-8 (CCK-8), un peptide con proprietà antiepilettiche, e una diminuzione della leptina, entrambe associate alla soppressione delle crisi nei pazienti con epilessia refrattaria.

A livello aminoacidico, inoltre, è stato riscontrato che i cambiamenti nella lisina (Lys) e nell'arginina (Arg) del liquido cerebrospinali in pazienti in trattamento con dieta chetogenica sono associati a

una riduzione delle crisi in più del 50% dei casi in uno studio condotto su 60 bambini.

A livello genico, i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) possono essere utilizzati per associare diverse varianti geniche al successo o meno del trattamento: difatti, varianti in due proteine geniche, la ovvero Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 11 (KCNJ11) e B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), che corrispondono a due principali regolatori metabolici, sembrerebbero responsabili di una mancata risposta alla terapia con KD.

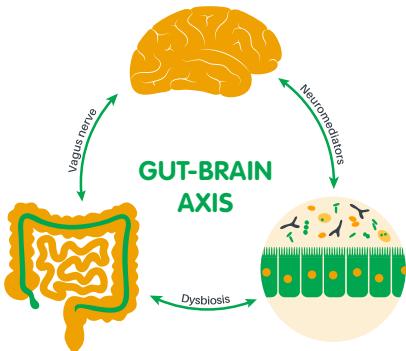
MICROBIOTA INTESTINALE E DIETA CHETOGENICA

L'intestino umano contiene oltre 100 miliardi di microrganismi incluse più di 1000 specie di batteri. Recentemente lo studio del microbiota intestinale è stato oggetto di crescente interesse in relazione alla sua influenza su un gran numero di malattie neurologiche e psichiatriche. Indubbiamente, questo fenomeno ha seguito il miglioramento di varie tecniche e la nostra comprensione del funzionamento dell'asse microbiota-intestino-cervello (MGBA) in varie patologie tra cui disturbi cerebrali.

La dieta rappresenta uno dei fattori più importanti che modellano la composizione del microbiota intestinale e quindi rappresenta uno dei tanti modi potenziali di manipolare l'MGBA con potenziali effetti terapeutici.

Di conseguenza, non sorprende che uno degli articoli più rilevanti pubblicati nell'area dell'epilessia, incluso il ruolo del microbiota intestinale, sia stato sulla dieta chetogenica. In questo studio preclinico, è stato dimostrato in modo convincente che, almeno in parte, l'efficacia della dieta chetogenica contro le crisi epilettiche nel modello murino dipende dalla presenza nel microbiota intestinale di due batteri, l'Akkermansia e il Parabacteroides. La dieta chetogenica sembra, quindi, portare ad un rimodellamento e selezione di alcune specie microbiche che a loro volta contribuiscono alla sua efficacia.

Dopo questo studio iniziale, alcuni altri in ambito clinico hanno dimostrato uno stretto legame tra KD, la sua efficacia e la composizione del microbiota intestinale dimostrandone, tra le altre cose, che la dieta chetogenica modifica il microbiota alterando il profilo metabolomico e infine influenzando l'equilibrio GABA/glutammato.



La dieta chetogenica sembra portare ad una selezione di alcune specie micobiche che a loro volta contribuiscono alla sua efficacia.

Questi risultati hanno supportato la validità dello studio del microbiota nell'epilessia come bersaglio terapeutico e/o per identificare, ad esempio, i pazienti responsivi alla KD sulla base della loro composizione iniziale del microbiota intestinale; tuttavia, i meccanismi alla base degli effetti evidenziati rimangono non del tutto compresi e spesso controversi.

D'altro canto le caratteristiche di composizione della dieta chetogenica, estremamente povera in carboidrati e fibra alimentare, possono determinare a lungo termine un impoverimento del microbiota in particolare di specie batteriche che utilizzano carboidrati.

Tale disbiosi può, inoltre, determinare una diminuzione di sintesi di acidi grassi a catena corta (SCFA) che hanno un effetto protettivo nei confronti di patologie infiammatorie e degenerative dell'intestino. Tali aspetti sono stati evidenziati in studi recenti del nostro gruppo e meritano di essere valutati in studi ad ampio spettro per arrivare ad una composizione ottimale della terapia dietetica che abbini efficacia terapeutica e prevenzione effetti collaterali a lungo termine.

PAZIENTI CANDIDATI E NON ALLA DIETA CHETOGENICA

L'epilessia colpisce l'1 per cento della popolazione: poco più di 500 mila persone, in Italia. Se nella maggior parte dei casi i farmaci anti-crisi risultano efficaci, questo non è quello che accade in circa un terzo dei pazienti. In questi casi si parla di epilessia farmaco-resistente, ovvero che non ha risposto ad almeno due farmaci anti-crisi somministrati ad una adeguata posologia. In questi pazienti l'alternativa è rappresentata dalla chirurgia, che risulta praticabile in circa il 10-15 per cento delle persone che soffre di epilessia farmaco-resistente, oppure al trattamento con dieta chetogenica o all'impianto dello stimolatore del nervo vago. Le persone con epilessia candidate al trattamento con dieta chetogenica hanno spesso una storia clinica complessa ed una epilessia ad eziologia ancora "non nota". Per questo motivo è necessario eseguire uno screening preliminare clinico e biochimico per escludere ad esempio problema congenito del metabolismo che possa essere aggravato dalla dieta.

Controindicazioni assolute alla dieta sono:

- ✓ Deficit di carnitine e acilcarnitina
- ✓ Deficit di palmitoiltransferasi di tipo I e II
- ✓ Deficit di carnitina traslocasi
- ✓ Difetti di beta-ossidazione degli acidi grassi
- ✓ Difetti di deidrogenazione degli acidi grassi a catena corta, media e lunga
- ✓ Difetti di 3OH-CoA a catena media e lunga
- ✓ Deficit di piruvato carbossilasi
- ✓ Porfiria



In circa un terzo dei pazienti epilettici i farmaci anti-crisi non risultano efficaci. Secondo queste statistiche in Italia sarebbero più di 160.000 casi.

Prima di iniziare la dieta chetogenica sono inoltre necessari incontri con le famiglie dei pazienti mirati a fornire informazioni sulla preparazione dei pasti, sulla necessità di somministrare integratori vitaminico-minerali e su come monitorare i livelli di chetosi e gli eventuali effetti collaterali.

Controindicazioni relative all'inizio della dieta sono:

- ✓ Impossibilità a mantenere un'adeguata nutrizione
- ✓ Difficile collaborazione del caregiver

In generale dal momento che la terapia con dieta chetogenica ri-

chiede un grande sforzo e dedizione da parte dell'intera famiglia sia per la preparazione dei pasti che per l'ottenimento della collaborazione da parte del paziente, in quelle famiglie in cui un genitore o anche i nonni che si prendono cura del paziente non sono d'accordo a intraprendere questo percorso terapeutico il fallimento è più alto.

E' per questo motivo che le associazioni delle famiglie, i corretti materiali informativi, ma anche un keto-team composto da neurologi e neuropsichiatri infantili, dietologi, dietisti, psicologi preparati e motivati è fondamentale per garantire l'adeguato supporto all'intero nucleo familiare.



Essenziale avere un keto-team interdisciplinare.

Famiglie e Associazioni (giornaliero)

- ✓ Sostegno alle famiglie
- ✓ Monitoraggio di compliance

Valutazione del dietista (a 0 - 1 - 3 - 6 - 12 mesi)

- ✓ Revisione delle crisi (etiology, tipo, frequenza)
- ✓ Revisione dei farmaci antiepilettici ed altri
- ✓ Valutazione strumentale (EEG/ Holter EEG)
- ✓ Valutazione cognitiva/ sviluppo / comportamental
- ✓ Valutazione metabolica- siero e delle urine
- ✓ Verificare l'efficacia della dieta



Nutrizionista e infermiera specializzata (telefonate / email settimanali)

- ✓ Follow up individualizzato
- ✓ Revisione della dieta

Valutazione del dietista (a 0 - 1 - 3 - 6 - 12 mesi)

- ✓ Peso, altezza e peso ideale per statura
- ✓ Anamnesi nutrizionale
- ✓ Misurazione dello spessore della plica cutanea
- ✓ Analisi dell'impedenza bioelettrica
- ✓ Calometria indiretta
- ✓ DEXA (ogni 6 mesi)
- ✓ Ecografia dell'addome (ogni 6 mesi)
- ✓ Valutare la compliance
- ✓ Revisione la prescrizione dietetica appropriata (Calorie, proteine, liquidi)
- ✓ Supplementazione di vitamine e minerali

Figura 5:

*Esempio di approccio multidisciplinare integrato nella gestione dei pazienti in dieta chetogenica
(Adattato da Pasca et al., 2016)*

Più precoce è l'inizio del trattamento con la dieta chetogenica maggiore è la possibilità di successo.

Questo vale sia per quanto riguarda il tempo che trascorre tra l'insorgenza delle crisi e l'inizio della terapia, ma anche per quanto riguarda l'età anagrafica. I bambini più piccoli riescono naturalmente a mantenere una chetosi più elevata per cui necessitano di rapporti chetogenici più bassi ed in generale hanno minori problemi di compliance.

Un esempio è la sindrome di West, in cui è stata dimostrata pari efficacia della dieta chetogenica agli altri comuni trattamenti farmacologici per la terapia (vigabatrin e cortisonici) per cui in molti centri la dieta chetogenica è utilizzata come terapia di prima linea. Dati di letteratura dimostrano anche una buona efficacia per il trattamento dell'epilessia con crisi focali migranti e nella sindrome di Othahara.

Una diagnosi precoce di Sindrome da deficit di Glut1, ad esempio, implica la necessità di intraprendere il prima possibile questo trattamento come terapia di prima linea e di proseguirlo per tutta la vita; in questa patologia oltre che l'efficacia della dieta chetogenica sulle

crisi epilettiche è documentata anche un'efficacia sul disturbo parossistico del movimento, molto frequentemente presente, e sugli altri sintomi da carenza energetica al SNC come l'affaticabilità, la difficoltà a concentrarsi, le performance cognitive.

Nei pazienti di età sotto ai due anni bisogna, tuttavia, mantenere alcuni accorgimenti in quanto effetti collaterali come l'ipoglicemia sono più frequenti. Per tale ragione si raccomanda di non praticare il digiuno per l'induzione del trattamento, di monitorare costantemente i valori di glicemia e chetonemia e di garantire un'adeguata supplementazione di vitamine e sali minerali secondo indicazioni per età. L'allattamento materno non è controindicato nei pazienti che iniziano la dieta chetogenica, infatti questo è possibile alternandolo con i prodotti formulati con rapporto 3:1 (vedi indicazioni European Journal of Paediatric Neurology 2015).

Per quanto riguarda i tipi di crisi epilettiche sembra che l'epilessia con crisi mioclonico-atoniche (Sindrome di Doose) sia la più responsiva (fino a 86% di responders) così come l'epilessia con assenze precoci. In realtà molti pazienti con questo tipo di crisi sono affetti

dalla Sindrome da Deficit di Glut1 (vedi oltre) e la ottimale risposta al trattamento dipende dall'ezio-logicia sottostante. Altre forme di epilessia in cui vi è una buona risposta alla dieta chetogenica sono ad esempio l'epilessia mioclonica giovanile, la Sindrome di Rett e la sindrome di Lennox-Gastaut.

In generale le sindromi cliniche in cui è documentata da studi clinici la riduzione di almeno il 50% delle crisi in almeno il 70% di pazienti affetti sono:

- ✓ Deficit di trasporto del glucosio tipo 1 (Deficit di GLUT1)
- ✓ Deficit di Piruvato Deidrogenasi (Deficit di PDH)
- ✓ Epilessia con crisi mioclonico-atoniche (Sindrome di Doose)
- ✓ Spasmi infantili (Sindrome di West)
- ✓ Sindrome di Angelman
- ✓ Sindrome di Dravet
- ✓ Sclerosi Tuberosa
- ✓ Sindrome di Ohtahara
- ✓ Malattie mitocondriali (Difetti del complesso I della catena respiratoria)
- ✓ Sindrome epilettica da infezione febbrale (FIREB)

Per i bambini che ottengono un controllo delle crisi maggiore del 50%, la dieta può essere proseguita per un periodo anche di due anni, a meno che non si verifichino effetti collaterali o controindicazioni che richiedano la sospensione del trattamento. La dieta chetogenica può essere, invece, proseguita per diversi anni dai bambini che raggiungono una remissione del 90% delle crisi epilettiche e con buona tollerabilità alla dieta. Nella sindrome da deficit di GLUT1 è indicato un trattamento life-long.

EFFICACIA DELLA DIETA CHETOGENICA OLTRE ALLE CRISI EPILETTICHE

Già all'inizio del secolo nei primi studi sull'efficacia del digiuno per il trattamento dell'epilessia si era osservata una potenziale efficacia non solo sul controllo delle crisi epilettiche ma anche sugli aspetti cognitivi e di reattività dei pazienti, a differenza dei farmaci anti-crisi allora in uso.

I dati di letteratura dimostrano che spesso accanto alla riduzione delle crisi epilettiche i pazienti affetti da encefalopatia di sviluppo ed epilettica mostrano anche un miglioramento degli aspetti di vigilanza, attenzione, reattività e interazione con l'ambiente.

| | TO: Prima della KD | | | T1: 18 mesi | | | T2: 36 mesi | | |
|-----------------------------------|--------------------|-----|-----|-------------|-----|-----|-------------|-----|-----|
| | TIQ | VIQ | PIQ | TIQ | VIQ | PIQ | TIQ | VIQ | PIQ |
| IQ normale | 1 99 | 104 | 98 | 97 | 106 | 98 | 98 | 109 | 87 |
| | 1 79 | 94 | 89 | 75 | 94 | 71 | | | |
| IQ borderline | 2 79 | 67 | 96 | 89 | 86 | 94 | 85 | 82 | 104 |
| | 3 77 | 81 | 77 | 75 | 89 | 66 | 81 | 100 | 80 |
| Deterioramento cognitivo lieve | 1 66 | 63 | 76 | 72 | 98 | 58 | 79 | 88 | 76 |
| | 2 63 | 75 | 59 | 55 | 62 | 55 | | | |
| | 3 59 | 76 | 71 | 73 | 78 | 98 | | | |
| | 4 52 | 56 | 58 | 50 | 60 | 58 | | | |
| | 5 51 | 59 | 54 | 60 | 69 | 59 | | | |
| Deterioramento cognitivo moderato | 1 50 | 65 | 45 | 45 | 45 | 45 | | | |
| | 2 48 | 59 | 48 | 52 | 58 | 56 | 53 | 76 | 63 |
| | 3 45 | 45 | 45 | 45 | 47 | 45 | | | |
| | 4 43 | 54 | 45 | 40 | 54 | 39 | 55 | 82 | 58 |
| | 5 44 | 55 | 45 | 56 | 82 | 63 | | | |

Purtroppo molti dei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente presentano una gravità clinica tale da non permettere la valutazione del miglioramento cognitivo e comportamentale mediante i test e le scale standardizzate attualmente disponibili. D'altra parte, i dati disponibili relativamente ai pazienti affetti da GLUT1DS mostrano un chiaro miglioramento sia dell'attenzione che delle performance cognitive e questo ha aperto la strada all'applicazione della dieta chetogenica anche ad altri campi della neurologia come le malattie neurodegenerative e l'autismo.

Figura 6.

Esempio di miglioramento del Quoziente Intellettivo (IQ) in un campione di pazienti affetti da Deficit di GLUT1 a 18 e 36 mesi. In verde IQ normale, in giallo IQ borderline, in arancione Disabilità Intellettiva (DI) lieve e in rosso DI moderata. Le frecce indicano i pazienti che hanno avuto un miglioramento del IQ passando da DI moderato a DI lieve, o da DI lieve a IQ borderline, o da IQ borderline a IQ normale. (adattato da De Giorgis et al., 2018)

LA DIETA CHETOGENICA CLASSICA PER I PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA

Le terapie dietetiche chetogeniche per l'epilessia farmaco resistente in età evolutiva comprendono principalmente la dieta chetogenica classica (CKD), la dieta con MCT (MCT-KD), la dieta modificata di Atkins (MAD).

La dieta chetogenica classica (CKD) è il primo protocollo dietetico chetogenico studiato per l'epilessia farmaco-resistente nel bambino. Le prime applicazioni risalgono al 1921 presso la Mayo Clinic, mentre la sua applicazione moderna può essere datata agli anni '90 ad opera di John Freeman presso l'Epilepsy Center del John Hopkins Hospital di Baltimora.

Per questi motivi ad oggi la CKD è la terapia chetogenica più nota e diffusa nel mondo. Negli oltre 100 anni di applicazione il protocollo dietetico si è modificato e semplificato, ma rimane quello più restrittivo, perché caratterizzato

da una impostazione prefissa di macronutrienti e da una prescrizione grammata. Queste caratteristiche lo rendono, peraltro, anche quello a maggior potenziale chetogenico.



Nella CKD i macronutrienti vengono prescritti e pesati al grammo.

Si tratta di un protocollo normocalorico, normoproteico, a bassissimo apporto di carboidrati. La copertura del fabbisogno energetico nel bambino è assicurata dall'aumento della quota lipidica, che sostituisce i carboidrati come fonte calorica, arrivando a costituire fino all'80-90% dell'energia. Più precisamente la CKD è caratterizzata da un rapporto fisso tra i nutrienti chetogenici (lipidi) e non chetogenici (carboidrati e proteine); tale rapporto, definito chetogenico, era stato messo a punto da Peterman nel 1925 ed è tutt'oggi utilizzato. Per ottenere una chetosi terapeutica elevata e sovrapponibile a quella indotta dal digiuno occorre utilizzare rapporti chetogenici più

elevati (es 4:1 o 3:1), ma la risposta è individuale e per questo la dieta va adattata al singolo paziente per tutta la durata della terapia. La quota lipidica può essere coperta totalmente da acidi grassi a lunga catena, nella versione tradizionale della dieta, oppure in parte da acidi grassi a lunga catena ed in parte da acidi grassi a media catena, che migliorano il potenziale chetogenico della dieta a parità di apporto lipidico (versione con MCT). La composizione in macronutrienti di una dieta chetogenica classica 4:1 è riportata in tabella 1. Il raggiungimento della chetosi terapeutica veniva ottenuto inizialmente con un periodo di digiuno.

Più recentemente questo approccio è stato sostituito in molti centri con la cosiddetta "induzione graduale", che prevede di iniziare da subito la somministrazione dei pasti chetogenici partendo da un rapporto chetogenico molto basso (1:1) ed aumentando gradualmente il rapporto chetogenico (2:1, 3:1, 4:1). La necessità di incrementare il rapporto chetogenico o meno, quindi di proseguire dal rapporto 3:1 al 4:1, per esempio, viene valutata individualmente in base ai livelli di chetoni raggiunti (nel sangue o nelle urine) e alla risposta clinica. Un approccio alternativo di induzione graduale della chetosi può

essere fatto iniziando con rapporto alto (3:1 oppure 4:1), ma apporto calorico ridotto. Nella prima giornata si prescrive 1/3 delle calorie per poi aumentare gradatamente fino alla copertura del fabbisogno calorico. L'induzione graduale della chetosi ha permesso di iniziare la terapia dietetico al domicilio evitando l'ospedalizzazione, che però rimane consigliata per i bambini sotto i due anni. Per la corretta conduzione della induzione domiciliare i genitori o caregivers devono essere istruiti a misurare i livelli di chetosi nelle urine o nel sangue a digiuno ad ore fisse a giorni alterni ed a riportarli periodicamente al keto-team di riferimento.

% Macronutrienti sull'energia

| | LIPIDI | PROTEINE | GLUCIDI |
|-----|--------|----------|---------|
| 4:1 | 90 | 7 | 3 |
| 3:1 | 87 | 7 | 6 |
| 2:1 | 82 | 10 | 8 |
| 1:1 | 70 | 15 | 15 |

Tabella 1:

Composizione in macronutrienti della Dieta Chetogenica Classica espressa come percentuale dell'energia totale giornaliera

La quantità di grassi necessaria per indurre e mantenere la chetosi, era tradizionalmente fornita da fonti animali, ricche soprattutto in acidi grassi saturi. Attualmente, per migliorare la qualità nutrizionale della CKD è consigliato alternare il consumo di fonti di grassi di origine animale con fonti di origine vegetale ricche in acidi grassi mono e polinsaturi, come olio d'oliva extra-

verGINE, olive e avocado, lecitina di soia, semi oleosi e frutta in guscio.

Le calorie totali giornaliere della dieta possono essere ripartite in 4 pasti equivalenti tra loro come apporto energetico e di nutrienti (Tabella 2) oppure possono essere ripartiti in pasti non equivalenti, sulla base di esigenze del singolo paziente (Tabella 3).

| A | Energia (kcal) | Proteine (g) | Lipidi (g) | Glucidi (g) |
|-----------|----------------|--------------|------------|-------------|
| AL GIORNO | 2200 | 36,4 | 220 | 18,6 |
| A PASTO | 550 | 9,1 | 55 | 4,65 |

Tabella 2:

Esempio di composizione dei pasti per Dieta Chetogenica Classica da 2200 kcal con R= 4:1 con distribuzione equivalente in 4 pasti

| PASTI | Energia (kcal) | Proteine (g) | Lipidi (g) | Glucidi (g) |
|-----------------|----------------|--------------|------------|-------------|
| Colazione (25%) | 550 | 9,1 | 55 | 4,6 |
| Pranzo (30%) | 660 | 10,9 | 66 | 5,6 |
| MP 15 | 330 | 5,46 | 33 | 2,8 |
| C 30 | 660 | 10,9 | 66 | 5,6 |
| TOTALI | 2200 | 36,4 | 220 | 18,6 |

Tabella 3:

Esempio di composizione dei pasti per Dieta Chetogenica Classica da 2200 kcal con R= 4:1 con distribuzione non equivalente nei pasti

La scelta degli alimenti necessari all'implementazione della dieta chetogenica classica penalizza alcuni gruppi alimentari (cereali, legumi, frutta e verdura) che costituiscono fonti importanti di micronutrienti. Particolare attenzione va posta all'integrazione vitaminico - minerale, che deve essere prescritta in base alle raccomandazioni dei Livelli di Assunzione di Riferimento (LARN 2014) per la fascia di età considerata.

Oltre agli alimenti comuni sono disponibili in commercio alimenti formulati con rapporto chetogenico specifico, che possono essere utilizzati per migliorare la varietà dei menu.

La dieta chetogenica classica richiede una prescrizione, elaborazione e monitoraggio da parte di un keto-team esperto.

Nella maggior parte dei casi la somministrazione della dieta chetogenica classica avviene per os, ma questo protocollo è applicabile anche nei casi in cui sia necessaria la nutrizione artificiale (alimentazione enterale o parenterale) e può essere adattata anche al modello vegetariano.

LA DIETA MCT PER I PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA

Dopo l'introduzione della cKD sono stati proposti protocolli alternativi con l'obiettivo di permettere un apporto di carboidrati più elevato e quindi una maggiore palatabilità e compliance. Il primo protocollo alternativo proposto è stato quello con MCT, introdotto nel 1971 da Huttenlocher, che ha pensato di sostituire una parte di acidi grassi a catena lunga con acidi grassi a catena media (Medium Chain Triglycerides, MCT).

Gli acidi grassi a catena media (8-12 atomi di carbonio) hanno la caratteristica di essere metabolizzati più rapidamente rispetto agli acidi grassi a catena lunga, in quanto passano dall'intestino direttamente nel sangue e giungono al fegato attraverso la vena porta. Questa caratteristica li rende più chetogenici e permette di ridurre la quota lipidica a favore di un maggior contenuto di carboidrati. Inoltre è stato recentemente suggerito che gli MCT possano avere un ruolo anticrisi diretto, in particolar modo per l'acido decanoico (C:10), oltre a migliorare il metabolismo cerebrale attraverso la biogenesi mitocondriale.



Esempio di proposta di pasto per dieta MCT- KD del nostro ricettario. Coppetta con yogurt greco, noci e miele.

La prescrizione della dieta chetogenica arricchita in MCT (MCT-KD) non si basa sul rapporto che-

togenico ma sulla definizione della percentuale di MCT rispetto all'energia giornaliera. La prima formulazione prevedeva un appporto pari al 60% ma tale percentuale può causare, in alcuni pazienti, discomfort gastrointestinale con sintomi quali crampi addominali, diarrea e vomito.

Per questo motivo, nel 1989 Schwartz propose una riduzione della percentuale. Attualmente, infatti, si suggerisce, nell'adulto, una percentuale di MCT tra il 40-50% dell'energia di MCT come equilibrio ottimale tra tolleranza gastrointestinale e mantenimento di una chetosi terapeutica. Nel bambino fino a 2 anni di età invece, è raccomandata una percentuale del 10% fino a un massimo del 25%.

| Protocollo dietetico | % macronutrienti sull'energia | | | Rapporto chetogenico |
|----------------------|-------------------------------|----------|---------|----------------------|
| | LIPIDI | PROTEINE | GLUCIDI | |
| >2 anni | 70 (40-50% MCT) | 10 | 20 | < 1.5:1 |
| < 2 anni | 70 (10-25% MCT) | 10 | 20 | < 1.5:1 |

Tabella 4:
Composizione dieta chetogenica con MCT per età evolutiva

La dose consigliata deve essere raggiunta gradualmente e ripartita tra i pasti per evitare effetti collaterali di tipo gastrointestinale. Le fonti di MCT utilizzabili nel protocollo MCT-KD possono essere: olio di cocco (utilizzato come tale oppure in emulsione) oppure prodotti appositamente formulati (presenti in commercio sotto forma di creme, polveri, alimenti o formule liquide).

Il loro contenuto di MCT è variabile (77-83% e 100%). Gli alimenti ricchi di MCT si prestano a essere mescolati a latte, panna per preparare creme, gelati, muffin e altri dessert; se aggiunti a mascarpone, maionese e avocado possono essere usati come condimento su insalate, carne o pesce e oppure incorporati in ricette a base di uova, come omelette o crêpe.

Possono anche essere aggiunti agli omogeneizzati per il pasto dei bambini più piccoli e inseriti nelle minestre con brodo vegetale e verdure, spalmati su fette biscottate, pane o similari in versione low carb. Per ottimizzarne il loro effetto booster, gli MCT dovranno essere uniformemente ripartiti all'interno di ciascun pasto.

Anche questo protocollo necessita di prescrizione, elaborazione

e monitoraggio da parte di un keto-team esperto. Per le sue caratteristiche, la MCT-KD può essere utilizzata in caso di alimentazione per os, anche vegetariana, e nutrizione enterale. Non è però adatta alla somministrazione per via parenterale.

LA DIETA DI ATKINS MODIFICATA PER I PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA

Il terzo protocollo alternativo introdotto nella pratica clinica è stata la Dieta Modificata di Atkins (Modified Atkins Diet, MAD), testata nel 2003 da Kossoff per l'epilessia farmaco-resistente.

La dieta di Atkins è un regime popolare come regime dimagrante, basato sulla limitazione dei cibi contenenti carboidrati in base ad uno schema che ne prevede la massima riduzione nel primo periodo di dieta. In seguito i pazienti vengono guidati a reintrodurre gradatamente le fonti di carboidrati. L'esclusione pressoché totale di un gruppo di alimenti (pane, pasta, dolci, legumi ecc) rende il

regime ipocalorico ed induce la perdita di peso. La dieta è manualizzata e spesso seguita come regime fai da te dai pazienti, con buoni risultati in termini di calo ponderale nel breve periodo.

Le modificazioni introdotte da Kossoff consistono:

- ✓ nel mantenere per tutta la durata della terapia le indicazioni della prima fase del regime alimentare, che prevede un apporto minimo giornaliero di carboidrati (10 grammi da 2 a 12 anni; 15 grammi nell'adolescente; 20 grammi nell'adulto)
- ✓ nell'incoraggiare il consumo di alimenti grassi, per mantenere un apporto calorico sufficiente ad evitare la perdita di peso
- ✓ nel permettere un consumo ad libitum di alimenti proteici.

| Protocollo MAD | % macronutrienti sull'energia | | | Rapporto chetogenico |
|-------------------|-------------------------------|----------|---------|----------------------|
| | LIPIDI | PROTEINE | GLUCIDI | |
| MAD | 64 | 30 | 6 | < 1:1 |

Tabella 5:
Composizione della Dieta Modificata di Atkins (MAD)

Altra differenza rispetto ai regimi chetogenici descritti finora riguarda la possibilità di non pesare gli alimenti, ma utilizzare indicazioni basate su porzioni.

L'impostazione dietetica risultante permette di raggiungere livelli di chetosi minori rispetto ai protocolli descritti in precedenza, per l'effetto glucogenetico delle proteine e trova applicazione soprattutto in pazienti adolescenti ed adulti con epilessia farmaco-resistente, in particolare in caso di scarsa aderenza al regime classico.

La MAD è poco indicata nei bambini con Deficit di trasportatore GLUT1 per i bassi livelli di chetosi.

La MAD deve essere impostata dopo una visita di inquadramento nutrizionale ed attenta anamnesi alimentare. Come per gli altri protocolli, deve essere stimato il fabbisogno energetico del paziente e devono essere date indicazioni specifiche sulle porzioni in modo tale da prevenire non volute variazioni ponderali.

Il protocollo è meno gravoso poiché non necessita di assiduo controllo dietistico ma non essendo una dieta pesata al grammo, sarà necessario educare il paziente affinché possa orientarsi per una scelta consapevole. Per questo è importante istruire molto bene il paziente circa il contenuto in carboidrati degli alimenti, fornendo materiale come tabelle di composizione, indicazione di App o software specifico, unitamente ad una lista di alimenti permessi e non permessi. La quota prescritta di carboidrati dovrà essere distribuita in ogni pasto e, dovrà essere monitorata attraverso la compilazione di un diario alimentare, da valutare insieme al paziente durante le visite di follow-up.

Possono essere utilizzati tutti i tipi di carboidrati, conteggiati al netto della fibra alimentare. Non sono ammessi gli zuccheri derivanti dall'assunzione di bevande alcoliche.

Per la sua flessibilità, questo protocollo semplifica il consumo del pasto al ristorante o comunque fuori casa.

Anche questo protocollo può essere integrato con prodotti formulati con rapporto chetogenico pre-fissato per dieta chetogenica classica e con prodotti ricchi in MCT. Entrambe queste integrazioni possono migliorare i valori di chetonemia.

Anche se meno restrittiva la MAD necessita di integrazione vitamino-minerale e di un accurato follow-up.

La MAD si somministra unicamente per via orale, ad ora non sono ancora state messe a punto applicazioni per la nutrizione artificiale. Nelle tabelle 6 - 8 sono elencati gli alimenti consentiti e non e le liste di scambio di frutta e verdura.



La MAD è meno restrittiva e generalmente più facile da seguire. Comunque deve essere impostata dopo una visita di inquadramento nutrizionale, anche perché i bassi livelli di chetoni fanno che non sia indicata in tutti i pazienti.

Tabella 6:

*Lista degli alimenti consentiti e non
in corso di trattamento con MAD*

ALIMENTI PERMESSI

Olive nere, olive verdi, nocciole e frutta in guscio, avocado, semi oleosi

Olio, burro, lardo, maionese, panna

Gruppo salumi e insaccati: salame, coppa, prosciutto crudo e cotto, salsiccia, speck, pancetta, wurstel, mortadella bresaola, cotechino

Uovo

Carni: manzo, pollo, vitello, coniglio, manzo, vitellone, maiale, carne in scatola, agnello, capretto, quaglia, lepre, fagiano

Pesci e molluschi: acciuga, anguilla, cernia, branzino, palombo, rombo, polpo, merluzzo, sgombro, orata, persico, salmone, tonno, tonno in scatola, sgombro in scatola, cozze, vongole, gamberi

Formaggi: asiago, brie, parmigiano, grana, pecorino, mozzarella di bufala, emmenthal, feta, edam, mascarpone, gorgonzola

Pasta e tagliatelle a base di glucomannan/shirataki

Fiori di zucca, radicchio verde, cicoria, zucchine, finocchi (conteggiando i carboidrati)

Dolcificante a base di eritritolo e aromi senza zucchero

ALIMENTI NON PERMESSI

Gelato di crema, gelato di frutta, ghiaccioli con zucchero, sciroppi

Snack dolci al cioccolato e cioccolatini, budini

Marmellata, miele, biscotti, merendine, meringhe, torrone, barrette ai cereali, brioche, pasticcini, torte

Bibite zuccherate (esempio aranciata, coca cola con lo zucchero)

Caramelle con lo zucchero, gommoni, confetti e gelatine

Pane, grissini, taralli, schiacciatine cracker, fette biscottate, cereali per colazione e friselle

Pizza, focaccia, pasta di semola e integrale, riso, paste ripiene, gnocchi di patate

Patate, patatine chips

Legumi

Zucchero raffinato e di canna

Tabella 7:

Lista di scambio delle verdure con indicazione di porzione pari a 1 grammo di carboidrati*

| VERDURE | PORZIONE (G) CON CHO PARI A 1 G |
|----------------------|---------------------------------|
| Asparagi | 33 g |
| Bieta | 97 g |
| Catalogna | 97 g |
| Carciofi | 40 g |
| Carote | 13 g |
| Cetrioli | 55 g |
| Finocchi | 100 g |
| Fiori di zucca | 200 g |
| Foglie di rapa | 97 g |
| Funghi | 71 g |
| Radicchio verde | 200 g |
| Rape | 26 g |
| Ravanelli | 55 g |
| Rucola | 47 g |
| Insalata mistica | 33 g |
| Melanze | 38 g |
| Peperoni | 25 g |
| Pomodori di insalata | 36 g |
| Pomodori pelati | 33 g |
| Scorza nera | 90 g |
| Sedano | 42 g |
| Sedano rapa | 26 g |
| Spinaci | 33 g |
| Radicchio rosso | 62 g |
| Zucca gialla | 40 g |
| Zucchine | 77 g |
| Valeriana | 28 g |

* la composizione degli alimenti elencati è tratta da Tabelle BDA/IEO

Tabella 8:

Lista di scambio della frutta con indicazione della porzione pari a 1 grammo di carboidrati*

| FRUTTA | PORZIONE (G) CON CHO PARI A 1 G |
|-----------------------|---------------------------------|
| Albicocche | 15 g |
| Amarene | 9 g |
| Ananas | 10 g |
| Arance | 13 g |
| Avocado | 55 g |
| Banana | 6 g |
| Ciliegie | 11 g |
| Cocomero | 27 g |
| Fichi | 9 g |
| Mango | 8 g |
| Melograno | 6 g |
| Mele, senza buccia | 7 g |
| Melone | 13 g |
| Mirtillo nero | 19 g |
| More | 12 g |
| Nespole | 16 g |
| Noce di cocco | 10 g |
| Fichi d'India | 8 g |
| Fragole | 19 g |
| Kaki | 6 g |
| Kiwi | 11 g |
| Lamponi | 15 g |
| Limone | 43 g |
| Litchi | 6 g |
| Mandaranci/clementine | 8 g |
| Mandarini | 6 g |
| Papaia | 14 g |
| Pera, senza buccia | 11 g |
| Pesca, senza buccia | 16 g |
| Pompelmo | 16 g |
| Prugne | 9 g |
| Ribes rosso | 23 g |
| Uva da tavola | 6 g |

Tabella 9:

Caratteristiche generali dei protocolli dietetici descritti

| Tipo di alimenti e bevande | KD Classica | MCT-KD | MAD |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Alimenti fonti di proteine (carne, pesce, salumi, uova e formaggio) | Grammati | Grammati | Porzionati |
| Alimenti fonti di grassi e condimenti grassi (burro, oli vegetali, salse prodotti a base di MCT e prodotti formulati) semi oleosi e frutta in guscio | Grammati | Grammati | Incoraggiati con porzione guida |
| Alimenti fonti di carboidrati (verdura a frutto non amidacea, verdura in foglia, frutta, semi oleosi e frutta in guscio) | Grammati | Grammati | Grammati |
| Acqua | Incoraggiata | Incoraggiata | Incoraggiata |
| Altre bevande (infusi e bevande con dolcificante*) | Permesse (senza zucchero) | Permesse (senza zucchero) | Permesse (senza zucchero) |
| Integratore vitaminico-minerale | Richiesto | Richiesto | Richiesto |

*verificando il tipo di edulcorante presente

ALTRÉ DIETE E COMPOSTI TERAPEUTICI

La dieta a basso indice glicemico (LGIT) è formulata scegliendo degli alimenti fonti di carboidrati in base al loro Indice Glicemico (IG), ossia la capacità iper-glicemizzante di un alimento rispetto ad un'eguale quantità di un alimento di riferimento (per es. il glucosio o il pane bianco), a cui viene attribuito il punteggio di 100.

La sua applicazione nel trattamento delle patologie neurologiche è proposta per la prima volta nel 2004 da Heidi Pfeifer, presso il Massachusetts General Hospital ma, ad ora, esistono un minor numero di studi pubblicati su questo tipo di dieta rispetto agli protocolli descritti in precedenza.

Lo scopo non è l'induzione di uno stato di chetosi (infatti solitamente i livelli di chetosi sono molto bassi), ma la prevenzione di brusche fluttuazioni della glicemia e l'abbassamento dei livelli di insulinemia.

Per questo motivo sono ammessi unicamente alimenti con indice glicemico <50 (es. lenticchie, frutti di bosco e latte).

Questo tipo di dieta viene considerato più "liberale" rispetto ai protocolli precedentemente descritti, poiché comporta una quota glucidica più elevata (fino a 40 - 60 grammi di carboidrati).

Di seguito una tabella riassuntiva con le caratteristiche della dieta.

| Protocollo dietetico | % macronutrienti sull'energia | | | Rapporto chetogenico |
|----------------------|-------------------------------|----------|--------------------------------|----------------------|
| | LIPIDI | PROTEINE | GLUCIDI | |
| LGIT | 60 | 30 | 10 (massimo 40-60g al giorno)* | < 1:1 |

Tabella 10:

Composizione della Dieta a basso indice glicemico (LGIT)

L'apporto calorico viene definito sulla base delle richieste energetiche del singolo soggetto e l'induzione viene effettuata al livello domiciliare.

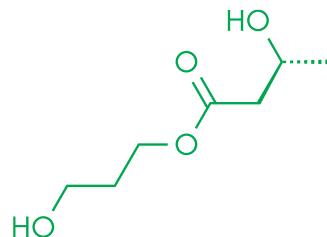
Anche questo protocollo può necessitare di integrazione vitamino-minerale e deve essere effettuata sotto controllo medico, con un accurato follow-up.

SALI E ESTERI CHETONICI

L'induzione della chetosi dietetica comporta importanti modifiche dell'alimentazione abituale dei pazienti. Per superare questo problema i ricercatori hanno sviluppato una serie di supplementi chetogenici esogeni per mantenere livelli terapeutici di beta-idrossibutirato e aceto-acetato in circolo indipendentemente dalla dieta. Si tratta di sali o esteri chetonici e ognuno di essi presenta alcune peculiarità.

Inizialmente è stata testata una formulazione di sali di sodio ma le dosi utili a mantenere livelli di chetonemia terapeutici comportavano somministrazioni eccessive del minerale con possibili effetti negativi sui livelli pressori. Per questo motivo sono stati successivamente sviluppati sali con una miscela equilibrata di elettroliti

che possono comprendere potassio, calcio, magnesio, litio ad alcuni aminoacidi che sono attualmente utilizzati in diversi trials clinici mirati a definire la sicurezza d'uso, i dosaggi utili e l'efficacia.



Ketone ester

La possibilità di utilizzare esteri chetonici è ancora in fase iniziale.

Gli esteri chetonici contengono BHB o AcAc collegati a una molecola vettore tramite un legame estere. Come molecola vettore può essere utilizzato glicerolo oppure un composto chetogenico come 1,3-butandiol o 1,3-butilenglicole (BD) che è un alcol diidrico utilizzato come solvente per gli aromi nella produzione alimentare. BD è atossico e riconosciuto dalla FDA come sicuro. Gli esteri chetonici vengono scomposti nello stomaco da un'esterasi (un enzima che può scomporre gli esteri) nel BHB libero e nella molecola vettore.

I vantaggi dei cheto-esteri derivano dal fatto che non sono legati a minerali e quindi non comportare rischio di sovradosaggio. Ciò consente anche livelli ematici di chetonemia più elevati. In secondo luogo, la loro emivita è più lunga dei sali chetonici perché gli esteri devono ancora essere scomposti nei loro stessi componenti. Tuttavia gli esteri chetonici sono molto poco palatabili a causa di un gusto sgradevole e attualmente ancora molto costosi. La possibilità di utilizzare questi composti terapeutici è dunque ancora in fase iniziale.

MCT

I trigliceridi a catena media (Medium Chain Triglycerides) contengono glicerolo esterificato con acidi grassi a catena media (soprattutto 8 -12 atomi di carbonio: acido caprilico; acido decanoico; acido dodecanoico). Essi hanno la caratteristica di essere metabolizzati più rapidamente rispetto agli acidi grassi a catena lunga, in quanto passano dall'intestino direttamente nel sangue e giungono al fegato attraverso la vena porta. Questa caratteristica li rende più chetogenici e permette di ridurre la quota lipidica a favore di un maggior contenuto di carboidrati. Inoltre è stato recentemente suggerito che gli MCT possano avere un ruolo antiepilettico diretto, in particolar modo per l'acido decanoico (C:10), oltre a migliorare il metabolismo cerebrale attraverso la biogenesi mitocondriale.

Gli acidi grassi a catena media sono in grado infatti di attraversare la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni cerebrali superiori al 50% di quelle degli acidi grassi nel plasma e fornendo una fonte di energia alternativa per le cellule cerebrali (neuroni e astrociti). I dati della letteratura suggeriscono effetti diretti e diversi sul metabolismo energetico delle cellule cerebrali da parte dei principali composti. L'acido eptanoico può fornire al ciclo degli acidi tricarbossilici sia l'acetil-CoA, necessario per la produzione di energia, sia il propionil-CoA, per reintegrare il ciclo stesso. L'acido ottanoico sembra subire la -ossidazione negli astrociti più facilmente dell'acido decanoico e di conseguenza produce più facilmente chetoni, mentre l'acido decanoico stimola preferenzialmente la glicolisi, producendo lattato che le cellule cerebrali sono in grado di utilizzare come fonte di energia. Allo stesso modo, l'acido ottanoico è ossidato preferenzialmente (rispetto all'acido decanoico) nelle cellule cerebrali suggerendo un

ruolo metabolico chiave dei neuroni nella regolazione differenziale delle concentrazioni di acidi grassi a catena media nel cervello. Si ritiene quindi che gli MCT modulino il metabolismo degli astrociti fornendo lattato e chetoni come combustibile per i neuroni vicini attraverso il sistema gliale/neuronale; essi hanno anche dimostrato di influenzare il metabolismo degli aminoacidi, innescando un aumento del triptofano nel cervello, a cui si associa una ridotta eccitabilità dell'ippocampo.

Infine, un recente studio di Chang e colleghi ha identificato un nuovo meccanismo attraverso cui l'acido decanoico riduce direttamente l'eccitabilità neuronale, inibendo l'attività del recettore ionotropico AMPA del glutammato; in particolare, è stato dimostrato che esso agisce come un antagonista non competitivo del recettore AMPA, e pertanto in grado di interagire con un sito di legame diverso da quello di un altro farmaco antiepilettico, il perampanel. L'acido decanoico determina, inoltre, un aumento della trascrizione dei geni correlati al metabolismo degli acidi grassi, e al contempo una riduzione della regolazione dei geni coinvolti nel metabolismo del glucosio. Questi risultati suggeriscono l'esistenza di un potente meccanismo anticonvul-

sivante delle diete chetogeniche a base di MCT, che fa leva sull'inibizione diretta della neurotrasmissione eccitatoria, mediata in primis dall'azione dell'acido decanoico.

Oltre al suo uso nel trattamento per epilessia farmaco-resistente, il ruolo terapeutico degli MCT è sempre più considerato per una serie di altri indicazioni tra patologie neurodegenerativa come m. Alzheimer, diabete e tumori.

Gli alimenti consumati nella dieta abituale hanno un contenuto molto scarso di MCT per cui per ottenere livelli terapeutici di apporto occorre ricorrere ad integratori od alimenti arricchiti.



I MCT vengono ottenuti dell'olio di cocco o di palma. Sono presenti, anche se in quantità molto piccole nei prodotti lattici e anche nel latte materno.

LA TERAPIA CON DIETA CHETOGENICA NELL'ADULTO

Le terapie dietetiche sono più difficili da continuare in età adulta sia per le diverse abitudini di vita che per gli aspetti di limitazione sociale e lavorativa che può comportare una dieta speciale. Secondo uno studio recente, le terapie dietetiche sono più accettate come trattamento dell'epilessia intrattabile nei bambini (84%) rispetto agli adulti (17%) in tutte le aree geografiche.

La maggior parte dei pazienti italiani adulti in trattamento con dieta chetogenica sono spesso pazienti che hanno iniziato la terapia durante la loro infanzia.

Così come per tutte le patologie di interesse neuropsichiatrico, i pazienti epilettici in dieta chetogenica richiedono programmi precisi di transizione delle cure mediche, ma in letteratura purtroppo sono ancora pochi gli studi che esplorano come gestire in modo ottimale i pazienti in trattamento dietetico che raggiungono la maggiore età.

In Italia, come in molti altri Paesi, non è disponibile uno specifico programma di transizione dei pazienti in dieta chetogenica, per questo molti pazienti adulti continuano ad essere seguiti in follow up dietetico e neurologico presso i Centri pediatrici di riferimento.

L'aspetto fondamentale da considerare durante la gestione del follow-up clinico di questi pazienti nel passaggio dall'adolescenza all'età adulta, è quello di continuare a garantire il medesimo controllo delle crisi epilettiche.

Parallelamente, risulta indispensabile perseguire la massima tollerabilità possibile del regime alimentare da parte dei pazienti e ricercare così una compliance ottimale.

In letteratura sono emersi negli ultimi anni report che dimostravano una efficacia nel trattamento con dieta chetogenica anche negli adulti: Lennox-Gastaut, epilessia mioclonica giovanile oltre naturalmente agli adulti affetti da deficit di GLUT1 sono alcune delle sindromi epilettiche che mostrano migliori risultati.

Sfortunatamente, ci sono ancora prove limitate dell'efficacia dei diversi sottotipi di dieta chetoge-

nica nella gestione dell'epilessia negli adulti con epilessia intrattabile. Nella meta-analisi di Liu et al, che include studi su pazienti adulti con epilessia intrattabile sottoposti a CKD, MAD e LGIT, la potenziale efficacia della KD in età adulta è invalidata dalla perdita di follow-up, mancanza di motivazione e scarsa compliance e dall'insorgenza di effetti collaterali.

Una menzione particolare va poi data ai pazienti adulti trattati con dieta chetogenica per il trattamento dello stato di male refrattario e super-refrattario. In alcuni studi condotti su un numero limitato di pazienti l'efficacia della dieta ha raggiunto anche il 90% dei pazienti trattati con stato di male super-refrattario in combinazione con i trattamenti farmacologici anti-crisi.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, questi non variano molto rispetto a quelli riportati nell'infanzia e nell'adolescenza. In particolare bisogna monitorare il livelli di colesterolo e lipidi nel sangue, che possono aumentare maggiormente rispetto alla popolazione pediatrica e il rischio cardiovascolare e cerebrovascolare, che tuttavia sembra non avere un impatto significativo su questi pazienti. La prosecuzione del trattamento con dieta chetogenica

richiede, forse anche più che nella popolazione pediatrica, una forte motivazione da parte del paziente e un maggior supporto da parte del keto-team che deve cercare di ottimizzare la prescrizione dietetica con le necessità cliniche e di vita quotidiana e sociale dell'individuo. Sicuramente il riscontro di effetti positivi della dieta su altri sintomi, oltre che contro le crisi epilettiche, come l'emicrania, il peso, l'attenzione e la prestazione cognitiva possono contribuire a motivare maggiormente il paziente.

Nei pazienti adulto è frequente il ricorso a protocolli alternativi, in primis la MAD, al fine di migliorare la compliance. Nella consensus 2020 sull'applicazione nell'adulto il 90 % dei centri partecipanti usava la MAD, 84% la dieta classica, 63 % LGIT e 58% MCT-KD. Come descritto precedentemente il protocollo MAD per adulti prevede un apporto di circa 20 grammi di carboidrati al giorno. L'efficacia può essere valutata già nei primi 2 mesi di trattamento, se completamente inefficace si può interrompere immediatamente mentre se l'efficacia è discreta ma inferiore al 50% è suggeribile proseguire per almeno 6 mesi di trattamento.

ALTRÉ APPLICAZIONI IN AMBITO NEUROLOGICO

EMICRANIA

Già nel 1928 la dieta chetogenica era stata utilizzata per trattare con successo soggetti affetti da emicrania. Dovevano però passare molti anni prima che si riparlassse dell'uso della chetogenica in questa patologia, prima con una serie di studi di singoli casi, poi con una serie di studi clinici.



L'emicrania potrebbe essere dovuta a un deficit energetico del cervello,

La dieta in generale è stata a lungo considerata cruciale nell'emicrania a causa della convinzione che alcuni alimenti potrebbero scatenare un attacco, portando a restrizioni dietetiche molto spesso in assenza di prove scientifiche comprovate.

Dal momento che l'emicrania è un disturbo caratterizzato da attacchi ricorrenti di dolore di origine neurovascolare innescati da un cervello ipereccitabile e ipometabolico, diversi lavori scientifici hanno ad oggi suggerito che la dieta chetogenica potrebbe essere utile nel trattamento preventivo agendo su tale meccanismo.

Il meccanismo d'azione per l'efficacia della dieta chetogenica per l'emicrania non è ancora completamente chiarito, sicuramente alcuni meccanismi tra cui l'attivazione del circuito neurotrasmettitore inibitore potrebbero avere una spiegazione comune a quella dell'epilessia. I corpi chetonici possono favorire la degradazione del glutammato, un importante mediatore eccitatorio cerebrale, e quindi ridurre l'eccitabilità della corteccia, e possono proteggere la corteccia da processi neuroinflammatori contribuendo ad una significativa riduzione di alcuni importanti mediatori dell'infiammazione come TNF-β e NFβB.

L'infiammazione è un componente importante dell'emicrania, che contribuisce all'attivazione di quelle fibre del nervo trigemino che sono responsabili della sensazione di dolore.

L'emicrania è, tuttavia, un disturbo complesso in cui risulta alterato l'equilibrio tra attivazione e inibizione di alcune zone della corteccia cerebrale, con modifiche del flusso sanguigno a queste aree, coinvolgimento del nervo trigemino e di altre strutture cerebrali, cui sono imputabili i sintomi che caratterizzano l'attacco.

Secondo studi recenti l'emicrania potrebbe essere dovuta a un deficit energetico del cervello, con l'attacco che si manifesta quando i tessuti interessati sono sottoposti a un forte stress ossidativo o i processi metabolici non sono sufficienti a far fronte alle elevate esigenze energetiche dei neuroni.

Grazie ai corpi chetonici aumenta la produzione energetica da parte dei mitocondri del neurone e si riduce la produzione di radicali liberi, con un significativo miglioramento dei processi metabolici – che potrebbe andare a compensare il deficit preesistente – e riduzione dello stress ossidativo.

La dieta chetogenica, inoltre, per la sua particolare composizione può determinare alterazioni significative del microbiota intestinale, che in diversi studi hanno portato a un miglioramento delle specie batteriche presenti con aumento di Bacteroidetes e Prevotella, che potrebbe a sua volta portare a effetti positivi sull'andamento dell'emicrania, tramite meccanismi che coinvolgono metaboliti batterici e neuropeptidi.

Solitamente il tipo di dieta che viene più frequentemente utilizzato è la MAD che permette di ottenere i benefici clinici nella maggior parte dei pazienti con emicrania garantendo comunque una buona compliance e un ridotto rischio di effetti collaterali.

In buona parte dei casi uno o due mesi di dieta chetogenica sono sufficienti a ridurre gli attacchi; a questo punto il paziente può passare in maniera graduale a una dieta a basso indice glicemico, in cui è possibile consumare cereali integrali, legumi e frutta, evitando tuttavia di creare picchi glicemici importanti.

Gli effetti benefici della chetogenica possono estendersi a diversi mesi e quando cominciasse a scemare è possibile riprendere la

dieta chetogenica, alternando in cicli successivi le due diete, con le modalità e i tempi che permettono di controllare meglio la patologia.

Questo tipo di trattamento, così come avviene per i pazienti affetti da epilessia, deve comunque essere prescritto e monitorato da un keto-team esperto e prevedere uno stretto monitoraggio clinico.

Gli studi clinici disponibili fino ad oggi tuttavia sono scarsi e presentano risultati contrastanti. Molto spesso si tratta di pazienti adulti con emicrania cronica o raramente adolescenti.

Sicuramente anche la semplice perdita di peso dei pazienti emicranici obesi potrebbe giocare un ruolo fondamentale. Infatti in uno degli studi randomizzati controllati presenti in letteratura una dieta ipocalorica chetogenica è stata comparata con una dieta non chetogenica dal medesimo apporto calorico, queste diete hanno portato a riduzione del peso in entrambi i gruppi di pazienti, tuttavia, la riduzione in frequenza degli attacchi emicranici si è osservata soltanto nei soggetti sottoposti a regime chetogenico.

Nel suo lavoro di revisione del 2017 Barbanti ha identificato sette studi

sugli effetti della dieta nell'emicrania in un totale di 150 pazienti di cui 2 studi prospettici e uno randomizzato rispetto alla dieta standard. Sei studi su sette hanno dimostrato l'efficacia della dieta nella profilassi dell'emicrania, il beneficio variava dalla riduzione della frequenza e dell'intensità dell'attacco fino alla scomparsa dell'emicrania. Vista la bassa numerosità degli studi prospettici e randomizzati disponibili tuttavia l'autore concludeva che sebbene i presupposti di efficacia fossero stati descritti, nuovi studi più rigorosi e su una popolazione più ampia sarebbe stati necessari per confermarne l'efficacia.

Anche nella sua recente revisione Madson Caminha, analizzando 10 studi pubblicati in letteratura, ha notato diversi bias negli studi presentati, rappresentati sia dalla bassa numerosità del campione, sia da alcune incongruenze nella descrizione dei risultati, che dalla eccessiva variabilità nella selezione dei pazienti e delle diete somministrate.

Riassumendo, per poter in futuro validare l'utilizzo della dieta chetogenica come trattamento dell'emicrania sarebbe importante chiarire meglio i meccanismi d'azione della dieta chetogenica nei pazienti emicranici, valutare con

studi randomizzati e controllati su una popolazione più ampia il protocollo dietetico più opportuno da utilizzare e la sua durata, affinare la valutazione di efficacia della dieta chetogenica su diverse categorie di pazienti come la popolazione pediatrici, i soggetti normopeso, i diversi endofenotipi dell'emicrania e la sinergia con altri gli farmaci.

AUTISMO

Il disturbo dello spettro autistico (AsD) è rappresentato da un gruppo di disordini complessi che coinvolgono lo sviluppo neuronale. È caratterizzato da deficit persistenti nella comunicazione sociale nonché nelle interazioni in contesti complessi e da modelli di comportamento e interessi ristretti e ripetitivi.



Il trend indica che spesso i ricercatori hanno assistito a un miglioramento di diversi parametri in pazienti con AsD in dieta chetogenica.

E' una patologia che può coinvolgere anche diversi altri organi oltre al sistema nervoso, come il tratto gastrointestinale, il sistema immunitario, epatico ed endocrino.

Si parla di "spettro" autistico perché è un disturbo che presenta eterogeneità sotto diversi punti di vista: i disordini a carico del linguaggio, per esempio, variano dalla difficoltà dell'uso pragmatico del linguaggio, alla completa mancanza di linguaggio parlato; anche le comorbidità sono disomogenee e includono tutta una serie di condizioni neurologiche (epilessia, disturbi del sonno, depressione, disturbo d'ansia, irritabilità, deficit dell'attenzione, etc) e fisiche molto varie.

L'etiologia del disturbo non è ancora stata del tutto chiarita, nonostante le molte ricerche, l'unica cosa certa che si può asserire è che concorrono all'insorgenza la predisposizione genetica e fattori di rischio ambientali.

La combinazione di diversi fattori nell'instaurarsi dell'autismo sembrerebbe convergere in un nodo comune. Uno dei principali candidati è rappresentato dalla funzione mitocondriale, anello di congiunzione di molti processi fisiologici.

Il mitocondrio, inoltre, ha un ruolo fondamentale nel sistema nervoso dove avviene la più grande richiesta di ATP per mantenere il gradiente ionico ai capi delle membrane cellulari eccitabili e dove l'organello è fondamentale in diversi aspetti dello sviluppo neuronale e plasticità sinaptica. Inoltre, diversi gruppi di ricerca hanno individuato nello stress ossidativo uno dei principali attori per l'eziopatogenesi dello spettro autistico.

Lo stress ossidativo porta alla secrezione di molecole vasoattive e pro-infiammatorie che inducono infiammazione neuronale, fenomeno alla base di molte patologie mentali come schizofrenia, disturbo bipolare, Alzheimer, etc. Lo stress ossidativo può essere studiato valutando pannelli di diversi marcatori tra cui residui di acidi grassi polinsanturi che giocano un ruolo importante nello sviluppo neuronale, nell'espressione e funzionamento di canali ionici e recettori.

La dieta chetogenica come descritto nei suoi diversi meccanismi d'azione è in grado di apportare numerosi effetti neuroprotettivi attraverso la modulazione del funzionamento mitocondriale e di alcune vie metaboliche.

I corpi chetonici hanno essi stessi proprietà neuroprotettive perché sono in grado di migliorare la capacità energetica delle cellule aumentando i livelli di ATP e riducendo la produzione di radicali liberi all'ossigeno agendo sulla funzionalità e biogenesi mitocondriale.

La dieta chetogenica, in aggiunta, modula il metabolismo dell'acido gamma butirrico (GABA), dell'acetilcolina - due neurotrasmettitori importanti nel sistema nervoso centrale - e delle purine (ATP e adenosina) che hanno un ruolo neuromodulatorio pleiotropico

Attualmente i dati clinici a disposizione riguardo sono pochi, molti sono Case Reports ma il trend indica che spesso i ricercatori hanno assistito a un miglioramento di diversi parametri considerati sulla base della CARS (Childhood Autism Rating Scale).

E' indubbia la necessità di rendere i dati più solidi attraverso una ricerca scientifica mirata le premesse appaiono confortanti. Negli anni passati, una delle proposte dietetiche su cui parte delle linee di ricerca sull'autismo si erano concentrate prevedeva la somministrazione di diete prive di glutine e caseina. Nel loro studio, pubblicato sulla rivista *Metabolic Brain Disease*,

Omnia El-Rashidy e collaboratori hanno valutato 45 bambini di 3-8 anni diagnosticati con DSA basato sui criteri del DSM 5.

I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi, il primo gruppo ha ricevuto la dieta chetogenica come dieta Atkins modificata [MAD], il secondo gruppo ha ricevuto la dieta priva di glutine e caseina [GFCF], il terzo gruppo ha ricevuto una dieta equilibrata, fungendo da controllo. Tutti i pazienti sono stati valutati prima e 6 mesi dopo l'inizio della dieta con un esame neurologico, misure antropometriche, nonché usando le scale validate per la valutazione dell'autismo (CARS e ATEC). Entrambi i gruppi di trattamento hanno mostrato un miglioramento significativo nei punteggi di ATEC e CARS rispetto al gruppo di controllo.

E tuttavia più recente la pubblicazione di una review che non supporta l'efficienza dei trattamenti privi di glutine e caseina nel trattamento dell'autismo.

La dieta chetogenica, al contrario, potrebbe, attraverso la sua capacità modulatoria e antinfiammatoria, essere uno strumento valido per trattare o almeno coadiuvare efficacemente i trattamenti per questa patologia.

E' certo che l'indicazione è quella della massima cautela e di testare dietoterapie chetogeniche classiche ma anche protocolli meno rigidi, come già avvenuto in alcuni Case Reports: diete MAD o LGIT, che facilitano la compliance del paziente essendo spesso individui, che per la particolarità della patologia, possono presentare una certa difficoltà a discostarsi dalle proprie abitudini alimentari.

I trattamenti con farmaci anticonvulsivi e dieta chetogenica non sono esenti da effetti collaterali (vedi paragrafo specifico). Perciò, la dieta chetogenica nei soggetti autistici o epilettici deve essere gestita sempre da uno specialista con provata esperienza nel settore.

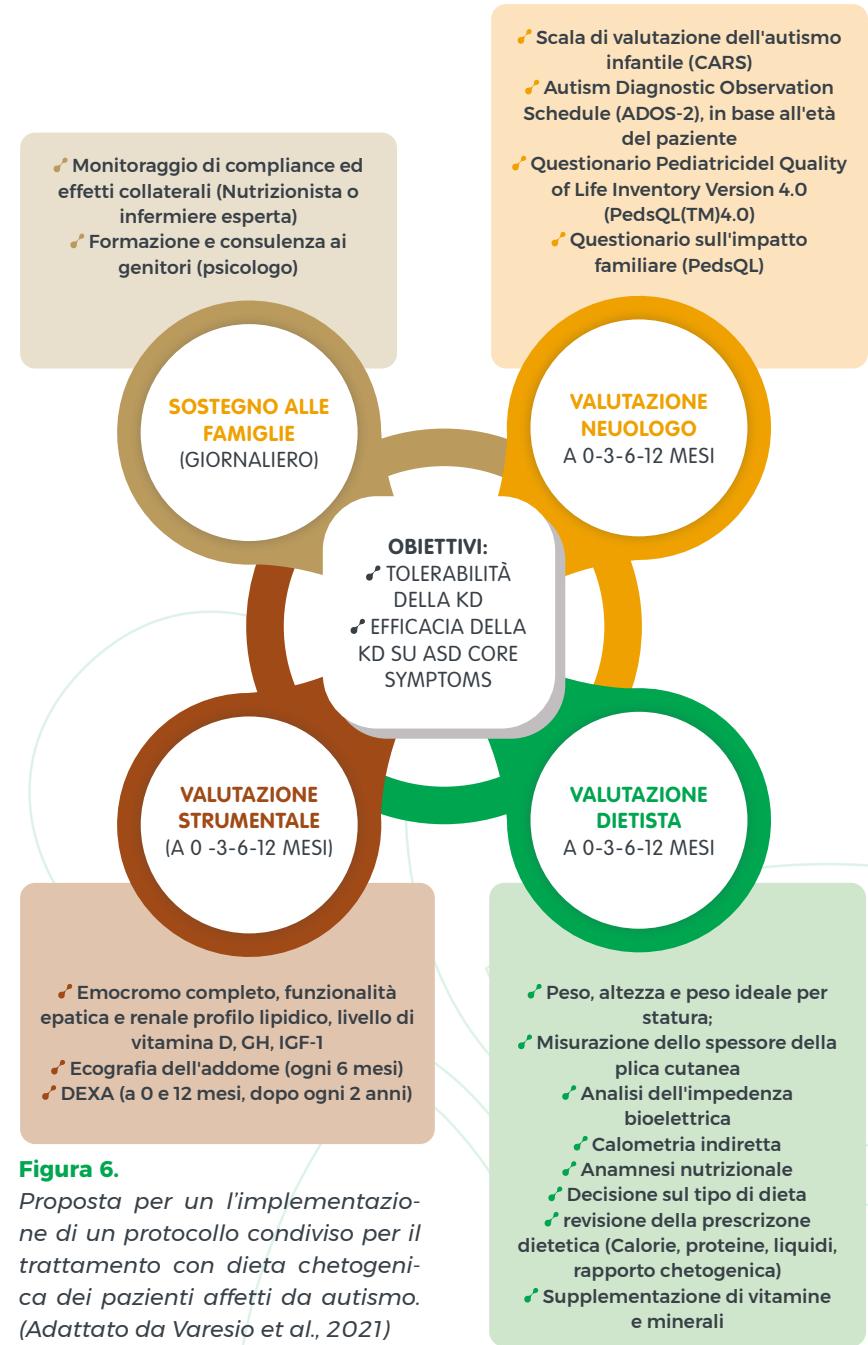


Figura 6.

Proposta per un l'implementazione di un protocollo condiviso per il trattamento con dieta chetogenica dei pazienti affetti da autismo.
(Adattato da Varesio et al., 2021)

TUMORI

La dieta chetogenica nel trattamento dei tumori cerebrali ha come obiettivo l'effetto Warburg, un fenomeno biochimico in cui le cellule tumorali utilizzano prevalentemente la glicolisi anziché la fosforilazione ossidativa per produrre ATP.

Inoltre, alcuni tumori mancano della capacità di metabolizzare i corpi chetonici, a causa della disfunzione mitocondriale e della down-regulation degli enzimi necessari per l'utilizzo dei chetoni. Quindi, la ragione per fornire una dieta ricca di grassi a basso contenuto di carboidrati nella terapia del cancro è ridurre i livelli circolanti di glucosio e indurre la chetosi in modo tale che le cellule tumorali siano "affamate" di energia mentre le normali cellule adattano il loro metabolismo per utilizzare corpi chetonici e sopravvivere. Inoltre, riducendo il glucosio nel sangue, diminuiscono anche i livelli di insulina e il fattore di crescita simile all'insulina, che sono importanti fattori trainanti della proliferazione delle cellule tumorali.

Dati di letteratura sull'efficacia della Dieta chetogenica nei tumori cerebrali sono ancora scarsi. Essa è stata utilizzata prevalentemente come add-on alla tradizionale che-

mioterapia e radioterapia nel trattamento dei gliomi e degli astrocytomi cerebrali.

La restrizione calorica che è stata associata alla dieta chetogenica in alcuni studi iniziali riduce i livelli circolanti di glucosio aumentando i livelli dei chetoni e si ipotizza possano avere effetti anti-angiogenici e pro-apoptotici verso le cellule tumorali del SNC.

Un trial prospettico pubblicato su Neurology nel 2021 ha descritto la tollerabilità e le modifiche metaboliche in 25 pazienti con astrocytoma che avevano completato il trattamento con radiazioni e chemioterapia.

I pazienti hanno seguito la dieta di Atkins modificata con digiuno intermittente, per otto settimane. Cinque giorni alla settimana hanno seguito la dieta Atkins modificata mentre due giorni alla settimana digiunavano, mangiando fino al 20% della loro quantità giornaliera raccomandata di calorie.

L'obiettivo principale dello studio era vedere se le persone fossero in grado di seguire la dieta senza gravi effetti collaterali. Un totale di 21 persone hanno completato lo studio, la dieta è stata ben tollerata, sono inoltre stati osservati cam-

biamenti nel metabolismo corporeo tra cui riduzione di Hb A1C, insulina e massa grassa con aumento di massa magra. Alla RMN con spettroscopia è stato rilevato un cambiamento metabolico cerebrale con incremento come atteso dei chetoni e modificazioni metaboliche all'interno del tumore.

Gli autori concludevano che naturalmente sono necessari ulteriori studi per determinare se questa dieta può prevenire la crescita dei tumori cerebrali e aiutare le persone a vivere più a lungo, ma questi risultati mostrano che la dieta può essere sicura per le persone con tumori cerebrali e produrre con successo cambiamenti nel metabolismo corporeo e cerebrale.

Attualmente su www.clinicaltrials.gov sono registrati numerosi trials che indagano l'efficacia e la tollerabilità delle diverse diete chetogeniche su diversi tipi di tumori cerebrali come gliomi e astrocytomi, alcuni valutando anche il digiuno intermittente e altri la terapia combinante con chemioterapia e radioterapia.

Non sono però ancora disponibili dati certi di efficacia, di tollerabilità, di valutazione della "dose" di dieta necessaria per trattare il tumore e di durata.

Bisognerà attendere gli esiti di questi trials per valutare se la dieta chetogenica possa essere una efficace opzione per questa patologia.

MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Numerosi studi piloti su pazienti con malattia di Alzheimer (AD) hanno dimostrato che l'integrazione con la dieta chetogenica migliora la funzione cognitiva, la memoria verbale, l'umore, l'affetto, la cura di sé, le attività quotidiane, l'attenzione visiva e la memoria di lavoro.

I trattamenti attualmente disponibili per AD hanno un'efficacia minima e non ci sono trattamenti comprovati per il suo prodromo, la compromissione cognitiva lieve (MCI). L'etiology dell'AD non è ben compresa e varie ipotesi sulla patogenesi della malattia sono attualmente in studio.

Un segno distintivo coerente nei pazienti con AD è la riduzione dell'utilizzo del glucosio cerebrale; tuttavia, l'evidenza suggerisce che il metabolismo dei chetoni cerebrali rimane intatto, quindi, vi è un grande interesse per il potenziale valore delle terapie che inducono i chetoni per il trattamento di AD.

Una recente revisione ha discusso approcci e meccanismi dietetici chetogenici attraverso i quali sia possibile un beneficio terapeutico. Se i trattamenti chetogenici influenzano i sintomi dell'AD attraverso il ripristino della bioenergetica, la modulazione diretta e indiretta dei percorsi antiossidanti e di infiammazione, o entrambi, l'evidenza preliminare positiva suggerisce che è giustificato un ulteriore studio della chetosi dietetica come trattamento per l'AD. Recentemente uno studio ha riportato i risultati preliminari dell'applicazione di una dieta MAD per 12 settimane in 27 pazienti con MCI e AD precoce.

I risultati denotano una leggera tendenza al miglioramento della memoria composita nel gruppo in trattamento con dieta chetogenica e un leggero declino nel gruppo a dieta "sana" equilibrata. Solo i partecipanti positivi alla chetosi alla settimana 6 hanno mostrato punteggi significativamente migliorati nella memoria composita nello stesso punto temporale rispetto al basale, mentre gli individui non aderenti hanno mostrato un declino della memoria composita. A 12 settimane, entrambi i gruppi hanno avuto un lieve miglioramento non significativo della memoria composita.

PREPARAZIONE ALLA TERAPIA E MONITORAGGIO IN FOLLOW-UP

In caso di indicazione clinica all'introduzione della dieta chetogenica solitamente il ketoteam organizza una valutazione ambulatoriale con il paziente e i suoi genitori/caregiver per discutere insieme le indicazioni, gli effetti collaterali e le indicazioni di follow-up nel tempo.

i difetti di ossidazione degli acidi grassi, il deficit di cartinitine ed acilcarnitine o la porfiria che non sono compatibili con l'iperlipidemia o l'ipoglicemia.

Per far questo è necessario effettuare alcuni esami ematici:

- ✓ dosaggio di lattato e piruvato plasmatici
- ✓ dosaggio di carnitine e acilcarnitine plasmatiche
- ✓ dosaggio di aminoacidi plasmatici e acidi organici urinari
- ✓ ammoniemia

Prima dell'introduzione della dieta è opportuno, se la diagnosi non è chiara, effettuare:

- ✓ Screening metabolico con dosaggio di: Acidi organici urinari, Aminoacidi sierici, Lattato e Piruvato
- ✓ Consulenza genetica per eventuali approfondimenti in merito
- ✓ RMN encefalo

Come precedentemente indicato, vi sono alcune controindicazioni assolute all'introduzione della dieta chetogenica per cui è molto importante verificare l'assenza di alcune malattie metaboliche come

Una volta concordata l'indicazione al trattamento, dato che la dieta chetogenica è elaborata sulla base dei gusti e delle preferenze individuali del paziente, sono necessari vari incontri mirati alla raccolta delle abitudini alimentari abituali e di eventuali difficoltà o intolleranze alimentari, per spiegare le caratteristiche della terapia dietetica e per consegnare il materiale informativo come brochure, manuali, ricettari, tabelle per il calcolo dei carboidrati. In questi incontri è importante valutare la motivazione e le aspettative dei genitori/caregiver e la loro consapevolezza di intraprendere un trattamento impegnativo

non solo per il paziente ma anche per chi lo assiste. Sono altrettanto importanti i successivi incontri di counseling, in cui si valuta l'aderenza alla terapia, eventuali difficoltà nella gestione della dieta (assunzione di integratori, monitoraggio dei livelli di chetosi, pasti fuori casa, scuola ecc). Prima di iniziare, tutti i pazienti candidati alla terapia devono, inoltre, sottoporsi agli esami clinici strumentali e di laboratorio, al fine di effettuare approfondimenti neurologici, neurofisiologici e neuropsicologici. È particolarmente importante effettuare un attento inquadramento nutrizionale, al fine di impostare correttamente il trattamento e prevenire l'insorgenza di malnutrizione, soprattutto nei soggetti spesso sottoposti a lunghi periodi di poli-terapia e/o con difficoltà di alimentazione.

Le Linee Guida Italiane per il trattamento con dieta chetogenica (Consensus 2011), raccomandano le valutazioni preliminari descritte di seguito.

La valutazione preliminare deve essere effettuata dal keto-team di riferimento composto generalmente da neuropsichiatra infantile/ neurologo, dietologo, dietista e infermiere, in stretta collaborazione con psicologo, farmacista, assistente sociale e gruppi familiari

di supporto, pediatra e medico di medicina generale o qualsiasi altra figura professionale necessaria per l'adeguato trattamento del paziente (es. logopedista, fisioterapista, ecc). Ogni figura, infatti, gioca un ruolo fondamentale nel periodo di induzione e mantenimento della terapia dietetica chetogenica.

In particolare:

- ✓ La consulenza clinica neurologica prevede una anamnesi accurata con discussione approfondita delle aspettative della famiglia, dell'efficacia e degli effetti collaterali e trattamento farmacologico, in aggiunta ad una valutazione accurata di potenziali barriere psicosociali all'introduzione della dieta.
- ✓ La consulenza clinica dietologica prevede di effettuare valutazione nutrizionale, rilevamento dei dati antropometrici (peso, altezza, circonferenza cranica, BMI, peso ideale), valutazione del diario alimentare dei 7 giorni, preferenze alimentari, eventuali allergie, intolleranze e avversioni.

Prima dell'introduzione della dieta ed ad ogni controllo in follow-up (a 3-6-12 mesi) è inoltre indicato effettuare:

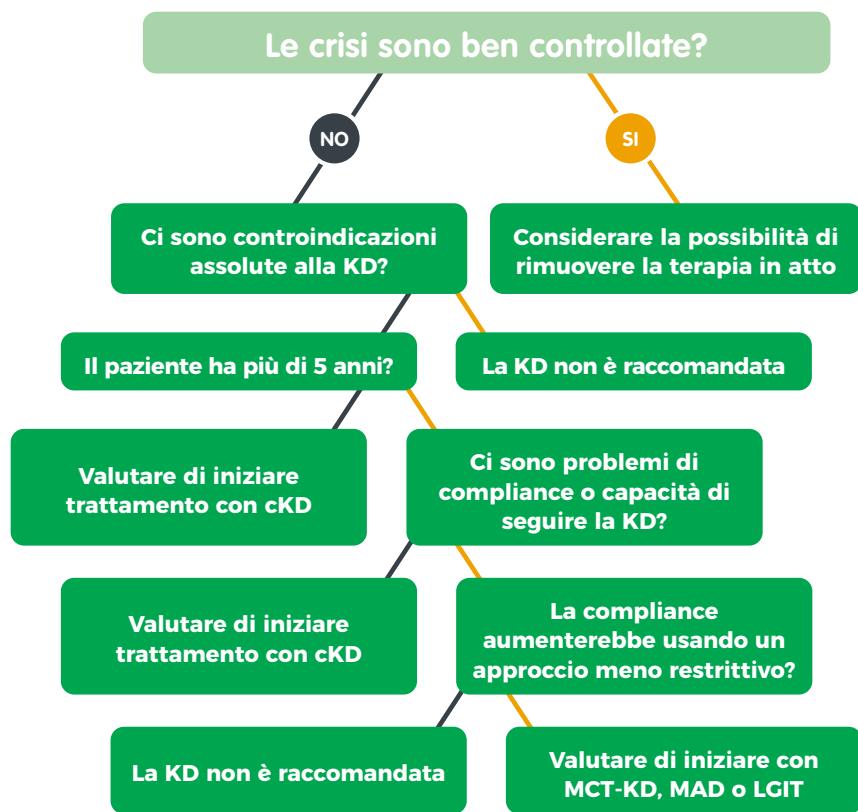
- ✓ Screening laboratoristico: Emocromo con formula, Elettroliti (sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo, magnesio, zinco, selenio), Bicarbonato, Proteine totali, GOT, GPT, gammaGT, bilirubina totale e frazionata, albumina, PT, PTT, Creatinina, urea, Colesterolo Totale, HDL, LDL, trigliceridi, lipidi totali, Vitamina D, Calcio, Vitamina B12, GH, IGF1, TSH, Dosaggio farmacologici dei farmaci antiepilettici (se applicabile), Esame urine completo
- ✓ Valutazioni strumentali: EEG, Calorimetria, Eco addome, Ecocolordoppler
- ✓ Valutazioni cliniche: valutazione neurologica, dietologica, endocrinologica (se indicato), neuropsicologica, emotiva e comportamentale (se applicabile)

Il keto-team, in accordo con il paziente e la famiglia, stabilisce quale approccio dietetico può essere più adeguato alle necessità del singolo soggetto. Questo ovviamente può essere modificato nel corso del tempo a seconda della risposta clinica e dell'aderenza alla terapia prescritta. Nella scelta, può essere utile l'albero decisionale riporta-

to nel Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics. Una volta definito il tipo di protocollo: Dieta Chetogenica Classica, MAD, MCT-KD o LGIT) (figura 7) e di somministrazione (orale, enterale, combinata) quindi si passa all'elaborazione (vedi paragrafo specifico) ed alla corretta integrazione di vitamine e sali minerali.

Figura 7.

Albero decisionale sull'indicazione all'approccio dietetico migliore per il paziente. Adattato da Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: classic and modified ketogenic diet treatment of epilepsy. J Acad Nutr Diet. 2017; 1279-1292



METODI DI INDUZIONE

L'inizio della terapia dietetica chetogenica segue un protocollo standardizzato basato sulle linee guida internazionali e nazionali, adattate in base all'esperienza del centro di riferimento. Questo è particolarmente evidente per la fase di induzione, che può essere impostata in vari modi. Nelle prime applicazioni della dieta chetogenica classica era previsto il ricovero di una settimana con digiuno di 12 – 48 ore seguito dall'assunzione di pasti chetogenici con rapporto chetogenico alto (1/3 delle calorie il primo giorno; 2/3 il secondo giorno e 3/3 il terzo giorno). I pasti possono essere preparati nella cucina dell'ospedale dal personale addetto oppure in reparto direttamente da uno dei genitori con l'assistenza del dietista, là dove possibile. Può essere utile una prescrizione con pasti che non comportino molta manipolazione e cottura per facilitare la procedura.

I vantaggi di questa impostazione consistono nel raggiungimento di una chetosi elevata in un breve periodo di tempo. Esistono anche svantaggi, legati alla necessità di

ospedalizzazione e maggiore frequenza di effetti collaterali dovuti al digiuno.

In seguito è stata introdotta l'induzione graduale con aumento graduale del rapporto chetogenico, che può essere attuata in regime domiciliare dopo istruzione della famiglia. Questo tipo di induzione richiede un tempo maggiore ma è sicuramente meno gravosa per la famiglia ed il paziente. Inoltre, consente di modulare il rapporto chetogenico in base alla risposta del paziente.

L'induzione in regime di ricovero rimane necessaria nella primissima infanzia.

L'induzione del protocollo MCT-KD solitamente viene effettuata a livello domiciliare, senza necessità di ospedalizzazione, aumentando gradualmente la quota di MCT presente all'interno della dieta. Inizialmente, infatti, vengono prescritte solo piccole quantità di MCT (es. 8-10 g al giorno), da suddividere equamente tra i pasti previsti nell'arco della giornata. Queste quantità possono essere sostituite parzialmente alla quantità di grassi già presente nella dieta (es. sostituendo olio, burro, panna, ecc) oppure possono essere aggiunte per incrementare ulteriormente la quota lipidica.

La proporzione di MCT viene poi incrementata gradualmente fino a raggiungere la percentuale desiderata fino al 25% nei bambini < 2 anni, fino al 50% nel bambino più grande e nell'adulto). Questo protocollo di induzione permette di limitare l'insorgenza di disturbi gastro-intestinali, effetti indesiderati tipici di questo tipo di dieta.

La dieta MAD, invece, non prevede uno specifico protocollo di induzione, ma la riduzione dell'apporto di carboidrati a 10-20 g al giorno.

CALCOLO E PREPARAZIONE DEI MENU CHETOGENICI

Dopo aver completato la valutazione nutrizionale e definito i fabbisogni in base all'età, in particolare per proteine ed energia, si può iniziare a costruire i pasti giornalieri.

Relativamente alla dieta chetogenica classica, è utile pensarla come costituita in blocchi per comprendere meglio la modalità di impostazione. Si ricorda che la

prescrizione parte dal rapporto chetogenico, che è il rapporto tra la quantità in grammi di grassi e la somma delle quantità in grammi di carboidrati (CHO) e proteine (P).

Nel rapporto 1:1, il blocco è costituito da 1 parte di grassi + 1 parte tra P e CHO; nella dieta con Rapporto R= 2:1, il blocco è costituito da 2 parti di grassi + 1 parte tra P e CHO; nella dieta con Rapporto R= 3:1, il blocco è costituito da 3 parti di grassi + 1 parte tra P e CHO ed infine per la dieta con Rapporto R= 4:1, il blocco è costituito da 4 parti di grassi + 1 parte tra P e CHO. Ne deriva che l'equivalente calorico dei blocchi sarà diverso in base al valore del rapporto chetogenico (tabella 11)

EQUIVALENTE CALORICO

$$R\ 1:1 \quad (1x9) + (1x4) = 13\ kcal$$

$$R\ 2:1 \quad (2x9) + (1x4) = 22\ kcal$$

$$R\ 3:1 \quad (3x9) + (1x4) = 31\ kcal$$

$$R\ 4:1 \quad (4x9) + (1x4) = 40\ kcal$$

- * Proteine 4 kcal/g
- * Carboidrati 4 kcal/g
- * Lipidi 9 kcal/g

Tabella 11:

Equivalenti calorici nei diversi rapporti chetogenici

Conoscendo l'equivalente calorico siamo in grado di calcolare quante **Unità caloriche** sono necessarie per coprire il fabbisogno del paziente precedentemente definito. Le unità caloriche si ottengono dividendo l'energia della dieta per l'equivalente calorico

ESEMPIO DI CALCOLO

1. CALCOLO UNITA' CALORICHE
2500/31 (eq. calorico) = 81

2. CALCOLO g NUTR. GRASSI E NON GRASSI
Grassi 81 X 3 = 243 g
Non grassi 81 X 1 = 81 g

3. FABBISOGNO PROTEICO
peso x 0.9 g/kg = 60 g

4. CALCOLO QUANTITA' GLUCIDI
81 g - 60 g = 21 g

5. SUDDIVISIONE NEI PASTI
Equipollenti o non

Sulla base delle unità caloriche ottenute e della loro composizione sarà possibile ricavare:

1. il contenuto totale di grassi e nutrienti non grassi (proteidi e glucidi)
2. la quantità di glucidi sottraendo dai nutrienti non grassi la quota proteica.
3. Suddividere i macronutrienti nei pasti previsti per la giornata

Tabella 12:

Esempio di calcolo Protocollo Dietetico Chetogenico Classico da 2500 kcal (R= 3:1) con proteine g 60/die

Questo calcolo dovrà essere eseguito per ogni Rapporto Chetogenico mentre per personalizzare la dieta e per la suddivisione percentuale dei macronutrienti e numero dei pasti, si dovrà cercare di rispettare, nei limiti del possibile, le abitudini del paziente.

I menù dovranno essere il più possibile in linea con le preferenze alimentari indagate in sede di visita oltre al rispetto del target terapeutico.

INTEGRAZIONI ALIMENTARI

Un corretto apporto vitaminico-minerale è essenziale per il buon funzionamento dell'organismo. Infanzia e adolescenza si caratterizzano per immaturità fisiologica e rapido accrescimento e per questo motivo sono fasi di vita caratterizzate da estrema vulnerabilità.

Una terapia dietetica molto restrittiva, in cui frutta e verdura sono poco rappresentate, può comportare severe carenze nutrizionali e deve essere integrata correttamente per mantenere gli apporti di riferimenti indicati per età evolutiva (Livelli di Riferimento di nutrienti ed energia, LARN, 2014) e corretti per le condizioni cliniche del paziente.

La valutazione esatta delle carenze può essere ottenuta ricavando l'apporto in micronutrienti degli schemi dietetici terapeutici e confrontandoli con i suddetti i livelli di riferimento.

E' quasi sempre opportuno integrare con calcio e vitamina D (previo dosaggio ematico di 25-OH vitamina D). Per raggiungere il fabbisogno giornaliero di calcio

è vantaggioso suggerire l'utilizzo quotidiano di acqua fortemente mineralizzata.

Nella pratica clinica è possibile prescrivere un integratore generico multivitaminico con minerali (in particolare calcio e selenio) oppure valutare integratori specifici in base all'esito degli esami del sangue. La prescrizione di un integratore generico richiede attenzione nel controllo degli apporti di vitamine liposolubili per non eccedere con i dosaggi.

Gli integratori dovranno essere scelti nella formulazione senza zucchero, in alternativa la quantità di carboidrati dovrà essere conteggiata nel menu.

Esiste accordo anche sulla opportunità di aggiungere un alcalinizante orale sotto forma di citrato, per contrastare l'effetto acidificante della dieta e prevenire il rischio di calcolosi renale. L'utilizzo di citrato di potassio ha il doppio vantaggio di sopprimere a questa necessità ed aiutare la copertura dei fabbisogni di potassio.

L'integrazione con carnitina è ancora considerata opzionale nelle linee guida per cui la prescrizione è guidata dal dosaggio ematico e dal giudizio clinico, in presenza di

sintomi come affaticabilità o riduzione della forza muscolare e/o inspiegate riduzioni dei livelli di chetonemia.

Non va dimenticata l'importanza di una corretta idratazione, dato che la definizione dei menu chetogenici comporta un basso apporto degli alimenti più ricchi in acqua (come frutta fresca e verdura). Dunque la prescrizione deve contenere anche indicazione alla quantità di liquidi giornalieri sotto forma di acqua o altre bevande senza zucchero.

- ✓ Multivitaminico con minerali (inclusi oligominerali, in particolare selenio)
- ✓ Calcio e vitamina D (rispettando il fabbisogno giornaliero)
- ✓ Supplemento aggiuntivo facoltativo
- ✓ Potassio Citrato
- ✓ Lassativi: Fibra alimentare, olio minerale, supposta di glicerina
- ✓ Carnitina (se carente e/o paziente sintomatico)
- ✓ Olio MCT o olio di cocco (fonte di MCT)
- ✓ Acqua oligominerale

Tabella 12.
Raccomandazioni per una corretta supplementazione

ADATTAMENTI DELLA DIETA IN CORSO DI TRATTAMENTO

Nei primi mesi di terapia sono generalmente richiesti numerosi adattamenti della terapia sia in termini di aggiustamento del rapporto chetogenico, per mantenere una chetosi terapeutica, che di scelta degli alimenti, per venire incontro al gradimento del paziente. In realtà in età evolutiva tali aggiustamenti sono indispensabile anche nel follow-up, per adeguare la prescrizione dietetica ai fabbisogni del bambino, che cambiano durante la crescita, oltre che per mantenere una compliance adeguata e affrontare situazioni sociali particolare o patologie intercorrenti. Questa modulazione della terapia è importante per la riuscita del trattamento e richiede la continua assistenza da parte del nutrizionista e della dietista di riferimento. Il supporto diventa cruciale quando famiglia e pazienti cercano di aumentare il loro grado di autonomia per la ricerca di nuovi cibi e ricette da includere nel nuovo stile alimentare. Seguire una terapia dietetica chetoge-

nica comporta modifiche importanti, non solo del tipo e quantità dei cibi, ma anche della gestione dei pasti in famiglia che richiedono attenzione nella programmazione.

Alcune modifiche (in particolare quelle riguardanti la varietà degli alimenti) possono essere eseguite da remoto, altre richiedono una valutazione complessiva e dunque è opportuno che avvengano durante le periodiche visite di controllo. In particolare nel caso in cui dopo il primo periodo di dieta la risposta terapeutica in termini di riduzione del numero delle crisi o della loro intensità sia inferiore alle attese.

La valutazione dell'efficacia terapeutica richiede un periodo di almeno tre mesi nei casi di epilessia farmaco-resistente, ma talvolta può essere opportuno un periodo più lungo con ripetuti aggiustamenti dietetici.

Accompagnare la famiglia a raggiungere l'obiettivo con un'aspettativa corretta e coerente può essere molto impegnativo soprattutto nelle prime settimane di dieta. Spesso per raggiungere tale obiettivo è necessario modificare il rapporto chetogenico o, a volte, passare ad altro protocollo dietetico.

Altra situazione che richiede un fine-tuning riguarda un adeguamento dell'energia della dieta in seguito ad episodi di fame del bambino, ovvero problemi relativi alla difficoltà di assunzione delle corrette quantità di liquidi, supplementi vitaminico-minerali o per il manifestarsi di alterazioni dell'alto o disturbi post-prandiali.

Per una idonea risoluzione dei problemi è opportuno apportare una sola modifica alla volta e verificarne l'efficacia.

Con il tempo e la supervisione del keto-team i genitori imparano a padroneggiare il processo di messa a punto e diventa più semplice rintracciare il motivo del problema che si presenta, come ad esempio un abbassamento del livello di chetonemia per accidentale o voluta ingestione di cibi o bevande ricchi in carboidrati, un calcolo non corretto del pasto, un peso di un alimento diverso da quanto prescritto o una procedura sbagliata della misura di chetonemia o chetonuria. Se, in generale, c'è sempre stato un buon controllo delle crisi e improvvisamente si verifica un problema, sarà opportuno esaminare ogni cosa, alimenti, bevande, attività motoria e quanto viene fatto da chi si occupa del bambino oltre ai genitori. Sarà importante chiedere come viene

preparato ogni pasto e se sono state apportate modifiche alle ricette e, nel caso coinvolgere il medico

per una verifica della terapia farmacologica.

SUGGERIMENTI Per aiutare a identificare il problema si può utilizzare una lista di domande standard

- ✓ Esistono occasioni di assunzione di alimenti al di fuori del piano dietetico chetogenico?
- ✓ L'alimento usato è quello indicato in ricetta per tipo e marca?
- ✓ la bilancia pesa alimenti è usata in modo corretto?
- ✓ le ricette sono calcolate in modo corretto per energia e rapporto?
- ✓ il bambino si è ammalato recentemente?
- ✓ è stata modificata l'assunzione di farmaci o integratori?
- ✓ sono stati assunti tutti i farmaci prescritti?
- ✓ i farmaci assunti sono tutti a basso contenuto di carboidrati?
- ✓ È possibile che sia cambiata la composizione o gli additivi di un cibo o supplemento abitualmente usato?

SUGGERIMENTI in caso di riduzione dei livelli di chetosi

- ✓ Verificare eventuale presenza di carboidrati in farmaci e integratori.
- ✓ Aumentare il rapporto chetogenico di 0.5 per spingere sulla produzione dei corpi chetonici
- ✓ In alternativa lasciare immodificato il rapporto e indurre olio MCT per incrementare la produzione dei corpi chetonici
- ✓ Ridurre apporto calorico di 50 o 100 kcal se le condizioni cliniche lo consentono
- ✓ Eseguire il monitoraggio ematico della carnitina e integrare quando il dosaggio è basso
- ✓ Consumare uno spuntino prima di coricarsi con un rapporto più elevato rispetto alla dieta abituale

EFFETTI COLLATERALI DELLA DIETA CHETOGENICA

Gli effetti collaterali della dieta chetogenica, così come per tutte le terapie, vanno attentamente ricercati e monitorati al fine di garantire la migliore tollerabilità nel tempo di questo trattamento.

In passato gli effetti collaterali erano sicuramente più frequenti e la gestione era più complessa, con il passare del tempo e la modifica di alcune modalità di prescrizione della dieta come ad esempio l'evitamento del digiuno, il corretto apporto idrico, l'utilizzo degli integratori alimentari ha modificato in modo sostanziale la frequenza e l'intensità degli effetti collaterali della dieta chetogenica.

Di seguito segnaliamo gli effetti collaterali di più comune riscontro per la dieta chetogenica classica, anche gli altri tipi di trattamento come la MAD e la Low Glicemic Index hanno una frequenza ancora più bassa.

EFFETTI COLLATERALI NEL BREVE TERMINE

Soltanmente alcuni problemi minori insorgono nei primi giorni dopo l'introduzione della dieta chetogenica, nei neonati e nei lattanti o nei pazienti con un quadro clinico molto complicato e compromesso sarebbe opportuno iniziare la dieta chetogenica in corso di ricovero ospedaliero per meglio verificare e trattare prontamente tali effetti collaterali. In tutti gli altri pazienti è comune l'introduzione ambulatoriale / in corso di day hospital avendo però l'accortezza di istruire bene la famiglia delle eventuali problematiche che potrebbero insorgere:

IPOGLICEMIA

In passato quando l'introduzione della dieta avveniva in corso di digiuno tale effetto collaterale era molto frequente e necessitava uno stretto monitoraggio clinico. Attualmente l'introduzione graduale della dieta ha ridotto di molto la frequenza di questo evento che va comunque opportunamente monitorato ogni 8 ore nei primi giorni di dieta. Per tale motivo è opportuno dotare tutti i pazienti di

un reflettometro per il dosaggio della glicemia capillare. E' noto che valori fino a 40-50 mg/dl di glicemia sono facilmente tollerabili dal paziente in dieta chetogenica. Se il valore tuttavia scende sotto ai 40 mg/dl e/o sono presenti sintomi come sonnolenza, astenia, vertigini, sudorazione fredda è opportuno correggere con 30 ml di succo di frutta o acqua zuccherata e monitorare entro 30 minuti l'eventuale rientro a valori accettabili.

IPERCHETOSI

Spesso l'iperchetosi è associata all'ipoglicemia ma potrebbe comparire anche isolatamente. Valori di chetonemia capillare (misurata sempre attraverso un reflettometro) superiori ai 6-7 mmol/l dovrebbero essere corretti sempre con 30 ml di succo di frutta o acqua zuccherata.

Possibili sintomi da iperchetosi che necessitano parimenti di una rapida correzione dei valori sono:

- ✓ vomito
- ✓ irritabilità
- ✓ tachicardia
- ✓ sonnolenza
- ✓ astenia
- ✓ rossore
- ✓ respiro rapido e superficiale (respiro di Kussmaul)

DISIDRATAZIONE

E' molto raro che il paziente subisca una disidratazione clinicamente significativa, questo avviene soprattutto se è associata al vomito e/o ad altri disturbi intercorrenti (febbre, infezioni, etc). Nonostante ciò, è molto importante monitorare attentamente l'intake idrico dei pazienti che iniziano la dieta chetogenica, che spesso risulta inadeguato. È quindi bene stimolare l'assunzione di liquidi, prevalentemente sotto forma di acqua, ma anche bibite senza zucchero.

VOMITO

Se l'introduzione della dieta avviene molto rapidamente potrebbero insorgere sintomi come nausea e vomito. Questo è spesso causato dall'elevato apporto di lipidi, a cui l'organismo non è abituato, e può essere associato a eventuale disidratazione. È quindi opportuno incrementare l'idratazione e rallentare con l'aumento del rapporto chetogenico.

RIFIUTO AD ALIMENTARSI

Talvolta nel paziente si può verificare un rifiuto di alimentarsi, legato ad esempio a nausea, al senso di sa-

zietà indotto dall'eccesso lipidico o a un rifiuto generale della dieta. Questo può essere più evidente nei pazienti che già in precedenza avevano difficoltà ad alimentarsi con eccessiva selettività alimentare. Potrebbe in questi casi essere indicato utilizzare alimenti più invitanti e palatabili oppure ridurre transitoriamente il rapporto chetogenico.

EFFETTI COLLATERALI NEL MEDIO TERMINE

STIPSI

Si tratta di uno degli effetti collaterali più frequenti. Questo è causato prevalentemente dal ridotto apporto di fibre vegetali, di liquidi e di massa in transito. Solitamente l'alvo si modifica quando si introduce la dieta chetogenica e non è preoccupante se in precedenza l'alvo era quotidiano a dopo la dieta l'evacuazione avviene ogni 2-3 giorni. Per favorire un corretto transito intestinale potrebbe essere indicato aumentare l'apporto di liquidi, prediligere vegetali più fibrosi, eventualmente pre o probiotici.

Se tutto questo non è sufficiente è possibile utilizzare comuni lassativi indicati in età infantile (formulazione senza zucchero) o microclismi a base di glicerina.

REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

E' un evento molto raro nei pazienti in dieta, questo avviene più frequentemente nei pazienti allettati o in carrozzina, con PEG. Un procinetico o antiacido migliora la sintomatologia.

MODIFICAZIONI DEL PESO CORPOREO

La dieta chetogenica prescritta da un team dietologico esperto non dovrebbe prevedere modificazioni del peso corporeo, in quanto si tratta di una dieta normocalorica. In caso di riduzione del peso occorre verificare che vengano assunti tutti gli alimenti nelle quantità prescritte ed escludere episodi di rifiuto del pasto parziale o totale o modifiche dell'attività fisica tali da comportare un aumento del fabbisogno calorico. In entrambe le situazioni la dieta va modificata per migliorare la gradibilità e assicurare la copertura del fabbisogno calorico.

In caso di aumento di peso soprattutto in corso di diete non grammate può essere utile chiedere la compilazione di un diario alimentare di alcuni giorni per verificare il consumo calorico e verificare se vi sia stata una riduzione dell'attività fisica abituale.

Sulla base delle informazioni fornite verrà ricalcolata la prescrizione calorica per garantire il mantenimento del peso e la corretta crescita.

FAME

La dieta chetogenica è una dieta normocalorica ma il volume degli alimenti assunti è solitamente inferiore rispetto a quello della dieta mediterranea. Per questo motivo è indicato fin dall'inizio utilizzare piatti di dimensioni più piccole ed altre accortezza che facciano sembrare le porzioni più elevate.

Alle volte questa modifica è compensata da senso di sazietà provocato dall'iperchetosi ma potrebbe succedere che vi sia un senso di fame soprattutto nelle prime settimane dopo il cambio di alimentazione.

Se il bambino lamenta fame dopo il cambio della dieta è opportuno verificare quale è la causa:

- ✓ Fame reale?
- ✓ Difficoltà ad adattarsi alle porzioni ridotte?
- ✓ Richiesta di merendine, snack o altri confort food

E' importante non modificare immediatamente la dieta dopo tale lamentela, soprattutto se non è concomitante una riduzione del peso corporeo ma provare a lasciar trascorrere del tempo (indicativamente 1-2 settimane) per valutare se si è trattato di un fenomeno transitorio oppure se occorre modificare la prescrizione calorica. Può essere utile aumentare l'apporto di liquidi per favorire il senso di ripienezza gastrica ma, in generale, se la fame persiste si consiglia di aumentare percentualmente la grammatura degli alimenti inclusi nella dieta.

DEFICIT DI VITAMINE O SALI MINERALI

La dieta chetogenica comporta uno scarso apporto di vitamine e Salì minerali a causa del ridotto apporto di vegetali nella dieta.

In particolare risultano carenti la vitamina D, il calcio, lo zinco, il rame, la tiamina e il selenio. L'utilizzo di un multivitaminico integrato regolarmente nella dieta ed il corretto monitoraggio di questi micronutrienti nel sangue solitamente previene eventuali complicazioni da carenze.

CALCOLOSI RENALE

Il rischio di calcolosi renale nei pazienti in trattamento con dieta chetogenica è aumentato di circa il 5% rispetto alla popolazione generale, rischio che aumenta in caso di familiarità positiva e/o in caso di trattamenti con farmaci inibitori di anidrasi carbonica (es. topiramato, zonisamide). I calcoli che possono formarsi sono solitamente di calcio o acido urico.

La presenza di ipercalciuria, unita al rischio di disidratazione, aumenta il rischio di sviluppare calcoli renali: questo problema può essere risolto assumendo un corretto quantitativo d'acqua giornaliero, oltre a farmaci in grado di alcalinizzare le urine. L'utilizzo di prodotti come il Citrato di Potassio prevedono efficacemente la formazione di calcoli renali. E' indicato inoltre un monitoraggio almeno settimanale degli esami ematici e urinari.

IPERLIPIDEMIA

L'iperlipidemia in una dieta ad elevato apporto di lipidi è un effetto collaterale possibile ma non sempre osservato. Infatti, sulla base della nostra esperienza clinica nella popolazione pediatrica possiamo affermare che tale rischio è limitato e maggiormente evidente nei pazienti con familiarità per iperlipidemia e ipercolesterolemia. Anche all'interno della popolazione adulta, sebbene la nostra esperienza sia più limitata, il riscontro di iperlipidemia è sporadico.

Solitamente tale riscontro avviene all'inizio della modifica del regime alimentare e tende a regredire dopo circa 1-2 mesi di dieta, per cui nel primo trimestre suggeriamo una condotta di attesa.

Qualora avvenga un riscontro di ipercolesterolemia persistente nel tempo il nostro suggerimento è, eventualmente, se possibile, di ridurre il rapporto chetogenico, di sostituire fonti di grassi vegetali a quelle di origine animale. Nella nostra pratica clinica quotidiana è successo raramente di dover trattare i nostri pazienti con le statine e/o analoghi, tale trattamento ha permesso di continuare la terapia in corso.

Un recente studio sull'analisi serata del doppler dei tronchi sovraortici eseguita a pazienti in dieta chetogenica ha dimostrato unicamente una riduzione della distensibilità e della flessibilità della carotide, reversibile dopo la sospensione della dieta. Tale impatto sull'evoluzione a lungo termine non è stato ancora ben chiarito, tuttavia raccomandiamo a partire dai 10 anni di età di monitorare tale dato a cadenza almeno annuale.

DEFICIT DI CARNITINA

Un deficit di carnitina documentato dagli esami di laboratorio è più frequente in pazienti in trattamento concomitante con acido valproico. In accordo con quanto riportato dalla Consensus Internazionale sulla dieta chetogenica l'integrazione con levocarnitina è indicato solo in caso di documentata carenza agli esami ematochimici e/o presenza di sintomi da carenza come facile affaticabilità, difficoltà a raggiungere una adeguata chetosi in presenza di documentata compliance, scarso controllo delle crisi.

EFFETTI COLATERALI NEL LUNGO TERMINE

ALTERAZIONE DEL METABOLISMO OSSEO

Tale riscontro è più frequente nei pazienti con epilessia farmacoresistente in trattamento da lungo termine con diversi farmaci antiepilettici, che presentano ridotta mobilità e/o che non assumono una corretta integrazione di vitamina D.

Il monitoraggio del metabolismo osseo deve avvenire con controlli regolari almeno annuali del dosaggio di calcio e vitamina D e dello studio radiologico con MOC o DXA a cadenza almeno biennale.

RITARDO DI CRESCITA

Studi clinici recenti hanno dimostrato un moderato aumento del rischio di ritardo di crescita in pazienti in trattamento con dieta chetogenica da più di 6 anni e che l'abbiano introdotta nei primi anni di vita. Questo dato potrebbe essere correlato all'aumentata chetosi.

Solitamente quando avviene l'interruzione della dieta il paziente riprende la sua regolare curva di crescita. Nella nostra esperienza clinica un rallentamento della crescita si è osservato solo in una minoranza di pazienti (circa il 20%) dopo un anno di trattamento. La misurazione dei dati antropometrici ed almeno una valutazione endocrinologica pediatrica è raccomandata per un corretto monitoraggio di questo rischio.

In caso di documentato deficit di crescita potrebbe essere indicata una riduzione del rapporto chetogenico o comunque una rimodulazione del protocollo che consenta la copertura del fabbisogno proteico. Eventualmente anche il trattamento con l'ormone della crescita non è controindicato.

EVENTI PIU' RARI

Epatopatie che possono provocare alterazioni della coagulazione, epatite o prurito; pancreatiti acute, anemia ferro-priva, ipogammaglobulinemia o aumento dell'intervalllo Q-T sono riscontri molto rari riportati in singoli case report e riferiti a pazienti gravemente compromessi clinicamente. Un regolare monitoraggio clinico comprensivo degli esami ematici

e dell'Elettrocardiogramma possono prevenire tali complicanze. In generale è però importante sottolineare che il rischio di effetti collaterali è ridotto se ci si attiene con precisione ed accuratezza al protocollo stilato, che prevede accertamenti diagnostici nella fase preparatoria per escludere gravi controindicazioni, e un monitoraggio completo di tutti i parametri durante tutto il corso della dieta.

GESTIONE DEI TRATTAMENTI CONCOMITANTI E MALATTIE INTERCORRENTI

Spesso i pazienti in terapia con dieta chetogenica presentano significative limitazioni funzionali e comorbidità associate, che potenzialmente portano a frequenti contatti con il medico curante o accessi in pronto soccorso, dove il personale medico potrebbe non essere a conoscenza della dieta chetogenica e delle modalità di gestione di questo tipo di pazienti. In una recente survey che abbiamo condotto tra i nostri pa-

zienti (Pasca et al., 2021) il ricovero in PS era stato principalmente causato dal insorgenza di crisi non controllate a domicilio, episodi infettivi, disturbo gastrointestinale. Solitamente la febbre e le infezioni in generale sono un trigger delle crisi epilettiche e di conseguenza il mantenimento di una adeguata chetosi è auspicabile in corso di episodi infettivo o di malessere.

Alle volte tuttavia è necessario sospendere la dieta, quando le circostanze lo richiedono. Ad esempio capita molto spesso che il paziente a causa del malessere si rifiuti di mangiare e/o di bere, questo potrebbe alterare il rapporto chetogenico stesso.

VOMITO E DIARREA

Il mantenimento di una adeguata idratazione è l'obiettivo principale in caso di vomito o diarrea persistente per cui è opportuno tenere monitorata la diuresi e gli altri segni di disidratazione. Se vi sono segni di disidratazione è indicato l'accesso in Pronto Soccorso per impostare una terapia reidratante per via endovenosa utilizzando soluzioni prive di glucosio. Se tuttavia oltre alla disidratazione è presente ipoglicemia con valori inferiori a 40 mg/dl è indicata la somministra-

zione di un singolo bolo di glucosata al 5% calcolando circa 1 gr di glucosio per kg di peso corporeo. Se il vomito persiste è opportuno rivolgersi al medico, che potrebbe prescrivere una terapia antiemetica con metoclopramide e implementare l'apporto di Sali minerali. Parimenti in caso di diarrea persistente è opportuno indagare la causa di tale manifestazione per eventualmente trattare il paziente con antibiotici e/o fermenti lattici.

FEBBRE

Il trattamento dell'ipertermia nei pazienti in trattamento con dieta chetogenica deve seguire le normali indicazioni di trattamento per età della popolazione generale, l'unico accorgimento che deve essere tenuto riguarda l'utilizzo di prodotti senza zucchero, per cui molto spesso non è indicato l'utilizzo di sciroppi che frequentemente contengono zuccheri ma piuttosto compresse o supposte.



ANTIBIOTICI E ALTRI FARMACI

La maggior parte delle compresse e capsule sono senza zucchero per cui non hanno limitazioni nella somministrazione. Occasionalmente i carboidrati sono contenuti nel rivestimento delle compresse, dato che si tratta di pochi milligrammi non rilevanti ai fini della dieta, questi non devono essere controindicati.

Le compresse masticabili, utilizzate spesso per migliorare la palatabilità hanno come eccipiente lo zucchero per cui il loro utilizzo deve essere ponderato attentamente. La maggior parte degli sciroppi ha invece un discreto quantitativo di zucchero per cui suggeriamo una attenta valutazione delle etichette per evitare cali improvvisi della chetonemia.

Una affidabile e aggiornata fonte di farmaci senza carboidrati è disponibile sul sito dell'associazione italiana GLUT1 al seguente link:



IPERCHETOSI

L'iperchetosi è un effetto collaterale che può comparire al momento dell'introduzione della dieta chetogenica ma anche durante un'infezione o malattia in generale. In caso di episodio di malessere o infettivo consigliamo di tenere monitorata la glicemia e la chetonemia più frequentemente, in modo tale da poter rapidamente correggere un'eventuale iperchetosi con 2 cucchiali di succo di frutta, da risomministrare nella stessa quantità se l'iperchetosi persiste anche dopo 20 minuti.

In caso di persistenza di valori di chetonemia elevati ($>6-7 \text{ mmol/l}$) è opportuno rivolgersi al proprio ketoteam e/o al pronto soccorso per correggere più rapidamente l'iperchetosi con la somministrazione di glucosata ev.

ACCESSO IN PRONTO SOCCORSO

Il nostro suggerimento in caso di accesso al pronto soccorso di un paziente in trattamento con dieta chetogenica è di contattare immediatamente il Ketoteam, che è in grado di illustrare la patologia del paziente, le comorbilità ed il trattamento in corso in modo rapido ed esaustivo per poi condividere un piano di gestione dell'urgenza.

In caso di impossibilità al confronto, una particolare attenzione dovrebbe essere prestata ad aspetti critici delle modificazioni metaboliche indotte dalla dieta come la chetosi, la glicemia, la durata dell'eventuale digiuno, quali pasti ha assunto e il tipo di trattamento concomitante.

Durante la permanenza in pronto soccorso, si suggerisce l'attento monitoraggio degli esami del sangue con valutazione della chetonemia e della glicemia capillare costante, almeno due volte al giorno.

Si suggerisce una scelta prudente dei farmaci da somministrare, considerando i loro potenziali effetti sulla chetonemia e glicemia. Una volta che le procedure mediche o chirurgiche sono state complete, i medici di riferimento del pronto soccorso dovrebbero ricontattare il Ketoteam di riferimento del paziente per rivedere il piano di gestione, modificare il regime dietetico, rimodulare il consumo dei pasti e regolare i farmaci concomitanti e gli integratori orali in relazioni alle nuove necessità.

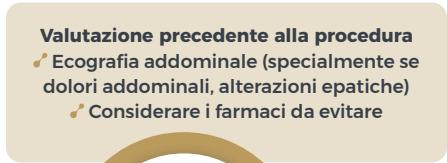


Figura 8.

Gestione in ambito emergenziale dei pazienti in trattamento con dieta chetogenica (adattato da Pasca et al., 2021)

SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON DIETA CHETOGENICA

Il rischio di ricorrenza delle crisi dopo la sospensione è di circa il 20% (valore inferiore rispetto ai farmaci antiepilettici e alla terapia chirurgica). Solo in una minima percentuale di casi, la ricaduta non risponde al secondo trattamento con la dieta o ai comuni AED.

Nei pazienti affetti da Deficit di GLUT1 per i quali la dieta chetogenica al momento attuale è l'unico trattamento di scelta l'indicazione è quella che venga protratta per tutta la vita.

Nei soggetti affetti da epilessia farmacoresistente, che si mostrano responsivi al trattamento e per i quali il controllo delle crisi epilettiche si dimostra efficace, la dieta chetogenica viene in genere somministrata per almeno due anni consecutivi.

Dopo due anni liberi da crisi, è possibile la sospensione della dieta reintroducendo lentamente alimenti più ricchi di proteine e zuccheri, e monitorando dal punto di vista clinico il paziente.

Esistono evidenze che dimostrano che il controllo delle crisi dopo il ritorno ad una normale dieta viene mantenuto con efficacia in quei soggetti che hanno risposto bene al trattamento.

È possibile che sia necessaria una sospensione della dieta conseguente a rifiuto della stessa da parte del paziente, o semplicemente in seguito a constatazione di una scarsa efficacia clinica; rare risultano invece le sospensioni correlate al manifestarsi di effetti collaterali, se il protocollo viene seguito scrupolosamente.

Il protocollo di sospensione della dieta chetogenica classica è molto simile al protocollo di induzione. Prevede, infatti, la graduale riduzione del rapporto chetogenico (ogni rapporto deve essere mantenuto per 3-7 giorni) fino alla ripresa dell'alimentazione abituale. Ad esempio, nel caso di un paziente in terapia con CKD rapporto 3:1, in cui insorga la necessità di interruzione del trattamento, si consiglia di passare al rapporto 2:1 per 3-7 giorni, successivamente al rapporto 1:1 per ulteriori 3-7 giorni e, infine, di riprendere la dieta abituale. La durata per cui deve essere mantenuto ogni singolo rapporto

chetogenico dipende da diverse variabili, tra cui, ad esempio, l'urgenza con cui è necessaria la sospensione della dieta, il rapporto chetogenico seguito dal paziente e i valori di chetonemia/glicemia raggiunti.

VIVERE LA DIETA

Seguire un protocollo dietetico restrittivo come la dieta chetogenica, soprattutto la CKD, non è sicuramente semplice. Per questo motivo il continuo contatto e supporto tra Keto-team e famiglie è di fondamentale importanza. Di seguito troverete indicazioni, basate sulla nostra esperienza clinica, sulla gestione "quotidiana" della dieta chetogenica

TRAINING ONLINE

Spesso nel nostro protocollo viene proposta la possibilità di effettuare training online, sia all'inizio della terapia dietetica per istruire al meglio la famiglia su come intraprendere la dieta, sia a distanza di tempo con lo scopo di rafforzare la motivazione alla dieta oppure, ad esempio, di insegnare l'utilizzo di applicazioni utili al calcolo del menù chetogenico.

Quest'ultima opzione è risultata particolarmente importante negli ultimi anni poiché favorisce una certa "autonomia" di gestione dei pasti alle famiglie, che non devono più dipendere dalla figura del dietista per la modifica di un singolo menù. Questi ultimi però devono sempre essere inviati al dietista di riferimento, così che possa essere aggiornato sulle caratteristiche e composizione della dieta che il paziente sta seguendo. L'opzione del training online è particolarmente importante per tutte le famiglie che vivono distanti dal centro di riferimento, poiché permette di avere un supporto e una possibilità di confronto senza necessità di spostarsi dal luogo di abitazione.

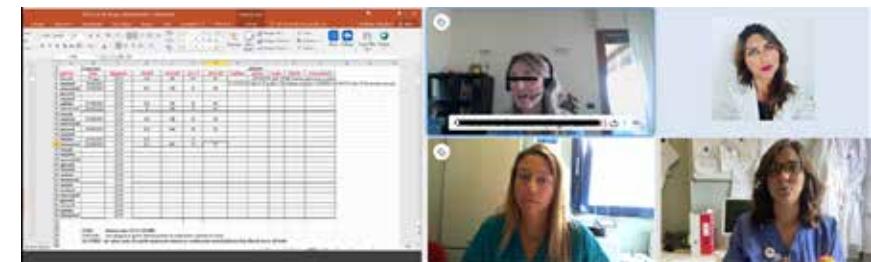


Fig 9.

Esempio di seduta di training online del ketoteam con un caregiver.

ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI

Altrettanto importante è il supporto fornito dalle associazioni pazienti presenti sul territorio che svolgono un lavoro fondamentale di sostegno non solo per i pazienti che devono iniziare il trattamento ma in generale per lo scambio di informazioni relative alle esperienze comuni. Le Associazioni sono inoltre attive nel supporto alle ricerche scientifiche nell'ambito delle patologie neurologiche come epilessia e deficit di GLUT1.

Ulteriori informazioni sono reperibili sul sito web delle seguenti associazioni:

- [Associazione Italiana GLUT1](#)



- [Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie \(AISMME\)](#)



- [Federazione Italiana Epilessie \(FIE\)](#)



LA DIETA A SCUOLA

Il consumo del pasto a scuola rappresenta un momento importante dal punto di vista sociale ed educativo, ma spesso vi sono difficoltà nella gestione del pasto a scuola, per questo è necessario verificare con il dirigente scolastico quali possibilità vi sono secondo il regolamento. In caso di mensa interna sarà necessario verificare che la preparazione del pasto rispetti precisamente la prescrizione dietetica. Si consiglia di effettuare, ove possibile, un training al personale addetto alla preparazione dei pasti, al fine di addestrarli alla preparazione grammata del pasto, alla necessità di rispettare gli alimenti prescritti nel menù ecc. In caso di mensa esterna è bene valutare se vi è la possibilità da parte della ditta di preparare il pasto oppure di portarlo da casa.

Inoltre, il personale addetto e gli insegnanti saranno chiamati a monitorare che il paziente non mangi nulla al di fuori del pasto terapeutico.

PASTI CONSUMATI DA AMICI E PARENTI.

Tutte le persone a contatto con il paziente devono essere informate sulla terapia dietetica e del suo rigore in caso di protocollo classico.

Anche in questo caso occorre quindi concordare il pasto preventivamente, scegliendolo tra quelli maggiormente graditi o appositamente calcolati per l'occasione particolare. Utile infine potrebbe essere il supporto psicologico per la gestione di sentimenti come la frustrazione che derivano dal non poter condividere completamente le occasioni di condivisione e per migliorare l'aderenza dalla terapia.

LA DIETA IN VIAGGIO

Viaggiare è un'esperienza bellissima ma vivere a dieta fuori casa può non essere semplice per le complessità relative alla pianificazione dei pasti chetogenici; alcune strategie possono essere di grande aiuto. Ecco dunque quattro consigli utili.

1. ESSERE PREPARATI: conteggiare e verificare di avere i prodotti richiesti dal piano dietetico e essere sicuri di essere in grado di ricalcolare i pasti con l'utilizzo che chetocalcolatori o App idonee. Vincente è il cercare di mantenere una autonomia come prenotare il soggiorno in residence o spostarsi in camper per non dover dipendere da una cucina esterna. In caso di gite di breve durata, si può ricorrere al prodotto formulato come sostitu-

to del pasto o preparare un "pranzo al sacco" con ricetta già provata e validata dal dietista. Fondamentale è portare con sé la lettera del medico curante che spiega nel dettaglio il tipo di terapia dietetica prescritta e il motivo per il quale durante il viaggio occorre avere con sé strumenti come bilance pesa alimenti, preparati in formula (in polvere o liquidi), alimenti speciali, acqua ricca in calcio e integratori. Spesso questa lettera deve essere prodotta agli agenti del servizio di sicurezza per giustificare il materiale trasportato nel bagaglio a mano. Si suggerisce di chiedere informazioni specifiche alle compagnie di viaggio con largo anticipo per non avere imprevisti il giorno della partenza.

2. PORTARE UNA BILANCIA AGGIUNTIVA. Ogni volta che viaggiamo il suggerimento è quello di portare una bilancia pesa-alimenti dalle dimensioni contenute e delle batterie di scorta. Il consiglio è quello di riporre la bilancia nel

bagaglio a mano perché la valigia che dovrà essere trasportata nella stiva è a rischio di smarrimento e questo può diventare un grande problema. La stessa cosa vale per i prodotti chetogenici: è necessario calcolare la quantità necessaria per qualche giorno, in caso di problemi alla destinazione.

3. PORTARE SCORTA DI ALIMENTI O PRODOTTI IN ABBONDANZA.

Talvolta accade di versare per sbaglio e lasciar cadere o smarrire alimenti e prodotti.

4. AVERE UNA LISTA DI NEGOZI ALIMENTARI E RISTORANTI.

Prima di partire sarà importante verificare su Internet i brand dei supermercati presenti nel luogo di soggiorno, per garantirsi la possibilità di acquistare le comuni marche dei prodotti presenti nel piano alimentare. È anche possibile cercare i ristoranti disponibili ad accettare il consumo di alimenti o pasti portati da fuori.



ESEMPIO DI LETTERA DEL CURANTE:

Data

Si certifica che la paziente, nata a [REDACTED] in data [REDACTED] con codice fiscale [REDACTED] è affetta da [REDACTED]. La sindrome è riconosciuta come [REDACTED] codice di esenzione: [REDACTED]

Attualmente la paziente è in trattamento con terapia dietetica chetogenica ampiamente utilizzata in ambito neurologico per il trattamento delle epilessie farmacoresistenti, primariamente in età evolutiva e in altre sindromi neurometaboliche (es. sindrome da deficit di Glut-1), sia nel bambino che nell'adulto.

La terapia chetogenica, a seconda del tipo di protocollo utilizzato, prevede un elevato incremento dell'apporto di grassi (60% - 90%) e una minima quantità di carboidrati (10g - 20g) al fine di indurre uno stato di chetosi cronico. I corpi chetonici rappresentano infatti un substrato energetico alternativo e sono capaci di migliorare il funzionamento metabolico delle cellule neuronali. L'obiettivo terapeutico è quello di indurre e mantenere una chetonemia plasmatica a valori superiori a 1.5mM/l e/o un livello di chetonuria superiore a +2.

Durante il trattamento con dieta chetogenica è necessario un rigoroso controllo (2 volte/die) dei livelli di chetonemia capillare o chetonuria e glicemia, per monitorare la aderenza e prevenire il rischio di episodi di ipoglicemia o acidosi metabolica.

La dieta chetogenica prevede una forte limitazione del consumo anche di frutta e verdura e pertanto risulta carente di micronutrienti. E' necessario, per evitare carenze nutrizionali, l'uso di supplementi vitaminico-minerali, preferibilmente privi di zuccheri. Risulta anche necessario, per il mantenimento dell'adesione alla terapia dietetica l'uso di prodotti in formula e alimenti a fini speciali.

Il paziente per poter essere trattata con dieta chetogenica ha pertanto bisogno di disporre di [REDACTED]

Nome del curante, firma e timbro della struttura

E' opportuno fornire ai pazienti un indirizzo e-mail per consentire comunicazioni più rapide ed efficaci tra paziente e Keto-Team al fine di ottimizzare la gestione e il monitoraggio del trattamento dietetico.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- ✓ **Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, Heales SJR, Walker MC, Williams R SB.** Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. Lancet Neurol 2018; 17: 84-93
- ✓ **Baranano KW, and Hartman AL.** The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. Current treatment options in neurology 2008; 10:410-419
- ✓ **Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M.** Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives P. Neurol Sci. 2017 38 (Suppl 1):S111-S115
- ✓ **Chang P, Terbach N, Plant N, Chen PE, Walker MC, Williams RS.** Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids. Neuropharmacology 2013; 69:105-14.
- ✓ **De Giorgis V, Masnada S, Varesio C, Chiappedi MA, Zanaboni M, Pasca L, Filippini M, Macasaet JA, Valente M, Ferraris C, Tagliabue A, Veggiotti P.** Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. Brain Behav. 2019 Mar; 9(3): e01224
- ✓ **Decampo D and Kossof EH.** Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. Curr Opin clin Nutr Metab Care 2019; 22: 264-268
- ✓ **Di Lorenzo C, Ballerini G, Barbanti P, Bernardini A, D'Arrigo G, Egeo G, Frediani F, Garbo R, Pierangeli G, Prudenzano MP, Rebaudengo N, Semeraro G, Sirianni G, Valente M, Coppola G, Cervenka MC, Spera G.** Applications of ketogenic diets in patients with headache: clinical recommendations . Nutrients 2021, 13, 2307. <https://doi.org/10.3390/nu13072307>
- ✓ **El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K.** Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children:a case-control study. Metab Brain Dis. 2017 Dec; 32(6):1935-1941.
- ✓ **Evan M Schwechter, Jana Velísková, Libor Velísek.** Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. Ann Neurol. 2003 Jan; 53(1):91-101.
- ✓ **Ferraris C, Guglielmetti M, Pasca L, De Giorgis V, Ferraro OE, Brambilla I, Leone A, De Amicis R, Bertoli S, Veggiotti P, Tagliabue A.** Impact of the Ketogenic Diet on Linear Growth in Children: A Single-Center Retrospective Analysis of 34 Cases. Nutrients 2019, 11(7), 1442
- ✓ **Ferraris C, Guglielmetti M, Tamagni E, Trentani C, De Giorgis V, Pasca L, Varesio C, Ferraro OE, Tagliabue A.** Use of Remote Monitoring by E-mail for Long-Term Management of the Classic Ketogenic Diet. Nutrients 2020, 12, 1833
- ✓ **Ferraris C, Meroni E, Casiraghi MC, Tagliabue A, De Giorgis V, Erba D.** One month of classic therapeutic ketogenic diet decreases short chain fatty acids production, in epileptic patients. Frontiers in Nutrition, 2021 8:613100.
- ✓ **Ferraris C, Pasca L, Guglielmetti M, Marazzi C, Trentani C, Varesio C, Tagliabue A, De Giorgis V.** Comment on: Ketogenic diet therapy provision in the COVID-19 pandemic: Dual-center experience and recommendations. Epilepsy and Behavior 2020, 112
- ✓ **Gano LB, Patel M, Rho JM.** Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. J Lipid Res. 2014;55(11):2211-28
- ✓ **Iannone LF, Preda A, Blottière HM, Clarke G, Albani D, Belcastro V, Carotenuto M, Cattaneo A, Citraro R, Ferraris C, Ronchi F, Luongo G, Santocchi E, Guiducci L, Baldelli P, Iannetti P, Pedersen S, Petretto A, Provasi S, Selmer K, Spalice A, Tagliabue A, Verrotti A, Segata N, Zimmermann J, Minetti, C, Mainardi P, Giordano C, Sisodiya S, Zara F, Russo E & Striano P.** Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders, Expert Review of Neurotherapeutics 2019, 19:10, 1037-1050,
- ✓ **Kossof EH, Henry BJ, Cervenka MC.** Transitioning pediatric patients receiving ketogenic diets for epilepsy into adulthood. Seizure. 2013 Jul; 22(6):487-9.
- ✓ **Kossoff et al.** Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group Epilepsia Open 2018, 3(2):175-192
- ✓ **Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN.** Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD001903.

- ✓ **Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY.** The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell.* 2018 Jun 14; 173(7):1728-1741.e13.

- ✓ **Pasca L, De Giorgis V, Macasaet JA, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P.** The changing face of dietary therapy for epilepsy. *European Journal of Pediatrics.* 2016;175:1267-1276

- ✓ **Roehl K, and Sewak SL.** Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: classic and modified ketogenic diet treatment of epilepsy. *J Acad Nutr Diet.* 2017;1279-1292

- ✓ **Stroud RE 3rd, Grossman SA.** The Role of Glucose Modulation and Dietary Supplementation in Patients With Central Nervous System Tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2015 Aug;16(8):36.

- ✓ **Tagliabue A, Ferraris C, Uggeri F, Trentani C, Bertoli S, de Giorgis V, Veggiotti P, Elli M.** Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study. *Clin Nutr ESPEN.* 2017 Feb;17:33-37.

RINGRAZIAMENTI

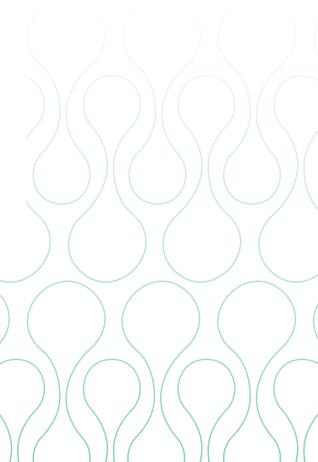
Questo manuale è stato realizzato anche grazie al contributo del nutrito gruppo di clinici che con orgoglio definiamo membri del nostro Ketoteam, in particolare le Neuropsichiatre Infantili Dott.ssa Costanza Varesio, Ludovica Pasca e Martina Totaro, la psicologa Dott.ssa Martina Zanaboni, le terapiste Valeria Vacchini, Miriam Corradini, Alice Gardani, l'infermiera Flavia Bocchino e i tecnici di Neurofisiopatologia Grazia Papalia, Marco Fasce e Alessia Sammartano.

L'impegno, l'entusiasmo e la disponibilità che tutti quanti mostrano nella loro pratica clinica quotidiana ci inorgoglisce ed è anche il segreto del nostro successo.

Ringraziamo inoltre i pazienti che in tutti questi anni ci hanno dimostrato stima e fiducia, ed in particolare i membri dell'Associazione Italiana GLUT1 che si prodigano quotidianamente per il benessere e i diritti di tutte le persone in dieta chetogenica con una attenzione particolare anche per il progresso della ricerca.



NOTE



©Dr. Schär AG/ SPA
Winkelau 9
39014 Burgstall / Postal
Italia

www.kanso.com/it