

76° CONGRESSO NAZIONALE

PROSSIMITÀ E ORGANIZZAZIONE DELLE CURE:

LA MEDICINA GENERALE DI DOMANI TRA DEMOGRAFIA E CRONICITÀ

FIAMMG
M
M

Mets
METS

**PERCORSI SIMP e SV PER UN
AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA**

La Dieta Chetogenica nelle Patologie Neurodegenerative

Francesco F. Morbiato

7- 12 OTTOBRE 2019 - Tanka Village - Villasimius (CA)

**SIMP
e SV**

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Indicazioni alla Dieta Chetogenica

- Epilessia
- Emicrania
- Morbo di Parkinson
- Morbo di Alzheimer
- (Tumori cerebrali)
- (Sclerosi Laterale Amiotrofica)



EPILESSIA

L'introduzione della Dieta Chetogenica (KD) avvenne nel **1920** come trattamento di prima o seconda linea nell'**epilessia infantile grave** (forma farmaco-resistente; 20-30% dei pazienti)

Con l'avvento dei farmaci anticonvulsivanti, l'uso della KD è progressivamente diminuito



EPILESSIA

La KD è ora però divenuta parte integrante dell'armamentario terapeutico nella maggior parte dei principali centri epilettologici in tutto il mondo
(Kossof-McGrogan, 2005)

Il trattamento con KD viene interrotto in caso di inefficacia al terzo mese



EPILESSIA

Epilessie Generalizzate Sintomatiche

- sindromi epilettiche
- epilessia mioclonica grave dell'infanzia (Sindrome di Dravet)
- epilessie farmaco-resistenti
- gravi intolleranze ai farmaci antiepilettici
- epilessia mioclono-astatica (II-V anno di vita)



EMICRANIA

L'emicrania presenta una notevole sovrapposizione fenotipica clinica con l'epilessia
(Rogawski, 2008)

I primi dati sull'uso della KD per l'emicrania risalgono al **1928** (Schnabel, 1928)

Per quanto sembri improbabile che un paziente emicranico attui la KD, regime dietetico complesso, questa scelta è da prendersi in considerazione nei refrattari dal punto di vista medico, alla luce delle alternative non ottimali (Maggioni, 2011)



Ketogenic diets compared to control for people with epilepsy

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Ketogenic diets				
Seizure freedom (100% reduction in seizure frequency) Follow-up: 2 months to 12 months	Proportion of individuals achieving seizure freedom ranged from 0% to 9% in the control groups	Proportion of individuals achieving seizure freedom ranged from 0% to 15% in the KD groups	Not estimable	350 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{1,2}	No studies reported a statistically significant difference between KD and control.
Seizure reduction (50% or greater reduction in seizure frequency) Follow-up: 2 months to 16 months	Proportion of individuals achieving 50% or greater reduction in seizure frequency ranged from 0% to 18% in the control groups	Proportion of individuals achieving 50% or greater reduction in seizure frequency ranged from 35% to 56% in the KD groups	Not estimable	452 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{1,2}	All five studies reported a statistically significant advantage to the KD group over the control group.
Adverse effects Follow-up: 2 months to 16 months	The most frequent adverse effects reported by participants in dietary intervention groups were: vomiting and constipation. Other adverse effects reported included diarrhoea, dysphagia, lethargy, lower respiratory tract infection, hyperammonaemic encephalopathy, weight loss, nausea, infections (pneumonia, sepsis), acute pancreatitis, decrease in bone matrix density, gallstones, fatty liver, nephrocalcinosis, hypercholesterolaemia, status epilepticus, acidosis, dehydration, tachycardia, hypoglycaemia, hunger, abdominal pain, clinically relevant reduction in height, hypercalcaemia and renal stones.		Not estimable	452 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{1,2}	Few statistically significant differences were found between the KD groups and control groups.

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.
 DOI: [10.1002/14651858.CD001903.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub4).

Ketogenic diets compared to control for people with epilepsy

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Ketogenic diets				

Quality of the evidence

The studies included in this review were limited by small numbers of participants and only children were included in 10 of the 11 studies, therefore, we judged the quality of the evidence to be low to very low.

There is little research at present into the use of these diets in adults, therefore, more research is required in this area.

Follow-up: 16 months			(1 study)			
Attrition rate	Proportion of individuals withdrawing from the control group ranged from 0% to 40%	Proportion of individuals withdrawing from the KD group ranged from 8% to 35%	Not estimable	452 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{1,2}	No studies reported a statistically significant difference between KD and control.
Follow-up: 2 months to 16 months						



EMICRANIA

Effetti della KD

- riduce la **Cortical Spreading Depression** (CSD, onda di depolarizzazione neuronale).
La CSD è un'improvvisa ondata di eccitazione dei neuroni della corteccia cerebrale seguita da un altrettanto rapido "spegnimento".
- La CSD origina a livello del lobo occipitale, sede della vista, per poi propagarsi anteriormente verso le aree sensitivo-motorie



EMICRANIA

Effetti della KD

- diminuisce la neuro-eccitabilità agendo sul **metabolismo del glutammato** (potentemente eccitatorio) che si trasforma prima in **glutamina** e successivamente in **GABA** (neuro trasmettitore inibitorio)
- protegge contro l'infiammazione con rilascio di neuropeptidi che attivano il sistema trigeminale
- migliora il metabolismo energetico cerebrale agendo sui mitocondri neuronali



IL MORBO DI PARKINSON

Sperimentazione su animali

- protezione dal danno sui neuroni dopaminergici da parte di agenti tossici come la Petidina (analgesico oppioidi)
- incremento delle attività motorie
- potenziamento dell'azione di agenti dopaminergici (Pramipexolo)

Tali effetti sono legati all'azione antiossidante e alla riduzione dell'azione infiammatoria (indotta da farmaci dannosi o da effetti tossici diretti sui neuroni)



IL MORBO DI PARKINSON

Sperimentazione su pazienti

Un'indagine su 5 pazienti osservò benefici che potevano essere attribuiti ad un effetto placebo visto l'esiguo numero del campione

(Vanitallie, 2005)

Un'indagine su 47 pazienti osservò miglioramenti sia in ambito motorio che psichico nel corso di un trattamento durato 8 settimane

(Phillips 2018)



IL MORBO DI ALZHEIMER

Sperimentazione su animali

- riduzione del volume della beta-amiloide solubile e della proteina tau
- miglioramento delle prestazioni motorie anche in assenza di variazioni cognitive
- potenziamento dell'effetto benefico del microbiota
- miglioramento del profilo metabolico riducendo i fattori di rischio



IL MORBO DI ALZHEIMER

Sperimentazione su pazienti

La KD a base di trigliceridi a catena media (MCT) migliora le prestazioni cognitive già entro 90 minuti dalla somministrazione nei pazienti **APOε4 negativi** (non si verifica invece nei pazienti con mutazione APOε4 con rischio genetico di AD)

Nei soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI) è stato osservato un effetto positivo sulle prestazioni mnesiche dopo un trattamento dietetico con acidi grassi polinsaturi



L'INFORMAZIONE agli OPERATORI

- caratteristiche, modalità e finalità della KD
- definizione di aspettative realistiche di miglioramento delle crisi
- potenziali vantaggi dopo 3 mesi
- effetti collaterali
(nausea, vomito, complicanze mediche)
- individuazione di supporti ai famigliari:
dietista, infermiere, medico
- contatti con PLS e la scuola
- diario di monitoraggio crisi, ipoglicemie,
chetosi, adesione alla dieta



CONCLUSIONI

La maggioranza delle informazioni a riguardo della dieta proviene da studi preclinici, in vitro o su animali e le casistiche su pazienti sono limitate e brevi

L'applicazione del trattamento dietetico a pazienti in età avanzata o con malattie neurodegenerative richiede prudenza per le possibili controindicazioni

Sono necessarie **indagini prolungate ed approfondite** per verificare gli effetti a lungo termine sia in termini di benessere generale che di contenimento dell'evoluzione dei sintomi neurologici

(Wlodarek, 2019)





76 CONGRESSO NAZIONALE FIMMG METIS 7-10 OTTOBRE 2019

