

# DIETA CHETOGENICA E NEUROLOGIA

*Luisa Zoni*  
*AUSL di Bologna*

Le indicazioni nutrizionali per le situazioni neurologiche che presentano un maggior impatto sullo stato nutrizionale sono state oggetto di una precedente relazione. Nel corso dell'ultimo anno circa, dalla precedente rilevazione, non sono state pubblicate indicazioni aggiuntive o difformi, per cui se ne conferma la validità.

L'ambito neurologico, però, comprende anche tutta una serie di situazioni patologiche diverse, su cui la letteratura scientifica sta ampliando le informazioni relative ai legami con una modifica alimentare marcata quale quella rappresentata dalla dieta chetogenica.

La dieta chetogenica compare all'inizio del secolo scorso per il trattamento del diabete scompensato e dell'epilessia. L'avvento di farmaci per entrambe le situazioni porta all'abbandono del suo utilizzo e solo con la refrattarietà dell'epilessia ai farmaci è stata riproposta sul finire del secolo scorso e, di recente, si è cominciato ad inserirla anche al di fuori dell'abito pediatrico. Anche il suo utilizzo nel controllo del peso (in forma modificata rispetto a quella classica) ne ha fatto espandere l'utilizzo, consentendo di valutarne da un lato l'efficacia e dall'altro la tollerabilità e gli effetti collaterali. Si calcola che nel mondo l'epilessia colpisca dai 50 ai 70 milioni di individui e che ogni anno dai 2,6 ai 4 milioni di soggetti ne ricevano la diagnosi.

Attualmente gli ambiti di utilizzo della dieta chetogenica classica (quella in cui il rapporto tra i lipidi alimentari e la somma di proteine e glucidi si attesta sul 4: o sul 3:1) sono vari, in relazione con il riscontro di un effetto in qualche modo protettivo per il tessuto cerebrale. Nonostante vari studi animali e diversi studi clinici umani non è ancora noto il modo in cui i corpi chetonici sviluppati da queste modifiche dietetiche conferiscano una neuroprotezione. (Prins ML, 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857668/>). Di sicuro sembra esservi il ruolo di stabilizzazione del network cellulare cerebrale (Mujica-Parodi L, 2020, <https://www.pnas.org/content/117/11/6170>); altri meccanismi chiamati in causa sono relativi alle interferenze sullo stress ossidativo e sulla neuro-infiammazione (McDonald TJW e Cervenka MC, 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6277302/>). I meccanismi chiamati in causa per la neuroprotezione comprendono l'aumento della resistenza allo stress metabolico, la resilienza alla perdita neuronale attraverso l'up-regulation del metabolismo energetico dei geni, l'aumento della biogenesi dei mitocondri e delle fosforilazioni ossidative, l'enhancement di substrati energetici alternativi al glucosio, azioni neuroinibitorie con aumento della produzione di GABA e modifiche della polarizzazione neuronale, riduzione dell'eccitabilità neuronale.

Ulteriori, recenti, studi stanno focalizzando l'attenzione sull'impatto biochimico, epigenetico e metabolomico dei corpi chetonici nell'ambito delle cellule, considerando: le modificazioni cheto-indotte degli istoni post-traslazione, quali

“core” del meccanismo epigenetico di modulazione dell'infiammazione del  $\beta$ -idrossibutirrato; la risposta infiammatoria alla KD; i comprovati effetti della KD sulle patologie neurologiche ed oncologiche; le conseguenze sulla salute cardiovascolare e sulle performance fisiche delle KD (Arkadiusz Dabek, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146425/pdf/nutrients-12-00788.pdf> ). Recenti studi, infatti, suggeriscono che i corpi chetonici coordinano le funzioni cellulari attraverso una nuova modifica epigenetica – la  $\beta$ -idrossibutirilazione – che integra la classica metilazione del DNA con modifiche post-trascrizionali istone-covalenti (Ruan HB, 2018 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697540/> ).

Accanto a ciò stanno intensificandosi gli studi sulle correlazioni tra modifiche dietetiche chetogeniche e microbiota intestinale, partendo dall'osservazione che in corso di epilessia farmaco-resistente concomita una disbiosi intestinale, modificata dopo solo 2 settimane di dieta chetogenica.

Le patologie neurologiche su cui si sta intervenendo con modifiche dietetiche chetogeniche e con studi già di buon livello scientifico sono: l'epilessia farmaco-resistente pediatrica, l'epilessia correlata a malattie genetiche, l'epilessia farmaco-resistente dell'adulto, la cefalea, i gliomi, l'Alzheimer, le patologie neuromotorie, la sclerosi multipla, i traumi cerebrali.

## **EPILESSIA PEDIATRICA**

Nel 2018 sono state pubblicate su Epilessia Open le linee guida aggiornate per la terapia nutrizionale dell'epilessia pediatrica, frutto di un lavoro approfondito multicentrico mondiale coordinato da Eric Kossoff (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/epi4.12225> ). In tale articolo sono riportati i quadri sindromici per i quali l'efficacia è provata con un miglioramento netto (>70% di beneficio rispetto alla media dei trattamenti efficaci, definiti come riduzione del 50% delle crisi epilettiche) o moderato (inferiore al 50% delle crisi). L'approccio nutrizionale delle forme infantili è ormai codificato da tempo, le formulazioni commerciali di alimenti specifici (sostituti del latte in polvere o prodotti in forma liquida e cremosa, prodotti da forno e non) sono disponibili in maniera abbastanza diffusa, le ricette sono via via più numerose, le informazioni su web e social si arricchiscono sempre più.

Va ricordato che i prodotti commerciali per le diete chetogeniche (KD – Keto Diet) sono registrati al Ministero della Salute nell'ambito degli Alimenti a Fini Medici Speciali (AFMS), fatto che li rende disponibili in forma gratuita con erogazione diretta dalle Farmacie Ospedaliere nelle regioni in cui questa prassi è attivata, oppure con rimborso parziale dei costi ove non attivate e qualora la patologia di base non rientri tra quelle rare. Sul sito ministeriale è reperibile l'elenco degli AFMS, aggiornato periodicamente. Nel corso del 2019 sono stati registrati alimenti di produzione italiana che cercano di rendere più palatabile e vicina alle nostre abitudini la dieta dei soggetti che devono assumerla per lungo tempo (cioè quanti affetti da sindromi di tipo genetico) e per gli adulti: pasta, prodotti da forno,

cioccolato spalmabile, ecc.... L'utilizzo di tali prodotti va sempre concordato tra i professionisti che seguono il caso ed il paziente o i suoi familiari, controllando attentamente l'eventuale interferenza sulla produzione di corpi chetonici.

Le KD classiche prevedono apporti elevati di lipidi, in rapporto costante con la somma di proteine e carboidrati, in ogni pasto assunto. Sono diete di solito leggermente ipocaloriche. La quota proteica deve coprire il fabbisogno giornaliero secondo i LARN. Parte dei lipidi può essere sostituita da oli MCT. L'apporto di carboidrati è minimale. Sono considerati terapeutici i rapporti tra lipidi e somma di proteine+carboidrati di 4:1 e 3:1. Valori differenti, con rapporti più bassi, sono possibili in situazioni particolari (induzione o stabilizzazione dopo la fase iniziale, specie per chi deve seguire a vita tali diete). Il quantitativo di minerali, microelementi e vitamine va attentamente controllato e le supplementazioni devono essere effettuate con prodotti assolutamente privi di zuccheri e amidi nella composizione (come eccipienti o dolcificanti). Analoga assenza di zuccheri deve essere controllata nei farmaci eventualmente assunti, abitualmente o in maniera occasionale. La possibilità di utilizzare una dieta chetogenica va attentamente valutata in equipe multiprofessionale (neuropsichiatra infantile o pediatra + neurologo, dietologo, dietista), anche alla luce di un colloquio con il paziente ed i familiari, per valutare se esistano controindicazioni cliniche o possibili difficoltà nella gestione e/o nell'accettazione delle modifiche alimentari necessarie.

La possibilità di utilizzare la KD in età pediatrica ha visto un progressivo abbassamento dell'età in cui è possibile introdurle, rispetto alla fascia 2-16 anni abitualmente considerata: nel 2016 le Linee Guida della European Pediatric Neurology Society (Van Der Louw E et al., <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090379816300988>) hanno stabilito i parametri di utilizzo per i bambini sotto i 2 anni di età, preferendo per questi bimbi un rapporto 3:1 o 2.5:1 dei nutrienti, in quanto consentono un apporto proteico maggiore, a garanzia di una crescita normale. L'efficacia di questi rapporti nel controllo delle crisi si è rivelata sovrapponibile a quella del 4:1 in vari studi (Raju, 2011; Pires, 2017). Il controllo medico e dei familiari deve essere costante. Al di sotto dei 12 anni tutti i bambini devono iniziare la KD durante il ricovero ospedaliero. Non è più necessario il digiuno antecedente l'inizio della KD, per evitare il rischio di ipoglicemie. Non viene più proposta la restrizione dei fluidi, in quanto non è dimostrato un effetto negativo dell'idratazione sui corpi chetonici. Se il bambino è allattato al seno si può fornire una nutrizione mista, di latte materno alternato a formula 3:1. Gli apporti dietetici vanno ricalcolati periodicamente, sulla base dell'andamento di crescita del bambino: tanto più frequenti quanto più piccolo è il bimbo. I fabbisogni fanno riferimento – per la popolazione italiana – ai LARN, considerando apporti compresi tra il 75% ed il 100% dei valori; in letteratura non c'è un consenso omogeneo su come calcolarli effettivamente al di sotto dei 6 mesi di età; in caso di disabilità severa e/o con coinvolgimento motorio la formula di Schofield non è molto accurata sotto i 10 Kg o sotto i 12 mesi di età. Opportuno, per gli infanti, comparare il calcolo del diario alimentare con i LARN per sesso ed età, correlando il tutto alla velocità di crescita osservata (per compensare eventuali ritardi di crescita o aumenti pondero-staturali anomali). Vanno evitati i dolcificanti.

I cibi solidi vanno introdotti, in età da svezzamento (4-6 mesi) se la KD inizia durante la fase di allattamento o quando lo sviluppo psicofisico lo consente (se possibile sui 9 mesi), per stimolare l'attività motoria orale, per garantire apporti di fibra, per evitare fenomeni di food aversion successivi. I chetoni vanno controllati ripetutamente nel sangue (2 v/die all'inizio, range terapeutico 2-5 mmol/l); se superano le 5 mmol/l vanno corretti con 2-4 g di carboidrati e ricontrollati dopo 10'-15'. L'incremento dei lipidi va effettuato gradualmente nei più piccoli, per minimizzare gli effetti collaterali (nausea, vomito, diarrea), che tendono comunque a scomparire. La costipazione è l'effetto collaterale più frequente e perdurante.

## **EPILESSIA IN ADULTI**

L'epilessia è una patologia molto diffusa al mondo e oltre la metà dei casi è di tipo "essenziale", non vi sono, cioè, cause apparenti. Le forme secondarie sono legate neoplasie, traumi o eventi acuti cerebrali, patologie genetiche.

I risultati ottenuti nella gestione dell'epilessia pediatrica farmaco-resistente o delle forme su base genetica hanno portato a considerare l'utilizzo delle KD anche negli adulti. In questi, però, giocano un ruolo limitante i comportamenti alimentari abituali, specie quelli legati alla socializzazione, i gusti personali, la gestione domestica di pasti difforni da quelli dei familiari, la motivazione.

La letteratura in merito alla KD per gli adulti è molto meno abbondante rispetto a quella di area pediatrica, ma una recente metanalisi evidenzia indici di risposta tra il 13% ed il 70%, mentre l'aderenza rimane l'aspetto problematico, con un 45% di adesione (Ye F, et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302176/> ).

Le forme refrattarie dell'adulto traggono maggior giovamento dalla KD classica.

Sono candidabili ad un trattamento dietetico dell'epilessia:

- I soggetti con forme di epilessia refrattarie alle terapie farmacologiche
- Quello portatori di stimolatori del nervo vago
- Pazienti che hanno effettuato in passato un ciclo di KD con beneficio e vogliono ripeterlo
- I quadri di tipo genetico che hanno iniziato la dieta in età pediatrica (GLUT.1, Dravet, ...)
- Quanti in attesa di interventi chirurgico
- I pazienti epilettici con concomitanti obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa, OSAS

Sono disponibili 4 tipologie di diete chetogeniche: la classica 4:1 (CKD – Classic KD) vista in ambito pediatrico, la Atkins modificata (MAD – Modified Atkins Diet), quella basata sugli acidi grassi a media catena (MCT-KD – Medium Chain Triglyceride based-KD) e quella a basso indice Glicemico (LGI-KD – Low Glycemic Index-KD) (D'Andrea Meira I,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6361831/pdf/fnins-13-00005.pdf> );

la loro efficacia è dimostrata, gli effetti collaterali sono modesti, pur se a volte vissuti male dai pazienti: disconfort digestivo ed intestinale, stipsi, alterazione profilo lipidico ematico. La scelta del tipo di dieta da utilizzare va effettuata valutando in maniera estesa sia la situazione clinica e la prospettiva terapeutica attesa, sia l'impatto della

dieta sulla vita del paziente sulla base del suo contesto di vita, sull'impegno e/o le difficoltà nel mantenimento delle indicazioni, sulle aspettative. Indicativamente può essere opportuno iniziare con una tipologia di dieta meno restrittiva per poi passare a quella classica se il risultato è insufficiente o assente.

Tabella 1: tipi di dieta e caratteristiche della composizione (Payne NE, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2011.03287.x>).

Tipo di dieta	% di calorie da lipidi (%LCT-MCT)	% di calorie da CHO	% di calorie da proteine
<b>CKD</b>	90 (0-0)	2-3	7-8
<b>MAD-KD</b>	65 (0-0)	19	10
<b>MCT-KD</b>	71 (11-60)	19	10
<b>Modified MCT-KD</b>	71 (41-30)	19	10
<b>LGI-KD</b>	60	10	30

La MAD-KD ha preso piede dal 2003 in quanto consente di controllare in maniera meno fiscale gli apporti alimentari di lipidi e proteine, focalizzando il controllo solo sulla quota di carboidrati, compresi tra 15 e 20 g/die nell'adulto; fonti lipidiche, proteiche e liquidi sono libere. Risulta idonea dai 2 anni di età in su ed è molto più gradita in ogni fascia di età, mantenendo buoni livelli di efficacia. Corrisponde ad un rapporto lipidi/CHO+proteine = 1:1. (Payne NE, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2011.03287.x>)

La MCT-KD presenta, come fonte lipidica, i grassi MCT, che vengono assorbiti rapidamente come tali senza essere lisati dalle lipasi e che risultano avere un impatto chetogenico maggiore rispetto ai trigliceridi a lunga catena. Questo consente di fornire dosi maggiori di carboidrati nella distribuzione quotidiana, rendendo la dieta più palatabile mantenendole l'efficacia della classica. Di contro, gli MCT sono gravati da una peggior tollerabilità gastrointestinale, con la possibilità di non riuscire a mantenerne nel tempo una assunzione costante; questo mette a rischio l'efficacia della dieta, per cui si può ricorrere ad una modifica di tale schema, modulando il rapporto tra le classi di lipidi. In entrambi i casi il rapporto tra i nutrienti è di 3:1.

La LGI-KD è quella meglio tollerata, consentendo una ampia variabilità di alimenti, che corrisponde però ad una minor efficacia di chetogenesi e quindi di risposta terapeutica. Il rapporto tra i nutrienti è di 0,6:1. I carboidrati vanno scelti in relazione al loro indice glicemico e ne va controllato anche il carico glicemico. L'efficacia è discreta, pur determinando minor incremento di corpi chetonici.

Le forme di epilessia sintomatiche generalizzate sembrano rispondere meglio alle KD di quelle parziali o idiopatiche; l'aumento dell'età riduce l'efficacia dell'intervento dietetico. Se il trattamento è efficace la risposta si osserva entro il primo mese di dieta (nel bambino può osservarsi anche dopo pochi giorni). L'abbandono della dieta è spesso in relazione con scarsi o insoddisfacenti risultati associati a scarsa tolleranza. Gli effetti collaterali (a carico di tratto digestivo e pattern lipidico modificato) facilitano l'abbandono dietetico. È possibile un calo ponderale e, se il BMI è elevato, l'effetto del calo si somma positivamente nel

controllo delle crisi. Vengono riportati miglioramento dell'attenzione, della resistenza nelle attività quotidiane, dell'umore, del sonno.

## **CEFALEA**

Cefalea ed emicrania sono quadri molto diffusi e con marcato impatto sulla qualità di vita e sulla attività quotidiana dei soggetti affetti. Colpiscono più le donne degli uomini e sono particolarmente frequenti sotto i 50 anni, con forte impatto sulla qualità di vita e sui risvolti lavorativi, sociali ed economici. Possono essere episodici (<15 episodi al mese) o cronici (>15 episodi/mese) e spesso si associano ad altre situazioni patologiche (cardiocircolatorie, disturbi gastrointestinali, psichiatriche, asma e/o allergia, obesità), che rendono mal gestibile l'intervento terapeutico e favoriscono il passaggio da forme occasionali a forme croniche.

I fattori patogenetici chiamati in causa sono molteplici: disfunzioni vascolari, depressione della distribuzione corticale dei segnali, attivazione dei percorsi trigeminali, situazioni pro-infiammatorie o pro-ossidative. Sostanzialmente si riconoscono 2 grossi raggruppamenti di fattori: una sindrome da deficit energetico cerebrale ed una risposta amplificata ad un aumentato stress ossidativo. L'attacco cefalalgico/emicranico avrebbe quindi, in soggetti geneticamente predisposti, la funzione adattativa di rallentare le attività del soggetto per recuperare l'omeostasi energetica e correggere il danno ossidativo o ipometabolico (Gross EC et al., 2019: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0255-4> ).

Alcuni studi hanno indagato le interferenze alimentari su queste patologie, chiamando via via in causa vari tipi di cibi e bevande, sulla base delle correlazioni riferite da alcuni pazienti tra assunzione e comparsa di cefalea/emicrania: alcol, formaggi specie stagionati e fermentati, cioccolato, caffeina, frutta a guscio, pomodori, conservanti, ... ; l'eliminazione di questi alimenti da quanti ne hanno notato l'associazione aiuta a minimizzare gli attacchi o in parte a prevenirli, ma non è valida per tutti e non sono ben chiari i meccanismi correlati tra un determinato cibo e le crisi (Martin VT, 2016 <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/head.12953> , Zaeem, 2016: vedi oltre per il link). Per tali motivi le diete da eliminazione vanno consigliate solo in caso di correlazioni certe tra alimento e scatenamento dell'attacco.

Altri studi hanno evidenziato le correlazioni tra questa patologia ed il BMI, rilevando come esso si associ – quando >30 – di frequente ad un aumento di 5 volte della frequenza e/o intensità della cefalea, mentre per il sovrappeso – BMI 25-29.9 – l'incremento è di 3 volte. L'obesità è anche una comorbidità della cefalea cronica ed un fattore di rischio maggiore per la cronicizzazione delle forme episodiche sia nell'adulto che nel bambino (Bigal ME e Rapoport AE, 2012 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-011-0232-0> ). Alla base della correlazione abbiamo le caratteristiche di infiammazione cronica connesse con l'obesità (PCR, citochine pro-infiammatorie, adipochine, ...) ed interferenti col sistema nervoso centrale direttamente o attraverso l'asse intestino-cervello. Per tali

motivi la riduzione del peso corporeo è una strategia di intervento in caso di cefalea. In caso di obesità severa il calo può essere ottenuto anche con chirurgia bariatrica (Bond DS et al, 2011 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068014/pdf/zn1135.pdf> ). Si segnala che in modesto numero di pazienti operati, in precedenza asintomatici, si può sviluppare una cefalea successiva al rapido calo post-operatorio, legata allo sviluppo di ipotensione intracranica (Reinberg S, 2014 <https://www.webmd.com/diet/obesity/news/20141022/weight-loss-surgery-may-raise-risk-of-severe-headaches-scientists-report#1> ), ma questo dato appare modesto e non interferente con il globale buon risultato della metodica. L'efficacia della chirurgia bariatrica si manifesta fin dalle fasi iniziali post-operatorie, quando il calo ponderale è ancora modesto, ed aumenta progressivamente, con riduzione di frequenza e di intensità degli attacchi (Jarhomi SR et al, 2017 <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-017-2793-4> ). Una recente review, pur se limitata a 5 trials, conferma l'efficacia degli interventi bariatrici a tale scopo (Dang JY, 2019 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-019-04290-9> ). Più di recente si sono osservati gli effetti di tipi diversi di diete sulla cefalea, ipotizzando che gli interventi dietetici possano avere effetto su alcuni meccanismi patogenetici, quali: disfunzioni serotoninergiche, eccitabilità neuronale, livelli sierici o locali di fattori implicati nella genesi (tipo leptina, ossido nitrico, adiponectina, peptide calcitonina-gene-relato CGRP), neuroinfiammazione, funzioni ipotalamiche ed aggregazione piastrinica. Gran parte di questi studi sono partiti dall'osservazione antica della riduzione della cefalea durante il digiuno e, successivamente, dalla concomitanza di effetto sulla cefalea delle diete mima-digiuno, cioè le KD già utilizzate per il trattamento dell'epilessia negli anni '20 del secolo scorso ed ampliate successivamente come scelta: MAD-K e fino a 7 – dopo l'effettuazione della dieta. Le diete ipocaloriche o fortemente ipocaloriche non sembrano, invece, avere alcun effetto diretto sulla cefalea, mentre si osserva un effetto indiretto nel caso sia presente obesità che beneficia del calo ponderale (Di Lorenzo C et al, 2013 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620251/pdf/1129-2377-14-S1-P219.pdf> ). In studi successivi Di Lorenzo riporta comunque un qualche effetto anche per le diete ipocaloriche mantenute a lungo (3 e 6 mesi) (Di Lorenzo, 2015, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12550> ).

I meccanismi esatti con cui le KDs si rivelano efficaci nella cefalea non sono del tutto noti ed in letteratura i più ipotizzati, sulla base degli studi in vitro e su animale, sono quelli riportati nel paragrafo precedente e sono riconducibili all'effetto preventivo della neuroinfiammazione ed all'incremento, in corso di chetosi, di neuropeptide Y (NPY) e di agouti-related protein (AgRP). Di fatto i corpi chetonici ottenuti in corso di queste diete – ed in particolare l'acido  $\beta$ -idrossibutirrico che ne costituisce il 70% circa – fungono non solo come substrato energetico per tutte le cellule del cervello, ma anche come metaboliti a sé stanti, interagenti con strutture cerebrali (i mitocondri) e come molecole attive a vario livello. In corso di dieta occidentale la loro produzione è irrisoria (<0,2 mmol/l), ma in corso di digiuno o di KD salgono tra 0,5-5 mmol/l ed oltre; livelli elevati di corpi chetonici sono ben

tollerati a lungo, anche per anni. Il mantenimento a lungo degli effetti anche dopo la sospensione della KD sembra sia dovuto a modifiche di lunga durata dell'espressione genica (Gross EC, 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520671/> - Danial N, 2013, <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0883073813487598> ). I corpi chetonici potenziano le funzioni mitocondriali, stimolano la biogenesi dei mitocondri (nei ratti), mantengono la respirazione mitocondriale e la produzione di ATP. In particolare i corpi chetonici si dimostrano più efficaci del glucosio nella produzione di ATP, contribuendo al miglioramento del metabolismo energetico costantemente deficitario del cefalagico (Salway JG, Metabolism at a Glance, 2016-libro). Inoltre incrementano la capacità antiossidante attraverso vari meccanismi, abbassando i livelli dell'ossidazione ed aumentando le proteine antiossidanti contestualmente con l'incremento dell'output energetico cellulare (Lavania B, 2016 <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11064-016-2099-2> ).

Alcuni ricercatori pongono l'attenzione sugli effetti delle KDs sul microbioma intestinale ed attribuiscono alle modifiche a questo livello l'efficacia dei corpi chetonici nell'epilessia e nella cefalea. Gli studi sono peraltro ancora dibattuti, il rationale si basa su studi animali, mentre nell'uomo la profilazione del patrimonio genetico intestinale ha mostrato ampie variabilità di base e dopo dieta.

Sono, viceversa, state abbandonate le diete fortemente ipolipidiche utilizzate negli anni '90, mentre si presta più attenzione alla composizione lipidica della dieta, avendo rilevato come le fonti di grassi vegetali e gli apporti controllati di omega-3 ed omega-6 siano favorevolmente associati ad un calo degli attacchi, in relazione con la modulazione della prostaglandine, dei livelli di colesterolo, dell'aggregazione piastrinica e della produzione di serotonina (Bic Z, 1999 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839648> - Ferrara LC, 2015 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698152> ) Questi effetti della modulazione lipidica sono ampiamente riportati nella letteratura della Dieta Mediterranea e delle antiaging-diets.

Per ovviare al disagio che una stretta adesione alle KDs comporta, di recente è stato proposto anche un intervento di somministrazione endogena di corpi chetogeni già formati ( $\beta$ -idrossibutirrato in sale minerale o in estere) in soggetti non altrimenti a dieta. Questo comporta lo sviluppo di una chetosi più moderata (0,4-2 mmol/l), di cui si vuole saggiare l'efficacia. Lo studio è in corso (Gross E, 2019 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337840/pdf/13063\\_2018\\_Article\\_3120.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337840/pdf/13063_2018_Article_3120.pdf) ).

Per quanto attiene i nutraceutici proposti come supporto alla prevenzione della cefalea (alte dosi di riboflavina 200-400 mg; coenzima-Q 400 mg se in capsule o 300 mg se in forma liquida; acido alfa-lipoico, vitamine del gruppo B, magnesio) si segnala che sono tutti connessi col metabolismo energetico o con la funzione mitocondriale, analogamente a quanto avviene per alcuni farmaci utilizzati a scopo profilattico (topiramato, amitriptilina, valproato).

Sono in corso sperimentazioni, in vari centri italiani, sull'uso delle KDs in soggetti emicranici con e senza aura in forma episodica o cronica, con cefalea a grappolo;

vengono indirizzati a tali diete i pazienti con sovrappeso/obesità, con sindrome metabolica, con resistenza farmacologica o con effetti collaterali delle terapie non tollerati, oltre a quanti ne facciano esplicita richiesta al posto della terapia farmacologica. L'inizio della KD non necessita di ricovero ospedaliero. Le indicazioni dietetiche devono tenere conto di eventuali alimenti trigger specifici del paziente (Zaeem, 2016 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27714637/?from\\_single\\_result=Zaeem+Z%2C+Z.+L.+%282016+Nov%29.+Headaches%3A+a+Review+of+the+Role+of+Dietary+Factors.&expanded\\_search\\_query=Zaeem+Z%2C+Z.+L.+%282016+Nov%29.+Headaches%3A+a+Review+of+the+Role+of+Dietary+Factors.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27714637/?from_single_result=Zaeem+Z%2C+Z.+L.+%282016+Nov%29.+Headaches%3A+a+Review+of+the+Role+of+Dietary+Factors.&expanded_search_query=Zaeem+Z%2C+Z.+L.+%282016+Nov%29.+Headaches%3A+a+Review+of+the+Role+of+Dietary+Factors.) ); va comunque limitato o evitato il consumo di alimenti contenenti amine biogene – specie l'istamina – ed il glutammato; valutare modifiche in chi ha riportato peggioramento cella cefalea con il glutine, i mono-disaccaridi ed i poliooli (predisporre piani gluten-free o FODMAP). La scelta della dieta è personalizzata sul singolo paziente, per aumentarne la possibilità di aderenza e, quindi, di risultato. Per tale motivi il trattamento dietetico della cefalea necessita di team in cui siano presenti medico dietologo e dietista. Come nel caso delle epilessie, nelle diete più restrittive occorrono supplementazioni vitaminico-minerali – specie magnesio ed acido folico – e di omega-3.

## NEOPLASIE CEREBRALI

I gliomi maligni sono un gruppo eterogeneo di neoplasie cerebrali primitive e sono scarsamente responsivi alle terapia; il glioblastoma multiforme è il più aggressivo ed a rapida evoluzione, con elevati livelli di glicolisi aerobia pur in presenza di buona ossigenazione locale, che rendono le cellule neoplastiche dipendenti dal glucosio. Ciò ha portato i ricercatori ad indagare strategie atte a modulare la glicemia utilizzando KD, restrizione calorica, restrizione dei carboidrati, digiuno intermittente, protocolli dietetici combinati, con risultati vari: in generale i regimi chetogenici bloccano o rallentano la progressione solo fino a quanto la chetosi viene mantenuta. Gli studi disponibili sono però deficitari sul piano metodologico e spesso scarsamente confrontabili tra loro (McDonald T, 2018 <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/ketogenic-diets-for-adult-neurological-disorders> ). L'approccio dietetico alla terapia dei tumori cerebrali, comunque, prosegue e si sta proponendo il sistema della Ketogenic Metabolic Therapy (KMT) come modalità intervento sia nelle forme primitive che in quelle recidivanti, cercando di identificare i tipi di neoplasia in cui possa risultare più efficace (Seyfried T, 2019 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-019-02795-4> ). Il rationale che sottende questo tipo di intervento si basa sulle diverse modalità di risposta delle cellule alla chetosi: per le cellule neoplastiche rappresenta un danno ed un blocco metabolico, mentre per le cellule nervose è un fattore di neuroprotezione (Winter SF, 2017 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842816302323?via%3Dihub> ).

Nei modelli animali di tumori cerebrali le KDs riducono i livelli di glucosio, di insulin-like growth factor e di peso della massa tumorale quando proposte come terapia a sé stante, intervenendo sull'effetto Warburg che caratterizza il metabolismo cellulare tumorale (Poff A et al, 2018 <https://static1.squarespace.com/static/5ad1f73a31d4df2044d660ad/t/5afeb03e03ce6445740c09ed/1526640717170/USF+and+Moffitt+Review+KD+management+of+Glioma+Seminars+in+Cancer+Biology+2018.pdf> ); quando proposte in associazione con un inibitore glicolitico o con radioterapia o temozolomide la KD riduce anche l'edema peri-tumorale per effetto anti-infiammatorio e la micro-vascolarizzazione della massa, aumentando nel contempo il tempo medio di sopravvivenza attraverso meccanismi pro-apoptotici. (Weiyuan & Yellen, 2007 <https://www.jneurosci.org/content/27/14/3618> ). Altri meccanismi proposti prevedono l'attivazione di geni coinvolti nella protezione dallo stress ossidativo, l'angiogenesi ed il rimodellamento vascolare (Poff A et al, 2019, vedi sopra per il link).

In generale gli studi sull'uomo sono numericamente scarsi e di breve durata; l'outcome sulla sopravvivenza mostra risultati incostanti e scarsi (nell'ordine di pochi mesi: 2-7), pur se interessanti; le KD e/o le restrizioni caloriche sono ben tollerate e sicure anche in corso di trattamenti chemioterapici e radianti; non ben indagati gli outcomes relativi alla qualità di vita in corso di dieta; l'efficacia sembra migliore nei soggetti con calo del glucosio ematico rispetto a quelli con solo incremento della chetonemia (Noorlag L, 2019 [https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0261561418325196.pdf?locale=it\\_IT&searchIndex=](https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0261561418325196.pdf?locale=it_IT&searchIndex=) ).

Sembra, inoltre, che non vi sia una significativa attività clinica della KD quando utilizzata da sola, senza contestuale intervento farmacologico o radiante, specie in corso di glioma recidivante (Rieger J, 2014 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063533/> ). La chetosi potrebbe, infatti, giocare un ruolo di "sensibilizzatore" nel tessuto neoplastico rispetto all'azione radiante e chimica (Woodhouse C, 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6726259/pdf/conc-26-e433.pdf> ).

Anche la restrizione dietetica associata alla chetosi è una terapia metabolica con effetto anti-angiogenico, anti-infiammatorio e pro-apoptotico, oltre che sistema in grado di ridurre i substrati fermentabili nel microambiente tumorale; ha, però, il limite di favorire la malnutrizione se protratta nel tempo e questa rappresenta un fattore negativo in ambito oncologico. La KMT può, quindi, essere considerata una valida associazione o una alternativa agli standard di cura nei tumori cerebrali, glioblastomi o di altro tipo (Seyfried T, 2014 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383514003528?via%3Dihub> ).

## **PATOLOGIE NEUROLOGICHE DEGENERATIVE**

Si tratta di un gruppo eterogeneo di malattie, nelle quali il danno selettivo di gruppi di neuroni determina quadri sintomatologici diversi, a carattere evolutivo e fortemente invalidante, in gran parte senza possibilità di cura. Alla base presentano il danno e/o la perdita di cellule cerebrali; le cause non sono del tutto note e di sicuro concorrono più fattori: genetici, ereditari, ambientali. Iniziano in modo subdolo e spesso senza alcun sintomo significativo; quando questi compaiono la malattia è già piuttosto avanzata; la progressione è irreversibile, tutt'al più rallentabile e solo in pochi casi; solo i sintomi possono essere in parte trattabili.

Comprendono la malattia di Alzheimer e le demenze in genere, il Morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, la sclerosi laterale amiotrofica, le malattie neuromuscolari e numerose altre; le prime elencate sono le più frequenti e le demenze rappresentano il 60-70% dei casi. Salvo le forme congenite colpiscono in età adulta o anziana, cioè in un fase di vita in cui le modifiche e le restrizioni alimentari vanno effettuate con cautela, per non sviluppare o peggiorare quadri di malnutrizione.

Dato il riscontro degli effetti neuroprotettivi della KD e di quelli anti-aging della restrizione calorica se ne è ipotizzato l'uso a scopo preventivo o curativo anche nelle patologie neurodegenerative, pur con i dovuti distinguo. I pazienti sono, infatti, spesso soggetti a rischio di malnutrizione per l'età (calo dell'appetito, calo delle secrezioni orali e del tratto digestivo, problemi dentari, ipotrofia muscolare anche a carico del distretto oro-faciale e conseguenti difficoltà nella masticazione e nella deglutizione, sarcopenia, patologie concomitanti, polifarmacoterapie, difficoltà economiche, depressione, ...). Le malattie neurodegenerative comportano problemi motori (e quindi anche di approvvigionamento, manipolazione e consumo e deglutizione di cibo) e/o cognitivi (scarso interesse per il cibo o dimenticanza di mangiare, spilluzzicamento al posto del pasto completo, wandering, ...) che si ripercuotono sui consumi e sullo stato di nutrizione. La KD, di suo, ha effetto iporessizzante, è poco appetibile, è molto diversa dalle abitudini alimentari di una vita, ha costi non sempre compatibili con le possibilità dei pazienti, favorisce o peggiora la stipsi, limita la vita sociale: tutto ciò impatta negativamente sullo stato nutrizionale. I pochi lavori in letterato raramente valutano gli effetti nutrizionali delle modifiche dietetiche, concentrandosi su end-points diversi, correlati con la patologia osservata piuttosto che sull'insieme olistico del paziente.

([Włodarek](#)

D,

2019

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356942/pdf/nutrients-11-00169.pdf> ricca review).

Per quanto riguarda l'Alzheimer e le demenze, la KD sembra, in studi su animali, ridurre il volume della beta-amiloide e migliorare le funzioni cognitive; quando arricchita con MCT migliora la funzione mitocondriale e riduce i fenomeni ossidativi. Nell'uomo l'aggiunta di MCT ad una dieta normale aumenta un il livello dei chetoni e migliora le funzioni cognitive, ma solo nelle forme iniziali o lievi di malattia; l'effetto è tanto maggiore quanto più alto è il livello di chetoni circolanti. Nella MCT-KD gli

effetti positivi sono maggiori e si mantengono per tutto il periodo in cui si segue la dieta, ma gli score dei test tornano rapidamente ai livelli di base dopo il wash-out.

Come fattore preventivo, la dieta occidentale (ricca di acidi grassi saturi e zuccheri, ma povera di fibra e fattori anti-ossidanti) si associa ad un aumento di deposito di beta-amiloide. Al contrario, le diete Mediterranea, DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) e MIND (Mediterranean-DASH diet Intention for Neurological Delay) insieme con la KD ne riducono il deposito. Diventano, pertanto, un importante mezzo di prevenzione della comparsa di demenza.

Per quanto riguarda il Morbo di Parkinson, oltre alla ben definita interazione negativa tra assunzione di proteine ed efficacia della L-dopa se somministrata ravvicinata al pasto, alcune osservazioni rilevano che il  $\beta$ -idrossibutirrato funziona come fattore protettivo contro gli effetti tossici sui motoneuroni dopaminergici della MPTP utilizzata negli studi in vitro. Gli studi animali hanno evidenziato alcuni miglioramenti motori con la KD, nella funzionalità sinaptica e nelle disfunzioni mitocondriali, oltre ad una possibile influenza sull'efficacia dei farmaci (pramipexole) (Shaafi S, 2016 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4912670/pdf/IJNL-15-63.pdf> ). I meccanismi d'azione ipotizzati come responsabili dell'efficacia dei corpi chetonici sono gli stessi sopra riportati: azione antiossidante e stimolo dell'azione del glutatione, aumento della sintesi di ATP, maggior sensibilità dei canali potassio-sensibili dell'ATP, azione anti-infiammatoria, riduzione dell'apoptosi delle cellule striatali sottoposte a danno tossico (Włodarek D, 2018 vedi sopra per il link).

Pochi studi umani, comunque, si hanno in merito alle manipolazioni dei nutrienti in grado di evidenziare possibili influenze sui sintomi motori e non motori della malattia; per le KD, inoltre, non è ancora ben definito il rapporto efficace lipidi:carboidrati. Un recente, interessante, lavoro neozelandese su 48 pazienti confronta una dieta ipolipidica con una KD classica, seguita per 8 settimane, con end-point primario l'effetto dietetico sulla scala valutativa specifica del Parkinson MDS-UPDRS aggiornata. La tolleranza è risultata buona per entrambe le diete; entrambe hanno migliorato gli score delle parti 1 e 3 della scala (esperienze non motorie di vita quotidiana e valutazione clinica motoria), ma il gruppo in KD ha presentato una maggior ampiezza di risposta nella parte 1, specie per quanto riguarda i problemi urinari, il dolore ed altri sintomi associati, la fatigue, la sonnolenza diurna ed il deficit cognitivo; nessuna differenza nella parte 4 (complicanze motorie) nel gruppo a dieta ipolipidica, mentre quello a KD ha presentato un lieve miglioramento (Phillips MCL, 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175383/pdf/MDS-33-1306.pdf> - Boison D, 2017 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28141738/> ). Gli effetti negativi riportati sono stati, per il gruppo a dieta ipolipidica la fame piuttosto persistente e per quello KD il peggioramento del tremore e/o della rigidità.

Un altro ambito di interesse per la KD è rappresentato dai traumi neurologici cerebrali (traumatic brain injury TBI) o spinali. La somministrazione endovenosa di  $\beta$ -idrossibutirrato 3 ore dopo TBI in studi su animali evidenzia un aumento di ATP nelle aree danneggiate (in condizioni normali l'aumento dei corpi chetonici avviene

dopo 24 ore), contribuendo alla riduzione del volume dell'area colpita, al controllo motorio ed alla ripresa delle funzioni cognitive; tali effetti si riducono con l'aumentare dell'età del soggetto. Anche il ricorso alla KD ha analogo effetto, con aumento dei corpi chetonici dopo 6 ore (Prins ML, 2004 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1471-4159.2004.02542.x> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1471-4159.2004.02542.x> ). I meccanismi coinvolti sono la riduzione dell'edema cerebrale, l'azione apoptotica, il miglioramento del metabolismo cerebrale e gli outcomes comportamentali. Il dato importante risulta essere il timing precoce di inizio dell'incremento ematico e cerebrale dei corpi chetonici. Analoga efficacia sul recupero post-traumatico spinale si è osservata in animali nutriti con KD fin dalle ore successive al danno (Streijer F, 2013 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817084/pdf/pone.0078765.pdf> ).

Nell'uomo, tuttavia, risulta estremamente difficoltoso valutare l'efficacia della KD, in relazione con l'estrema variabilità delle lesioni osservate; l'unico dato certo è la sicurezza di tale dieta. Pertanto il suo potenziale benefico nell'uomo è ancora inespresso. D'altro canto, lo stile dietetico occidentale (Western Diet WD) peggiora il danno da TBI (Shaito A, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7317220/pdf/main.pdf> ), interferendo negativamente sia come fattore pre-trauma, sia nel post-trauma, in quanto lo aggrava, inoltre limita o preclude la guarigione e riduce la risposta ai trattamenti; le cause di ciò sono correlate con lo stato ossidativo alterato, la neuro-infiammazione, le disfunzioni mitocondriali, il disturbo nelle comunicazioni interneuronali, le alterazioni dei segnali mTor e dell'autofagia, le anomalie delle adipochine che caratterizzano la WD. Tutti questi fattori sono, però, presenti anche nella cascata evolutiva della TBI e la loro pre-esistenza all'evento critico aggrava la situazione.

Nel caso di TBI con danno minore (mild TBI - mTBI), spesso più frequenti negli adolescenti, gli studi animali hanno evidenziato che l'utilizzo della KD pre-evento offre una forma di neuroprotezione, attenua il deficit motorio, aumenta i comportamenti esplorativi ed allunga i telomeri. Il consumo della KD nel post-evento comporta benefici effetti sull'ansietà e sui comportamenti simil-depressivi (Salberg S, 2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518660/> ).

Per altre patologie neurologiche (SLA, Malattie Neuro-Muscolari, ..) gli studi sull'uomo sono scarsi o inconcludenti o non comportano allungamenti della sopravvivenza, anche se sul versante animale sembrano esserci osservazioni promettenti. La KD, infatti, può indurre modifiche nella morfologia e nella funzione delle sinapsi, coinvolgendo i canali ionici, la trasmissione glutamergica, il sistema del ciclo vescicolare sinaptico; gli aspetti molecolari coinvolti nell'interazione KD-funzione motoria, tuttavia, sono ancora non del tutto noti, specie nell'uomo (Veyrat-Durebex C, 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790787/pdf/fnmol-11-00015.pdf> ).