



CAT DI REVISIONE SISTEMATICA

Quesito di trattamento: La dieta chetogenica e le diete similari sono efficaci e tollerabili nei pazienti con epilessia refrattaria ai trattamenti farmacologici?

Fonte originale: Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 9;2:CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub3. Review.

Autore, Anno: Martin, 2016

Background: la maggior parte dei soggetti affetti da epilessia ha una buona risposta al trattamento farmacologico, tuttavia circa il 30% di essi continua ad avere crisi epilettiche, con effetti negativi sulla qualità della vita e aumentato rischio di morte. L'utilizzo della diete manipolate al fine di controllare la frequenza delle crisi epilettiche risale all'inizio del 1900, e al 1921 risalgono i primi tentativi con la dieta ricca in grassi e ridotta in carboidrati (dieta chetogenica KD classica con rapporto calorie totali da grassi/calorie totali da proteine+carboidrati pari a 4:1). Diete con rapporto diverso sono state proposte nel tempo allo scopo di migliorare la palatabilità delle stesse (dieta Atkins rapporto 1:1; diete chetogeniche 3:1 oppure 2.5:1). L'ipotesi su cui si basano queste diete è che i chetoni prodotti quando il soggetto è posto a regime iperlipidico e ipoglicidico, producano un effetto anticonvulsivante risultato delle modifiche indotte sulle membrane lipidiche delle cellule e sulla produzione di neurotrasmettitori. Nonostante l'utilizzo della dieta chetogenica non sia nuovo, le evidenze non sono chiare.



Fonti dei dati: le banche dati Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, ClinicalTrials.gov, WHO international Trials Registry Platform, sono state consultate fino al 30 marzo 2015.



Selezione e accertamento degli studi: RCT o quasi RCT (con adeguati metodi di cecità nell'allocazione) in cui l'intervento era la dieta chetogenica o altre tipologie di dieta in soggetti con epilessia resistente ai trattamenti farmacologici antiepilettici.



Pazienti: soggetti adulti e pediatrici con diagnosi di epilessia a prescindere dal tipo di crisi o sindrome epilettica.



Intervento: sono stati considerati gli studi in cui fosse stata usata qualunque dieta finalizzata alla produzione di chetoni. Sono state utilizzate numerose tipologie di dieta chetogenica, basate sulla proporzione dei diversi tipi di lipidi. I due tipi principali di dieta sono stati la dieta chetogenica classica (KD con rapporto 4 : 1 espresso come rapporto Kcalorie da grassi totali: Kcalorie da carboidrati + proteine) e quella con trigliceridi a media e corta catena (MCT); nella revisione sono stati selezionati anche gli studi che utilizzavano la dieta Atkins modificata (MAD con rapporto grassi:carboidrati+proteine pari a 1:1).



Comparazione:

- Dieta placebo prescritta come controllo e pensata senza alcun effetto sull'epilessia.
- Qualunque trattamento con note proprietà anti-epilettiche.

Outcome principale:

- Assenza di crisi (riduzione del 100% della frequenza delle crisi) espresso come RR (95% CI).
- Riduzione delle crisi (riduzione del 50% o maggiore della frequenza delle crisi) espresso come RR (95% CI).
- Eventi avversi espresso come RR (95% CI).

Outcomes secondari:

- Outcome cognitivi e comportamentali misurati con scale validate.
- Qualità della vita misurata con scale validate.
- Tasso di abbandono.

Risultati: gli studi inclusi nella revisione sistematica sono stati 7 con 427 pazienti in totale. Il follow up degli studi era compreso tra 3 e 6 mesi. La sostanziale eterogeneità metodologica e clinica degli studi selezionati non ha permesso di produrre una metanalisi. I risultati sono stati espressi in forma narrativa.

1. Assenza di crisi (Riduzione del 100% della frequenza delle crisi). Outcome su 256 soggetti di 4 studi (qualità delle evidenze Grade: basso)

Non chiaro se le differenze sono statisticamente significative:

- Raju 2011: a 3 mesi 26% gruppo dieta chetogenica 4 : 1 vs 21% gruppo dieta chetogenica 2.5 : 1
- Seo 2007: a 3 mesi 55% gruppo dieta chetogenica 4 : 1 vs 35% gruppo dieta chetogenica 3 : 1.
- Neal 2008: a 3 mesi 1 soggetto gruppo dieta classica o MCT con assenza di crisi
- Bergqvist 2005: a 3 mesi 21% gruppo dieta chetogenica ad inizio veloce vs 21% gruppo di eta chetogenica ad inizio graduale
- Kossoff 2007: a 6 mesi 10% gruppo dieta MAD presentava assenza di crisi; non valutate le differenze tra dieta MAD a g. 10 e dieta MAD g. 20 di carboidrati.

2. Riduzione del 50% o più, della frequenza delle crisi. Outcome su 387 soggetti di 6 studi (qualità delle evidenze Grade: basso)

- Raju 2011: gruppo dieta chetogenica 4:1 vs gruppo dieta chetogenica 2.5:1; differenze non statisticamente significative tra i due tipi di intervento
- Bergqvist 2005 a 3 mesi: gruppo dieta chetogenica ad inizio veloce 58% vs gruppo dieta chetogenica ad inizio graduale 67%; differenze non statisticamente significative tra i due tipi di intervento

4 studi con differenze statisticamente significative

- Seo 2007 a 3 mesi: 85% gruppo dieta chetogenica 4 : 1 vs 72,2% gruppo dieta chetogenica 3 : 1.
- Neal 2008 a 3 mesi: 38% gruppo dieta chetogenica 4 : 1 vs 6% gruppo controllo (p< 0,0001)
- Sharma, 2013: a 3 mesi 52% gruppo MAD vs 11,5% controllo (p=0,001)
- Kossoff 2007 a 3 mesi: 60% gruppo dieta MAD con g.10 di Cho/die vs 10% gruppo dieta MAD con g. 20 Cho/die (p=0,03)

3. Eventi avversi (Outcome su 427 soggetti di 7 studi (qualità delle evidenze Grade: basso)

I principali eventi avversi sono a carico dell'apparato gastroenterico con vomito, costipazione e diarrea:

- Seo, 2007: sintomi significativamente peggiori nella dieta 4:1 (p=0,038)
- Neal, 2008: vomito 45% dieta Kd vs 13% dieta MCT (p<0,05)

La perdita di peso è riportata in due studi:

- Bergqvist 2005: -0,95Kg (95% CI -2.9 0.6) gruppo dieta chetogenica ad inizio veloce vs -0.3 kg (95% CI -2.1 1.5) gruppo dieta chetogenica ad inizio graduale
- Raju 2011: maggior perdita di peso con la dieta KD 4:1 (3/19 soggetti) vs dieta KD 2:1 (1/19 soggetti) p=0,006

Altri eventi avversi riportati sono stati infezioni tratto respiratorio, pancreatiti acute, riduzione della densità ossea, fegato grasso, nefrocalcolosi, ipercolesterolemia, acidosi, disidratazione, tachicardia, degenza ospedaliera aumentata, fame e dolore addominale.

Dieta MAD vs dieta KD classica

- Sharma, 2013 e El-Rashidy, 2013: vomito: 10% dei soggetti con dieta MAD vs 30% soggetti a dieta KD classica
- El-Rashidy, 2013: diarrea 15,4% dieta MAD vs 12,5% dieta KD classica; nessuna differenza statisticamente significativa per costipazione
- Kossoff 2007: non differenze significative per perdita di peso tra dieta MAD a 10 e 20 g di CHO a 3 mesi (p=0,44)

Altri effetti avversi della dieta MAD: anoressia, letargo, iperammoniemia encefalopatica, infezioni del tratto respiratorio.

4. Aspetti cognitivi e comportamento

Nessun RCT ha studiato l'impatto psico-sociale della dieta KD.

5. Qualità della vita

Nessun RCT ha studiato la qualità della vita.

6. Soggetti persi al follow up.

Outcome su 427 soggetti di 7 studi (qualità delle evidenze Grade: basso)

Negli studi con dieta KD classica (El-Rashidy, 2013; Bergqvist 2005; Raju 2011; Neal, 2008; Seo, 2007) la perdita al follow up è tra il 10% e 20%. tra le ragioni della perdita è citata la mancanza di risultati, il rifiuto di mangiare, la mancata accettazione della dieta da parte dei familiari, le condizioni mediche come la pancreatite acuta, le malattie gastrointestinali, il distress respiratorio, xxxx.

In particolare la perdita al follow up è:

- dieta chetogenica 4:1 da 4,2% e 20,8%
- dieta chetogenica 3:1 16,7%
- dieta chetogenica 2,5:1 15,8%

In due studi con dieta MAD (Sharma, 2013 e El-Rashidy, 2013) la perdita al follow up è tra il 8% e 50%. Tra le ragioni del drop out è citata la perdita di peso, la mancata accettazione della dieta, la pancreatite acuta, l'iperammoniemia encefalopatica; in uno studio (Kossoff, 2007) il drop out non è significativamente diverso tra i due gruppi di intervento (p=0,33)

Conclusioni e Commento: i 7 studi selezionati dalla revisione erano molto eterogenei tra loro, per cui non è stato possibile fare la metanalisi.

Le dimensioni dei campioni in tutti gli studi considerati è ridotto. Il follow up è breve (3-6 mesi).

Diversi degli studi selezionati presentavano elevato rischio di bias:

- In 3 dei 7 studi inclusi nella revisione, il metodo usato per l'allocazione randomizzata non era chiaro (El-Rashidy 2013; Kossoff 2007; Seo 2007).
- In 2 dei 7 studi inclusi, sono stati classificati ad alto rischio di abbandono o non hanno condotto un'analisi per ITT (Neal 2008, El-Rashidy 2013)
- 2 dei 7 studi inclusi sono stati classificati ad alto rischio di bias di selezione (Kossoff 2007; Neal 2008).

Le evidenze sull'efficacia della dieta chetogenica nella riduzione delle crisi nei soggetti con epilessia sono limitate e sarebbe necessaria ulteriore ricerca. Inoltre non esiste consenso su quale tipo di intervento dietetico sia più efficace ed appropriato.

Vista la brevità dei follow-up (3-6 mesi), non sono stati studiati gli eventi avversi nel lungo termine (rischio cardiovascolare da dieta iperlipidica).

Tuttavia la dieta chetogenica può essere una strategia da utilizzare per pazienti selezionati e refrattari ad altre terapie anticonvulsivanti e in accordo con essi, monitorando attentamente la compliance, gli effetti avversi e il miglioramento degli esiti in termini di numero di crisi epilettiche.

Autore:

Silvia Di Domizio – Dietista, mail: silvia.didomizio@aosp.bo.it

SSD Malattie Metabolismo e Dietetica Clinica

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi