

CAT DI TRATTAMENTO

Quesito di trattamento: qual è l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della dieta Atkins modificata (MAD) rispetto alla dieta chetogenica classica (KD)?

Fonte originale: Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, Kang HC. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Jan;57(1):51-8. doi: 10.1111/epi.13256.

Autore, Anno: Kim, 2016.

Background: la dieta chetogenica è un trattamento utilizzato nelle epilessia farmaco resistenti dell'infanzia; tuttavia è di difficile applicazione perché è un trattamento molto restrittivo e presenta pericolosi effetti avversi. Una alternativa più facile e bilanciata è la dieta Atkins modificata (MAD) che viene utilizzata ampiamente in questi pazienti. Studi retrospettivi e prospettici hanno indagato l'efficacia della dieta MAD rispetto alla dieta chetogenica classica (KD) nel controllo delle crisi epilettiche refrattarie.



Pazienti: bambini con epilessia refrattaria, resistente alla terapia farmacologica, arruolati tra i bambini visitati presso la Divisione di pediatria neurologica, Dipartimento di Pediatria, Severance Children's Hospital. Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, tra marzo 2011 e marzo 2014. La stima del Sample size è stata calcolata essere di 47 soggetti per gruppo (errore alfa 5%, errore beta 90%).

Criteri di inclusione:

- età 1-18 anni;
- frequenza delle crisi epilettiche >4 al mese;
- fallimenti della terapia farmacologica > 2 farmaci antiepilettici.

Criteri di esclusione:

- precedenti tentativi con terapia dietetica;
- anamnesi positiva per iperlipidemia;
- calcolosi renale;
- altre condizioni mediche incompatibili con la terapia dietetica.




Intervento: n. 53 soggetti con Dieta MAD (Atkins modificata) secondo protocollo dell'ospedale John Hopkins. I carboidrati erano ristretti a g. 10 al giorno per il primo mese, e permessi aumenti di g. 5 al giorno fino al 10% di carboidrati con un intervallo di almeno 1 mese. A differenza del protocollo John Hopkins, le calorie erano ristrette al 75% dell'intake calorico raccomandato. Invece per i pazienti con eccessiva letargia era permesso un supplemento di 100 calorie durante i primi 3 mesi di terapia.



Comparazione: n. 51 soggetti con Dieta KD con rapporto 4:1 (lipidi /proteine + carboidrati)

In associazione alla terapia dietetica, entrambi i gruppi ricevevano supplementazione multivitaminica, calcio (30 mg/Kg/die), vitamina D2 (40 Ui/kg/die) e L- carnitina (66 mg/kg/die. La terapia antiepilettica veniva mantenuta stabile per i tre mesi di follow up, senza alcun cambiamento e il dosaggio veniva ridotto nei pazienti una volta che le crisi diventavano assenti. Durante le prime

4 settimane i pazienti erano monitorati in regime ambulatoriale, così come nel follow up a 1, 3 e 6 mesi dopo la dimissione. E' stato utilizzato il diario per la registrazione delle crisi epilettiche e la frequenza delle stesse veniva comparata ad ogni visita, con la frequenza delle crisi precedentemente alla terapia dietetica, nel gruppo.

 **Outcome principale:** Efficacia della dieta MAD vs dieta KD nel controllo delle crisi epilettiche espressa come:


- frequenza delle crisi epilettiche ad ogni controllo durante il follow up (media %) vs frequenza delle crisi epilettiche pre dieta per gruppo;
- % di soggetti con riduzione delle crisi epilettiche >50%, >90% e assenti, rispetto al pre dieta, per gruppo.

 **Outcomes secondari:**


- Compliance dei soggetti alla dieta assegnata, ad ogni controllo durante il follow up.
- Presenza di possibili complicanze.


 **Setting:** Divisione di pediatria neurologica, Dipartimento di Pediatria, Severance Children's Hospital. Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea .

 **Disegno:** RCT.

 **Allocazione:** i soggetti che rispondevano ai criteri di inclusione esclusione e che avevano fornito il consenso, sono stati randomizzati con lista numeri casuali basata sulla randomizzazione stratificata a blocchi. Il metodo della minimizzazione è stato usato per assicurare tre gruppi di età (1-2 anni, 2-6 anni, 6-18 anni).

 **Cecità:** l'allocazione nei gruppi (MAD vs KD) è stata realizzata da operatori indipendenti e ciechi.

 **Periodo di follow-up:** la terapia dietetica veniva iniziata dopo 4 settimane dal baseline, periodo in cui i soggetti randomizzati non modificavano il regime terapeutico precedente. Tutti i pazienti venivano ospedalizzati per iniziare la dieta e il ricovero perdurava fino all'adattamento delle dieta. Il follow up è stato di 6 mesi con controlli a 3 e a 6 mesi.

 **Pazienti che hanno completato il follow-up:** i dati espressi nel testo dell'articolo non coincidono con i dati presenti nell'profile trial.

- Soggetti in follow up (n)
 - a 3 mesi: gruppo MAD 47 vs dieta KD 39
 - a 6 mesi: gruppo MAD 36 vs dieta KD 34
- Soggetti persi al follow up (n)
 - a 6 mesi
 - (dati espressi nel testo dell'articolo): gruppo MAD 22 vs gruppo KD 19
 - (dati espressi nel profile trial): gruppo MAD 17 (33%) vs gruppo KD 17 (32%)

Risultati: i due gruppi erano statisticamente simili al baseline per età e sesso, e la distribuzione nei due gruppi era simile per tipo di crisi (toniche, tonico-cloniche, miocloniche, atomiche, spasmi epilettici, focali). L'analisi dei risultati è stata fatta per intention to treat.

Motivi del ritiro (n° soggetti, %):

- intolleranza alla dieta
 - gruppo MAD 8 (15%) vs gruppo KD 8 (16%)
- inefficacia o limitata efficacia
 - gruppo MAD 6 (11%) vs gruppo KD 2 (4%)
- effetti collaterali
 - gruppo MAD 3 (6%) di cui 2 infezioni, 1 reazione allergica ad alimenti vs gruppo KD 7 (14%) di cui 3 acidosi metabolica persistente, dovuta a: 2 infezione, 1 calcoli renali, 1 osteoporosi.

Effetti collaterali riportati dai soggetti in follow up a 3 e a 6 mesi:

- a 3 e a 6 mesi: sintomi a carico dell'apparato digerente (vomito, diarrea, costipazione), mancanza di energia, iperuricemia, dislipidemia, infezioni acidosi metabolica, osteopenia, calcolosi renale, ipercolesterolemia (non significativamente diversi nei due gruppi);
- ipercalciuria a 3 mesi gruppo KD 22 (43%) vs MAD 12 (23%) (p=0,004),
- ipercalciuria a 6 mesi gruppo KD 17 (33%) vs MAD 10 (19%) ((p=0,085)
- ipertrigliceridemia a 3 mesi (non significativamente diversi nei due gruppi);
- ipertrigliceridemia a 6 mesi gruppo KD 9 (26%) vs MAD 4 (8%) (p=0,059 a 6 mesi).

Livello di chetosi nel sangue (dosaggio hydrossibutirato ematico):

- a 3 mesi: differenze non statisticamente significative tra i due gruppi
- a 6 mesi: differenze non statisticamente significative tra i due gruppi
- non significativa la correlazione con la riduzione delle crisi epilettiche, ai controlli

Frequenza delle crisi epilettiche a 3 mesi rispetto al baseline (media %):

- differenza non significativa nei due gruppi

Frequenza delle crisi epilettiche a 6 mesi rispetto al baseline (media %):

- differenza non significativa nei due gruppi

Soggetti (n, %) con riduzione delle crisi >50% rispetto al baseline:

- a 3 mesi differenza non significativa nei due gruppi
- a 6 mesi differenza non significativa nei due gruppi

Soggetti (n, %) con riduzione delle crisi >90% rispetto al baseline:

- a 3 mesi differenza non significativa nei due gruppi
- a 6 mesi differenza non significativa nei due gruppi

Soggetti (n, %) liberi da crisi, rispetto al baseline:

- a 3 mesi differenza non significativa nei due gruppi
- a 6 mesi differenza non significativa nei due gruppi

Analisi per fasce d'età

- Bambini di età < 2 anni su totale arruolati (n, %): gruppo MAD 17 (38%) vs gruppo KD 13 (33%)
- Soggetti (%) con riduzione delle crisi >50% rispetto al baseline:
 - differenza non significativa nei due gruppi
- Soggetti (%) con riduzione delle crisi >90% rispetto al baseline:
 - differenza non significativa nei due gruppi
- Soggetti (n, %) liberi da crisi, rispetto al baseline:
 - solo a 3 mesi, differenza significativa solo per fascia 1-2 anni: gruppo KD 9 (53%) vs gruppo MAD 4 (20%) p=0,047 [RR 0,378 (CI 0,14-1,01) NNT 3 (CI 2-29) calcolata sui bambini arruolati in questa fascia di età]

Conclusioni: la dieta MAD presenta miglior tollerabilità e minori effetti collaterali rispetto alla dieta KD e perciò potrebbe essere considerata una prima opzione dietetica nel trattamento delle crisi epilettiche non controllate.

Tuttavia la dieta KD produce outcome migliori nei bambini di età <2 anni, in termini di riduzione della frequenza delle crisi epilettiche; la ipereccitabilità cerebrale di questi pazienti richiede urgente stabilizzazione e quindi la classica dieta KD con rapporto elevato grassi/proteine+carboidrati è più adatta come terapia di primo intervento in questa fascia di età.

Commento:

Bias:

- mancanza di cecità (esiste cecità solo in chi opera allocazione nei due gruppi di studio);
- soggettività della registrazione degli outcome: affidata ai genitori con aumentato di soggettività. Un metodo basato su una valutazione oggettiva pre e post intervento (elettroencefalogramma) sarebbe stato migliore;
- i dati relativi ai soggetti ritirati non sono ben chiari; nel testo sono riportati 17 ritirati per gruppo ma nella flow chart del trial sono segnalati numeri diversi (19 e 22).

La riduzione delle crisi nella fascia di età <2 anni presenta RR 0,378 con CI 0,14 -1,01. La forza di questo esito è debole in quanto RR tocca l'ipotesi nulla.

Tenuto conto tuttavia della resistenza alla terapia farmacologica in questi soggetti e dell'importanza di iniziare rapidamente una terapia alternativa che preservi il più possibile il sistema nervoso in sviluppo la dieta chetogenica KD, pur se dal presente studio appare debolmente utile, è un'opzione da considerare in accordo con i genitori di bambini, monitorando con attenzione gli effetti avversi più frequenti e l'adesione del bambino al fine di favorirne l'accrescimento.

Autore: Silvia Di Domizio, Dietista, e-mail: silvia.didomizio@aosp.bo.it

SSD Malattie Metabolismo e Dietetica Clinica

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