- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.61 Thu, 25 Apr 2024, 02:19:31

[TUTTO SU]

Dieta chetogenica: una guida per il pediatra

Terapia alternativa, non farmacologica, efficace nel ridurre le crisi in bambini e adolescenti con epilessia farmacoresistente. Le prospettive future per patologie neurologiche potrebbero accrescerne la diffusione nella pratica clinica.

Gregorio Serra, Ettore Piro, Giovanni Corsello
Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo

Le terapie dietetiche hanno una lunga storia nella cura delle malattie, più di quella dei farmaci. Il digiuno è stata la prima modalità di trattamento per alcune patologie neurologiche. Oggi, nonostante l'ampia diffusione e disponibilità nella pratica clinica di numerosi farmaci antiepilettici, anche di nuova generazione, circa il 30% dei pazienti con epilessia è farmacoresistente, e la maggior parte di questi non è candidabile al trattamento chirurgico.[1] Questi soggetti sono destinati ad avere crisi ricorrenti non controllate e una bassa qualità di vita, con conseguenti effetti negativi rilevanti quali disturbi psichiatrici e alterazioni cognitive. Se, oltre a ciò, si considera che l'incidenza dell'epilessia in età pediatrica è 0,4-1,8:1000, si può facilmente comprendere l'interesse nei confronti della dieta chetogenica (KD). Un numero crescente di bambini segue questo regime dietetico.

La KD è un regime dietetico caratterizzato da elevato contenuto di lipidi e ridotto di carboidrati e proteine, che mima il profilo metabolico indotto dal digiuno riducendo la concentrazione ematica del glucosio. L'organismo, in tal modo, è indotto ad utilizzare i lipidi come substrato energetico principale al posto dei carboidrati, orientando il metabolismo verso la produzione di corpi chetonici.[2]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.61 Thu, 25 Apr 2024, 02:19:31

I trigliceridi supplementati attraverso la KD vengono scissi nel tratto gastrointestinale dalle lipasi, enzimi che idrolizzano preferenzialmente gli esteri a media catena, rispetto a quelli a lunga catena. I trigliceridi a media catena (MCT) sono idrolizzati in acidi grassi a media catena (acido ottanoico e decanoico), che vengono poi direttamente assorbiti attraverso la parete intestinale e trasferiti al fegato, dove sono rapidamente sottoposti a beta ossidazione. Dal loro metabolismo si producono tre chetoni principali, il beta idrossibutirrato (BHB), l'acetoacetato e l'acetone (definiti corpi chetonici). Questi si diffondono in circolo attraverso il sistema circolatorio, e raggiungono l'encefalo, che dipende principalmente dal glucosio come sorgente di energia, e in seconda istanza dai corpi chetonici di derivazione epatica. Gli acidi grassi a media catena sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, raggiungendo concentrazioni a livello encefalico maggiori rispetto a quelli plasmatici, e fornendo alle cellule cerebrali (neuroni e astrociti) una fonte energetica alternativa.

Gli effetti terapeutici della KD inizialmente vennero ricondotti al meccanismo di produzione epatica dei corpi chetonici. Durante la chetosi si instaura, infatti, un più efficiente sistema di rimozione del glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio a livello encefalico. La sua conversione ad acido gamma-aminobutirrico (GABA), attraverso l'azione dell'enzima glutammato-decarbossilasi, uno dei principali neurotrasmettitori inibitori, induce inibizione neuronale. Nonostante i numerosi studi condotti negli ultimi anni, la conoscenza dei meccanismi di azione della KD è ancora incompleta. Appare plausibile una combinazione di fattori che concorrono a regolare metabolismo neuronale ed ipereccitabilità corticale. A prova di ciò, non è stata osservata una chiara correlazione tra livelli di chetonemia e controllo delle crisi. I chetoni, pertanto, potrebbero non avere un ruolo anticonvulsivante di per sé, quanto piuttosto effetti pleiotropici a livello biochimico, cellulare ed epigenetico, in grado di contribuire in modo sincrono e contestuale ad una attenuazione generale dell'eccitabilità cerebrale. L'acetoacetato e il BHB inibiscono la neurotrasmissione glutammatergica, impedendo l'attivazione dei trasportatori di glutammato vescicolare. La KD sembra migliorare anche la disfunzione mitocondriale associata alla epilettogenesi. Inoltre, è stato documentato un effetto antiepilettogeno della KD attraverso l'inibizione del *pathway* di MTOR (mammalian Target Of Rapamicin). Una sua iperattività è implicata in numerose forme di epilessia, compresa quella associata alla sclerosi tuberosa.[3] Infine, poiché la KD induce un aumento dell'adenosina in grado di bloccare la metilazione del DNA, è probabile che la KD eserciti i suoi effetti sulla storia naturale della malattia epilettica attraverso un meccanismo epigenetico dipendente dall'adenosina (oltre che dal BHB che inibisce l'enzima istone-deacetilasi, stabilizzando il DNA). In modelli murini di epilessia farmacoresistente, è stato osservato che la KD induce modificazioni del microbiota intestinale (riducendone la diversità), in grado di aumentare i livelli di GABA e ridurre le crisi convulsive.[4] Nonostante i documentati effetti positivi nelle epilessie farmacoresistenti sia in pazienti in età evolutiva sia in soggetti adulti, il suo uso appare ancora oggi limitato da alcuni fattori. Scarsa compliance (per ridotta palatabilità), e preoccupazioni sulle conseguenze a lungo termine (aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, rallentamento della crescita staturo-ponderale), ne hanno ridotto la diffusione e limitato il potenziale ruolo terapeutico.

La dieta chetogenica classica e le sue varianti

La dieta chetogenica classica è costituita da un apporto calorico proveniente per il 90% da lipidi, e per il 10% da carboidrati e proteine. L'intake proteico deve essere di circa 1g/kg di peso corporeo, per garantire un accrescimento regolare. La restrizione, benché parziale, riguarda anche l'apporto calorico, che deve essere pari al 10-25% della quota totale giornaliera, al fine di mantenere lo stato di chetosi e implementare così l'azione terapeutica. Tale dieta comporta problemi di palatabilità. Tuttavia, i pasti possono essere variamente composti e, se adeguatamente preparati e assortiti, possono risultare graditi, e pertanto essere destinati anche ai bambini più piccoli. Sono disponibili formule totalmente liquide per KD, che possono essere impiegate in piccoli lattanti e/o pazienti portatori di gastrostomia.

Le tre varianti della KD includono la dieta a base di trigliceridi a media catena (MCTD), la dieta di Atkins modificata (MAD), e quella a basso indice glicemico (LGID). La MCTD si basa su un apporto calorico derivato principalmente dall'olio MCT, che induce chetosi di grado più elevato e consente una maggiore quota di carboidrati, e quindi migliore palatabilità. Tuttavia, si associa a un maggior numero di effetti collaterali gastrointestinali, quali vomito, diarrea, gonfiore, e non è raccomandata se il bambino sta assumendo acido valproico, per aumentato rischio di insufficienza epatica. È composta da circa il 20% di carboidrati, 10% di proteine e 70% di lipidi (25-30% di acidi grassi a lunga catena, →

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.61 Thu, 25 Apr 2024, 02:19:31

Tabella 1. Categorie di prodotti alimentari chetogenici

↑ *Grassi*	↑ proteine ↓ carboidrati
Miscele LCT, oli MCT	Prodotti per pazienti obesi (pasta, pane, biscotti, dessert)
Miscele chetogeniche (sostituiscono farine di cereali) per preparazione domestica	
Prodotti chetogenici pronti al consumo (biscotti, pane, cracker, focacce, dessert)	

Tabella 2. Sindromi epilettiche e altre condizioni cliniche in cui la dieta chetogenica determina benefici probabili o possibili

Benefici probabili	*Benefici possibili*
Sindrome di Angelman	Deficit di fosfofruttochinasi
Deficit del complesso 1 mitocondriale	Glicogenosi V
Sindrome di Dravet	Deficit di adenilsuccinatoliasi
Sindrome di Doose	Encefalopatia CDKL5
Sindrome da deficit di GLUT-1	Epilessia tipo assenze dell'infanzia
Sindrome epilettica da infezione febbrile	Malformazioni corticali
Spasmi infantili	Epilessia con crisi focali migranti dell'infanzia
Sindrome di Ohtahara	Encefalopatia epilettica con punte-onda continue durante il sonno
Deficit di piruvato deidrogenasi	Epilessia mioclonica giovanile
Stato epilettico super-refrattario	Malattia di Lafora
Complesso della Sclerosi tuberosa	Sindrome di Landau-Kleffner
	Sindrome di Lennox-Gastaut
	Sindrome di Rett
	Sindrome Kabuki
	Sindrome dell'X fragile
	Panencefalite sclerosante subacuta

→ 40-45% di MCT). Nella MAD, l'intake di carboidrati è fissato a 10-20g/die, e il rapporto grassi:proteine+carboidrati è di circa 1-2:1. La sua composizione risulta, pertanto, così articolata: 65-70% grassi, 25% proteine, e 5-10% carboidrati. La maggiore flessibilità, con riduzione meno rilevante dell'apporto di zuccheri e calorico, la rende più adatta a pazienti che non sono in grado di seguire un profilo dietetico particolarmente restrittivo. Presenta il vantaggio di non necessitare di ricovero ospedaliero, né del digiuno prima dell'avvio del trattamento. Infine, la LGID è caratterizzata da un regime più liberale, restringendo il consumo di carboidrati ad alimenti con indice glicemico <50. Le proporzioni dei macronutrienti sono così distribuite: 45-60% grassi, 28-30% proteine e 10-27% carboidrati. Il rapporto lipidi:carboidrati e proteine è, pertanto, fissato a circa 0,6:1. Tale costituzione determina un minore incremento dei corpi chetonici, ma consente maggiore tollerabilità e una gestione più agevole. L'efficacia antiepilettica di MCTD, MAD e LGID è sovrapponibile alla KD classica.

Nel nostro Paese vi è una disponibilità sempre più ampia sul mercato di prodotti alimentari specificamente destinati a questi pazienti. Ciò si sta traducendo, ed in parte ha già determinato, una migliore qualità di vita, anche alla luce di un miglioramento della compliance al trattamento. Diverse aziende alimentari hanno peraltro incrementato il numero di prodotti chetogenici, ampliando così la possibilità di scelta (Tabella 1). Inoltre, è possibile utilizzare farine chetogeniche per preparare in casa gli alimenti della KD. Possono essere utilizzati prodotti dedicati a soggetti obesi, ma che possono essere adatti alla KD se assunti in piccole quantità, e bilanciati dall'apporto di alimenti ricchi di grassi.

Indicazioni cliniche e controindicazioni

LA KD È STATA PROPOSTA COME PRIMA OPZIONE TERAPEUTICA per l'epilessia intrattabile (sia nelle forme parziali sia in quelle generalizzate), anche alla luce di ridotte possibilità di miglioramento attraverso i farmaci. Dal 30 al 60% dei pazienti con epilessia farmacoresistente (DRE), che seguono una KD, presenta una riduzione di almeno il 50% della frequenza di crisi dopo 6 mesi. In tabella 2 sono elencate le sindromi e le condizioni cliniche che possono avvantaggiarsi della KD.

Il trattamento con KD può avere effetti benefici addizionali, oltre a quelli relativi al controllo delle crisi epilettiche, quali la perdita di peso, la riduzione del rischio cardiovascolare, il miglioramento del profilo metabolico in pazienti con diabete di tipo 2. In particolare, la dieta MCT riduce la concentrazione sierica di lipidi migliorandone il profilo, la massa grassa ed il peso corporeo, aumentando la spesa energetica. Diminuisce, altresì, la resistenza all'insulina e migliora la tolleranza al glucosio in pazienti con DM di tipo 2.[5] Negli ultimi anni la KD è stata utilizzata in via sperimentale in vari disordini neurologici dell'infanzia quali mitocondriopatie, emiplegia alternante dell'infanzia (AHC), tumori cerebrali, emicrania, e disturbi dello spettro autistico (ASD). Recentemente è stato ipotizzato un ruolo della KD nella riduzione dell'attività parossistica in pazienti con AHC, e una sua applicazione come terapia aggiuntiva o alternativa nei tumori cerebrali (il meccanismo d'azione è correlato alla riduzione del glucosio ematico, e all'incapacità dei tumori di utilizzare i corpi chetonici per la loro attività metabolica, determinandone riduzione della crescita o regressione).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.61 Thu, 25 Apr 2024, 02:19:31

La KD andrebbe avviata nel primo anno dalla diagnosi di epilessia refrattaria, dopo che 3 o 4 farmaci antiepilettici si sono rilevati inefficaci.[6] Una efficace risposta alla KD, dopo 3 mesi di trattamento, è correlata a successo terapeutico a 12 mesi. Sono, inoltre, documentati effetti favorevoli su neurosviluppo e comportamentali, soprattutto in caso di KD prolungata.[7] Nei bambini si attua, infatti, una possibile sospensione della terapia dopo due anni. Per lungo tempo la KD non è stata raccomandata in bambini <2 anni, in quanto tale periodo, critico per lo sviluppo, era considerato a rischio di inadeguati apporti nutrizionali. Oggi sappiamo che la KD è sicura ed efficace anche in questi pazienti (inclusi neonati ricoverati in TIN), e ne andrebbe attentamente valutato un impiego come terapia di prima linea o precoce (uno o pochi farmaci anticonvulsivanti già assunti) nelle epilessie catastrofiche dell'infanzia.[8] Alcune condizioni, riassunte in tabella 3, controindicano la KD in modo assoluto (rischio di scompenso chimico-metabolico) o relativo.

Durante il follow-up andrà inoltre sostenuto il ruolo dei genitori nella gestione, valutato il grado di compliance, l'efficacia della dieta e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali. Il bilancio nutrizionale è raccomandato prima dell'avvio della KD. Le indagini di laboratorio e strumentali da acquisire durante la visita preliminare, e da eseguire anche in corso di follow-up, sono riassunte in tabella 4.

Il dietista (o il clinico con esperienza specifica) elabora successivamente la dieta, con l'obiettivo di indurre e mantenere lo stato di chetosi. La KD classica va iniziata in ambiente ospedaliero, in considerazione delle possibili complicanze metaboliche che possono verificarsi in concomitanza dell'inizio del trattamento. Alcuni autori tendono a preferire un approccio progressivo, iniziando generalmente con un rapporto grassi:carboidrati e proteine di 1:1, e successivo incremento giornaliero (dapprima 2:1, quindi 3:1), sino a raggiungere se necessario un rapporto 4:1. Durante gli incrementi, i dati antropometrici e il bilancio idrico vanno attentamente valutati insieme con glicemia, chetoni e peso specifico urinari, betaidrossibutirrato ed elettroliti sierici. I farmaci che il bambino stava assumendo in quel momento vanno modificati, a favore di formulazioni a più basso contenuto di carboidrati. È raccomandato un periodo di "prova" di almeno 3 mesi, per valutare l'efficacia della KD, e successive valutazioni cliniche ogni 1-3 mesi (Figura 1).

Si distinguono complicanze a breve termine (durante induzione della chetosi) e a medio (3-6 mesi)/lungo termine (Tabella 5). →

Tabella 3. Controindicazioni assolute e relative alla dieta chetogenica

Controindicazioni assolute	*Controindicazioni relative*
Deficit di carnitina	Impossibilità di mantenere una adeguata nutrizione
Deficit di carnitina palmitoiltrasferasi I o II	Focolaio chirurgico identificato attraverso neuroimaging o monitoraggio video-EEG
Deficit di carnitina traslocasi	Scarsa compliance di genitori o caregiver
Deficit della beta-ossidazione	Uso concomitante di propofol (rischio di sindrome da infusione di propofol)
Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media, lunga, e corta	
Deficit di 3-idrossiacil-CoA a catena lunga e media	
Deficit di piruvato carbossilasi	
Porfiria	

Tabella 4. Raccomandazioni per valutazione preliminare e follow-up della dieta chetogenica

	Valutazione preliminare	*Follow-up**
Counselling	• Discutere effetti e tempi (periodo minimo) di riduzione delle crisi, uso di altri farmaci, aspettative (miglioramento dei sintomi, riduzione dei farmaci antiepilettici), potenziali difficoltà di gestione • Identificare potenziali barriere psicosociali • Rimodulare trattamento antiepilettico e/o con altri farmaci in favore di formulazioni a ridotto contenuto di carboidrati • Accertarsi che la famiglia sia adeguatamente informata (anche attraverso supporti informatici, brochure…) sulla KD • Incontro con il pediatra di famiglia	• Sostenere il ruolo dei genitori nella gestione • Valutare compliance • Verificare efficacia della dieta • Identificare eventuale insorgenza di effetti collaterali
Esami di laboratorio	• Emocromo con conta piastrinica • Elettroliti, bicarbonati, albumina, proteine totali, AST/ALT, BUN, creatinina, Ca, Mg, P, Se, Zn, es. urine • Profilo lipidico, acilcarnitine, ac. organici urinari, aminoacidogramma • Calciuria, creatininuria • Dosaggio Vit. D, AED	• Emocromo con conta piastrinica • Elettroliti, bicarbonati, albumina, proteine totali, AST/ALT, BUN, creatinina, Ca, Mg, P, Se, es. urine • Vit. D, carnitina libera e totale • Dosaggio AED
Consulenze specialistiche/ test opzionali	• Visita ed esame neurologico, es. chimico fisico del liquor (se eziologia non identificata), EEG, RM encefalo • Ecocardio (se storia di cardiopatia)	• Rivalutazione neuropediatrica, EEG (alla sospensione della KD) • Zn, Cu, betaidrossibutirrato sierici • Consulenza nefrologica, calciuria/creatininuria, ecorenale • ECG, ecocardio • DEXA (dopo 2 anni)

* La prima visita andrebbe effettuata 1 mese dopo l'avvio della KD, e poi almeno ogni 3 mesi nel corso del primo anno. Abbreviazioni: AED= farmaci antiepilettici; DEXA= densitometria ossea; ECG= elettrocardiogramma; EEG= elettroencefalogramma; RM= risonanza magnetica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.61 Thu, 25 Apr 2024, 02:19:31

La KD è un regime dietetico caratterizzato da elevato contenuto di lipidi e ridotto di carboidrati e proteine, che mima il profilo metabolico indotto dal digiuno riducendo la concentrazione ematica del glucosio.

Le alterazioni metaboliche quali disidratazione, ipoglicemia, chetosi di grado elevato, acidosi, e squilibri elettrolitici sono tra i comuni effetti collaterali della KD. La disidratazione è più frequentemente osservata in protocolli che includono il digiuno. Effetti collaterali gastrointestinali, quali dolore addominale e vomito, sono usualmente transitori e richiedono raramente la sospensione della dieta, ma possono rendere necessaria una riduzione del rapporto tra grassi e altri nutrienti.

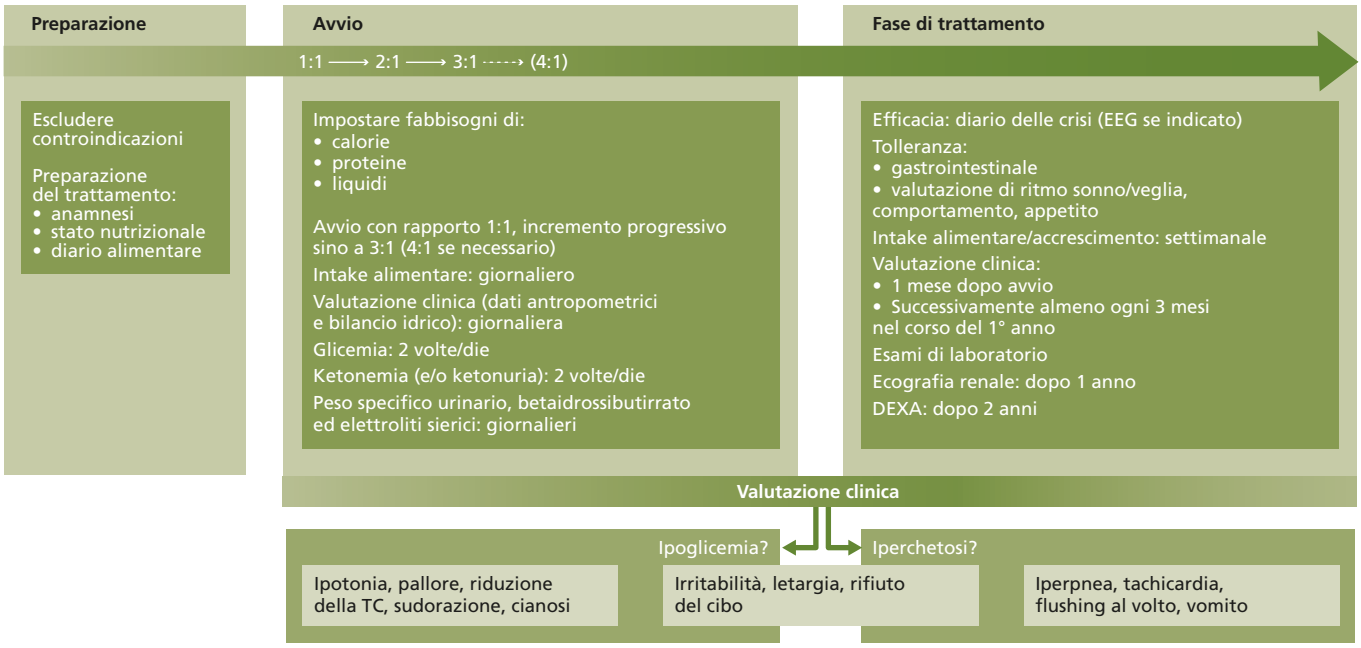
La KD prolunga il tempo di svuotamento gastrico e può causare vomito. La stipsi si verifica per il ridotto apporto di fibre e di alimenti. Una KD con rapporto 3:1 è associata a minor numero di effetti collaterali, rispetto a quella con rapporto 4:1. Epatite e pancreatite sono complicanze rare ma potenzialmente fatali. Pertanto, una maggiore cautela è raccomandata in pazienti che assumono farmaci antiepilettici come l'acido valproico.

Il rischio di nefrolitiasi varia dal 2 al 6%, e può arrivare al 25% in quelli che seguono la KD da oltre 6 anni. La somministrazione di potassio citrato può ridurre tale rischio. È raccomandato eseguire il rapporto calciuria/creatininuria nel corso della prima visita e ogni 3 mesi. L'ecografia renale andrebbe effettuata se vi sono segni e/o sintomi suggestivi di calcolosi.

In bambini posti a KD possono verificarsi riduzione e/o arresto della crescita. Questi effetti avversi vanno trattati riducendo il rapporto tra grassi e le altre componenti. Sono stati osservati deficit vitaminici e di minerali. Carenze di calcio e vitamina D possono causare osteopenia e osteoporosi. Un periodico screening mediante densitometria ossea andrebbe effettuato in bambini che assumono una KD da lungo tempo. È raccomandata supplementazione con multivitaminici a basso contenuto di carboidrati, minerali, calcio e vitamina D. Talvolta può rendersi necessaria, per comparsa di deficit, un'integrazione con carnitina.

Sono stati documentati cardiomiopatia e allungamento dell'intervallo ST. Il meccanismo patogenetico alla base di tali alterazioni cardiache è legato al deficit di selenio. Pertanto, è necessario dosare i suoi livelli ematici prima e in corso di KD. Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia,

Figura 1. Dieta chetogenica



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.61 Thu, 25 Apr 2024, 02:19:31

ed incremento dei livelli di apolipoproteina B sono stati evidenziati in corso di KD. Gli effetti a lungo termine della dislipidemia sulla tonaca vascolare e la formazione di ateromi non è del tutto chiarita. Sebbene non vi siano dati a dimostrazione degli effetti negativi sulla *intima-media thickness* carotidea e sulle alterazioni vascolari dopo 12 mesi di trattamento, tuttavia valutazioni ecocardiografiche con integrazione Doppler possono essere utili in presenza di dislipidemia cronica, al fine di identificare precocemente eventuali condizioni di cardiomiopatia. Elevato apporto di acidi grassi insaturi (vs saturi), supplementazione con olio MCT e carnitina, e più basso rapporto tra lipidi e altri macronutrienti possono essere utili per prevenire il rischio di dislipidemia.

La maggior parte dei bambini posti a KD presenta frequentemente morbilità associate. Questi soggetti necessitano di cure speciali, soprattutto al momento del loro ingresso nei reparti di degenza ospedalieri. L'utilizzo di soluzioni contenenti glucosio per la reidratazione in vena è una causa comune di recidiva delle crisi in questi pazienti, e andrebbe pertanto evitata. Nelle terapie intensive, inoltre, la KD non deve essere praticata in caso di terapia con propofol, a causa del rischio di sindrome da infusione di propofol, spesso fatale.

Uno dei vantaggi della KD, rispetto agli altri trattamenti dell'epilessia, è quello di essere ampiamente disponibile in tutto il mondo. Molte delle terapie più recenti quali farmaci e neurostimolazione (reattiva e del nervo vago, RNS e VNS) sono disponibili solo in Paesi ad elevato reddito, e per pazienti appartenenti alle classi più abbienti e con adeguata copertura assicurativa sanitaria.

Conclusioni

LA DIETA CHETOGENICA È UNA TERAPIA ALTERNATIva, non farmacologica, efficace nel ridurre le crisi in bambini e adolescenti con epilessia farmaco-resistente.[9] Quando viene affiancata a terapia farmacologica può consentire la riduzione del numero e/o della posologia, con conseguente limitazione dei possibili effetti collaterali. È possibile una sua introduzione precoce in terapia, e la durata del trattamento è variabile a seconda della risposta e del quadro clinico. È indispensabile un attento monitoraggio di effetti collaterali, crescita, assetto lipidico e stato nutrizionale ed è necessario un rilevante impegno per controllare l'intake alimentare. Determina un cambiamento nello stile di vita dei pazienti e delle loro famiglie per l'elevata efficacia, la più rapida risoluzione delle crisi, gli effetti sinergici con altri trattamenti. Sforzi integrati tra pediatri neurologi, pediatri e dietisti, sono essenziali per il successo della KD, e per la prevenzione, identificazione e trattamento delle complicanze.[10] Impieghi recenti e prospettive future per patologie neurologiche quali emicrania, ASD, ADHD, tumori cerebrali potrebbero accrescerne la diffusione nella pratica clinica. Esistono alimenti preconfezionati già disponibili in commercio, che hanno reso più facile e sostenibile la KD anche per periodi prolungati. ■

Tabella 5. Complicanze a breve, e medio/lungo termine della dieta chetogenica

Breve termine	*Medio (3-6 mesi)/lungo (>6 mesi) termine*
Nausea, vomito e diarrea	Alterazione dell'alvo (stipsi, diarrea)
Inappetenza, rifiuto del cibo	Iperuricemia, ipoproteinemia, iperlipidemia
Letargia transitoria/irritabilità	Ipocalcemia, osteopenia, osteoporosi
Ipoglicemia	Nefrolitiasi
Disidratazione	Infezioni ricorrenti
Diselettrolitemie	Acidosi
Acidosi	Ritardo di crescita staturo-ponderale
Riduzione della TC, sudorazione	Cardiomiopatia, allungamento intervallo ST

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. **Luat AF, Coyle L, Kamat D.** The ketogenic diet: a practical guide for pediatricians. Pediatr Ann 2016; 45: e446-e450.
2. **Augustin K, Khabbush A, Williams S, *et al*.** Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. Lancet Neurol 2018; 17: 84-93.
3. **Felton EA, Cervenka MC.** Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. Epilepsia 2015; 56: 1325-9.
4. **Fan Y, Wang H, Liu X, Zhang J, Liu G.** Crosstalk between the ketogenic diet and epilepsy: from the perspective of gut microbiota. Mediators Inflamm 2019; 2019: 8373060.
5. **Kossoff EH, Borsage JL, Comi AM.** A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge-Weber syndrome. Epilepsy Res 2010; 92: 240-3.
6. **Çolak R, Alkan Özdemir S, Yangın Ergon E, Kağnıcı M, Çalkavur Ş.** A Different SLC2A1 Gene Mutation in Glut 1 Deficiency Syndrome: c.734A>C. Balkan Med J 2017; 34: 580-3.
7. **Gough SM, Casella A, Ortega KJ, Hackam AS.** Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. Front Nutr 2021; 8: 782657.
8. **Zhu D, Wang M, Wang J, *et al*.** Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: a prospective study. Epilepsy Behav 2016; 55: 87-91.
9. **Falsaperla R, D'Angelo G, Praticò AD, *et al*.** Ketogenic diet for infants with epilepsy: A literature review. Epilepsy Behav 2020; 112: 107361.
10. **Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, *et al*;** Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open 2018; 3: 175-92.