

LUDOVICA BRANCALEONE
ludobrancaleone2000@gmail.com

MARIA LUISA LANGELLA
langella.m21@gmail.com

LA DIETA CHETOGENICA

come supporto nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente in età pediatrica
uno studio osservazionale retrospettivo



ABSTRACT

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è presentare gli effetti della dieta chetogenica nei pazienti pediatrici con epilessia farmaco-resistente trattati presso le unità operative di neurologia e neuropsichiatria di un'azienda ospedaliera del Sud Italia.

Si vuole dimostrare come tale regime dietetico possa contribuire ad una riduzione dell'intensità e della frequenza delle crisi epilettiche con conseguente miglioramento della qualità della vita del bambino e dei caregivers.

BACKGROUND

Il trattamento farmacologico attualmente disponibile per l'epilessia ha un'efficacia limitata: nel 70% dei casi i farmaci antiepilettici consentono un controllo completo delle crisi, mentre, il restante 30% dei pazienti si dimostra refrattario ad essi.

Per i soggetti con epilessia farmaco-resistente può essere avviato un iter per valutare la fattibilità e l'indicazione ad un intervento neurochirurgico, ma si calcola che tale operazione sia possibile solo nel 15% dei pazienti; pertanto, si procede con trattamenti alternativi tra i quali spicca la dieta chetogenica che, considerando quanto emerge dalla letteratura, risulta essere efficace nel ridurre frequenza e intensità delle crisi.

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio presentato è di tipo osservazionale retrospettivo.

MATERIALI E METODI

Il campione osservato è costituito da 7 pazienti con epilessia farmaco-resistente che, nel periodo compreso tra febbraio 2022 e novembre 2023, sono stati sottoposti a trattamento con dieta chetogenica presso le unità operative di neurologia e neuropsichiatria infantile.

Tramite la consultazione di cartelle cliniche e diario delle crisi sono stati raccolti i seguenti dati: andamento delle crisi a 3, 6 e 12 mesi,

referti elettroencefalogramma (EEG) a 3, 6 e 12 mesi, terapia farmacologica all'inizio della dieta e terapia attuale, esami di laboratorio a 3, 6 e 12 mesi.

RISULTATI

A tre mesi dall'inizio del trattamento con dieta chetogenica in cinque pazienti su sette si è riscontrato un miglioramento nella frequenza delle crisi. Considerando il follow-up a sei mesi, per un soggetto non è stato possibile reperire dati, per quanto concerne gli altri sei pazienti, nessuno ha presentato episodi maggiori con necessità di ricovero. Dopo un anno dall'inizio della terapia dietetica per due pazienti non è stato possibile reperire dati, in altri due si è osservato un ulteriore miglioramento delle crisi in termini di intensità e frequenza, mentre in tre soggetti si è riscontrato un peggioramento degli episodi critici.

Con l'inizio della dieta, in tutti i pazienti il pattern EEG non sembra essersi sensibilmente modificato.

Analizzando, invece, la terapia di inizio trattamento e quella attuale con i rispettivi dosaggi si è osservato che in cinque pazienti su sette il numero di farmaci assunti si è ridotto. Infine, dalla consultazione delle analisi di laboratorio a 3, 6 e 12 mesi, in sei pazienti su sette non si sono riscontrate sostanziali variazioni dei parametri considerati.

CONCLUSIONI

Con i risultati ottenuti dal presente studio e con il supporto della letteratura è possibile affermare che la dieta chetogenica rappresenta un trattamento alternativo valido per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente, in quanto, nonostante l'andamento altalenante, favorisce una riduzione degli episodi critici in termini di intensità e frequenza, oltre che un miglioramento della qualità della vita.

PAROLE CHIAVE

Epilessia farmaco-resistente, dieta chetogenica, età pediatrica, farmaci antiepilettici.

ABSTRACT

OBJECTIVE

The aim of this study is to explore the effects of the ketogenic diet in pediatric patients with drug-resistant epilepsy treated at the neurology and neuropsychiatry units of an hospital in South Italy.

The study seeks to demonstrate how this dietary regimen may contribute to a reduction in the intensity and frequency of epileptic seizures, consequently leading to an improvement in the quality of life for both the child and caregivers.

BACKGROUND

Currently available pharmacological treatments for epilepsy demonstrate limited efficacy: in 70% of cases, antiepileptic drugs allow for complete control of seizures, while the remaining 30% of patients prove refractory to these medications.

For individuals with drug-resistant epilepsy, an evaluation for the feasibility and appropriateness of neurosurgical intervention may be initiated. However, it is estimated that only 15% of patients are suitable candidates for such procedure. As a result, alternative treatments are explored, among which the ketogenic diet stands out.

Considering the existing literature, the ketogenic diet appears to be effective in reducing both the frequency and intensity of seizures.

STUDY DESIGN

The presented study is a retrospective observational study.

MATERIALS AND METHODS

The observed sample consists of 7 patients with drug-resistant epilepsy who underwent treatment with a ketogenic diet between February 2022 and November 2023 at the neurology and neuropsychiatry units. Data were collected through the review of medical records and seizure diaries, capturing the following information: seizure trends at 3, 6, and 12 months, EEG reports at 3, 6, and 12

months, pharmacological therapy at the onset of the diet, current therapy, and laboratory tests at 3, 6, and 12 months.

RESULTS

At three months from the start of the ketogenic diet treatment, an improvement in the frequency of seizures was observed in 5 out of 7 patients.

For one subject, data for the six-month follow-up were not available; however, for the remaining 6 patients, none experienced major episodes requiring hospitalization. After one year of dietary therapy, data for two patients were unavailable.

In two other patients, there was further improvement in seizure intensity and frequency, while three individuals showed a worsening of critical episodes.

With the initiation of the diet, there was no substantial modification in the EEG patterns for all patients. Analyzing the initial treatment and current therapy with respective dosages, it was noted that in 5 out of 7 patients, the number of medications taken had reduced.

Finally, upon reviewing laboratory analyses at 3, 6, and 12 months, substantial variations in the considered parameters were not observed in 6 out of 7 patients.

CONCLUSION

Based on the results obtained from this study and supported by existing literature, it can be asserted that the ketogenic diet represents a valid alternative treatment for patients suffering from drug-resistant epilepsy. Despite variable outcomes, the diet contributes to a reduction in critical episodes in terms of both intensity and frequency, leading to an improvement in the overall quality of life for these patients.

KEY WORDS

Drug-resistant epilepsy, ketogenic diet, childhood, antiepileptic drugs.

■ INTRODUZIONE

Con il termine epilessia (dal greco ἐπιλαμβάνειν, nonché, “essere sopraffatti”, “essere colti di sorpresa”) si fa riferimento ad una malattia neurologica contraddistinta da crisi epilettiche che tendono a ripetersi nel tempo in modo spontaneo, con frequenza diversa e non prevedibile; tali manifestazioni parossistiche sono espressione di una scarica elettrica atipica e incontrollata, generata da un gruppo di neuroni, che interrompe temporaneamente la normale funzione cerebrale.

L'epilessia è una delle patologie neurologiche croniche più diffuse, tanto da essere riconosciuta già nel 1965 come malattia sociale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Il primo approccio alla cura dell'epilessia è basato sull'uso di farmaci antiepilettici (Anti Epileptic Drugs, AEDs), che sono in grado di regolare l'attività elettrica neuronale; si tratta, dunque, di una terapia sintomatica che non elimina la causa dell'epilessia.

Nel 70% dei casi gli AEDs consentono un controllo completo delle crisi, mentre il restante 30% dei pazienti si dimostra refrattario ad essi (epilessia farmaco-resistente).

(Lega Italiana Contro l'Epilessia, 2023)

La questione dell'epilessia refrattaria è alquanto importante, dal momento in cui i pazienti che ne sono affetti presentano un rischio maggiore di morte prematura, danni strutturali al cervello e al sistema nervoso centrale (SNC), disfunzioni psicosociali e una ridotta qualità della vita.

(Laxer et al., 2014)

In particolare, è considerato “farmacoresistente” un soggetto che continui ad avere crisi pur avendo provato almeno due farmaci specifici per il suo tipo di epilessia, al dosaggio e nei tempi adeguati.

In tal caso può essere avviato un iter per valutare

la fattibilità e l'indicazione ad un intervento neurochirurgico, ma si calcola che tale operazione sia possibile solo nel 15-20% dei pazienti farmacoresistenti, nel resto dei casi si può procedere con trattamenti alternativi come la dieta chetogenica (KD).

(Lega Italiana Contro l'Epilessia, 2023)

Con il termine “dieta chetogenica” si fa riferimento a qualsiasi terapia dietetica la cui composizione determina uno stato di chetosi cronica che simula sul piano metabolico gli effetti del digiuno (senza privare l'organismo delle calorie necessarie per sostenere la crescita e lo sviluppo).

La dieta chetogenica classica fornisce il 90% delle

calorie totali giornaliere sotto forma di grassi e il restante 10% sotto forma di proteine e carboidrati, stabilendo un rapporto chetogenico di 4:1 (ciò significa che per ogni grammo di proteine + carboidrati vi devono essere 4 grammi di lipidi).

(McDonald et al., 2020; Rebollo et al.,

2020; Wells et al., 2020)

Portando avanti tale terapia dietetica l'organismo inizia ad usare per lo più acidi grassi come fonte di energia con conseguente aumento della produzione di chetoni (acetone, acetoacetato e acido β -idrossibutirrico).

In condizioni di carenza di glucosio il cervello, a differenza di altri organi, non essendo in grado di utilizzare gli acidi grassi liberi come substrato energetico, sfrutta i corpi chetonici e secondo le ipotesi più accreditate sono proprio i chetoni a mediare gli effetti antiepilettici, neuroprotettivi e antinfiammatori della KD.

(Tommasini, 2019; Sgarbi et al., 2019).

Data la presenza in letteratura di numerosi studi a sostegno dell'utilizzo della dieta chetogenica come trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, il Centro regionale pediatrico di Nutrizio-



Criteri di inclusione

- ▶ Deficit della proteina di trasporto del glucosio (GLUT-1)
- ▶ Deficit di piruvato deidrogenasi (PDHD)
- ▶ Disordini mitocondriali complessi
- ▶ Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (Sindrome di Dravet)
- ▶ Sindrome di Angelman
- ▶ Epilessia con crisi miocloniche-atoniche (sindrome di Doose)
- ▶ Spasmi infantili
- ▶ Sindrome di Ohtahara
- ▶ Epilessia refrattaria
- ▶ Intolleranza severa ai farmaci antiepilettici
- ▶ Sindrome da epilessia correlata all'infezione febbrile (FIRES)
- ▶ Complesso della sclerosi tuberosa
- ▶ Deficit di Adenilsuccinato liasi
- ▶ Encefalopatia CDKL5
- ▶ Epilessia delle assenze infantili
- ▶ Epilessia lesionale (Malformazioni corticali) non responsiva o non elegibile a trattamento chirurgico
- ▶ Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti
- ▶ Encefalopatia epilettica con picchi e onde continui durante il sonno
- ▶ Glicogenosi tipo V
- ▶ Epilessia mioclonica giovanile
- ▶ Malattia del corpo di Lafora
- ▶ Sindrome di Landau-Kleffner
- ▶ Sindrome di Lennox-Gastaut
- ▶ Deficit di fosfofruttochinasi
- ▶ Sindrome di Rett
- ▶ Panencefalite Sclerosante Subacuta (SSPE)
- ▶ I pazienti con encefalopatia epilettica/dello sviluppo farmacoresistente in cui il quadro clinico-elettroencefalografico non è specifico di alcuna diagnosi sindromica specifica e in cui non si è ancora giunti, tramite le indagini genetico-metaboliche fin ora svolte, all'identificazione di una precisa diagnosi eziologica.
- ▶ Epilessia mioclonica progressiva

Criteri di esclusione

Assoluti

- ▶ Deficit carnitina
- ▶ Deficit carnitina palmitoil transferasi I o II
- ▶ Deficit carnitina traslocasi
- ▶ Deficit beta ossidazione acidi grassi
- ▶ Deficit piruvato carbossilasi
- ▶ Porfiria
- ▶ Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCAD)
- ▶ Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCAD)
- ▶ Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta (SCAD)
- ▶ Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHADD)
- ▶ Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena media (MCHADD)

Relativi

- ▶ scarsa motivazione e collaborazione del paziente e caregivers
- ▶ Incapacità di mantenere un'alimentazione adeguata
- ▶ In ambiente intensivistico, concomitante somministrazione di propofol

Tabella 1- Criteri di inclusione ed esclusione



ne clinica di riferimento ha formulato e messo in atto a partire da febbraio 2022 un protocollo per l'applicazione di tale terapia dietetica.

Alla luce di ciò, l'obiettivo dello studio è presentare gli effetti della dieta chetogenica nei pazienti pediatrici con epilessia farmaco-resistente trattati presso le unità operative (UU.OO.) di neurologia e neuropsichiatria dell'ospedale di riferimento; si vuole dimostrare come tale regime dietetico possa contribuire ad una riduzione dell'intensità e della frequenza delle crisi epilettiche, con conseguente miglioramento della qualità della vita del bambino e dei caregivers (sviluppo cognitivo-motorio e riduzione degli accessi in pronto soccorso).

■ MATERIALI E METODI

Lo studio presentato è di tipo osservazionale retrospettivo.

La raccolta dati è stata effettuata previa autorizzazione della Direzione Sanitaria dell'ospedale di riferimento e si è resa possibile mediante la consultazione delle cartelle cliniche dei pazienti in trattamento, registrando le seguenti informazioni:

■ Patologia di base

■ Data di inizio dieta.

■ Andamento delle crisi a 3, 6 e 12 mesi (follow-up).

■ Terapia farmacologica all'inizio della dieta e terapia attuale.

■ Referti EEG a 3, 6 e 12 mesi.

■ Esami di laboratorio a 3, 6 e 12 mesi.

Come ulteriore strumento di valutazione per il follow-up è stato utilizzato il diario delle crisi, un documento che il caregiver è tenuto a compilare scrupolosamente ogni qualvolta si presenti un episodio critico, segnando data, ora, caratteristiche dell'attacco epilettico ed eventuale presenza di fattori scatenanti.

Il protocollo terapeutico è stato adottato dalle UU.OO. a febbraio del 2022, individuando, secondo specifici criteri di inclusione ed esclusione, i pazienti con epilessia farmaco-resistente da poter sottoporre al trattamento:

La raccolta dati si è estesa da febbraio 2022 a novembre 2023: da quel momento il trattamento chetogenico è stato proposto e iniziato da diciotto pazienti, undici dei quali sono andati incontro a drop-out a causa di scarsa compliance, per cui il campione osservato e analizzato è costituito da sette pazienti.

■ RISULTATI

Il campione è rappresentato da sette pazienti, sia di sesso femminile che maschile e risulta essere alquanto eterogeneo in termini di età (dai 2 ai 15 anni).

Quattro pazienti sono affetti da encefalopatia epilettica e dello sviluppo, un paziente ha encefalopatia ipossico-ischemica, un altro presenta encefalopatia epilettica in sindrome cardio-facio-cutanea con mutazione del gene BRAF e l'ultimo ha mutazione del gene CDH2.

I soggetti in esame sono accumulati da una condizione di epilessia farmaco-resistente, motivo per il quale hanno iniziato il trattamento con dieta chetogenica (cinque pazienti sono stati arruolati nel 2022 e due nel 2023).

Per valutare l'andamento delle crisi epilettiche sono state analizzate le seguenti variabili:

- Follow-up nutrizionale e neurologico in tre tempi: 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi dall'inizio del trattamento.
- Referti EEG a 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi dall'inizio della terapia dietetica.

Con il fine di esaminare lo stato di salute generale del paziente sono state prese in considerazione:

- eventuali variazioni della terapia medica (confrontando i farmaci prescritti all'inizio della dieta con quelli assunti attualmente e osservando potenziali modifiche relative al dosaggio);

- analisi di laboratorio (glucosio, colesterolo totale, funzionalità epatica e funzionalità renale) a 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi dall'inizio della dieta (con lo scopo di comprendere se il trattamento dietetico, particolarmente restrittivo per i pazienti pediatrici, influisce negativamente sulle normali capacità metaboliche dell'organismo).

La raccolta dati condotta analizzando **follow-up e referti EEG**, ha portato all'ottenimento dei seguenti risultati:

A tre mesi dall'inizio del trattamento con dieta chetogenica in cinque pazienti (71%) su sette si è riscontrato un miglioramento nella frequenza delle crisi, in particolare a partire dal secondo mese, due pazienti sono risultati liberi da episodi critici però, uno dei due, al termine del terzo, ha manifestato grappolo di crisi focali in coincidenza di VI malattia oltre che sporadiche mioclonie degli arti. In altri due pazienti (29%), invece, si è osservata una persistenza di crisi con frequenza giornaliera, ma di breve durata.

	Sesso	Età	Patologia di base	Data inizio dieta
Paziente 1	Maschio	6 anni	Encefalopatia ipossico-ischemica	Luglio 2023
Paziente 2	Maschio	4 anni	Encefalopatia epilettica in Sindrome cardio-facio-cutanea con mutazione del gene BRAF	Maggio 2022
Paziente 3	Maschio	2 anni	Encefalopatia epilettica e dello sviluppo in paziente con quadro di neuroimaging polimalformativo	Luglio 2022
Paziente 4	Femmina	6 anni	Encefalopatia epilettica e dello sviluppo strutturale e Sindrome di Dandy-Walker	Febbraio 2022
Paziente 5	Femmina	4 anni	Encefalopatia epilettica e dello sviluppo e Sindrome di Aicardi	Luglio 2022
Paziente 6	Femmina	11 anni	Encefalopatia epilettica e dello sviluppo e Sindrome di Lennox Gastaut	Aprile 2023
Paziente 7	Femmina	15 anni	Epilessia con crisi mioclonico-astatiche e mutazione del gene CDH2	Aprile 2022

Tabella 2- Pazienti arruolati

Valutazione delle crisi a 3 mesi

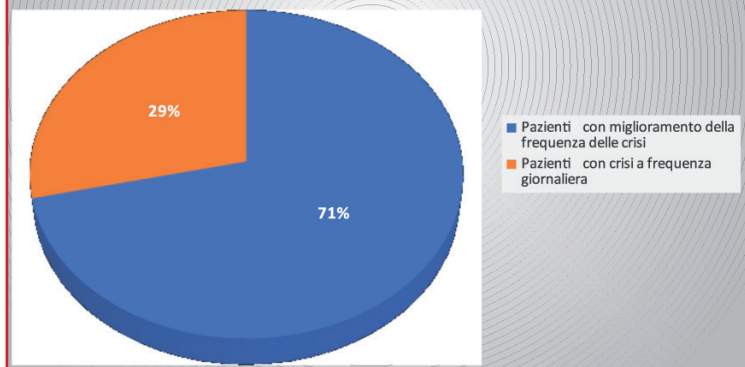


Figura 1- Valutazione delle crisi a tre mesi

Valutazione delle crisi a 6 mesi

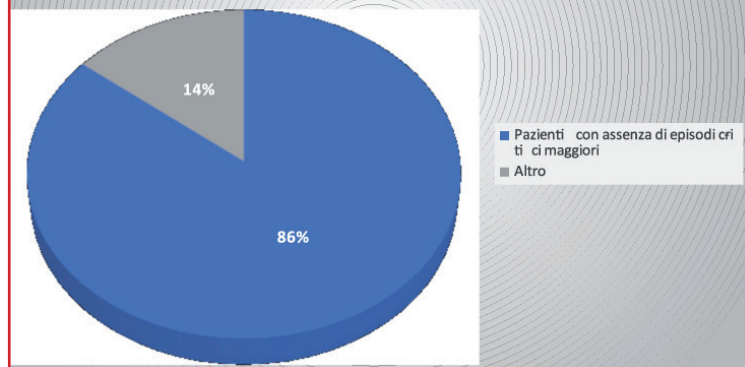


Figura 2- Valutazione delle crisi a sei mesi

Considerando il follow-up **a sei mesi**, per un paziente non è stato possibile reperire dati in quanto, avendo iniziato il trattamento tardivamente rispetto agli altri, deve ancora sottoporsi al secondo controllo.

Per quanto concerne gli altri sei pazienti (86%) nessuno ha presentato episodi maggiori con necessità di ricovero, ma per ciascuno di loro sono state rilevate specifiche caratteristiche cliniche:

1. Maggiore sonnolenza diurna e ridotte iniziative motorie. Crisi della durata di pochi secondi (tipo spasmi in estensione) e di dubbia natura (probabilmente associate a dolore/necessità di evacuare), non seguite da sopore e alquanto sporadiche (ogni 20-25 giorni).
2. Persistenza di episodi di sospensione della partecipazione ambientale associati a flessione del capo e incostante irrigidimento diffuso, tipicamente preceduti da eventi apnoici.
3. Alternarsi di mesi completamente liberi da crisi e mesi caratterizzati da un singolo episodio minore.
4. Miglioramento sul piano cognitivo e motorio, ma presenza di spasmi sporadici facilmente controllabili a domicilio.
5. Miglioramento degli episodi critici con giorni completamente liberi da spasmi (in paziente con precedenti crisi pluriquotidiane).
6. Ulteriore progresso per quanto riguarda la frequenza di episodi critici minori: periodi di completa libertà dalle crisi (fino ad un mese e mezzo) alternati a periodi caratterizzati da 1 a 4 crisi mensili.

Dopo un anno dall'inizio della terapia dietetica per due pazienti non è stato possibile reperire dati in quanto hanno iniziato il trattamento nel 2023; in altri due (28%) si è osservato un ulteriore miglioramento delle crisi in termini di intensità e frequenza, mentre in tre pazienti (43%) si è riscontrato un peggioramento degli episodi critici, più in particolare:

- due soggetti hanno manifestato un aumento della frequenza delle crisi (il primo 4/die, il secondo 2-3/die), controllato attraverso l'incremento della terapia farmacologica;



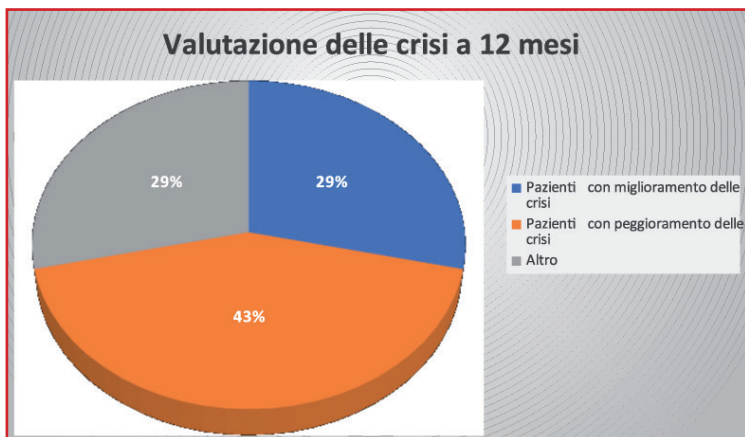


Figura 3- Valutazione delle crisi a 12 mesi

■ l'altro, dopo numerosi mesi di libertà dalle crisi, ha presentato un episodio epilettico prolungato che ha richiesto il ricovero in ospedale.

Dei cinque pazienti considerati tre sono andati incontro ad un notevole miglioramento cognitivo, socio-relazionale e motorio, in uno si è riscontrata sonnolenza diurna, oltre che ridotte iniziative motorie e per l'ultimo non sono stati reperiti particolari dati che possano far pensare ad una variazione della qualità della vita.

Con l'inizio della dieta, in tutti i pazienti (100% dei soggetti in studio), il pattern EEG non sembra essersi sensibilmente modificato.

Analizzando, invece, la **terapia di inizio dieta e quella attuale** con i rispettivi dosaggi si è osservato che:

- in cinque pazienti (71%) su sette il numero di farmaci assunti si è ridotto;
- in un paziente si è riscontrata l'aggiunta di alcuni farmaci (dato non eccessivamente rilevante in quanto il soggetto in questione ha iniziato il trattamento con dieta chetogenica da quattro mesi);

■ in un altro paziente c'è stato un aumento dei dosaggi di 3 farmaci su 4 con rimozione di soli integratori.

Dalla consultazione delle **analisi di laboratorio a 3, 6 e 12 mesi**, in sei pazienti (86%) su sette, non si sono riscontrate sostanziali variazioni dei parametri considerati (indice del fatto che una dieta correttamente formulata e associata ad una buona integrazione non ha impatto rilevante sul normale metabolismo del paziente).

Solo per un soggetto non è stato possibile effettuare una valutazione per assenza di referti di laboratorio (dato poco significativo in quanto il paziente ha iniziato il trattamento con dieta chetogenica da pochi mesi).

DISCUSSIONE

Dai risultati acquisiti emerge l'efficacia, seppur variabile, del trattamento con dieta chetogenica: in tutti i pazienti, nel periodo considerato, anche se con andamento altalenante, si è riscontrato un miglioramento degli episodi critici in termini di intensità e frequenza. Si rende noto, dunque, come i risultati ottenuti siano concordi con quelli già presenti in letteratura (**Devi et al., 2023; Yilmaz et al., 2022; Rezaei et al., 2019**). La terapia dietetica sembra avere effetto anche nel miglioramento della qualità della vita di alcuni pazienti, favorendo uno sviluppo cognitivo-motorio, oltre che una riduzione degli accessi in pronto soccorso.

Sebbene la dieta chetogenica sia particolarmente restrittiva, risulta essere ben tollerata dai soggetti

pediatrici arruolati nello studio contribuendo, inoltre, ad una riduzione dell'assunzione di farmaci o diminuzione del dosaggio. Lo studio mostra, però, dei limiti:

- il campione è esiguo;
- alcuni pazienti arruolati hanno iniziato il trattamento da pochi mesi (follow-up breve);
- la consultazione delle sole cartelle cliniche ha limitato l'ottenimento di dati precisi e in alcuni casi non ha permesso di acquisire informazioni importanti.



Pertanto, al fine di dimostrare l'effettiva proficuità del trattamento, si rende necessario valutarlo su un campione più ampio e con un follow-up più lungo, utilizzando ulteriori strumenti di indagine.

Momentaneamente la raccolta dati è stata interrotta per mancanza di specifiche autorizzazioni, ma l'obiettivo dello studio è sicuramente ottenere ed analizzare nuovi dati, in modo da poter avere maggiore significatività statistica a sostegno della tesi presentata.

■ CONCLUSIONI

La farmacoresistenza rappresenta una sfida importante nella gestione dei pazienti con epilessia in quanto contribuisce ad un rischio maggiore di morte prematura, danni strutturali al cervello e al SNC, disfunzioni psicosociali e una ridotta qualità della vita.

Con i risultati ottenuti dal presente studio e con il supporto della letteratura è possibile affermare che la dieta chetogenica rappresenta un trattamento alternativo valido per i pazienti affetti dalla suddetta condizione, in quanto favorisce una riduzione degli episodi critici in termini di intensità e frequenza, oltre che un miglioramento della qualità della vita.

■ BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- Devi N, Madaan P, Kandoth N, Bansal D, Sahu JK. Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023 Mar 1;177(3):258-266. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.5648. PMID: 36716045; PMCID: PMC9887534.
- Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). Guida alle epilessie. Terza edizione; 2023.
- Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, Resnick T, Benbadis SR. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014 Aug;37:59-70. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24980390.
- Maurizio Tommasini, 2019. Dieta chetogenica

ed epilessia [online]. Maurizio Tommasini biologo nutrizionista. [Consultato il 28/01/24]. Disponibile da: <https://www.mauriziotommasini.it/dieta-chetogenica-epilessia/>

- McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diet Therapies for Seizures and Status Epilepticus. *Semin Neurol.* 2020 Dec;40(6):719-729. doi: 10.1055/s-0040-1719077. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33155184; PMCID: PMC7883219.
- Rebollo G MJ, Díaz Sm X, Soto R M, Pacheco A J, Witting E S, Daroch R I, Moraga M F. Ketogenic Diet in patients with refractory epilepsy. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Oct;91(5):697-704. English, Spanish. doi: 10.32641/rchped.vi91i5.1563. PMID: 33399634.
- Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci.* 2019 May;22(5):317-334. doi: 10.1080/1028415X.2017.1387721. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29069983.
- Valeria Sgarbi, Antonio Consiglio, Mariarossanna De Fina, Daniela Scala, 2019. La dieta chetogenica come supporto nel trattamento delle sindromi epilettiche refrattarie alle terapie farmacologiche [online]. Area SIFO Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria. [Consultato il 28/01/24]. Disponibile da: <https://www.bollettinosifo.it/archivio/3291/articoli/32628/>
- Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients.* 2020 Jun 17;12(6):1809. doi: 10.3390/nu12061809. PMID: 32560503; PMCID: PMC7353240.
- Yılmaz Ü, Edizer S, Akışın Z, Köse M, Güzin Y, Gürbüz G, Baysal BT, Sarıtaş S, Pekuz S, Kırkgöz HH, Yavuz M, Ünalp A. The effectiveness of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy. *Turk J Pediatr.* 2022;64(2):210-220. doi: 10.24953/turkjpmed.2021.4. PMID: 35611409.