

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**DIPARTIMENTO DI MEDICINA**

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA  
Presidente del corso: Prof.ssa Valerie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

**APPLICAZIONE DI PROTOCOLLI DIETETICI A RIDOTTO  
CONTENUTO DI CARBOIDRATI IN UN GRUPPO DI PAZIENTI  
CON CEFALEA FARMACORESISTENTE**

Relatore: Dott. Francesco Francini Pesenti

Correlatrice: Dott.ssa Giorgia Gugelmo

Laureanda: Ludovica Corazzin

Anno accademico 2021-2022



# INDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABBREVIAZIONI.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>INTRODUZIONE .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>CAPITOLO 1: LA CEFALEA .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>1.1. DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>1.2. CLASSIFICAZIONE DELLE CEFALEE .....</b>  | <b>14</b> |
| 1.2.1. <i>Cefalee primarie.....</i>  | <i>15</i> |
| 1.2.2. <i>Cefalee secondarie.....</i>  | <i>23</i> |
| <b>1.3. LA FISIOPATOLOGIA DELLE CEFALEE .....</b>                                      | <b>23</b> |
| <b>CAPITOLO 2: CEFALEA E ALIMENTAZIONE .....</b>                                       | <b>27</b> |
| <b>CAPITOLO 3: DIETA CHETOGENICA .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>3.1. STORIA ED EVOLUZIONE.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>3.2. PRINCIPI BIOCHIMICI.....</b>   | <b>33</b> |
| 3.2.1. <i>I corpi chetonici .....</i>  | <i>33</i> |
| 3.2.2. <i>La chetogenesi.....</i>  | <i>34</i> |
| 3.2.3. <i>La chetolisi.....</i>  | <i>36</i> |
| 3.2.4. <i>La chetosi .....</i>   | <i>38</i> |
| <b>3.3. PROTOCOLLI DIETETICI CHETOGENICI .....</b>                                     | <b>38</b> |
| 3.3.1. <i>Dieta chetogenica classica.....</i>  | <i>39</i> |
| 3.3.2. <i>Dieta chetogenica MCT.....</i>   | <i>40</i> |
| 3.3.3. <i>Dieta Atkins Modificata .....</i>  | <i>40</i> |
| 3.3.4. <i>Dieta a basso indice glicemico .....</i>                                     | <i>41</i> |
| 3.3.5. <i>Very Low-Calorie Ketogenic Diet.....</i>                                     | <i>41</i> |
| <b>3.4. CAMPO DI APPLICAZIONE.....</b>   | <b>42</b> |
| <b>3.5. CONTROINDICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI.....</b>                              | <b>44</b> |
| <b>CAPITOLO 4: MECCANISMI DI AZIONE DELLA DIETA CHETOGENICA<br/>NELLA CEFALEA.....</b> | <b>47</b> |
| <b>4.1. METABOLISMO ENERGETICO CEREBRALE.....</b>                                      | <b>47</b> |
| <b>4.2. ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE MITOCONDRIALE.....</b>                              | <b>47</b> |
| <b>4.3. STRESS OSSIDATIVO.....</b>   | <b>48</b> |
| <b>4.4. INFIAMMAZIONE .....</b>  | <b>48</b> |
| <b>4.5. DEPRESSIONE CORTICALE PROPAGATA (CSD).....</b>                                 | <b>49</b> |
| <b>4.6. ECCITABILITÀ CEREBRALE .....</b>   | <b>49</b> |
| <b>4.7. ASSE INTESTINO-CERVELLO.....</b>   | <b>50</b> |
| <b>4.8. TRASPORTATORI DI GLUCOSIO .....</b>  | <b>50</b> |
| <b>4.9. SINDROME METABOLICA .....</b>  | <b>50</b> |
| <b>CAPITOLO 5: DIETA LOW CARB .....</b>  | <b>53</b> |
| <b>CAPITOLO 6: LO STUDIO .....</b>   | <b>55</b> |
| <b>CAPITOLO 7: MATERIALI E METODI .....</b>  | <b>57</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>CAPITOLO 8: RISULTATI</b> .....                              | <b>63</b>  |
| <b>8.1. CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE</b> .....                  | <b>63</b>  |
| <b>8.2. ANALISI DEL CAMPIONE IN MAD</b> .....                   | <b>66</b>  |
| 8.2.1. <i>Dati antropometrici</i> .....                         | 66         |
| 8.2.2. <i>Caratteristiche della cefalea</i> .....               | 69         |
| 8.2.3. <i>Parametri ematocimici e pressione arteriosa</i> ..... | 72         |
| 8.2.4. <i>Analisi degli apporti alimentari</i> .....            | 75         |
| <b>8.3. ANALISI DEL CAMPIONE IN LCD</b> .....                   | <b>77</b>  |
| 8.3.1. <i>Dati antropometrici</i> .....                         | 77         |
| 8.3.2. <i>Caratteristiche della cefalea</i> .....               | 78         |
| 8.3.3. <i>Analisi degli apporti alimentari</i> .....            | 79         |
| <b>8.4. ANALISI DEL CAMPIONE DA MAD A LCD</b> .....             | <b>80</b>  |
| 8.4.1. <i>Dati antropometrici</i> .....                         | 80         |
| 8.4.2. <i>Caratteristiche della cefalea</i> .....               | 81         |
| 8.4.3. <i>Analisi degli apporti alimentari</i> .....            | 82         |
| <b>8.5. CONFRONTO DEI TRATTAMENTI DIETETICI</b> .....           | <b>83</b>  |
| <b>CAPITOLO 9: DISCUSSIONE</b> .....                            | <b>87</b>  |
| <b>CAPITOLO 10: CONCLUSIONI</b> .....                           | <b>93</b>  |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....                                       | <b>95</b>  |
| <b>RINGRAZIAMENTI</b> .....                                     | <b>101</b> |

## **ABBREVIAZIONI**

|       |  |
|-------|--|
| MAD   | Dieta Atkins modificata  |
| LCD   | Dieta a basso contenuto di carboidrati   |
| KD    | Dieta chetogenica  |
| OMS   | Organizzazione mondiale della Sanità   |
| IHS   | International Headache Society (Società Internazionale delle Cefalee)                          |
| ICHD  | International Classification Headache Disorders (Classificazione Internazionale delle Cefalee) |
| GBDS  | Global Burden of Disease Study   |
| TTH   | Cefalea di tipo tensivo  |
| CG    | Cefalea a grappolo   |
| CGRP  | Peptide correlato al gene della Calcitonina  |
| ATP   | Adenosina trifosfato   |
| CSD   | Cortical Spreading Depression (depolarizzazione Corticale Propagata)                           |
| KB    | Corpi chetonici  |
| LGIT  | Dieta a basso indice glicemico   |
| EPA   | Acido eicosapentaenoico  |
| DHA   | Acido docosaesanoico   |
| MTHFR | Metilen-tetraidrofolato reduttasi  |
| MCT   | Trigliceridi a media catena  |
| AcAc  | Aceto-acetato  |
| BHB   | Beta-idrossibutirrato  |

|         |  |
|---------|--|
| CoA     | Coenzima A                                     |
| HMG-CoA | 3-idrossi metilglutaril coenzima A             |
| mHS     | HMG CoA sintasi                                |
| HL      | HMG CoA liasi                                  |
| HBD     | 3-idrossibutirrato deidrogenasi                |
| SCOT    | Succinil-CoA-ossiacido-transferasi             |
| MAT     | Metil-acetoacetile-CoA-tiolasi                 |
| TCA     | Ciclo degli acidi tricarbossilici              |
| GH      | Ormone della crescita                          |
| KR      | Rapporto chetogenico                           |
| VLCKD   | Dieta chetogenica a basso contenuto di calorie |
| GLUT 1  | Trasportatore di glucosio di tipo 1            |
| PDHD    | Deficit di piruvato deidrogenasi               |
| HDL     | Lipoproteine ad elevata densità                |
| LDL     | Lipoproteine a bassa densità                   |
| NALFD   | Steatosi epatica non alcolica                  |
| BMI     | Indice di massa corporea                       |
| FFA     | Acidi grassi liberi                            |
| ROS     | Specie reattive dell'ossigeno                  |
| NADH    | Nicotinammina adenine dinucleotide             |
| NO      | Ossido nitrico                                 |
| NF-KB   | Fattore nucleare-KB                            |
| HCA2    | Recettore 2 dell'acido idrossicarbossilico     |
| GLU     | Glutammato                                     |

|       |   |
|-------|---|
| GABA  | Acido gamma-aminobutirrico  |
| MetS  | Sindrome metabolica   |
| FFM   | Massa magra   |
| UOC   | Unità operativa complessa   |
| eGFR  | Estimated Glomerular Filtration rate  |
| ALT   | Alanina Aminotransferasi  |
| AST   | Aspartato Aminotransferasi  |
| HOMA  | Homeostasis Modal Assessment  |
| PCR   | Proteina C Reattiva   |
| MIDAS | Migraine Disability Assessment Scale (Scala di valutazione di<br>disabilità dell'emicrania) |
| FM    | Massa grassa  |
| TBW   | Acqua totale corporea   |





## ABSTRACT

*Introduzione:* La cefalea è una patologia molto diffusa a livello globale, caratterizzata dall'insorgenza di dolore ricorrente o cronico, in qualsiasi parte della testa, che può essere di tipo primario o secondario a patologie. Le evidenze scientifiche sostengono l'efficacia della dieta chetogenica, caratterizzata da una forte restrizione di carboidrati, nella cefalea. Lo scopo della seguente tesi è quello di valutare sia l'efficacia della dieta chetogenica (Dieta Atkins Modificata, MAD) sia di una dieta a basso contenuto di carboidrati (Low Carb Diet, LCD), in termini di miglioramento dell'intensità del dolore, della frequenza e della durata degli attacchi e dei parametri metabolici ed ematochimici.

*Metodo della ricerca:* È stato valutato un campione di pazienti affetti da cefalea farmaco-resistente afferiti dalla UOC di Neurologia all'ambulatorio dell'UOC di Dietetica e Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedaliera di Padova per una valutazione dietologica. Sono stati raccolti i dati delle anamnesi patologiche e alimentari, delle caratteristiche della cefalea, dei valori antropometrici ed ematochimici. A seconda delle caratteristiche dei pazienti, è stato somministrato uno dei due protocolli dietetici: la MAD o la LCD.

*Risultati:* Di un campione di 19 pazienti, 16 pazienti hanno iniziato la MAD, mentre a 2 è stata proposta fin da subito la LCD. Solo 2 pazienti hanno aderito alla MAD per un anno, 3 la stanno proseguendo da circa uno, tre e sei mesi e 3 sono passati alla LCD. I pazienti che hanno seguito la MAD e quelli che dalla MAD sono passati alla LCD hanno ridotto la frequenza, la durata e l'intensità degli attacchi di cefalea, mantenendo il controllo dei parametri metabolici ed ematochimici. Tra le 2 pazienti da subito in LCD, una ha riportato un miglioramento soggettivo della sintomatologia, l'altra non ha riportato miglioramenti.

*Conclusioni:* In pazienti con diagnosi di cefalea farmaco-resistente la MAD sembra essere efficace sul miglioramento delle caratteristiche della cefalea. Anche il passaggio ad una LCD sembra mantenere i benefici della MAD, mentre risulta ancora dubbia l'efficacia della LCD proposta come trattamento iniziale.



## INTRODUZIONE

Le cefalee sono delle patologie neurologiche molto diffuse a livello globale e circa la metà della popolazione mondiale è affetta da questo tipo di disturbo.

La Classificazione Internazionale delle Cefalee, classifica questa patologia in due forme: primaria e secondaria (causata da patologie sottostanti). A seguito delle carie dentali, la cefalea di tipo tensivo e l'emicrania sono state riconosciute come rispettivamente il secondo e terzo disturbo neurologico a livello mondiale.

Nonostante la prevalenza globale di questa malattia e l'elevata disabilità che comporta, i disturbi del mal di testa rimangono sottovalutati e scarsamente trattati.

Il trattamento preventivo è fondamentale per ridurre la frequenza, l'aggressività e la durata degli attacchi e migliorare la qualità di vita dell'individuo. Sfortunatamente, tutti i farmaci utilizzati come profilassi sono stati creati inizialmente per altri scopi. Pertanto, la maggior parte dei trattamenti preventivi sono inefficaci e caratterizzati da diversi effetti collaterali come il peggioramento dei parametri metabolici e della cefalea stessa che si riflettono in un'alta percentuale di cambi o di interruzione del trattamento. Dunque, in molti casi i risultati dei trattamenti farmacologici preventivi sono insoddisfacenti per molti pazienti.

Per questo motivo, vi è un crescente interesse per gli approcci non farmacologici nel trattamento delle cefalee farmaco-resistenti.

Tra i trattamenti non farmacologici, il maggior interesse si sviluppa attorno al mondo della nutraceutica e dell'alimentazione, sottolineando l'importanza della selezione degli alimenti (con lo scopo di evitare l'assunzione di cibi scatenanti) e della dietoterapia.

Evidenze scientifiche sostengono l'efficacia della dieta chetogenica (KD) come approccio dietetico promettente, usato da molto tempo per trattare alcuni disturbi neurologici, tra cui l'epilessia.

Sono presenti numerosi articoli che forniscono indicazioni e pratiche per l'utilizzazione della dieta chetogenica nella cefalea, nel tentativo di creare una standardizzazione del trattamento e dei protocolli di ricerca, creando una raccomandazione clinica unica (1).

La presente Tesi ha lo scopo di valutare l'impatto della dieta chetogenica, in particolare la dieta Atkins Modificata (MAD), in pazienti con diagnosi di cefalea primaria farmaco-resistente, in termini di miglioramento della frequenza, della durata e dell'intensità degli attacchi.

Oltre alla dieta chetogenica è previsto anche l'eventuale utilizzo di una dieta Low Carb: a causa della ridotta compliance riscontrata in alcuni pazienti, è necessario il passaggio ad una dieta a basso contenuto di carboidrati per favorire il mantenimento dei risultati ottenuti.

Inoltre, questa alternativa è stata proposta qualora il paziente presentasse delle controindicazioni relative o assolute alla MAD.

# CAPITOLO 1: LA CEFALEA

## 1.1. Definizione ed epidemiologia

Il mal di testa è un disturbo neurologico che ha accompagnato l'uomo fin dall'antichità. Sono stati individuati dei reperti storici, risalenti al mesolitico, che descrivono l'efficacia del metodo della trapanazione del cranio come trattamento della cefalea, che aveva lo scopo di liberare il paziente dagli spiriti maligni presenti nella testa (2). I primi documenti che hanno descritto una forma di cefalea caratterizzata da sintomi visivi risalgono alla Mesopotamia di 3000 anni fa. Inoltre, sono presenti riferimenti provenienti dalla mitologia greca e dai testi di Ippocrate, nei quali viene descritta accuratamente l'emicrania con aura (3).

È una patologia caratterizzata dall'insorgenza di dolore ricorrente o cronico, in qualsiasi parte della testa, che può essere secondario a patologie o di tipo primario. Sebbene alcuni casi di cefalea possano essere ricondotti a patologie sistemiche o intracraniche, nella maggior parte dei casi la cefalea è di tipo primario, dunque non giustificata da alcun tipo di causa sottostante (3).

Si tratta di una patologia invalidante per i pazienti che ne sono colpiti, infatti l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la classifica al secondo posto come causa di disabilità *lifetime* e al primo posto come patologia disabilitante sotto i 50 anni. È una patologia caratterizzata da un alto tenore economico e sociale, che determina elevati costi sia di tipo diretto (come la necessità di prestazioni ambulatoriali, di pronto soccorso, ospedalizzazioni, spese per farmaci), sia indiretto (come assenze e ridotta efficienza a livello lavorativo). Provoca anche conseguenze di natura psichica, causate dal dolore, dalle comorbidità psichiatriche e dall'impatto emotivo che la malattia provoca nell'individuo affetto e nei suoi famigliari (4).

Nonostante il carattere disabilitante, la cefalea, la cui insorgenza risulta essere imprevedibile, risulta essere scarsamente trattata e oggetto di errate diagnosi. Molti individui preferiscono fare affidamento all'utilizzo di integratori e prodotti da banco piuttosto che ad uno specialista, favorendo il passaggio da forme di tipo episodico in forme croniche e farmacoresistenti (3).

Tale disturbo neurologico è molto diffuso nella popolazione generale. È stato stimato che il 90% degli individui è colpito da mal di testa almeno una volta nella propria vita;

il 15% della popolazione ne è affetto almeno una volta al mese; il 4% per 15 giorni al mese e l'1-2% giornalmente (3).

L'80% dei casi che giungono alla visita specialista sono cefalee primarie, mentre quelle secondarie rappresentano circa il 15-20% (5).

Il mal di testa rappresenta inoltre una delle patologie più frequenti nell'infanzia e nell'adolescenza. Diversi studi affermano che la cefalea, e soprattutto l'emigrania, accompagna i soggetti affetti in particolare nella fase adulta, ma nel 40% dei casi insorge per la prima volta nella fase dello sviluppo (2).

Fino all'età evolutiva non sono presenti significative differenze nei due diversi generi, successivamente, invece, si verifica un netto incremento nel sesso femminile con un rapporto di 2,5:1, disparità che permane fino all'età adulta (5).

Da indagini effettuate in Paesi non occidentali, si riporta una percentuale di cefalea minore rispetto ai Paesi europei e nord America, stabilendo così una prevalenza maggiore nei caucasici rispetto agli africani e asiatici (3).

## **1.2. Classificazione delle Cefalee**

Lo studio di una patologia complessa come le cefalee necessita di un sistema di classificazione chiaro e universale per favorire una corretta diagnosi. Per far fronte a questa necessità, la Società Internazionale delle Cefalee (International Headache Society, IHS) nel 1985 ha selezionato un comitato di esperti con l'obiettivo specifico di redigere una classificazione che fosse la più completa possibile e di formulare criteri diagnostici specifici per ognuna delle forme di cefalea conosciute.

Il compito venne portato a termine nel giro di tre anni e nel 1988 venne pubblicato su un aggiornamento della rivista *Cephalalgia*.

La nuova classificazione si basa su alcuni particolari obiettivi, quali:

- Stabilire criteri diagnostici precisi e specifici;
- Creare un sistema di diagnosi gerarchico a quattro livelli;
- Uniformare e universalizzare le terminologie;
- Fornire uno strumento diagnostico utilizzabile sia dal ricercatore, sia dal medico specialista, sia dal medico di base.

In seguito, vennero attuate delle modifiche dell'edizione originale, portando allo sviluppo di una seconda edizione nel 2004 e di quella attualmente in vigore nel 2018,

ovvero la terza edizione delle Classificazione Internazionale delle Cefalee (International Classification of Headache Disorders, ICHD-3).

La terza ed ultima edizione della classificazione della IHS identifica 14 gruppi diversi di cefalea. I primi quattro gruppi fanno riferimento a forme di cefalea primaria, quelli dal quinto al dodicesimo comprendono i diversi tipi di cefalea secondaria e infine dal tredicesimo al quattordicesimo gruppo si riferiscono a nevralgie craniche, dolori facciali primari e ad altri tipi di cefalea con aspetti clinici che non ne permettono un collocamento sicuro e preciso in nessuno dei due gruppi precedenti (6).

### **1.2.1. Cefalee primarie**

La IHS definisce le cefalee primarie come una forma di disturbo neurologico che si manifesta in assenza di qualsiasi altra patologia.

Il termine “primario” indica la mancanza di una patologia sottostante, di anomalie anatomiche, psicologiche, infettive o infiammatorie. Sono stati identificati diversi fattori ambientali e genetici che rivestono un ruolo significativo nella loro patogenesi. Esse sono il tipo più frequente di cefalee e la maggior parte dei pazienti con sintomi di disturbo neurologico rientra in questa tipologia. Le cefalee primarie vengono classificate in diversi tipi e sottotipi e il loro riconoscimento tempestivo è fondamentale per identificare la causa sottostante e il trattamento più appropriato (7).

Le cefalee primarie, secondo la classificazione dell’IHS, vengono distinte in:

- Eemicrania (con o senza aura);
- Cefalea di tipo tensivo;
- Cefalea a grappolo;
- Altre cefalee primarie: cefalea da tosse, da attività fisica, da attività sessuale, a “rombo di tuono”, da stimolo freddo, da pressione esterna, cefalea nummulare, cefalea trafittiva, cefalea ipnica e NDPH-cefalea quotidiana persistente da nuova insorgenza (8).

#### **L’emicrania**

Con il termine emicrania si fa riferimento ad un disturbo cefalalgico primario disabilitante. Si tratta di una patologia molto frequente, che colpisce il 14% della popolazione globale, caratterizzata da un forte impatto economico e sociale.

E' stata classificata nel *Global Burden of Disease Study 2010 (GBDS 2010)* come la terza patologia più diffusa a livello mondiale e nel *Global Burden of Disease Study 2015 (GBDS 2015)* viene identificata come la terza causa di disabilità negli individui con età inferiore ai 50 anni (8).

Nella popolazione adulta occidentale la prevalenza *lifetime* registrata è tra il 6% ed il 12% negli uomini e tra il 15% ed il 25% nelle donne. L'emicrania insorge prevalentemente in età puberale: nel 50% dei casi il primo attacco si manifesta tra la prima e la seconda decade. La prevalenza della patologia ha una stretta correlazione sia con il sesso sia con l'età: prima dello sviluppo, la malattia è presente in circa il 3-5% dei bambini senza differenza tra i generi, successivamente colpisce prevalentemente il sesso femminile con un rapporto donna/uomo pari a 3:1 (3).

L'aspetto ormonale può giustificare tale rapporto: nella donna si verifica soprattutto dopo il menarca, raggiungendo la massima prevalenza nella quarta e quinta decade (9). Successivamente, con l'aumentare dell'età (dopo i 50 anni), la prevalenza diminuisce notevolmente e si assiste ad un'attenuazione: l'intensità del dolore e la frequenza degli attacchi diminuiscono e si riducono i sintomi associati. L'esordio dell'attacco può avvenire in qualsiasi momento della giornata, più frequentemente dopo il risveglio, repentinamente o gradualmente, e può durare da un minimo di qualche ora ad un massimo di tre giorni (3).

L'attacco di emicrania è caratterizzato da un dolore unilaterale (40% dei casi), bilaterale (28%) oppure variabile e dà sintomi come nausea, vomito, fonofobia e fotofobia.

Inoltre, il dolore si accentua con il minimo movimento (9).

Il paziente infatti, durante gli attacchi, ha la necessità di coricarsi a letto in una stanza buia e priva di rumori ed evitare qualsiasi tipo di attività fisica (10).

Solitamente i pazienti presentano:

- Fase prodromica (24 ore prima);
- Attacco vero e proprio (dalle 4 alle 72 ore);
- Fase post-dromica (dalle 24 alle 48 ore);

I sintomi prodromici e post-dromici più frequenti includono depressione, desiderio di alcuni alimenti particolari, astenia, sensibilità agli odori e ai rumori e rigidità muscolare, in particolare al collo (8).



Alcuni fattori scatenanti sono stati evidenziati nella maggioranza dei pazienti emicranici: fattori psicologici, condizioni stressanti, cambiamenti di routine, fattori ambientali (luce intensa, odori pungenti, rumori, vibrazioni, variazioni di temperatura, fumo), fattori alimentari, digiuno, utilizzo di farmaci e fattori ormonali.

I cambiamenti ormonali mensili femminili giocano un ruolo significativo nell'insorgenza degli attacchi, i quali si manifestano più frequentemente nei giorni premestruali. La gravidanza nella maggior parte dei casi favorisce la diminuzione o la scomparsa dell'emicrania senz'aura, mentre l'utilizzo della pillola anticoncezionale può portare ad un peggioramento della patologia (11).

È possibile fare una distinzione in:

- Forma episodica (< 15 giorni al mese)
- Forma cronica (> 15 giorni al mese da almeno 3 mesi) (8).

Ogni anno il 2,5% dei pazienti passa da una forma di emicrania episodica ad una forma cronica. Nei soggetti emicranici con attacchi ad elevata frequenza (> 8 al mese), la percentuale sale fino al 30% (12).

La presenza di condizioni come l'ipertensione arteriosa, l'obesità, la depressione e l'abuso di farmaci possono favorire la cronicizzazione dell'emicrania (11).

L'emicrania può essere distinta in due tipologie:

- Emicrania senza aura;
- Emicrania con aura (8).

#### L'emicrania senza aura

L'emicrania senza aura generalmente insorge in età puberale o nella giovane età adulta, ma può esordire anche nell'infanzia, mentre è raro un primo attacco emicranico dopo i 40-50 anni (11).

Conosciuta anche come emicrania comune o semplice emicrania, l'emicrania senza aura è definita dai criteri diagnostici redatti dall'IHS.

*“Devono essere presenti almeno cinque attacchi di crisi cefaliche che soddisfino le seguenti caratteristiche:*

- *La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo);*
- *La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:*
  - *Localizzazione unilaterale;*
  - *Dolore di tipo pulsatile;*

- *Dolore con intensità media o forte;*
- *Aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine.*
- *Alla cefalea di associa almeno una delle seguenti condizioni:*
  - *Nausea e/o vomito;*
  - *Fotofobia e fenofobia;*
- *Non meglio inquadrabile in un'altra diagnosi ICHD-3” (8).*

### *L'emicrania con aura*

L'emicrania con aura colpisce il 3-5% della popolazione, più frequentemente il sesso femminile con un rapporto donna/uomo di circa 2:1. Il primo attacco, nel 90% dei casi, si manifesta entro i 30 anni (11).

L'elemento che differenzia questo tipo di cefalea da una classica emicrania è l'aura ovvero una serie di sintomi neurologici che precedono l'attacco vero e proprio.

I sintomi sono caratterizzati da alterazioni visive, sensoriali, motorie e disfunzioni del linguaggio e del tronco encefalico ma la più diffusa è l'aura visiva (11).

Secondo la classificazione della IHS, con il termine aura si intende: *“Attacchi ricorrenti, della durata di minuti, di sintomi del sistema nervoso centrale unilaterali completamente reversibili di tipo visivo, sensoriale o altri sintomi che si sviluppano gradualmente e sono di solito seguiti da mal di testa e sintomi associati all'emicrania”* (8).

Per essere definita tale, devono essere presenti due attacchi che soddisfino i seguenti criteri:

- *“Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:*
  - *Visivi;*
  - *Sensitivi;*
  - *Parola/linguaggio;*
  - *Motori;*
  - *Del tronco encefalico;*
  - *Retinici.*
- *Almeno tre delle seguenti caratteristiche:*
  - *Almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in più di cinque minuti;*

- *Due o più sintomi dell'aura si manifestano in successione;*
  - *Ogni sintomo dura 5-60 minuti;*
  - *Almeno un sintomo dell'aura è unilaterale;*
  - *Almeno un sintomo dell'aura è positivo (scintille e formicolii);*
  - *L'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea.*
- *Non meglio inquadrabile in un'altra diagnosi ICHD-3” (8).*

### **La cefalea di tipo tensivo**

La cefalea di tipo tensivo (TTH) è il disturbo neurologico più diffuso al mondo, con una prevalenza *lifetime* nella popolazione generale che può variare dal 30 al 78% (8).

La prevalenza varia dal 11,5 al 74% per la cefalea di tipo tensivo episodica, mentre nella forma cronica si riduce al 1,4-3% (3).

Secondo i dati del *Global Burden of Disease study*, 2,33 miliardi di individui a livello globale erano affetti da TTH nel 2017, con una prevalenza di 121,6 milioni negli USA e 173,7 milioni all'interno dell'Unione Europea. Anche questa forma di cefalea colpisce prevalentemente il sesso femminile con un rapporto donna/uomo pari a 1,2:1, nettamente minore rispetto al tipico rapporto dell'emicrania (13).

La IHS definisce la cefalea di tipo tensivo come: *“dolore bilaterale, di qualità gravativa o costrittiva, di intensità da lieve a moderata e durata variabile da minuti a giorni. Il dolore non peggiora con l'attività fisica di routine e non è associato a nausea e vomito, sebbene possano essere presenti lieve fotofobia o lieve fonofobia”* (8).

Sono ancora oggi sconosciuti i meccanismi precisi che sono alla base della cefalea di tipo tensivo ma possono essere coinvolti fattori psicogeni, ossei, muscolari, masticatori e l'abuso di alcuni farmaci. Inoltre, la postura scorretta, l'assunzione di particolari posizioni corporee per molto tempo e un costante impegno mentale possono avere un importante ruolo nell'insorgenza degli attacchi. L'insonnia è un altro frequente fattore scatenante: è stato registrato che il 40% degli individui sani presenti questo tipo di cefalea a causa di mancanza di sonno (9).

Nella ICHD del 2018 la cefalea di tipo tensivo viene distinta in:

- Forma episodica (attacchi <15 giorni/mese)
  - Sporadica;
  - Frequente.

- Forma cronica (attacchi  $\geq 15$  giorni/mese) (8).

Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica:

Disturbo caratterizzato da sporadici episodi di cefalea, definito dai criteri diagnostici redatti dalla Società Internazionale delle Cefalee:

*“Devono essere presenti almeno 10 episodi di cefalea che si verificano in media meno di 1 giorno al mese che soddisfano i seguenti criteri:*

- *Cefalea dura dai 30 minuti a 7 giorni;*
- *La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:*
  - *Localizzazione bilaterale;*
  - *Qualità gravativa o costrittiva;*
  - *Intensità lieve o moderata;*
  - *Non aggravata dall'attività fisica di routine.*
- *Si verificano entrambe le seguenti condizioni:*
  - *Assenza di vomito;*
  - *Può essere presente fotofobia o fonofobia, ma non entrambe.*
- *Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3” (8).*

Cefalea di tipo tensivo episodica frequente:

Si tratta di una forma di cefalea caratterizzata da episodi frequenti. Secondo la ICHD-3 del 2018:

*“Devono essere presenti almeno 10 episodi di cefalea che si verificano da 1 a 14 giorni al mese per più di 3 mesi ( $\geq 12$  e  $< 180$  giorni all'anno) che soddisfano i seguenti criteri:*

- *Cefalea dura dai 30 minuti a 7 giorni;*
- *La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:*
  - *Localizzazione bilaterale;*
  - *Qualità gravativa o costrittiva;*
  - *Intensità lieve o moderata;*
  - *Non aggravata dall'attività fisica di routine;*
- *Si verificano entrambe le seguenti condizioni:*
  - *Assenza di vomito;*
  - *Può essere presente fotofobia o fonofobia, ma non entrambe.*
- *Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3” (8).*

### Cefalea di tipo tensivo cronica:

Consiste in un disturbo che evolve da una cefalea di tipo tensivo episodica frequente con episodi di cefalea quotidiani o molto frequenti.

*“La cefalea è presente in media  $\geq 15$  giorni al mese per  $>3$  mesi ( $\geq 180$  giorni all’anno) e soddisfa i seguenti criteri:*

- *La cefalea dura da ore a giorni o è continua;*
- *La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:*
  - *Localizzazione bilaterale;*
  - *Qualità gravativa o costrittiva;*
  - *Intensità lieve o moderata;*
  - *Non aggravata dall’attività fisica di routine.*
- *Si verificano entrambe le seguenti condizioni:*
  - *Non più di uno dei seguenti sintomi: fotofobia, fonofobia o nausea lieve;*
  - *Assenza di nausea moderata o forte o vomito.*
- *Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3” (8).*

### **La cefalea a grappolo**

Tra i disturbi neurologici in oggetto di studio, quello più severo, caratterizzato da un’estrema gravità di dolore, è la cefalea a grappolo (CG) che per tale motivo viene definita “cefalea del suicidio”. Inoltre, la CG è caratterizzata da un’elevata frequenza di attacchi nelle 24 ore; perciò, ha un impatto drammatico sulla qualità della vita dell’individuo. Celebre è l’immagine del soggetto affetto da cefalea a grappolo che si contorce, che cammina al buio quasi piangendo e che contrae il viso a causa dell’insopportabile dolore (3).

A differenza delle altre forme di cefalea, è più frequente nel sesso maschile (70-90% dei casi) e da studi epidemiologici si registra che la forma episodica presenta un picco di insorgenza circa ai 20 anni mentre la forma cronica mostra picchi nelle fasce di età di 10-29 anni e 50-59 anni.

I pazienti affetti da questo disturbo presentano delle caratteristiche fisiche particolari tipiche della CG, come colorito rosso vivo, rughe molto profonde, zigomi pronunciati, pelle a buccia d’arancia, restrizione delle rime palpebrali, cranio e mento di ampie dimensioni e altezza sopra la media della popolazione generale (3).

La fisiopatologia della cefalea a grappolo è ancora oggi oggetto di studio, ma evidenze scientifiche hanno ipotizzato che alla base del dolore cefalico siano presenti delle alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico, tra cui l'attivazione del sistema trigemino vascolare e del sistema parasimpatico (14).

Si ritiene che il fattore scatenante alla base delle crisi sia l'attivazione dell'ipotalamo, il quale favorisce lo stimolo che porta all'attivazione del riflesso trigemino facciale (9).

Questa patologia segue una particolare ciclicità, alternando periodi di pochi giorni o di alcune settimane nei quali si concentrano gli attacchi, definiti grappoli, e intervalli di remissione che possono durare mesi o anni. Il soggetto presenta la ricomparsa degli attacchi nello stesso periodo dell'anno (periodicità circannuale), che persistono per diversi giorni alla stessa ora (periodicità circadiana) (15).

Gli orari prevalentemente soggetti all'insorgenza di un attacco sono tra l'una e le tre del pomeriggio, verso le nove di sera e dopo l'una di notte (3).

La IHS fornisce una descrizione degli attacchi della CG: *“Gli attacchi sono caratterizzati da un dolore intenso, strettamente unilaterale, orbitario, sovra orbitario, temporale, o in qualsiasi combinazione di tali sedi, della durata di 15-180 minuti, che si manifesta da una volta ogni due giorni a otto volte al giorno. Il dolore si associa a segni ipsilaterali quali iniezione congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale, rinorrea, sudorazione della fronte e del volto, miosi, ptosi e/o edema palpebrale, e/o con irrequietezza o agitazione”* (8).

La classificazione ICHD-3 del 2018 suddivide la CG:

- Forma episodica (80-90% dei pazienti): gli attacchi presentano una durata variabile, da 7 giorni ad 1 anno, con fasi di remissione di almeno 3 mesi;
- Forma cronica: gli attacchi si presentano per oltre 1 anno con periodi di remissione che durano meno di 3 mesi (8).

Per essere definita cefalea a grappolo, deve rispettare i seguenti criteri diagnostici:

*“Devono essere presenti almeno cinque attacchi che soddisfino i seguenti criteri:*

- *Dolore di intensità severa o molto severa, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 15-180 minuti (se non trattato);*
- *Una o entrambe tra le seguenti:*
  - *Almeno uno dei seguenti sintomi o segni ipsilaterali alla cefalea:*
    - a) *Iniezione congiuntivale e/o lacrimazione;*

- b) *Congestione nasale e/o rinorrea;*
- c) *Edema palpebrale;*
- d) *Sudorazione faciale e frontale;*
- e) *Miosi e/o ptosi;*
- *Sensazione di irrequietezza o agitazione;*
- *La frequenza degli attacchi è compresa tra uno ogni due giorni e otto al giorno;*
- *Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3” (8).*

### **1.2.2. Cefalee secondarie**

Le cefalee secondarie sono disturbi neurologici secondari alla presenza di altre patologie. Si intende una forma di cefalea che costituisce il sintomo di una patologia sottostante, che va ricercata e identificata. Grazie al trattamento specifico della patologia, si potrà ottenere la risoluzione del mal di testa (11).

Le cefalee secondarie più frequentemente possono essere causate da:

- Tumori intracranici;
- Lesione cranica;
- Infezioni intracranica come meningite ed encefalite;
- Patologie vascolari come trombosi ed emorragia cerebrale;
- Ipertensione endocranica idiopatica (10).

Secondo i criteri diagnostici dell'ICHD-3 *“è possibile far diagnosi di cefalea secondaria se il disturbo si è sviluppato in relazione temporale alla presunta patologia causale o se migliora/peggiora in seguito al miglioramento/peggioramento della presunta patologia causale”*(8).

### **1.3. La fisiopatologia delle cefalee**

Le cefalee primarie sono patologie molto complesse caratterizzate dall'insorgenza di dolore a livello del cranio. Sono state proposte nel tempo molte ipotesi riguardanti la fisiopatologia del dolore cefalico, ma ancora oggi non è stata trovata una teoria univoca (3).

L'emicrania potrebbe essere causata da una predisposizione genetica, alla base della quale sono presenti alterazioni dei meccanismi sensoriali e del controllo del dolore. Quattro sono le teorie proposte negli anni per spiegare la fisiopatologia dell'emicrania.

Una delle prime teorie, formulata da Willis nel XVII secolo e ripresa successivamente negli anni '30 da Wolff, fu quella vascolare, la quale sosteneva che l'emicrania fosse un'alterazione dell'attività dei vasi cerebrali che, a causa del processo di vasocostrizione-vasodilatazione, favoriva il classico dolore emicranico (3).

Nel 1984 Moskowitz elaborò la teoria trigemino-vascolare, nella quale sostenne che il dolore emicranico era provocato da un meccanismo di infiammazione neurogena causato dall'attivazione delle fibre trigeminali (3). Il nervo trigemino (V nervo cranico) è stato riconosciuto come mediatore del dolore cefalico. La presenza del sistema trigemino-vascolare rende possibile la sensazione di dolore, percepita dagli individui come cefalea, a seguito di uno stimolo ai vasi della dura madre (16). Alla stimolazione delle fibre trigeminali seguirebbe il rilascio di sostanza P, del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e della neurochinina A che inducono l'infiammazione neurogena. La teoria centrale identifica l'eccitabilità neuronale come fattore scatenante dell'emicrania, che può essere dovuta ad un difetto dei canali del calcio, ad una disfunzione mitocondriale o ad una diminuzione dei valori di magnesio, con conseguente aumento dell'attività elettrica cellulare.

Secondo la teoria unificante, con il termine emicrania si intende una patologia poligenica e multifattoriale, causata sia da fattori genetici sia da fattori ambientali. Ipotizza che l'emicrania abbia origine dalle aree posteriori a seguito di scariche elettriche che si propagano a livello del tronco encefalico e del sistema trigemino-vascolare. Questi eventi causano il rilascio di sostanze algogene (che provocano dolore fisico), modificazioni del diametro dei vasi e alterazioni piastriniche (3).

Un ruolo importante nella fisiopatologia dell'emicrania con aura è svolto dal fenomeno della *Cortical Spreading Depression* (depressione corticale propagata, CSD). Si tratta di un evento neuro-vascolare caratterizzata da un'onda di depolarizzazione (improvvisa eccitazione neuronale seguita da un rapido spegnimento) e che determina le manifestazioni neurologiche tipiche dell'aura (3).

Per quanto riguarda i meccanismi fisiopatologici della cefalea di tipo tensivo, è ancora dibattuto se il dolore abbia origine a livello dei nocicettori periferici, ovvero presenti nelle fasce muscolari, oppure sia un'alterazione delle vie discendenti del controllo del dolore.



Si ritiene che lo stress abbia un ruolo fondamentale nella patogenesi della CTT. Nel caso della cefalea episodica, lo stress può favorire stimoli dolorosi causati da meccanismi di sensibilizzazione periferica (per esempio a livello dei muscoli cervicali) e attivare il sistema del trigemino. In altre forme di CTT, nelle quali gli attacchi sono molto frequenti, sono coinvolti altri fenomeni di sensibilizzazione centrale (16).

Nonostante i numerosi studi volti ad individuare la patogenesi della cefalea a grappolo, non è presente un modello sperimentale univoco che spieghi i meccanismi alla base di questa forma primaria di cefalea e le sue particolari caratteristiche. Le manifestazioni cliniche di questo disturbo neurologico sono chiaramente diverse rispetto alle altre forme di cefalea, ma è stato evidenziato un processo patogenetico comune all'emicrania. Nella cefalea a grappolo è stata ipotizzata una disfunzione a livello dell'ipotalamo, il quale controlla i ritmi biologici che sembrano essere coinvolti nella tipica ciclicità della cefalea a grappolo, e stimola l'attivazione del nervo trigeminale causando il dolore (3).



## CAPITOLO 2: CEFALEA E ALIMENTAZIONE

Il cambiamento dello stile di vita e le abitudini corrette dovrebbero essere alla base dell'approccio terapeutico per la gestione della cefalea. Tra gli approcci non farmacologici, è in crescente aumento l'interesse verso il mondo della nutraceutica e dell'alimentazione (1). La dieta si è rilevata essere una potenziale causa dello sviluppo di attacchi emicranici. Gli interventi dietetici e il miglioramento dello stile di vita possono modificare gli aspetti clinici della cefalea agendo su determinati meccanismi come l'ipereccitabilità neuronale, la disfunzione mitocondriale, l'infiammazione neuronale, la disfunzione serotoninergica, la funzione ipotalamica, l'aggregazione piastrinica e fattori coinvolti nella patogenesi dell'attacco tra cui il CGRP, l'ossido nitrico, l'adiponectina e la leptina (17).

Circa il 27-30% dei pazienti affetti da tale disturbo segnala la presenza di alcuni alimenti che possono favorire l'insorgenza degli attacchi. Tra i cibi e bevande scatenanti l'emicrania sono compresi il cioccolato, latte, formaggi, salame, noci, bevande alcoliche, agrumi ma anche caffeina, glutammato monosodico, dolcificanti, nitriti, glutine e ammine biogene come istamina, tiramina e feniletilamina (18).

Alcune evidenze scientifiche hanno messo in luce la possibile correlazione tra le allergie alimentari e l'insorgenza di emicrania e a tal proposito è stata proposta la dieta di eliminazione come terapia nutrizionale (19). La rilevazione degli anticorpi IgG può essere utilizzata come strumento per l'identificazione di possibili alimenti scatenanti l'emicrania, permettendo così di cambiare le proprie abitudini alimentari allo scopo di prevenire l'infiammazione e ridurre l'insorgenza degli attacchi (17).

Non solo gli alimenti possono avere un ruolo nella patogenesi della patologia, ma anche il digiuno è stato identificato come possibile fattore scatenante della cefalea. Inoltre, è emerso come il paziente obeso sia colpito da cefalee più frequenti e severe rispetto al soggetto normopeso; infatti, la riduzione del peso corporeo è tra gli interventi proposti come trattamento terapeutico nella gestione della patologia. Tutte le componenti della sindrome metabolica, quali ipertensione, dislipidemia, resistenza all'insulina, associate all'infiammazione, tendono ad essere maggiormente frequenti nei pazienti emicranici e a favorire l'emicrania stessa e, nonostante fino ad ora non sia stato rilevato un trattamento specifico per la risoluzione di queste due patologie concomitanti, la dieta e l'esercizio fisico potrebbero favorire miglioramenti nella frequenza e gravità degli attacchi (17).

Sono stati studiati anche gli effetti di alcuni tipi di modelli alimentari sulla cefalea. I modelli alimentari studiati includono: dieta chetogenica, dieta a basso indice glicemico, dieta a basso contenuto di grassi, dieta a basso contenuto di omega 6 e alto contenuto di omega 3, dieta ad alto contenuto di folati e dieta a basso contenuto di sodio.

Recentemente una crescente attenzione è stata rivolta alla dieta chetogenica come possibile terapia per disturbi neurologici. Nella dieta chetogenica la quantità di carboidrati è fortemente ristretta e questo porta all'instaurarsi di una condizione simile al digiuno con la conseguente produzione dei corpi chetonici (KB), oltre che ad una veloce perdita di peso e all'aumento del metabolismo dei grassi. Questo tipo di dieta sembra ridurre gli attacchi di cefalea, in quanto si ritiene che contribuisca alla neuro-protezione, alla funzione mitocondriale, al miglioramento della produzione di ATP (adenosina trifosfato) e alla riduzione dello stress ossidativo e dell'eccitabilità cerebrale (17), (20).

Nonostante la sua efficacia, i pazienti possono avere una scarsa compliance a questo regime alimentare nel lungo termine a causa della sua rigidità. Inoltre, poiché favorisce un significativo calo ponderale, potrebbe non essere consigliabile per i pazienti sottopeso (21). Tra le diete chetogeniche conosciute, anche l'azione protettiva della dieta Atkins Modificata è stata riconosciuta come possibile strategia terapeutica su patologie come le malattie neurodegenerative, i tumori cerebrali, l'autismo, la sclerosi e l'emicrania (17).

Un'ulteriore alternativa della KD classica è la dieta a basso indice glicemico (LGIT). La LGIT prevede un apporto giornaliero di carboidrati limitato a 40-60 g al giorno, con un indice glicemico inferiore a 50 rispetto al glucosio. Secondo i risultati di alcuni studi, la LGIT può essere proposta per il controllo dell'emicrania grazie alla riduzione dell'infiammazione; inoltre, si tratta di un'alternativa terapeutica molto valida grazie ai notevoli vantaggi in termini di compliance e bassa incidenza di effetti collaterali (17).

Anche la componente lipidica della dieta è stata oggetto di studio. Dalle evidenze scientifiche è emerso che un'alimentazione ricca di lipidi potrebbe favorire l'insorgenza della cefalea come effetto della riduzione dei livelli plasmatici di serotonina e dell'aumento dell'aggregazione piastrinica. Potrebbe, dunque, essere efficace una dieta a basso contenuto di lipidi come trattamento dietetico preventivo (22).

Oltre alla quantità di lipidi, viene posta attenzione anche alla qualità lipidica ovvero l'apporto di acidi grassi n-3 (omega-3) e acidi grassi n-6 (omega-6) assunti con la dieta.

I principali componenti dei tessuti coinvolti nell'insorgenza del dolore emicranico sono gli omega-3 e gli omega-6 che fungono da precursori per le ossilipine, mediatori lipidici che hanno lo scopo di regolare il dolore. Tra queste, quelle che hanno origine dagli omega-6 hanno proprietà pro-nocicettive (favoriscono il dolore). Al contrario, presentano potenti proprietà anti-nocicettive (riducono il dolore) le ossilipine che derivano dagli omega-3, ovvero EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico) (23). Alcuni studi hanno dimostrato maggiori benefici nella riduzione degli attacchi di cefalea in pazienti che seguivano una dieta a basso contenuto di omega-6 e alto contenuto di omega-3 rispetto a coloro che seguivano una dieta solo a basso contenuto di omega-6 (17).

Anche la supplementazione di folati, di vitamina B12 e di vitamina B6 è stata studiata per valutarne gli effetti nella patologia. I folati e le vitamine del gruppo B hanno il ruolo di cofattori per gli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'omocisteina, la quale, se aumenta, favorisce l'insorgenza dell'emicrania. Tra questi enzimi è presente il metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), e specifiche mutazioni del gene del MTHFR sono correlate ad un aumento degli attacchi emicranici. Negli individui in cui è presente un'alterazione dei geni di enzimi coinvolti nel metabolismo dell'omocisteina può essere efficace la somministrazione di una dieta ad alto contenuto di folati e vitamine B6 e B12 (24).

Altri studi hanno rilevato che può esserci una correlazione tra cefalea e ipertensione arteriosa. L'elevato apporto di sodio alimentare può aggravare l'insorgenza degli attacchi attraverso l'influenza diretta sulla pressione arteriosa. Tuttavia, a causa di mancanza di studi clinici ben progettati e in base ai risultati attuali, non vi è una base convincente per definire gli effetti benefici di una dieta a basso contenuto di sodio sulla cefalea (17).



## CAPITOLO 3: DIETA CHETOGENICA

### 3.1. Storia ed evoluzione

Nell'era Ippocratica (400 a.C.) l'epilessia era una malattia conosciuta, considerata soprannaturale, e già al tempo, il digiuno veniva proposto come terapia alimentare per la risoluzione della patologia. Nella Bibbia il digiuno viene descritto come trattamento per guarire le convulsioni febbrili.

Il primo documento scientifico riguardante l'importanza della terapia dietetica nell'epilessia è stato pubblicato nel 1911 dai medici francesi Guelpa e Marie, i quali sostenevano l'efficacia del digiuno per l'attenuazione delle crisi epilettiche.

Negli stessi anni, anche negli Stati Uniti, vennero pubblicati i primi articoli. Bernarr Macfadden, guru dell'attività fisica, sostenne l'importanza del digiuno e dell'esercizio fisico come mezzo efficace nella cura di ogni malattia, inclusa l'epilessia (25). Il suo assistente, il dottor Conklin, credeva che il luogo d'origine dell'epilessia fosse l'intestino e raccomandava un digiuno della durata di 18-25 giorni o fintanto che la persona fosse in grado di rimanere senza mangiare per curare la malattia (26).

I lavori di Macfadden e Conklin acquisirono da subito molto successo e le loro teorie furono la base per altri studi scientifici (27).

Nel 1912 il Dr. McMurray, nella lettera che scrisse al New York Medical Journal, affermò di aver scoperto la presenza di disturbi intestinali nei pazienti epilettici e sostenne che l'unico trattamento efficace fosse una dieta priva di amido e zuccheri.

Nel 1921 l'endocrinologo H. Rawle Geyelin, dopo aver osservato gli studi del dottor Conklin, iniziò ad usare lo stesso trattamento in un gruppo più numeroso di individui per vedere se poteva confermare i risultati ottenuti dal collega. Fu il primo a documentare il miglioramento cognitivo a seguito del digiuno: *“quando si vuole trasformare una mente oscura in una chiara, si può quasi sempre utilizzare il digiuno.”*

Il Dr. Geyelin ha riportato l'efficacia del digiuno in 36 pazienti pur avendo studiato il campione per un periodo di 20 giorni.

Nel 1919, il ricco avvocato di New York Charles Howland, decise di finanziare il fratello John Howland per cercare una base scientifica che spiegasse il successo del digiuno, grazie al quale suo figlio epilettico fu curato. Il Dr. John Howland, professore

di pediatria alla Hopkins, utilizzò il denaro per creare un laboratorio e per finanziare le prime ricerche sulla dieta chetogenica (27).

Nel 1922, il Dr. Lennox e il Dr. Stanley Cobb, studiando i meccanismi base del digiuno, furono i primi a notare, dopo due o tre giorni dall'inizio del trattamento, un aumento dell'acido urico e di acidosi che si associavano ad una riduzione delle convulsioni (26). L'efficacia del digiuno portò ad un aumento dell'attività clinica e di ricerca e nuove teorie come la chetosi e acidosi sono state ipotizzate per spiegare i meccanismi alla base del trattamento (27).

Nel 1921, il Dr. R.T. Woodyatt scoprì che sia i soggetti sottoposti a digiuno sia quelli sottoposti ad una dieta a basso contenuto di carboidrati ed alto contenuto di grassi producono acetone, acetoacetato e acido beta-idrossibutirrato attraverso il fegato.

Il Dr. R.M. Wilder, presso la clinica Mayo, sostenne che i meccanismi del digiuno potrebbero essere imitati da questo tipo di dieta e conìò il termine "dieta chetogenica", ovvero un protocollo dietetico povero di carboidrati e ad alto contenuto di grassi e fu il primo ad applicarla nei pazienti con epilessia (26).

Il Dr. M.G. Peterman riportò per la prima volta il calcolo della dieta chetogenica utilizzata nei pazienti pediatrici. La sua dieta chetogenica, composta da 1 grammo di proteine per chilogrammo di peso corporeo, 10-15 grammi di carboidrati al giorno e grassi come restante parte delle calorie, è la stessa utilizzata al giorno d'oggi. Peterman sottolineò l'importanza dell'educazione dei caregivers nella gestione della terapia, della personalizzazione e unicità della dieta, del follow-up ravvicinato, dei possibili effetti negativi e del miglioramento cognitivo (25),(27).

Prima della scoperta dei farmaci antiepilettici, la KD si diffuse rapidamente come trattamento nei grandi centri medici. Tuttavia, con l'avvento di nuove scoperte farmacologiche, l'utilizzo di un regime dietetico così restrittivo e rigoroso diminuì rapidamente a favore della semplicità della prescrizione farmacologica (28).

Per aumentare la compliance dei pazienti, Huttenlocher introdusse nella dieta un olio a trigliceridi a catena media (MCT) per favorire la chetosi, diminuendo così la restrizione di altri alimenti (27).

Nel 1972, Robert Atkins propose un nuovo protocollo dietetico iperproteico e a basso contenuto di carboidrati per favorire la perdita di peso: la dieta Atkins. Nel 2003 una rivisitazione della Atkins venne creata presso il John Hopkins Hospital, come tentativo



di creare un trattamento dietetico chetogenico più appetibile e meno restrittivo (dieta Atkins Modificata) (29).

L'utilizzo della dieta chetogenica diminuì drasticamente fino a quando acquisì l'attenzione da parte dei media nel 1994, quando venne messo in onda un programma riguardante il suo utilizzo. Da allora, ci fu un aumento significativo del numero di articoli scientifici sulla KD e gli studi clinici stabilirono l'efficacia della dieta come trattamento per l'epilessia. Ora la KD è utilizzata come dietoterapia in 45 paesi (27). Successivamente, vennero attuati altri studi che analizzarono i potenziali usi terapeutici della dieta chetogenica nel trattamento di disturbi neurologici come cefalea, neuro-trauma, morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, disturbi del sonno, cancro al cervello, autismo e sclerosi multipla (30).

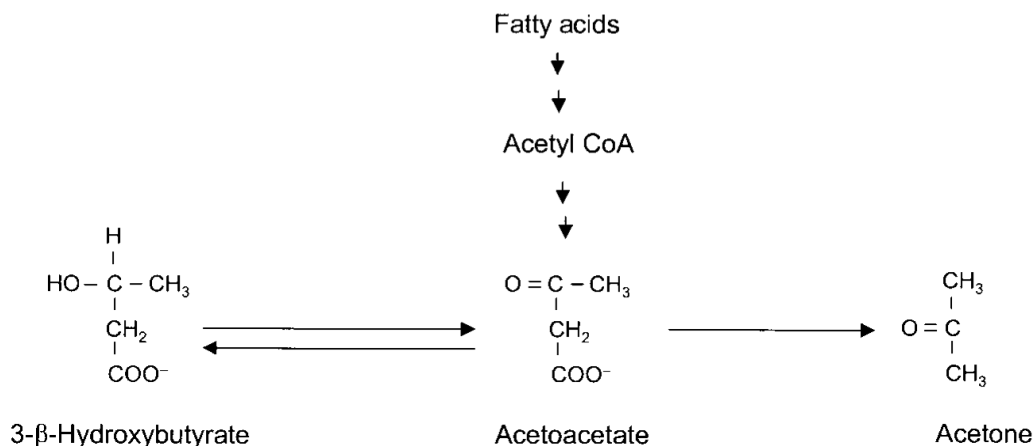
## **3.2. Principi biochimici**

### **3.2.1 I corpi chetonici**

La dieta chetogenica si basa su una forte riduzione di carboidrati, con un conseguente aumento della quota di grassi e di proteine che, quando viene utilizzata, imita gli effetti biochimici associati al digiuno. La peculiarità della dieta è la produzione dei corpi chetonici e la riduzione del glucosio sanguigno senza privare l'organismo del substrato energetico necessario per favorire la crescita e lo sviluppo. I chetoni si formano nel fegato attraverso l'ossidazione degli acidi grassi introdotti con la dieta o prodotti a livello endogeno (1).

I corpi chetonici, figura 1, prodotti dalla dieta chetogenica a livello epatico sono:

- Acetoacetato (AcAc), accumulato durante il metabolismo degli acidi grassi e che può essere convertito in beta-idrossibutirrato oppure trasformarsi in acetone;
- Beta-idrossibutirrato (BHB), che viene prodotto a livello mitocondriale dalla riduzione dell'AcAc;
- Acetone, che è generato dalla decarbossilazione dell'AcAc ed è responsabile di condizioni di alitosi (31).



*Figura 1. Struttura dei corpi chetonici (31).*

Tra i corpi chetonici, il beta-idrossibutirrato e l'acetoacetato vengono riversati nel sangue e trasportati dal circolo sanguigno ai tessuti metabolicamente attivi (muscoli, cuore e cervello) dove vengono utilizzati per la produzione di energia, mentre l'acetone viene riconosciuto come prodotto di scarto ed eliminato attraverso i polmoni e le urine (1).

La formazione dei corpi chetonici include la presenza di due importanti meccanismi biochimici: la chetogenesi e la chetolisi. Questi due processi consentono al fegato di produrre energia dai grassi e renderla disponibile agli altri organi quando la disponibilità di carboidrati è limitata o quando i carboidrati non vengono utilizzati nel modo corretto dall'organismo. I corpi chetonici forniscono il 2-6% del fabbisogno energetico a seguito del digiuno notturno, mentre sono in grado di produrre il 30-40% dell'energia necessaria all'organismo dopo un digiuno di tre giorni (31).

### 3.2.2 La chetogenesi

Gli acidi grassi vengono trasformati in corpi chetonici grazie al processo di chetogenesi, il quale avviene all'interno dei mitocondri degli epatociti. Sono presenti diversi fattori che possono determinare la produzione degli acidi grassi e la loro conversione in KB (Figura 2.) (31).

La lipolisi e la chetogenesi sono attivate dall'epinefrina e dal glucagone, mentre sono contrastate dall'insulina. Con una dieta a basso contenuto di carboidrati, aumenta la produzione di glucagone e diminuisce quella di insulina.

Quando i livelli di insulina sono bassi, il grasso immagazzinato nel tessuto adiposo subisce il processo di lipolisi. Anche il glucagone attiva la lipolisi per favorire il rilascio di acidi grassi liberi che subiscono la  $\beta$ -ossidazione per produrre acetil-CoA. Al contrario, alti livelli di glucosio inibiscono la chetogenesi e stimolano la lipogenesi (32).

L'acetil-CoA, formatosi a seguito della glicolisi o della  $\beta$ -ossidazione, entra all'interno del ciclo dell'acido citrico per produrre energia. Per entrare, l'acetil-CoA deve prima reagire con l'ossalacetato, derivato dal piruvato durante il processo di glicolisi. Se i livelli di glucosio diventano molto bassi, la quantità di ossalacetato diventa insufficiente per condensare con l'acetil-CoA e viene utilizzata preferibilmente nel processo di gluconeogenesi. L'acetil-CoA è deviato dal ciclo dell'acido citrico alla formazione dei corpi chetonici (31).

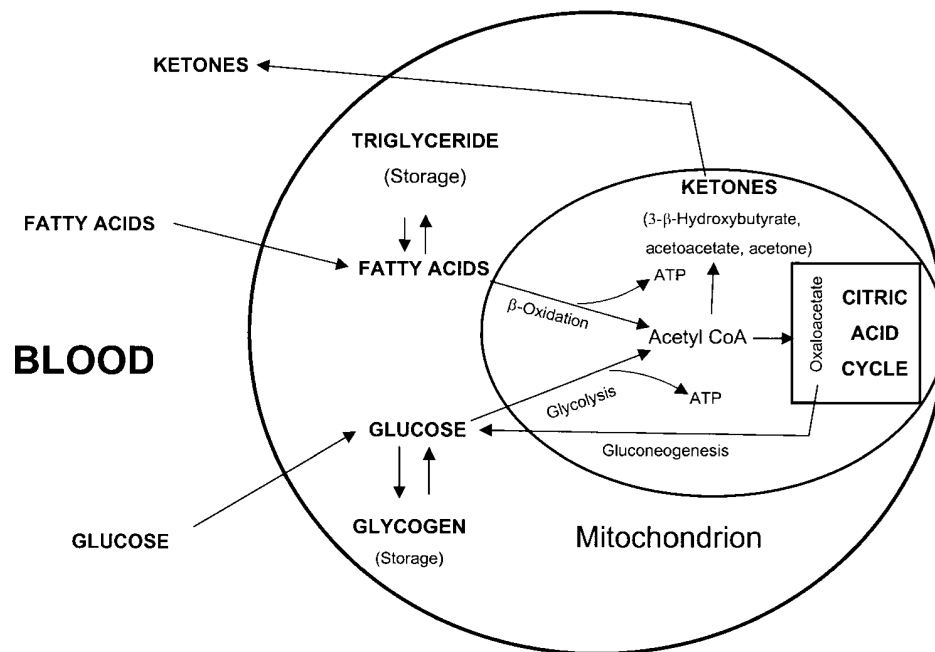


Figura 2. Correlazione tra il metabolismo del glucosio e degli acidi grassi e formazione dei corpi chetonici nel mitocondrio dell'epatocita (31).

Il processo comprende le seguenti fasi, figura 3:

- Ossidazione degli acidi grassi in acetil-CoA;
- Conversione dell'acetil-CoA in acetoacetyl-CoA per mezzo della 3-chetotilasi;
- Formazione del 3-idrossi-metilglutaril CoA (HMG-CoA) dal acetoacetyl-CoA per opera dell'enzima HMG-CoA sintasi (mHS). Questa fase è stimolata dalla fame, da bassi livelli di insulina e da una dieta ricca di grassi;

- Produzione di AcAc grazie alla scissione dell'HMG-CoA grazie all'HMG CoA liasi (HL);
- Riduzione dell'AcAc in BHB grazie all'enzima 3-idrossibutirrato deidrogenasi (HBD) (31).

Essendo i corpi chetonici acidi organici a catena corta (4 atomi di carbonio), riescono a propagarsi liberamente attraverso le membrane cellulari e pertanto possono essere utilizzati come fonte di energia (31).

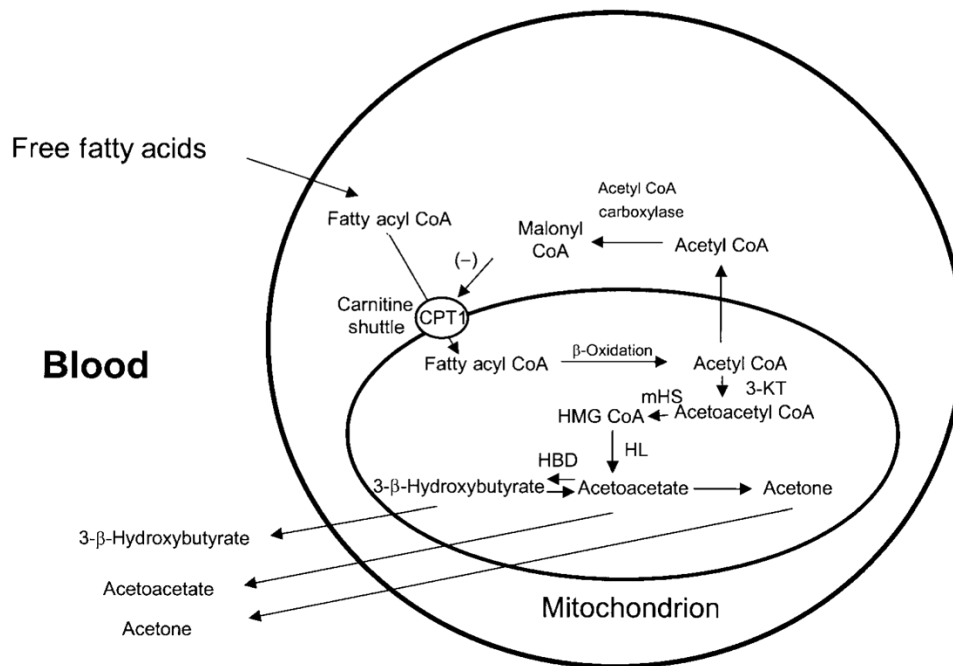


Figura 3. Fasi della produzione dei corpi chetonici. All'interno del mitocondrion, l'acido grasso viene trasformato in acetyl-CoA. Gli enzimi coinvolti nella conversione dell'acetyl-CoA in acetoacetato sono il 3-chetotilasi (3-KT), l'HMG CoA sintasi (mHS), e l'HMG CoA liasi L'acetoacetato è ridotto in BHB dal 3-HB deidrogenasi (HBD) e l'acetone è formato dalla decarbossilazione dell'acetoacetato (31).

### 3.2.3. La chetolisi

La chetolisi è il processo biochimico, opposto alla chetogenesi, che permette la trasformazione dei corpi chetonici in energia utilizzabile da altri organi. A differenza della chetogenesi, che avviene solo in mitocondri di cellule specializzate, la chetolisi può essere attuata da quasi tutte le cellule dell'organismo (33).

Comprende due fasi principali (Figura 4):

- Ricostruzione dell'acetoacetil-CoA dall'AcAc per mezzo dell'enzima succinil-CoA-ossiacido-transferasi (SCOT);
- Scissione del gruppo acetilico dall'acetoacetil-CoA per formare due molecole di acetil-CoA grazie al metil-acetoacetile-CoA-tiolasi (MAT) (29).

Successivamente, le molecole di acetil-CoA vengono ossidate nel ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA) e nella catena respiratoria per la sintesi dell'ATP oppure, in altre condizioni, possono essere utilizzate per la formazione di colesterolo o acidi grassi (31). L'enzima SCOT agisce prevalentemente nel cuore e nei reni, segue poi l'azione a livello sistema nervoso centrale e nel muscolo scheletrico mentre nel fegato è molto bassa. Il MAT, secondo enzima importante per garantire il corretto meccanismo della chetolisi, è presente anche nel fegato. Mentre nei tessuti extraepatici questo enzima favorisce la produzione di acetil-CoA a partire dall'acetoacetil-CoA, nel fegato permette la formazione dell'acetoacetil CoA, il substrato per la HMG CoA sintasi (31).

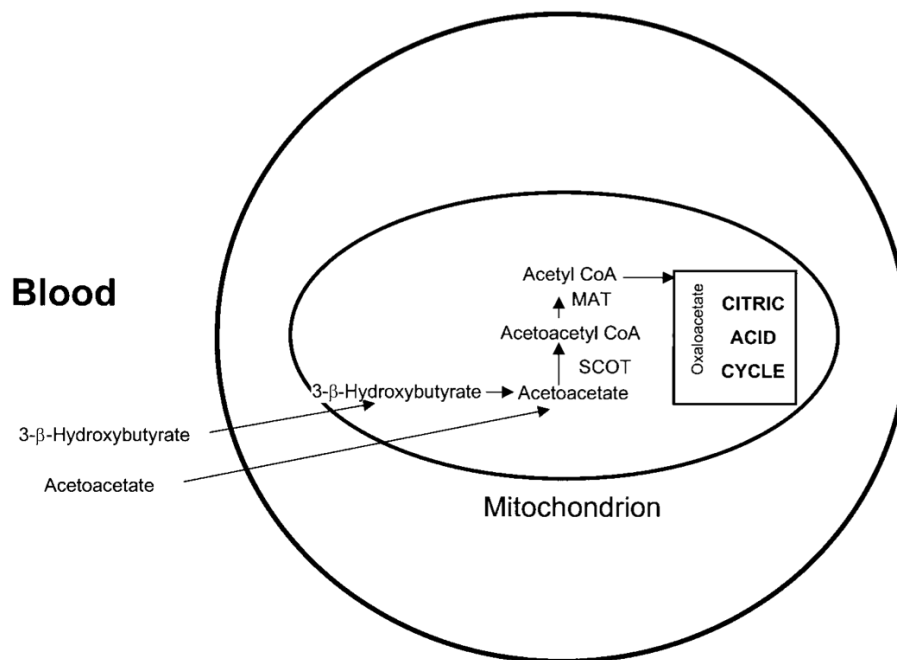


Figura 4. Fasi della chetolisi. I chetoni entrano all'interno del ciclo dell'acido citrico dopo essere stati trasformati in acetil CoA dall'enzima SCOT e dall'enzima MAT (31).

### **3.2.4. La chetosi**

Con il termine chetosi si indica una condizione momentanea dell'individuo caratterizzata da elevati livelli di corpi chetonici nel sangue.

L'aumento dei corpi chetonici può essere causato sia da condizioni "fisiologiche" sia "patologiche". Le cause più comuni sono quelle "fisiologiche", nelle quali la chetosi si instaura in risposta al digiuno, alla dieta chetogenica o ad un esercizio fisico intenso e prolungato. La chetosi fisiologica si sviluppa frequentemente nel neonato e in gravidanza. Durante il periodo neonatale i livelli di chetoni aumentano per l'elevata quantità di grassi presenti nel latte materno. In questo periodo le infezioni, spesso associate a vomito e diarrea, possono portare iperchetonemia. Inoltre, la chetosi è più frequente a questa età poiché i bambini presentano scarse riserve di glicogeno e un sistema nervoso centrale proporzionalmente più grande rispetto agli adulti. Anche durante la gravidanza si verifica un aumento di corpi chetonici da due a tre volte superiore rispetto ai valori normali (31). La volontaria limitazione dell'assunzione dei carboidrati nella dieta, definita come chetosi nutrizionale, è sfruttata per velocizzare la produzione di chetoni e indurre un effetto metabolico che permette la stabilizzazione della glicemia, la riduzione di insulina e conseguentemente gli effetti anabolici e tumorigeni legati all'insulina resistenza (32). La chetosi può essere causata da patologie sottostanti come il diabete (chetoacidosi diabetica), carenza dell'ormone della crescita (GH), carenza del cortisolo, errori congeniti del metabolismo ma anche l'ingestione di sostanze tossiche come l'etanolo o salicilati (chetoacidosi tossica) (31).

### **3.3 Protocolli dietetici chetogenici**

Nel corso degli anni, per aumentare l'aderenza a questa dieta molto rigorosa, sono state sviluppate nuove variazioni della KD classica più flessibili e più appetibili.

Esistono, dunque, vari protocolli dietetici chetogenici che si differenziano in base alle calorie, alla percentuale tra i vari nutrienti e al rapporto chetogenico (28), (34).

I modelli chetogenici che conosciamo e che vengono utilizzati in ambito clinico sono:

- Dieta chetogenica classica (KD);
- Dieta chetogenica a basso contenuto di calorie (VLCKD);
- Dieta chetogenica dei trigliceridi a media catena (MCT);
- Dieta Atkins Modificata (MAD);

- Dieta chetogenica a basso indice glicemico (LGIT);

Nella figura 5 sono rappresentati i principali modelli della dieta chetogenica.

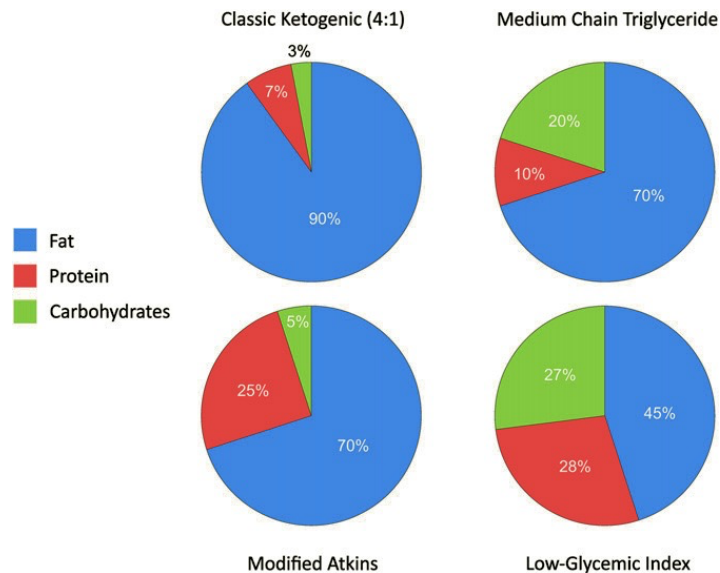


Figura 5. Composizione dei quattro principali protocolli chetogenici. I grafici a torta descrivono la percentuale di calorie fornite da lipidi, proteine e carboidrati della KD classica, della MCT, MAD e LGIT (28).

### 3.3.1. Dieta chetogenica classica

La dieta chetogenica classica venne introdotta nel 1921 dal Dottor Wilder presso la clinica Mayo come trattamento dell'epilessia farmaco-resistente. Il suo utilizzo venne proposto a seguito di numerose ricerche che dimostravano come la dieta riuscisse a mimare la chetosi derivante dal digiuno e i suoi effetti benefici nel trattamento del disturbo neurologico. Si tratta di un protocollo diffuso e standardizzato con un'ampia disponibilità di studi e la possibilità di utilizzo di prodotti formulati già pronti (26).

La KD presenta un rapporto chetogenico di 3:1 oppure di 4:1, in cui il 90% dell'energia introdotta deriva dai lipidi (trigliceridi con acidi grassi a catena lunga), mentre il 10% deriva da proteine e carboidrati. La KD classica deve essere strettamente controllata da un team multidisciplinare e specificamente calcolata per ogni paziente (26). Inoltre, durante la dieta deve essere attuato uno stretto monitoraggio dei parametri ematochimici. La presenza dei corpi chetonici può essere rilevata mediante la chetonuria (35).

Si tratta di un regime dietetico caratterizzato da un elevato drop out, causato da fattori quali scarsa palatabilità, rigidità (gli alimenti devono essere pesati correttamente e non sono consentiti prodotti non prescritti nella dieta), necessità di eventuali integratori alimentari, stretto monitoraggio per il rischio di carenze nutrizionali e di eventuali effetti collaterali come stanchezza, acidosi, cambiamenti umorali, costipazione e vomito (26).

### **3.3.2. Dieta chetogenica MCT**

A metà degli anni Settanta, il Dr. Peter Huttenlocker dell'Università di Chicago, per rendere la KD classica più palatabile e aumentare la quantità di proteine e carboidrati, introdusse la dieta MCT, la quale utilizza un olio costituito da trigliceridi a catena media. Gli MCT producono più chetoni per kcal di energia rispetto ai trigliceridi a lunga catena utilizzati nella KD classica, in quanto vengono metabolizzati molto più velocemente; dunque, si richiede un apporto lipidico inferiore per la produzione di chetosi rispetto alla dieta chetogenica classica (26).

È possibile mantenere un rapporto chetogenico di 4:1 con un apporto calorico derivante dagli MCT del 60%. Un altro 10% è ottenuto dai grassi a catena lunga, un 10% da proteine e un 20% dai carboidrati (34).

Questo tipo di protocollo permette una maggiore varietà e quantità degli alimenti, aumentando così la compliance alla dieta. Gli MCT però, quando consumati in grandi quantità, possono portare all'insorgenza di una serie di effetti collaterali quali vomito, diarrea e dolore addominale. Per questo motivo è stata proposta una versione modificata, con un apporto di MCT pari al 30% e una fase di induzione della chetosi più lenta (26).

### **3.3.3. Dieta Atkins Modificata**

Nei primi anni Settanta, il cardiologo Robert Atkins propose una forma modificata di dieta chetogenica, la dieta Atkins, per perdere peso, in cui l'obiettivo era la riduzione al minimo di carboidrati. La MAD è un modello modificato della dieta Atkins che venne creata nel 2003 presso il John Hopkins Hospital, con la finalità di definire un protocollo dietetico più gradevole e meno rigido (26).

La dieta Atkins Modificata non prevede una restrizione calorica ma un elevato apporto di grassi e proteine e risulta più semplice da seguire ed è maggiormente tollerata nel lungo termine. Le calorie provengono per il 65% dai grassi, per il 25% dalle proteine il 10% dai carboidrati, e il rapporto chetogenico è intorno a 1,1:1 (34)



Nei bambini i carboidrati sono limitati a 10 grammi al giorno con un aumento pianificato a 20 grammi al giorno dopo tre mesi. Gli adulti vengono avviati a 15 grammi al giorno e tale quantità può essere aumentata a 20-30 g al giorno (26).

La differenza tra la MAD e la Atkins è che nella prima la perdita di peso non è l'obiettivo, l'assunzione dei lipidi è incoraggiata per favorire i chetoni e la limitazione nell'assunzione dei carboidrati è mantenuta nel tempo (34).

La dieta MAD, però, non fa distinzioni nella scelta dei grassi e il risultato è l'incoraggiamento al consumo di quantità di cibi poco salutari, dal bacon agli hamburger, dai formaggi al burro.

### **3.3.4. Dieta a basso indice glicemico**

La dieta a basso indice glicemico è stata sviluppata nel 2005 dalla dietista Heidi H. Pfeifer e dalla dottoressa Elizabeth Anne Thiele presso il Massachusetts General Hospital come un'alternativa più flessibile della chetogenica classica per il trattamento dell'epilessia (36). È meno restrittiva della KD classica perché permette l'assunzione di alimenti a basso indice glicemico. L'indice glicemico descrive la velocità con cui aumenta la quantità di glucosio nel sangue a seguito dell'assunzione di carboidrati (26).

I carboidrati a basso indice glicemico producono un aumento minore della glicemia e quindi una minore variabilità glicemica nella giornata. Questi cambiamenti metabolici potrebbero portare ad effetti anticonvulsivi favorendo un miglioramento nell'epilessia (37)

Le proteine rappresentano il 20-30% delle calorie totali mentre l'apporto calorico derivante dai grassi scende al 60%, con un rapporto chetogenico inferiore a 1:1. La quantità di carboidrati aumenta fino a 40-60 grammi al giorno (10% delle calorie totali) ma gli alimenti devono avere un indice glicemico inferiore a 50 (38).

Si tratta di una dieta personalizzata ma meno rigida del modello chetogenico classico, che non comporta effetti collaterali e che produce una quantità di chetoni inferiore rispetto alla KD classica o alla variante MCT (26).

### **3.3.5. Very Low-Calorie Ketogenic Diet**

La dieta VLCKD è una dieta fortemente ipocalorica, utilizzata come strumento terapeutico in ambito clinico per il trattamento dell'obesità e delle comorbidità associate ad essa. La VLCKD imita gli effetti del digiuno con una severa riduzione di carboidrati e

con un relativo aumento proporzionale di proteine e grassi e un apporto calorico totale inferiore o pari 800 kcal/die (39).

Nello specifico il protocollo dietetico, suddiviso in fasi, prevede un apporto di carboidrati inferiore a 20 g/die, un apporto proteico tra 1,2-1,5 g/kg di peso ideale da alimenti ad alto valore biologico e tra i 15 e 30 g di lipidi ottenuto da olio extravergine d'oliva e da acidi grassi polinsaturi omega 3. Nella prima fase del trattamento, della durata di 8-12 settimane, si instaura una condizione di chetosi seguita da un rapido dimagrimento. Per stabilizzare i risultati ottenuti, segue una fase di transizione in cui avviene la reintroduzione graduale degli alimenti glucidici, partendo da quelli a più basso indice glicemico fino ad arrivare alla fase di mantenimento, caratterizzata da una dieta sana ed equilibrata. Per soddisfare questi apporti, è necessario ricorrere all'utilizzo di pasti sostitutivi. Si tratta di formulazioni a base di proteine che contengono 18 g di proteine, 4 di carboidrati e 3 di grassi (40).

Questo protocollo chetogenico è uno strumento valido per il trattamento dell'obesità, in quanto permette la riduzione del grasso viscerale e della infiammazione sistemica. Inoltre, può essere utilizzato come trattamento preoperatorio nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica ma anche negli individui con diabete mellito e con steatosi epatica (40). La VLCKD permette una rapida riduzione del peso corporeo, riduce la sensazione di fame e consente di preservare la massa muscolare. Tutto ciò favorisce la maggiore aderenza alla dieta (41).

### **3.4. Campo di applicazione**

Prima di iniziare la KD, è necessario fornire all'individuo e/o ai caregivers tutte le informazioni necessarie per seguire al meglio il protocollo dietetico, dando indicazioni sui benefici della dieta e sui possibili effetti collaterali.

È fondamentale la prescrizione e il monitoraggio da parte del medico, e tutti i farmaci assunti dal paziente devono essere privi o a basso contenuto di carboidrati.

Sono presenti due specifiche condizioni metaboliche in cui la KD è l'unica terapia efficace, ovvero la sindrome da deficit di trasportatore di glucosio di tipo 1 (GLUT 1) e la sindrome da deficit di piruvato deidrogenasi (PDHD) (34).

La KD può fornire una possibilità terapeutica anche nel trattamento dell'obesità grave o complicata, malattia cronica il cui trattamento con la dieta è spesso più frustrante della

patologia stessa. La dieta chetogenica permette un rapido e motivante dimagrimento (1,3-1,8 kg a settimana), con lo sviluppo di uno stato di chetosi che riduce la sensazione di fame. La rapida perdita di peso favorisce un veloce miglioramento dei sintomi come dispnea, insonnia, dolore articolare, edema periferico e miglioramento della sindrome metabolica con riduzione della pressione arteriosa, dei valori glicemici, lipidici e antinfiammatori. Rispetto ad altre diete ipocaloriche, permette un mantenimento della massa muscolare e previene la sarcopenia. È stata dimostrata l'efficacia non solo sul calo ponderale, ma anche sul miglioramento della composizione corporea, sul rischio cardiovascolare e sulla riduzione dello stress ossidativo (42)

Una delle complicanze correlata all'obesità e al sovrappeso è la steatosi epatica (NALFD), caratterizzata da iperinsulinemia, iperglicemia ed elevati livelli di acidi grassi liberi (FFA). Il trattamento dietetico ha come obiettivo la riduzione del grasso intraepatico, ovvero il grasso viscerale. Dopo la KD gli indicatori di funzionalità epatica tendono a migliorare, grazie alla rapida riduzione del volume e della componente lipidica del fegato indotta dalla ridotta quantità di carboidrati. Inoltre, la dieta ha un ruolo importante nei pazienti sottoposti alla chirurgia bariatrica favorendo un calo ponderale preoperatorio al fine di ridurre i rischi e le comorbidità associate alla malattia. Tuttavia, dopo 2-4 settimane di KD è opportuno il reinserimento dei carboidrati prima dell'intervento (42).

La riduzione del rischio cardiovascolare risulta essere un possibile effetto benefico della KD; infatti, la riduzione dei carboidrati migliora significativamente il profilo lipidico, nonostante l'aumento dell'assunzione di grassi saturi: si verifica una riduzione dei trigliceridi, una riduzione del colesterolo totale, un aumento delle HDL (lipoproteine ad elevata densità) e un cambiamento delle dimensioni delle LDL (lipoproteine a bassa densità) (32), (43).

Nel paziente diabetico di tipo II, la chetogenica deve essere utilizzata come un vero e proprio trattamento terapeutico. La riduzione dei carboidrati migliora la glicemia, la resistenza insulinica e il funzionamento delle cellule  $\beta$ .

La KD viene utilizzata anche nel campo della neurologia grazie all'attivazione di meccanismi che ripristinano gli squilibri del metabolismo energetico. Alcuni studi ne sostengono l'efficacia nel trattamento dell'epilessia farmacoresistente, ma anche per

l'emicrania, l'Alzheimer, il morbo di Parkinson, patologie del moto neurone, sclerosi, tumori cranici, alcuni tumori su base infiammatoria (42).

| <b>INDICAZIONI</b>   |
|--|
| • Obesità con BMI (indice di massa corporea) $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>   |
| • Obesità grave o complicata: ipertensione, diabete mellito di II tipo, dislipidemia, sindrome delle apnee notturne (OSAS), sindrome metabolica, osteopatie o artropatie severe, PCOS) |
| • Obesità severa con indicazione alla chirurgia bariatrica (nel periodo preoperatorio)   |
| • <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> (NAFLD)   |

*Tabella 1. Indicazioni all'utilizzo della KD e delle varianti chetogeniche (42).*

### **3.5. Controindicazioni ed effetti collaterali**

La dieta chetogenica è considerata efficace e sicura se utilizzata in pazienti idonei e sotto un'attenta sorveglianza clinica.

Molto spesso si assiste ad un'autoprescrizione della dieta e questo espone il paziente ad una serie di fattori di rischio che il suo impiego può comportare.

Prima di iniziare la dietoterapia è necessario valutare la presenza di controindicazioni. Le controindicazioni alla dieta chetogenica si differenziano in assolute o relative (tabella 2). Tali avvertenze sono state elaborate a seguito di una valutazione prudentiale o a causa della mancanza di documentazione clinica e sperimentale che ne garantisca un utilizzo sicuro (42).

| <b>CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE</b>                        | <b>CONTROINDICAZIONI RELATIVE</b>                |
|--|--|
| Deficit primitivo di carnitina                           | Gravidanza e allattamento                        |
| Deficit di carnitina palmitoil-transferasi 1 o 2         | Insufficienza renale                             |
| Deficit di carnitina traslocasi                          | Severa nefrolitiasi                              |
| Difetti dell'ossidazione degli acidi grassi              | Insufficienza epatica                            |
| Deficit di acil deidrogenasi a media catena              | Pancreatite                                      |
| Deficit di acil deidrogenasi a lunga catena              | Diabete mellito di I tipo                        |
| Deficit di acil deidrogenasi a corta catena              | Aritmie  |
| Deficit di 3 idrossiacil-CoA deidrogenasi a lunga catena | Angina   |
| Deficit di 3 idrossiacil-CoA deidrogenasi a media catena | Recente infarto del miocardio                    |
| Deficit di piruvato carbossilasi                         | Severa osteoporosi                               |
| Porfiria   | Alcolismo  |
|  | Disturbi alimentari                              |
|  | Bassa compliance                                 |
|  | Incapacità a mantenere un'adeguata alimentazione |

*Tabella 2. Controindicazioni assolute e relative alla KD (1).*

L'adesione alla dieta può portare all'insorgenza di effetti indesiderati (tabella 3). I più frequenti sono crampi muscolari, debolezza, ipotensione, costipazione e perdita di peso involontaria. I primi quattro possono essere corretti con l'integrazione di minerali e con l'aumento dell'apporto idrico. In caso di perdita di peso, è necessario aumentare le calorie della dieta e se non sufficiente, sospendere la terapia. Esistono anche rari effetti collaterali come l'iperlipidemia (generalmente transitoria e causata dall'aumento dell'apporto lipidico), i calcoli biliari (specialmente negli individui soggetti ad un forte calo ponderale, trattabili con acido ursodesossicolico), l'alopecia e la fragilità delle unghie (trattabili con integratori), e l'irregolarità del ciclo mestruale. Sintomi gastrointestinali, prurigo (rash chetogenico) e alterazioni del tono dell'umore si verificano molto raramente (1).

| <b>COMUNI</b>   | <b>RARI</b>  | <b>MOLTO RARI</b>  |
|---|--|--|
| Crampi muscolari<br>Stanchezza<br>Ipotensione<br>Costipazione<br>Perdita di peso involontaria | Iperlipidemia<br>Calcoli renali<br>Mestruazioni irregolari<br>Alopecia<br>Fragilità delle unghie | Nausea<br>Vomito<br>Dolore addominale<br>Diarrea<br>Prurigo<br>Alterazione del tono dell'umore |

*Tabella 3. Possibili effetti indesiderati della KD (1).*

## **CAPITOLO 4: MECCANISMI DI AZIONE DELLA DIETA CHETOGENICA NELLA CEFALEA**

### **4.1. Metabolismo energetico cerebrale**

Alcuni studi hanno dimostrato che il cervello dei pazienti con cefalea presenta un costante deficit energetico rispetto ai soggetti sani.

I corpi chetonici permettono la produzione di una maggiore quantità di ATP rispetto al glucosio: 100 g di glucosio producono 8,7 kg di ATP, 100 g di BHB possono produrre 10,5 kg di ATP e 100g di acetatoacetato 9,4 kg.

I corpi chetonici vengono metabolizzati direttamente a livello mitocondriale in acetil-CoA, il quale, attraverso il ciclo di Krebs, viene utilizzato per la produzione di ATP. In quantità sufficiente a livello sanguigno, il BHB riesce a soddisfare l'intero fabbisogno cerebrale basale e circa la metà di quello correlato all'attività neurale. Durante uno stato di chetosi, i corpi chetonici riescono a fornire fino ad un 60-70% del fabbisogno energetico e vengono maggiormente utilizzati da neuroni e oligodendrociti. Dunque, grazie alla maggiore produzione di energia rispetto al glucosio, i corpi chetonici risultano efficaci per diminuire il deficit energetico dei cervelli cefalgici (1).

### **4.2. Alterazioni della funzione mitocondriale**

Tra le alterazioni neurologiche presenti, son state rilevate delle disfunzioni a livello dei mitocondri con conseguente riduzione nella produzione di energia.

La risoluzione delle alterazioni mitocondriali porta ad un miglioramento della patologia e ad un alleviamento dei sintomi (1)

I KB permettono un miglioramento della funzione e biogenesi mitocondriale. In particolare, permettono un aumento della conversione del tessuto adiposo in tessuto bruno, aumentando l'attività simpatica che stimola la lipolisi e la fosforilazione ossidativa mitocondriale (44). È stato dimostrato che la KD migliora la funzionalità del complesso mitocondriale I con conseguente aumento delle dimensioni dei mitocondri e della lipolisi. Inoltre, la KD migliora la permeabilità della membrana mitocondriale permettendo maggiori scambi, facilitando la fornitura di substrato energetico e il rilascio di sostanze di scarto e prodotti ossidanti che potrebbero portare alterazioni mitocondriali (1).

Anche nutraceutici come riboflavina ad alto dosaggio, coenzima Q10, acido alfa-lipoico, vitamine del gruppo B e magnesio, svolgono un ruolo protettivo nell'emicrania poiché correlati al metabolismo energetico e al funzionamento mitocondriale (45).

### **4.3. Stress ossidativo**

I pazienti con emicrania presentano un forte aumento dello stress ossidativo. Sebbene le specie reattive dell'ossigeno (ROS) siano importanti per l'attivazione di alcuni processi importanti, la sovrapproduzione risulta deleteria per l'organismo. Tutti i fattori scatenanti del mal di testa possono avere un impatto negativo sull'equilibrio dei livelli di stress ossidativo, attraverso l'azione sul metabolismo energetico e mitocondriale. Inoltre, nei pazienti emicranici è presente un'elevata concentrazione di ferro libero e di metalli che favoriscono l'ossidazione, mentre la capacità antiossidante è ridotta. La predisposizione genetica potrebbe essere una delle cause della ridotta capacità antiossidante e dello stress ossidativo nei pazienti con cefalea (45).

L'uso di nutraceutici, come il coenzima Q10 e l'acido lipoico, è stato utilizzato per il trattamento dello stress ossidativo con effetto protettivo nell'emicrania. Inoltre, anche i corpi chetonici si sono dimostrati efficaci nella riduzione delle specie reattive dell'ossigeno attraverso l'azione nel complesso mitocondriale II e nella riduzione dei radicali liberi (1).

È stato dimostrato che la somministrazione sistemica di BHB riduce la produzione di ROS in distinte aree corticali e sotto regioni dell'ippocampo e previene efficacemente la morte dei neuroni. L'aumento dei KB favorisce un aumento dell'ossidazione del NADH (nicotinammina adenine dinucleotide) a livello mitocondriale, riducendo così le specie reattive dell'ossigeno. Inoltre, è stata dimostrata la capacità dei KB di sintetizzare, attraverso diversi meccanismi, proteine antiossidanti (45).

### **4.4. Infiammazione**

Nonostante la cefalea non sia considerata una vera e propria patologia infiammatoria, alcuni studi dimostrano il coinvolgimento di peptidi pro-infiammatori (45).

I processi infiammatori correlati alla via dell'ossido nitrico (NO), che coinvolgono il fattore nucleare kappa-B (NF-KB), hanno un importante ruolo nella fisiopatologia del



mal di testa. Questo processo infiammatorio è inibito dall'agonista del recettore 2 dell'acido idrossicarbossilico (HCA2), ovvero dal BHB. Il BHB, dunque, permette un'inibizione dei fenomeni neuro infiammatori all'inizio degli attacchi mediante l'attivazione dei recettori HCA2, che a sua volta riducono l'attivazione del NF-KB indotta dall'ossido nitrico. Inoltre, i corpi chetonici inibiscono la produzione di citochine infiammatorie agendo sull'inflammasoma, complesso proteico responsabile dell'attivazione di risposte infiammatorie (1).

#### **4.5. Depressione corticale propagata (CSD)**

Con il termine depressione corticale propagata si intende un'onda di depolarizzazione dei neuroni successiva ad un aumento dell'attività neuronale che è implicata nel meccanismo fisiopatologico dell'emicrania con aura (45).

La differenza tra i bassi livelli di ATP e l'eccessiva attività neuronale potrebbe portare ad uno squilibrio metabolico in grado di promuovere la CSD (1).

La dieta chetogenica, essendo in grado di fornire più energia attraverso un substrato diverso dal glucosio, può correggere il deficit energetico e prevenire la CSD (45).

#### **4.6. Eccitabilità cerebrale**

Il cervello emicranico è caratterizzato da un'elevata eccitabilità cerebrale causata da geni responsabili del rilascio del glutammato (GLU). Il glutammato, oltre ad essere un amminoacido, è un neurotrasmettitore eccitatorio noto per essere un fattore scatenante dell'emicrania. La KD e soprattutto il BHB favoriscono una maggiore produzione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA). Il GABA è un importante neurotrasmettitore inibitorio che favorisce una conversione irreversibile del GLU grazie al processo decarbossilazione. Inoltre, durante la chetosi indotta dalla dieta, il GLU viene utilizzato a fini energetici riducendone così la concentrazione. Dunque, la KD riduce sia la concentrazione assoluta di GLU sia l'attività eccitatoria glutammatergica grazie all'aumento del GABA, determinando un effetto protettivo nei pazienti con mal di testa (1).

Anche i canali ionici sono coinvolti nella stabilizzazione dell'eccitabilità neuronale. In particolare, la KD ha effetti sulla modulazione dei canali del potassio ATP-dipendenti, riducendo l'eccitabilità dei neuroni (45).

#### **4.7. Asse intestino-cervello**

La disfunzione gastrointestinale può favorire l'insorgenza di attacchi di cefalea. Le alterazioni del microbiota intestinale causano danni nella parete dell'intestino con conseguente infiammazione locale. La flogosi intestinale stimola l'attivazione delle afferenze del nervo vago che trasmettono il messaggio all'ipotalamo, portando ad un peggioramento del dolore e della frequenza degli attacchi. La KD ha una funzione di modulazione inibitoria vagale, dunque in sostegno all'ipotesi precedente, favorisce un miglioramento delle cefalee e, inoltre, permette una regolazione del microbiota intestinale.

Studi hanno evidenziato l'efficacia dell'uso dei probiotici nella riduzione dei giorni, dell'intensità degli attacchi e dell'uso di farmaci (1).

#### **4.8. Trasportatori di glucosio**

Con il termine GLUT si intende un gruppo di proteine di membrana che facilitano il trasporto di glucosio attraverso la membrana plasmatica. Il GLUT è un trasportatore di glucosio indipendente dall'insulina, soprattutto nelle cellule endoteliali della barriera ematoencefalica (45).

La sindrome da carenza di GLUT1 è correlata all'insorgenza del mal di testa, in particolare dell'emicrania. La KD è l'unica terapia per la sindrome da carenza di GLUT1, poiché i chetoni sono indipendenti dall'attività di questo trasportatore per attraversare la barriera ematoencefalica, ripristinando così il corretto metabolismo energetico (1).

#### **4.9. Sindrome metabolica**

Con il termine sindrome metabolica (MetS) si intende una condizione clinica che aumenta il rischio di sviluppo di altre patologie come malattie cardiovascolari, cerebrovascolari, diabete e cancro.

Per la diagnosi di sindrome metabolica devono essere presenti:

- Obesità centrale definita da una circonferenza addominale  $\geq 94$  cm nell'uomo e  $\geq 80$  cm nella donna, più altri due dei seguenti criteri:
- Ipertensione arteriosa (pressione sanguigna  $\geq 130/85$  mmHg o pazienti sottoposti a terapia ipertensiva);
- Alterata glicemia a digiuno ( $\geq 100$  mg/dL);

- Ipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dL);
- Bassi livelli di HDL ( $< 40$  mg/dL nell'uomo e  $< 50$  mg/dL nella donna) (1).

Le evidenze scientifiche dimostrano come la MetS sia maggiormente frequente nei pazienti con emicrania rispetto ad individui sani e come aumenti il rischio di cronicità della patologia. Tra i criteri diagnostici precedentemente illustrati, quelli che incidono maggiormente sul mal di testa sono l'obesità centrale, l'alterata glicemia a digiuno e i bassi valori di HDL (1). L'emicrania e l'obesità potrebbero presentare dei meccanismi fisiopatologici comuni. Inoltre, è presente una correlazione tra la frequenza e l'intensità degli attacchi emicranici e il BMI di un individuo (46).

La perdita di peso e l'aumento della massa magra (FFM) sembrano essere protettivi per l'emicrania, riducendo la frequenza degli attacchi. La KD favorisce una rapida perdita di peso, migliora i parametri metabolici e un mantenimento della massa muscolare.

La terapia preventiva presenta effetti collaterali che possono portare ad un peggioramento dei parametri metabolici quali l'aumento del peso corporeo, dell'insulina e della leptina. Questo può aggravare l'emicrania preesistente e portare all'interruzione della terapia (1).



## CAPITOLO 5: DIETA LOW CARB

Già nel 1860 la riduzione dei carboidrati nella dieta veniva utilizzata come strategia per favorire il calo del peso corporeo (47).

In letteratura non è presente una definizione univoca del modello dietetico Low Carb. Sebbene non siano universalmente accettate, sono state proposte delle definizioni di pattern dietetici a seconda della quantità di carboidrati che apportano giornalmente:

- Diete a bassissimo contenuto di carboidrati (protocollo chetogenico): < 10% dell'intake energetico totale o 20-50 g/die;
- Diete a basso contenuto di carboidrati: < 26% dell'intake energetico totale o <130 g/die (47).

Tale regime alimentare prevede una restrizione dell'assunzione dei carboidrati al di sotto del livello minimo di riferimento indicato dai LARN (45% dell'energia totale) (48), ma non tale da determinare la chetosi (49).

A causa della riduzione dell'apporto di carboidrati, tali pattern dietetici contengono una percentuale di proteine e di grassi proporzionalmente più elevata, il che ostacola l'analisi degli effetti che comporta la sola riduzione di carboidrati (50).

Le evidenze scientifiche dimostrano che una riduzione dell'apporto di carboidrati può avere effetti benefici nella perdita del peso corporeo e nella riduzione della sensazione di fame, può migliorare la sensibilità insulinica, il profilo lipidico, il profilo glicemico, la pressione arteriosa e può ridurre il rischio cardiovascolare (51).

Quello che emerge è l'efficacia della LCD nel breve termine; in base alle caratteristiche del soggetto e al livello di restrizione dei carboidrati nella dieta, sono presenti evidenze che ne limitano la sicurezza e l'efficacia nel lungo tempo a causa di potenziali carenze alimentari dovute alla restrizione di fibra e alla predominanza di alimenti ad alto contenuto di proteine e grassi (50).

In letteratura, sebbene sia riportata l'efficacia della LCD nel miglioramento dei parametri metabolici ed ematochimici dell'individuo, non sono presenti evidenze scientifiche che dimostrano la medesima efficacia della dieta nella riduzione dell'intensità del dolore, della frequenza e della durata degli attacchi della cefalea. Nonostante questo, nel seguente studio, si cerca di valutare se la somministrazione di questo modello alimentare possa apportare benefici nella sintomatologia della cefalea.



## CAPITOLO 6: LO STUDIO

Lo studio si pone come obiettivo di valutare l'efficacia della dieta chetogenica, in particolare della MAD, in pazienti con cefalea. I soggetti partecipanti allo studio presentano prevalentemente emicrania farmaco-resistente, ovvero che non trova beneficio mediante il solo utilizzo di farmaci.

La seguente tesi ha lo scopo di verificare l'attenuazione dell'intensità del dolore, la riduzione della frequenza e della durata degli attacchi a seguito della somministrazione del protocollo dietetico. La MAD è stata proposta in quanto, oltre ad agire direttamente sulla patologia, può favorire il miglioramento dei parametri metabolici ed ematochimici.

Essendo la MAD molto restrittiva, si configura come una dieta difficile da perseguire a lungo termine. Ai pazienti che seguono la MAD da tempo e desiderano interromperla, si propone un protocollo alternativo: la dieta Low Carb. Questa alternativa è inoltre somministrata nei pazienti che non possono seguire la dieta chetogenica a causa di controindicazioni relative e assolute.

Il seguente progetto si propone inoltre di valutare se nel passaggio tra MAD e LCD vi sia un mantenimento dei benefici sulla cefalea e se, somministrando fin da subito quest'ultima, essa risulti ugualmente efficace. A questo proposito, si cerca di indagare se l'efficacia della dieta è da attribuire alla produzione di corpi chetonici o alla sola riduzione della quantità di carboidrati.





## CAPITOLO 7: MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su un campione di soggetti adulti (prevalentemente femmine), affetti da cefalea farmaco-resistente e afferiti dalla UOC di Neurologia all'ambulatorio dell'UOC di Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Si tratta di uno studio sperimentale, iniziato a gennaio 2021, nel quale è stato osservato un gruppo di 19 individui che presentavano la medesima patologia, ai quali è stato proposto un determinato protocollo dietetico.

Gli individui sono stati selezionati senza particolari criteri di esclusione in termini di sesso, età, peso e stato nutrizionale, mentre i soggetti che presentavano delle controindicazioni relative e soprattutto assolute alla dieta chetogenica non sono stati inclusi. In tal caso, è stata proposta la dieta a basso contenuto di carboidrati come possibile terapia nutrizionale.

Ogni soggetto partecipante allo studio è stato sottoposto ad una prima visita specialistica ambulatoriale e attraverso l'anamnesi effettuata dal Medico specialista sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, tipologia di cefalea, condizione di salute e patologica, trattamenti farmacologici, dati antropometrici, anamnesi alimentare e parametri ematochimici e di interesse nutrizionale.

Durante la prima visita al paziente viene richiesto di compilare un questionario della scala di valutazione della disabilità da emicrania (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS), che permette di valutare il grado di disabilità causato dagli attacchi di cefalea.

A seguito di una valutazione complessiva (fisiologica e patologica) e a seconda della volontà dell'individuo, è possibile valutare l'idoneità alla somministrazione del protocollo chetogenico. Se il soggetto decide di aderire alla terapia nutrizionale, dopo dieci giorni dal primo giorno di inizio della dieta, viene fissata una prima visita di controllo per analizzare gli eventuali benefici in termine di miglioramento della patologia e di calo di peso corporeo e/o le difficoltà nell'aderenza al protocollo dietetico. Le successive visite di controllo sono a cadenza trimestrale, durante le quali vengono analizzati: i dati antropometrici, per verificare se vi è stato un calo di peso e una riduzione della circonferenza vita, gli esami ematochimici, dei quali è fondamentale il monitoraggio durante il periodo di dietoterapia, l'anamnesi alimentare per verificare

corretta esecuzione della dieta, la chetonuria grazie l'utilizzo delle strisce reattive, e l'effetto del protocollo dietetico mediante l'anamnesi patologica e un'ulteriore somministrazione del questionario MIDAS.

A seguito delle visite, i risultati sono stati raccolti e inseriti all'interno di un foglio di calcolo elettronico (Excel). I dati che sono stati analizzati corrispondono a quelli raccolti alla prima visita e ai controlli dopo un mese, sei mesi e dopo un anno di percorso dietetico.

Per il rilevamento delle misure antropometriche è stata utilizzata una bilancia meccanica a pesi mobili con altimetro della Seca. Le misurazioni sono state attuate in condizioni standardizzate su pazienti senza vestiti, senza scarpe ed altri eventuali accessori. A seguito della rilevazione antropometrica, mettendo in rapporto il peso con l'altezza al quadrato, è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI) per la valutazione dello stato nutrizionale del paziente.

Si tratta di un buon indice prognostico di mortalità e morbilità per tutte le cause, ma rimane una stima matematica imprecisa in quanto non permette di attuare una valutazione accurata della composizione corporea in termini di massa magra, massa grassa (FM) e acqua totale corporea (TBW), fondamentale per stabilire il grado di obesità e il tipo di intervento clinico da effettuare (52).

L'OMS suddivide i valori di BMI nelle seguenti categorie:

BMI inferiore a 18,5 kg/m<sup>2</sup> = sottopeso;

BMI compreso tra 18,5 kg/m<sup>2</sup> e 24,9 kg/m<sup>2</sup> = normopeso;

BMI compreso tra 25 kg/m<sup>2</sup> e 29,9 kg/m<sup>2</sup> = sovrappeso;

BMI maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup> = obeso.

Fornendo il BMI informazioni limitate, è stato utile misurare la circonferenza vita. Per la rilevazione delle circonferenze corporee è stato utilizzato un metro flessibile ed anelastico. La circonferenza vita è un indicatore del tessuto adiposo sottocutaneo addominale, del rischio metabolico e cardiovascolare nel soggetto adulto ed è facilmente praticabile a livello clinico. Si tratta di un indicatore di mortalità e morbilità che fornisce informazioni aggiuntive e indipendenti dal BMI. Secondo l'OMS, si misura posizionando il metro nel punto medio tra l'ultima costola e la cresta iliaca, all'altezza dell'ombelico (53).

Inoltre, ad ogni visita si attua la rilevazione della pressione arteriosa attraverso lo sfigmomanometro, ovvero un misuratore elettronico automatico a bracciale che misura la pressione minima (diastolica) e massima (sistolica).

I parametri ematochimici devono essere rilevati attraverso prelievo nei giorni precedenti alla prima visita e monitorati durante tutto il percorso dietetico. Nel particolare vengono esaminati: creatinina, filtrato glomerulare (Estimated Glomerular Filtration rate, eGFR), urea, acido urico, colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, AST (aspartato aminotransferasi) e ALT (alanina aminotransferasi), glicemia a digiuno, insulinemia, l'indice HOMA (Homeostasis Modal Assessment), emoglobina glicata, PCR (proteina C reattiva), citrati e ossalati urinari (urina delle 24 h).

Previo consenso del paziente e qualora non vi siano controindicazioni, è possibile la somministrazione della dieta chetogenica. Il protocollo proposto in questo studio è la MAD. Si tratta di un trattamento dietetico standardizzato che prevede una libera assunzione di proteine e grassi, indipendentemente dai fabbisogni energetici specifici di ciascun individuo, mentre l'apporto giornaliero di carboidrati non deve superare i 30 grammi, suddivisi in sei porzioni da 5 grammi ciascuna, da distribuire nell'arco della giornata (non oltre le due porzioni a pasto). La MAD ha lo scopo di indurre nell'organismo uno stato fisiologico di chetosi, che viene monitorato attraverso la chetonuria. Rispetto ad altri modelli di dieta chetogenica, in questa l'apporto proteico è libero, rendendo lo schema alimentare più facile da seguire.

Si possono consumare in quantità libere:

- Carni freschi, ad esempio: carne di bovino, cavallo, coniglio, maiale, pollo, tacchino...;
- Carni trasformate, ad esempio: bresaola, mortadella, pancetta, prosciutto cotto e crudo, salame, salsiccia, wurstel (non consumare carni impanate o polpette preparate con pangrattato e farine aggiunte);
- Prodotti della pesca freschi o surgelati, ad esempio: acciughe e alici, branzino, cozze, gamberi, merluzzo, nasello, orata, polpo, salmone, sgombro, tonno, trota...;
- Formaggi, ad esempio: brie, caciotta, crescenza, fontina, grana, gorgonzola, mozzarella, stracchino...;
- Uova, comprese frittate;

- Olio, burro, mascarpone, panna, succo di limone, avocado, nocciole, noci, pinoli, mandorle;
- Prodotti industriali destinati a diete chetogeniche (massimo 2 grammi di carboidrati ogni 100 grammi di prodotto);
- Edulcorare con eritritolo, stevia, acesulfame K, ciclamati, saccarina, aspartame.

Gli alimenti contenenti carboidrati (cereali e tuberi, legumi, latte e derivati, dolci, frutta e verdura) sono limitati e vanno assunti in piccole porzioni. La porzione viene indicata in una lista consegnata ai pazienti e corrisponde alla quantità di alimento che contiene 5 grammi di carboidrati. Essendo limitata la quantità di verdura, frutta, cereali e legumi, può essere opportuna un'eventuale integrazione con fibre. Inoltre, la dieta potrebbe non garantire una copertura del fabbisogno di micronutrienti, rendendo necessaria l'integrazione di multivitaminici (senza zuccheri).

In aggiunta, è prevista l'assunzione di 30 ml/die di olio MCT, il quale è un forte alleato della dieta chetogenica poiché permette di facilitare la produzione di corpi chetonici e quindi la chetosi.

Ai pazienti che non riescono a sostenere un regime rigido come la MAD o che presentano delle condizioni per le quali non è possibile iniziare questo trattamento dietetico, viene proposta la LCD. Si tratta di un piano alimentare personalizzato in base al fabbisogno energetico, glucidico, proteico e lipidico. È dunque una dieta più varia ed equilibrata, che si rifà al classico modello della dieta Mediterranea, con una maggiore disponibilità nella scelta degli alimenti. In questo studio, la LCD viene considerata tale quando fornisce meno di 130 g di carboidrati, tra semplici e complessi. A differenza della dieta chetogenica, permette l'assunzione di moderate quantità di pasta, pane, cereali da colazione, cereali in chicco, patate, polenta, legumi e frutta.

Durante lo studio sono state raccolte le anamnesi alimentari dei soggetti: sono state analizzate, attraverso il software METADIETA (Meteda®), le abitudini alimentari precedenti e quelle acquisite a seguito della somministrazione della terapia per valutare le diverse composizioni dei macronutrienti tra un modello alimentare e l'altro e l'aderenza alla dieta attraverso l'analisi del rapporto chetogenico e della quantità di carboidrati assunti.

Per confermare lo stato di chetosi instaurato grazie alla dieta, si misura la chetonuria. Con tale termine si indica la presenza di corpi chetonici nelle urine, la quale

viene misurata dal soggetto stesso con l'utilizzo delle strisce reattive per i chetoni dopo qualche giorno dall'inizio della dietoterapia. L'esecuzione è semplice: è sufficiente urinare direttamente sopra la parte reattiva o immergerla nell'urina. Il test si basa su una reazione chimica, in cui l'AcAc reagisce con il nitroprusside di sodio (reagente fondamentale per determinare una condizione di chetosi urinaria) in un ambiente fortemente basico, con la conseguente variazione del colore della striscia reattiva. Tuttavia, si tratta di un test semi quantitativo: non misura precisamente l'esatta quantità di chetoni poiché non rileva la presenza di BHB e acetone presenti nel campione di urine (29). Il risultato può essere letto dopo pochi secondi mediante il confronto del colore di reazione con la scala cromatica posta sulla confezione. Solitamente il test indica uno stato di chetosi quando il colore varia dal bianco al rosa o viola.



Figura 6: Scala cromatica delle strisce reattive per i chetoni

Inoltre, come già anticipato, si richiede di compilare il questionario MIDAS. Si tratta di un questionario semplice che permette di valutare il grado di disabilità causato dagli attacchi di cefalea negli ultimi tre mesi. Grazie alla somministrazione del questionario è possibile esaminare l'effetto della dieta in termine di riduzione della frequenza, dell'intensità e della durata degli episodi. Il paziente deve rispondere alle prime cinque domande che indicano i giorni nei quali le attività lavorative, scolastiche, domestiche, sociali e familiari sono state ostacolate dal mal di testa. Le ultime due domande (C e D) devono essere compilate dal medico, il quale indaga la frequenza (quanti giorni in tre mesi) e l'intensità (da 0 a 10) degli attacchi. Sono stati attuati diversi studi per dimostrare l'efficacia del MIDAS e, da quelli portati a termine, ne è emersa la validità scientifica, l'affidabilità e la coerenza con il giudizio clinico dei medici. Grazie a tali caratteristiche, il questionario si configura come un ottimo strumento utilizzabile nella pratica clinica e nel miglioramento dell'assistenza sanitaria nei pazienti emicranici (54).

A seguito della compilazione del questionario, è necessaria l'interpretazione dei risultati. Per ottenere il grado di disabilità causato dalla patologia, è sufficiente il numero dei giorni indicati in ognuna delle domande. Sono presenti quattro gradi di disabilità:

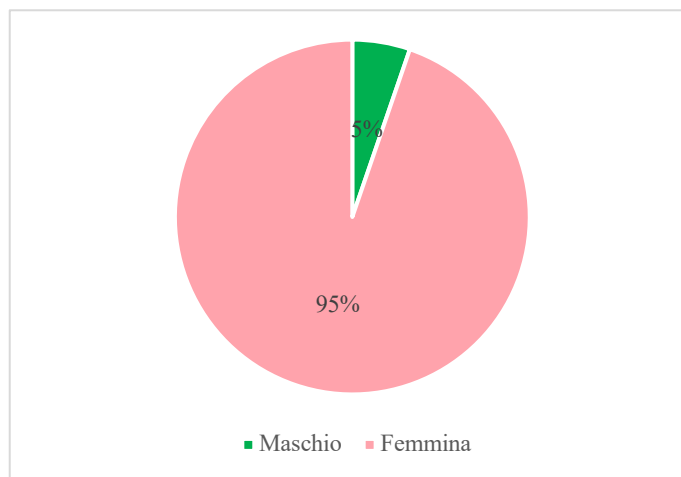
- Da 0 a 5: scarso;
- Da 6 a 10: lieve;
- Da 11 a 20: moderato;
- Maggiore di 21: grave (55).

## CAPITOLO 8: RISULTATI

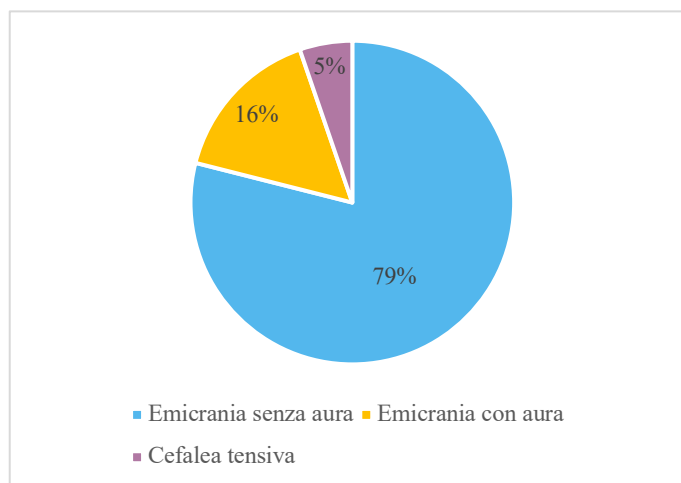
### 8.1. Caratteristiche del campione

La casistica è rappresentata da un campione di 19 soggetti adulti di etnia caucasica, affetti da cefalea farmaco-resistente. Le femmine rappresentano circa il 95% del campione, mentre i maschi il restante 5% (*grafico 1*).

Tutti i pazienti di base presentavano una forma di emicrania farmaco-resistente. Tra questi, 15 pazienti presentavano una forma di emicrania senza aura, 3 pazienti una forma di emicrania con aura e 1 paziente, in aggiunta, una forma di cefalea di tipo tensivo (*grafico 2*).



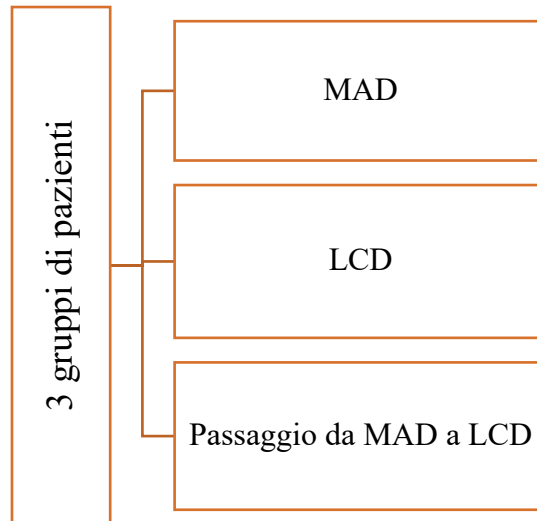
*Grafico 1. Ripartizione per sesso del campione*



*Grafico 2. Ripartizione per tipologia di cefalea del campione*

L'età minima e l'età massima all'interno del campione sono pari a 28 e 62 anni.  
L'età media è di  $45 \pm 10$  anni.

È possibile suddividere il campione in tre gruppi, come rappresentato dal grafico sottostante.



*Grafico 3. Suddivisione dei trattamenti dietetici*

Nella tabella sottostante sono riportate le caratteristiche generali del campione di pazienti:

| PAZIENTE | SESSO | ETA' | CEFALEA              | PROTOCOLLO DIETETICO |
|----------|-------|------|----------------------|----------------------|
| 1        | F     | 38   | Emicrania senza aura | MAD                  |
| 2        | M     | 33   | Emicrania senza aura | MAD                  |
| 3        | F     | 46   | Emicrania senza aura | MAD                  |
| 4        | F     | 54   | Emicrania senza aura | MAD                  |
| 5        | F     | 34   | Emicrania senza aura | MAD                  |
| 6        | F     | 62   | Emicrania con aura   | MAD                  |
| 7        | F     | 58   | Emicrania con aura   | MAD                  |
| 8        | F     | 44   | Emicrania senza aura | MAD                  |
| 9        | F     | 49   | Emicrania senza aura | MAD                  |
| 10       | F     | 53   | Emicrania senza aura | MAD                  |



|    |   |    |                                       |     |
|----|---|----|---------------------------------------|-----|
| 11 | F | 28 | Emicrania senza aura                  | MAD |
| 12 | F | 36 | Emicrania senza aura                  | MAD |
| 13 | F | 50 | Emicrania senza aura                  | MAD |
| 14 | F | 62 | Emicrania senza aura                  | MAD |
| 15 | F | 41 | Emicrania senza aura                  | MAD |
| 16 | F | 45 | Emicrania con aura                    | LCD |
| 17 | F | 40 | Emicrania con cefalea di tipo tensivo | MAD |
| 18 | F | 33 | Emicrania senza aura                  | MAD |
| 19 | F | 57 | Emicrania senza aura                  | LCD |

*Tabella 4. Caratteristiche generali del campione*

Come riportato nel *grafico 4*, nel campione di 19 individui, 18 pazienti hanno iniziato il protocollo dietetico. Di questi, 16 hanno avviato la MAD e a 2 è stata proposta la LCD a causa della presenza di controindicazioni alla MAD. Una paziente ha deciso di non avviare la MAD dopo aver eseguito la prima visita dietologica.



*Grafico 4. Suddivisione del campione nei trattamenti dietetici*

Dei 16 pazienti che hanno iniziato la MAD, si sono verificati 9 drop out dall'inizio del progetto: 4 pazienti hanno abbandonato la dieta dopo dieci giorni, 4 dopo il primo controllo ad un mese mentre solo 1 dei pazienti decise di abbandonare la dieta dopo sei mesi di MAD.

Il drop out è stato causato dalla ridotta compliance ad un regime dietetico restrittivo come la MAD e dalla ridotta efficacia della dieta nel miglioramento della sintomatologia (grafico 5).

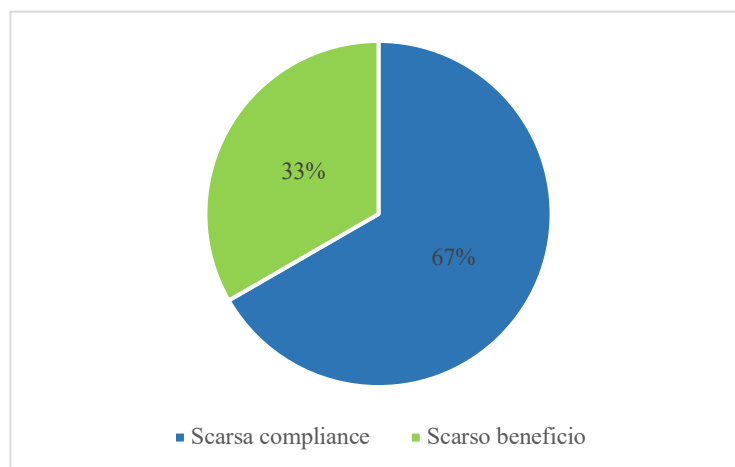


Grafico 5. Cause del drop out dei pazienti

## 8.2. Analisi del campione in MAD

### 8.2.1. Dati antropometrici

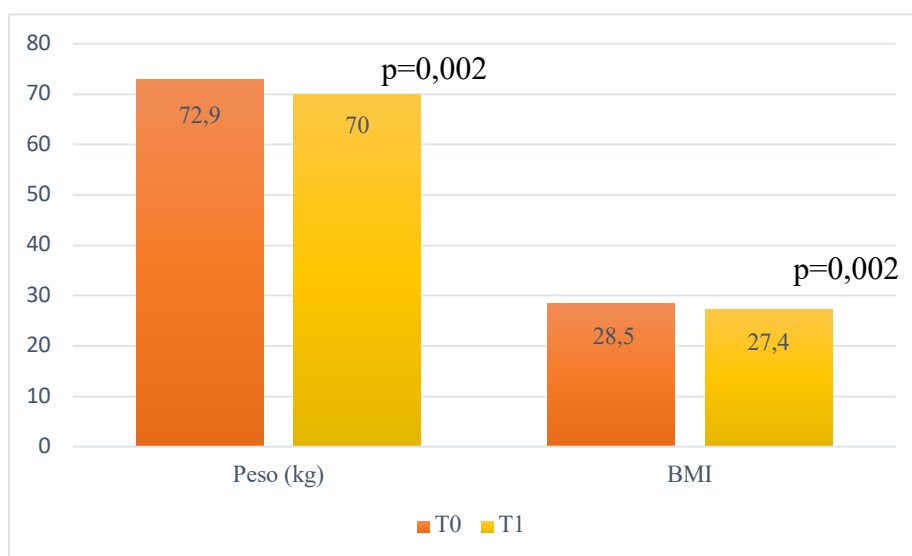
Nella tabella sottostante sono riportati i valori del peso medio e del BMI medio rilevati durante la prima visita (*tempo 0 o T0*).

| <i>Dati antropometrici</i>     | <b>T0<br/>N=16</b> |
|--------------------------------|--------------------|
| <b>Peso (kg)</b>               | 73±15,9            |
| <b>BMI (kg/cm<sup>2</sup>)</b> | 27,9±5,9           |

Tabella 5. Dati antropometrici rilevati durante T0 (valori medi±DS)

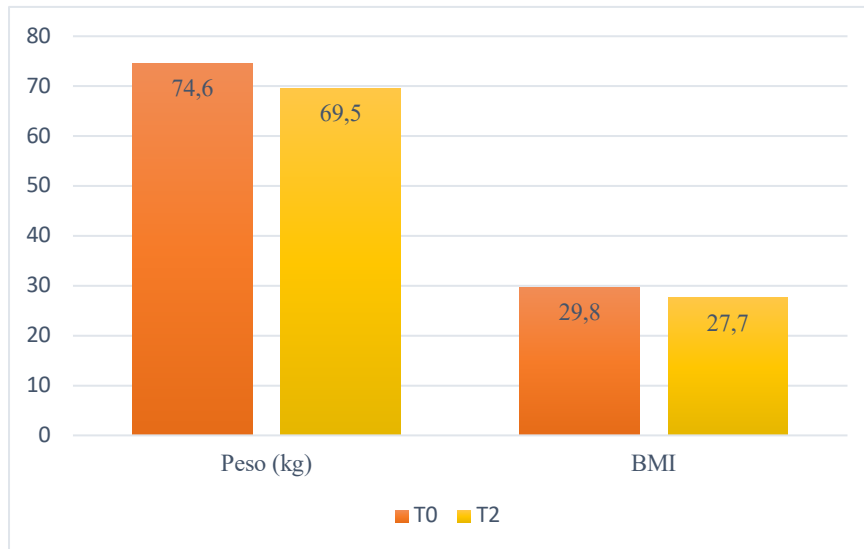
Più della metà dei pazienti era in uno stato nutrizionale di sovrappeso (62,5%), di cui 6 pazienti presentavano un BMI superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>, indice di obesità. Il 31,25% dei pazienti presentava un BMI nel range di normalità, mentre solo una paziente era sottopeso. Nel 68,75% dei pazienti la circonferenza vita era maggiore dei parametri desiderabili per la prevenzione del rischio cardio metabolico.

Dei 16 individui che hanno iniziato la MAD, 12 (tutte femmine) hanno continuato fino al primo mese (*tempo 1 o T1*), mentre 4 decisero di sospendere la dieta dopo dieci giorni. Sono stati raccolti i dati antropometrici ed analizzate le caratteristiche della cefalea dopo un mese di MAD e confrontati con i dati delle pazienti rilevati durante la prima visita. A *T1* si è verificata una riduzione significativa del peso corporeo ( $p=0,002$ ) delle pazienti, con conseguente riduzione del BMI ( $p=0,002$ ). Il *grafico 6* mostra la media dei valori antropometrici delle 12 pazienti raccolti a *T0* e *T1*.



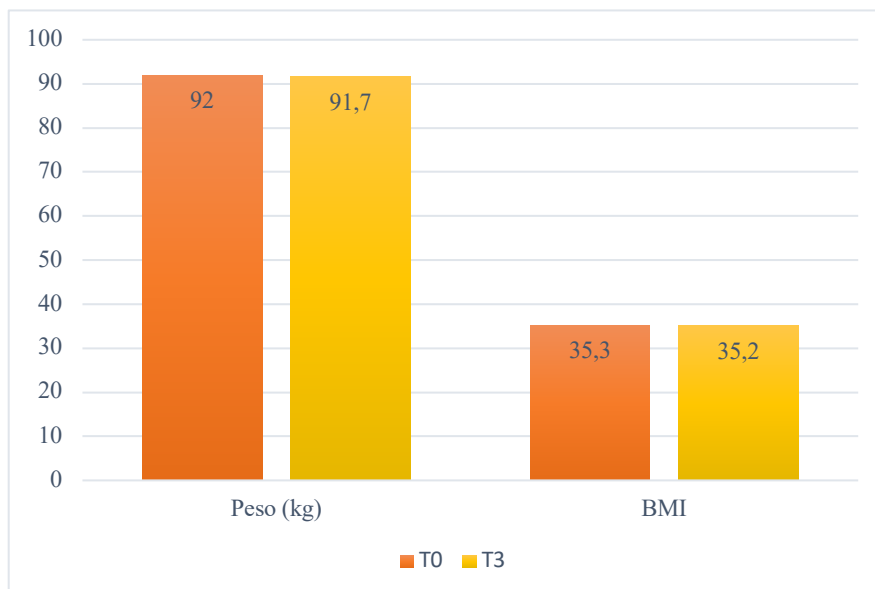
*Grafico 6. Confronto dei dati antropometrici delle 12 pazienti a T0 e a T1*

Dopo sei mesi di MAD (*tempo 2 o T2*), 5 pazienti hanno continuato ad aderire alla dieta. Si è verificata una riduzione del peso medio delle pazienti rispetto a quello valutato alla prima visita sebbene non risulti avere significatività statistica. Nonostante vi sia stata una riduzione del peso medio, in 2 pazienti si è verificato un aumento ponderale rispetto ai controlli precedenti (*grafico 7*).



*Grafico 7. Confronto dei dati antropometrici delle 5 pazienti a T0 e a T2*

Due sole pazienti del campione hanno svolto la MAD per 12 mesi (*tempo 3 o T3*). Dopo un anno, in una paziente si è verificato un aumento del peso corporeo di +3,2 kg rispetto al *T0*, mentre l'altra presentava un peso corporeo inferiore di - 3,9 kg rispetto alla prima visita ma pur sempre maggiore rispetto ai controlli precedenti. Il peso medio delle pazienti dopo un anno di MAD non ha subito variazioni significative rispetto al peso medio calcolato alla prima visita (*grafico 8*).



*Grafico 8. Confronto dei dati antropometrici delle 2 pazienti a T0 e a T3*

| <i>Dati antropometrici</i>     | <b>T0<br/>N=16</b> | <b>T1<br/>N=12</b> | <b>T2<br/>N=5</b> | <b>T3<br/>N=2</b> |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Peso (kg)</b>               | 73,01±15,9         | 70±16,7            | 69,52±18,4        | 91,65±14,2        |
| <b>BMI (kg/cm<sup>2</sup>)</b> | 27,87±5,9          | 27,4±6             | 26,6±6,9          | 35,2±8,5          |

*Tabella 6. Dati antropometrici dei pazienti rilevati a T0, T1, T2, T3*

### **8.2.2. Caratteristiche della cefalea**

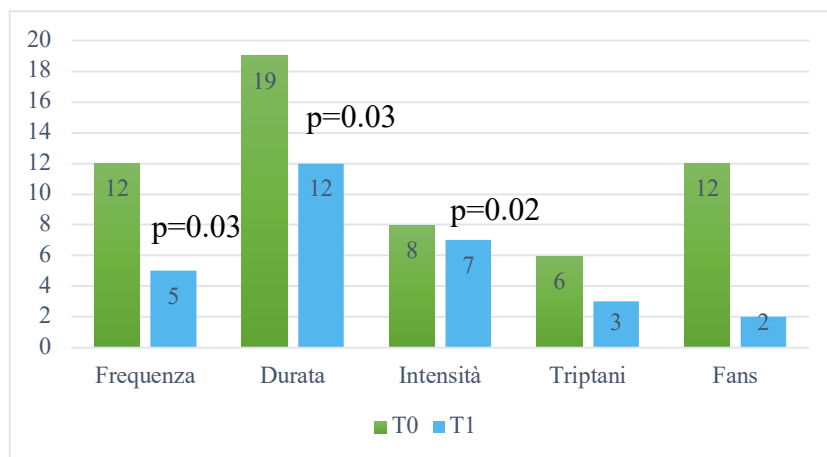
Inoltre, sono state analizzate le caratteristiche della cefalea di ciascun paziente in termini di intensità del dolore, della frequenza e della durata degli attacchi, e la terapia farmacologica al bisogno volta al miglioramento della sintomatologia. La tabella sottostante riassume le caratteristiche della patologia rilevate durante *T0*.

| <i>Caratteristiche della cefalea</i> | <b>T0<br/>N=16</b> |
|--------------------------------------|--------------------|
| <b>Attacchi/mese</b>                 | 13±11              |
| <b>Durata (ore)</b>                  | 21±18              |
| <b>Intensità</b>                     | 9±1                |
| <b>Triptani/mese</b>                 | 7±9                |
| <b>FANS/mese</b>                     | 14±23              |

*Tabella 7. Caratteristiche della cefalea rilevate durante T0 (valori medi± DS)*

Dall'analisi di tali dati emerge la presenza di un campione molto eterogeneo di pazienti. Il 37,5% dei pazienti dichiarava di avere più di 15 attacchi al mese, mentre negli altri individui gli attacchi erano meno frequenti. Tutti i pazienti utilizzavano la terapia farmacologica al bisogno: il 56,25% faceva uso di triptani, il 56,25% utilizzava FANS, mentre il 18,7% utilizzava entrambi. Il valore medio del grado di disabilità calcolato attraverso il questionario MIDAS a *T0* è pari a 86±73,3.

Sono state analizzate le caratteristiche dei 12 pazienti che hanno seguito la MAD fino a *T1* e confrontate con quelle rilevate durante la prima visita (*grafico 9*). A *T1* si è verificata una riduzione significativa del valore medio della frequenza ( $p=0,03$ ), della durata ( $p=0,03$ ) e dell'intensità ( $p=0,02$ ) degli attacchi. La riduzione del valore medio della terapia farmacologica (triptani e FANS) assunta al bisogno si è ridotta sebbene non significativamente (NS).



*Grafico 9. Confronto delle caratteristiche della cefalea tra le 12 pazienti a T0 e a T1*

Dopo sei mesi di MAD (*tempo 2 o T2*), sono state valutate le caratteristiche della cefalea delle 5 pazienti. Nonostante la mancata significatività dei risultati ottenuti, 4 pazienti hanno continuato ad avere effetti positivi nella sintomatologia della cefalea, mentre 1 paziente, nonostante il miglioramento registrato nei mesi precedenti, ha manifestato un peggioramento della frequenza degli attacchi passando da 13 a 22 giorni di attacchi al mese, di più breve durata, con un conseguente aumento (in autonomia) dell'utilizzo dei triptani al bisogno (88 triptani/mese) (*grafico 10*). Il valore del MIDAS delle 5 pazienti calcolato a *T2* era pari a  $48\pm 67$ , inferiore rispetto a quello delle stesse pazienti calcolato a *T0* pari a  $60\pm 40$ .

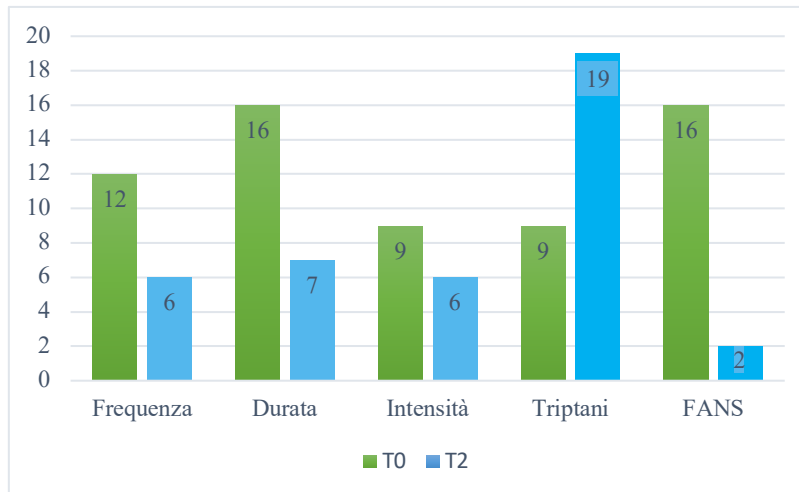


Grafico 10. Confronto delle caratteristiche della cefalea tra le 5 pazienti a T0 e a T2

Dopo 12 mesi di MAD (*tempo 3 o T3*), i valori medi delle caratteristiche della cefalea sono ridotti sebbene non significativamente (*grafico 11*): in una paziente gli attacchi sono diminuiti a 3 al mese con una durata di circa 2 ore ed un'intensità di 5, nell'altra paziente non si manifestavano più attacchi di cefalea. Il valore del MIDAS in una paziente da 48 è diminuito a 23, mentre nell'altra, da un valore di partenza di 55, si è ridotto a 0.

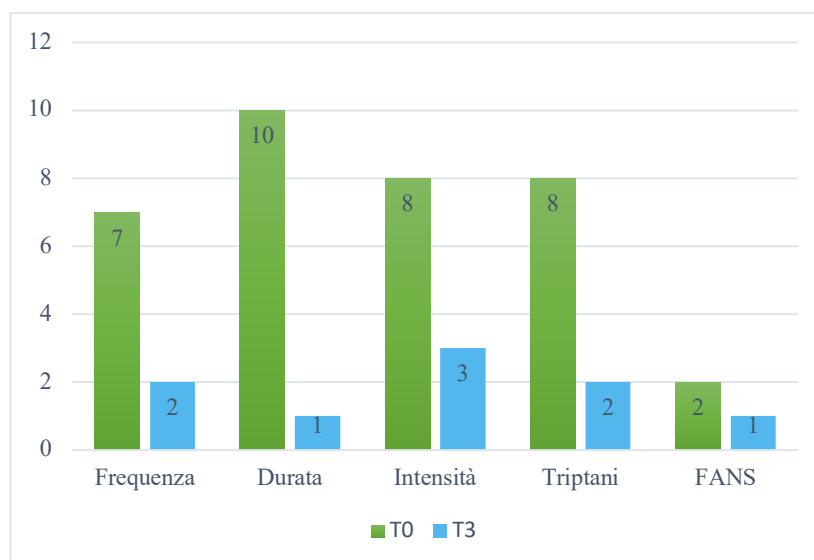


Grafico 11. Confronto delle caratteristiche della cefalea delle 2 pazienti a T0 e al

T3

| <i>Caratteristiche della cefalea</i> | <b>T0<br/>N=16</b> | <b>T1<br/>N=12</b> | <b>T2<br/>N=5</b> | <b>T3<br/>N=2</b> |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Attacchi/mese</b>                 | 13±11              | 5±5                | 6±9               | 2±2               |
| <b>Durata (ore)</b>                  | 21±18              | 12±14              | 7±10              | 1±1               |
| <b>Intensità</b>                     | 9±1                | 7±3                | 6±4               | 3±4               |
| <b>Triptani/mese</b>                 | 7±9                | 3±5                | 19±39             | 2±2               |
| <b>FANS/mese</b>                     | 14±23              | 2±3                | 2±3               | 1±1               |

Tabella 8. Caratteristiche della cefalea rilevate a T0, T1, T2 e T3 (valori medi±DS)

### 8.2.3. Parametri ematochimici e pressione arteriosa

Oltre ai dati antropometrici e alle caratteristiche della cefalea, sono stati analizzati i parametri ematochimici, dei quali è fondamentale il monitoraggio durante la MAD.

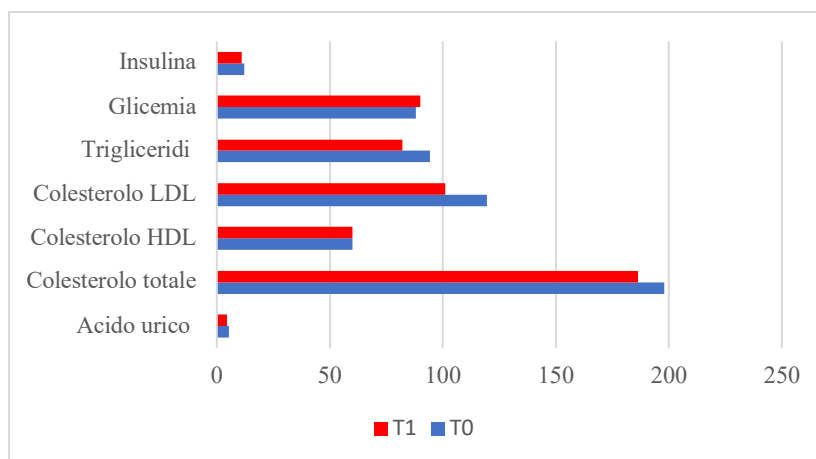
| <i>Parametri ematochimici</i> | <b>T0<br/>N=16</b> |
|-------------------------------|--------------------|
| <b>Colesterolo totale</b>     | 200±34,4           |
| <b>Colesterolo LDL</b>        | 121,5±32,7         |
| <b>Colesterolo HDL</b>        | 59,5±8,8           |
| <b>Trigliceridi</b>           | 91±34,9            |
| <b>Glicemia</b>               | 87,5±12,8          |
| <b>Insulina</b>               | 12±8,7             |
| <b>Acido Urico</b>            | 5,1±0,4            |

Tabella 9. Parametri ematochimici rilevati a T0 (valori medi±DS)

Dopo un mese di MAD non si è verificato un miglioramento significativo dei parametri ematochimici (grafico 12). Si è verificata una riduzione del valore medio di

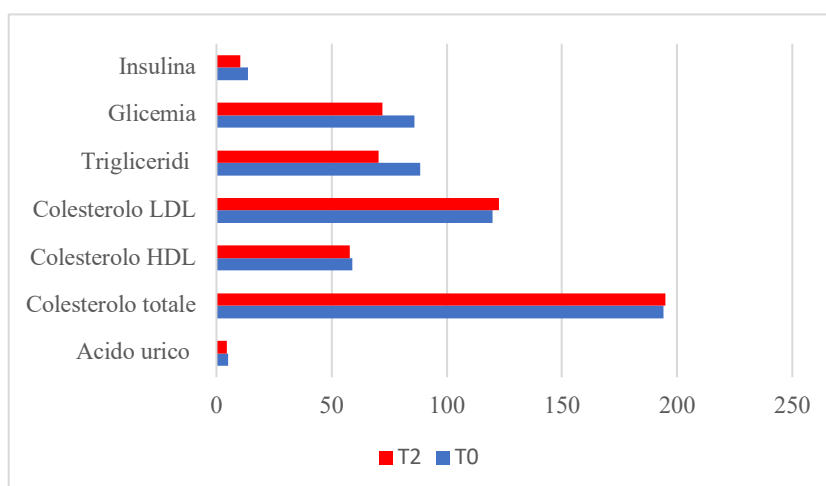


colesterolo totale, di colesterolo LDL e dei trigliceridi. Il valore medio di acido urico a *T1* risulta essere inferiore rispetto a quello rilevato alla prima visita, mentre il valore medio di glicemia è aumentato, sebbene non significativamente, dopo un mese di MAD rispetto a *T0*. L'unico parametro in cui si è verificata una riduzione significativa è l'insulina ( $p=0,05$ ).



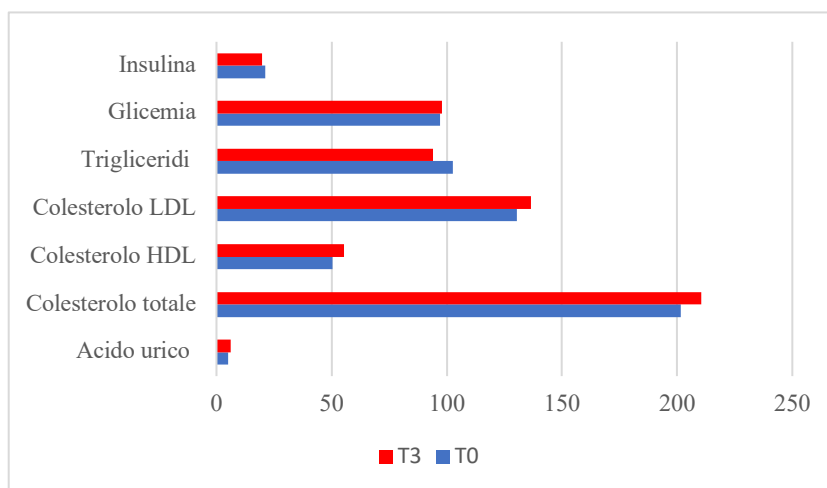
*Grafico 12. Confronto dei parametri ematochimici tra le 12 pazienti a T0 e a T1*

Dopo sei mesi di MAD, il valore medio di colesterolo totale e di colesterolo LDL sono lievemente aumentati rispetto a quelli rilevati durante la prima visita (*grafico 13*). I valori medi del colesterolo HDL, dei trigliceridi, dell'acido urico, della glicemia e dell'insulina sono ridotti rispetto a quelli al *T0*.



*Grafico 13. Confronto dei parametri ematochimici tra le 5 pazienti a T0 e a T2*

Dopo un anno di MAD, come rappresentato nel *grafico 14*, il valore medio di colesterolo totale e di colesterolo LDL sono aumentati rispetto a quelli rilevati alla prima visita. Il valore medio dei trigliceridi è inferiore rispetto a quello rilevato al T0, ma risulta essere maggiore rispetto alla rilevazione eseguita al controllo precedente. I valori medi di acido urico e di glicemia risultano essere aumentati rispetto ai valori medi delle due pazienti calcolati al T0. Il valore medio di insulina è inferiore rispetto a quello che venne calcolato alla prima visita.



*Grafico 14. Confronto dei parametri ematochimici tra le 2 pazienti al T0 e a T3*

| <b>Parametri ematochimici</b> | <b>T0<br/>N=16</b> | <b>T1<br/>N=12</b> | <b>T2<br/>N=5</b> | <b>T3<br/>N=2</b> |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Colesterolo totale</b>     | 200±34,4           | 186,4±26,8         | 194,8±33,9        | 210,5±17,7        |
| <b>Colesterolo LDL</b>        | 121,5±32,7         | 109,44±24,9        | 122,6±29,2        | 136±19,1          |
| <b>Colesterolo HDL</b>        | 59,5±8,8           | 59,9±10,3          | 58±7,7            | 55,5±4,9          |
| <b>Trigliceridi</b>           | 91±34,9            | 83±27,4            | 70,4±17,2         | 94,2±9,7          |
| <b>Glicemia</b>               | 87,5±12,8          | 90,2±12,7          | 72±38,6           | 98±19,8           |
| <b>Insulina</b>               | 12±8,7             | 10,9±9,2           | 10,3±7,2          | 19,9±20,7         |
| <b>Acido Urico</b>            | 5,1±0,4            | 5,33±1             | 4,64±0,8          | 6,1±1,3           |

*Tabella 10. Parametri ematochimici rilevati a T0, T1, T2, T3 (valori medi±DS)*

Inoltre, sono stati rilevati i valori della pressione arteriosa diastolica (PAD) e sistolica (PAS) delle pazienti.

A *T1* si è verificata una riduzione significativa della PAS (p: 0,02) e una riduzione del valore medio della PAD (NS). A *T2* si verifica un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa rispetto al valore delle 5 pazienti a *T0* (132,4±19,9/82±13,03 mmHg) sebbene il superamento dei limiti di significatività. Dopo un anno, si verifica un miglioramento della PAO in entrambe le pazienti: da un valore medio di 151±15,5/95±7,07 mmHg si riduce a 132±16,9/85±7 mmHg

| <b>PAO</b>        | <b>T0<br/>N=16</b> | <b>T1<br/>N=12</b> | <b>T2<br/>N=5</b> | <b>T3<br/>N=2</b> |
|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| <b>PAS (mmHg)</b> | 120,8±16,5         | 116,6±11,5         | 118,2±14          | 132±16,9          |
| <b>PAD(mmHg)</b>  | 79,7±9,5           | 76,7±6,2           | 83,4±6,5          | 85±7              |

*Tabella 11. Valori medi±DS della pressione arteriosa a T0, T1, T2, T3 (valori medi±DS)*

#### **8.2.4. Analisi degli apporti alimentari**

Sono state valutate le anamnesi alimentari delle 12 pazienti che hanno svolto un mese di MAD. Attraverso le anamnesi raccolte durante la prima visita è stato possibile fare una valutazione media degli introiti di energia, proteine, lipidi, fibre e del rapporto chetogenico e confrontarli con gli introiti assunti durante il primo mese di MAD.

Il calcolo delle anamnesi alimentari è stato attuato mediante l'utilizzo del software METADIETA (Meteda ®).

La media del campione prima di iniziare la dieta era pari a 1682,4±308,2 kcal/die, mentre quella calcolata dopo un mese di MAD era di 1317±216,8 kcal/die (*grafico 15*). A seguito dell'inizio della dieta si è verificata una riduzione significativa dell'apporto calorico (p <0,001)

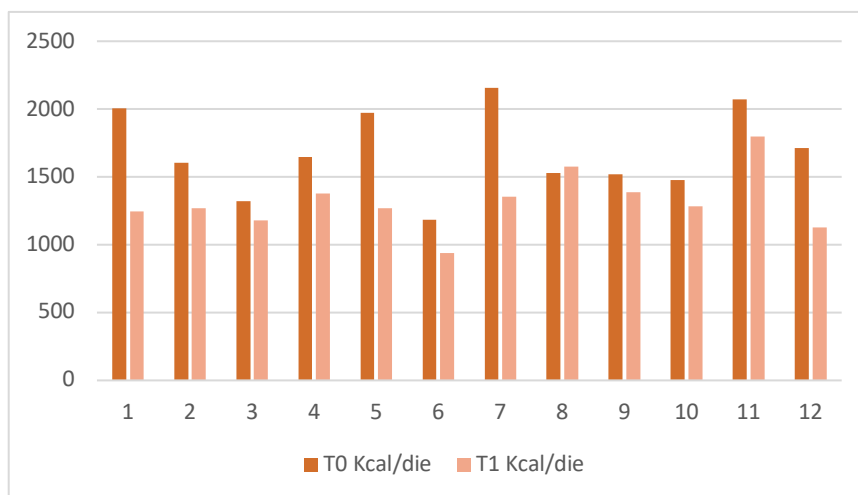


Grafico 15. Confronto delle kcal assunte dalle 12 pazienti a T0 e T1

Nel grafico 16 è rappresentata la composizione bromatologica delle giornate alimentari dei pazienti prima di seguire la dieta (T0) e dopo un mese dalla somministrazione della MAD (T1).

È possibile osservare come la maggior parte degli individui, prima dell'inizio della MAD, seguisse un'alimentazione iperproteica ( $20 \pm 3,4\%$  dell'energia totale), iperlipidica ( $38,2 \pm 5,5\%$  dell'energia totale) e ipoglicidica ( $41,7 \pm 6,6\%$  dell'energia totale) rispetto ai valori di riferimento descritti dai LARN (*Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana*). L'assunzione di zuccheri giornalieri media era pari al  $15 \pm 3,1\%$  dell'energia totale. L'apporto medio di fibra era di circa  $19,2 \pm 5,1$  g/die, quindi inferiore rispetto ai livelli raccomandati. Successivamente all'inizio della dieta è possibile notare un ulteriore aumento significativo ( $p < 0,001$ ) nell'assunzione giornaliera di proteine e lipidi, mentre la quantità di carboidrati si è ridotta significativamente ( $p < 0,001$ ). L'apporto proteico medio rappresentava il  $26 \pm 3,1\%$  dell'energia totale, l'apporto lipidico medio il  $64,6 \pm 3\%$ , mentre i carboidrati rappresentavano in media solo il  $9 \pm 1,6\%$  dell'energia totale giornaliera, di cui l' $8,3 \pm 1,4\%$  son zuccheri semplici. L'apporto medio di fibra era ulteriormente ridotto a  $15 \pm 6,5$  g/die.

È stato inoltre valutato il rapporto chetogenico, calcolato attraverso il rapporto tra la quantità di lipidi (in grammi) e la somma tra la quantità di proteine (in grammi) e di carboidrati (in grammi) assunti con la dieta.

Prima dell'inizio della dieta il rapporto chetogenico medio era pari a  $0,4 \pm 0,1$ , mentre a

seguito della MAD è aumentato a  $1,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ).

La presenza dei corpi chetonici è stata confermata dalla valutazione della chetonuria mediante le strisce reattive: le pazienti presentavano dei valori di chetonuria tra 5-15 (lieve) o 15-40 (moderata).

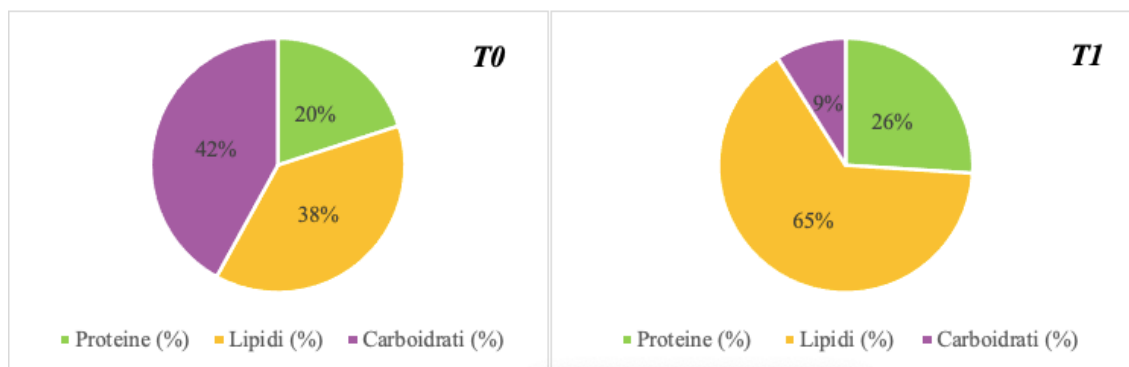


Grafico 16. Confronto della composizione bromatologica delle giornate alimentari a T0 e T1

### 8.3. Analisi del campione in LCD

#### 8.3.1. Dati antropometrici

Del campione di 18 individui che decisero di aderire alla terapia nutrizionale, a 2 pazienti venne proposta la LCD. Nella seguente tabella vengono riportati i valori medi $\pm$ DS delle due pazienti raccolti durante la prima visita (T0).

| <b>Dati antropometrici</b> | <b>T0<br/>N=2</b> |
|----------------------------|-------------------|
| Peso (kg)                  | 85,3 $\pm$ 3,2    |
| BMI (kg/cm <sup>2</sup> )  | 31,2 $\pm$ 4,3    |

Tabella 12. Dati antropometrici rilevati durante T0 (valori medi $\pm$ DS)

Il primo controllo effettuato dopo l'inizio della dieta è stato dopo tre mesi (T1) di LCD. In entrambe le pazienti si è verificato una riduzione ponderale, sebbene non significativa, rispettivamente pari a -6,8 kg e -1,5 kg, con conseguente riduzione del BMI. Il valore medio del peso dopo tre mesi era pari a 81,2 $\pm$ 7 kg con un BMI medio

pari a  $30 \pm 5,2$ . Il grafico sottostante rappresenta i valori del peso corporeo rilevati durante  $T0$  e  $T1$ .

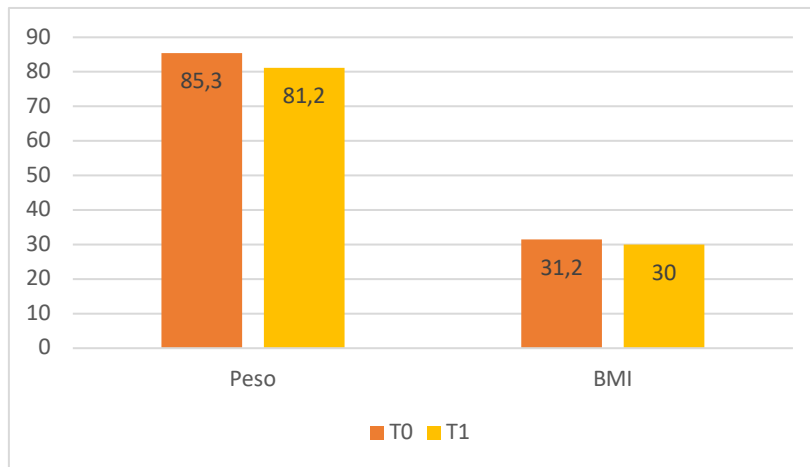


Grafico 17. Confronto dei dati antropometrici tra le 2 pazienti a  $T0$  e  $T1$

### 8.3.2. Caratteristiche della cefalea

La seguente tabella riporta i valori medi $\pm$ DS delle caratteristiche della cefalea raccolti durante la prima visita ( $T0$ ).

| <i>Caratteristiche della cefalea</i> | <b>T0<br/>N=2</b> |
|--------------------------------------|-------------------|
| Attacchi/mese                        | 29 $\pm$ 1        |
| Durata (ore)                         | 14 $\pm$ 14       |
| Intensità                            | 7 $\pm$ 0         |
| Triptani/mese                        | 0                 |
| FANS/mese                            | 17 $\pm$ 16       |

Tabella 13. Caratteristiche della cefalea rilevate durante  $T0$  (valori medi $\pm$ DS)

Dopo tre mesi ( $T1$ ) di LCD, la frequenza, la durata e l'intensità degli attacchi non hanno subito rilevanti cambiamenti dopo l'inizio della LCD, nonostante una paziente abbia dichiarato un miglioramento soggettivo della sintomatologia e delle performance cognitive. L'utilizzo dei FANS si è ridotto in entrambe le pazienti (grafico 18).

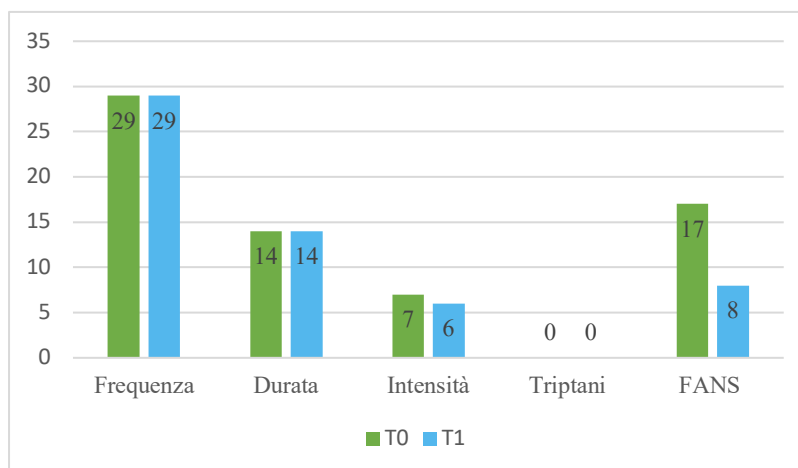


Grafico 18. Confronto delle caratteristiche della cefalea tra le 2 pazienti a T0 e T1

### 8.3.3. Analisi degli apporti alimentari

È stata valutata l'alimentazione delle due pazienti prima e dopo l'inizio della LCD. Attraverso le anamnesi alimentari raccolte durante la prima visita e a seguito dell'inizio del trattamento dietetico, è emerso che la media dell'introito calorico prima di iniziare la dieta era di  $1661 \pm 396$  kcal/die e dopo la LCD era pari a  $1220 \pm 77$  kcal/die (grafico 19). L'apporto calorico assunto dopo l'inizio della LCD si era ridotto sebbene non significativamente.

Il grafico 20 indica la composizione bromatologica delle giornate alimentari delle pazienti. Prima di iniziare la dieta l'apporto proteico medio rappresentava circa il  $17 \pm 0,1\%$  dell'energia totale, l'apporto lipidico medio il  $38,7 \pm 7\%$  e l'apporto glucidico medio il  $40,6 \pm 1,7\%$ . L'assunzione media di zuccheri giornalieri media rappresentava il  $13,7 \pm 9,7\%$  dell'energia totale, mentre l'apporto medio di fibra era pari a  $27,8 \pm 9,4$  g/die. A seguito dell'inizio della LCD, l'apporto proteico medio e l'apporto lipidico medio sono aumentati notevolmente (rispettivamente pari al  $26,5 \pm 1,3\%$  e al  $48 \pm 9,2\%$  dell'energia totale), mentre si è ridotto l'apporto medio di carboidrati, di zuccheri semplici (circa il  $25,3 \pm 8\%$  e l' $11,2 \pm 4,5\%$  dell'energia totale) e di fibra (pari a  $15,2 \pm 2,8$  grammi).

A differenza della MAD, l'apporto medio di carboidrati è più elevato, dato riscontrabile anche nel calcolo del rapporto chetogenico (in media pari a  $0,4 \pm 0,04$  prima della dieta e  $0,7 \pm 0,2$  dopo la dieta).

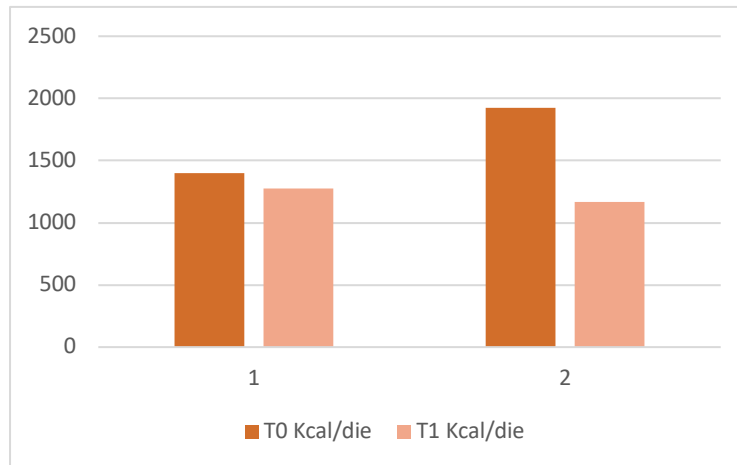


Grafico 19. Confronto delle kcal assunte dalle due pazienti a T0 e T1

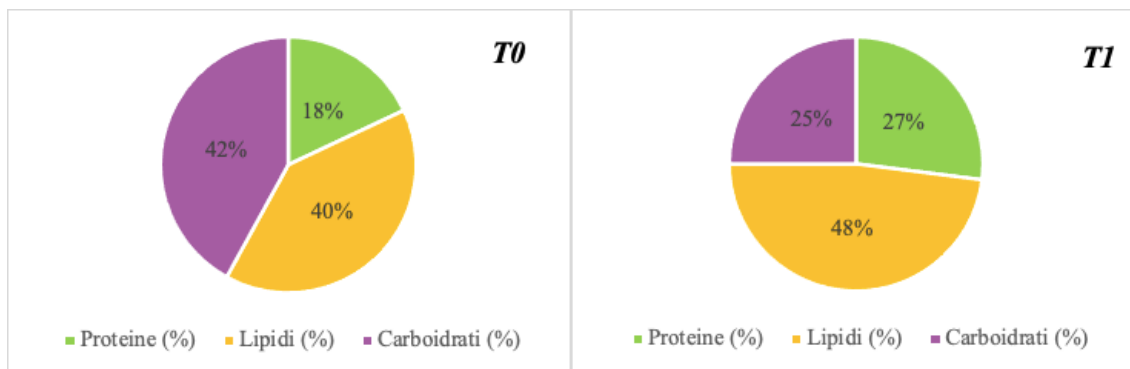


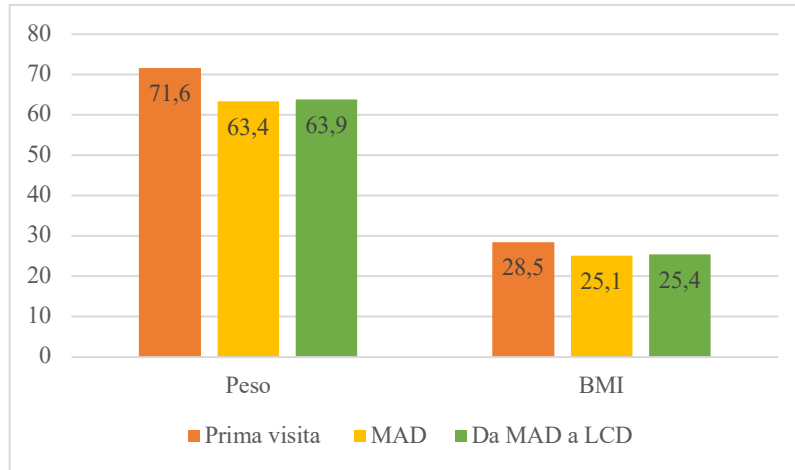
Grafico 20. Confronto della composizione bromatologica delle giornate alimentari a T0 e T1

## 8.4. Analisi del campione da MAD a LCD

### 8.4.1. Dati antropometrici

Tre pazienti, dopo rispettivamente tre, nove e dodici mesi di MAD, a causa della difficoltà di seguire la dieta da molto tempo, sono passate alla LCD. Sono stati analizzati i dati antropometrici dopo tre mesi dal passaggio in LCD e confrontati con i valori medi delle tre pazienti rilevati durante la prima visita e durante l'ultimo controllo in MAD (rispettivamente tre mesi, nove e dodici mesi). Dopo tre mesi di dieta, il peso medio calcolato era pari a  $63,9 \pm 16,2$  kg con un BMI pari a  $25,4 \pm 4$  kg, inferiore rispetto ai valori rilevati durante la prima visita e lievemente aumentato rispetto all'ultimo controllo in MAD (grafico 21).

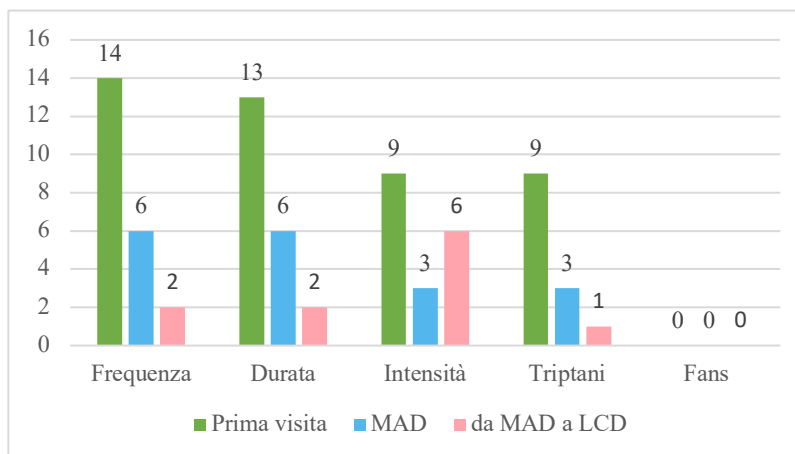




*Grafico 21. Confronto dei dati antropometrici tra le 3 pazienti alla prima visita, all'ultimo controllo in MAD e al primo controllo in LCD*

#### **8.4.2. Caratteristiche della cefalea**

Sono state valutate le caratteristiche della cefalea per valutare, se a seguito del passaggio alla LCD, vi fosse un mantenimento degli effetti MAD nella sintomatologia della cefalea. Sono state valutate le caratteristiche nella cefalea dopo tre mesi di LCD e confrontate con quelle rilevate alla prima visita e all'ultimo controllo di MAD: i valori medi della frequenza e della durata risultavano essere inferiori rispetto ai valori rilevati durante la prima visita e ai valori rilevati durante l'ultimo controllo in MAD. Il valore medio dell'intensità non subì ulteriori miglioramenti a seguito del passaggio in LCD. L'utilizzo della terapia farmacologica al bisogno è stato ridotto ulteriormente



*Grafico 22. Confronto delle caratteristiche della cefalea tra le 3 pazienti alla prima visita, all'ultimo controllo in MAD e al primo controllo in LCD*

### 8.4.3. Analisi degli apporti alimentari

Sono state rilevate le anamnesi alimentari delle tre pazienti dopo essere passate alla LCD e confrontate con le anamnesi alimenti prima di iniziare la terapia dietetica e durante il periodo di MAD.

La media dell'apporto calorico assunto giornalmente dalle pazienti è pari a  $1159 \pm 353$  kcal, inferiore sia all'apporto calorico medio calcolato dalla anamnesi della prima visita, pari a  $1693 \pm 424$  kcal/die, sia a quello calcolato durante la MAD, pari a  $1286 \pm 88$  kcal/die (grafico 23).

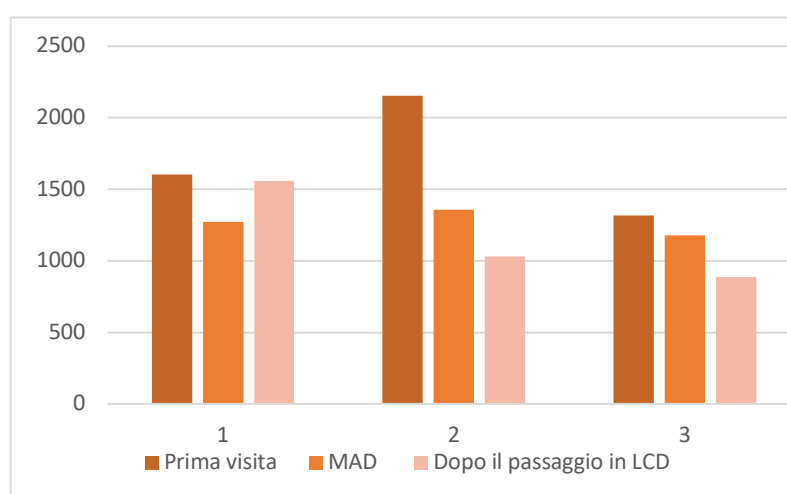


Grafico 23. Confronto delle kcal assunte dalla tre pazienti alla prima visita, durante la MAD e dopo il passaggio alla LCD

Dalle anamnesi alimentari, è stata ricavata la composizione bromatologica delle giornate alimentari dopo il passaggio alla LCD e confrontata con quella degli altri modelli alimentari (grafico 24): l'apporto proteico medio durante la LCD è pari al  $22,2 \pm 3,8\%$  delle calorie totali, l'apporto lipidico medio è pari al  $48,4 \pm 4,8\%$ , mentre l'apporto glucidico medio rappresenta il  $29,4 \pm 7,4\%$  delle calorie giornaliere (di cui l' $11,2 \pm 3\%$  sono zuccheri semplici). Nonostante la riduzione delle proteine (NS) e dei lipidi ( $p=0,04$ ) e l'aumento dell'apporto di carboidrati ( $p=0,03$ ) rispetto alla dieta MAD, tutti e tre i modelli alimentari si configurano come iperproteici, iperlipidici e ipoglicidici rispetto ai valori di riferimento descritti dai LARN. L'apporto di zuccheri semplici rispetta i valori raccomandati ( $<15\%$  delle calorie totali), mentre l'apporto di fibra risulta essere inferiore in tutti e tre i casi.

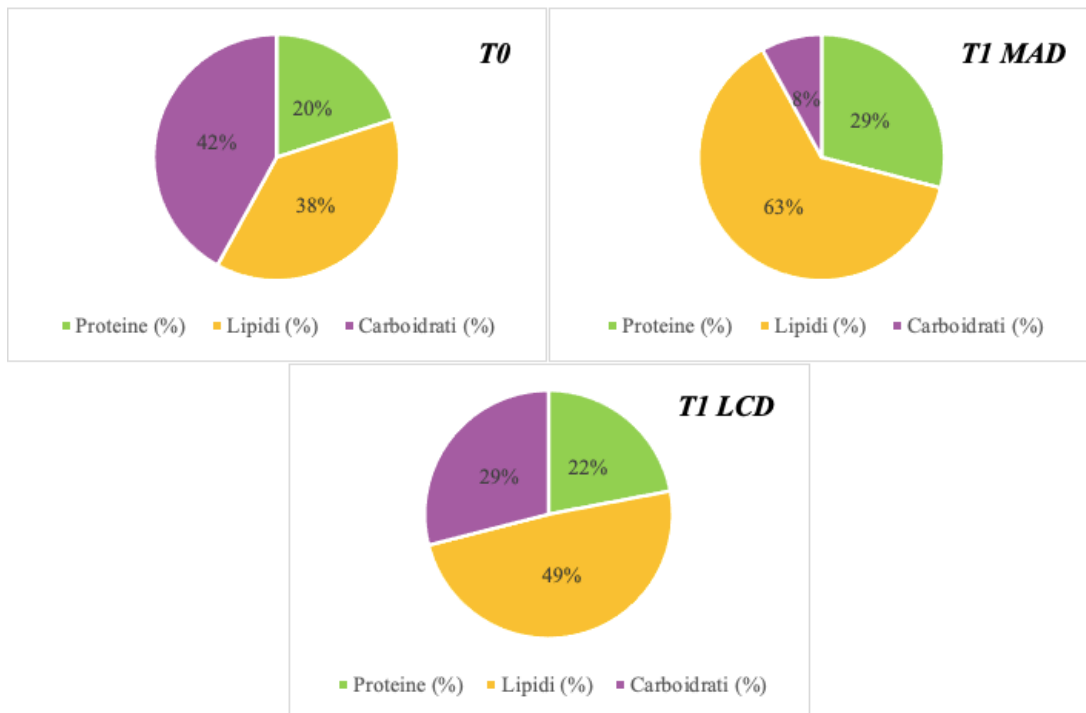


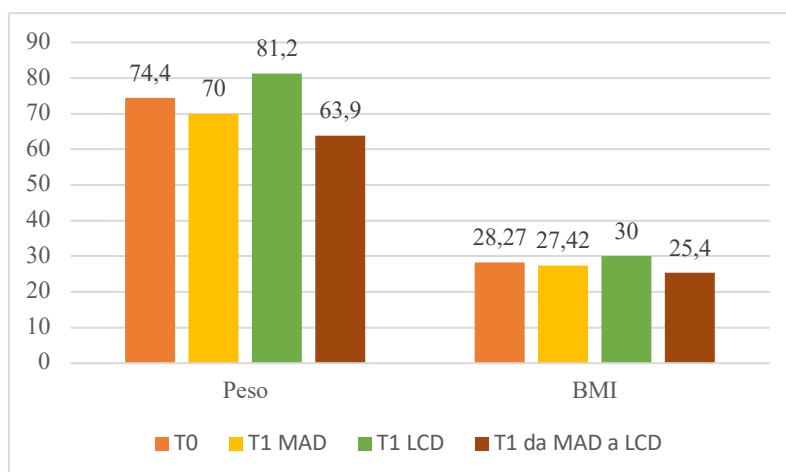
Grafico 24. Confronto della composizione bromatologica delle giornate alimentari delle tre pazienti prima dell'inizio della dieta, durante la MAD e dopo il passaggio alla LCD

## 8.5. Confronto dei trattamenti dietetici

Nonostante la diversa numerosità dei campioni, è stato valutato l'impatto dei trattamenti dietetici nei parametri metabolici e nella sintomatologia della cefalea. Sono stati riportati valori rilevati antropometrici al primo controllo (T1) dopo l'inizio di ciascuna terapia dietetica:

| <i>Dati antropometrici</i>    | <b>T0<br/>N=18<br/>(MAD+LCD)</b> | <b>T1 MAD<br/>N=12</b> | <b>T1 LCD<br/>N=2</b> | <b>T1 da MAD a<br/>LCD<br/>N=3</b> |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| <b>Peso (kg)</b>              | 74,4±15,5                        | 70±16,7                | 81,2±7,0              | 63,9±16,2                          |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 28,27±5,79                       | 27,42±6                | 30±5,2                | 25,4±4                             |

Tabella 14. Dati antropometrici rilevati durante T0 e dopo un mese dall'inizio di ciascun trattamento



*Grafico 25. Confronto dei dati antropometrici di tutti i pazienti alla prima visita e al primo controllo di ciascuna terapia nutrizionale*

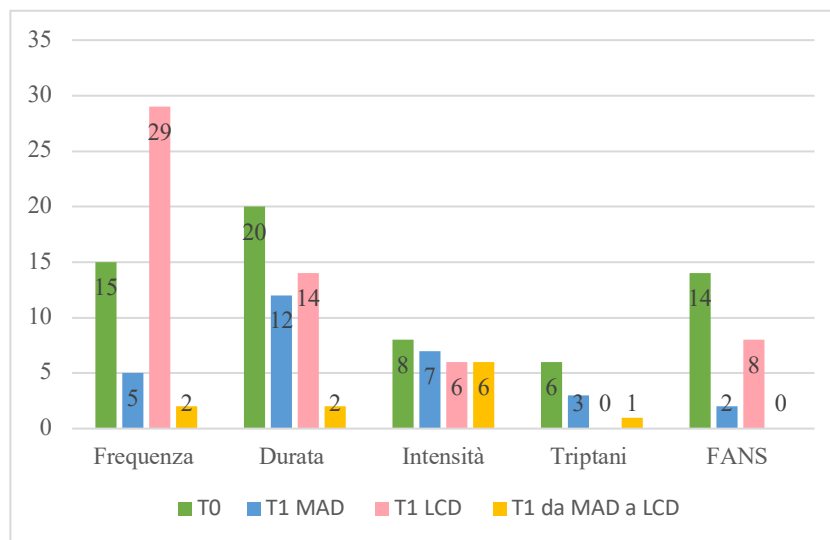
Inoltre, è stata valutata l'efficacia dei trattamenti dietetici nella sintomatologia della cefalea. I valori rilevati sono riportati nella tabella sottostante.

| <b>Caratteristiche della cefalea</b> | <b>T0<br/>N=18<br/>(MAD+LCD)</b> | <b>T1 MAD<br/>N=12</b> | <b>T1 LCD<br/>N=2</b> | <b>T1 da MAD a<br/>LCD<br/>N=3</b> |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| <b>Attacchi/mese</b>                 | 15±11                            | 5±5                    | 29±2                  | 2±2                                |
| <b>Durata (ore)</b>                  | 20±17                            | 12±14                  | 14±14                 | 2±1                                |
| <b>Intensità</b>                     | 8±1                              | 7±3                    | 6±1                   | 6±2                                |
| <b>Triptani/mese</b>                 | 6±9                              | 3±5                    | 0                     | 1±1                                |
| <b>FANS/mese</b>                     | 14±22                            | 2±3                    | 8±6                   | 0                                  |

*Tabella 15. Caratteristiche della cefalea rilevate durante T0 e dopo un mese dall'inizio di ciascun trattamento*

Al primo controllo dopo un mese di MAD si è manifestato il miglioramento più rilevante. I benefici della MAD permangono nelle due pazienti che sono passate alla LCD, manifestando un'ulteriore riduzione media della frequenza, della durata,

dell'intensità degli attacchi e della terapia farmacologica al bisogno. Le due pazienti che fin da subito hanno iniziato con la LCD, non manifestano un miglioramento nella cefalea rispetto alla media di tutti i pazienti prima dell'inizio della dieta e dei pazienti che hanno iniziato la MAD (grafico 26).



*Grafico 26. Confronto delle caratteristiche della cefalea tra tutti i pazienti alla prima visita e i pazienti dopo il primo controllo di ciascuna terapia nutrizionale*



## CAPITOLO 9: DISCUSSIONE

Nonostante la cefalea sia uno dei disturbi neurologici più diffuso a livello globale, finora sono stati condotti un limitato numero di pubblicazioni e di studi clinici randomizzati riguardo l'efficacia della dieta chetogenica nel miglioramento della sintomatologia di tale disturbo neurologico. È auspicabile uno sviluppo maggiore della ricerca scientifica sugli effetti del trattamento dietetico in forme di cefalea farmaco-resistente con lo scopo di garantire la formulazione di raccomandazioni basate su rigorosi e significativi studi clinici (1).

In questo studio, è stato analizzato un campione di 19 soggetti adulti di etnia caucasica, rappresentato dal 95% da donne e dal 5% da uomini. Tutti i pazienti presentavano una forma di emicrania farmaco-resistente, tra questi 15 pazienti presentavano una forma di emicrania senza aura, 3 pazienti una forma di emicrania con aura e 1 paziente, in aggiunta all'emicrania, una forma di cefalea di tipo tensivo. La maggioranza femminile rispecchia quanto descritto dalla letteratura, che riporta una maggiore prevalenza dell'emicrania nelle donne rispetto agli uomini con un rapporto di 3:1 (3).

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi a seconda del trattamento dietetico a cui sono stati sottoposti ed è stato valutato l'impatto della dieta sulla patologia, sui parametri metabolici e, nel caso della MAD, anche sui parametri ematochimici.

Tramite le anamnesi alimentari raccolte, è stato possibile valutare le abitudini alimentari dei pazienti prima della dietoterapia e le caratteristiche dell'alimentazione a seguito dell'inizio dei trattamenti. Dalle indagini alimentari si è riscontrata una riduzione degli introiti calorici a seguito dell'inizio delle diete prescritte. In particolare, le pazienti che seguivano fin da subito e che sono passate alla LCD assumevano un apporto calorico inferiore rispetto alle pazienti che seguivano la MAD. Tuttavia, gli apporti nutrizionali sono stati rilevati attraverso l'anamnesi alimentare, dunque, le pazienti potrebbero non aver riportato fedelmente ciò che realmente assumevano. Dall'anamnesi raccolta durante la prima visita si è osservata un'inadeguatezza degli apporti dei macronutrienti rispetto ai valori indicati dai LARN (48): la maggior parte delle pazienti assumeva una dieta iperproteica, iperlipidica, ipoglicidica e a basso

contenuto di fibre. Dopo l'inizio della MAD, si è verificato un ulteriore significativo aumento dell'apporto di proteine ( $26\pm 3,1\%$  in media), di lipidi ( $64,6\pm 3\%$  in media), una riduzione significativa dell'apporto medio di carboidrati ( $9\pm 1,6\%$  in media, di cui  $1'8,3\pm 1,4\%$  erano zuccheri semplici) e dell'apporto medio di fibre (pari a  $15\pm 6,5$  grammi). Inoltre, è stato calcolato il rapporto chetogenico: prima della dieta era pari a  $0,4\pm 0,1$  e dopo la MAD pari a  $1,4\pm 0,1$ .

Tale composizione bromatologica calcolata dalle anamnesi alimentari dei pazienti, rispecchia le caratteristiche della MAD descritte dalla letteratura (34).

Durante la LCD l'apporto proteico ( $26,5\pm 1,3\%$  in media) e l'apporto lipidico ( $48\pm 9,2\%$  in media) sono aumentati, mentre l'apporto di carboidrati si è ridotto ( $25,3\pm 8\%$  in media, di cui gli zuccheri semplici rappresentano il  $11,2\pm 4,5\%$ ). Anche l'apporto medio di fibra si è ridotto a  $15,2\pm 2,8$  grammi al giorno.

Dopo il passaggio alla LCD si è osservata una riduzione dell'apporto proteico ( $22,2\pm 3,8\%$  in media) e dell'apporto lipidico ( $48,4\pm 4,8\%$  in media), mentre si è verificato un aumento dell'apporto medio dei carboidrati ( $29,4\pm 7,4\%$  in media) e dell'apporto medio di fibra ( $14,3\pm 4,2$  grammi) rispetto agli apporti assunti durante la MAD.

Entrambi i modelli alimentari proposti si configurano come iperproteici, iperlipidici e ipoglucidici rispetto ai valori di riferimento presenti nei LARN (48).

Dei 16 individui che hanno iniziato il protocollo chetogenico, 9 pazienti hanno deciso di abbandonare la dieta. La maggior parte dei drops out si è verificata dopo dieci giorni e dopo un mese dall'inizio della terapia; solo una paziente ha abbandonato la dieta dopo sei mesi di MAD. La causa principale del drop out è stata la ridotta compliance ad un regime restrittivo come la MAD (67% dei casi). Solo tre pazienti hanno abbandonato la dieta a causa dello scarso beneficio sulla sintomatologia della cefalea dopo rispettivamente un mese (2 pazienti) e sei mesi dall'inizio della MAD.

Alla prima visita il campione di 16 pazienti presentava un peso medio pari a  $73\pm 15,9$  kg con un valore medio di BMI pari a  $27,9\pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>, indice di sovrappeso. Lo stato nutrizionale di obesità e sovrappeso, come riportato in letteratura, denota l'aumento del rischio di sviluppo della cefalea (17). La frequenza media degli attacchi



era pari a  $13 \pm 11$  episodi al mese, con una durata di  $21 \pm 18$  ore per ciascun attacco e un'intensità pari a  $9 \pm 1$ . Tutti i pazienti facevano uso di farmaci.

Sono state valutate le caratteristiche della cefalea (frequenza, durata ed intensità) e l'utilizzo della terapia farmacologica assunta al bisogno (spesso oltre le indicazioni mediche, con abuso di farmaci sintomatici) dopo la somministrazione della dieta chetogenica.

Dopo la MAD, si è osservato un miglioramento di tutti i parametri analizzati. Come riscontrato in altri studi (1,17,56,57), si è verificata una riduzione della frequenza, della durata e dell'intensità degli attacchi con una riduzione dell'utilizzo della terapia farmacologica. Due pazienti dopo un mese di dieta non hanno manifestato miglioramenti e solo una paziente dopo sei mesi di MAD, nonostante un iniziale miglioramento, ha manifestato un aumento del numero degli attacchi con un conseguente aumento dell'utilizzo dei triptani.

Sono stati analizzati i dati antropometrici delle pazienti che hanno seguito la MAD. Dopo un mese, si è verificata una riduzione significativa del valore medio del peso corporeo. Dopo sei mesi, il peso medio si è ridotto ulteriormente, sebbene non significativamente, rispetto a quello calcolato durante la prima visita, nonostante in due pazienti si sia verificato un aumento ponderale rispetto al controllo precedente. Dopo un anno di MAD, il peso delle due pazienti è aumentato rispetto ai controlli precedenti e la media del peso non ha subito rilevanti variazioni rispetto alla prima visita. Nonostante l'aumento del peso, non si sono verificati peggioramenti nella sintomatologia della cefalea. Nello studio di Lorenzo et al (56), si sostiene l'efficacia della dieta chetogenica, dopo sei mesi dall'inizio del trattamento, in termini di riduzione della frequenza, della durata e dell'intensità degli attacchi di cefalea indipendentemente dalla riduzione del peso corporeo.

In letteratura sono presenti studi che dimostrano l'efficacia della dieta chetogenica come trattamento nell'obesità e nel miglioramento del profilo lipidico e glicemico degli individui (32,42). A differenza di ciò che sostengono i diversi studi, in questo progetto non si è verificato un miglioramento significativo degli esami ematochimici: è emersa una riduzione del profilo lipidico dopo il primo mese di MAD; mentre successivamente si è verificato un aumento dei valori medi di colesterolo totale, LDL e HDL rispetto ai

valori analizzati alla prima visita. Solo il valore medio dei trigliceridi si è ridotto, sebbene non significativamente. L'aumento dei valori di colesterolo potrebbe essere causato dall'elevata assunzione dei lipidi (65% dell'energia totale) assunti con la dieta. Inoltre, è da ricordare, che la MAD non fa distinzione sulla scelta dei grassi; dunque, ogni tipo di fonte lipidica è permessa. Il valore medio di glicemia non ha subito un miglioramento nel lungo termine mentre si è verificata una riduzione del valore medio di insulina. Nei primi mesi di MAD si è verificata una riduzione del valore medio di acido urico, il quale, invece, è aumentato nelle due pazienti dopo un anno di dieta probabilmente a causa dell'elevato apporto proteico.

I valori della pressione arteriosa hanno subito un miglioramento nella maggior parte degli individui, tranne nella paziente in cui si è manifestato un peggioramento della sintomatologia della cefalea dopo sei mesi di MAD. Le evidenze scientifiche dimostrano come la dieta chetogenica sia efficace nella riduzione della pressione arteriosa (32). Inoltre, alcuni studi riferiscono una correlazione tra l'ipertensione arteriosa e l'aumento del numero degli attacchi (17,58).

Dopo sei mesi e dopo un anno di dieta è stata riproposta la compilazione del questionario MIDAS. Il valore medio del grado di disabilità calcolato successivamente alla dieta è inferiore rispetto al valore iniziale.

Nella letteratura non vi sono evidenze scientifiche che sostengono l'efficacia della Low Carb nella cefalea. Inoltre, da uno studio è emerso che i pazienti sottoposti a LCD non hanno manifestato miglioramenti in nessuno dei parametri analizzati (59). Nonostante questo, è stato valutato l'impatto di questa dieta in due pazienti, una delle quali presentava una condizione di insufficienza renale cronica (controindicazione alla MAD), mentre l'altra aveva manifestato prurigo (effetto collaterale molto raro) dopo dieci giorni da un primo tentativo di iniziare la MAD.

Dopo tre mesi di LCD si è verificato un calo ponderale, sebbene non significativo, in entrambe le pazienti con una lieve riduzione del BMI. La frequenza media, la durata media e l'intensità media degli attacchi non hanno subito rilevanti variazioni rispetto alla prima visita. Nonostante questo, entrambe le pazienti hanno ridotto l'utilizzo del numero medio di FANS al mese. Inoltre, una delle due pazienti, sebbene non ci sia stato

un miglioramento quantitativo dei sintomi, ha dichiarato un miglioramento soggettivo della sintomatologia e delle performance cognitive.

Il terzo gruppo analizzato è costituito dalle tre pazienti che, rispettivamente dopo tre, sei e dodici mesi di MAD, sono passate alla LCD a causa della difficoltà di continuare la dieta chetogenica per lungo tempo.

Dopo tre mesi dal passaggio in LCD, il peso medio delle tre pazienti non ha subito rilevanti variazioni rispetto a quello calcolato durante l'ultimo controllo in MAD. Inoltre, sono state valutate le caratteristiche della cefalea: la sintomatologia degli attacchi e l'uso della terapia farmacologica al bisogno si sono ulteriormente ridotti a seguito del passaggio alla LCD. Al momento in letteratura non sono presenti evidenze scientifiche che indagano l'efficacia del passaggio dalla dieta chetogenica alla dieta Low Carb nel miglioramento della cefalea, per questo sarebbe necessario attuare ulteriori studi, con numerosità più elevata, per confermarne o meno l'efficacia.

Sono stati confrontati i diversi trattamenti dietetici per valutarne l'impatto sulla patologia in questione. Nonostante la diversa e ridotta numerosità dei campioni, sono stati valutati i valori medi della frequenza, della durata, dell'intensità e della terapia farmacologica al primo controllo dall'inizio di ogni trattamento. Il miglioramento più rilevante si è osservato durante il primo controllo di MAD. I risultati positivi si sono mantenuti a seguito del passaggio dalla MAD alla LCD, con un'ulteriore riduzione dei sintomi della cefalea e della terapia farmacologica. La somministrazione iniziale della LCD non ha portato ad un miglioramento della patologia nelle due pazienti che l'hanno iniziata, sebbene vi sia stata una riduzione dell'utilizzo dei farmaci. Tali risultati potrebbero suggerire l'efficacia dei corpi chetonici nella riduzione dell'infiammazione, dell'eccitabilità cerebrale e dello stress ossidativo, e nel miglioramento del metabolismo energetico cerebrale e mitocondriale (56). Nel suo studio, Lovati et al, sostenne che l'effetto della dieta chetogenica nel trattamento della cefalea non è dovuto alla riduzione del peso corporeo o alla riduzione dei carboidrati, ma proprio alla produzione dei corpi chetonici (59). A sostegno di tale tesi, la somministrazione della Low Carb dall'inizio del trattamento non sembra essere efficace, mentre gli effetti benefici a livello cerebrale determinati dai corpi chetonici, sembrano permanere a seguito del passaggio alla LCD, ma a causa della bassa numerosità del campione sono necessari ulteriori studi clinici.

Uno dei limiti di questo studio è stata la ridotta numerosità del campione, che non ha permesso un'analisi di significatività statistica completa e quindi di estendere tutti i risultati ottenuti alla popolazione generale affetta da tale disturbo neurologico. Inoltre, il campione è rappresentato da sole donne e tutte con emicrania, ulteriore lacuna che non permette di estendere i risultati. Un altro limite può essere ricondotto alla elevata variabilità delle caratteristiche dei pazienti, che ha portato alla suddivisione del campione iniziale in diversi sottogruppi.

Un ulteriore limite è da attribuire alla rilevazione delle anamnesi alimentari e al calcolo degli apporti nutrizionali. Le pazienti potrebbero riportare non fedelmente e in modo preciso le abitudini alimentari e il calcolo degli apporti potrebbe non rispecchiare quello realmente assunto. Potrebbe essere utile la somministrazione di un diario alimentare di tre giorni per valutare più accuratamente e realmente le abitudini alimentari delle pazienti.

Un ulteriore limite di questo progetto è la mancanza di dati continui e precisi che hanno causato una difficoltà della loro interpretazione. Sarebbe auspicabile un monitoraggio più preciso che permetta di facilitare la raccolta e l'analisi dei dati.

Inoltre, tale studio potrebbe essere rafforzato dalla presenza di un gruppo di controllo, più numeroso, di pazienti con cefalea farmaco-resistente non sottoposti ad una dieta chetogenica ma ad un modello dietetico ipocalorico (o altri patterns dietetici) e valutarne gli effetti.

Un punto di forza di questo progetto risiede nel fatto che esso si propone di indagare tematiche innovative riguardanti il trattamento non farmacologico della cefalea farmaco-resistente. Inoltre, un altro punto di forza è proprio l'utilizzo della dieta MAD, la quale, a differenza di altri tipi di dieta chetogenica, permette una maggiore libertà nella gestione e nella scelta degli alimenti senza la necessità di pesare gli alimenti. La MAD permette anche l'utilizzo di alimenti naturali senza la necessità di ricorrere a prodotti chetogenici industriali. Inoltre, in questo studio è previsto anche l'utilizzo dell'olio MCT, il quale favorisce rapidamente la produzione dei corpi chetonici.

È auspicabile uno sviluppo sempre più rilevante della ricerca a riguardo, su campioni di dimensione maggiore, anche a fronte del deficit di compliance che un trattamento di questo genere presenta.

## CAPITOLO 10: CONCLUSIONI

Questo studio è stato condotto su un campione di soggetti adulti affetti da cefalea farmacoresistente. Tale disturbo neurologico è molto diffuso a livello globale e circa la metà della popolazione mondiale ne è affetta. Poiché l'utilizzo di farmaci talvolta risulta inefficace nel miglioramento dei sintomi e spesso ve ne è un abuso, vi è un crescente interesse per gli approcci non farmacologici, tra cui l'alimentazione e, in particolare, la dieta chetogenica (1).

Nonostante l'elevata prevalenza di tale patologia, è presente un limitato numero di studi clinici riguardo l'efficacia di protocolli a basso contenuto di carboidrati nel miglioramento dei sintomi della cefalea. Questo studio si inserisce tra i "primi" riguardanti il suddetto tema, il che giustifica la numerosità esigua del campione, causata, inoltre, da un deficit di compliance che tale trattamento dietetico comporta. La ridotta numerosità del campione non ha permesso l'attuazione di un'analisi statistica completa di tutti i risultati.

Il campione analizzato era costituito da 19 soggetti adulti, di cui 18 donne e un solo uomo. Di questi, 16 pazienti hanno deciso di aderire alla dieta chetogenica, a 2 pazienti è stato proposto un pattern dietetico a basso contenuto di carboidrati a causa della presenza di controindicazioni, mentre a 3 pazienti, a causa della difficoltà di aderire alla dieta chetogenica per molto tempo, è stato proposto di passare alla dieta Low Carb.

Dai risultati ottenuti, emerge l'efficacia della dieta chetogenica in termini di riduzione della frequenza, durata, intensità degli attacchi e dell'utilizzo di farmaci al bisogno, indipendentemente dal calo ponderale e da modifiche metaboliche (profilo lipidico e glicemico), che hanno subito un miglioramento nei primi mesi di dieta, ma non nel lungo termine.

Le pazienti che hanno fin da subito eseguito la dieta Low Carb non hanno manifestato benefici nella sintomatologia della cefalea (frequenza, durata e intensità), sebbene l'uso della terapia farmacologica al bisogno sia stato ridotto in entrambe le pazienti. Nonostante la somministrazione iniziale di quest'ultima non sembri essere efficace, i benefici apportati dalla dieta chetogenica sulla cefalea sembrano invece

permanere nel passaggio alla Low Carb, con un'ulteriore riduzione dei sintomi e della terapia farmacologica.

Tali risultati suggeriscono che il miglioramento delle manifestazioni cerebrali tipiche dei pazienti con cefalea sia da attribuire alla presenza dei corpi chetonici, i quali migliorano il metabolismo energetico cerebrale, la funzione mitocondriale e riducono l'infiammazione cerebrale, lo stress ossidativo e l'eccitabilità cerebrale (56), e non alla sola riduzione della quantità di carboidrati assunti con la dieta ed al calo ponderale. Gli effetti dei corpi chetonici sembrano permanere anche a seguito della sospensione della dieta chetogenica.

Sarebbe utile continuare il monitoraggio di tale campione per valutare se gli effetti dei trattamenti dietetici si mantengono o cambiano nel tempo e per valutare eventuali cambiamenti dei parametri metabolici analizzati.

Sono necessari ulteriori studi con campioni di numerosità più elevata e con la presenza di un gruppo di controllo per confermare o meno i risultati ottenuti a seguito della somministrazione dei diversi patterns dietetici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Di Lorenzo C, Ballerini G, Barbanti P, Bernardini A, D'Arrigo G, Egeo G, et al. Applications of Ketogenic Diets in Patients with Headache: Clinical Recommendations. *Nutrients*. 5 luglio 2021;13(7):2307.
2. Gallai B, Mazzotta S, Mazzotta G. CLASSIFICAZIONE DELLE CEFALEE IN ETÀ EVOLUTIVA. *Neuropsichiatr Dellà Evol*. 2012;32:7.
3. Bussone G. Le cefalee: manuale teorico-pratico [Internet]. Milano: Springer; 2008 [citato 4 agosto 2022]. Disponibile su: <http://site.ebrary.com/id/10222873>
4. Sances G. Cefalea Cronica Malattia Invalidante: ruolo dei Centri Cefalee. *Confin Cephalgica Neurol*. 2021;31(1):2.
5. Bellini B, Cescut A, Guidetti V. CEFALEA E COMORBIDITÀ. *Neuropsichiatr Dellà Evol*. 2012;32:229–36.
6. Manzoni GC. Classificazione delle cefalee primarie e criteri diagnostici IHS 1988: revisione critica. *Ital J Neurol Sci*. dicembre 1995;16(9):9–14.
7. G.L.J. Onderwater, R.M. Van Dongen, R. Zielman, G.M Terwindt, M.D. Ferrari. Primary headaches. *Handb Clin Neurol*. 146:267–84.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. gennaio 2018;38(1):1–211.
9. Barbanti P. Le cefalee. *Riv Soc Ital Med Gen*. 2019;26:24–7.
10. Ahmed F. Headache disorders: differentiating and managing the common subtypes. *Br J Pain*. agosto 2012;6(3):124–32.
11. Iurato L. Headaches: new classification, clinical and diagnostic criteria in General Medicine. *Clin Manag Issues*. 15 settembre 2014;8(3):67–74.

12. Barbanti P, Malorni W, Orthmann N, Rognoni, Carla, Tarricone, Rosanna, Torbica, Aleksandra. Eemicrania: una malattia di genere [Internet]. Roma: Ti Printing S.r.l.; 2018. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Eemicrania-una-patologia-di-genere.pdf/d5c39e7f-bf71-1d3a-91ef-6d71efc87a6e?t=1576061517293>
13. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primer.* dicembre 2021;7(1):24.
14. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primer.* 7 giugno 2018;4:1–17.
15. Cillis ID, Cuzzoni MG, Antonaci F. Cefalea a grappolo: dalla clinica al trattamento. 2010;5.
16. Mariani R, Capuano A, Torriero R, Tarantino S, Vigevano F, Valeriani M. Cefalee primarie: aspetti patogenetici. *Neuropischiatria À Evol.* 2012;23–8.
17. Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M, On behalf of the School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Association of diet and headache. *J Headache Pain.* dicembre 2019;20(1):106.
18. Martin VT, Vij B. Diet and Headache: Part 1. *Headache J Head Face Pain.* ottobre 2016;56(9):1543–52.
19. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* dicembre 2018;22(12):81.
20. Haslam RL, Bezzina A, Herbert J, Spratt N, Rollo ME, Collins CE. Can Ketogenic Diet Therapy Improve Migraine Frequency, Severity and Duration? *Healthcare.* 26 agosto 2021;9(9):1105.
21. Altamura C, Botti G, Paolucci M, Brunelli N, Cecchi G, Khazrai M, et al. Promoting healthy eating can help preventing migraine: a real-life preliminary study. *Neurol Sci.* giugno 2018;39(S1):155–6.



22. Ferrara LA, Pacioni D, Di Fronzo V, Russo BF, Speranza E, Carlino V, et al. Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* aprile 2015;25(4):370–5.
23. Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, MacIntosh B, Horowitz M, Keyes GS, et al. Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: randomized controlled trial. *BMJ.* 30 giugno 2021;n1448.
24. Martin VT, Vij B. Diet and Headache: Part 2. *Headache J Head Face Pain.* ottobre 2016;56(9):1553–62.
25. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* novembre 2008;49:3–5.
26. Sampaio LP de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* ottobre 2016;74(10):842–8.
27. Wheless JW. History and Origin of the Ketogenic Diet. In: Stafstrom CE, Rho JM, curatori. *Epilepsy and the Ketogenic Diet* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2004 [citato 11 luglio 2022]. p. 31–50. Disponibile su: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-808-3\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-808-3_2)
28. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res.* novembre 2014;55(11):2211–28.
29. Kossoff EH, Dorward JL. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia.* novembre 2008;49:37–41.
30. Stafstrom CE, Rho JM. The Ketogenic Diet as a Treatment Paradigm for Diverse Neurological Disorders. *Front Pharmacol* [Internet]. 2012 [citato 12 luglio 2022];3. Disponibile su: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2012.00059/abstract>
31. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* novembre 1999;15(6):412–26.

32. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Curr Nutr Rep.* settembre 2018;7(3):97–106.
33. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPAR $\alpha$ . *Int J Mol Sci.* 13 dicembre 2016;17(12):2093.
34. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic Diet. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* marzo 2013;40(2):158–67.
35. Hartman AL, Vining EPG. Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia* [Internet]. gennaio 2007 [citato 22 novembre 2022];48(1). Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.00914.x>
36. Kim SH, Kang HC, Lee EJ, Lee JS, Kim HD. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain Dev.* settembre 2017;39(8):687–92.
37. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet—Can we be more liberal? *Epilepsy Res.* luglio 2012;100(3):278–85.
38. Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA. Low glycemic index treatment: Implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia.* novembre 2008;49:42–5.
39. Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, et al. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest.* novembre 2019;42(11):1365–86.
40. Currenti W, Galvano F. Very low-calorie ketogenic diet (VLCKD): indicazioni ed efficacia nel trattamento dell'obesità. *L'Endocrinologo.* dicembre 2020;21(6):458–63.
41. Brucci A, Tuccinardi D, Tozzi R, Balena A, Santucci S, Frontani R, et al. Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Safe and Effective Tool for Weight Loss in Patients with Obesity and Mild Kidney Failure. *Nutrients.* 27 gennaio 2020;12(2):333.

42. Spera G, Mariani S. Diete chetogeniche: ruolo nel trattamento di sovrappeso e obesità. *L'Endocrinologo*. dicembre 2017;18(6):285–90.
43. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. agosto 2013;67(8):789–96.
44. Srivastava S, Baxa U, Niu G, Chen X, L. Veech R. A ketogenic diet increases brown adipose tissue mitochondrial proteins and UCP1 levels in mice. *IUBMB Life*. gennaio 2013;65(1):58–66.
45. Gross EC, Klement RJ, Schoenen J, D'Agostino DP, Fischer D. Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention. *Nutrients*. 10 aprile 2019;11(4):811.
46. Verrotti A, Di Fonzo A, Penta L, Agostinelli S, Parisi P. Obesity and Headache/Migraine: The Importance of Weight Reduction through Lifestyle Modifications. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1–7.
47. Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low Carbohydrate Diet. *StatPearls-NCBI bookshelf*. 2022;
48. LARN. Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV revisione.
49. Linee guida per una sana alimentazione. Revisione 2018. Crea;
50. Barber TM, Hanson P, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Low-Carbohydrate Diet: Short-Term Metabolic Efficacy Versus Longer-Term Limitations. *Nutrients*. 3 aprile 2021;13(4):1187.
51. Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-Carbohydrate Diet Review: Shifting the Paradigm. *Nutr Clin Pract*. giugno 2011;26(3):300–8.

52. Donini LM, Poggiogalle E, del Balzo V, Lubrano C, Faliva M, Opizzi A, et al. How to Estimate Fat Mass in Overweight and Obese Subjects. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:1–9.
53. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* marzo 2020;16(3):177–89.
54. WF. Stewart, RB. Lipton, AJ. Dowson, J. Sawyer. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology.* 2001;56(Supplement 1.).
55. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton D. Eemicrnia cronica nella popolazione. Impatto, diagnosi e soddisfazione per il trattamento. *Neurology.* 2008;71:559–66.
56. Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Di Lenola D, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol.* gennaio 2015;22(1):170–7.
57. Valente M, Garbo R, Filippi F, Antonutti A, Ceccarini V, Tereshko Y, et al. Migraine Prevention through Ketogenic Diet: More than Body Mass Composition Changes. *J Clin Med.* 23 agosto 2022;11(17):4946.
58. Agostoni E, Aliprandi A. Migraine and hypertension. *Neurol Sci.* maggio 2008;29(S1):37–9.
59. Lovati C, d’Alessandro CM, Ventura SD, Muzio F, Pantoni L. Ketogenic diet in refractory migraine: possible efficacy and role of ketone bodies—a pilot experience. *Neurol Sci.* novembre 2022;43(11):6479–85.

## **RINGRAZIAMENTI**

Ringrazio tutti i docenti del Corso di Laurea, in particolare la Presidente del Corso, la Prof.ssa Valerie Tikhonoff, e la Coordinatrice delle attività didattiche, la Dott.ssa Romina Valentini. Ringrazio il mio relatore, il Dott. Francesco Francini, la mia correlatrice, la Dott.ssa Giorgia Gugelmo, e la Dott.ssa specializzanda in Scienze dell'Alimentazione Martina Lodi per avermi supportata durante la stesura della tesi, per la disponibilità e per aver chiarito ogni mio dubbio.

Ringrazio la mia famiglia, Luciano, Isabella e Nicolò, per avermi dato la possibilità di intraprendere questo percorso universitario e per avermi sostenuto in ogni difficoltà.

Ringrazio Tommaso, che più di tutti mi è stato accanto e ha creduto in me.

Ringrazio le amiche di una vita per esserci sempre state e per avermi insegnato tanto, e quelle incontrate durante i tre anni, per aver reso più leggero e indubbiamente speciale questo percorso universitario.