

Abordaje Multidisciplinar de los Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia (XVI)

Dra Sinziana Stanescu

CSUR Enfermedades Metabólicas
MetabERN



Dieta cetogénica en trastornos de neurodesarrollo



Dra Sinziana Stanescu

CSUR Enfermedades Metabólicas
MetabERN



European
Reference
Network

MetabERN European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

Conceptos generales. Dieta cetogénica

- + DC definición: rica en grasa y pobre en proteínas y carbohidratos
- + DC clásica (4:1/ 3:1)
- + Dieta Atkins modificada
- + Dieta de bajo índice glucémico
- + Dieta MCT

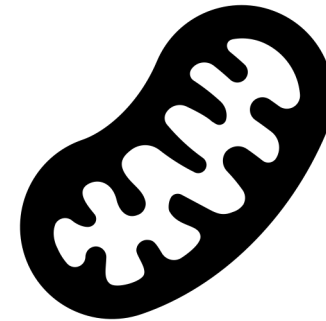
Conceptos generales. TEA

- + TEA: se caracteriza por déficits persistentes en la sociabilidad y la comunicación, así como patrones de conducta e intereses restringidos y repetitivos

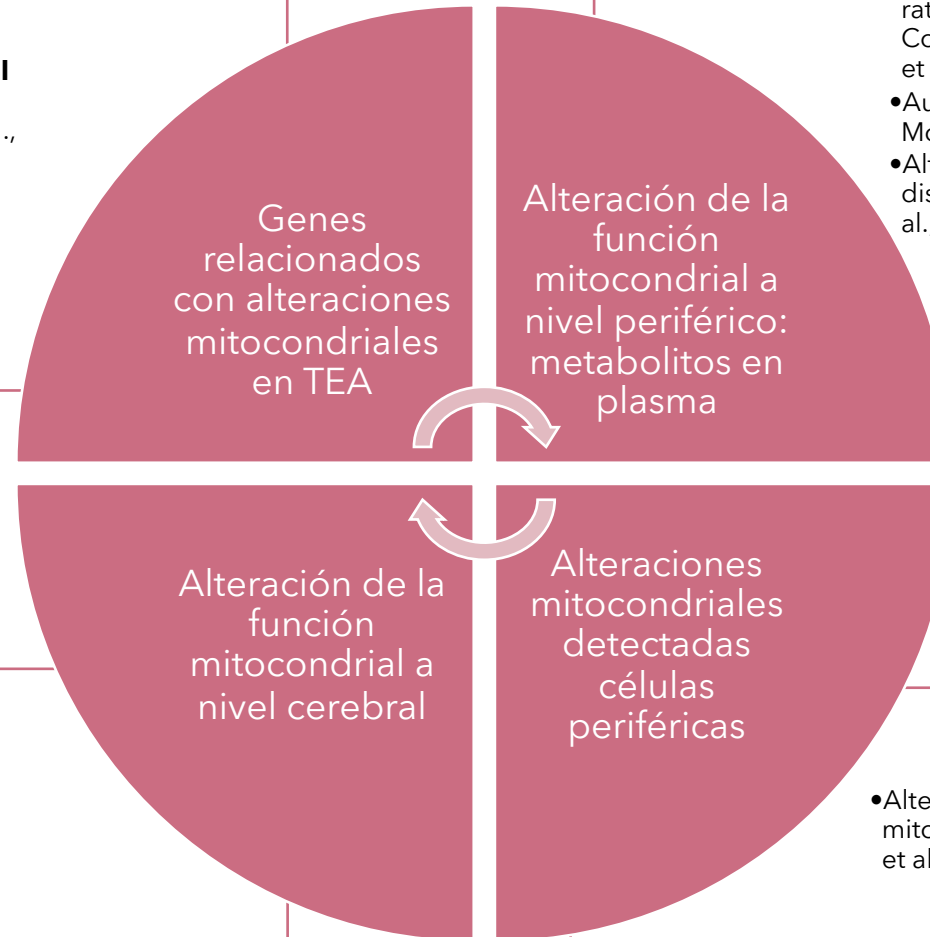
Comorbilidades: epilepsia, inmunológicas, gastrointestinales, psiquiátricas...

TEA: etiología compleja, terapias limitadas.

+ Disfunción mitocondrial ¿Nexo común?



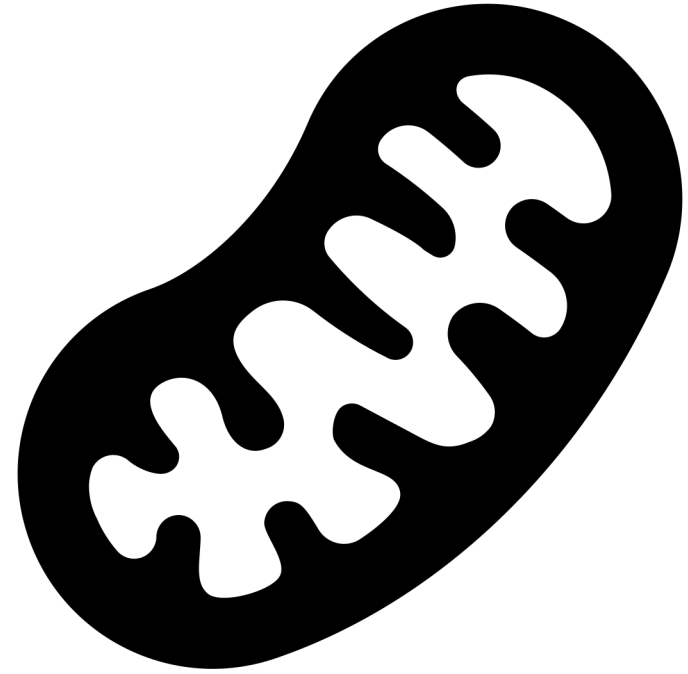
- **Mutaciones en el ADNmt** (A3243A>G) como causa de S de Asperger (Kent et al., 2006).
- **Polimorfismos en el gen SLC25A12** que codifica para el **transportador mitocondrial Asp/Glu** se ha asociado con conductas repetitivas (Silverman et al., 2008; Kim et al., 2011; Ramoz et al., 2004; Ramoz et al., 2004; Segurado et al., 2005; Turunen et al., 2008).
- Genes relacionados con la **síntesis de carnitina (TMLHE)** (Maestrini et al., 2010; Nava et al., 2012; Celestino-Soper et al., 2012).

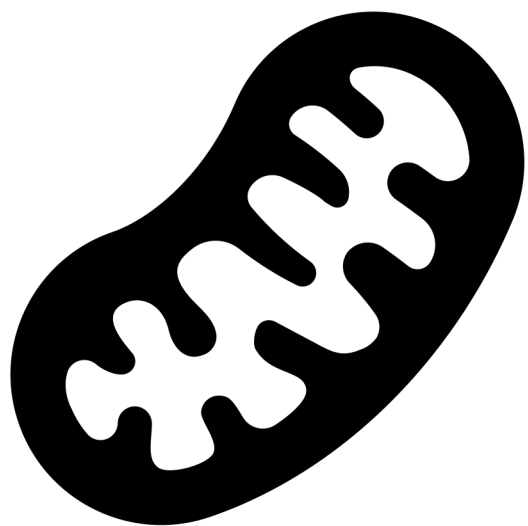


- Aumento de **lactato** en plasma y alteraciones ratio **lactato/piruvato** (Al-Mosalem et al., 2009; Correia et al., 2006; László et al., 1994; Moreno et al., 1992)
- Aumento de la **CK** (Poling et al., 2006; Al-Mosalem et al., 2009)
- Alteraciones del perfil de **acilcarnitinas** y disminución de la **carnitina** en plasma (Filipek et al., 2004; Frye et al., 2013; Oliveira et al., 2005)

- **Aumento de lactato cerebral** *in vivo* en la RM craneal (Goh et al., 2014)
- Alteraciones en el **transportador mitocondrial Asp/Glu** (Palmieri et al., 2010)
- **Alteraciones mitocondriales** en neuronas piramidales corticales en estudios *postmortem* (Tang et al., 2013)

- Alteraciones en el ADNmt y en la función mitocondrial en linfocitos (Chen et al., 2015; Wong et al., 2016; Rose et al., 2014)

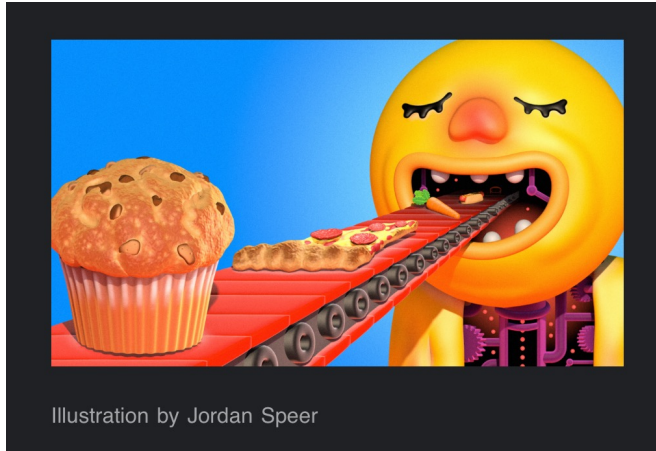




Mecanismo
fisiopatológico

Diana
terapéutica

Modelos neuroenergéticos



- + El cerebro es un órgano de alta demanda metabólica que utiliza el 20% de la glucosa total y el 20% del oxígeno total en el cuerpo humano (Magistretti y Allaman, 2015)
- + En los niños, el cerebro exige incluso más energía, para el crecimiento y la plasticidad, y es relativamente más grande, alcanzando hasta el 44% de la tasa metabólica del cuerpo (Magistretti y Allaman, 2015)



Modelos neuroenergéticos

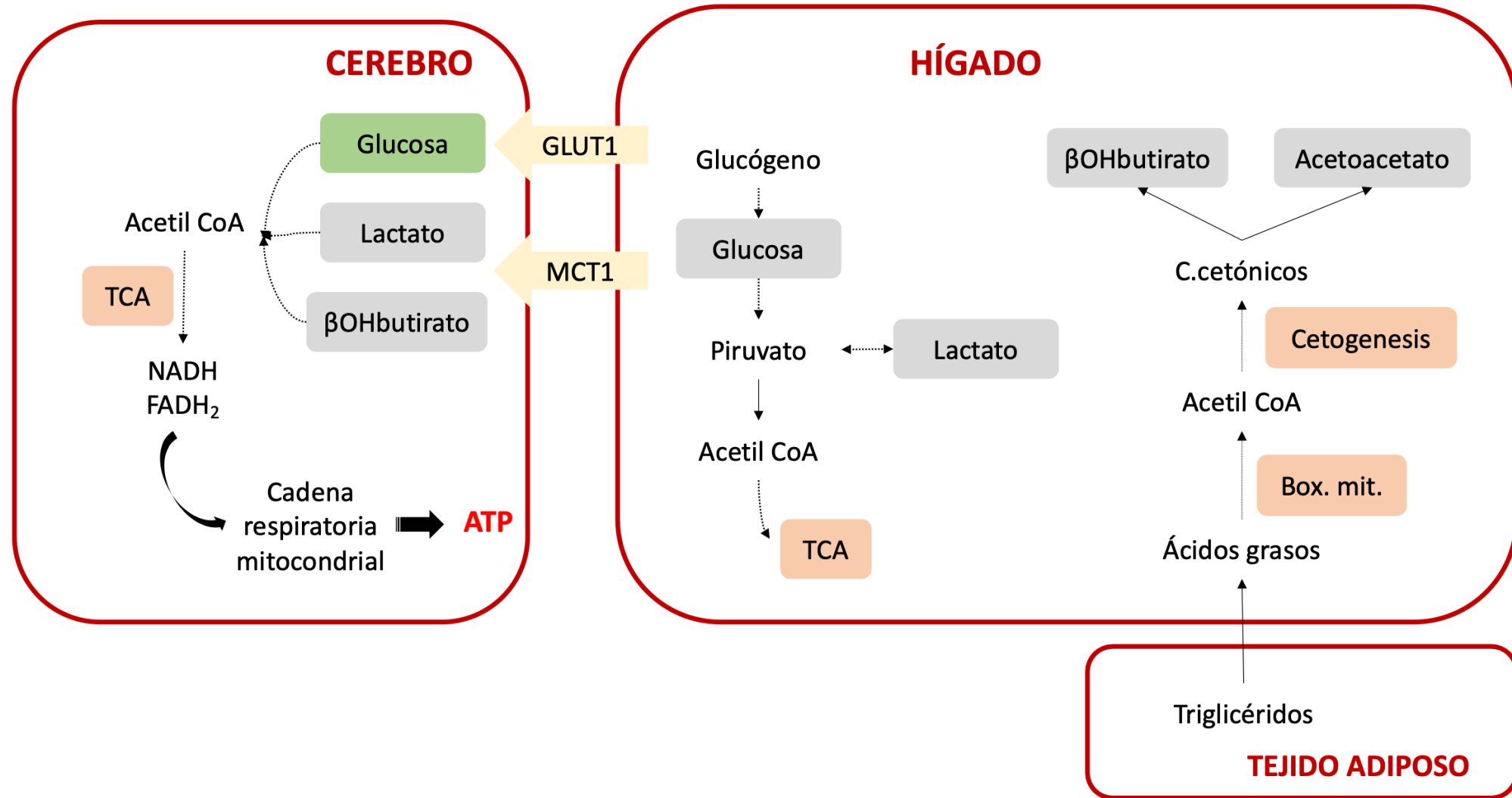
El cerebro se destaca por

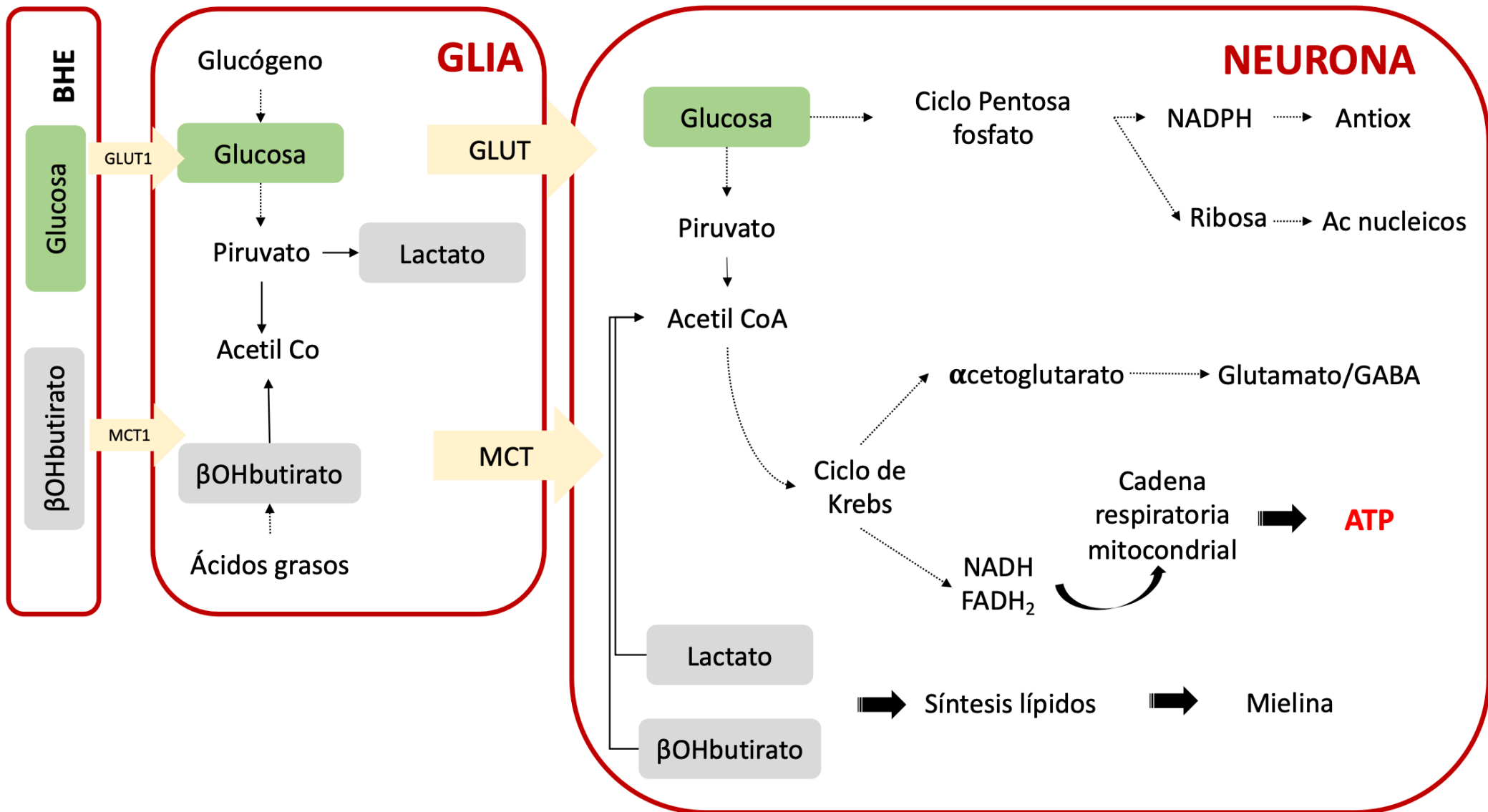
- + su inusual dependencia de glucosa,
- + aislamiento metabólico por la BHE
- + reciclaje local de metabolitos
- + marcada división del trabajo metabólico entre células



Modelos neuroenergéticos ¿nos importan?

- + La glucosa es el sustrato principal de los neuronas (Kety and Schmidt, 1948; Sokoloff, 1960)
- + Los cuerpos cetónicos pueden sustituir la glucosa como fuente principal de energía en situaciones especiales: dieta cetogénica, recién nacidos, diabetes (Magistretti, 1999)

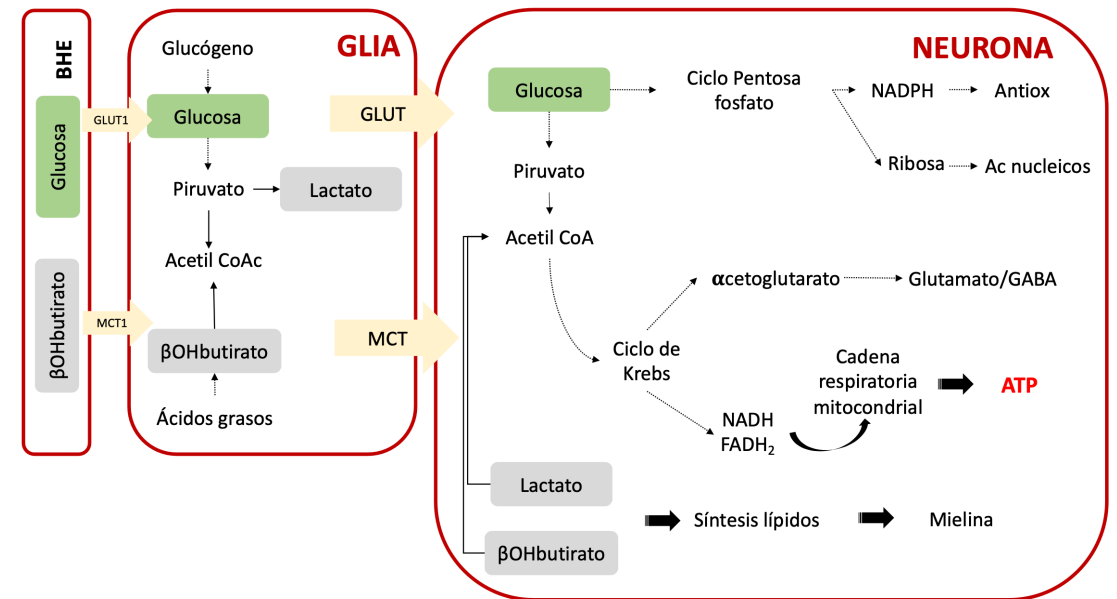
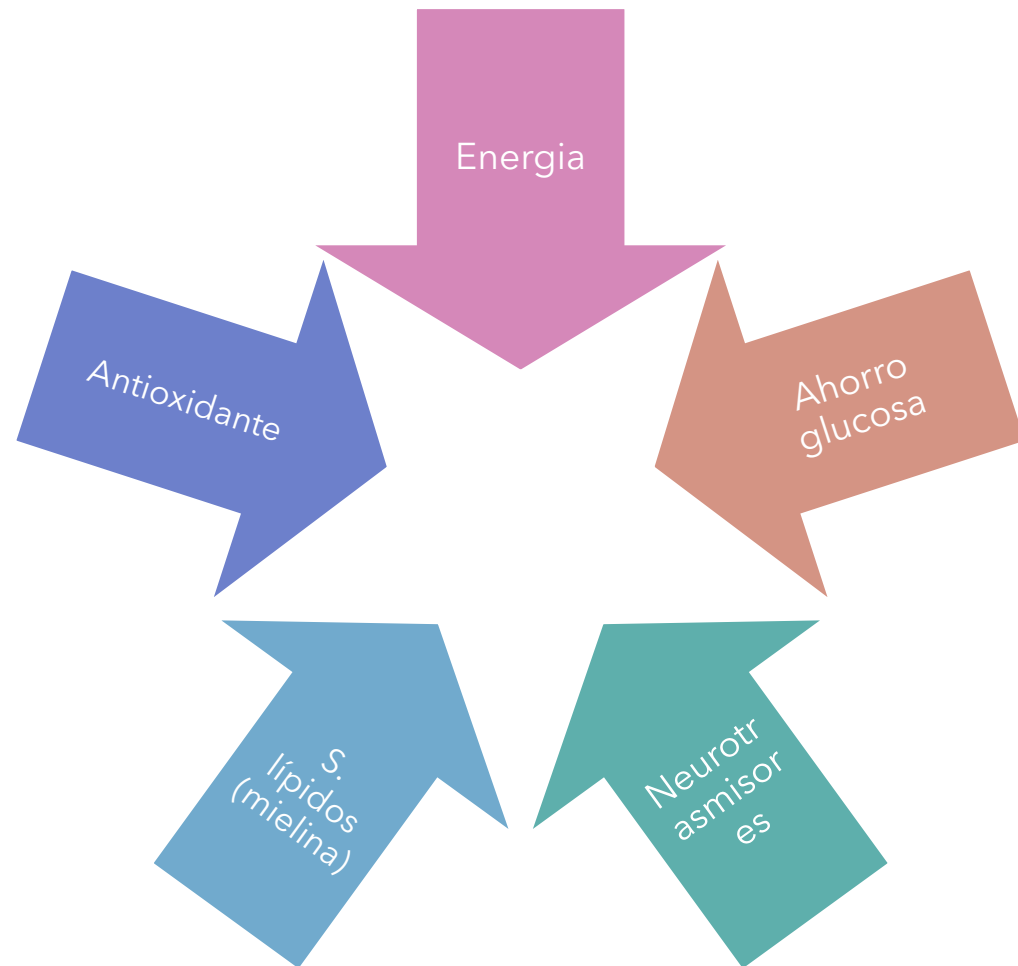




Modelos energéticos y neuroprotección

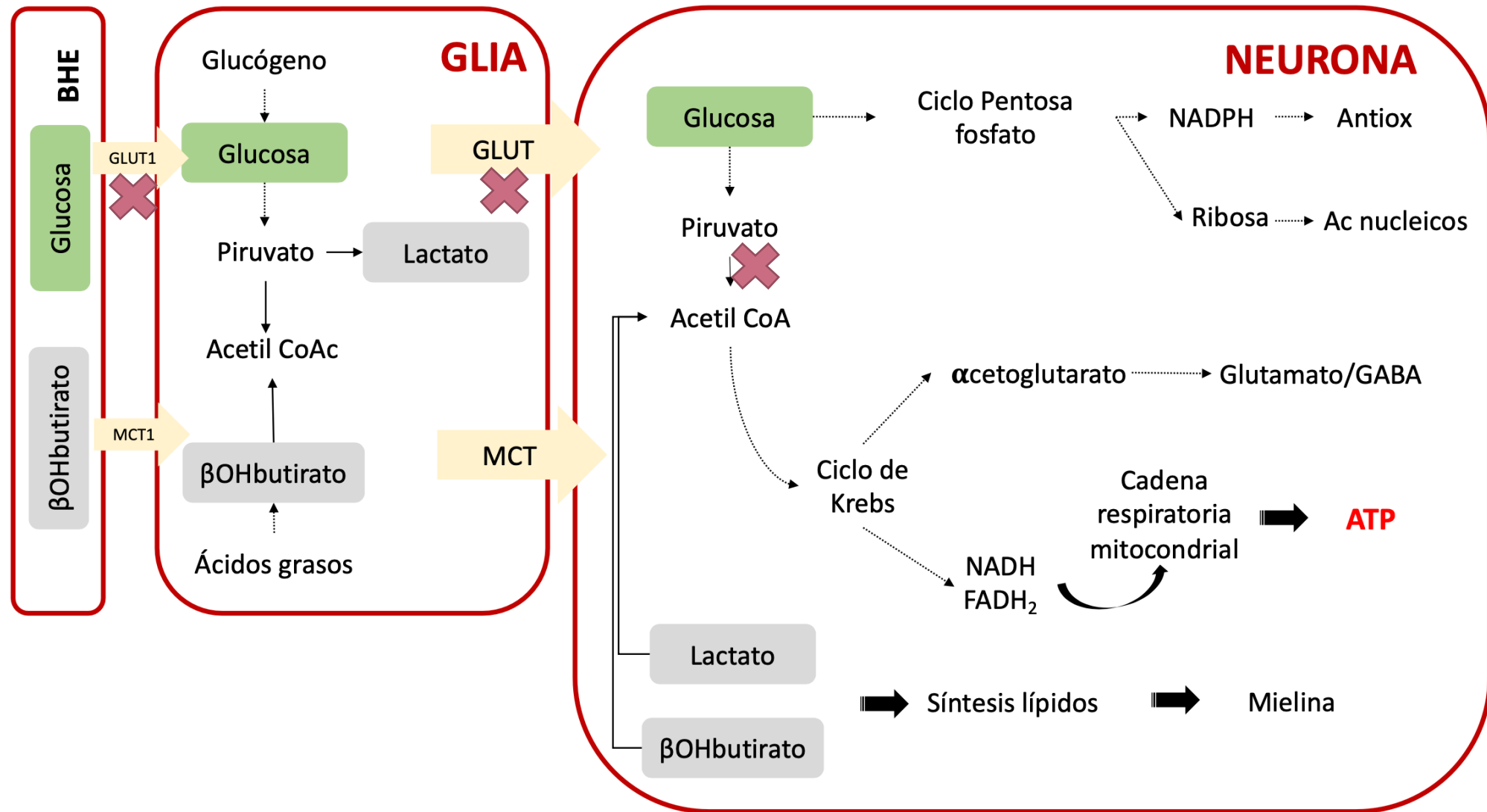
- + Los sustratos energéticos alternativos (lactato y c.cetónicos) ahorran el uso de glucosa
- + Los cuerpos cetónicos representan el sustrato principal en situaciones de hipoglucemia
- + Los cuerpos cetónicos intervienen en vías metabólicas complejas
 - Mielinización y el mantenimiento axonal (Jha et al., 2020)
 - Memoria y aprendizaje (Silva et al., 2022)
 - Síntesis de neurotransmisores

Modelos energéticos y neuroprotección



Utilidad clínica de la Dieta cetogénica (DC)

- + **deficiencia de la GLUT1**
- + deficiencia de la PDH
- + epilepsia farmacoresistente



Dieta cetogénica y autismo

¿hechos o moda?

- + Estudios clínicos que investigan la utilidad de la DC en TEA
- + Pocos estudios
- + No hay consenso sobre la utilidad de la DC en TEA

Dieta cetogénica y autismo ¿hechos o moda?

Original Article

Application of a Ketogenic Diet in Children With Autistic Behavior: Pilot Study

Athanasios Evangeliou, MD; Ioannis Vlachonikolis, MD; Helen Mihailidou, MD; Martha Spilioti, MD;

- + Evangeliou et al., 2003 (Journal of Child Neurology)
- + Estudio prospectivo
- + 30 niños con TEA (4-6 años), DC 6 meses
→ solamente completan 18 niños
- + DC: 30% MCT, 30% nata, 11% grasa saturada, 19% HC, 10% proteínas
- + Mejoría significativa en CARS en 10 pacientes

Dieta cetogénica y autismo ¿hechos o moda?

Physiol Behav. 2018 May 01; 188: 205–211. doi:10.1016/j.physbeh.2018.02.006.

A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder

Ryan W.Y. Lee^{a,b,c}, Michael J. Corley^e, Alina Pang^e, Gaye Arakaki^f, Lisa Abbott^c, Michael Nishimoto^a, Rob Miyamoto^c, Erica Lee^e, Susan Yamamoto^c, Alika K. Maunakea^e, Annette Lum-Jones^e, and Miki Wong^{c,d,*}

^aShriners Hospitals for Children, Medical Staff Department, Honolulu, Hawaii, United States

- + Lee et al., 2018 (Physiol Behav)
- + Estudio prospectivo
- + DC con aporte de MCT (20%), HC 20-25 g/día; proteínas según peso y edad
- + 15 niños con TEA → DC 3 meses; mejoría significativa (en ADOS 2) a nivel social y cognitiva, sin cambios en las conductas repetitivas; *high-responders*: 8 pac

Metabolic Framework for the Improvement of Autism Spectrum Disorders by a Modified Ketogenic Diet: A Pilot Study

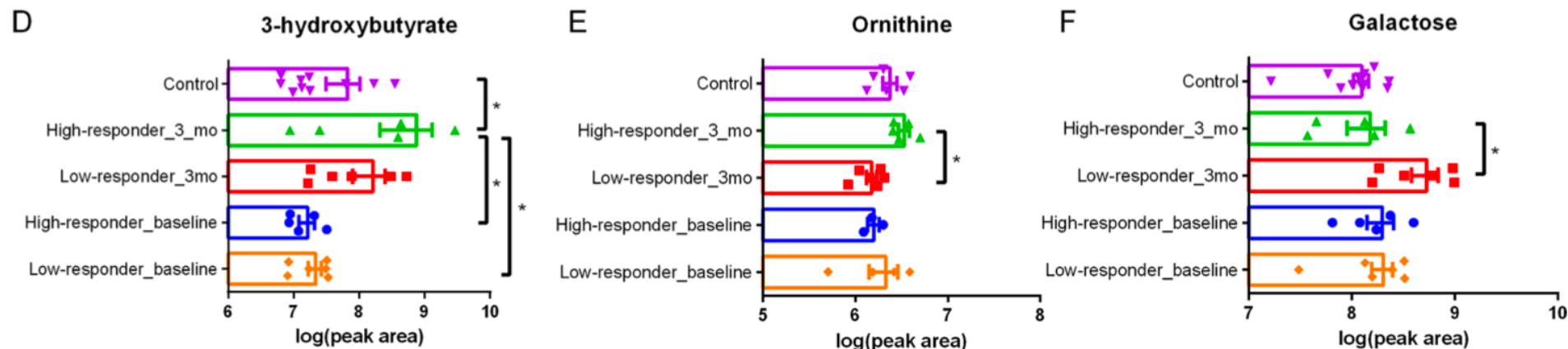
Chunlong Mu,^{*,†,‡} Michael J. Corley,[‡] Ryan W. Y. Lee,[§] Miki Wong,[§] Alina Pang,[‡] Gaye Arakaki,[§] Rob Miyamoto,[§] Jong M. Rho,^{||} Beata Mickiewicz,[‡] Reza Dowlatabadi,[‡] Hans J. Vogel,[‡] Yegor Korchemagin,[‡] and Jane Shearer^{†,||}

[†]Department of Biochemistry and Molecular Biology, Cumming School of Medicine, ^{||}Alberta Children's Hospital Research Institute, and [‡]Department of Biological Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta T2N 1N4, Canada

[§]John A. Burns School of Medicine, Department of Native Hawaiian Health, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii 96822, United States

Dieta cetogénica y autismo ¿hechos o moda?

- + Metabolómica en plasma de 17 niños con TEA antes y a los 3 meses de iniciar DC, comparando los respondedores (altos y bajos) con los controles.



Frye et al. BMC Pediatrics 2011, 11:37
<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/37>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey

Richard E Frye^{1*}, Swapna Sreenivasula² and James B Adams³

Dieta cetogénica y autismo ¿hechos o moda?

- + Frye et al., 2011 (BMC Pediatrics)
- + Encuesta *online* en 733 pac TEA
- + DC subjetivamente mejora las crisis (clínicas y subclínicas) y la conducta

Metab Brain Dis (2017) 32:1935–1941
DOI 10.1007/s11011-017-0088-z



ORIGINAL ARTICLE

Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study

Omnia El-Rashidy¹ · Farida El-Baz¹ · Yasmin El-Gendy¹ ·
Randa Khalaf¹ · Dina Reda¹ · Khaled Saad²

Dieta cetogénica y autismo ¿hechos o moda?

- + El-Rashidy et al., 2018 (Metabolic Brain Disease)
- + Estudio caso-control
- + DC (15 pac) versus dieta sin gluten/sin PLV (15 pac) versus dieta normal (15 pac) durante 6 meses; DAM (60% grasa, 30% proteínas, 10% HC)
- + Mejoría significativa de los grupos de dieta en CARS y ATEC; los del grupo de DC tuvieron mejores puntuaciones a nivel cognitivo y social

TEA y epilepsia

Ketogenic Diet in Rett Syndrome

ABSTRACT

Treatment of Rett syndrome with the ketogenic diet has been reported only once and showed positive effects on seizure frequency and behavior. We report a patient with Rett syndrome who was treated with the ketogenic diet for 4 years. The diet was initiated at the age of 8 years owing to the patient's refractory epilepsy and led to a 70% reduction in seizures. Treatment with the ketogenic diet was also associated with improvements in contact and behavior. Diagnosis of Rett syndrome was confirmed by molecular detection of the Ser134Cys mutation in the *MECP2* gene, which has previously been described only in classic Rett syndrome. This observation demonstrates that the ketogenic diet has a positive effect on Rett syndrome. (*J Child Neurol* 2003;18:74–75).

- + Un 5-40% de los pacientes autistas desarrolla epilepsia
- + Posible beneficio en pacientes con S. de Rett

Limitaciones de uso de DC en TEA

Contraindicaciones:

- defectos de la β oxidación mitocondrial
- alteraciones del metabolismo de carnitina
- acidemias orgánicas
- alteración del metabolismo de los cuerpos cetónicos (incluidos la deficiencia de MCT1, deficiencia de la HMG CoA liasa)

Dificultades en cumplir las indicaciones dietéticas

Conclusiones

- + Disfunción mitocondrial en TEA: mecanismo patogénico y diana terapéutica
- + No hay un consenso sobre la utilidad de la DC en TEA



Gracias

sinziana.stanescu@salud.madrid.org