



## CONVEGNO MACROREGIONALE AME DAY FIRENZE 20/21 MAGGIO 2016



### Dieta chetogenica: come quando e perché

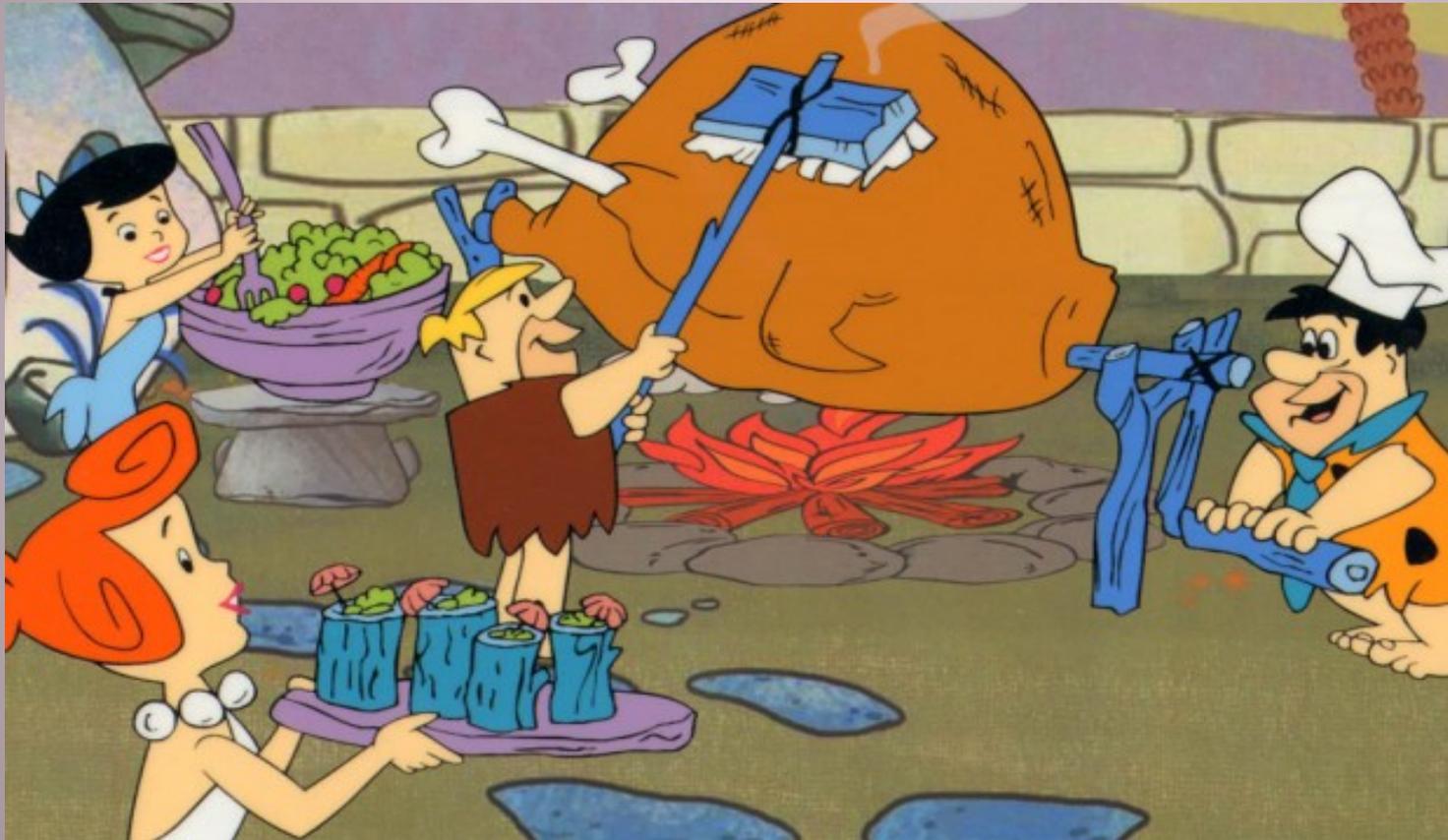
Cassandra Crescenti

Azienda USL Toscana Centro Firenze

S.O.C. Diabetologia e Mal. Metaboliche

U.O.S.D. Endocrinologia

## ***A CENA CON I FLINTSTONE ?***



# DIETA CHETOGENICA

L'uomo, dalla comparsa dei primi ominidi sulla terra alla successiva evoluzione in forme sempre più simili all'attuale genere umano, ha sviluppato competenze metaboliche fortemente influenzate dalle correnti condizioni di vita e di alimentazione.

Pur con le diversità legate alle differenze climatiche e ambientali, si può così riassumere le caratteristiche dell'alimentazione durate da circa 2 milioni di anni fa a 8.000 anni fa (periodo paleolitico e mesolitico, o dei fruttivori e carnivori cacciatori e raccoglitori):

- ◉ necessità di gestire la giornata prevalentemente in funzione della ricerca di cibo;
- ◉ ciclica comparsa di periodi di scarsa disponibilità del cibo stesso, alternando periodi di maggior alimentazione ad altri di quasi digiuno;
- ◉ ciclica assunzione di elevate quantità di proteine di origine animale in occasione di caccia favorevole, con contenuto di grassi medio-basso (consumo di soli animali selvatici), da consumare in pochi giorni;
- ◉ apporti medi stimati di circa 70-80 g di proteine e 1.800/2.000 kcalorie, con grassi non superiori al 20% delle calorie totali;
- ◉ nella già descritta scarsità di carboidrati, gli zuccheri semplici erano pressoché assenti;
- ◉ l'apporto di fibre era molto elevato.

(Fondazione ADI; POSITION PAPER: LA DIETA CHETOGENICA 2014;6:38-43)

## DIETA CHETOGENICA

Queste fluttuazioni hanno condizionato il nostro pattern metabolico, gradualmente disorientato dalla costante disponibilità di cibo, già apparsa con l'avvento dell'agricoltura circa 8.000 anni fa e molto amplificata nell'era moderna industriale e post-industriale.

Quel “gene risparmiatore”, influenzando fortemente la selezione della specie e incrementando la sopravvivenza anche in funzione delle capacità metaboliche sviluppate, è diventato co-protagonista della pandemia di obesità, diabete mellito tipo 2 e malattie cronico-degenerative correlate allo stile di vita. Infatti, l'aumento di resistenza insulinica è stata correlata in vari studi con la sospensione di questa alternanza tra digiuno e sazietà, con conseguente ridotta capacità di preservare il glucosio per le funzioni vitali, quali l'attività cerebrale e la riproduzione .

Negli ultimi cinquant'anni si sono profondamente modificati costumi e comportamenti alimentari. La crescente disponibilità di alimenti ad alta densità energetica è probabilmente l'elemento motore primario per l'epidemia di obesità.

Man mano che i redditi aumentano e le popolazioni diventano più urbanizzate, le società modificano le loro abitudini alimentari passando da diete composte principalmente da cereali e verdure a diete ricche in grassi e zuccheri.

Le cosiddette “paleo-diete”, le diete chetogeniche fortemente ipocaloriche e alcune diete “commerciali” come l'Atkins, condividono quindi il recupero di capacità metaboliche sviluppatesi nel periodo precedente la comparsa dell'agricoltura.

## DIETA CHETOGENICA: COME

### Il concetto di dieta proteica nella storia

- ◉ Negli anni '20 del Novecento fu introdotto il concetto di dieta chetogenica nel trattamento dell'epilessia;
- ◉ nel 1976 G. Blackburn - Harvard University - definisce il primo protocollo di dieta proteica, convalidato nel 1993 dal Ministero della salute, USA;
- ◉ 1997: P. Bjorntorp in uno studio pubblicato su Lancet completa il protocollo;
- ◉ si sviluppa il concetto di VLCD;
- ◉ 2003-2010: il Ministero della Salute Finlandese, nel programma di prevenzione dell'obesità associata a fattori di rischio, propone il metodo come terapia di prima scelta.

## DIETA CHETOGENICA: COME

I carboidrati non sono considerati nutrienti essenziali al pari di alcuni acidi grassi, aminoacidi o vitamine; l'organismo umano ha la capacità' di sintetizzare glucosio a partire dagli aminoacidi e dal glicerolo e i fabbisogni energetici possono essere soddisfatti anche da lipidi e proteine in carenza di carboidrati.

L'organismo è in grado di adattarsi a una dieta priva di carboidrati; in questa condizione le riserve di carboidrati sono le prime ad essere esaurite, ammontando in tutto a circa 450 grammi nell'uomo adulto di cui 300 grammi sotto forma di glicogeno muscolare che possono essere utilizzati solo dal muscolo.

Dopo meno di un giorno di digiuno, l'organismo dipende dalla sintesi endogena di glucosio e dalla deviazione del metabolismo verso l'utilizzazione dei grassi di riserva.

In condizioni fisiologiche, si ritiene tuttavia necessario introdurre una quota di carboidrati sia per prevenire un eccessivo catabolismo delle proteine corporee, sia per evitare un accumulo di metaboliti come i corpi chetonici nel caso dei grassi o l'urea nel caso delle proteine.

Inoltre l'eliminazione degli alimenti fonte di carboidrati comporta carenze di vitamine, minerali e fibra alimentare.

## **DIETA CHETOGENICA: COME**

**La dieta chetogenica è una dieta terapeutica e pertanto non valgono le regole su cui si basa la dieta equilibrata che segue il modello alimentare mediterraneo.**

**Nella dieta chetogenica i grassi rappresentano l'87-90 % delle calorie e gli zuccheri meno del 5% per cui il contenuto è ridotto fino ad un minimo di 10 grammi al giorno.**

## DIETA CHETOGENICA: COME

La riduzione dell'apporto calorico è raccomandata dalle principali linee-guida ed è una componente irrinunciabile dei programmi di gestione del peso.

- ◉ **Diete ipolipidiche non ipocaloriche (low-fat LFD, 10-20% delle calorie e very-low fat diets VLFD, < 10% delle calorie)**
- ◉ **Diete ipocaloriche (LCDs 800-1500 Kcal/die low calorie, quota glicidi 40-60 g/die, ~30- 45% delle calorie )**
- ◉ **Diete fortemente ipocaloriche (VLCDs 400-800 Kcal/die very-low calorie, con apporti glicidici di tipo chetogenico ~20 g/die, < 30% delle calorie )**
- ◉ **Diete a basso contenuto di carboidrati**
- ◉ **Diete a basso indice glicemico**

Clifton PM 2008; Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol., modificato

Il livello minimo quotidiano di glicidi consigliato dall'American Diabetes Association è di 130 g/die .

# DIETA CHETOGENICA: COME

## Very Low Calorie Diets (VLCDs)

- A oggi VLCDs rappresentano un settore di grande interesse metabolico e di potenziale utilizzo clinico; nate in USA come formulazioni liquide sostitutive dei pasti, si sono diffuse dalla seconda metà degli anni '80.
- La dieta VLCD è definita come una dieta ad apporto calorico/die  $\leq 800$  Kcal, con una particolare riduzione della quota di glicidi; (NHLBI, Expert Panel National Heart, Lung and Blood Institute 2008)
- SCOOP-VLCD Working Group definisce come VLCD le diete con un apporto/die dalle 450 alle 800 kcal; (SCOOP-VLCD Working Group. *Scientific Co-Operation on Questions Relating To Food: Directorate-General Health and Consumer Protection, European Union. 2002*)
- In genere, la composizione usuale prevede un apporto proteico di almeno 70 gr/die (ottenuto con integrazione in polvere), con glicidi ~ 80 gr/die e lipidi ~15 g/die. E' necessario supplementare con polivitaminici e microelementi fino a coprire il 100% RDA e abbondante apporto idrico.
- Esistono altresì le **VLCD chetogeniche** (<50 gr/CHO/die) o non chetogeniche, con alimenti naturali o con pasti sostitutivi a basso apporto CHO, che necessitano di integrazione con vitamine e sali minerali.
- Apporti glucidici <20-50 g/die sono livelli "soglia" per indurre i meccanismi metabolici chetogenici , mentre non possono essere ritenuti tali gli approcci che, anche se definiti ipocalorici (tra 50 e 150 gr carboidrati/die), non inducono chetogenesi.
- L'utilizzazione delle VLCD dovrebbe essere sotto stretto controllo medico per un periodo dalle 3-4 alle 12-16 settimane e limitata ai soggetti che necessitano di rapido calo ponderale (obesi classe III in scompenso cardio-respiratorio o in preparazione a interventi di chirurgia bariatrica o altra chirurgia scarsamente differibile, obesi classe II con indicazioni cliniche a rapido dimagrimento).
- In letteratura da citare due importanti riferimenti sulla durata dell'intervento dietetico con VLCD:
  - Lo SCOOP-VLCD Working Group raccomanda una **durata massima di 12 settimane**
  - Le NICE Guideline 2006 (**Obesity, guidance of the prevention, identification, assessment and management of overweight an adults and children** ) consigliano modalità di aderenza continuativa o intermittente a una LDC per un **massimo di 12 settimane**



# DIETA CHETOGENICA: COME

## Very Low Ketogenic Calorie Diet (VLKCD)

- Apporto calorico proposto <800 Kcal/die
- Quota proteica prevista 0.8-1.5 Kcal/kg p.c. ideale
- Quota glucidica prevista < 50 gr./die , livello soglia per indurre chetogenesi comunque < 1 gr CHO/kg p.c.ideale/die, raggiungendo il range superiore di apporto solo nei maschi di grossa corporatura.
- Quota lipidica:glucidica+proteica prevista in rapporto 4:1, 3:1, 2:1
- Impiego di vegetali e ortaggi a basso contenuto glucidico
- Impiego di integratori per K e Na ( come bicarbonati 1.5-2 gr/die), Mg, Ca, PUFA3 (1 gr/die) e polivitaminico standard,
- Abbondante apporto idrico



## DIETA CHETOGENICA: COME

| Blood Levels         | Normal Diet | Ketogenic Diet | Diabetic Ketoacidosis |
|----------------------|-------------|----------------|-----------------------|
| Glucose (mg/dL)      | 80–120      | 65–80          | >300                  |
| Insulin ( $\mu$ U/L) | 6–23        | 6.6–9.4        | $\approx$ 0           |
| KB conc (mmol/L)     | 0.1         | 7/8            | >25                   |
| pH                   | 7.4         | 7.4            | <7.3                  |

### Blood levels during a normal diet, ketogenic diet and diabetic ketoacidosis

Paoli A. Int J Environ Res Public Health. 2014 Feb; 11(2): 2092-2107

...During physiological ketosis, ketonemia reaches maximum levels of 7/8 mmol/L with no change in pH while in uncontrolled diabetic ketoacidosis it can exceed 20 mmol/L with a concomitant lowering of blood pH. Blood levels of ketone bodies in healthy people do not exceed 8 mmol/L precisely because the central nervous system (CNS) efficiently uses these molecules for energy in place of glucose.

# DIETA CHETOGENICA: COME

Critical Review Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management:  
Critical review and evidence base Richard D. Feinman Ph.D. et al. / Nutrition 31 (2015) 1-13

*R. D. Feinman et al. / Nutrition 31 (2015) 1–13*

**Table 1**

Suggested definitions for different Forms of low-carbohydrate diets\*

Very low-carbohydrate ketogenic diet (VLCKD)

- Carbohydrate, 20–50 g/d or <10% of the 2000 kcal/d diet, whether or not ketosis occurs. Derived from levels of carbohydrate required to induce ketosis in most people.
- Recommended early phase (“induction”) of popular diets such as Atkins Diet or Protein Power.

Low-carbohydrate diet: <130 g/d or <26% total energy

- The ADA definition of 130 g/d as its recommended minimum.

Moderate-Carbohydrate Diet: 26%–45%

- Upper limit, approximate carbohydrate intake before the obesity epidemic (43%).

High-Carbohydrate Diet: >45%

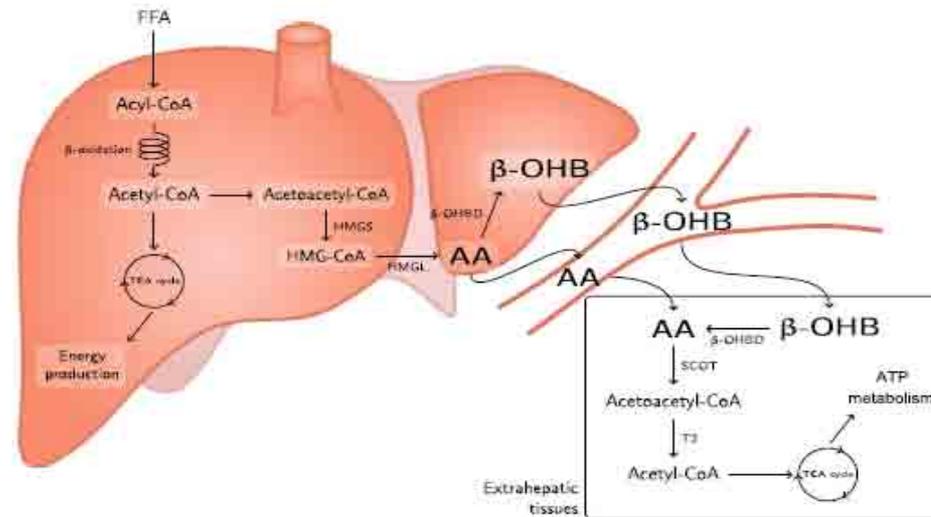
- Recommended target on ADA websites.
- The 2010 Dietary Guidelines for Americans recommends 45%–65% carbohydrate. The average American diet is estimated to be ~49% carbohydrate.
- Carbohydrate Consumption (NHANES)<sup>†</sup>:
  - Men
    - 1971–1974: 42% (~250 g for 2450 kcal/d)
    - 1999–2000: 49% (~330 g for 2600 kcal/d)
  - Women
    - 1971–1974: 45% (~150 g for 1550 kcal/d)
    - 1999–2000: 52% (~230 g for 1900 kcal/d)

ADA, American Diabetes Association; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey

\* Derived from Accurso et al, [3] and references therein.

<sup>†</sup> NHANES is a series of studies conducted since 1960 that monitors >5000 people.

# DIETA CHETOGENICA: COME



**Figure 1** Ketone bodies generation and utilization. In the liver, free fatty acids (FFA) are converted into acyl-CoA which enters mitochondrial  $\beta$ -oxidation and is converted into acetyl-CoA. This molecule can enter the Krebs cycle to generate energy and/or be converted into the ketone bodies acetoacetate (AA), by the hydroxymethylglutaryl-lyase (HMG),  $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ -OHB), by the  $\beta$ -OHB dehydrogenase ( $\beta$ -OHBD) and acetone, which are transported from the blood to different tissues. In brain, heart or muscle, ketone bodies produced in the liver are used as an energy source *via* acetyl-CoA. This process depends on important mitochondrial enzymes such as the  $\beta$ -OHBD that converts the  $\beta$ -OHB in AA, succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase (SCOT), involved in the formation of acetoacetyl-CoA from AA, and thiolase (T2) that converts acetoacetyl-CoA into acetyl-CoA, which then enters the Krebs cycle.

Branco AF, Ferreira A, Simões RF, Magalhães-Novais S, Zehowski C, Cope E, Silva AM, Pereira D, Sardão  
286 © 2016 Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation

L'aumento dei corpi chetonici nel sangue si verifica sia aumentando il consumo di grassi alimentari che riducendo l'introito calorico, condizionando così il fegato a utilizzare il grasso corporeo di riserva. Se si riduce drasticamente l'apporto di glucidi, si modifica il rapporto insulina-glucagone che promuove la mobilizzazione dei lipidi dai depositi tissutali, favorendo l'ossidazione degli acidi grassi nel fegato a scopo energetico e rallentando la conversione del glucosio in piruvato. Acetil-Co-A è prevalentemente shiftato per la produzione di corpi chetonici (acetoacetato, 3-idrossibutirrato e acetone), che, perdurando la condizione di cheto-acidosi, sono utilizzati dal muscolo cardiaco e dal sistema nervoso centrale a scopo energetico e contribuiscono alla comparsa di senso di sazietà; la loro eliminazione avviene a livello polmonare (alito acetosico) e renale (tamponati dai cationi Na, K, Ca e Mg). A livello pancreatico contribuiscono al miglioramento metabolico in pazienti con insulino-resistenza.

## DIETA CHETOGENICA: COME

L'avvio di un paziente a un periodo di moderata chetosi indotta dalla dieta deve prevedere:

- una fase di valutazione delle indicazioni e controindicazioni e dei dati clinico-anamnestici;
- una fase di definizione degli obiettivi e dei tempi previsti di trattamento;
- una fase di programmazione del protocollo dietetico, con successiva graduale uscita dalla fase di chetosi.

La raccolta dei dati anamnestici e clinici deve segnalare ev. controindicazioni, terapia in atto ed esami emato-chimici recenti mirati a evidenziare eventuali patologie d'organo.

L'autogestione del paziente potrebbe esporlo a carenze o inadeguatezze nutrizionali; è pertanto da chiarire l'ambito di vera "terapia metabolica" ed è necessario uno stretto monitoraggio clinico e bio-umorale, programmando controlli periodici clinici ed ematici; in questo ambito vanno anche ben chiarite le fonti "nascoste" di carboidrati.

Il calo ponderale auspicabile descritto è di circa 1-2 kg alla settimana, con punte massime di 2,5 kg. In casi di risultati insoddisfacenti si può verificare l'aderenza alla prescrizione con l'utilizzo di test rapidi urinari per la rilevazione dei corpi chetonici, che dovrebbe risultare fortemente positiva.

# DIETA CHETOGENICA: COME



La Dieta Chetogenica MANUALE INFORMATIVO PER LE FAMIGLIE  
Tagliabue A., Trentani A. Università di Pavia

## DIETA CHETOGENICA: COME

Gruppi alimentari omogenei dal punto di vista della composizione nutrizionale :

“La Dieta Chetogenica MANUALE INFORMATIVO PER LE FAMIGLIE” Tagliabue A., Trentani A. Università di Pavia

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Gruppo 1</b> | cereali e tuberi, comprende: pane, pasta, riso, avena, orzo, farro e patate   |
| <b>Gruppo 2</b> | frutta e ortaggi, comprende anche i legumi freschi                            |
| <b>Gruppo 3</b> | latte e derivati, comprende: latte, yogurt, i latticini e i formaggi          |
| <b>Gruppo 4</b> | carne, pesce, uova e legumi secchi  |
| <b>Gruppo 5</b> | grassi da condimento, comprende: sia i grassi di origine vegetale che animale |

## DIETA CHETOGENICA: COME

### PRIMA COLAZIONE

#### Bavarese alla frutta

|                            |      |
|----------------------------|------|
| Panna fresca               | 77 g |
| Formaggino                 | 16 g |
| Omogeneizzato di frutta    | 12 g |
| Colla di pesce e saccarina | q.b. |



#### RICETTA

Ammollare un pezzo di colla di pesce in acqua calda. Metterla nel contenitore della bavarese ed aggiungere l'esatta quantità di panna. Dolcificare con saccarina liquida. Mettere la bavarese in frigorifero e prima di servire aggiungere l'omogeneizzato di frutta in superficie.

Servire il formaggio a parte con una tisana al finocchio dolcificata con saccarina.

# DIETA CHETOGENICA: COME

## EFFETTI COLLATERALI

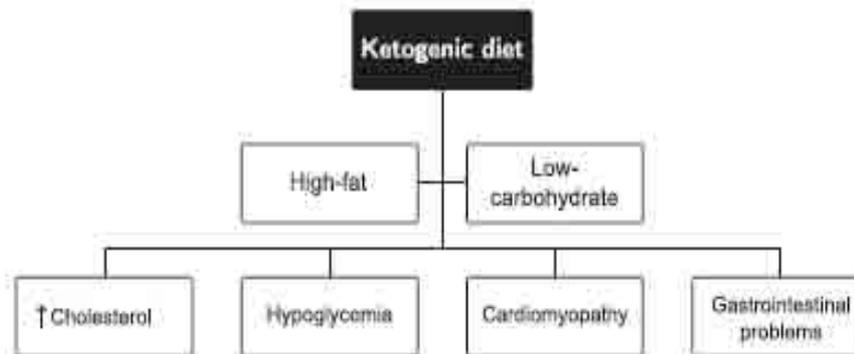
- a breve termine, di solito transitori e ben gestibili:

- ◉ **Cefalea** (presente in circa un terzo dei pazienti, tende a scomparire spontaneamente entro 72 ore)
- ◉ **Alitosi per acidosi** ( in molti casi necessità di spray orali o gomme da masticare rigorosamente senza fonti di glucidi)
- ◉ **Nausea, vomito, diarrea, MRGE, disidratazione, inappetenza, rifiuto del cibo**
- ◉ **Letargia transitoria**
- ◉ **Ipoglicemia**

- a lungo termine:

- ◉ **Perdita dei capelli**
- ◉ **Xerostomia**
- ◉ **Stipsi** (se scarso apporto di fibre nelle preparazioni)
- ◉ **Ridotta tolleranza al freddo e vertigini posturali** (meno frequenti; Delbridge E. et al., Asia Pac J Clin Nutr, 2006;15(Suppl):49-54)
- ◉ **Iperuricemia, ipocalcemia, ipoprotidemia**
- ◉ **Iperlipidemia** (con complicanze vascolari - Manninen V. et al., Circulation 1992;85:37-45)
- ◉ **Aumentata incidenza di nefrolitiasi** (Sampath A. et al., J Child Neurol 2007;22:375-8)
- ◉ **Aumentata incidenza di disordini biliari e colelitiasi, talvolta trattata con colecistectomia** ( c.a 1.6% da Bischoff SC et al., Int J Obes. 2012;36:614-24).

## DIETA CHETOGENICA: COME



**Figure 5** Adverse effects of ketogenic diets. Ketogenic diets are composed of high-fat, moderate protein and low-carbohydrate components, classically in a ratio of 4 : 1 (fat:protein+carbohydrates), which force the body to increase fat metabolism. This leads to an elevation of fat-derived ketone bodies and decreased glucose levels in the blood, resulting in metabolic alterations. These metabolic alterations can cause some undesirable adverse effects in short or long term. The former are ephemeral and easily manageable and may include gastrointestinal problems. The latter are more problematic and may encompass hypercholesterolemia, hypoglycaemia and cardiomyopathy. Nevertheless, it is important to stress that these adverse effects hardly ever cause diet cessation.

# DIETA CHETOGENICA: COME

## SICUREZZA ED EFFETTI COLLATERALI

- ◉ Un regime dietetico non sempre facile da impostare, in particolare in popolazioni abituate ad apporti significativi di zuccheri complessi, può indurre drop-out in una percentuale variabile di pazienti, fino al 40% circa, dato che sembra molto influenzato dalla corretta selezione iniziale

(Bischoff SC, Int J Obes 2012;36:614-24)

- ◉ Inoltre i dati disponibili in letteratura sono a volte discordanti sugli effetti a lungo termine e sulla entità di drop-out in corso di trattamento. I risultati ottenuti sono direttamente correlati al grado di aderenza del paziente alle indicazioni fornite, confermando la necessità di un'adeguata selezione dei potenziali candidati .

(Fondazione ADI; POSITION PAPER: LA DIETA CHETOGENICA 2014;6:38-43)

## DIETA CHETOGENICA: QUANDO

L'impiego di strategie alimentari come le diete chetogeniche, che costringono le cellule a modificare la loro fonte di energia, ha dimostrato efficacia nel trattamento di diverse malattie quali:

- ◉ Epilessia, più di frequente in età infantile, refrattaria a trattamento farmacologico
- ◉ Morbo di Alzheimer
- ◉ Morbo di Parkinson
- ◉ Sclerosi laterale amiotrofica
- ◉ Obesità
- ◉ Diabete tipo 2 e Sindrome Metabolica
- ◉ NAFLD (epato-steatosi non alcool correlata)
- ◉ Pazienti con indicazioni a rapido dimagrimento per co-morbilità severe
- ◉ Dolore e processi infiammatori in generale
- ◉ Trauma cranico
- ◉ Trattamento di alcuni tra i tumori più invasivi

# DIETA CHETOGENICA: QUANDO

**Tabella I.** Le principali indicazioni e controindicazioni alla dieta chetogenica.

| <b>Indicazioni</b>   |
|--|
| • Obesità grave o complicata (ipertensione, diabete tipo 2, dislipidemia, OSAS, sindrome metabolica, osteopatie o artropatie severe) |
| • Obesità severa con indicazione alla chirurgia bariatrica (nel periodo pre-operatorio)  |
| • Pazienti con indicazioni a rapido dimagrimento per severe comorbidità  |
| • <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> (NAFLD)   |
| • Epilessia farmaco-resistente   |
| <b>Controindicazioni</b>   |
| • Gravidanza e allattamento  |
| • Anamnesi positiva per disturbi psichici e comportamentali, abuso di alcol e altre sostanze   |
| • Insufficienza epatica o renale   |
| • Diabete tipo 1   |
| • Porfiria, angina instabile, IMA recente  |

# DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

**MALATTIE NEURODEGENERATIVE:** prevenzione e riduzione della progressione, se intervento precoce

- ◉ **Morbo di Alzheimer**

La perdita della memoria recente è legata alla deposizione di sostanza amiloide con distruzione di neuroni ippocampali. I corpi chetonici bypassano il danno funzionale cellulare -attivazione della piruvico-deidrogenasi e ridotta sintesi di acetilcolina - migliorando la respirazione mitocondriale e le sintesi neuronali, riducendo il livello di fattori infiammatori in situ, altamente tossici.

- ◉ **M. di Parkinson**

Il danno dei neuroni dopaminergici della sostanza nigra dovuto all'iperproduzione di ROS (Radical Oxigen Species) è ridotto da una modesta chetosi, che stimola la forma ossidata del coenzima Q10, potente anti-radicalico. Quindi i corpi chetonici possono essere considerati una fonte di energia alternativa in PD.

- ◉ **Sclerosi Laterale Amiotrofica**

In modelli animali adattati è stato dimostrato che le diete chetogeniche hanno ridotto la perdita di motoneuroni e prevenuto la perdita di funzione .

Branco A.F. et al. Eur J Clin Invest 2016; 46 (3): 285-298

Stafstrom C.E. and Rho J.M. Ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological

Frontiers in Pharmacology | Neuropharmacology April 2012 | Volume3 | Article59 |

# DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

## Epilessia

Il cervello è un organo che consuma molto ossigeno e glucosio (c.a il 20% del totale) e dipende anche dal rifornimento di glucosio giunto con il sangue.

Il glucosio è in parte trasformato in lattato e in parte entra in un ciclo di trasformazioni (ciclo di Krebs) che darà vita ai più importanti neurotrasmettitori eccitatori: glutammato e aspartato.

In corso di attacco epilettico si verifica un forte incremento dell'utilizzo di glucosio e quindi di produzione di glutammato e aspartato

Ma se si digiuna, dopo 24-48 ore le riserve di glucosio si esauriscono; a questo punto, il cervello cambia dieta e utilizza come carburante i corpi chetonici, derivati dai grassi e immessi dal fegato nel sangue.

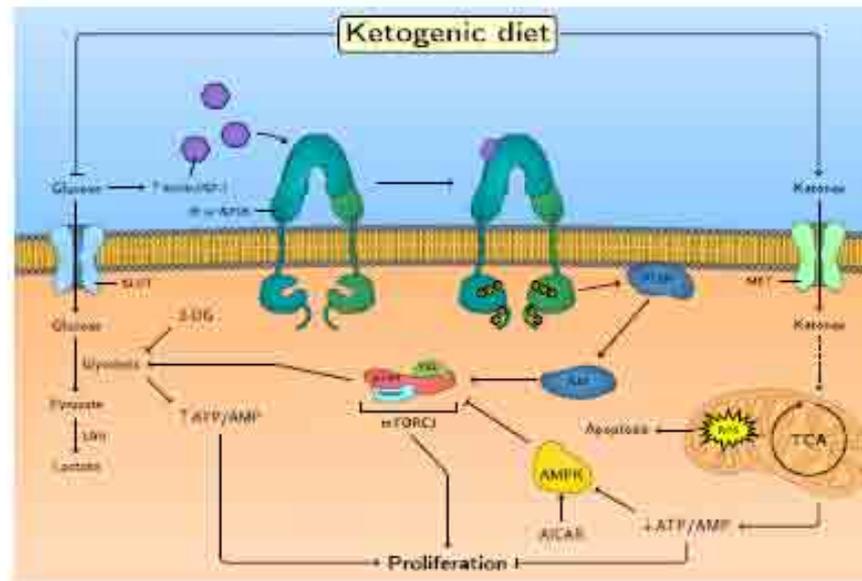
Numerose prove sperimentali hanno dimostrato che l'aumento dei corpi chetonici nel sangue coincide con una riduzione dell'eccitabilità nervosa, con riduzione di aspartato e aumento di GABA (acido gamma amino butirrico), il principale controllore dell'eccitazione nervosa.

L'aumento dei corpi chetonici nel sangue si può ottenere sia aumentando il consumo di grassi, sia riducendo il consumo di calorie e quindi costringendo il fegato a utilizzare il grasso corporeo di riserva.

Tratto da "UNA CURA PER L'EPILESSIA : METTI IL CERVELLO A DIETA" di Francesco Bottaccioli\*

\*Presidente onorario della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

## DIETA CHETOGENICA: PERCHE'



**Figure 2** Ketogenic diets simultaneously target glucose metabolism and glucose-related signalling in tumour cells. A reduction in circulating glucose levels compromises energy production and macromolecular biosynthesis. The concomitant reduction in blood insulin/IGF-1 levels decreases signaling by the PI3K/Akt/mTOR pathway, thus impairing glycolytic metabolism and macromolecular biosynthesis. Moreover, in contrast with normal cells, tumour cells are unable to efficiently adapt to metabolize ketone bodies. Also shown are pharmacological disruptors of glucose metabolism and glucose-related signalling. Abbreviations: 2-DG, 2-deoxy-D-glucose; AICAR, 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide; AMPK, AMP-activated protein kinase; GβL, G protein beta subunit-like; GLUT, glucose transporter; IGF-1, insulin-like growth factor 1; IR, insulin receptor; IGF-1R, IGF-1 receptor; LDH, lactate dehydrogenase; PI3K, phosphatidylinositol-3 kinase; MCT, monocarboxylate transporter; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; mTOR, mammalian target of rapamycin; raptor, regulatory-associated protein of mTOR; ROS, reactive oxygen species. Other abbreviations are described in the text.

## DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

**Table 1** List of ongoing clinical trials using ketogenic diets in cancer treatment.

| Condition                     | Intervention  | Identifier  |
|-------------------------------|---|-------------|
| Pancreatic Neoplasms          | Ketogenic diet with concurrent chemoradiation                                     | NCT01419483 |
| Head and Neck Neoplasms       | Ketogenic diet with concurrent chemoradiation                                     | NCT01975768 |
| Carcinoma, NonSmall-Cell Lung | Ketogenic diet with concurrent chemoradiation                                     | NCT01419587 |
| Glioblastoma                  | Energy-restricted ketogenic Diet  | NCT01535911 |
| Breast Cancer                 | Ketogenic diet, low glycaemic and insulinaemic diet                               | NCT02092753 |
| Glioblastoma Multiforme       | Ketogenic diet  | NCT01865162 |
| Cancer                        | Ketogenic diet  | NCT01716468 |
| Recurrent Glioblastoma        | Calorie-restricted ketogenic diet and transient fasting with concurrent radiation | NCT01754350 |
| Glioblastoma                  | Ketogenic diet with concurrent chemoradiation                                     | NCT02046187 |

## DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

- ◉ **Obesità grave o complicata:**
  - rapida perdita di peso
  - riduzione della sensazione di fame legata alla moderata chetosi
  - mantenimento del tono e della massa muscolare
  - benessere psico-fisico
  - migliore aderenza alla dieta che il paziente vive come una terapia personalizzata.
  
- ◉ **Pazienti con indicazione a rapido dimagrimento per severe co-morbilità**  
p.e. in attesa di intervento per protesi di anca/femore



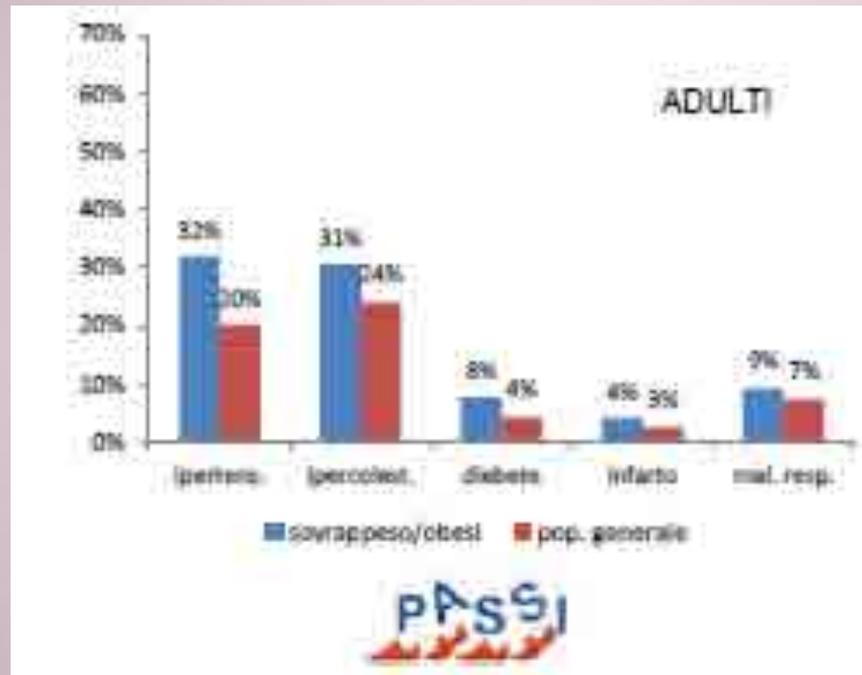
## CONVEGNO MACROREGIONALE AME DAY FIRENZE 20/21 MAGGIO 2016

L'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) per mezzo della sua Fondazione organizza dal 2001, ogni anno, una giornata nazionale denominata *Obesity Day* con l'intenzione di spostare e orientare in modo corretto l'attenzione dei mass-media, dell'opinione pubblica e anche di chi opera in sanità, da una visione estetica a una salutistica dell'obesità.

## SOVRAPPESO E OBESITÀ IN ITALIA: DATI PASSI (2010-2013) E PASSI D'ARGENTO (2012)

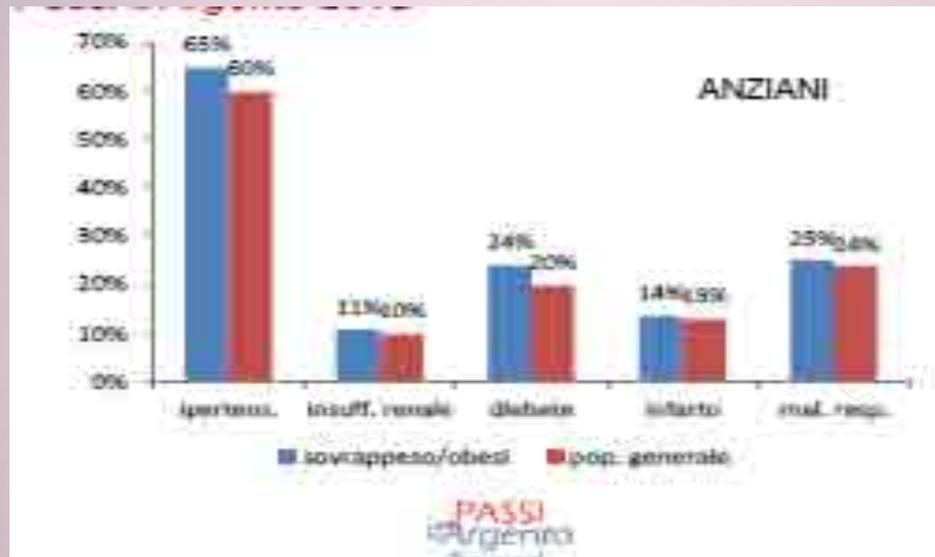


## SOVRAPPESO E OBESITÀ IN ITALIA: DATI PASSI (2010-2013) E PASSI D'ARGENTO (2012)



**Salute delle persone in eccesso ponderale** Prevalenze di patologia per eccesso ponderale  
*Pool di Asl Passi 2010-13 e Passi d'Argento 2012*

## SOVRAPPESO E OBESITÀ IN ITALIA: DATI PASSI (2010-2013) E PASSI D'ARGENTO (2012)



**Salute delle persone in eccesso ponderale** Prevalenze di patologia per eccesso ponderale  
*Pool di Asl Passi 2010-13 e Passi d'Argento 2012*

# DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

## CHIRURGIA BARIATRICA: indicazioni

L'opzione chirurgica è considerata nel paziente severamente obeso (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), quando non sussistono complicanze peri-operatorie, nella media obesità (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>), in casi ben selezionati, se associata a elevato rischio di mortalità cardio-vascolare, conseguente a DMT2 non compensato e a patologie cardio-metaboliche, condizioni che possono migliorare o addirittura guarire con il decremento ponderale.

È candidato alla chirurgia bariatrica anche il paziente che ha fallito con le precedenti terapie mediche proposte, disponibile al follow-up post chirurgico, non affetto da gravi patologie psichiatriche o dipendenze tali da compromettere l'outcome finale e la cui obesità non è conseguenza di endocrinopatie.

Dieta chetogenica e chirurgia bariatrica Pezzana A et al ADI 2015;7:56-58

# DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

## ○ Chirurgia bariatrica e VLKD :

- rapida perdita di peso con calo del rischio pre-operatorio

Un calo ponderale del 10% del p.c. migliora la performance cardio-respiratoria e il profilo glicemico, con riduzione del rischio anestesiológico e trombo embolico e contrasta lo stato di infiammazione cronica propria dell'obesità

- aumento del senso di sazietà e quindi la compliance

VLKD induce una maggiore e più veloce perdita di peso, soprattutto di massa grassa preservando meglio la massa magra rispetto alle diete a basso contenuto in grassi

(Leonetti F et al. *VLKD before bariatric surgery: prospective evaluation of a sequential diet.*  
*Obes Surg* 2015;25:64-71)

- la diminuzione del volume epatico e della steato-epatite, nonché del tessuto adiposo viscerale, omentale e toracico agevola l'intervento chirurgico ; è stata descritta una più breve durata della procedura, minor sanguinamento intra-operatorio e un rischio generico inferiore di complicanze nell'immediato post-operatorio, come la deiscenza anastomotica.

L'epatomegalia in particolare, aumenta del 20% le difficoltà tecniche dell'intervento chirurgico in laparoscopia, oltre a essere la causa più comune della conversione in open, soprattutto per gli interventi di bypass e di bendaggio gastrico

- fattore prognostico positivo per il calo ponderale nel post-operatorio

- miglioramento delle comorbilità associate all'obesità.

Questa dieta, però, in quanto non scevra da alterazioni metaboliche, è controindicata nei giorni precedenti l'intervento chirurgico come sottolineato nello studio osservazionale condotto su un limitato numero di pazienti.

# DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

Dieta chetogenica e chirurgia bariatrica: un protocollo multicentrico italiano

**Tabella I.** Protocollo NP 1912 (sicurezza ed efficacia di una dieta chetogenica nella riduzione ponderale e del volume epatico in pazienti obesi candidati a chirurgia bariatrica): schema delle visite e delle valutazioni.

| Tipo di intervento   | Timing esecuzione |
|--|-------------------|
| Anamnesi ed EO   | Arruolamento      |
| Gravindex  | T0                |
| EO con misurazione di:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• peso corporeo</li> <li>• circonferenza collo</li> <li>• circonferenza addome</li> <li>• circonferenza fianchi</li> </ul> } (punti reperire)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• pressione arteriosa</li> <li>• VAS (scala analogica visuale) appetito</li> <li>• saturazione O2 a riposo</li> </ul> | T0<br>T1<br>T2    |
| Esecuzione ecografica epatobiliare per misura volume epatico e valutazione colecisti   | T0<br>T2          |
| Prelievo per dosaggio di:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• glicemia</li> <li>• albuminemia</li> <li>• GGT</li> <li>• potassiemia</li> <li>• magnesiemia</li> <li>• AST, ALT</li> <li>• azotemia</li> <li>• uremia</li> <li>• proteina C reattiva (PCR)</li> <li>• creatininemica</li> <li>• emocromo</li> <li>• esame urine</li> </ul>                              | T0<br>T1<br>T2    |
| Prelievo per dosaggio di:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinemia</li> <li>• Hb glicata</li> <li>• colesterolo totale</li> <li>• colesterolo HDL</li> <li>• colesterolo LDL</li> <li>• trigliceridi</li> </ul>   | T0<br>T2          |
| ECG  | T0<br>T2          |
| Composizione corporea con bioimpedenziometro Akern   | T0<br>T1<br>T2    |
| Dinamometria (hand grip)   | T0<br>T1<br>T2    |
| Prove di funzionalità respiratoria di base mediante spirometria (VC, FEV1)   | T0<br>T2          |
| Prove di funzionalità respiratoria avanzata mediante pletismografo   | T0<br>T2          |

## DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

- ◉ **NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease -:**
  - miglioramento dello specifico quadro anatomico-patologico di epatosteatosi, con riduzione dei livelli di FFA (free fatty acids) circolanti, iperinsulinemia, iperglicemia a digiuno
  - Dieta e stile di vita sembrano essere tra i maggiori fattori patogenetici; molti lavori cercano di evidenziare quali comportamenti potrebbero favorevolmente influenzarne la prevenzione o il trattamento.
- ◉ Sono stati pubblicati alcuni promettenti dati sperimentali sull'applicazione di una dieta chetogenica nel trattamento della NAFLD (Finelli C. Tarantino C.J Gastrointestin Liver Dis Sept 2012 Vol. 21 No 3, 293-302)
- ◉ Un contemporaneo lavoro sulla *Spanish Ketogenic Mediterranean Diet* ( un modello in parte ispirato alla dieta mediterranea, con forte restrizione glucidica ed elevato apporto di pesce e olio di oliva) ha dimostrato efficacia nel miglioramento del quadro epatico in pazienti affetti da NAFLD.



## CONVEGNO MACROREGIONALE AME DAY FIRENZE 20/21 MAGGIO 2016

- ◉ Per determinare un calo ponderale sia una dieta a basso contenuto di grassi e calorie, sia una dieta a basso contenuto di carboidrati, sia una dieta mediterranea, naturalmente ricca in fibre vegetali, possono essere efficaci a breve termine (fino a 2 anni).  
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)
- ◉ **Carboidrati**  
Al momento non esistono evidenze per suggerire l'uso di diete a basso contenuto di carboidrati (ovvero con una restrizione al di sotto dei 130 g/die) nelle persone con il diabete.  
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione D)
- ◉ **Proteine**  
Nei pazienti senza evidenza di nefropatia le proteine dovrebbero fornire il 10-20% dell'energia totale giornaliera.  
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- ◉ **Grassi**  
L'apporto giornaliero di grassi saturi deve essere inferiore al 10%, da ridurre a < 8% se LDL elevato.  
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)



# CONVEGNO MACROREGIONALE AME DAY FIRENZE 20/21 MAGGIO 2016

Copyright © 2015 AACE

AACE/ACE Diabetes Guidelines, Endocr Pract. 2015;11(suppl 1): 13

to administer carbohydrates or glucose or take other corrective action. If the patient is unable to swallow or is unresponsive, intranasal or intramuscular glucose or intravenous glucose should be given by a trained facility member or medical personnel (Grade A; 1BIL 1). The usual adult dose of intranasal glucose is 1 mg (1

unit). For children weighing less than 44 lb (20 kg), the dose is half the adult dose (0.5 mg). As soon as the patient is awake and able to swallow, he or she should receive a rapidly absorbed source of carbohydrates (e.g., fruit juice) followed by a snack or meal containing both protein and carbohydrates (e.g., cheese and crackers or a peanut

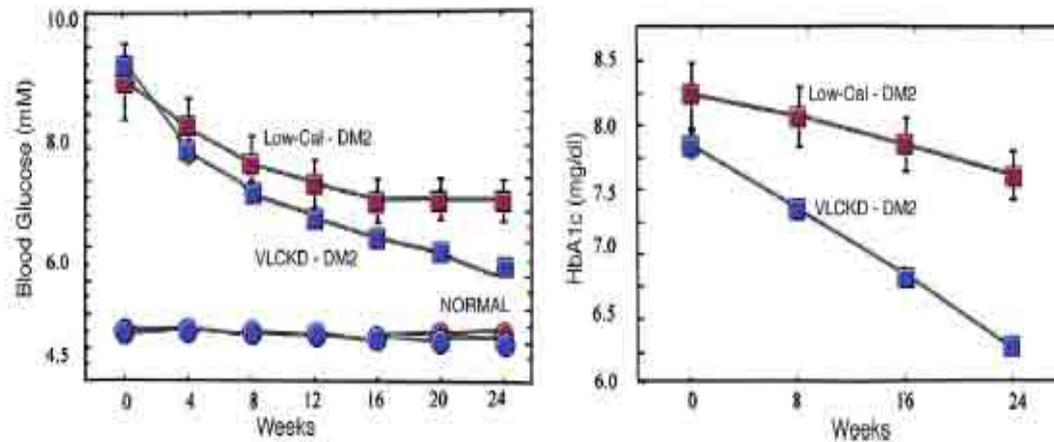
**Table 2**  
American Association of Clinical Endocrinologists (Healthful) Eating Recommendations for Patients With Diabetes Mellitus

| Topic                 | Recommendation   | Reference (evidence level and study design)  |
|-----------------------|--|--|
| General eating habits | Eat regular meals and snacks; avoid fasting to lose weight<br>Consume plant-based diet (high in fiber, low saturated glycemic index, and high in phytochemicals/antioxidants)<br>Understand Nutrition Facts Label information<br>Incorporate beliefs and culture into discussions<br>Use solid cooking techniques instead of high-heat cooking<br>Keep physician-patient discussions informed  | 71 [IL 2; RCT];<br>72 [IL 4; position NI];<br>73 [IL 4; position NI];<br>74 [IL 4; review NI];<br>75 [IL 2; RCT]; 76 [IL 1; RCT];<br>66 [IL 2; RCT]                          |
| Carbohydrate          | Explain the 3 types of carbohydrates—sugar, starch, and fiber—and the effects on health for each type<br>Specify healthful carbohydrates (fresh fruits and vegetables, legumes, whole grains); target 7–10 servings per day<br>Lower-glycemic index foods may facilitate glycemic control (glycemic index score <55 out of 100: multigrain bread, pumpernickel bread, whole oats, legumes, apple, lentils, chickpeas, orange, yam, brown rice), but there is insufficient evidence to support a formal recommendation to educate patients that sugars have both positive and negative health effects | 70 [IL 4; position NI];<br>77 [IL 4; review NI];<br>78 [IL 4; review NI];<br>79 [IL 4; review NI];<br>60 [IL 4; NI review];<br>61 [IL 4; review NI];<br>62 [IL 4; review NI] |
| Fat                   | Specify healthful fats (low saturated/trans/fat-containing nuts, avocados, certain plant oils, fish)<br>Limit saturated fats (butter, fatty red meats, tropical plant oils, fast foods) and trans fat; choose fat-free or low-fat dairy products   | 62 [IL 4; review NI];<br>67 [IL 4; review NI];<br>68 [IL 4; NI review]   |
| Protein               | Consume protein in foods with low saturated fat (fish, egg whites, beans); there is no need to avoid animal protein<br>Avoid or limit processed meats  | 70 [IL 4; position NI];<br>63 [IL 2; MDRCT];<br>64 [IL 2; PCN, data may not be generalizable to patients with diabetes already]  |
| Microelements         | Routine supplementation is not necessary; a healthful eating meal plan can generally provide sufficient micronutrients<br>Specifically, chromium, vanadium, magnesium, vitamins A, C, and E, and CoQ10 are not recommended for glycemic control<br>Vitamin supplements should be recommended to patients at risk of insufficiency or deficiency  | 68 [IL 4; CPG NI]  |

Abbreviations: 1BIL = level 1 evidence level; CPG = clinical practice guideline; IL = evidence level; MDRCT = meta-analysis of randomized prospective or retrospective trials; NI = no evidence (the key, opinion, consensus, review, or guideline study); PCN = prospective cohort study; RCT = randomized controlled trial.

## DIETA CHETOGENICA: PERCHE'

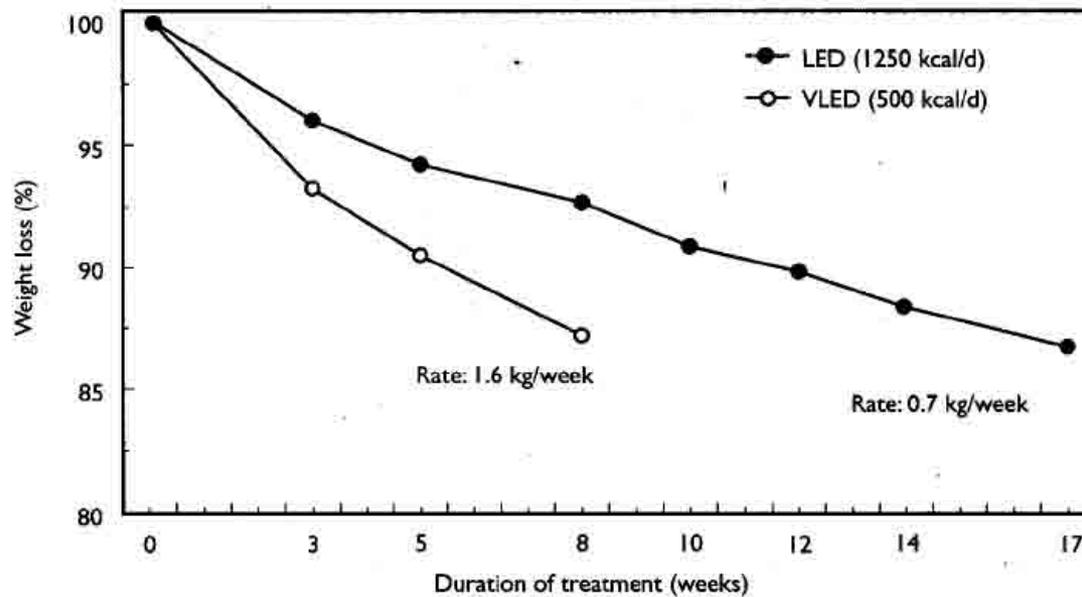
- ◉ **DMT2 e sindrome metabolica:**
  - miglior controllo glicemico
  - migliore funzione beta-cellulare
  - aumento della insulino-sensibilità



**Fig. 1.** Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. Redrawn from [14], DM2, type 2 diabetes mellitus; VLCKD, very low-carbohydrate ketogenic diet.

# DIETA CHETOGENICA: RISULTATI

Figure 5.1. Weight loss curves on a LCD and VLCD diet

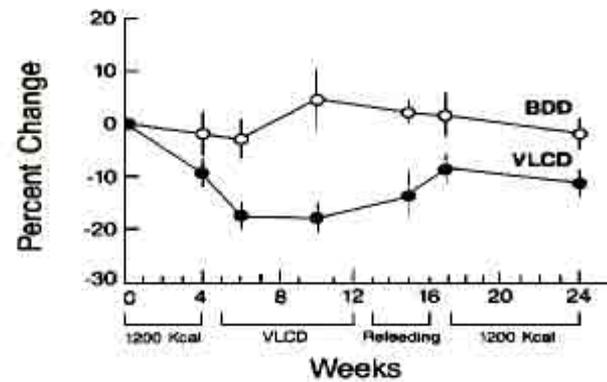


[Toubro and Astrup, 1997]

Toubro S, Astrup A. Randomised comparison of diets for maintaining obese subjects' weight after major weight loss: ad lib low fat, high carbohydrate diet v fixed energy intake. *BMJ* 1997, 314: 29-34.

## DIETA CHETOGENICA: RISULTATI

Figure 6.1. Percent change ( $\pm$  SEM) in RMR over a 24-wk study period in patients with a balanced-deficit (BDD, 1200 kcal/day) and a very low caloric diet (VLCD, 500 kcal/day)



[adapted from Foster et al., 1990]

Foster GD et al. Controlled trial of the metabolic effects of a very-low calorie diet: short- and long-term effects. *Am J Clin Nutr* 1990, 51: 167-172.

## DIETA CHETOGENICA: RISULTATI

**Table 1.** Long-term weight losses for different treatment modalities

| Diet             | Weight loss<br>1-2 years | Weight loss<br>> 2 years |
|------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ad lib low fat   | -3.9 kg                  | -2.7 kg                  |
| Low energy       | -6.7 kg                  | -1.1 kg                  |
| Very low energy  | -11.8 kg                 | -4.1 kg                  |
| Meal replacement | -5.5 kg                  | -6.5 kg                  |
| 'Popular' diets  | Not known                | Not known                |

From NH&MRC of Australia "Evidence Based Guidelines for the treatment of Overweight and obesity" 2000

## DIETA CHETOGENICA:RISULTATI

Table 2. VLED vs Non-VLED weight losses

|          | End of program<br>weight loss | 1-2 year follow<br>up weight loss |
|----------|-------------------------------|-----------------------------------|
| VLED     | 9.2-19.3kg                    | 7.2-12.9kg                        |
| Non-VLED | 6.2-14.3kg                    | 5.7-9.5kg                         |

Delbridge e, Proietto J, "State of the Science: VLED for obesity" Asia Pac J Clin Nutr 2006;15 (Suppl):49-54

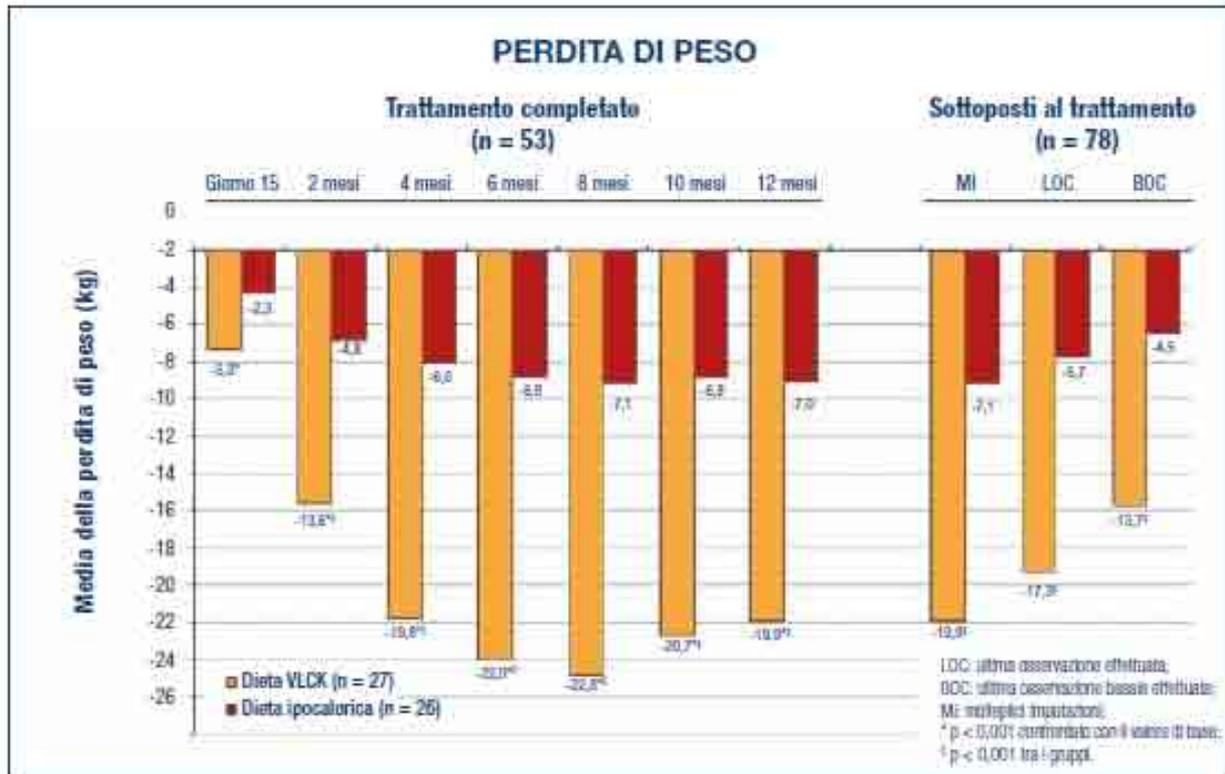
## DIETA CHETOGENICA: RISULTATI

**Tabella 1.** Caratteristiche di base dei partecipanti (n = 53) (da Moreno et al., 2014, mod.)<sup>1</sup>

|   | METODO COMMERCIALE<br>(n = 27)  | DIETA IPOCALORICA<br>(n = 26) | p <sup>2</sup>     |
|---|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Età (a)   | 44,4 ± 8,8 (32-65) <sup>a</sup> | 46,3 ± 9,3 (24-62)            | 0,444 <sup>a</sup> |
| Sesso femminile (%)                                   | 81,4                            | 96,1                          | 0,192 <sup>a</sup> |
| Peso (kg)   | 97,9 ± 18,9                     | 92,1 ± 17,7                   | 0,259 <sup>a</sup> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                              | 35,1 ± 4,5 (30,5-44,4)          | 35,1 ± 5,3 (29,5-47,3)        | 0,955 <sup>a</sup> |
| < 25 kg/m <sup>2</sup>                                | 0                               | 0                             |                    |
| 25-29 kg/m <sup>2</sup>                               | 0                               | 11,5                          |                    |
| 30-34 kg/m <sup>2</sup>                               | 66,6                            | 50,0                          |                    |
| 35-39 kg/m <sup>2</sup>                               | 11,1                            | 15,3                          |                    |
| ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>                                | 22,2                            | 23,0                          |                    |
| Girovita (cm)   | 111,3 ± 13,4 (90-151)           | 108,2 ± 11,4 (93-140)         | 0,377 <sup>a</sup> |
| Girovita ≥ 102/88 cm (%) <sup>b</sup>                 | 100                             | 100                           |                    |
| BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> o girovita ≥ 102/88 cm (%) | 100                             | 100                           |                    |
| Comorbidità e farmaci (%)                             |                                 |                               |                    |
| CVD <sup>c</sup>                                      | 0,00                            | 0,00                          |                    |
| Cancro  | 0,00                            | 0,00                          |                    |
| Farmaci antiobesità                                   | 0,00                            | 0,00                          |                    |
| Insulina  | 0,00                            | 0,00                          |                    |
| Antidiabetici orali                                   | 7,4                             | 3,8                           | 1,060 <sup>d</sup> |
| Farmaci antilipidemia                                 | 7,4                             | 0,0                           | 0,491 <sup>d</sup> |
| Farmaci antipertensione                               | 14,8                            | 19,2                          | 0,728 <sup>d</sup> |

<sup>a</sup>Media ± SD; range tra parentesi (tutti i valori); <sup>b</sup>Dieta probica comparata con dieta ipocalorica; <sup>c</sup>Girovita ≥ 102 cm per gli uomini, ≥ 88 cm per le donne; <sup>d</sup>CVD: malattie cardiovascolari; <sup>e</sup>Le differenze tra i gruppi sono state analizzate con il T-test e l'ANCOVA test; <sup>f</sup>Le differenze tra i gruppi sono state analizzate con il test esatto di Fisher.

# DIETA CHETOGENICA: RISULTATI



**Figura 1.**

Evoluzione della perdita di peso dopo l'inizio del trattamento e durante i 12 mesi di follow-up. Sono presentati i dati dei gruppi che hanno completato il trattamento e i dati ottenuti attraverso l'analisi intention-to-treat (ITT) (da Moreno et al. 2014, mod.)<sup>1</sup>.

## CONCLUSIONI

In un mondo sempre più affetto da sovrappeso e obesità, in cui DMT2 è in preoccupante aumento, la dieta chetogenica si pone come un'interessante alternativa ad altri percorsi terapeutici. Non si può al momento prevederne un utilizzo routinario come prima scelta in tutte le forme di sovrappeso e obesità, ma è da considerare soprattutto laddove sia richiesto un calo ponderale rapido, che aiuti al contenimento del rischio globale di salute e alla motivazione del paziente. Deve essere proposto a pazienti accuratamente selezionati, sia per caratteristiche cliniche sia per prevista compliance, e richiede un'adeguata conoscenza delle modificazioni metaboliche indotte e dei potenziali effetti collaterali da parte del team curante.

Trattandosi di una terapia che temporaneamente prevede di allontanarsi in modo significativo dalle principali indicazioni preventive disponibili sulle principali malattie cronico-degenerative, questo obiettivo a breve/medio termine va condiviso in modo completo e chiaro con il paziente, prevedendo di riaccompagnarlo, nel percorso di riabilitazione nutrizionale successivo al periodo chetosico, a un regime alimentare bilanciato, piacevole e globalmente preventivo.

(Fondazione ADI; POSITION PAPER: LA DIETA CHETOGENICA 2014;6:38-43)



CONVEGNO MACROREGIONALE AME DAY FIRENZE 20/21 MAGGIO 2016

***GRAZIE A TUTTI !***

