SINut
Società Italiana di Nutraceutica

Ketogenic Diet Academy

Bologna, 24-25 febbraio

Controindicazioni, sicurezza ed effetti indesiderati delle VLCKD: Il differente concetto tra stile di vita alimentare sano e terapia dietetica

Prof. Massimiliano Caprio

Università San Raffaele Roma

Dipartimento di Scienze Umane e Promozione della Qualità della vita
Università San Raffaele Roma

Storia della dieta chetogenica:
Uno sguardo al passato….

L’uomo, sin dall’inizio della sua comparsa sulla terra, ha sviluppato competenze metaboliche fortemente influenzate dalle condizioni di vita, dalle disponibilità energetiche e alimentari dell’epoca in cui ha vissuto.

Le caratteristiche dell’alimentazione sono rimaste pressoché invariate nel periodo compreso tra 2 milioni di anni fa e 8.000 anni fa (periodo paleolitico e mesolitico – periodo dei cacciatori e dei raccoglitori nomadi), nonostante le modificazioni climatiche.

Principali caratteristiche dell'alimentazione nel periodo paleolitico-mesolitico

- necessità di gestire la giornata prevalentemente in funzione della ricerca di cibo;
- alternanza di elevata/scarsa disponibilità di cibo, con **periodi di necessario digiuno**;
- ciclica assunzione di elevate quantità di proteine di origine animale in caso di caccia fruttuosa, con contenuto di grassi medio-basso (solo animali selvatici), da consumare in pochi giorni;
- apporti giornalieri medi stimati di circa 70-80 g di proteine e 1.800/2.000 kcalorie;
- grassi non superiori al 20% delle calorie totali;
- scarsità di carboidrati, zuccheri semplici praticamente assenti;
- apporto di fibre molto elevato.

Fondazione ADI; position paper: LA DIETA CHETOGENICA 2014;6:38-43

Circa 8000 anni fa, con la rivoluzione agricola, l'uomo è passato da una condizione di cacciatore/raccoglitore nomade, condizione che è durata quasi 2 milioni di anni, a quella di agricoltore/allevatore stanziale

FEATURE

Ancient Genes, Modern Meals

Poking holes in the thrifty gene hypothesis

By Laura Beil

The obesity crisis has given prehistoric dining a stardom not known since Fred Flintstone introduced the Bronto Burger. Last year, "Paleo diet" topped the list of most-Googled weight loss searches, as modern Stone Age dieters sought the advice of bestsellers like *The Paleo Solution* or *The Primal Blueprint*, which encourages followers to "honor your primal genes."

The assumption is that America has a weight problem because human metabolism runs on ancient genes that are ill equipped for contemporary eating habits. In this line of thinking, a diet true to the hunter-gatherers we once were — heavy on protein, light on carbs — will make us skinny again. While the fad has attracted skepticism from those who don't buy the idea whole hog, there's still plenty of acceptance for one common premise about the evolution of obesity: Our bodies want to stockpile fat.

For most of human history, the theory goes, hunter-gatherers ate heartily when they managed to slay a fleeing mastodon. Otherwise, prehistoric life meant prolonged stretches of near starvation, surviving only on inner reserves of adipose. Today, modern humans mostly hunt and gather at the drive-thru, but our Pleistocene genes haven't stopped fretting over the coming famine.

The idea that evolution favored calorie-hoarding genes has long shaped popular and scientific thinking. Called the "thrifty gene" hypothesis, it has arguably been the dominant theory for evolutionary origins of obesity, and by extension diabetes. (Insulin resistance and diabetes so commonly accompany obesity that doctors have coined the term "diabesity.") However, it's not that difficult to find scientists who call the rise of the thrifty gene theory a feat of enthusiasm over evidence. Greg Gibson, director of the Center for Integrative Genomics at Georgia Tech in Atlanta, calls the data "somewhere between scant and nonexistent — a great example of crowd mentality in science."

Support for the thrifty gene theory may be eroding in scientific circles, even while it's still going strong on the Internet. One analysis published in February in the *American Journal of Human Genetics* found no consistent association between 65 variations in possible thrifty genes and survival. Another study published in January in *Biology Letters* concluded that prehistoric hunter-gatherers actually ate more often, not less, than later societies that grew their own food. In describing the results, anthropologists from the University of Roehampton and University of Cambridge wrote that their finding challenges popular assumptions about the evolution of diet and today's epidemic of obesity and diabetes.

It's not that obesity has nothing to do with genetics, Gibson says. Of the 21,000 or so genes that make up the human genome, he estimates that perhaps hundreds influence body weight. Where the genetics get controversial, he says, is with the assumption that the overriding influence is a throwback to starvation — leaving humans at the mercy of genes that encourage overeating and the rapid accumulation of fat.

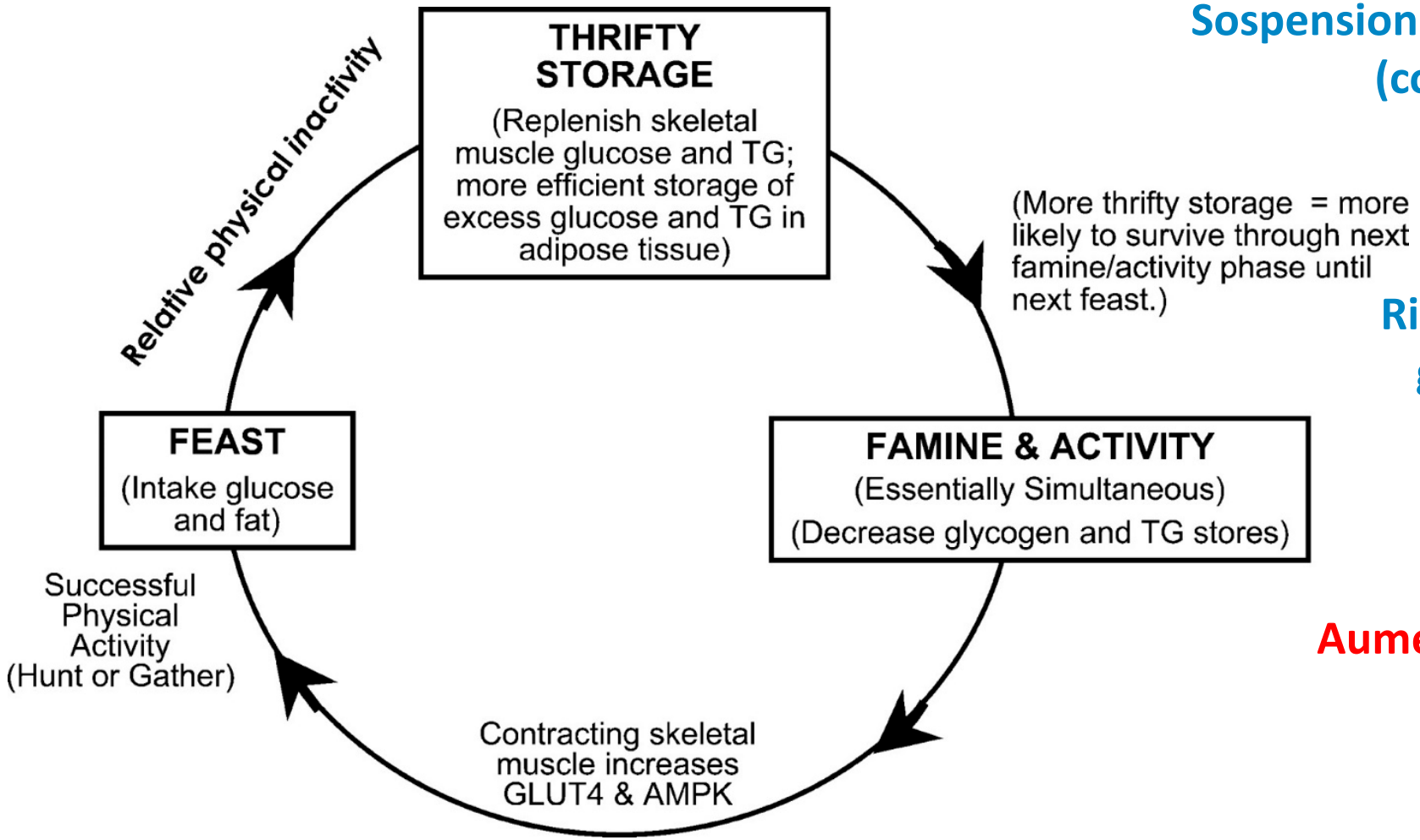
Instead, thrifty genes, if they exist, are just part of a complex genetic picture that contributes to the obesity epidemic, says Hertzel Gerstein, director of endocrinology and metabolism at McMaster University in Hamilton, Canada. The interaction between any one person's predisposition and the calorie-dense Western smorgasbord is still not well understood. "People are looking for an explanation," he says. "The thrifty gene hypothesis might be a piece of an explanation.

CADE MARTIN

18 SCIENC

COSA E' CAMBIATO???

Evoluzione della specie e genotipi risparmiatori



Sospensione dell'alternanza tra digiuno e sazietà (costante disponibilità di cibo)

↓

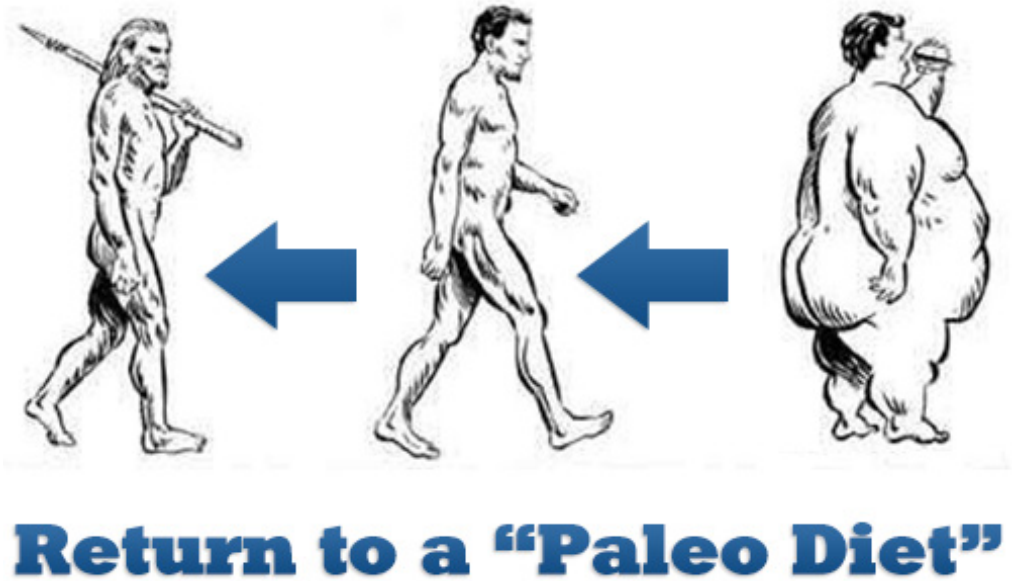
Ridotta capacità di preservare il glucosio per le funzioni vitali

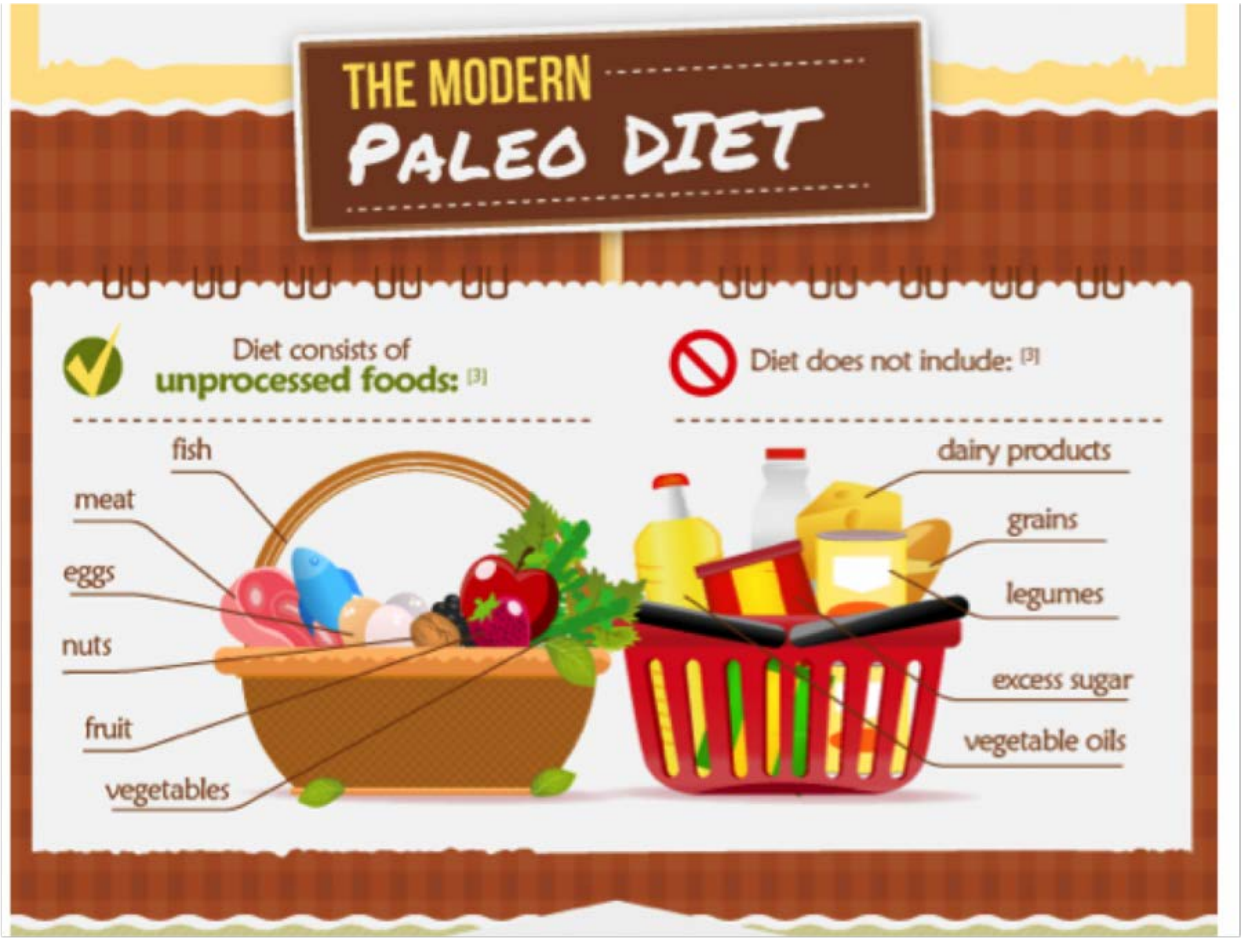
↓

Aumento della resistenza insulinica

Chakravarthy MV, Booth FW Journal of Applied Physiology 2004

Le VLCKD si basano sul recupero di capacità metaboliche sviluppatesi nel periodo precedente la comparsa dell’agricoltura





La Terapia Metabolica Chetogenica, pur essendo un protocollo alimentare all’avanguardia, ha delle origini molto antiche:
Risale agli anni ’20 l’utilizzo della dieta chetogenica e del suo protocollo classico nel trattamento di alcune patologie, in primis per la cura dell’epilessia infantile, refrattaria alla terapie convenzionali, a volte come primo approccio terapeutico.

Il Dr. Russel Wilder ed il Dr. Peterman della Mayo Clinic teorizzarono le caratteristiche della dieta e pubblicarono i primi dati scientifici relativi alla sua sperimentazione nel 1924.

Editorial Comments

The Ketogenic Diet in Epilepsy

In a paper presented at the last meeting of the American Medical Association, Helmholz and Keith[1] of the Mayo clinic, report on the value of the ketogenic diet in the treatment of idiopathic epilepsy. Nine years have elapsed since its introduction at this clinic by Wilder, in 1921; since then until April 1, 1930, this treatment has been prescribed for 272 children. Included in this number were 29 cases of symptomatic epilepsy. In these, although early results were promising, only two were permanently freed from attacks. Excluding these 29 and 72 who failed to cooperate and could not be kept in a condition of ketosis, 171 patients form the basis of this report.

Of these, 141 have been on the diet for more than a year, and 30 for less than a year. In the first group of 141, 43 have remained free from attacks 1 to 7 years. The writers state that in their experience, if patients remain free of attacks from 9 months to a year it is exceptional for attacks to recur when the children gradually resume a diet not absolutely ketogenic but still low in carbohydrates and high in fat. If the attacks do recur, a return to the ketogenic diet for a short time again checks their development.

Thirty-two patients of the 141 showed definite improvement, both in general demeanour and in the reduction of the number and severity of the attacks, but they were not entirely freed from them. The improvement, however, was so great that the parents considered that more had been accomplished by the diet than by any previous treatment. In the remaining 66 patients, the treatment failed to effect any improvement. In the group of 30 patients under observation for less than a year, 11 were freed from attacks, 13 appear definitely improved, and in 6 the treatment failed. Before the diet was tried, most of these patients had been on a regimen in which phenobarbital was used to control the convulsions. The writers state that in a certain percentage of cases they found the addition of phenobarbital to the diet prevented attacks, when neither the diet alone nor the phenobarbital alone controlled them.

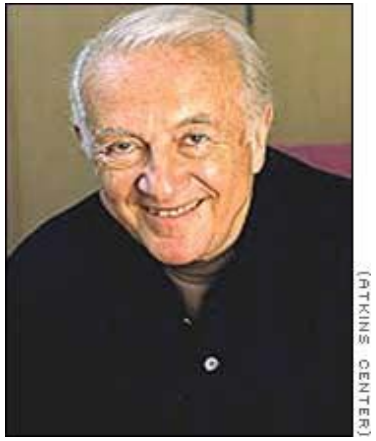
Although dehydration may have some value in the control of convulsions, it proved of little value in comparison with a ketogenic diet. It had little if any effect on the seizures of petit mal, whereas the diet appeared to have a very definite influence, and some of the most striking results have been in this type of case. Furthermore, several of the patients, who were entirely freed from attacks after they were placed on the diet, drank freely of water without interfering in any way with the effect of the diet on the convulsive seizures. Several patients from whom water was withdrawn to the point of hyperthermia were not freed from attacks. One patient was later placed on the ketogenic diet

1. *J. Am. M. Ass.*, 1930, **95**: 707.

Diete basate su un elevato introito in grassi (sino all'80%), caratterizzate da grande efficacia, ma da scarsa aderenza!
Possibilità di trattamento per periodi indefiniti, e di ripetere più cicli nello stesso paziente

Canadian Medical Association Journal, Jan 1931

- Grazie al dottor Atkins nel 1970 la dieta chetogenica è divenuta più popolare.



Dieta a **BASSO CONTENUTO GLUCIDICO**, che punta a soddisfare le richieste energetiche soprattutto attraverso grassi e proteine, ma con una percentuale di grassi notevolmente ridotta rispetto alle prime diete chetogeniche (50%). Propone, per esempio, di iniziare la giornata con uova fritte e pancetta, formaggio a metà mattina e bistecca con verdure a pranzo). Non vengono indicate le porzioni di consumo.

Aspetti POSITIVI

Rapido dimagrimento : in assenza di carboidrati il corpo è costretto ad utilizzare i lipidi e le proteine come fonte energetica alternativa.
Proteine e grassi aumentano il senso di sazietà con riduzione spontanea dell'ingestione di cibo
Aumento del dispendio energetico quotidiano (grazie all'elevato apporto proteico)

Aspetti NEGATIVI

Sovraccarico epatico e renale, iperuricemia
Carenze di vitamine e minerali
Stipsi, osteoporosi (elevato apporto proteico aumenta le perdita di calcio urinaria)
Ipercolesterolemia, aumentato rischio tumore del colon e malattie cardiovascolari

Modified Atkins Diet: sviluppata presso il Johns Hopkins Hospital al fine di offrire un metodo meno restrittivo, in particolare per gli adolescenti e gli adulti.
In questo tipo di dieta il rapporto tra grassi e carboidrati/proteine è di circa 1:1. Cibi a basso contenuto di carboidrati possono essere facilmente reperiti anche nei ristoranti, rendendo la dieta più facilmente accessibile, con un elevato grado di aderenza.

ATTENZIONE!! Questo tipo di dieta richiede analisi specifiche per escludere disturbi metabolici o deficit in carnitina, oltre che una stretto controllo medico, analogamente alle diete chetogeniche, che venivano somministrate in regime di ricovero ospedaliero.

La Dieta Chetogenica fa la sua comparsa “ufficiale” nel trattamento dell’obesità morbigena a partire dagli anni ’70 negli Stati Uniti.
Furono gli studi pionieristici del Prof. Blackburn ad Harvard, negli anni ’70, a dare l’avvio alla diffusione ed applicazione in tutto il mondo del protocollo della dieta *Protein Sparing Modified Fast* per la cura dell’obesità. Negli anni ’90 il protocollo *Very Low Calorie Ketogenic Diet* fu adottato presso l’Ospedale John Hopkins di Baltimora.

Protein-Sparing Modified Fast (PSMF), letteralmente *digiuno modificato per il risparmio proteico*, è un regime alimentare chetogenico fortemente ipocalorico in cui il principale macronutriente fornito è rappresentato dalle proteine alimentari.

Multidisciplinary Treatment of Obesity with a Protein-sparing Modified Fast: Results in 668 Outpatients

AVIVA PALGI, PHD, J. LEIGHTON READ, MD, ISAAC GREENBERG, PHD, MARTHA A. HOEFER, BA, BRUCE R. BISTRIAN, MD, PHD, AND GEORGE L. BLACKBURN, MD, PHD

Abstract: Six hundred sixty-eight obese outpatients, 71 per cent (± 34) in excess of ideal weight, were enrolled in a multidisciplinary weight control program. The major components of the program included nutrition, education, behavior modification, and exercise. Rapid weight loss was accomplished using a very low calorie (less than 800 kcal) ketogenic diet. Patients adhered to the protein sparing modified fast (PSMF) for 17 ± 12 weeks and averaged 9 ± 17 weeks in a refeeding/maintenance program. Mean weight loss was 47 ± 29 lb (21 ± 13 kg) at the point of minimum weight and 41 ± 29 lb (19 ± 13 kg) at the end of the maintenance period. Systolic and diastolic blood pressure and serum triglycerides fell significantly in men and women. Success in weight loss was greatest in the heaviest patients, those who adhered the longest to the PSMF, and those who stayed the longest in the maintenance program. (*Am J Public Health* 1985; 75:1190–1194.)

attualità - rigore scientifico - sicurezza – efficacia (maggiore nei pazienti più obesi) - pleiotropia di effetto - durability

Palgi A, Blackburn GL, Am J Public Health 1985; 75:1190-1194

THE NEW YORK TIMES: HEALTH MARCH 7, **2017**

Dr. George Blackburn, Who Worked to Help You Eat Better, Dies at 81, on Feb 20, at his home in Boston

Dr. Blackburn helped develop nutritious liquid and solid diets, supplementing them with protein to encourage loss of body fat while preserving muscle. These “protein sparing” diets protected the heart and other organs, and one of these, the protein-sparing modified fast, “became the basis for the low-carb and the very-low-calorie diet for obesity”

Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants

*NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)**

Lancet 2016; 387: 1377–96

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at

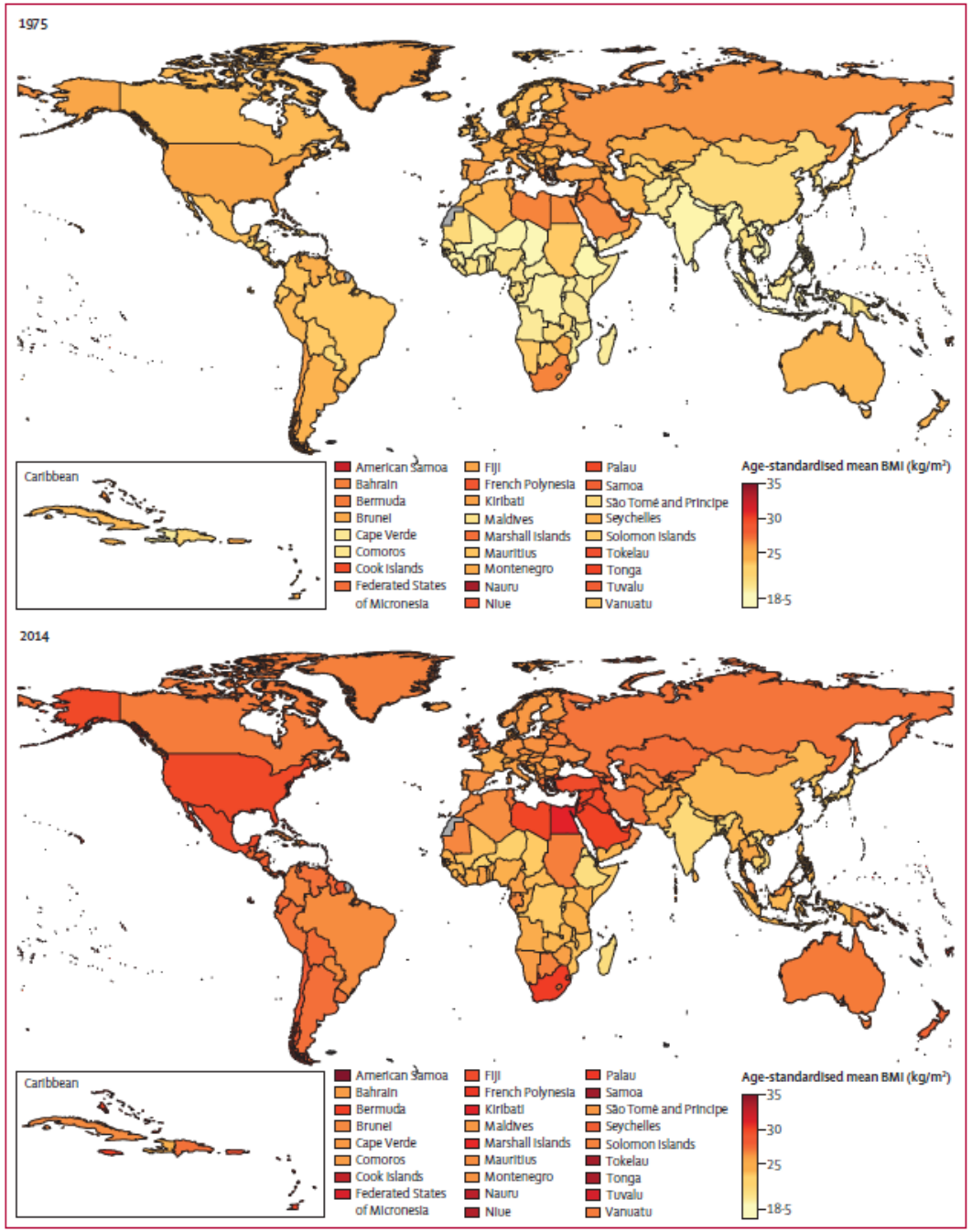
Summary

Background Underweight and severe and morbid obesity are associated with highly elevated risks of adverse health outcomes. We estimated trends in mean body-mass index (BMI), which characterises its population distribution, and in the prevalences of a complete set of BMI categories for adults in all countries.

Findings We used 1698 population-based data sources, with more than 19·2 million adult participants (9·9 million men and 9·3 million women) in 186 of 200 countries for which estimates were made. Global age-standardised mean BMI increased from 21·7 kg/m² (95% credible interval 21·3–22·1) in 1975 to 24·2 kg/m² (24·0–24·4) in 2014 in men, and from 22·1 kg/m² (21·7–22·5) in 1975 to 24·4 kg/m² (24·2–24·6) in 2014 in women. Regional mean BMIs in 2014 for men ranged from 21·4 kg/m² in central Africa and south Asia to 29·2 kg/m² (28·6–29·8) in Polynesia and Micronesia; for women the range was from 21·8 kg/m² (21·4–22·3) in south Asia to 32·2 kg/m² (31·5–32·8) in Polynesia and Micronesia. Over these four decades, age-standardised global prevalence of underweight decreased from 13·8% (10·5–17·4) to 8·8% (7·4–10·3) in men and from 14·6% (11·6–17·9) to 9·7% (8·3–11·1) in women. South Asia had the highest prevalence of underweight in 2014, 23·4% (17·8–29·2) in men and 24·0% (18·9–29·3) in women. Age-standardised prevalence of obesity increased from 3·2% (2·4–4·1) in 1975 to 10·8% (9·7–12·0) in 2014 in men, and from 6·4% (5·1–7·8) to 14·9% (13·6–16·1) in women. 2·3% (2·0–2·7) of the world's men and 5·0% (4·4–5·6) of women were severely obese (ie, have BMI ≥35 kg/m²). Globally, prevalence of morbid obesity was 0·64% (0·46–0·86) in men and 1·6% (1·3–1·9) in women.

Interpretation If post-2000 trends continue, the probability of meeting the global obesity target is virtually zero. Rather, if these trends continue, by 2025, global obesity prevalence will reach 18% in men and surpass 21% in women; severe obesity will surpass 6% in men and 9% in women. Nonetheless, underweight remains prevalent in the world's poorest regions, especially in south Asia.

Age-standardized mean BMI in women by country in 1975 and 2014



Dai risultati è emerso che, mentre nel 1975 era solo il **3,2%** degli **uomini** ad avere un BMI superiore a 30, nel **2014** il tasso di obesità mondiale aveva raggiunto il **10,8%**. Analogamente, le **donne** sono passate dal **6,4%** del 1975 al **14,9%** del 2014. I ricercatori hanno anche sottolineato che, se non sarà fatto nulla per cambiare il trend, nel 2025 un quinto degli adulti sul pianeta saranno obesi, con gravi conseguenze sui costi per i servizi sanitari.

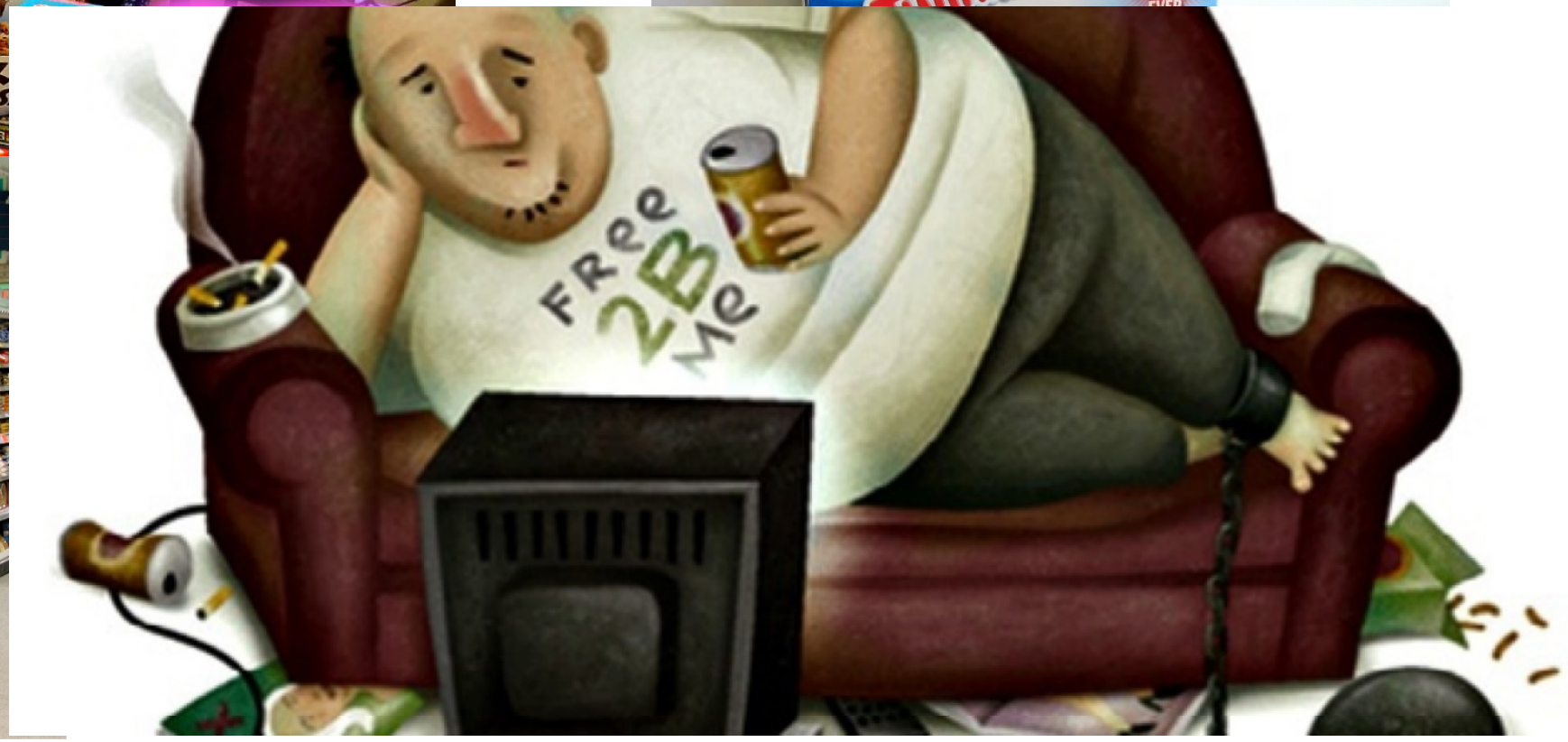
Le 3 emergenze sanitarie del mondo secondo l'organizzazione Mondiale della Sanità

- Tubercolosi (infettiva, trasmissibile)
- Malaria (infettiva, trasmissibile)
- Diabete mellito tipo 2 (degenerativa, NON trasmissibile) **??????**

Il diabete tipo 2 è davvero una malattia NON trasmissibile???

- Ereditarietà genetica (predisposizione): trasmissibile
- Ereditarietà ambientale: trasmissibile
- Stile di vita malsano della famiglia è assimilabile a un «virus contagioso» per i suoi membri
- Ambiente sociale poco salutare ospita il «virus» responsabile della malattia che contagia tutti coloro che lo popolano
- Il diabete tipo 2 è contagioso e dipende da un «virus» che si diffonde lentamente nella popolazione con una velocità di contagio sempre maggiore e con un bacino di colpiti sempre più vasto (centinaia di milioni nel mondo, con raddoppio dei casi in 25-30 anni!)

Identificazione del «virus» responsabile del diabete mellito tipo 2



COMPLICANZE DELL'OBESITA'

Ictus

Ipertensione endocranica idiopatica

Malattie polmonari

Malattia coronarica

Pancreatite

Malattie della colecisti

NAFLD
(Non-alcoholic fatty liver disease)
steatosi
steatoepatite
cirrosi

Ipogonadismo - infertilità

Osteoartrite

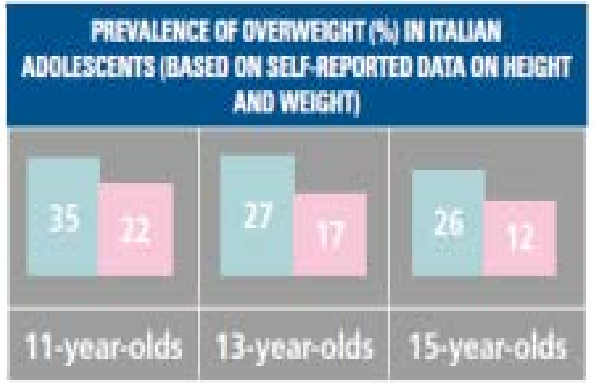
Diabete tipo 2 (DMT2)
Dislipidemia
Ipertensione
Cancro

Flebite

Gotta

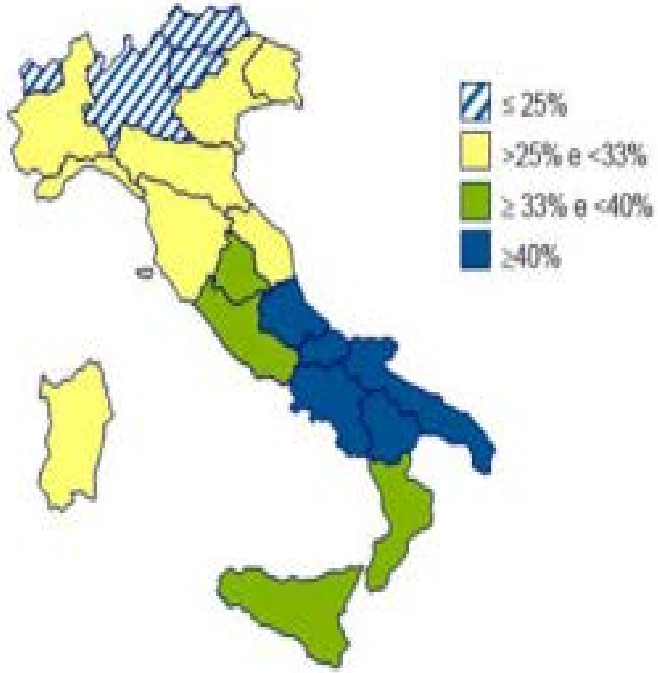
Okkio alla salute: il problema crescente dell’obesità infantile

Fonte: : Okkio alla SALUTE, 2012



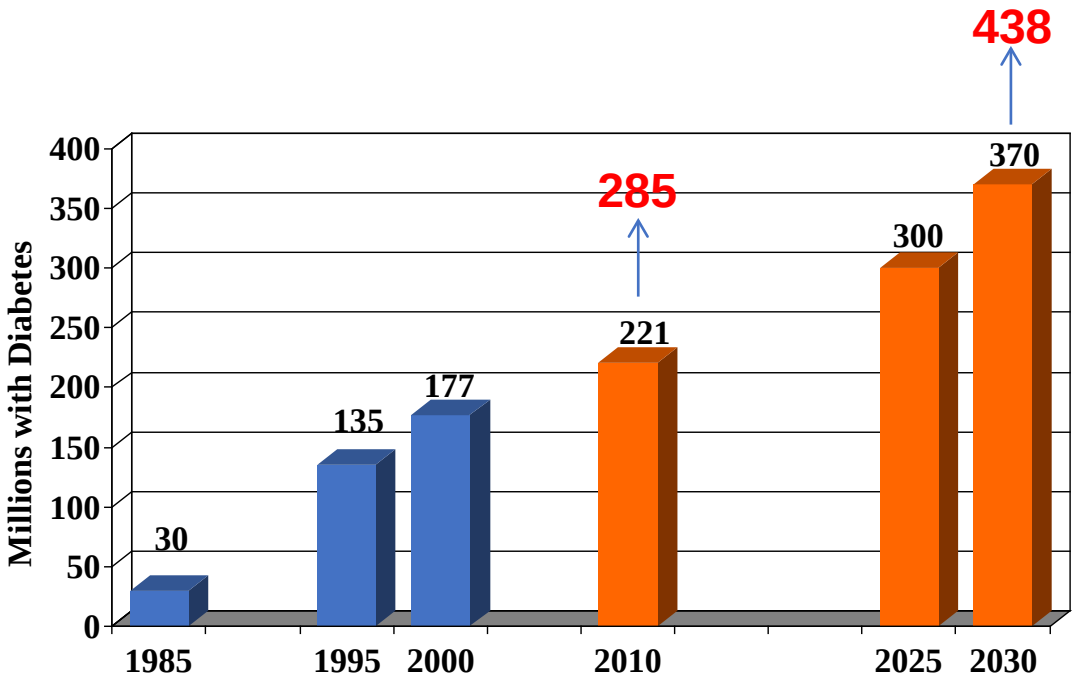
Fonte: WHO, 2013

Sovrappeso + obesità per regione, bambini di 8-9 anni della 3a primaria



Fonte: Okkio alla SALUTE, 2012

Diabete Mellito: un’epidemia mondiale



Sources: www.who.int
Zimmet P. et al Nature: 414, 13 Dec 2001

TERAPIA DELL' OBESITA'

" Tra tutti gli obesi, la maggior parte non inizierà neppure un trattamento;

tra quelli che ne incomincieranno uno, la maggior parte non lo porterà a termine;

tra quelli che lo termineranno, la maggior parte non perderà peso;

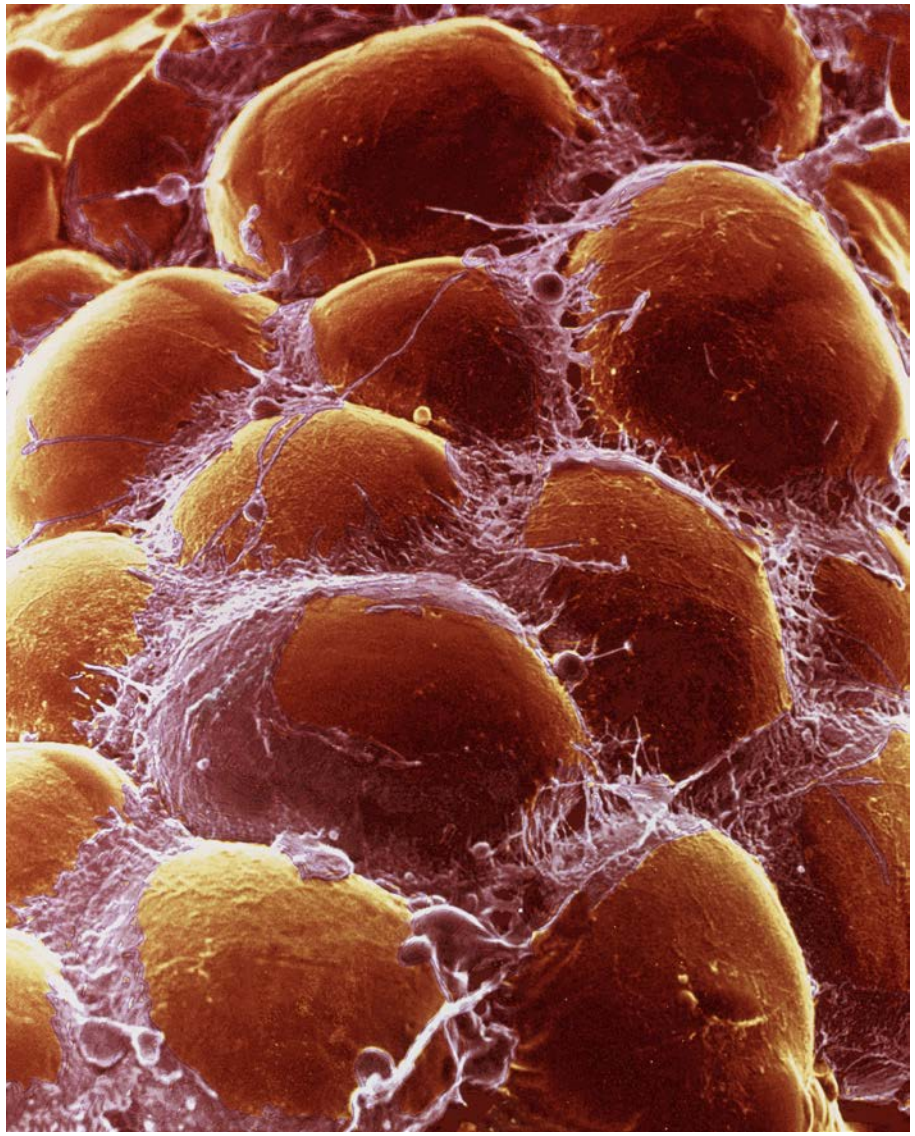
tra quelli che ne perderanno, la maggior parte lo recupererà rapidamente."

Stunkard A.J., McLaren Hume M. Arch Intem Med 1959; 103:79-85.

Attuali farmaci anti-obesità disponibili negli USA

1. Qsymia – phentermine/topiramate 2012
2. Belviq – lorcaserin 2012
3. Contrave **(Mysimba 8mg/90mg) – bupropion/naltrexone 2014**
4. **Saxenda - liraglutide 2014**
5. Adipex - phentermine 1959
6. **Xenical – orlistat - 1999**
7. **SGLT2 inhibitors – off label**

Functional and anatomical complexity of the Adipose Organ



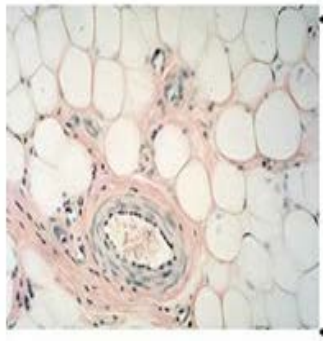
Distinct dissectable depots (discontinuous!)

Coordinated and still largely unknown nervous and endocrine regulation

Marked cellular heterogeneity

Functional plasticity (capacity to expand throughout life-span)

The adipose organ and obesity



Mature adipocytes (30-50 %)

Macrophages (1-30%)

Lymphocytes

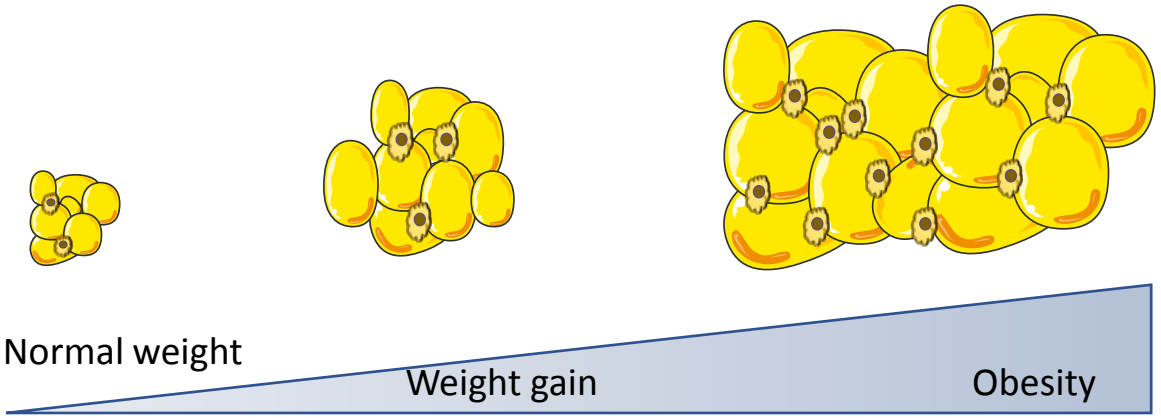
Endothelial cells (1-10%)

Preadipocytes (20-40%)

Stromavascular fraction

Leptin,
Adiponectin

TNFα, IL6,
IL8, IL10,
IL1β



Insulin-resistance and associated cardio-metabolic complications

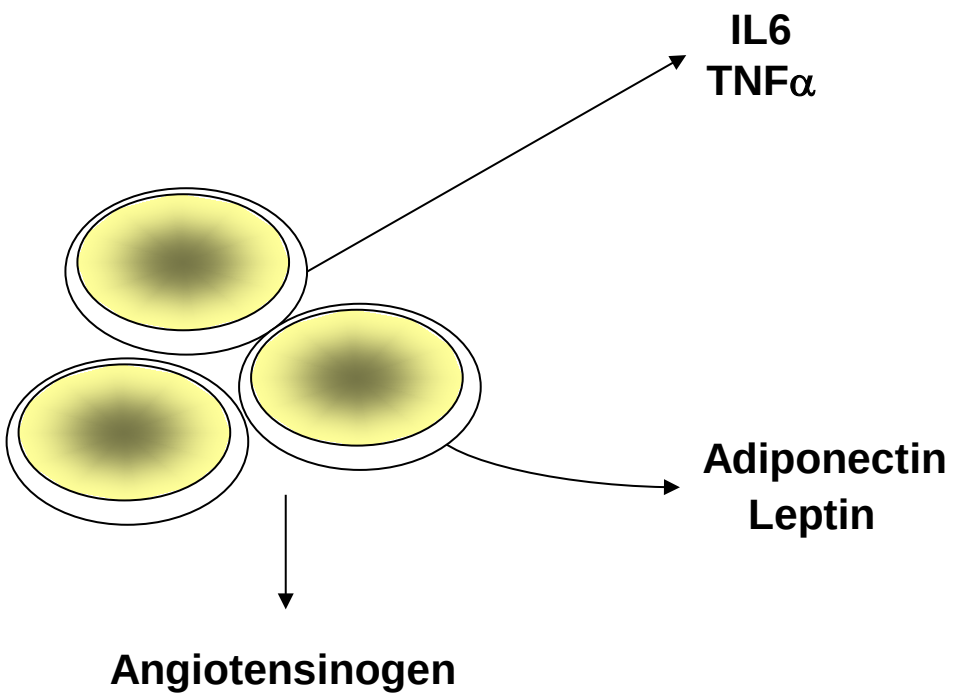
Adipocyte
Macrophage

Hypertrophy

Hypertrophy
Hyperplasy
Altered adipokine secretion
Macrophage infiltration and polarisation

Xu et al., 2003; Weisberg et al., 2003; Cancello et al., 2005; Lumeng et al., 2007

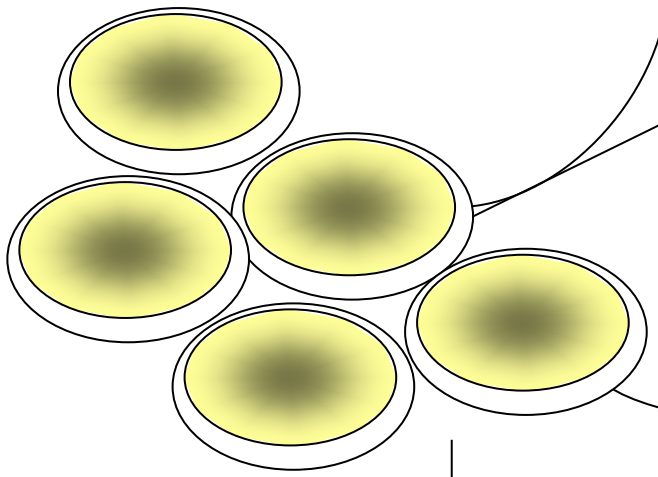
Central role of the adipose organ in metabolic homeostasis: role of adipokines



Pathophysiological implications of dysfunctional adipose tissue

Insufficient capacity to accommodate excess intake
ectopic fat storage

Visceral obesity



FFA ↑ → **abnormal glucose and lipid metabolism in the liver**

IL6 ↑
TNFα ↑
MCP1 ↑
→ **Inflammation**
Insulin-resistance

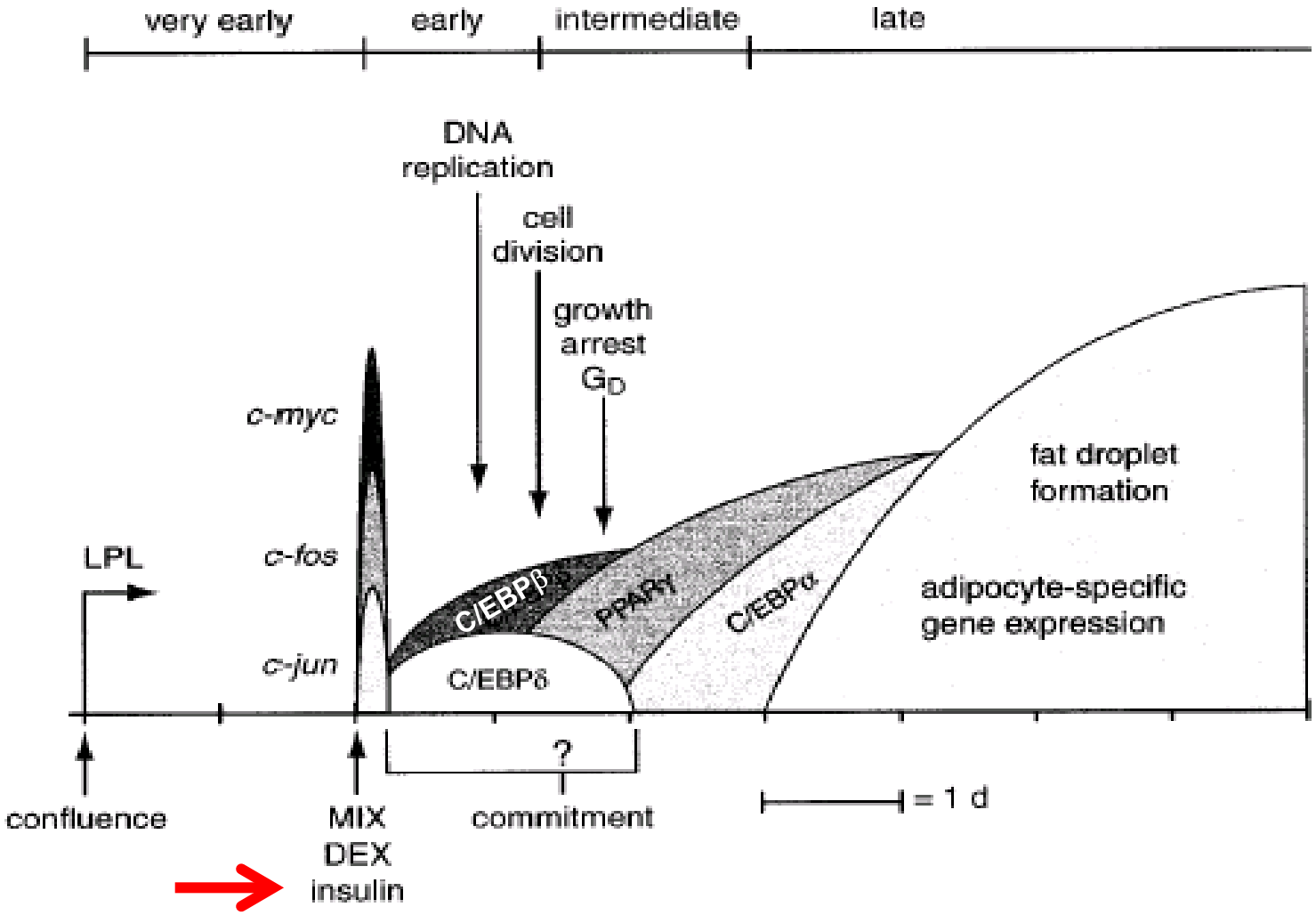
Altered endocrine function and adipokine secretion

Adiponectin ↓
Leptin ↑
→ **Insulin-resistance**
atherosclerosis

Angiotensinogen ↑
↓
RAAS
↓
Hypertension

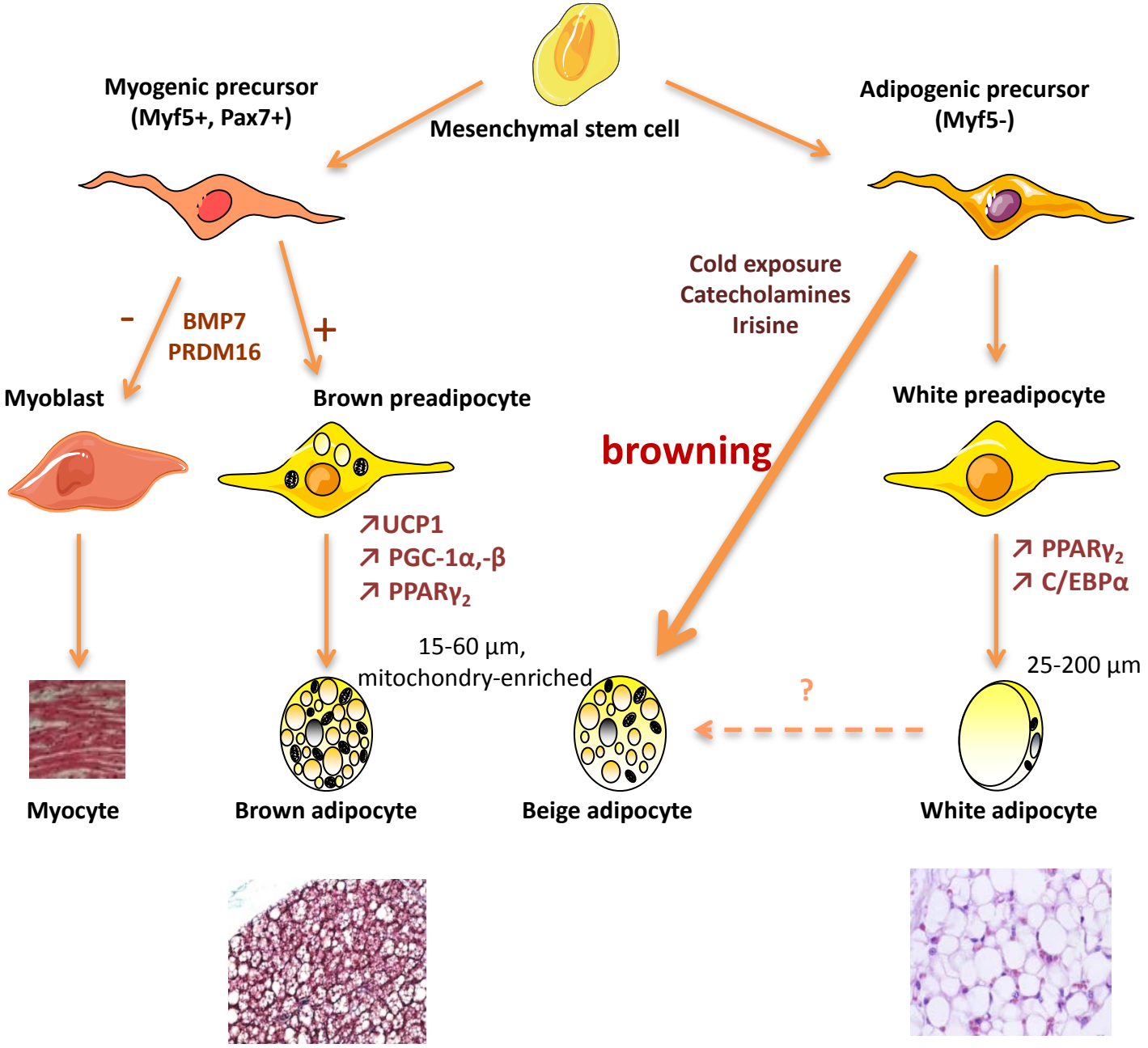
Macrophage infiltration with development of a
pro-inflammatory state promoting insulin resistance

Eventi molecolari della differenziazione adipocitaria



(From Ntambi JM and Kim YC, J Nutr, 2000)

Different types of adipocytes



2009

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans

Aaron M. Cypess, M.D., Ph.D., M.M.Sc., Sanaz Lehman, M.B., B.S., Gethin Williams, M.B., B.S., Ph.D., Ilan Tal, Ph.D., Dean Rodman, M.D., Allison B. Goldfine, M.D., Frank C. Kuo, M.D., Ph.D., Edwin L. Palmer, M.D., Yu-Hua Tseng, Ph.D., Alessandro Doria, M.D., Ph.D., M.P.H., Gerald M. Kolodny, M.D., and C. Ronald Kahn, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults

Kirsi A. Virtanen, M.D., Ph.D., Martin E. Lidell, Ph.D., Janne Orava, B.S., Mikael Heglind, M.S., Rickard Westergren, M.S., Tarja Niemi, M.D., Markku Taittonen, M.D., Ph.D., Jukka Laine, M.D., Ph.D., Nina-Johanna Savisto, M.S., Sven Enerbäck, M.D., Ph.D., and Pirjo Nuutila, M.D., Ph.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men

Wouter D. van Marken Lichtenbelt, Ph.D., Joost W. Vanhommerig, M.S., Nanda M. Smulders, M.D., Jamie M.A.F.L. Drossaerts, B.S., Gerrit J. Kemerink, Ph.D., Nicole D. Bouvy, M.D., Ph.D., Patrick Schrauwen, Ph.D., and G.J. Jaap Teule, M.D., Ph.D.

2015

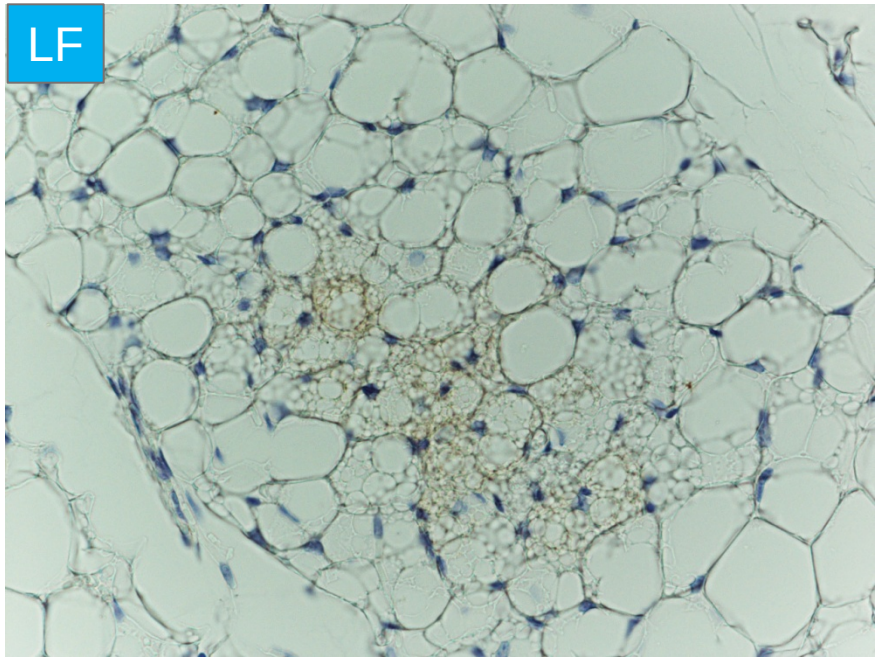
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

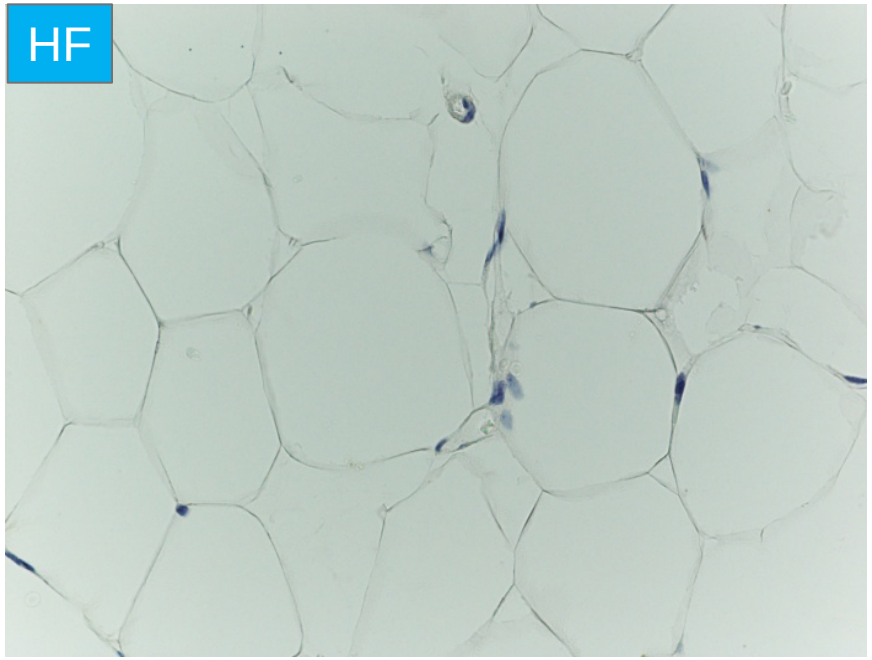
ORIGINAL ARTICLE

FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans

Melina Claussnitzer, Ph.D., Simon N. Dankel, Ph.D., Kyoung-Han Kim, Ph.D., Gerald Quon, Ph.D., Wouter Meuleman, Ph.D., Christine Haugen, M.Sc., Viktoria Glunk, M.Sc., Isabel S. Sousa, M.Sc., Jacqueline L. Beaudry, Ph.D., Vijitha Puviindran, B.Sc., Nezar A. Abdennur, M.Sc., Jannel Liu, B.Sc., Per-Arne Svensson, Ph.D., Yi-Hsiang Hsu, Ph.D., Daniel J. Drucker, M.D., Gunnar Mellgren, M.D., Ph.D., Chi-Chung Hui, Ph.D., Hans Hauner, M.D., and Manolis Kellis, Ph.D.

Overfeeding reduces browning of inguinal fat

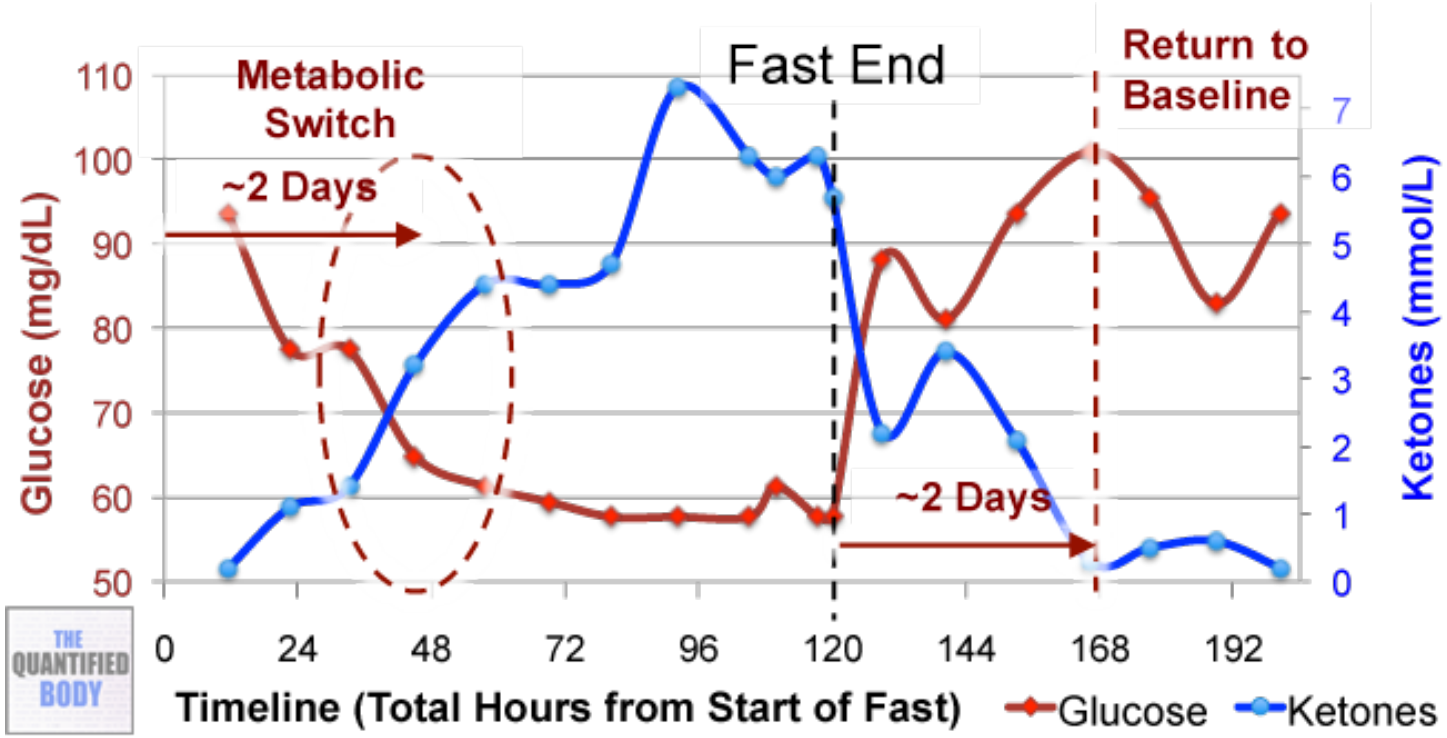




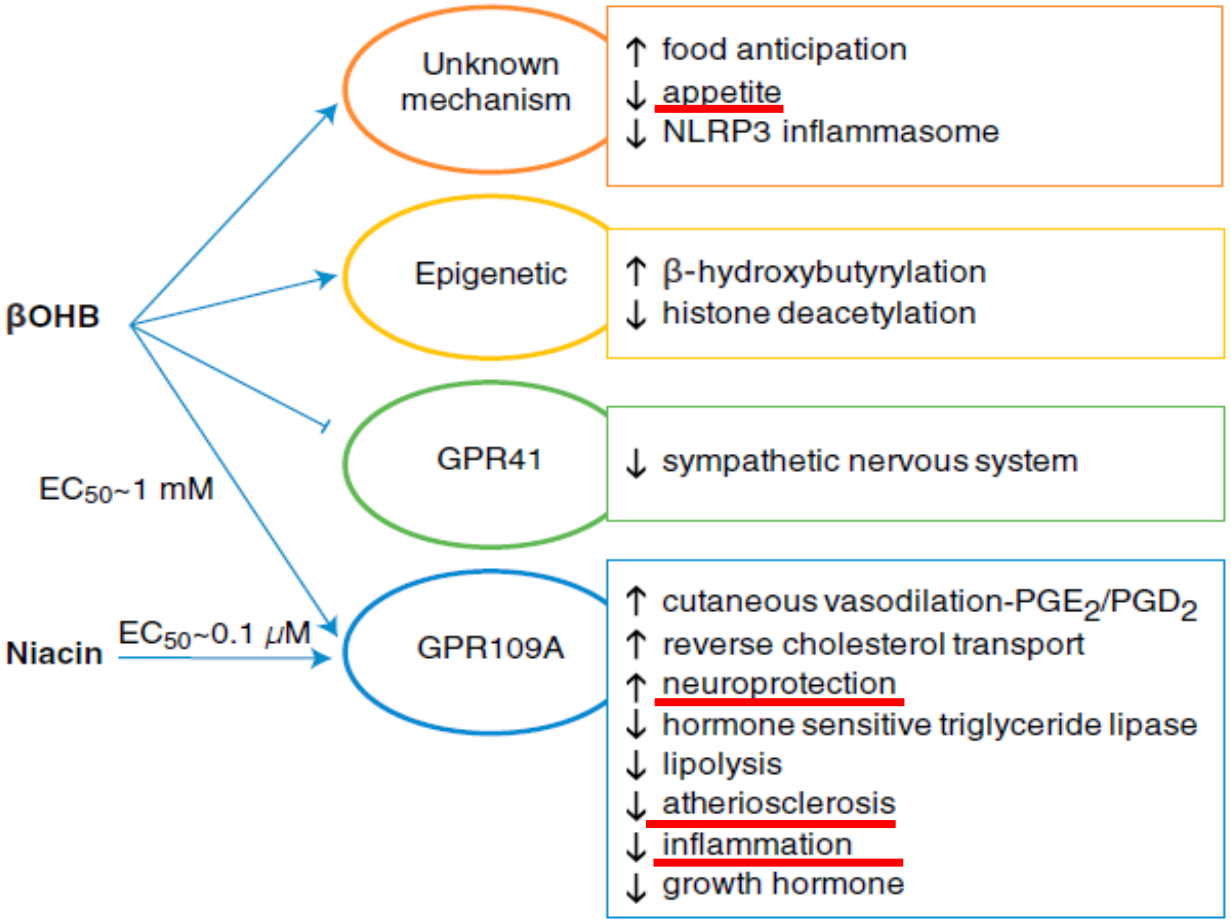
Caprio M et al, FASEB J 2014

Efficacacia dei pasti sostitutivi proteici

A livello ematico il sorpasso della concentrazione molare tra chetoni e glucosio avviene solo dopo i primi 2/3 giorni.
Alla sospensione della dieta in meno di 8 ore si invertono le concentrazioni.



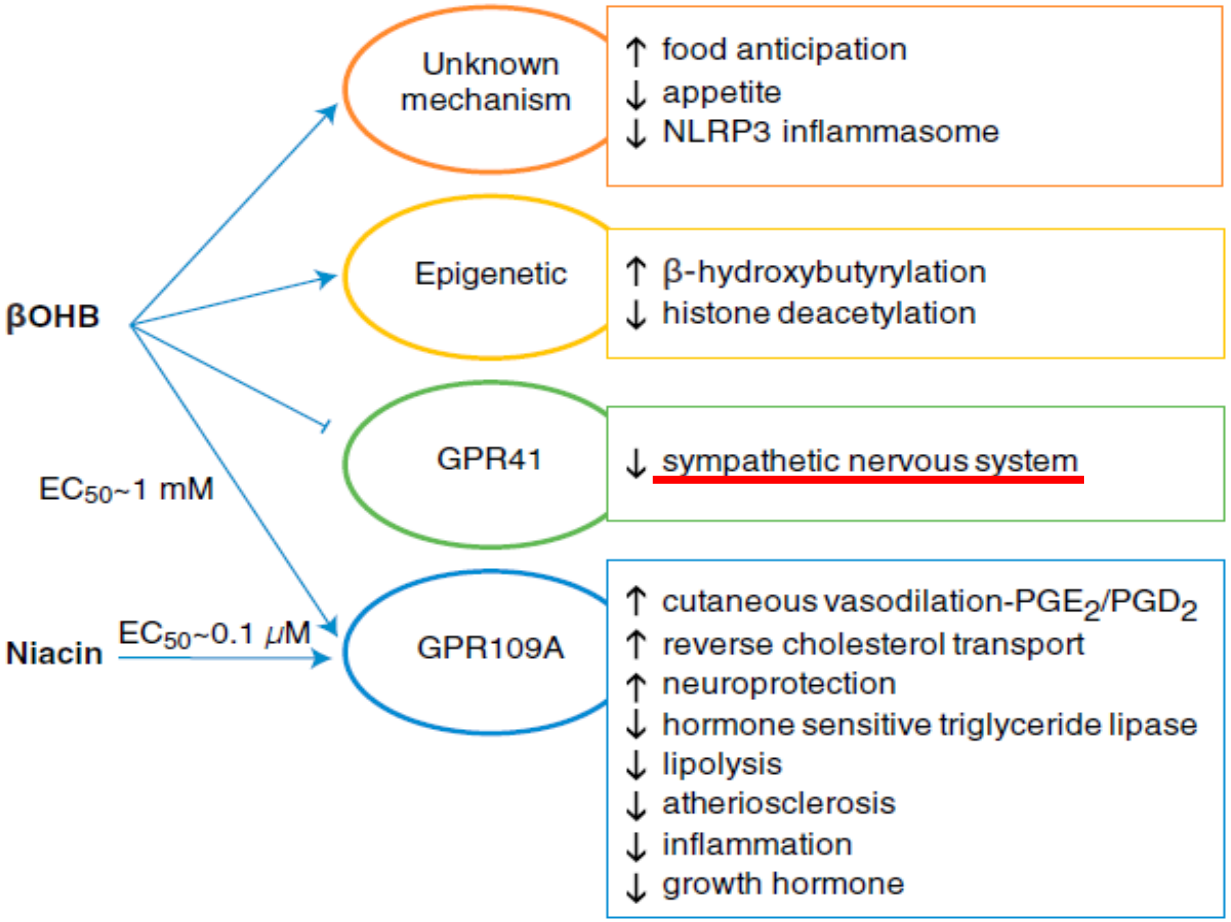
Azioni biologiche dei corpi chetonici



- Riduzione dell'infiammazione (GPR109A è abbondantemente espresso da monociti e macrofagi)
- Riduzione dell stress ossidativo
- Aumento delle proteine antiossidanti
- Riduzione dell'appetito/aumento della sazietà
- Miglioramento delle proteine mitocondriali

Puchalska P and Crawford PA, Cell Metabolism 2017

Effetti indesiderati dei corpi chetonici



- Arresto del calo ponderale
- Stipsi
- Ipotensione

Puchalska P and Crawford PA, Cell Metabolism 2017

Corretta impostazione del numero di pasti sostitutivi

Donna: 1,2 g proteine/kg di peso ideale/die

Uomo: 1,5 g proteine/kg di peso ideale/die

Contenuto medio in proteine dei pasti sostitutivi: 18 g

Numero di pasti da somministrare:

Es. Donna: 1,2*60 (peso ideale)/18= 4

Es. Uomo: 1,5*70 (peso ideale)/18= 5,5

Livelli di Assunzione di Riferimento dei Nutrienti

LARN 2012 - PROTEINE
APPORTI GIORNALIERI DI RIFERIMENTO PER LA POPOLAZIONE ITALIANA: FABBISOGNO MEDIO (AR) E ASSUNZIONE RACCOMANDATA PER LA POPOLAZIONE (PRI)

	Età	Peso	AR		PRI	
	(anni)	(kg)	(g/kg×die)	(g/die)	(g/kg×die)	(g/die)
LATTANTI	0,5-0,99	8,6	1,11	9	1,32	11
BAMBINI E ADOLESCENTI	1-3	13,7	0,82	11	1,00	14
	4-6	20,6	0,76	16	0,94	19
	7-10	31,4	0,81	25	0,99	31
Maschi	11-14	49,7	0,79	39	0,97	48
	15-17	66,6	0,79	50	0,93	62
Femmine	11-14	50,7	0,77	39	0,95	48
	15-17	55,7	0,72	40	0,90	50
ADULTI						
Maschi	18-29	70	0,71	50	0,90	63
	30-59	70	0,71	50	0,90	63
	60-74	70	0,71	50	0,90	63
	≥75	70	0,71	50	0,90	63
Femmine	18-29	60	0,71	43	0,90	54
	30-59	60	0,71	43	0,90	54
	60-74	60	0,71	43	0,90	54
	≥75	60	0,71	43	0,90	54
GRAVIDANZA	I trimestre			+0,5		+1
	II trimestre			+7		+9
	III trimestre			+23		+29
ALLATTAMENTO	I semestre			+15		+19
	II semestre			+10		+13

Il presente documento è la sintesi prefinale dei LARN e contiene dati messi a disposizione per commenti e osservazioni (vedi *Avvertenza*).

SINTESI PREFINALE

The emerging global phenomenon of sarcopenic obesity: Role of functional foods; a conference report

Article *in* Journal of Functional Foods · June 2017

DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.048

- The current Recommended Dietary Allowance (RDA) for protein is **0.8 g/kg/d (IOM, 2005).** This amount of protein prevents muscle catabolism in older adults, but may not maximally promote muscle anabolism

- Epidemiological and randomized controlled feeding studies support that daily protein intakes moderately above the **RDA (>1.0 g/kg/d)** promote a more favorable body composition, including a higher lean mass to fat mass ratio, and reduced loss of lean body mass during purposeful weight loss

Campbell *et al*., 2001; Campbell *et al*., 2015; Campbell *et al*., 2007; Kim *et al*., 2016

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. Author manuscript; available in PMC 2010 Jan 1.
Published in final edited form as:
Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009 Jan; 12(1): 86–90.
doi: 10.1097/MCO.0b013e32831cef8b

PMCID: PMC2760315
NIHMSID: NIHMS111079

Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia

Protein, amino acid metabolism and therapy

Douglas Paddon-Jones and Blake B. Rasmussen

1,0 – 1,2 g/kg/die

Almeno 25-30 g di proteine nei tre pasti principali

Sarcopenic Obesity – How Do We Treat It?

Matthew F. Bouchonville[a] and Dennis T. Villareal[b,c]

Nutritional modification

Aging is associated with both, a reduction in dietary protein intake [13] as well as a blunted muscle protein synthesis response to essential amino acid ingestion [39]. Moreover, the recommended dietary allowance for protein intake may not be adequate in older adults [40]. It has been demonstrated in older adults that ingestion of larger amounts of essential amino acids restores the muscle protein synthesis response similarly to that observed in younger adults, suggesting a threshold effect which can be overcome with increased protein intake [41]. Taking this into consideration, it has been suggested that 25–30 grams of high quality protein be ingested per meal in order to prevent sarcopenia in older adults [42]. This recommendation is based on evidence that ingestion of less than 25–30 grams of protein per meal is associated with suboptimal muscle protein synthesis in the elderly [43]. Likewise, ingestion in excess of 30 grams of protein per meal has not been shown to further improve the anabolic response [44]. While sufficient protein intake is paramount to optimizing the muscle protein synthetic response, a diet relatively low in carbohydrates may also be advisable as coingestion of carbohydrates has been shown to exert negative effects on muscle protein turnover in the elderly [45].

VLCKD e sarcopenia

European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2016; 20: 2613-2621

Very-low-calorie ketogenic diet with aminoacid supplement versus very low restricted-calorie diet for preserving muscle mass during weight loss: a pilot double-blind study

G. MERRA[1], R. MIRANDA[2,3], S. BARRUCCO[2], P. GUALTIERI[2], M. MAZZA[2], E. MORICONI[2,4], M. MARCHETTI[5], T.F.M. CHANG[6], A. DE LORENZO[2,4], L. DI RENZO

VLCKD e VLCD a confronto

VLCKD (very-low-carbohydrate ketogenic diet)	VLCD (very low restricted-calorie diet)
450-500 Kcal/die (donne); **650-700 Kcal/die** (uomini), di cui:	
Lipidi: 35-40%, grassi saturi: < 10%	
Carboidrati: 5% (< 6 g)	**Carboidrati**: 15-20% (< 20 g nelle donne, < 30 g negli uomini)
Proteine: 55-60% 1.2 (donne) - 1.5 (uomini) g/Kg di peso corporeo	**Proteine**: 45-50% 0.9 (donne) - 1.1 (uomini) g/Kg di peso corporeo
Fibre: 25 mg/die	

Merra G *et al*., 2016

Table I. Comparison between the body composition before and after administration of very-low-carbohydrate ketogenic diet for 3 weeks.

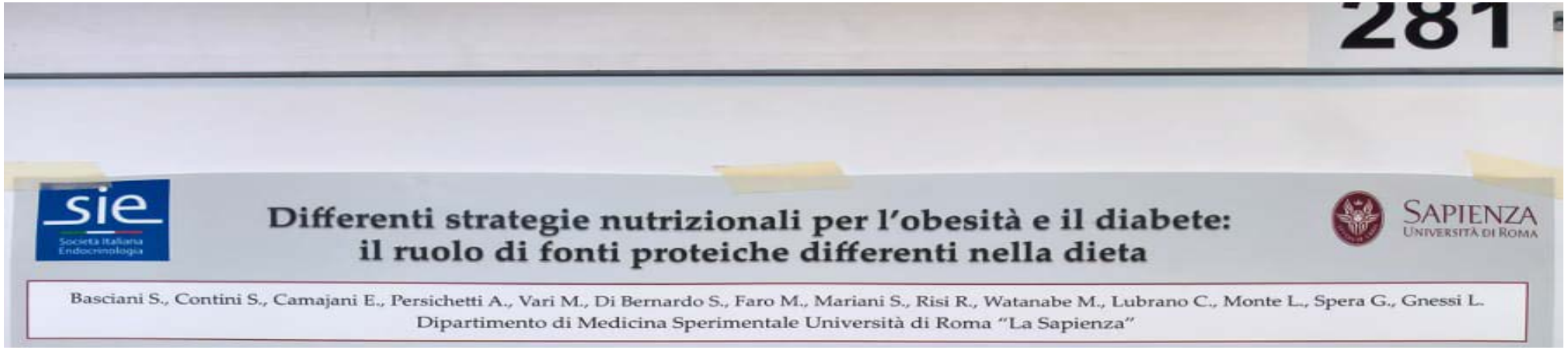
n = 9	Baseline (T0) mdia (SD)	After 3 weeks of VLKD (T1) media (SD)	*p*
Weight (kg)[a]	99.78 (4.57)	92.80 (4.78)	0.00*
BMI (kg/m²)[a]	33.69 (3.51)	31.36 (3.59)	0.00*
Waist circumference (cm)[a]	103.90 (5.98)	98.40 (5.91)	0.00*
Abdomen circumference (cm)[a]	111.82 (5.42)	108.20 (6.73)	0.03*
hip circumference (cm)[a]	114.30 (6.42)	111.30 (7.73)	0.01*
Trunk Body Fat (kg)[a]	20.37 (5.59)	19.78 (4.99)	0.59
Trunk Body Lean (kg)[a]	25.06 (5.55)	26.23 (4.74)	0.69
Android Body Fat (kg)[a]	3.3046 (1.11)	3.2078 (0.92)	0.76
Android Body Lean (kg)[a]	3.75 (1.09)	3.92 (0.61)	0.75
Gynoid Body Fat (kg)[a]	6.01 (1.50)	5.70 (1.10)	0.30
Gynoid Body Lean (kg)[a]	8.06 (2.18)	8.59 (1.81)	0.67
Total Body Fat (kg)[a]	37,24 (9.31)	34.79 (9.38)	0.02*
Total Body Lean (kg)[a]	53.01 (12.86)	54.93 (8.96)	0.75
Percentage Body Fat (%)[a]	40.30 (8.25)	37.52 (9.63)	0.30
Paired *t*-test a or a non-parametric Wilcoxon test[b].			
Total Body Fat (kg)[a]	33.06 (3.60)	30.59 (3.65)	0.00*
Total Body Lean (kg)[a]	39.00 (3.03)	35.70 (3.09)	0.00*
Percentage Body Fat (%)[a]	44.37 (3.35)	44.53 (4.14)	0.74

- Quello di «**obesità sarcopenica**» è un concetto relativamente nuovo, che gode di una particolare rilevanza nella pratica clinica specialmente (ma non solo) nella popolazione anziana

- Il trend epidemiologico della nostra generazione va simultaneamente verso un'epidemia di obesità ed una costante crescita del numero delle persone anziane, per cui è lecito aspettarsi un aumento dei casi di «obesità sarcopenica» nel prossimo futuro

- Adiposità viscerale e massa muscolare scheletrica sembrano avere influenze opposte sulla morbilità e mortalità cardiovascolare; pertanto, le comuni strategie di intervento dovrebbero avere come principale obiettivo il **raggiungimento di un significativo calo ponderale**, tentando nel contempo di **preservare o ristabilire la massa muscolare scheletrica**

- Recenti evidenze dimostrano che **diete ipocaloriche chetogeniche** (VLCKD, a contenuto proteico giornaliero di 1.2-1.5 g/Kg di peso ideale) sono altamente efficaci nel determinare una significativa perdita di peso senza peraltro indurre la perdita di massa muscolare, **prevenendo così il rischio di sarcopenia**, come invece accade più di frequente nelle semplici diete ipocaloriche o fortemente ipocaloriche (VLCD, a contenuto proteico giornaliero di 0.9-1.1 g/Kg di peso ideale)



La VLCKD con pasti sostitutivi permette, rispetto alle VLCKD a base di proteine animali:

- **una riduzione più efficace del grasso viscerale**
- **una riduzione più efficace del colesterolo totale e LDL**
- **Un controllo migliore della funzionalità renale**

Basciani S et al. Congresso Nazionale SIE 2014

Meccanismi di azione della terapia chetogenica nell’obesità

- Rapida ed efficace perdita di peso
- Riduzione del senso della fame legata alla chetosi moderata
- Mantenimento del trofismo e della massa muscolare
- Benessere psicofisico
- Migliore aderenza alla dieta (terapia personalizzata)
- Efficace riduzione dell’insulino-resistenza e dell’infiammazione cronica
- Forte effetto motivazionale

Terapia chetogenica e comorbidità del paziente obeso

NAFLD

- Miglioramento del quadro anatomo-patologico dell'epatosteatosi
- Riduzione del grasso epatico, drastica riduzione dell'epatomegalia
- Riduzione dei FFA circolanti, dell'insulinemia e della glicemia a digiuno

Diabete mellito tipo 2

- Miglioramento del controllo glicemico e della sensibilità insulinica
- Miglioramento della funzione beta-cellulare
- Riduzione della terapia farmacologica

Dislipidemia

- Aumento del colesterolo HDL
- riduzione dei trigliceridi

Terapia chetogenica e comorbidità del paziente obeso

Ipertensione arteriosa

- Riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica
- Riduzione della terapia farmacologica

OSAS

- Diminuzione della frequenza degli episodi
- Miglioramento della funzione beta-cellulare
- Riduzione della terapia farmacologica

Vantaggi della terapia chetogenica nel paziente obeso

- ✓ Miglior controllo glicometabolico
- ✓ Azione anti-infiammatoria
- ✓ Riduzione del rischio oncologico (colon, mammella, pancreas, fegato)
- ✓ Riduzione della terapia farmacologica
- ✓ Miglioramento della performance fisica e della produttività lavorativa
- ✓ Miglioramento della qualità della vita

Ulteriori possibili applicazioni della terapia chetogenica nell'obesità

- ✓ Insuccesso delle diete precedenti
- ✓ Intervento chirurgico programmato
- ✓ Ritorno ad un peso forma post parto e post allattamento
- ✓ Imperativo sociale o personale
- ✓ Bisogno di un effetto starter motivante
- ✓ Ripresa ponderale dopo un arresto del fumo
- ✓ Aumento ponderale con terapie farmacologiche

Principali controindicazioni alle VLCKD

- BMI < 25
- Insufficienza renale con eGFR < 60 mL/min/1,73 m_2
- Insufficienza epatica grave (non steatosi!!!)
- Insufficienza cardiaca (valutazione rischio/beneficio)
- Infarto miocardico o stroke cerebrovascolare recente
- Aritmie cardiache (valutazione rischio/beneficio)
- **Gravidanza e allattamento**
- **Diabete mellito tipo 1**
- **Infanzia** e adolescenza
- **Disturbi psichiatrici gravi**
- Scarsa motivazione e collaborazione del paziente

Controindicazioni assolute alle VLCKD

- Deficit di carnitina
- Deficit di carnitina palmitoil tranferasi I o II
- Deficit di carnitina traslocasi
- Deficit di beta-ossidazione degli acidi grassi
- Deficit di piruvato carbossilasi
- Porfiria

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: A randomized, open-label, 3-arm parallel comparative, exploratory study

This study investigated the safety and efficacy of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor luseogliflozin with differing carbohydrate intakes in Japanese individuals with type 2 diabetes (T2D). Participants were randomly assigned to 3 carbohydrate-adjusted meals for 14 days (days 1-14; a high carbohydrate [HC; 55% total energy carbohydrate] and high glycaemic index [HGI] meal; an HC [55% total energy carbohydrate] and low glycaemic index [LGI] meal; or a low carbohydrate [LC; 40% total energy carbohydrate] and HGI meal). All participants received luseogliflozin for the last 7 days (days 8-14), continuous glucose monitoring (CGM) before and after luseogliflozin treatment (days 5-8 and days 12-15) and blood tests on days 1, 8 and 15. Luseogliflozin significantly decreased the area under the curve and mean of CGM values in all 3 groups similarly. Fasting plasma glucose, insulin and glucagon were similar at all time points. Ketone bodies on day 15 were significantly higher in the LC-HGI group compared with the HC-HGI and HC-LGI groups. In conclusion, luseogliflozin has similar efficacy and safety in Japanese people with T2D when meals contain 40% to 55% total energy carbohydrate, but a strict LC diet on this class of drug should be avoided to prevent SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis.

Diabetes Obes Metab. 2017;**19:**739–743.

Effetti indesiderati

- ✓ Alito cattivo
- ✓ Cefalee transitorie all'inizio della dieta
- ✓ Crampi (Aggiungere del potassio e del magnesio)
- ✓ Ipotensione ortostatica (Bere acqua! Aggiungere NaCl)
- ✓ Gonfiori, coliti, diarrea
- ✓ Stipsi (lassativo osmotico senza zucchero o aumentare verdura e fibre - 20/30 g/die)

Terapia metabolica chetogenica

Si tratta un'alimentazione temporaneamente **sbilanciata** dal punto di vista nutrizionale**,** che utilizza un substrato energetico di emergenza:

Terapia per un periodo **limitato** di tempo

IMPORTANZA DELL'APPORTO LIPIDICO

L'apporto di 1 - 2 cucchiai di olio di oliva al giorno è essenziale per:

✓ Apportare gli acidi grassi essenziali (ω3 e ω6).

✓ Prevenire le litiasi biliari: infatti l'apporto di 10 g di olio per pasto facilita lo svuotamento della colecisti.

-----> **1 paziente obeso su 2** produce calcoli biliari

Consigliare 600 mg die di ACIDO URSODEOSSICOLICO

✓ Non superare i 2 cucchiai al giorno per non aumentare il contenuto calorico giornaliero e per non favorire la chetogenesi a scapito dei grassi esogeni.

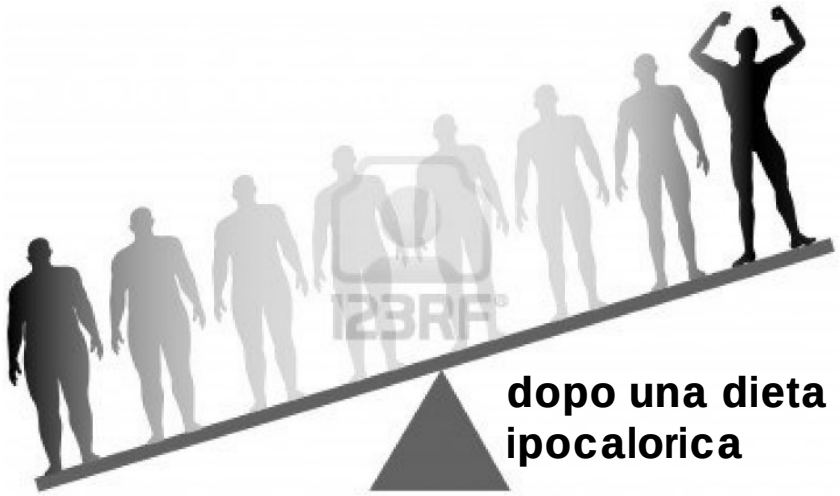
ERRORI INVOLONTARI PIÙ COMUNI NELLE PRIME FASI DELLA DIETA

ASSUNZIONE SISTEMATICA DI:

- Farmaci contenenti ZUCCHERI, più spesso in sciroppo o bustine effervescenti, ma anche vitamine e integratori vari in commercio.
- Caramelle e gomme “SENZA ZUCCHERO”
- Tisane e tè con PEZZI DI FRUTTA
- Cetriolini, germogli di soja, e altri vegetali in vasetto “AL NATURALE”: spesso è presente zucchero.
- Aceto balsamico
- Hamburger confezionati (se presente pane), carne in scatola, wurstel
- Orzo
- Bevande dei distributori anche se senza zucchero (tè, caffè).
- Bevande senza zucchero
- Cipolle

REINTRODUZIONE GRADUALE DI ALIMENTI GLICIDICI SECONDO CARICO GLICEMICO CRESCENTE

- introduzione di cibi a maggior apporto calorico ed indice glicemico (frutta, latticini magri)
- intensificazione attività fisica (es. >30 min/die di camminata a passo veloce)

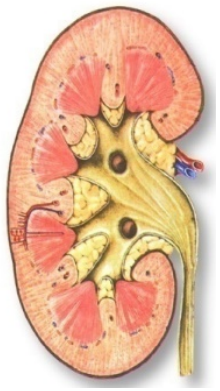


DISPENDIO ENERGETICO RIDOTTO

Riduzione dell' apporto calorico

↘Apporti alimentari in K, Mg, Ca, Na

e vitamine ed oligoelementi



Acidosi legata all' eliminazione dei corpi chetonici

« Diuresi tamponata con cationi»

↗ Eliminazione urinaria di cationi : K, Ca, Mg, Na

Aumento del fabbisogno in potassio, calcio, magnesio e sodio durante la chetosi compensata

Attenzione!

Precauzioni legate alla supplementazione in potassio:

Spiegare al paziente i seguenti sintomi:
crampi, risvegli notturni, dolori muscolari, mal di schiena

Possono essere legati a una possibile ipokaliemia!

Scand. J. clin. Lab. Invest. **43**, Suppl. 165, 1983

Renal handling of calcium in fasting subjects: Relation to ketosis and plasma ionized calcium level

F. STEIN, J. KOLANOWSKI, S. BEMELMANS & P. DESMECHT

Medical Biochemistry and Department of Medicine, University of Louvain, Medical School, Brussels, Belgium.

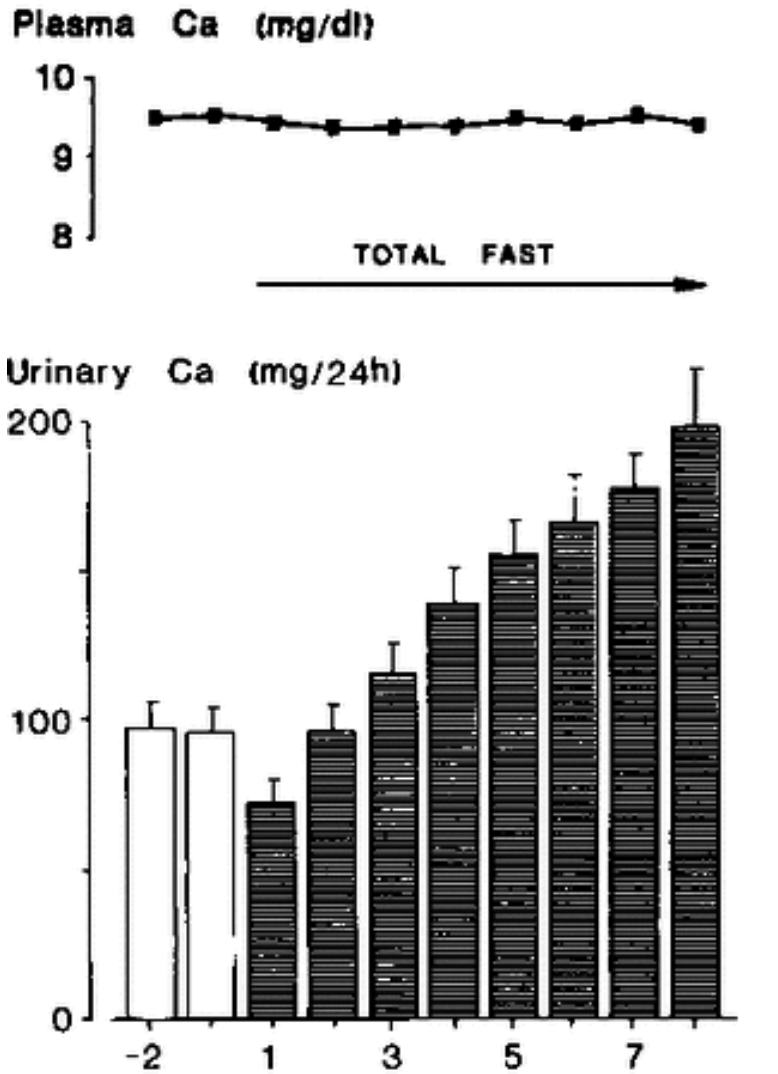


FIG. 1.

Stein F et al. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1983;165:99-100.

ADI 2014;6:38-43

FONDAZIONE ADI: POSITION PAPER

La dieta chetogenica

INDICAZIONI:

- 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 comorbilità.
- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).
- Epilessia farmaco-resistente.

CONTROINDICAZIONI:

- Gravidanza e allattamento.
- Anamnesi positiva per disturbi psichici e comportamentali, abuso di alcol e altre sostanze.
- Insufficienza epatica e/o renale
- Diabete tipo 1.
- Angina instabile, IMA recente.

Molte delle criticità emerse sono dovute a: errori prescrittivi, gestionali, e alla carenza di follow up!
Difficoltà legate alla compliance, scarsità di studi a lungo termine….

4. Trattamento perioperatorio

E.29 La riduzione preoperatoria del peso corporeo è consigliata nei pazienti candidati alla chirurgia bariatrica, soprattutto se in presenza di BMI molto elevato o di grave obesità viscerale, anche attraverso la prescrizione di una dieta a basso contenuto calorico/chetogena nel periodo preoperatorio (LIVELLO DI EVIDENZA: 2; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A).

La diminuzione del peso corporeo riduce notevolmente le dimensioni del grasso viscerale e del fegato facilitando l'esecuzione degli interventi laparoscopici[1,2], riducendo il tempo di esecuzione e il rischio di conversione[3,4], e migliora i risultati a breve e lungo termine[5-7] soprattutto nei pazienti super-obesi[8]. Diversi metodi sono stati proposti per favorire la perdita di peso preoperatoria e dalle evidenze in letteratura pare chiaro come l'impiego di una dieta a basso contenuto calorico/chetogena da 15 a 30 giorni prima dell'intervento ottenga risultati soddisfacenti in minor tempo, con un costo minore e meno effetti collaterali rispetto al palloncino intragastrico[8-14].

S.I.C.OB. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche

LINEE GUIDA DI CHIRURGIA DELL'OBESITÀ

ELSEVIER

Surgery for Obesity and Related Diseases ▮ (2014) 00–00

SURGERY FOR OBESITY AND RELATED DISEASES

Original article

Effects of a very low calorie diet in the preoperative stage of bariatric surgery: a randomized trial

Silvia Leite Faria, Ph.D.[a,b,*], Orlando Pereira Faria, M.D.[b], Mariane de Almeida Cardeal, L.D.N.[a,b], Marina Kyomi Ito, Ph.D.[a]

Conclusion

The use of a VLCD in the preoperative period of bariatric surgery is safe and effective. The patients who followed the LD had greater overall fat loss and a notable decrease in visceral fat, along with a consequent reduction in the duration of surgery time. The use of LD has presented greater overall weight loss and a more rapid decrease in blood glucose compared with the ND.

OBES SURG (2015) 25:64–71
DOI 10.1007/s11695-014-1348-1

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet Before Bariatric Surgery: Prospective Evaluation of a Sequential Diet

Frida Leonetti · Fabio Cesare Campanile · Federica Coccia · Danila Capoccia · Laura Alessandroni · Alessandro Puzziello · Ilenia Coluzzi · Gianfranco Silecchia

ORIGINAL PAPER

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Long-term weight loss maintenance and management following a VLCD: a 3-year outcome

C. Rolland,[1,*] K. L. Johnston,[2] S. Lula,[2] I. Macdonald,[3] J. Broom[1,2]

What's known

The erroneous belief that rapid weight loss is associated with poorer long-term weight loss outcomes is unsubstantiated, but these cognitive biases are attributable to the repeated exposure of such claims (i.e. through the media) despite no sound scientific evidence base for these. Emerging evidence suggests that long-term weight loss is achievable providing that additional weight maintenance approaches are implemented in the weight maintenance phase of the programme.

What's new

Our findings not only corroborate the mounting evidence that long-term weight loss is achievable following a VLCD in motivated individuals, but more importantly demonstrate that this can be achieved in a community-based setting where individuals are involved in group support, along with behavioural therapy. Furthermore, this weight loss regime should receive better long-term support from GPs and the scientific community for their value to be optimised.

Retrospective analysis of 5965 participants on a VLCD programme between 2007 and 2010

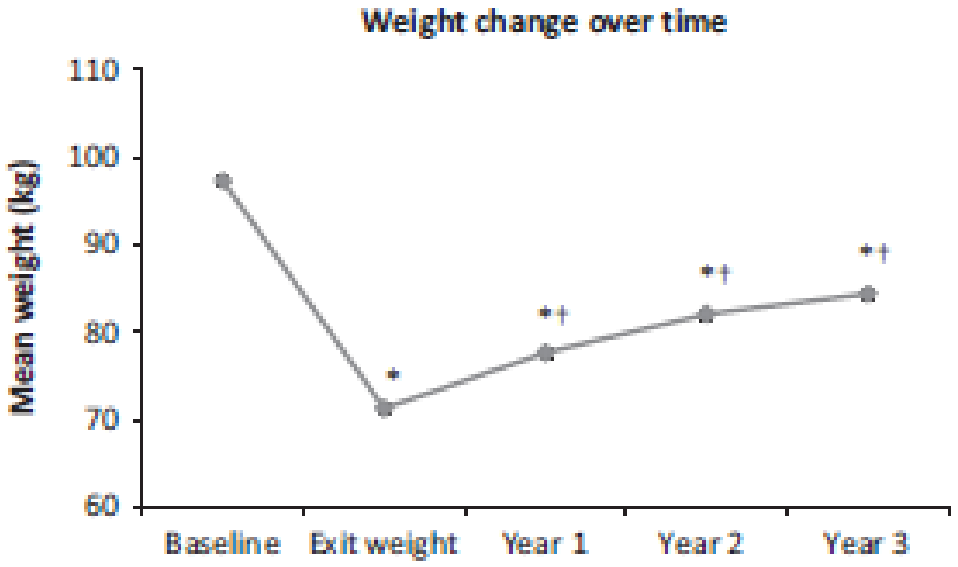


Figure 1 Weight change over time for participants available at year 3 (n = 580). *Displays a significant difference from baseline ($p < 0.0001$); †displays a significant difference from the previous time point ($p < 0.0001$)

Una perdita di peso iniziale rapida risulta in un efficace mantenimento del peso nel lungo termine

Rolland C et al. Int J Clin Pract, March 2014, 68, 3, 379–387

Grassi e carboidrati nella dieta: qualcosa è cambiato?

Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study

*Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Xiaohe Zhang, Sumathi Swaminathan, Wei Li, Viswanathan Mohan, Romaina Iqbal, Rajesh Kumar, Edelweiss Wentzel-Viljoen, Annika Rosengren, Leela Itty Amma, Alvaro Avezum, Jephat Chifamba, Rafael Diaz, Rasha Khatib, Scott Lear, Patricio Lopez-Jaramillo, Xiaoyun Liu, Rajeev Gupta, Noushin Mohammadifard, Nan Gao, Aytekin Oguz, Anis Safura Ramli, Pamela Seron, Yi Sun, Andrzej Szuba, Lungiswa Tsolekile, Andreas Wielgosz, Rita Yusuf, Afzal Hussein Yusufali, Koon K Teo, Sumathy Rangarajan, Gilles Dagenais, Shrikant I Bangdiwala, Shofiqul Islam, Sonia S Anand, Salim Yusuf, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators**

Dehghan M et al. Lancet. 2017 Aug 28. pii: S0140-6736(17)32252-3

Grassi e carboidrati nella dieta: qualcosa è cambiato?

Razionale: La relazione tra i macronutrienti con la malattia e mortalità cardiovascolare è tuttora dibattuta. Molti dati derivano da studi condotti su popolazioni europee e nord americane, nelle quali l'eccessiva alimentazione è frequente, pertanto la loro applicabilità ad altre popolazioni è dubbia.
Scopo: Valutare l'associazione di grassi e carboidrati con la mortalità e morbidità cardiovascolare nello studio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology).
Metodi: Lo studio PURE è un grande studio epidemiologico condotto su soggetti di età 35-70 anni arruolati tra il 2003 e il 2013 in **18 nazioni** a basso, medio ed elevato sviluppo in **5 continenti**. Il follow-up mediano è stato di 7.4 anni (range interquartile 5.3-9.3). Le abitudini alimentari di **135335 soggetti** sono state valutate attraverso un questionario validato.
Primary endopoint: mortalità totale, la mortalità cardiovascolare, infarto non fatale, ictus non fatale e lo scompenso cardiaco.
Sono state studiate **le associazioni tra i quintili di energia derivante da carboidrati, grassi e proteine** con l'endpoint primario e calcolati gli Hazard ratios (HR).

Dehghan M et al. Lancet. 2017 Aug 28. pii: S0140-6736(17)32252-3

Grassi e carboidrati nella dieta: qualcosa è cambiato?

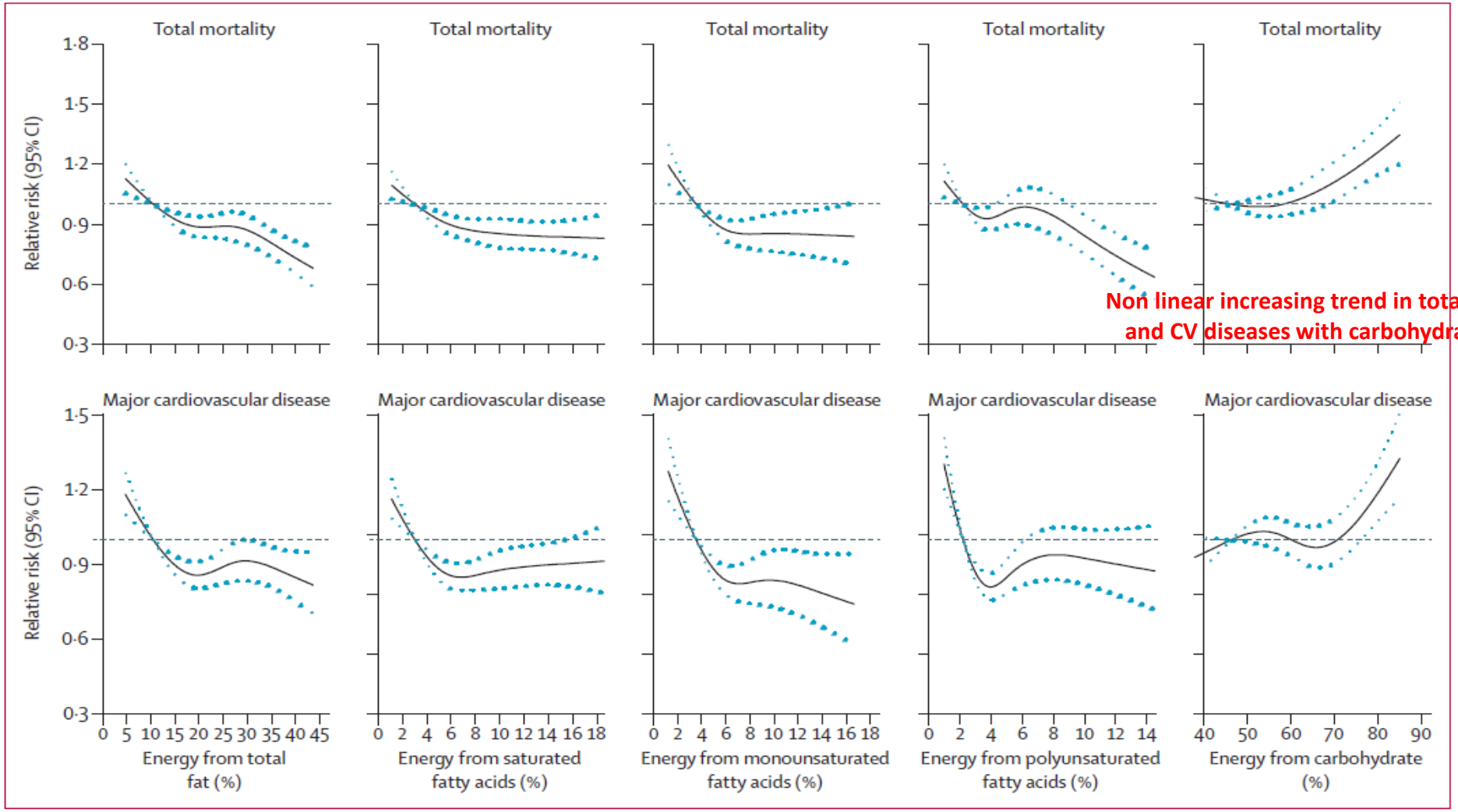
Risultati: Durante il follow-up si sono verificati 5796 decessi e 4784 eventi cardiovascolari.

- Un più alto apporto di carboidrati era associato ad un aumentato rischio di mortalità (quintile più alto vs. quintile più basso HR 1.28, 95% CI 1.12-1.46). L'introito di grassi totali e di ogni tipo di grasso si associava in maniera inversa alla mortalità totale (quintile più alto vs. quintile più basso, grassi totali: HR 0.77 [95% CI 0.67–0.87], p trend<0.0001; grassi saturi, HR 0.86 [0.76–0.99],p trend=0.0088; grassi monoinsaturi: HR 0.81 [0.71–0.92], ptrend<0.0001; grassi polinsaturi: HR 0.80 [0.71–0.89],p trend<0.0001).
- Un più alto introito di grassi saturi si associava ad un minore rischio di ictus (quintile più alto vs. quintile più basso, HR 0.79 [95% CI0.64–0.98], ptrend=0.0498).
- Né i grassi totali, né le frazioni, si associavano al rischio di infarto o morte cardiovascolare.
- L'intake di proteine totali era inversamente associato al rischio di mortalità totale e di mortalità non cardiovascolare.

Conclusioni: Un elevato consumo di carboidrati si associa ad un aumentato rischio di mortalità totale, mentre i grassi (totali, saturi ed insaturi) si associano ad una ridotta mortalità totale. I grassi non si associano a malattia cardiovascolare, infarto o morte cardiovascolare, mentre i grassi saturi hanno una relazione inversa con l'ictus.

Dehghan M et al. Lancet. 2017 Aug 28. pii: S0140-6736(17)32252-3

Grassi e carboidrati nella dieta: trend opposto sulla mortalità



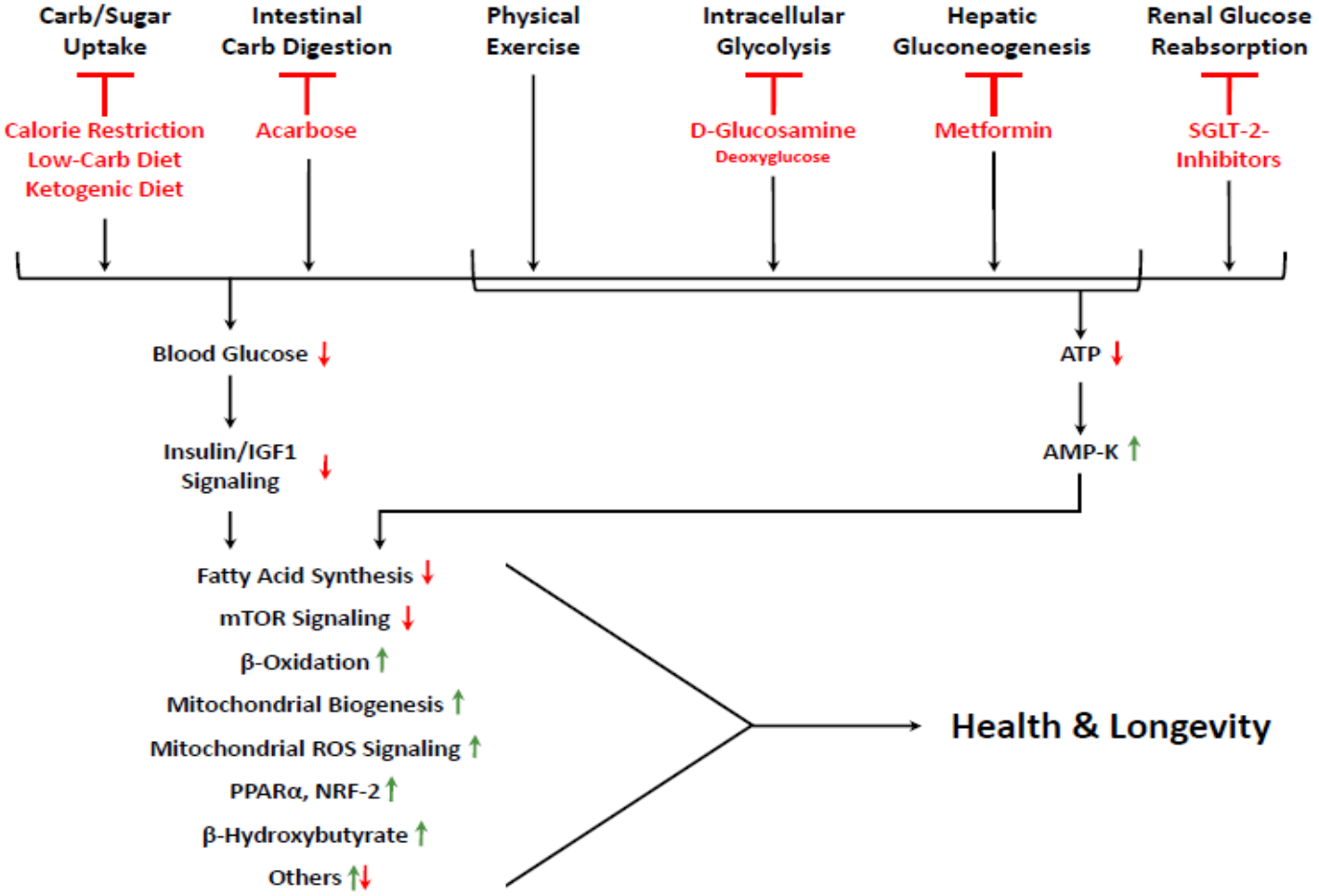
Non linear increasing trend in total mortality and CV diseases with carbohydrate intake

Figure 1: **Association between estimated percentage energy from nutrients and total mortality and major cardiovascular disease (n=135 335)**
Adjusted for age, sex, education, waist-to-hip ratio, smoking, physical activity, diabetes, urban or rural location, centre, geographical regions, and energy intake.
Major cardiovascular disease=fatal cardiovascular disease+myocardial infarction+stroke+heart failure.

Dietary Carbohydrates Impair Healthspan and Promote Mortality

Meenakshi Ravichandran,[1,2] Gerald Grandl,[3] and Michael Ristow[1,*]
[1]Energy Metabolism Laboratory, Institute of Translational Medicine, Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich, Zurich-Schwerzenbach 8603, Switzerland
[2]Life Sciences Zurich Graduate School, Molecular and Translational Biomedicine Program, Zurich 8055, Switzerland
[3]Institute for Diabetes and Obesity, Helmholtz Zentrum München, Garching 85748, Germany
*Correspondence: michael-ristow@ethz.ch
http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.011

Fattori che regolano il controllo del life-span ad opera dei carboidrati



Middle and Long-Term Impact of a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet on Cardiometabolic Factors: A Multi-Center, Cross-Sectional, Clinical Study

Arrigo F. G. Cicero[1] · Maddalena Benelli[2] · Marco Brancaleoni[3] · Giuseppe Dainelli[3] · Desiré Merlini[3] · Raffaele Negri[3]

Significativa riduzione di: circonferenza vita, glicemia, colesterolo LDL, trigliceridi, transaminasi

Cicero A, High Blood Press Cardiovasc Prev (2015) 22:389–394

Prolonged Caloric Restriction in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Decreases Myocardial Triglyceride Content and Improves Myocardial Function

Sebastiaan Hammer, MSc,*† Marieke Snel, MD,‡ Hildo J. Lamb, MD, PhD,†
Ingrid M. Jazet, MD, PhD,‡ Rutger W. van der Meer, MD,† Hanno Pijl, MD, PhD,*
Edo A. Meinders, MD, PhD,‡ Johannes A. Romijn, MD, PhD,* Albert de Roos, MD, PhD,†
Johannes W. A. Smit, MD, PhD*

Leiden, the Netherlands

Hammer S, J Am Coll Cardiol 2008;52:1006–12

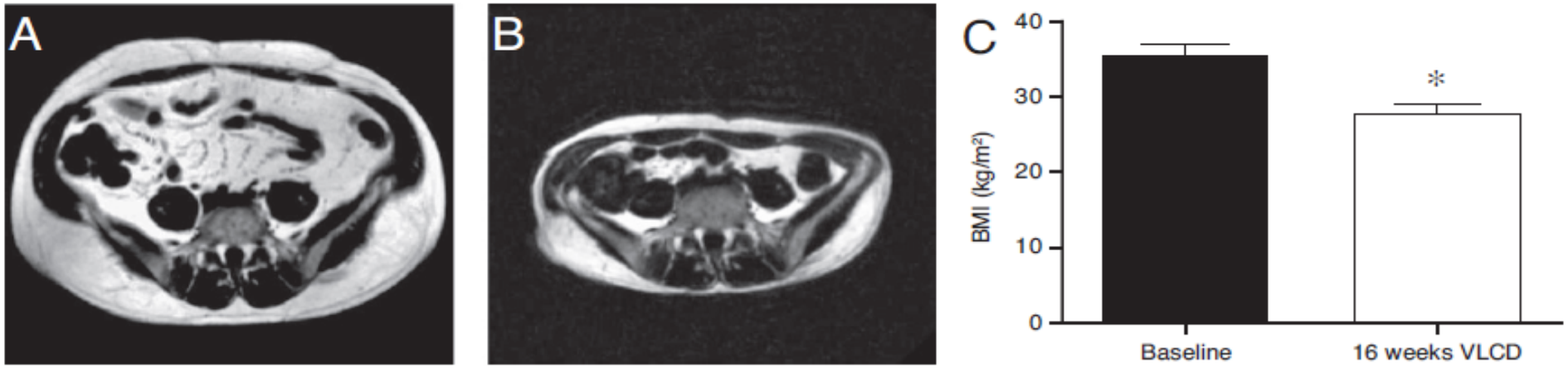


Figure 1 **Fat Stores and Body Mass Index**

Example of a transverse slice at the level of the 5th lumbar vertebrae showing visceral and subcutaneous fat depots, illustrating the effects of 16 weeks of caloric restriction in the same patient **(A and B)**. Body mass index (BMI) is decreased after prolonged caloric restriction **(C)**. *$p < 0.001$. VLCD = very-low-calorie diet.

Hammer S, J Am Coll Cardiol 2008;52:1006–12

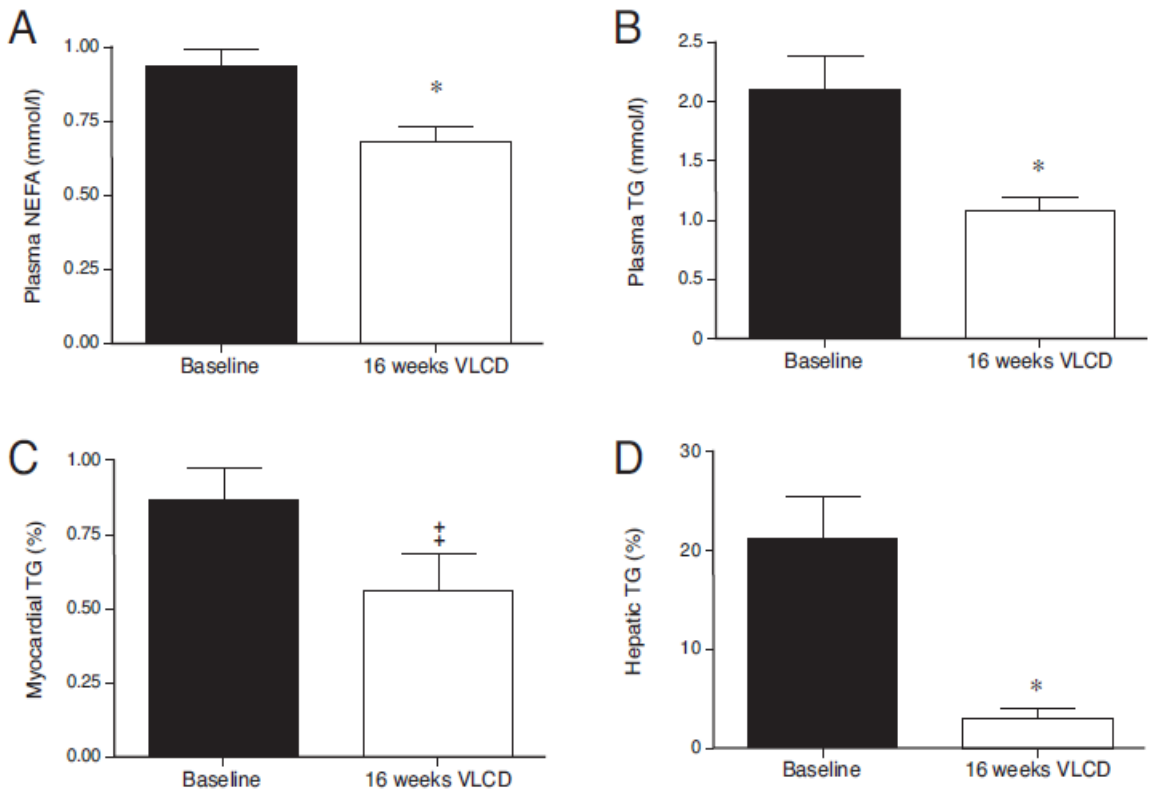


Figure 2 Metabolic Changes at Baseline and After 16 Weeks of VLCD

Changes in plasma NEFA **(A)**, plasma TG levels **(B)**, and myocardial **(C)**, and hepatic **(D)** TG content on prolonged caloric restriction. *$p < 0.001$; †$p < 0.05$. Data are mean ± SEM. NEFA = nonesterified fatty acids; TG = triglyceride; VLCD = very-low-calorie diet.

Table 2 Intraindividual Effects of 16 Weeks of Caloric Restriction on Systolic and Diastolic Function in Obese Patients With T2DM

	Baseline	After 16 Weeks of Caloric Restriction
Systolic blood pressure (mm Hg)	144 ± 8	118 ± 6*
Diastolic blood pressure (mm Hg)	81 ± 2	71 ± 2*
Heart rate (beats/min)	78 ± 3	61 ± 2*
LVEF (%)	57 ± 2	58 ± 2
Stroke volume (ml)	102 ± 6	103 ± 8
Stroke volume index (ml/m^2)	45 ± 2	51 ± 3†
Cardiac output (ml/min)	7,971 ± 601	6,508 ± 401‡
Cardiac index (l/min/m^2)	3.5 ± 0.2	3.2 ± 0.2
LV mass (g)	118 ± 7	99 ± 6*
LV mass index (g/m^2)	53 ± 3	49 ± 3†
ED volume (ml)	177 ± 8	177 ± 11
ED index (ml/m^2)	79 ± 3	88 ± 4†
ES volume (ml)	76 ± 4	74 ± 5
ES index (ml/m^2)	34 ± 2	37 ± 2
E deceleration (ml/s^2 × 10^{-3})	4.04 ± 0.50	4.30 ± 0.42
E/A peak ratio	1.02 ± 0.08	1.18 ± 0.06†
E/Ea	11.9 ± 1.2	11.4 ± 1.5

Hammer S, J Am Coll Cardiol 2008

Prolonged Caloric Restriction in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Decreases Myocardial Triglyceride Content and Improves Myocardial Function

Sebastiaan Hammer, MSc,*† Marieke Snel, MD,‡ Hildo J. Lamb, MD, PhD,†
Ingrid M. Jazet, MD, PhD,‡ Rutger W. van der Meer, MD,† Hanno Pijl, MD, PhD,*
Edo A. Meinders, MD, PhD,‡ Johannes A. Romijn, MD, PhD,* Albert de Roos, MD, PhD,†
Johannes W. A. Smit, MD, PhD*

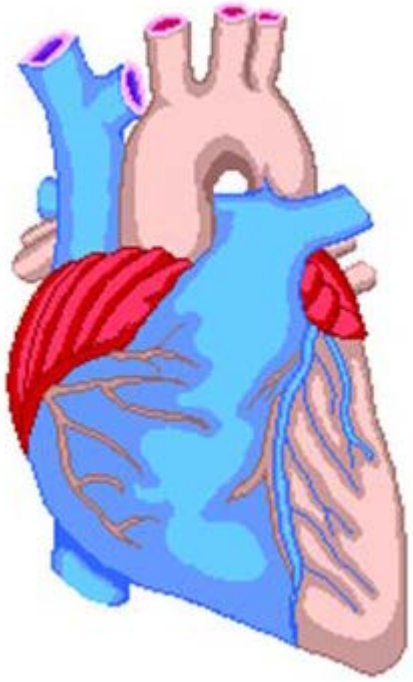
Leiden, the Netherlands

Conclusions

Prolonged caloric restriction in obese T2DM patients decreases BMI and improves glucoregulation associated with decreased myocardial TG content and improved diastolic heart function. Therefore, myocardial TG stores in obese patients with T2DM are flexible and amendable to therapeutic intervention by caloric restriction.

Hammer S, J Am Coll Cardiol 2008;52:1006–12

Cuore e metabolismo energetico



Il cuore è l'organo con il più alto consumo energetico e la più alta richiesta ossidativa dell organismo

Consumo metabolico giornaliero > 400 Kcal/kg
Turnover di 6-35 kg ATP/giorno
Il 70% del suo rifornimento energetico deriva dall'ossidazione degli acidi grassi

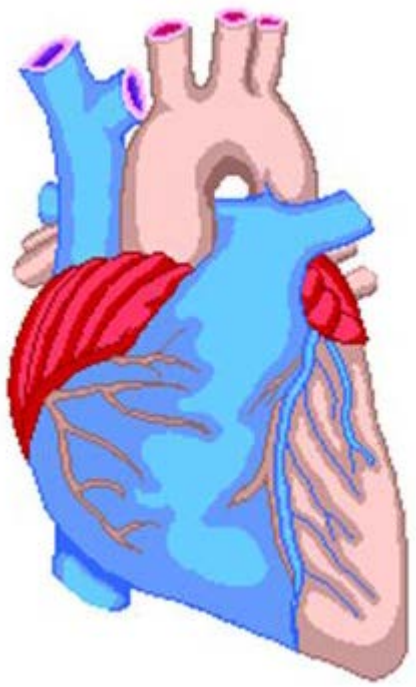
Elevata flessibilità metabolica in condizioni fisiologiche!
In condizioni patologiche (cardiomiopatia diabetica, scompenso, ipertensione) tale flessibilità metabolica viene persa!

Cuore e metabolismo energetico

In condizioni fisiologiche, il cuore ossida I corpi chetonici in modo proporzionale
alla loro produzione, a discapito dell’ossidazione degli acidi grassi e del glucosio.
I corpi chetonici sono più efficienti dal punto di vista energetico, producendo più energia disponibile per la sintesi di ATP a parità di molecule di ossigeno utilizzate.

L’ossidazione dei corpi chetonici limita la produzione di ROS e lo stress ossidativo

Cuore e metabolismo energetico



Studi preliminari di intervento e studi osservazionali suggeriscono un ruo favorevole dei corpi chetonici sulla funzione cardiaca. In modelli sperime di ischemia e riperfusione, i corpi chetonici hamnno mostrato un effetto protettivo, probabilmente legato all'incremento dei mitocondri nel cardiomiocita, o all'upregulation di mediatori cruciali della fosforilazione ossidativa.

Veech (2003) ha dimostrato che 5 mM di copri chetonici aggiunti Ad una soluzione glucosata aumentavano del 25% la contrattilità di un cuore isolato e perfuso con una riduzione del consumo di ossigeno

Copyright 2001, Hypothesis Paper-Ketone Bodies, Potential Therapeutic Uses by Veech et al. (8) Reproduced by permission of Taylor & Francis, Inc, http:/ /routledge-ny.com.

Low carbohydrate ketogenic diet enhances cardiac tolerance to global ischaemia.

Al-Zaid NS, Dashti HM, Mathew TC, Juggi JS.

Ratti tenuti a regime alimentare chetogenico mostrano un notevole miglioramento nella tolleranza all'ischemia, oltre a un miglior recupero della funzione cardiaca successive alla riperfusione.

Lo studio conferma che la VLCKD è cardioprotettiva sul modello animale

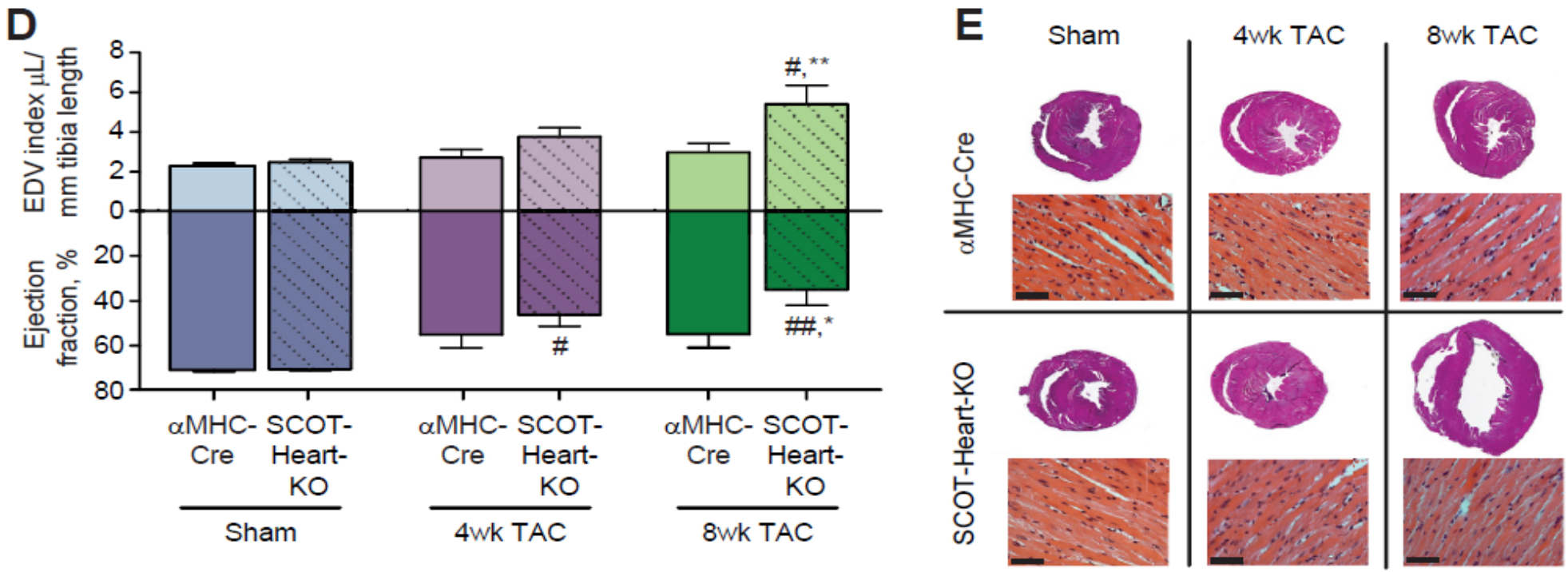
Al-Zaid NS, Acta Cardiol. 2007 Aug;62(4):381-9.

Original article

MOLECULAR METABOLISM

Cardiomyocyte-specific deficiency of ketone body metabolism promotes accelerated pathological remodeling

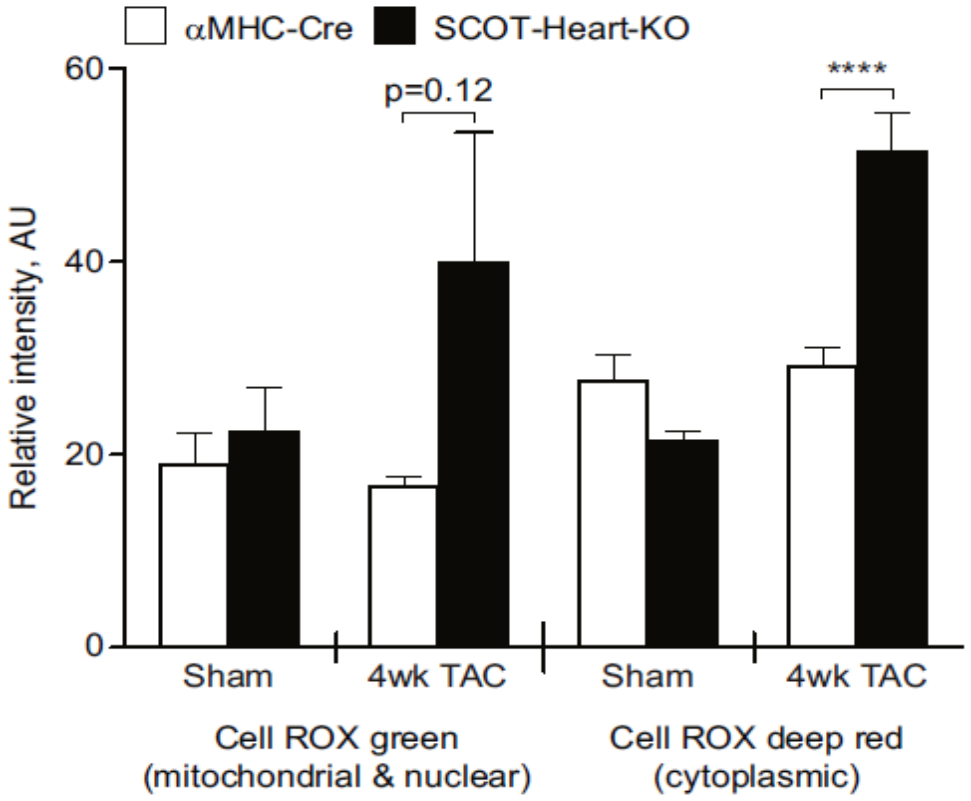
Rebecca C. Schugar [1], Ashley R. Moll [1], D. André d'Avignon [2], Carla J. Weinheimer [1], Attila Kovacs [1], Peter A. Crawford [1,3,*]



Topi con difetto genetico della chetogenesi (succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase (SCOT) selettivamente nel cardiomiocita mostrano accelerato rimodellamento cardiaco patologico in risposta a danno sperimentale indotto da sovraccarico pressorio

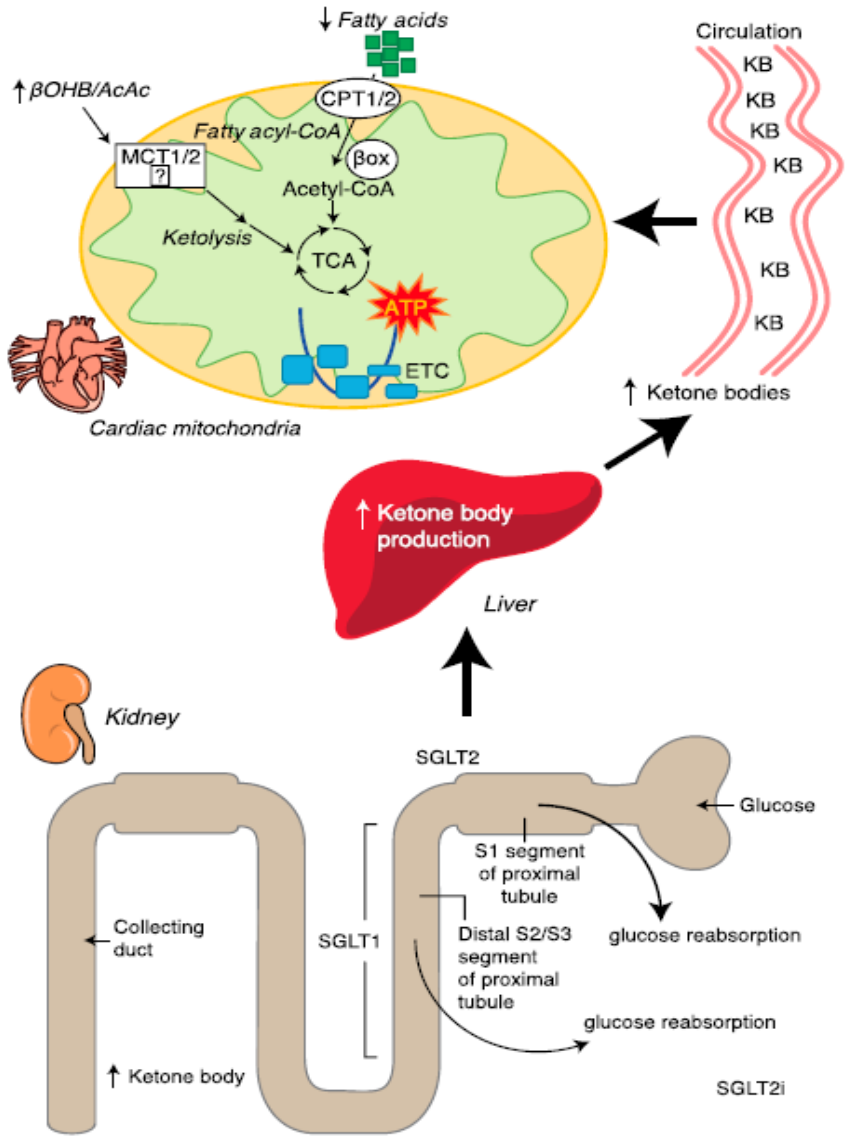
Schugar RC et al. MOLECULAR METABOLISM 3 (2014) 754e769

Conclusions: These studies demonstrate the ability of myocardial ketone metabolism to coordinate the myocardial response to pressure overload, and suggest that the oxidation of ketone bodies may be an important contributor to free radical homeostasis and hemodynamic preservation in the injured heart.



Altogether, the notion that therapeutically increasing ketonemia in either HF patients or those at high risk to develop HF remains controversial but is under active investigation

Schugar RC et al. MOLECULAR METABOLISM 3 (2014) 754e769

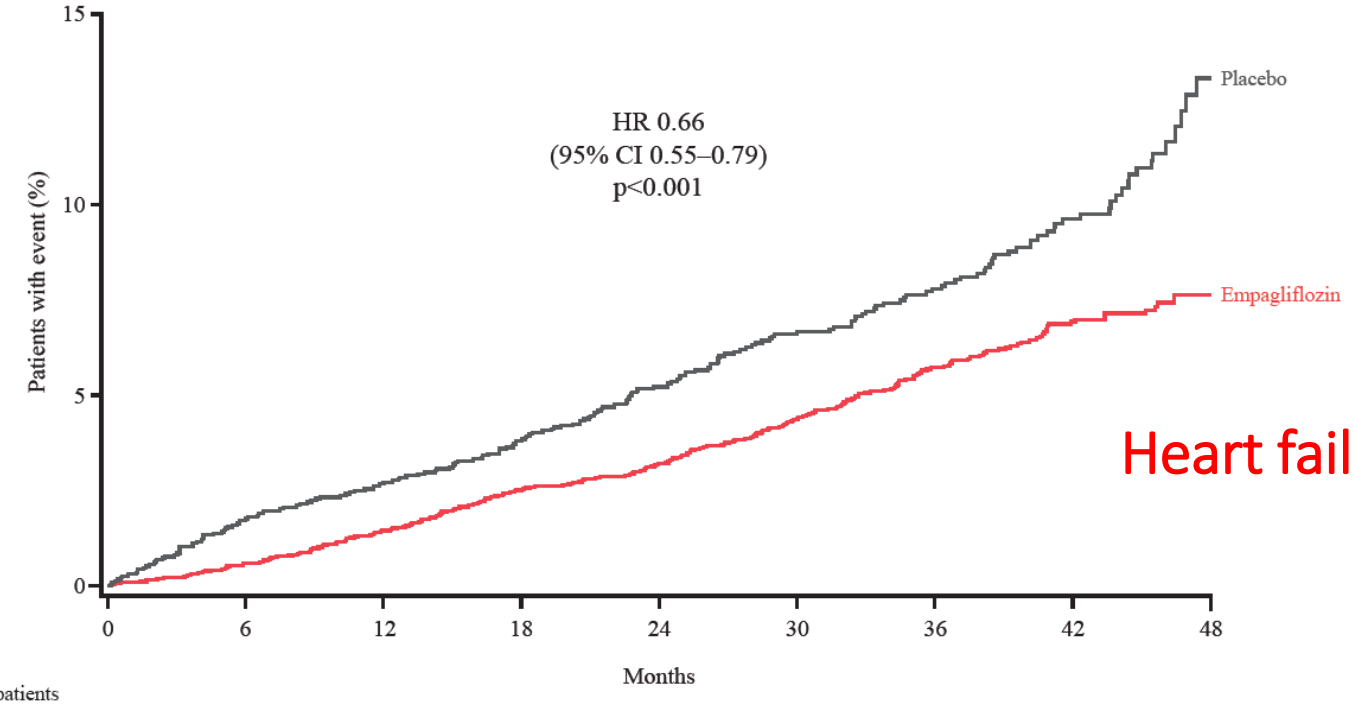


Meccanismi di cardioprotezione mediati dai corpi chetonici

The normal heart is omnivorous and flexible among substrate fuels, preferring
fatty acids, but oxidizes ketones in proportion to their delivery at the expense
of fatty acids. The failing heart becomes reprogrammed and inflexible, diminishing its use of fatty acids. Ketone bodies are mildly elevated in the
circulation of human subjects and animal models of heart failure, and myocardial ketone body oxidation is increased. Renal SGLT2 inhibition, a
therapy used to lower blood glucose concentrations in diabetics, also increases hepatic ketogenesis and ketonemia and, through unknown mechanisms, improves heart failure mortality rates. Prospective mechanisms that link further enhancement of myocardial ketone oxidation to protection from pathological ventricular remodeling are under investigation.

Puchalska P and Crawford PA, Cell Metabolism 2017

Heart Failure Outcomes with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® Trial



No. of patients									
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Heart failure hospitalisation or CV death

David Fitchett et al. *Eur Heart J* 2016

IMPEGNO RENALE DURANTE UNA DIETA PROTEICA O IPERPROTEICA

Eliminazione di urea
Eliminazione dei prodotti della chetosi (tubulo distale)
Aumento dell'escrezione urinaria di cationi (Na, K, Mg, Ca)
Impegno del sistema per il controllo dell'equilibrio acido-base
Eliminazione di ammonio
Eliminazione di acido urico, che compete con i corpi chetonici a livello del tubulo distale

Protein Intake and Kidney Function in Humans:

Its Effect on 'Normal Aging'

Miriam Blum, MD; Mordechai Averbuch, MD; Yoram Wolman, PhD; Alexander Aviram, MD

- E' stato studiato l'effetto di una dieta proteica sulla funzione renale in soggetti sani che seguivano una dieta proteica libera, e in soggetti vegetariani che seguivano una dieta ipoproteica a lungo termine.

Table 1.—Typical Daily Vegetarian and Nonvegetarian Menus

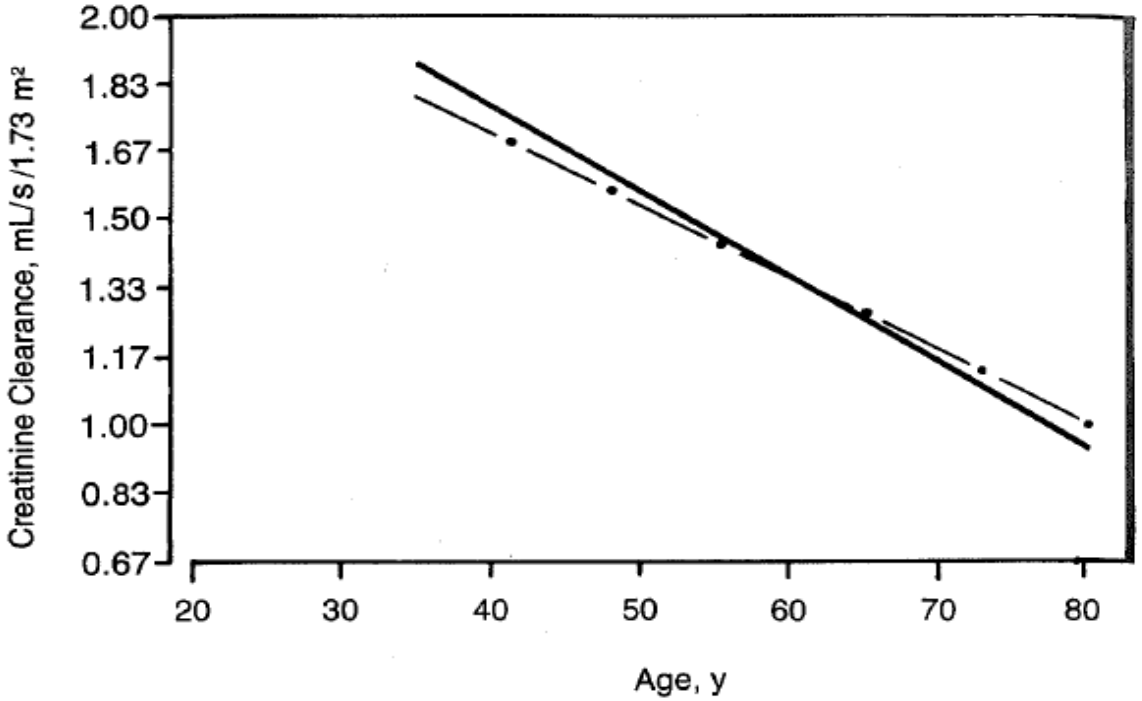
Meal	Foods Eaten
Vegetarian	
Breakfast	Fresh fruits, almonds (containing 5 to 6 g of protein)
Lunch	Bread, vegetable salad, boiled vegetables or rice, pastries (containing 18 to 20 g of protein)
Supper	Fresh vegetables, salad with almonds, peanuts or nuts, and fruits (containing 8 to 10 g of protein)
Nonvegetarian	
Breakfast	Coffee or milk, bread, butter or margarine, egg, yogurt, cheese, vegetable salad, fruits (containing 30 g of protein)
Lunch	Bread, meat or fish, fresh vegetable salad, boiled vegetables, rice or potatoes, fruits (containing 50 g of protein)
Supper	Bread, fresh vegetable salad, fish, yogurt, cheese, coffee or milk, cake (containing 30 g of protein)

Blum M et al, *Arch Intern Med* 1989;149:211-212

Table 3.—Creatinine Clearance in the Two Groups According to Age*

	Age Groups, y			
	30-45	46-60	61-80	All
Vegetarians (n=30)	1.77±0.32	1.52±0.18	1.17±0.22	1.43±0.33
Years on vegetarian diet, mean (± range)	9±4	13±8	17±4	. . .
n	10	10	10	. . .
Nonvegetarians (n=31)	1.70±0.27	1.65±0.57	1.17±0.20	1.40±0.40
n	10	10	11	. . .
P value	NS	NS	NS	NS

*Values given are in milliliters per second per 1.73 m²; means ± SE.



Correlation between creatinine clearance (milliliter per second per 1.73 m²) and age in the nonvegetarians (solid line) (v=0.68, *P*<.005) and vegetarians (broken line) (v= −0.80, *P*<.005).

Blum M et al, *Arch Intern Med* 1989;149:211-212

COMMENT

Many studies show that a low-protein diet slows down the progression of chronic renal failure and such a diet is now accepted treatment in chronic renal failure.[1-7] A high-protein diet, mostly on a short-term basis, is known to cause an elevation of the glomerular filtration rate[10-12] and nephromegaly both in animal models and in humans.[9,16] Acute protein loading is even suggested as a method for assessing renal functional reserve in humans.[11,12] There is, however, evidence against the above-mentioned findings in animals and humans.[17,18] Brenner et al[13] hypothesize that the modern ad libitum eating habit of unrestricted high-protein intake requires that the "reserve" glomeruli be in use continuously and that this sustained hyperfiltration, causing glomerular sclerosis, may account for the progressive deterioration in kidney function seen in so-called normal aging. In view of this hypothesis, one can expect to find that this process would be accelerated in healthy subjects on a high unrestricted protein intake when compared with a group of subjects on a long-term low-protein intake.

Our results show similar creatinine clearance in the nonvegetarian and vegetarian groups. Although a reduction in creatinine clearance with age was seen, the rate of deterioration was the same in the subjects on normal unrestricted protein intake and in the vegetarians following a long-term low-protein diet.

Although protein intake influences kidney function in renal disease, it does not affect kidney function in normal kidneys and it does not influence the deterioration of kidney function with age. This might be explained by the new hypothesis of "glomerular tolerance" proposed by Fine,[19] who suggests that "perhaps it is not the degree of hyperfiltration that causes the injury but also the 'tolerance' of the glomerulus to the hemodynamic stress, that is, maybe quantitative differences in the threshold for injury exist between intact and disease nephrons in the same species. . . ."

Blum M et al, *Arch Intern Med* 1989;149:211-212

Dietary protein intake and renal function

William F Martin[†1], Lawrence E Armstrong[†2] and Nancy R Rodriguez[*†1]

Address: [1]Department of Nutritional Sciences, University of Connecticut, Storrs, CT, USA and [2]Department of Kinesiology, University of Connecticut, Storrs, CT, USA

- **At present, there is not sufficient proof to warrant public health directives aimed at restricting dietary protein intake in healthy adults for the purpose of preserving renal function.**

Nutrition & Metabolism 2005, **2**:25 doi:10.1186/1743-7075-2-25

OBESITÀ IN POST-TRAPIANTO DI RENE: EFFICACIA E SICUREZZA DI UNA DIETA CHETOGENICA VLCD

L. Vigna, C. Barberi, D. Sommaruga, et al.

Viene illustrato il report clinico di un uomo di 26 anni con BMI di 41,86 kg/m2, affetto da Nefrite Interstiziale Idiopatica dall'età di 10 anni e sottoposto a trapiantato di rene a 19 anni, trattato con un programma di dieta proteica chetogenica (Very low calorie diet VLCD) per 11 settimane. Il soggetto ha perso peso durante tutto il trattamento, mantenendo un buono stato di idratazione e senza effetti collaterali. Il soggetto, dopo una pausa di 5-6 mesi, si è sottoposto ad un nuovo ciclo di dieta proteica chetogenica con ulteriore calo di peso pari a 8,9 kg. Questo report è un esempio di come, sotto stretta sorveglianza medica, questo tipo di dieta oltre che efficace, si dimostra sicura anche in soggetti con un quadro clinico complesso.

Vigna et al. Progress in Nutrition · January 2013

Tabella 2 - Esami di laboratorio eseguiti dall' inizio del primo ciclo di dieta proteica

	M	v.n.	30/1/2012	3/4/2012	20/4/2012	8/5/2012	22/5/2012
HCT	41.0-53.0			36,9	34,4	35,5	36,2
Acido urico		2.4-7.0	7,1*	8,15*	7,7*	6,65*	6,62*
Creatinina	0.50-1.20		1,11	1,19	1,03	1,25	1,2
Trigliceridi		<170	172	167	#	152	100
Colesterolo		<200	130	116	-	148	135
Colesterolo HDL		>65	34	27*	-	29*	32*
Colesterolo LDL		<130	-	89	-	119	103
Glicemia basale		55-115	106	86	76	94	94
Sodio		135-145	140	-	141	-	-
potassio		3,30-5,10	4,5	-	4	4,6	4
ES URINE							
Glucosio urine		0-15	0	0	0	0	0
Corpi chetonici		0 -0,001	0	20*	50*	0	0

Vigna et al. Progress in Nutrition · January 2013

Tabella 5 - Esami di laboratorio eseguiti nel secondo ciclo di dieta proteica

	M	v.n.	inizio	1ˆ mese	2ˆ mese
Acido urico		2.4-7.0	5,8	6,88	4,91
Creatinina	0.50-1.20		1,05	1,18	1,11
Trigliceridi		<170	117		145
Colesterolo		<200	163		161
Colesterolo HDL		>65	41		33
Colesterolo LDL		<130	98		108
Glicemia basale		55-115	95	92	95
Sodio		135-145	141	138	141
potassio		3,30-5,10	4,3	4,4	4,4
ES URINE					
Glucosio urine		0-15	0	0	0
Corpi chetonici		0 -0,001	0	20	0

Vigna et al. Progress in Nutrition · January 2013

Reversal of Diabetic Nephropathy by a Ketogenic Diet

Michal M. Poplawski[1], Jason W. Mastaitis[2], Fumiko Isoda[1], Fabrizio Grosjean[3], Feng Zheng[3], Charles V. Mobbs[1]*

1 Fishberg Center for Neurobiology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, United States of America, **2** Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, United States of America, **3** Department of Geriatrics and Palliative Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, United States of America

Abstract

Intensive insulin therapy and protein restriction delay the development of nephropathy in a variety of conditions, but few interventions are known to reverse nephropathy. Having recently observed that the ketone 3-beta-hydroxybutyric acid (3-OHB) reduces molecular responses to glucose, we hypothesized that a ketogenic diet, which produces prolonged elevation of 3-OHB, may reverse pathological processes caused by diabetes. To address this hypothesis, we assessed if prolonged maintenance on a ketogenic diet would reverse nephropathy produced by diabetes. In mouse models for both Type 1 (Akita) and Type 2 (db/db) diabetes, diabetic nephropathy (as indicated by albuminuria) was allowed to develop, then half the mice were switched to a ketogenic diet. After 8 weeks on the diet, mice were sacrificed to assess gene expression and histology. Diabetic nephropathy, as indicated by albumin/creatinine ratios as well as expression of stress-induced genes, was completely reversed by 2 months maintenance on a ketogenic diet. However, histological evidence of nephropathy was only partly reversed. These studies demonstrate that diabetic nephropathy can be reversed by a relatively simple dietary intervention. Whether reduced glucose metabolism mediates the protective effects of the ketogenic diet remains to be determined.

Poplawski MM et al. (2011) PLoS ONE 6(4): e18604.

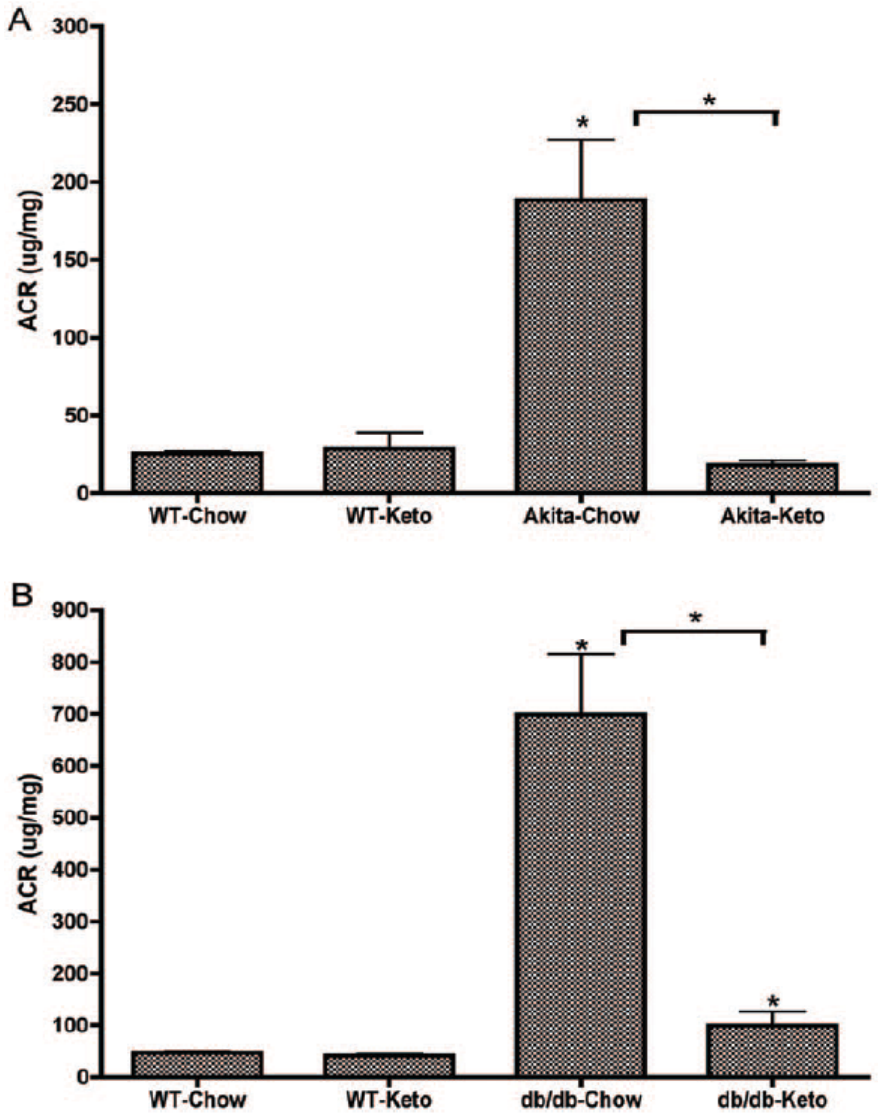
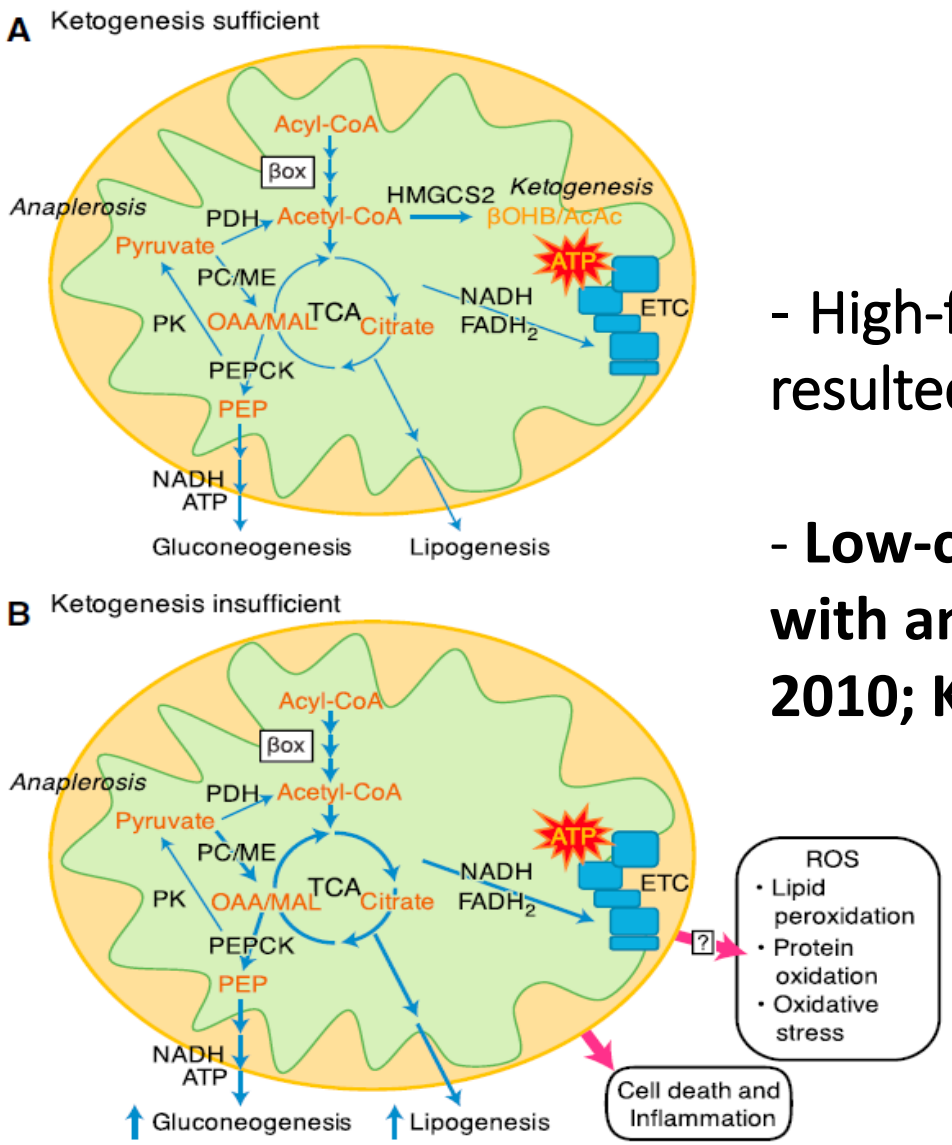


Figure 1. Development of albuminuria in mouse models of type 1 and type 2 diabetes and its reversal by the ketogenic diet. ACR in diabetic Akita mice (A) and in diabetic *db/db* mice (B) with respective age-matched control mice, fed either the ketogenic diet or chow diet for 8 weeks. Urine was collected and ACR measured 8 weeks after starting the diet regimens. Data are means ± SE (n = 10–14 for all groups). *$p<0.05$ (ANOVA) vs. WT-Chow group (or vs. diabetic-Chow groups as indicated by the horizontal brackets).

Poplawski MM, et al. (2011), PLoS ONE 6(4): e18604.

Chetogenesi e NAFLD



- High-fat-diet feeding of mice with insufficient ketogenesis resulted in extensive hepatocyte injury and inflammation

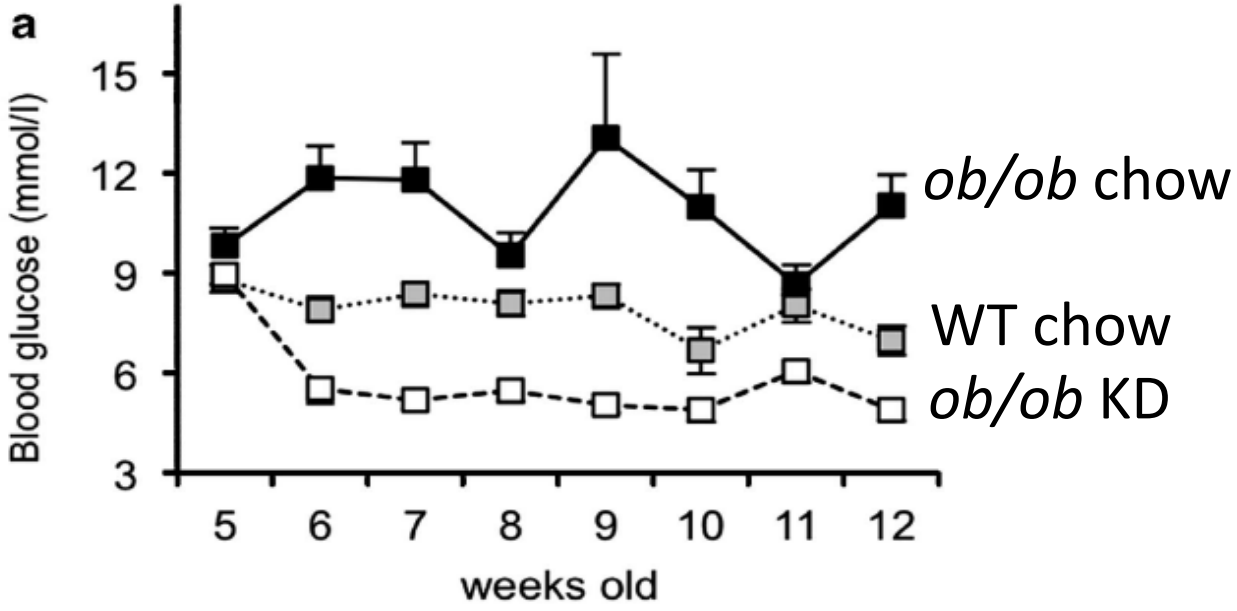
- **Low-carbohydrate ketogenic diets have been associated with amelioration of NAFLD (Browning et al., 2011; Foster et al., 2010; Kani et al., 2014; Schugar and Crawford, 2012).**

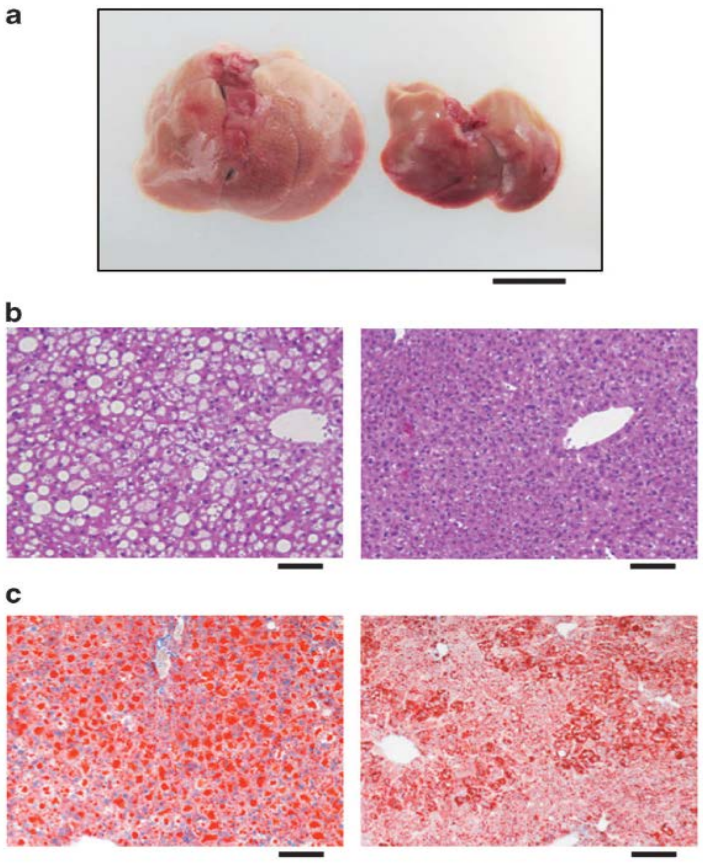
Puchalska P, Cell Metabolism 25, February 7, 2017

ORIGINAL ARTICLE

A very low carbohydrate ketogenic diet prevents the progression of hepatic steatosis caused by hyperglycemia in a juvenile obese mouse model

T Okuda and N Morita





Okuda T, Nutrition and Diabetes (2012)

Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction[1–3]

Jeffrey D Browning, Jonathan A Baker, Thomas Rogers, Jeannie Davis, Santhosh Satapati, and Shawn C Burgess

Two weeks of dietary intervention reduced hepatic triglycerides by ’42% in subjects with NAFLD; however, reductions were significantly greater with dietary carbohydrate restriction than with calorie restriction. This may have been due, in part, to enhanced hepatic and whole-body oxidation.

A harmonious explanation for this observation is substrate level inhibition of beta-oxidation, possibly consequent to increased hepatic de novo lipogenesis. This explanation is supported by the strong inverse relation between the magnitude of hepatic triglyceride reduction and dietary carbohydrate intake, perhaps because of the primary role of dietary carbohydrate in lipid synthesis

Am J Clin Nutr 2011;93:1048–52.

Applied nutritional investigation

Effects of a novel therapeutic diet on liver enzymes and coagulating factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A parallel randomized trial

Ali Hashemi Kani Ph.D. [a,b], Seyed Moayed Alavian M.D. [c], Ahmad Esmaillzadeh Ph.D. [a,b], Peyman Adibi M.D. [d], Leila Azadbakht Ph.D. [a,b,*]

Changes in lipid profile, coagulating level, and serum liver enzyme status among study participants after 8 wk trial

Variables	Low-Calorie diet (n = 15)	Low-Calorie, low-carbohydrate diet (n = 15)	Low-Calorie, low-carbohydrate soy containing diet (n = 15)	*P*-values*	*P*-values†	*P*-values‡ time × group
Weight (kg)	−3.1 ± 0.11§	−3.2 ± 0.18	−4.2 ± 0.25	0.29	–	0.18
BMI (kg/m^2)	−1.1 ± 0.3	−1.1 ± 0.3	−1.4 ± 0.7	0.28	0.33	0.24
Serum insulin (μIU/mL)	−1.7 ± 0.1	−1.2 ± 0.9	−5.1 ± 4.2	0.02	0.03	0.31
TG (mg/dL)	−27.4 ± 2.1	−28.8 ± 2.1	−29.0 ± 3.1	0.98	0.99	0.67
TC (mg/dL)	−35.3 ± 28.1	−25.6 ± 12.3	−26.3 ± 20.1	0.46	0.48	0.34
HDL (mg/dL)	5.6 ± 5.7	7.7 ± 7.2	8.3 ± 3.3	0.34	0.37	0.31
LDL (mg/dL)	−10.9 ± 7.7	−19.8 ± 23.0	−13.8 ± 16.3	0.21	0.22	0.26
ALP (IU/L)	−17.2 ± 12.7	−13.6 ± 8.7	−8.5 ± 20.1	0.33	0.35	0.38
AST (IU/L)	−3.0 ± 0.16	−5.9 ± 4.3	−7.5 ± 4.7	0.05	0.06‖	0.21
ALT(IU/L)	−6.4 ± 4.4	−6.8 ± 4.5	−15.2 ± 12.1	0.02	0.03¶	0.34
D-dimer (mg/L)	−0.04 ± 0.024	−0.02 ± 0.020	−0.03 ± 0.036	0.19	0.21	0.37
Serum fibrinogen (g/L)	−17.4 ± 8.4	−12.9 ± 8.1	−49.1 ± 60.1	0.01	0.02¶	0.45
MDA (mg/dL)	−1.0 ± 0.3	−1.5 ± 1.2	−4.4 ± 3.1	0.01	0.03¶	0.35

Kani AH et al. Nutrition 2014 July

Take home messages:
Vantaggi della VLCKD con i pasti sostitutivi

Perdita di peso significativa e motivante (8 / 10 kg in 1 mese): ciò permette al paziente di rafforzare costantemente la sua motivazione e di evitare lo scoraggiamento e gli insuccessi tipici delle perdite di peso lente

Effetto anoressizzante

Protezione della massa muscolare grazie all'apporto in proteine. Un regime ipocalorico classico può provocare una perdita muscolare fino al 25%

Miglioramento dei parametri metabolici

Semplicità della dieta – personalizzazione!

Impatto significativo sulla qualità della vita e sul benessere

TERAPIA DELL’ OBESITA’

“ Tra tutti gli obesi, la maggior parte può facilmente affrontare la terapia chetogenica……

…..la maggior parte di essi può facilmente portare a termine il metodo;

…..tra quelli che lo termineranno, la maggior parte avrà perso peso;

….tra quelli che ne perderanno, una buona parte NON lo recupererà!”

Thank you