Simona Valeria Ferrero

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DMT2 IN CORSO DI KD

TEMI

- Indicazione all'utilizzo delle VLCKD nel paziente obeso con comorbidità metaboliche
- Efficacia delle VLCKD nel diabete e meccanismi coinvolti: il ruolo della restrizione calorica e il ruolo della chetosi
- La remissione del DMT2: l'esperienza di VIRTA CLINIC e del DIRECT
- Gestione del paziente diabetico durante la VLCKD

VLCKD

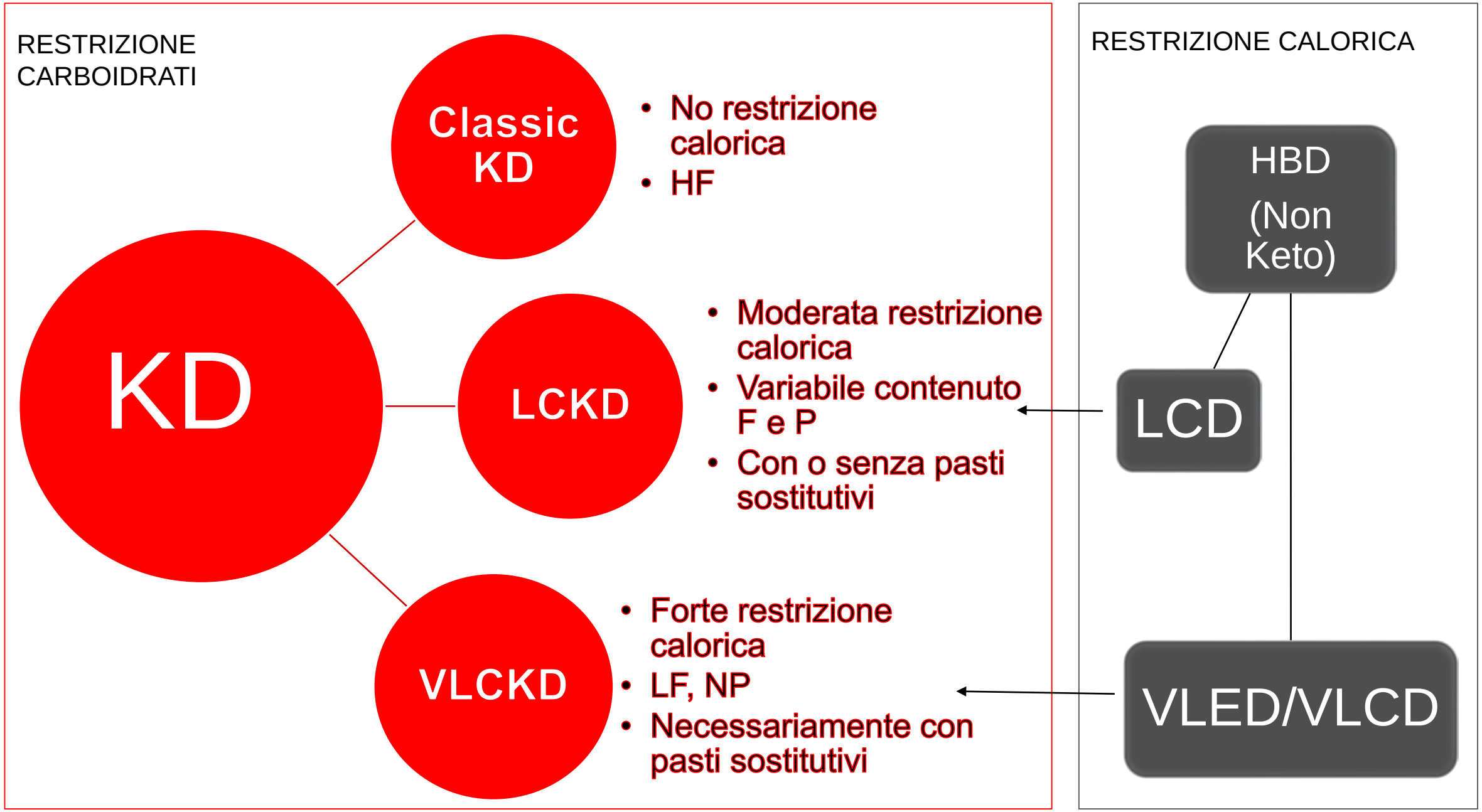
Trattamenti dietetici intensivi utilizzati nella gestione del calo ponderale nel paziente obeso.

Prevedono la progressione in fasi caratterizzate da un crescente contenuto calorico e di carboidrati fino al ripristino di una dieta bilanciata per la stabilizzazione del peso.

Le fasi di dimagramento intensivo sono VLCD < 800 kcal caratterizzate da un ristretto contenuto in carboidrati (< 30-50 gr die) per consentire la chetogenesi.

Importante ricordare che le VLCD devo essere prescritte per intervalli di tempo definito (12 settimane) nell'ambito di un programma pluristrategico per il management del paziente obeso sotto la supervisione medicospecialistica.

EASO (European Association for the Study of Obesity)



S.V. Ferrero. 2021

ATTENZIONE

In letteratura il termine *VLCKD* è usato soprattutto da autori italiani o spagnoli.

Più spesso è utilizzato il termine di *VLED o VLCD* e soltanto dalla lettura del testo e del metodo si evince se il trattamento dietetico è chetogenico.

SIE (Società Italiana di Endocrinologia): VLCKD - forte indicazione per

- Obesità grave
- Pre-chirurgia bariatrica
- Obesità sarcopenica
- Obesità associata a comorbidità
  (ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2, dislipidemia)
- Obesità pediatrica associata a epilessia
  e/o elevata insulinoresistenza
  e/o comorbidità, non responsiva a dieta tradizionale

VLCKD NEL TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE METABOLICHE DELL'OBESITA'

- Sindrome metabolica
- Diabete mellito tipo 2
- Dislipidemia
- Ipertensione arteriosa
- NAFLD

Diabetes Care Volume 42, May 2019

Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report

Diabetes Care 2019;42:731–754 | https://doi.org/10.2337/dci19-0014

Alison B. Evert,[1] Michelle Dennison,[2] Christopher D. Gardner,[3] W. Timothy Garvey,[4,5] Ka Hei Karen Lau, Janice MacLeod,[7] Joanna Mitri,[8] Raquel F. Pereira,[9] Kelly Rawlings,[10] Shamera Robinson,[11] Laura Saslow,[12] Sacha Uelmen,[11] Patricia B. Urbanski,[13] an William S. Yancy Jr.[14,15]

MACRONUTRIENTS

Consensus recommendations

- Evidence suggests that there is not an ideal percentage of calories from carbohydrate, protein, and fat for all people with or at risk for diabetes; therefore, macronutrient distribution should be based on individualized assessment of current eating patterns, preferences, and metabolic goals.

Diabetes Care Volume 42, May 2019

MNT comprises education and support to help patients adopt healthy eating patterns. The goal of MNT is to manage blood glucose and cardiovascular risk factors to reduce risk for diabetes-related complications while preserving the pleasure of eating [21]. Two basic dimensions of MNT include dietary quality and energy restriction. Strategies directed at each dimension can improve glycaemic control.

© European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association 2018

One Goal

Two dimensions

Personalizzazione della Terapia Nutrizionale

caratteristiche cliniche, preferenze alimentari, contesto socioculturale, stile di vita

Obiettivo/Parametro	**Intervento Nutrizionale**
• gestione del peso • correzione e mantenimento dei parametri del controllo glicemico • correzione e mantenimento dei parametri di rischio cardiovascolare (pressione, quadro lipidico) • prevenzione dell'insorgenza e gestione delle complicanze diabetiche	• Restrizione calorica • Stile alimentare (Diet Quality) (Dieta mediterranea, DASH, vegana, vegetariana, low carbo, altre)

S. Ferrero, 2021

Type of eating pattern	Potential benefits reported*
USDA Dietary Guidelines For Americans (DGA) (8)	DGA added to the table for reference; not reviewed as part of this Consensus Report
Mediterranean-style (69,76,85–91)	• Reduced risk of diabetes • A1C reduction • Lowered triglycerides • Reduced risk of major cardiovascular events
Vegetarian or vegan (77–80,92–99)	• Reduced risk of diabetes • A1C reduction • Weight loss • Lowered LDL-C and non–HDL-C
Low-fat (26,45,80,83,100–106)	• Reduced risk of diabetes • Weight loss
Very low-fat (107–109)	• Weight loss • Lowered blood pressure
Low-carbohydrate (110–112)	• A1C reduction • Weight loss • Lowered blood pressure • Increased HDL-C and lowered triglycerides
Very low-carbohydrate (VLC) (110–112)	• A1C reduction • Weight loss • Lowered blood pressure • Increased HDL-C and lowered triglycerides
Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (81,118,119)	• Reduced risk of diabetes • Weight loss • Lowered blood pressure
Paleo (120–122)	• Mixed results • Inconclusive evidence

Diabetes Care Volume 42, May 2019

S.V. Ferrero. 2021

KDA Ketogenic Diet ACADEMY

Low Carbohydrate Dietary Approach (LCD)

Fewer than 130g carbs per day

(or less than 26% total energy)

Very Low Carbohydrate Dietary Approach (VLCD)

Fewer than 50g carbs per day

(or less than 10% total energy)

Suggested definitions for low and very low carbohydrate dietary approaches

S.V. Ferrero. 2021

Basic requirements for the success of a dietary treatment in the management of obesity

1. Effective in reducing body weight
2. Effective in reducing fat mass
3. Effective in reducing visceral fat mass
4. Associated with no or minor effects on muscle mass
5. Associated with no or minor effects on bone
6. Associated with no or limited and minor side effects (clinical or on laboratory parameters)
7. Effective in reducing hunger and appetite and not be associated with worsening in mood

Rev Endocr Metab Disord (2020) 21:381–397

La KD può essere uno strumento idoneo nella gestione del paziente obeso con comorbidità metaboliche?

- Efficacia sul peso e insulinoresistenza
- Efficacia su compenso glicemico e remissione
- Miglioramento dei parametri della sindrome metabolica e di rischio cardiovascolare
- Sicurezza, tollerabilità e aderenza

- PREVENZIONE PRIMARIA
- PREVENZIONE SECONDARIA
- PREVENZIONE SECONDARIA

REVIEW

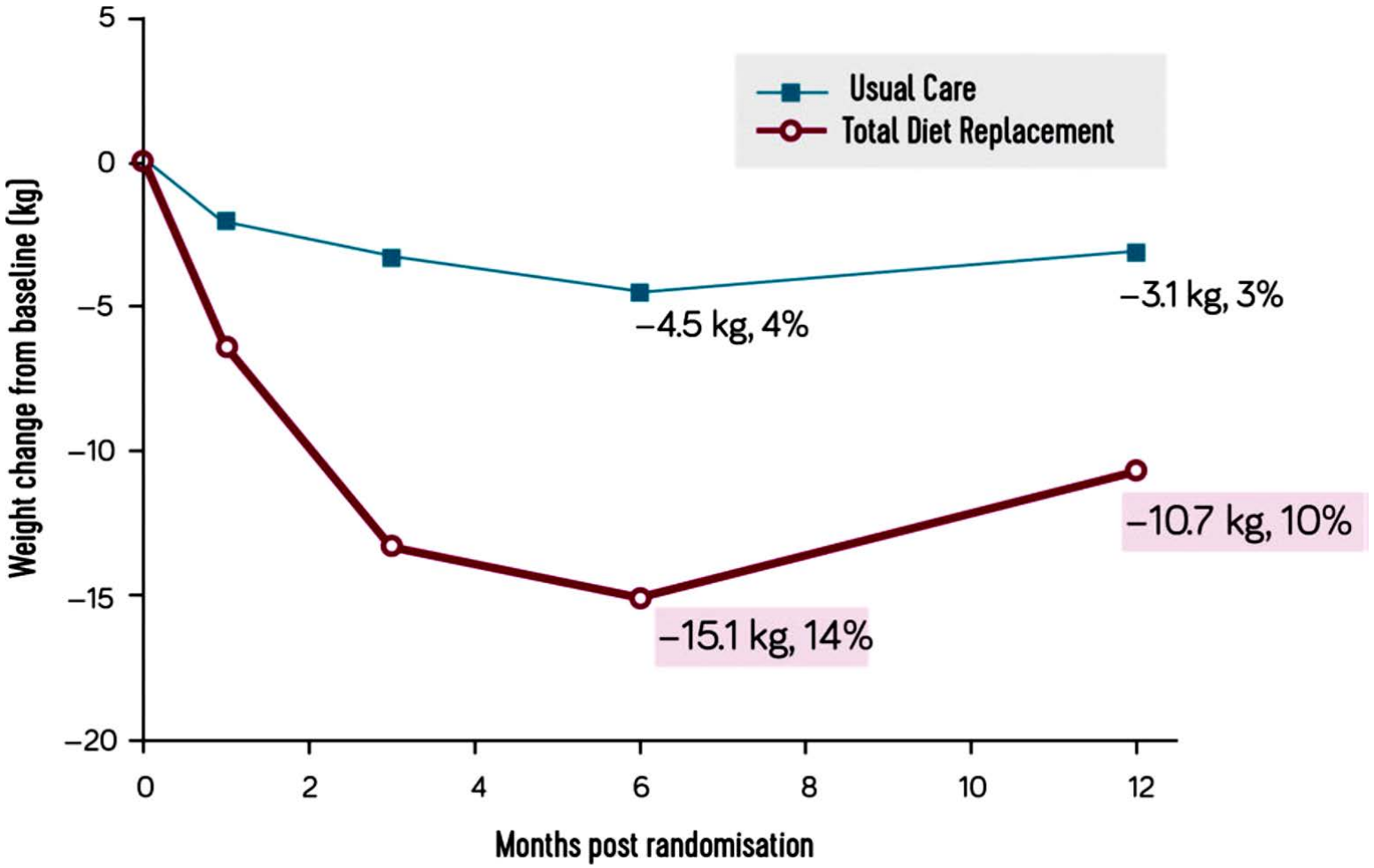
Weight losses with low-energy formula diets in obese patients with and without type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis

CONCLUSIONS: Weight losses with liquid-formula diets are very similar for VLCD and LELD and for obese subjects with or without T2DM. They can potentially achieve new weight loss/ maintenance targets of >15–20% for people with severe and medically complicated obesity.

AIM: To provide a systematic review, of published data, to compare weight losses following very low calorie (<800 kcal per day VLCD) or low-energy liquid-formula (>800 kcal per day LELD) diets, in people with and without type 2 diabetes mellitus (T2DM).
METHODS: Systematic electronic searches of Medline (1946–2015) and Embase (1947–2015) to identify published studies using formula total diet replacement diets (VLCD/LELD). Random effects meta-analysis using weighted mean difference (WMD) in body weight between groups (with and without diabetes) as the summary estimate.
RESULTS: Final weight loss, in the five included studies, weighted for study sizes, (n=569, mean BMI=35.5–42.6 kg/m^2), was not significantly different between participants with and without T2DM: – 1.2 kg; 95% CI: – 4.1 to 1.6 kg). Rates of weight loss were also similar in the two groups –0.6 kg per week (T2DM) and 0.5 kg per week (no diabetes), and for VLCD (<800 kcal per day) and LELD (>800 kcal per day).
CONCLUSIONS: Weight losses with liquid-formula diets are very similar for VLCD and LELD and for obese subjects with or without T2DM. They can potentially achieve new weight loss/ maintenance targets of >15–20% for people with severe and medically complicated obesity.

International Journal of Obesity (2017) **41,** 96–101; doi:10.1038/ijo.2016.175

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF A TOTAL DIET REPLACEMENT (TDR) PROGRAMME FOR ROUTINE TREATMENT OF OBESITY IN A PRIMARY CARE SETTING.



Astbury (2018) British Medical Journal 362: k3760.

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM

Very-low-energy diet for type 2 diabetes: An underutilized therapy?

Amy E. Rothberg *, Laura N. McEwen, Andrew T. Kraftson, Christine E. Fowler, William H. Herman

University of Michigan, Department of Internal Medicine (AER, LNM, ATK, CEF)
University of Michigan, Departments of Internal Medicine and Epidemiology (WHH)

ARTICLE INFO

Article history:

ABSTRACT

Background: Current approaches to the management of type 2 diabetes focus on the early initiation of novel

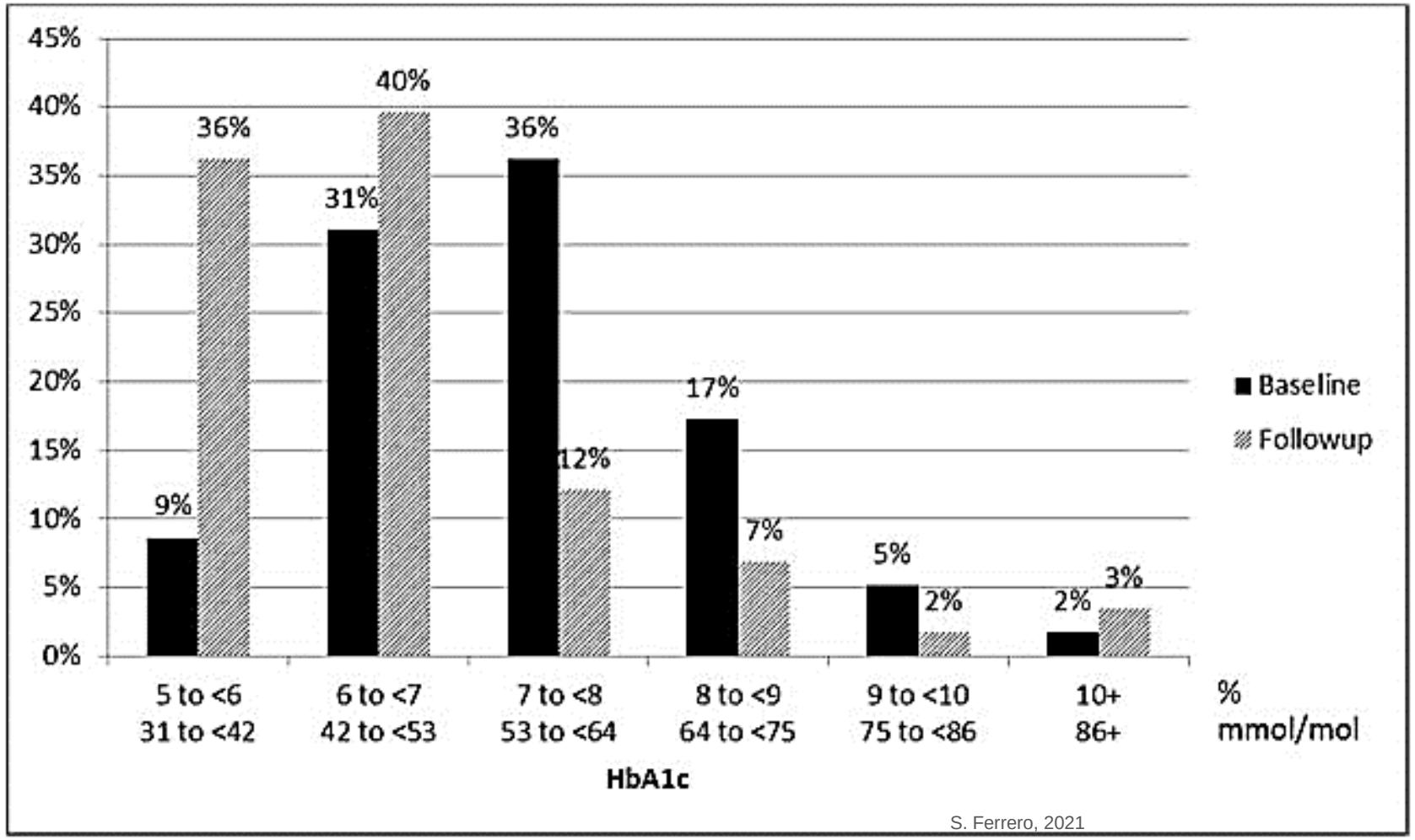
Conclusions: An intensive, outpatient, behavioral weight management program significantly improved HbA1c in patients with type 2 diabetes over 12 weeks. The use of such programs should be encouraged among obese patients with type 2 diabetes.

Weight management

47.7 ± 12.9 mmol/mol) in patients with established diabetes: 76% of patients with established diabetes and 100% of patients with newly diagnosed diabetes achieved HbA1c <7.0% (53.0 mmol/mol). Improvement in HbA1c over 12 weeks was associated with higher baseline HbA1c and greater reduction in BMI.
Conclusions: An intensive, outpatient, behavioral weight management program significantly improved HbA1c in patients with type 2 diabetes over 12 weeks. The use of such programs should be encouraged among obese patients with type 2 diabetes.

Very-low-energy diet for type 2 diabetes: An underutilized therapy?

Amy E. Rothberg *, Laura N. McEwen, Andrew T. Kraftson, Christine E. Fowler, William H. Herman



S. Ferrero, 2021

HbA1c basale <7%

- 40% pazienti totali

12 weeks treatment:

HbA1c < 7%

- 100% new diagnosis
- 76% estabished DM

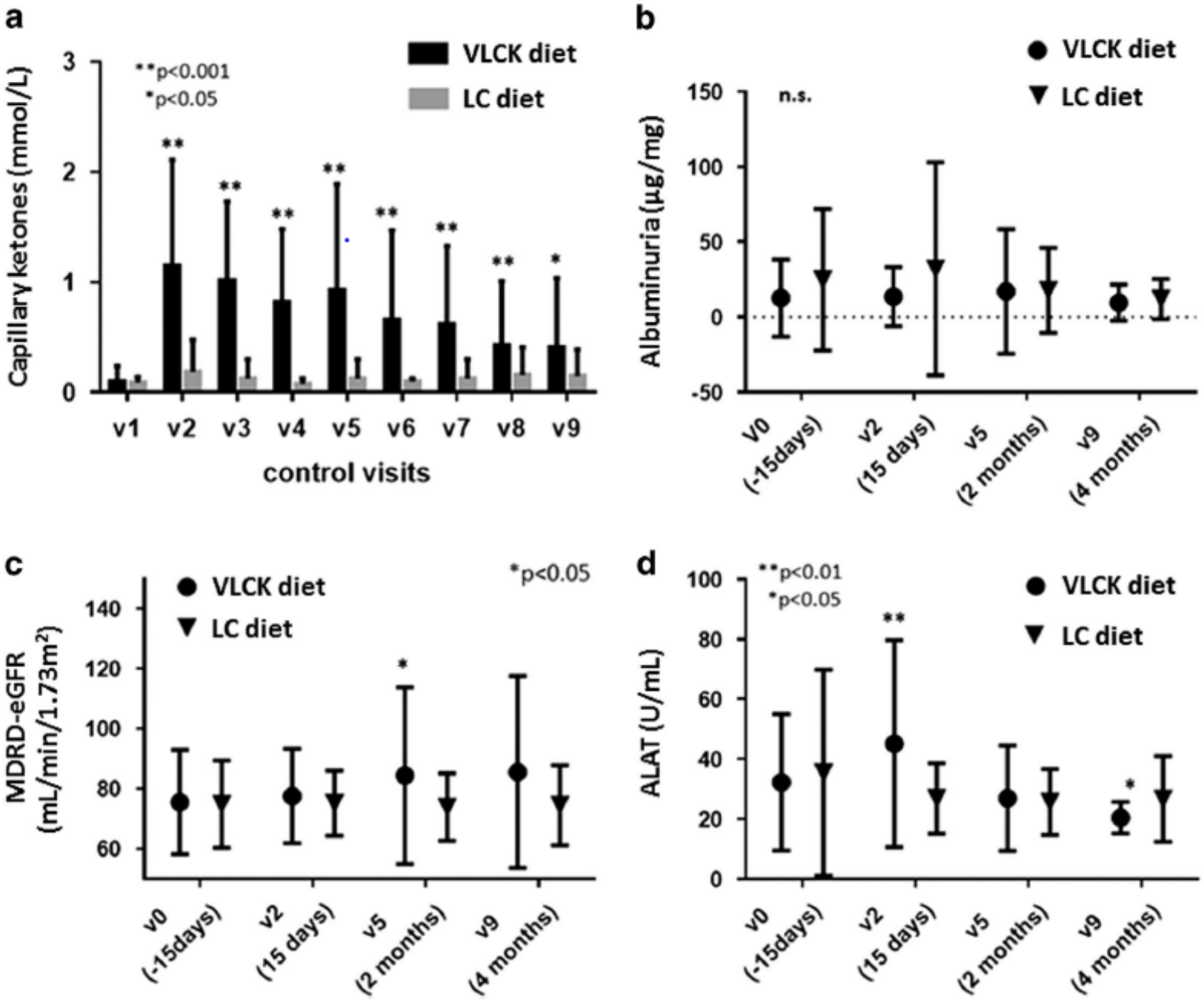
J Diabetes Complications, 2014

ORIGINAL AR

Short-ter low-calorie-k ram versus hy s mellitus

A Goday[1,2,3], D Bel Casanueva[6,7]

BRACKGROUND he treatment of obese type 2 di
OBJECTIVE: Eva interventional weight loss prog T2DM.
METHODS: Eigh ween 30 and 35 kg m^{-2} partic onths. Forty-five subjects were ra ie diet.
RESULTS: No sig . Changes in the urine albumin-to nine and blood urea nitrogen di n waist circumference in e in HbA1c and glycemic control in the VLCK diet group declined
CONCLUSIONS: y weight and improvement of ients.



S. Ferrero, 2021

Nutrition & Diabetes (2016) **6**, e230; doi:10.1038/nutd.2016.36

High Blood Press Cardiovasc Prev (2015) 22:389–394
DOI 10.1007/s40292-015-0096-1

ORIGINAL ARTICLE

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]

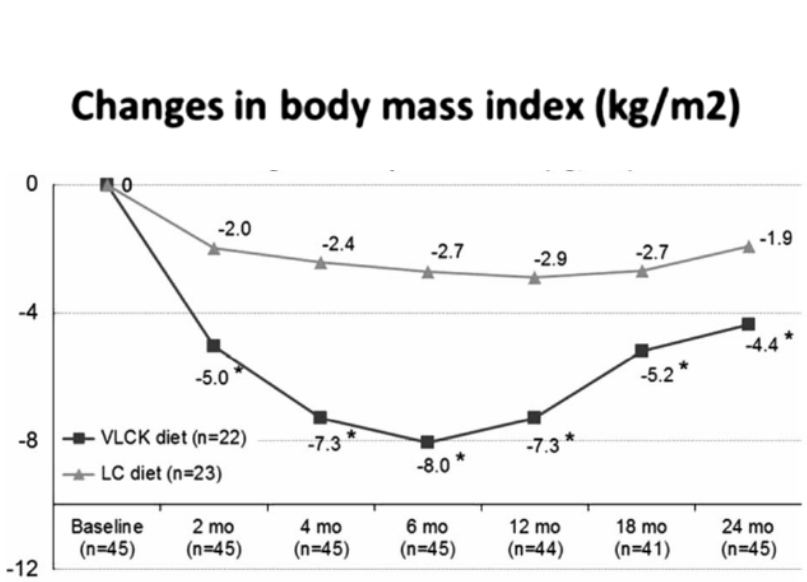
In particular we examined a significant improvement in body weight, BMI, WC, ICO, estimated body fat, SBP, DBP, PP, FPG, HbA1c, LDL-C, TG and HDL-C levels, that tend to remain stable after 1 year from the end of the short ketogenic period. The mild improvement of uricemia observed in the trial could also have some relevant prognostic implication.

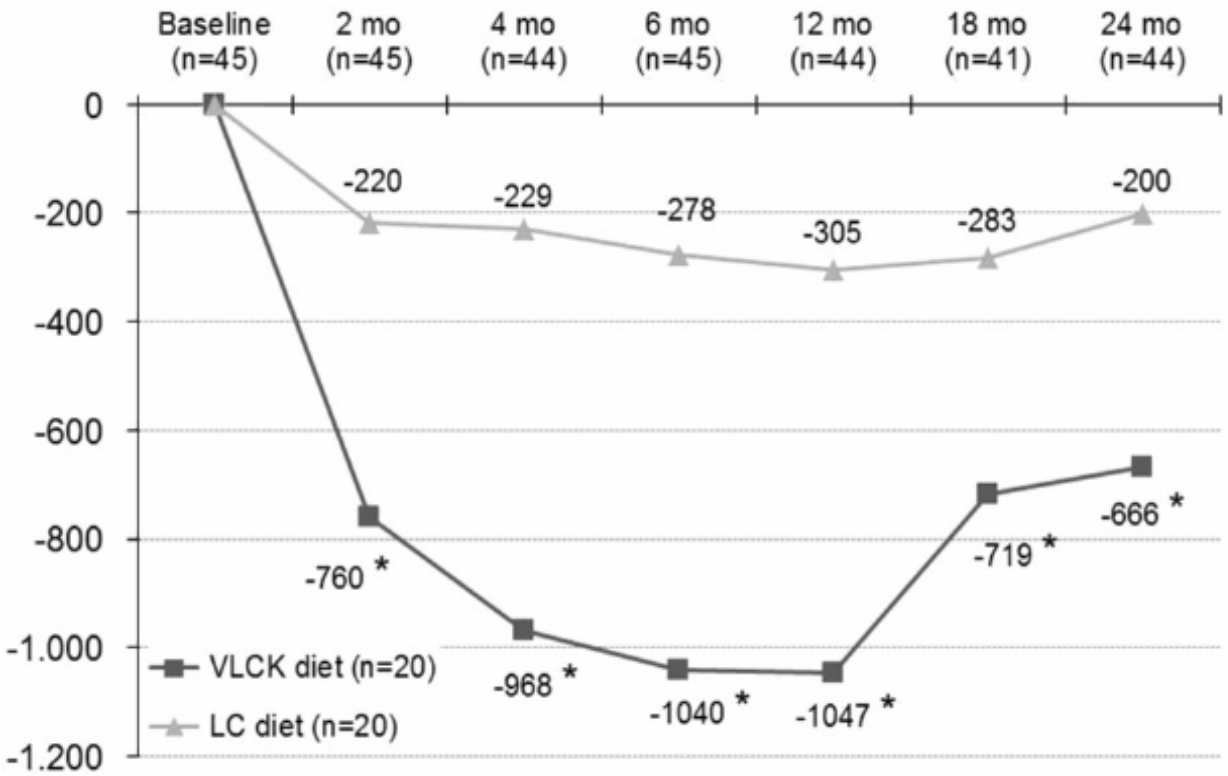
Endocrine, 2016

Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease

Basilio Moreno[1] · Ana B Crujeiras[2,3] · Diego Bellido[4] · Ignacio Sajoux[5] · Felipe F Casanueva[3,6]

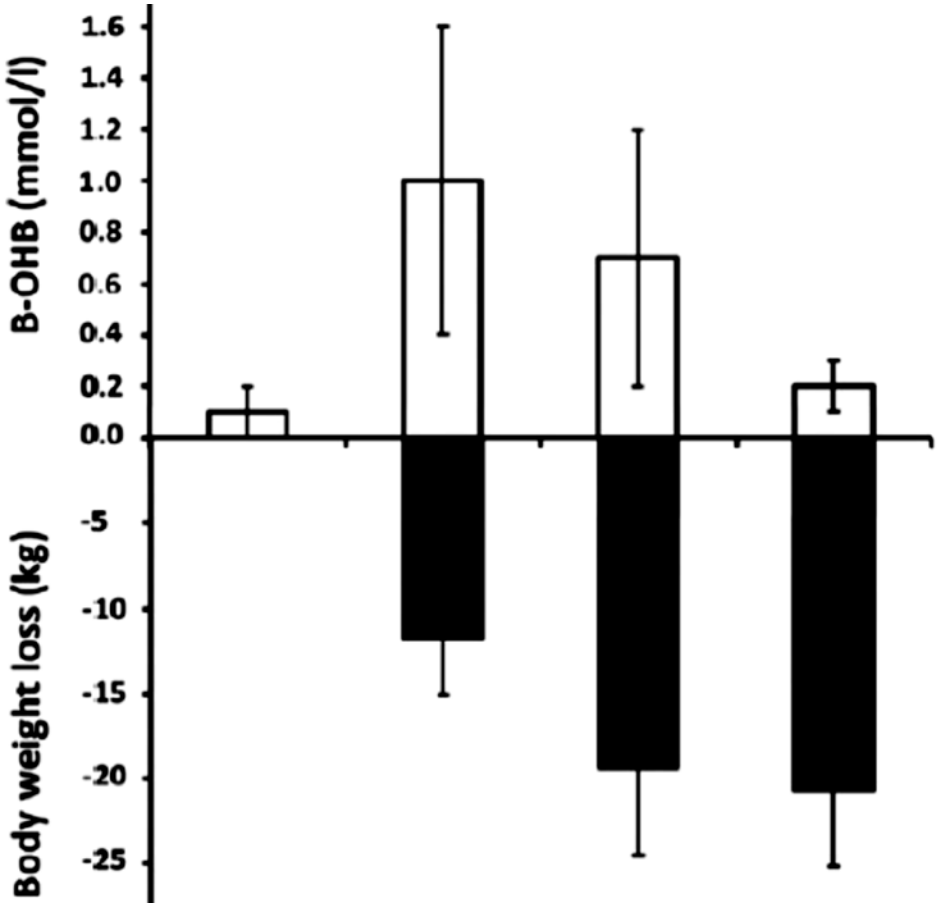
Changes in visceral fat mass (g)

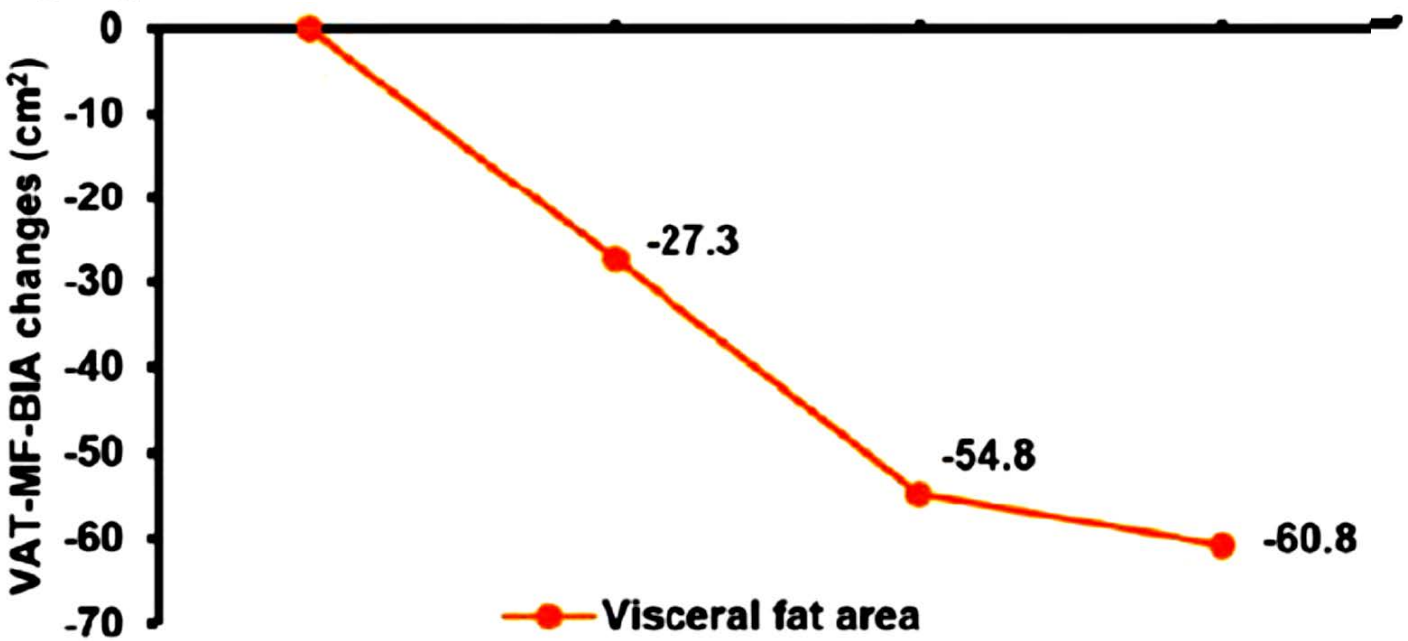




S. Ferrero, 2021

VLCKD: EFFICACIA E SPECIFICITA’





Rev Endocr Metab Disord (2020) 21:381–397

Very low-energy and low-energy formula diets: Effects on weight loss, obesity co-morbidities and type 2 diabetes remission – an update on the evidence for their use in clinical practice

Nutrition Bulletin, 2019: 44, 7–24

The use of formula VLEDs and LEDs has been shown to effectively produce clinically significant weight loss of between **10% and 15% bodyweight** for up to12 months, and when combined with weight loss maintenance strategies can aid **long-term weight maintenance** for up to 4 years. Evidence has also grown for their effective use in **obesity-related comorbidities**.

Despite data demonstrating the effectiveness, safety and patient adherence and acceptability, these dietary strategies are **still being underutilized by healthcare professionals** in clinical practice.
Concerns about adherence, risk of precipitating eating disorders, safety, cost and long-term efficacy may, in part, contribute to their under use.

Despite the gaps in knowledge, the current scientific evidence indicates that the use of formula VLEDs and LEDs with appropriate medical and dietetic support should now be considered a **treatment option for T2D remission** in those with recently diagnosed T2D, in those with **obesity** and in those with selected **obesity related comorbidities**.

Utilizzo della VLCKD nel paziente dismetabolico: razionale

1. Ruolo della forte restrizione calorica:

VLCD/LCD

- Mobilizzazione rapida della massa grassa e selettivamente del grasso viscerale, conseguente miglioramento parametri metabolici, riduzione infiammazione cronica.
- Nel paziente dismetabolico, insulinoresistente, allettato o fortemente sedentario, con patologia ortopedica, prechirurgico.

2. Ruolo specifico dei corpi chetonici

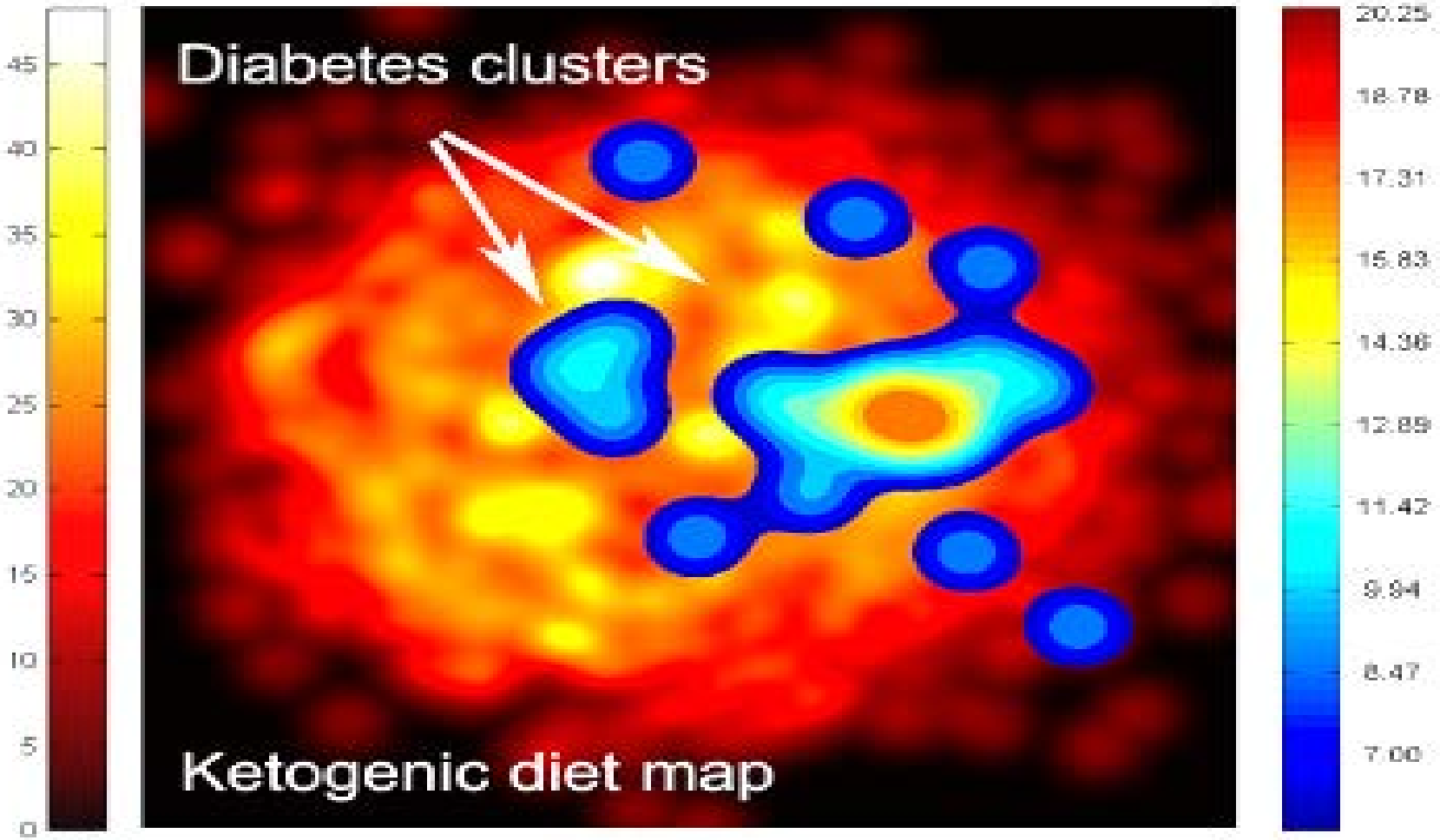
Mitocondriale, Molecolare, Epigenetico

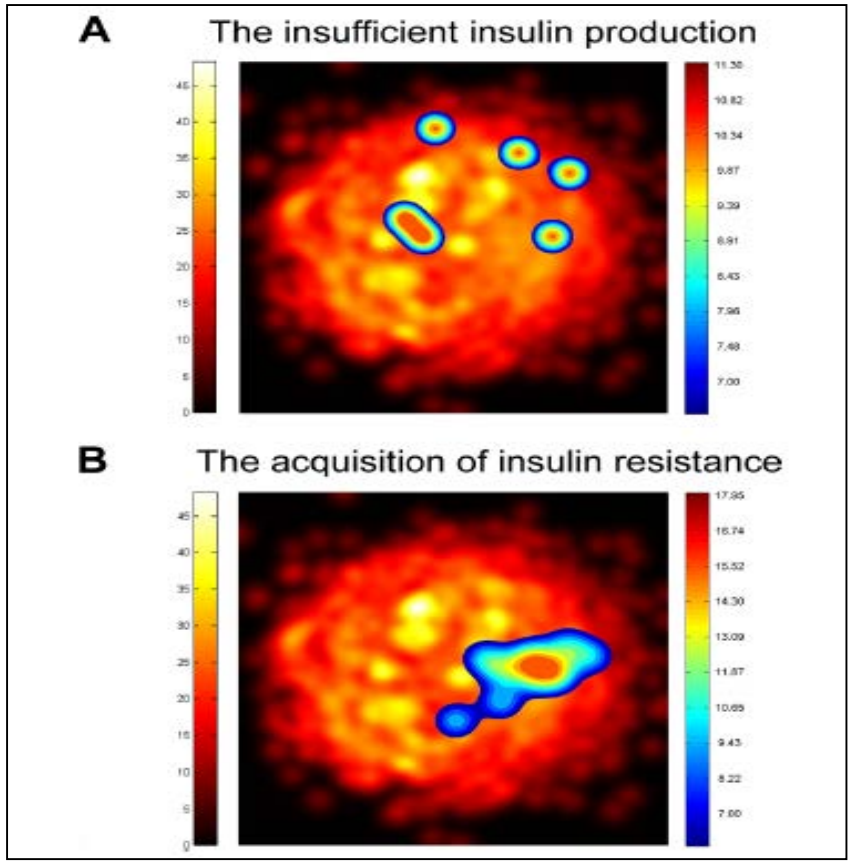
KD

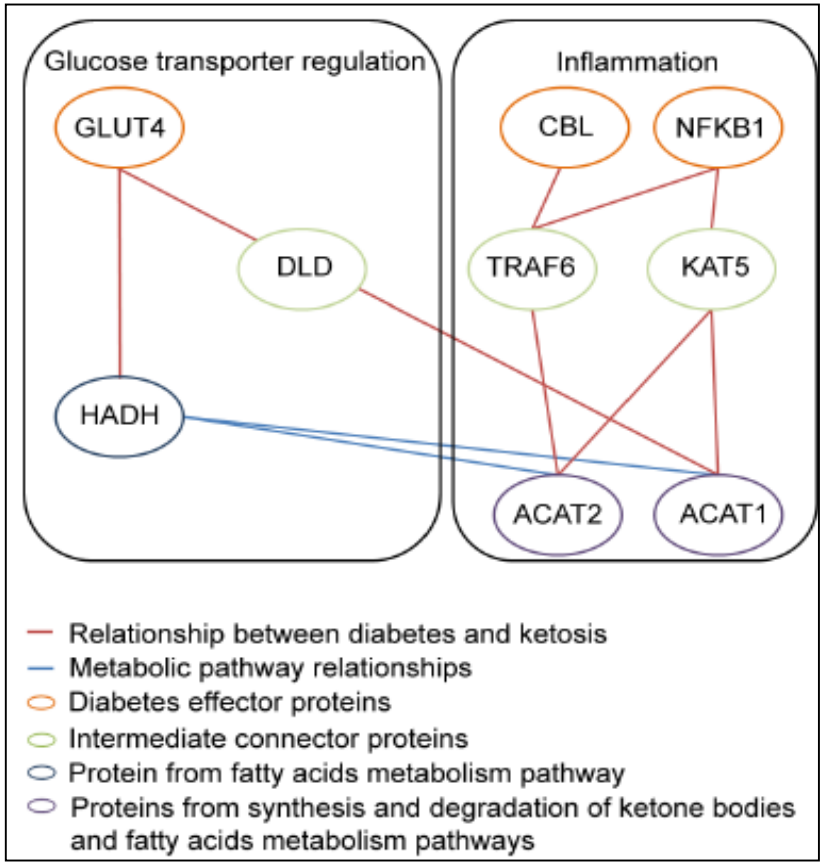
- Controllo dei sintomi della restrizione calorica
- Aumento della diuresi: calo ponderale rilevante e immediato, compliance e aderenza.
- Protezione della massa magra e risparmio muscolare.
- Insulinosensibilità, effetto antinfiammatorio e immunomodulante, antiossidante e antalgico, facilitazione metabolismo glicidico, prevenzione complicanze macrovascolari.
- Nel paziente con sindrome metabolica e diabete, insulinoresistenza, PCO, emicrania, epilessia, malattia infiammatoria cronica, sarcopenia.

Revealing the molecular relationship between type 2 diabetes and the metabolic changes induced by a very-low-carbohydrate low-fat ketogenic diet

Judith Farrés[1], Albert Pujol[1,2], Mireia Coma[1,3], Jose Luis Ruiz[2], Jordi Naval[1], José Manuel Mas[1], Agustí Molins[4], Joan Fondevila[5], Patrick Aloy[2,6*]







1. Elements of lipid metabolism may facilitate proper cellular localization of glucose trasporter and recycling

2. Ketone bodies can alleviate certain infiammatory processes by blocking specific cytokines.

J Farrés et al. Nutrition and Metabolism 2010, 7: 88

Diabetes Res Clin Pract. 2014 November : 106(2): 173-181.

β-hydroxybutyrate: Much more than a metabolite

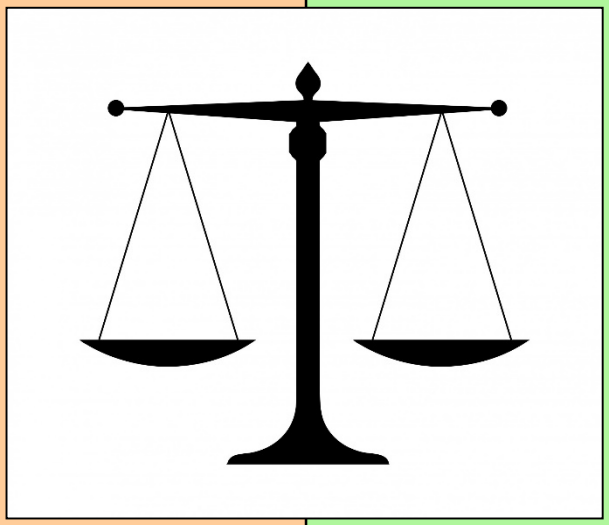
John C. Newman[1,2] and Eric Verdin[2,*]

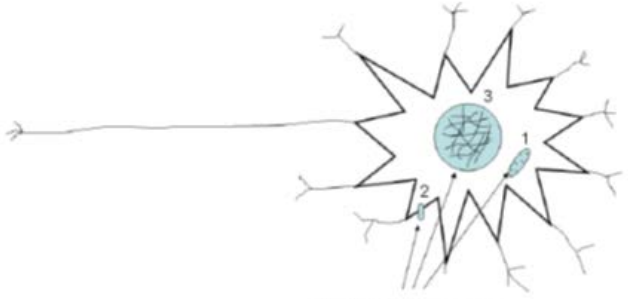
- Endogenous inhibitor of histone deacetylase (HDACs): activation of gene expression of glucose metabolism and promotion of resistance to oxidative stress.
- Binds at least 2 G-protein coupled receptors related to glucose control and macrovascular complication of T2D.
- Causes increase levels of other regulatory metabolites (acetyl-CoA, succinyl-CoA, NAD+).

These regulatory functions of βOHB serve to link the outside environment to cell function and gene expression and have important implications for the pathogenesis and treatment of metabolic disease including T2DM

KETONE BODIES

Ketoacidosis	Ketogenic diet
Concentration ≥ 10 mM pH = 7,2	Concentration ≤ 5-6 mM pH = 7,4

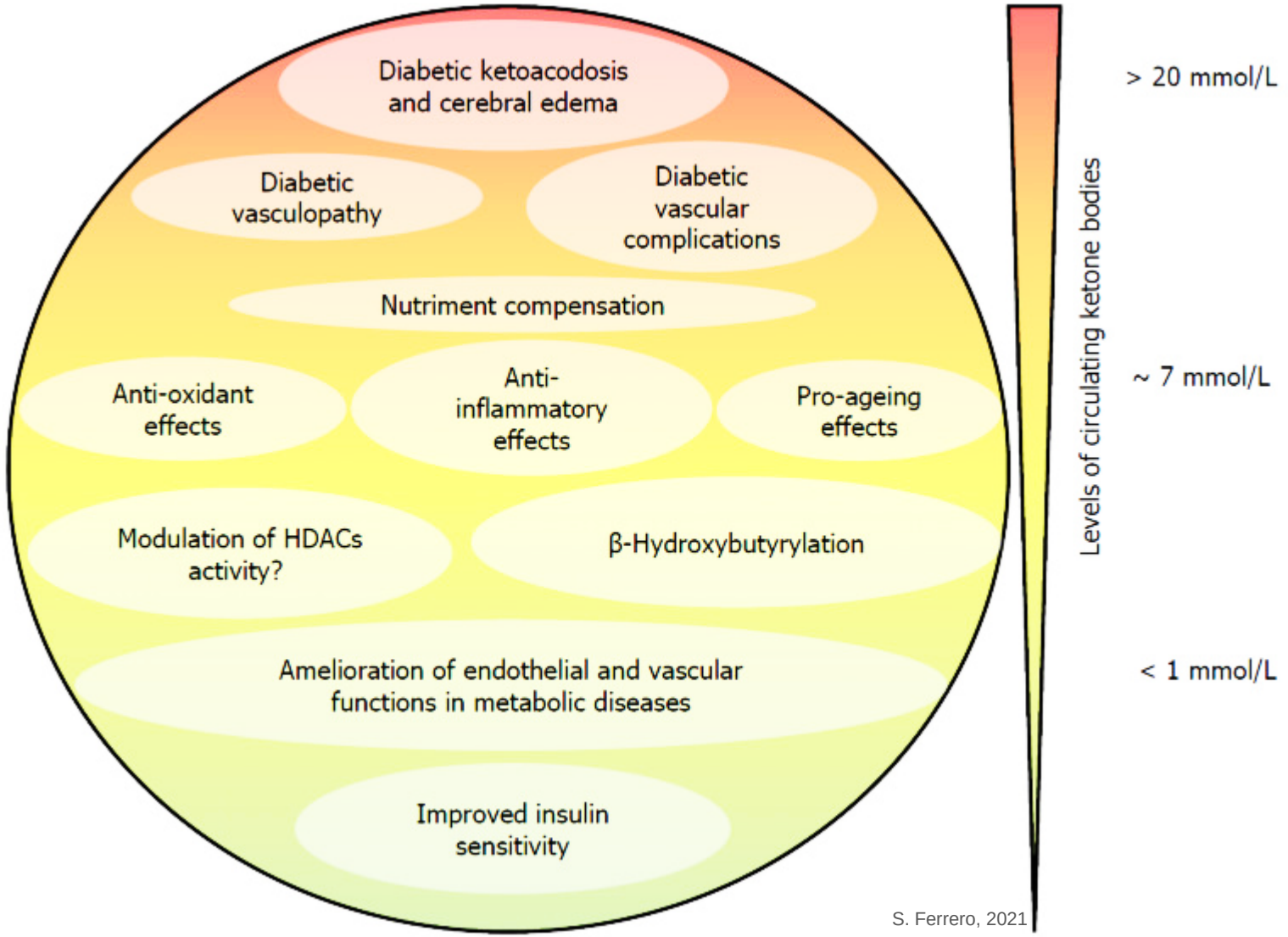




- Bioenergetics and Metabolic level:
  Mithocondrial modulation
- Signaling level:
  G-protein linked receptor HCA 2 activation
- Epigetic level:
  Histone deacetilase inhibition

Modificata da Fedorovich SV et al, Neural Regen Res 2018, 13: 2060

EFFECTS OF KETOGENIC DIET AND KETONE BODIES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: CONCENTRATION MATTERS



S. Ferrero, 2021

Pathological ketone body concentrations, observed in diabetic ketoacidosis, contribute to the disease morbidity and can be life threatening

Low to medium concentrations of ketone bodies, attained through fasting, ketogenic diet, or physical effort, convey physiologically beneficial effects.

Nasser S, World J of Diabetes, 2020

Ketogenic diet

Changes in the human organism potentially affecting cardiovascular function

- ↓ Total cholesterol, LDL-c, TG
- ↓ Cystolic and/or diastolic blood pressure
- ↓ HbA1c
- ↓ Blood glucose level
- ↓ Weight
- ↓ Inflammation

- ↑ HDL-c
- ↑ Keton bodies concentration (5-7 mM)
- ↑ Histone hyperacetylation
- ↑ Neuroprotection
- ↑ Histone β-hydroxybutyrylation
- ↑ Insulin sensitivity

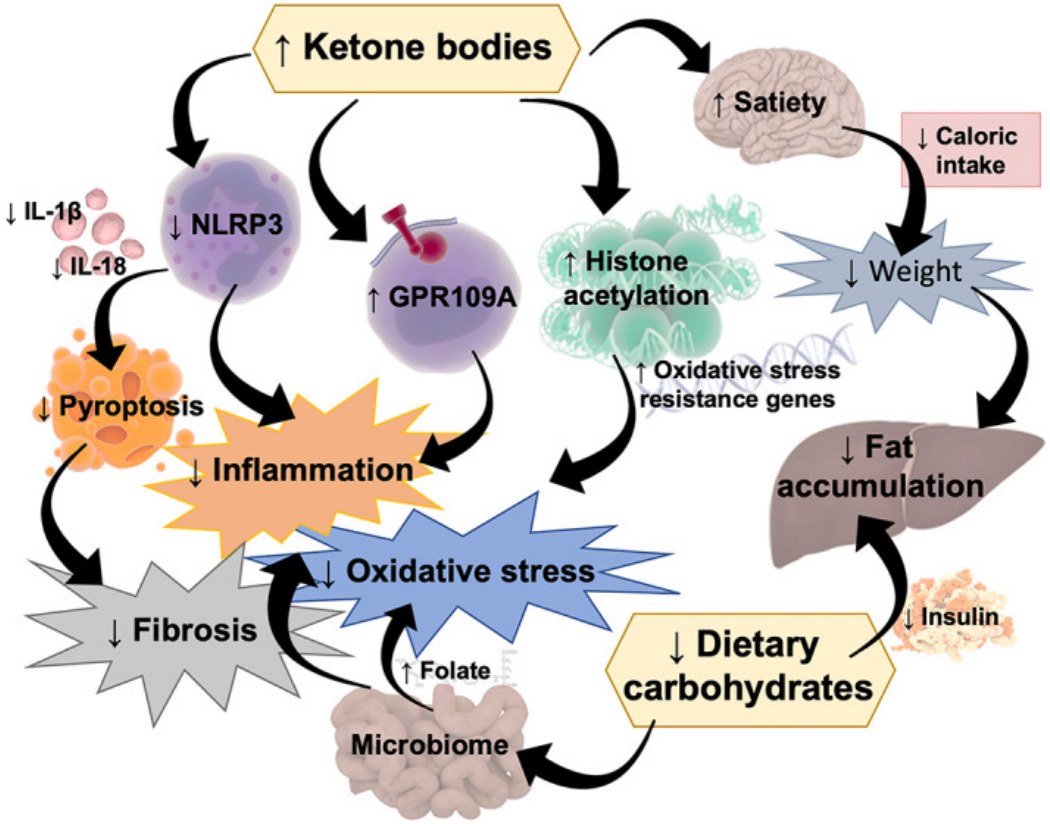
Nasser S *et al*. Ketone bodies and the cardiovascular system

Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature

KDs were also reported to be beneficial on hepatic pathology, with ketone bodies recently proposed as effective modulators of inflammation and fibrosis.

KDs could positively impact NAFLD for their very low carbohydrate content, and whether ketosis plays an additional role is unknown.

Indeed, several mechanisms may directly link ketosis and NAFLD improvement, and elucidating these aspects would pave the way for new therapeutic strategies.



Watanabe M, Obes Rev. 2020

The sedentary (r)evolution: Have we lost our metabolic flexibility?

Thus, intermittent fasting and longer-term caloric as well as carbohydrate restriction are parts of our genetic heritage. All three can lower glucose, insulin, triacylglycerol and lipid accumulation and, at the same time, increase insulin sensitivity, while increasing HDL-cholesterol. Intermittent fasting itself was proven to significantly reduce low-grade-inflammation by degrading IL-6, TNF-alpha and CRP.

In humans, glucose homoeostasis in fasting periods is initially bypassed by liver glycogen (0.5 days) and proteolysis mainly from muscles (from day 1 to 3). From day 3 onwards, liver-derived **ketone bodies are used as a main glucose substitute for the brain, muscles and immune cells.**

Freese J, Klement RJ, Ruiz-Núñez B et al. The sedentary (r)evolution: Have we lost our metabolic flexibility? [version 2]. F1000Research 2018, 6:1787

Metabolic flexibility is compromised due to: the continuous mismatch between **availability and intake of calorie-dense foods** and reduced metabolic demand due to sedentary lifestyle and age-related metabolic slowdown.

The resultant nutrient overload leads to mitochondrial trafficking of substrates manifesting as **mitochondrial dysfunction** characterized by ineffective substrate switching and incomplete substrate utilization.

At the systemic level, the manifestation of metabolic inflexibility comprises reduced skeletal muscle glucose disposal rate, impaired suppression of hepatic gluconeogenesis and adipose tissue lipolysis **manifesting as insulin resistance** leading to a pro-hypertensive, atherogenic, and thrombogenic environment. This is further aggravated by oxidative stress, advanced glycation end products, and inflammation, which potentiates the risk of micro- and macro-vascular complications.

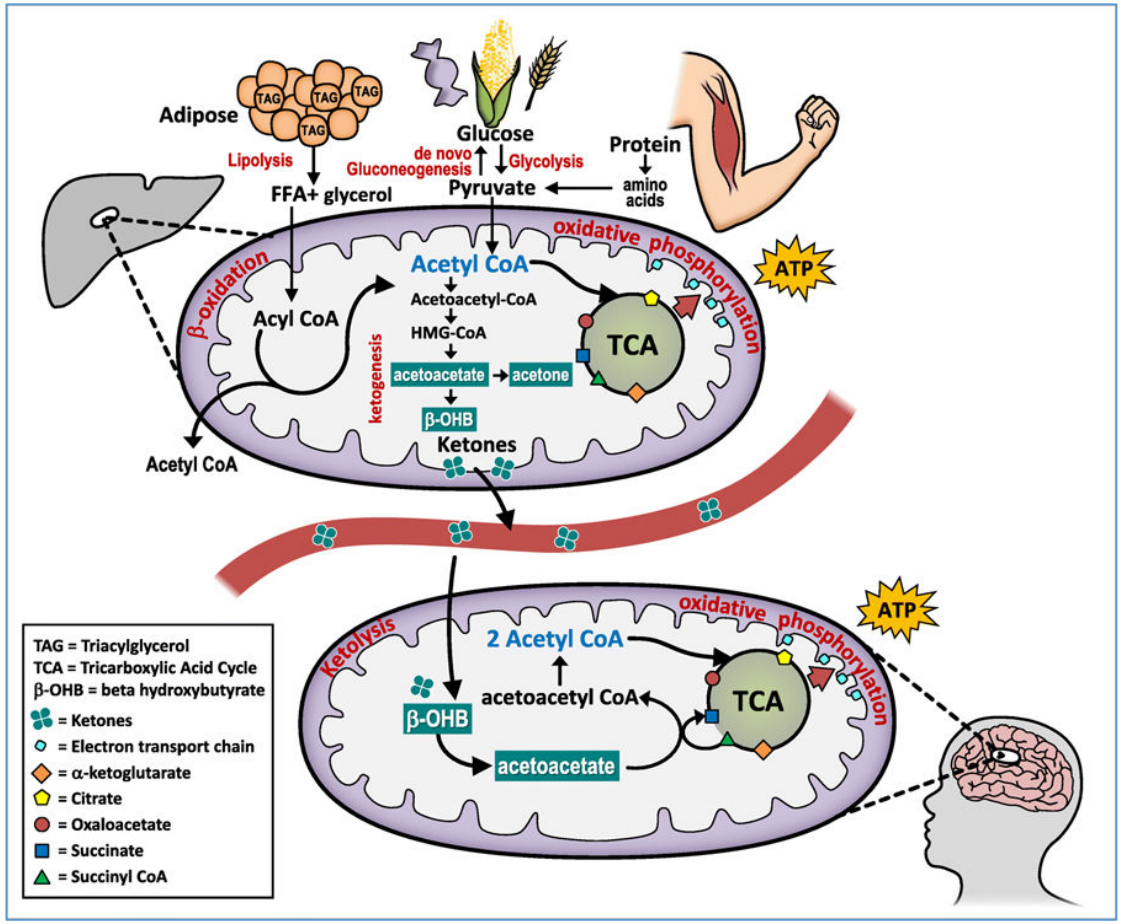
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2021:14

Nutritional Ketosis for Weigh Management and Reversal of Metabolic Syndrome

As an alternative to glucose utilization, the body can **metabolically flex into a state of ketosis**, which relies on fat-derived ketones produced in the liver to provide fuel to nearly every cell in the body.

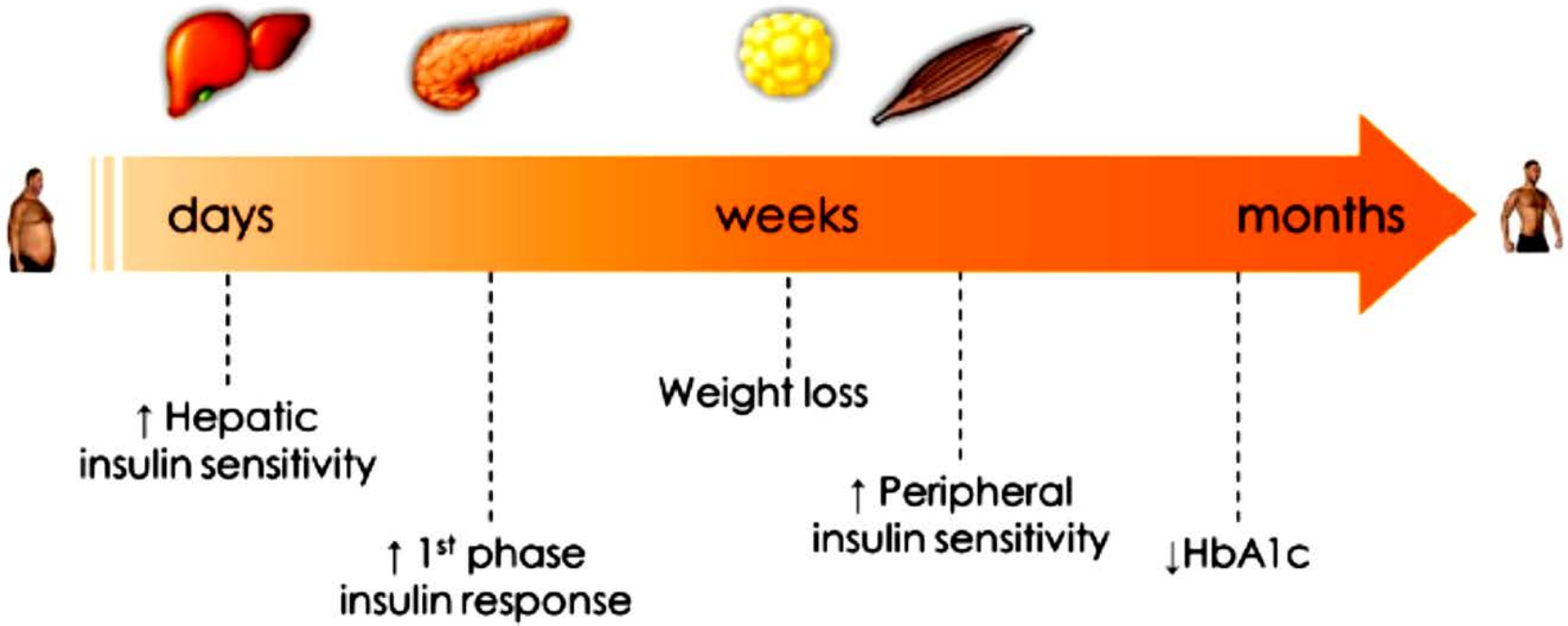
The primary feature of ketogenic diets is the establishment of ketosis and stabilization of insulin levels, which addresses the biomarkers of metabolic syndrome. By reducing insulin elevations, lipids are released from storage and oxidized.

As such, **ketosis can be used as an indicator of lipolysis.**



Curr Nutr Rep. 2018 September ; 7(3): 97–106.

EFFECTS OF VLCKD ON GLUCOSE HOMEOSTASIS AND METABOLIC PARAMETERS IN OBESE SUBJECTS WITH OR WITHOUT TYPE 2 DIABETES



Journal of Endocrinological Investigation (2019) 42:1365–1386

Con un trattamento dietetico intensivo si può ottenere la remissione del diabete mellito di tipo 2?

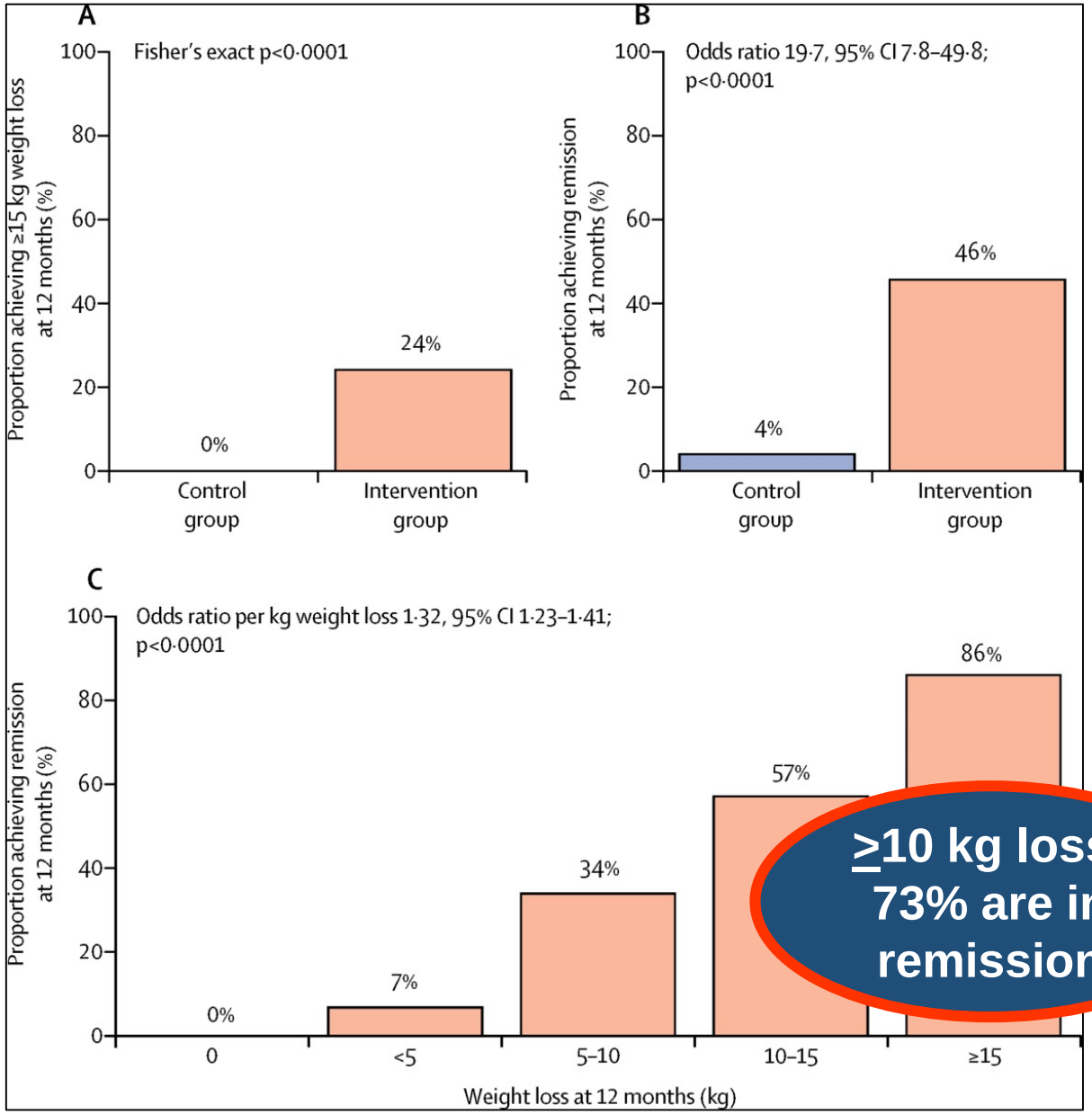
Direct Clinical Trial (UK)

- Monitoraggio tramite la Medicina territoriale
- Anni da Diagnosi DMT2: < 6
- No terapia insulinica
- Outcomes: Remissione/Calo ponderale di 15 kg in un anno
- VLED, multifasica con iniziale total replacement con liquid formula

Virta Clinical Trial (USA)

- Monitoraggio da remoto
- Anni da Diagnosi DMT2: -- (media 7/9)
- Anche in terapia insulinica
- Outcomes: HbA1c, peso, riduzione farmaci
- KD alimentare con stretto monitoraggio chetonemia individuale

S. Ferrero, 2021

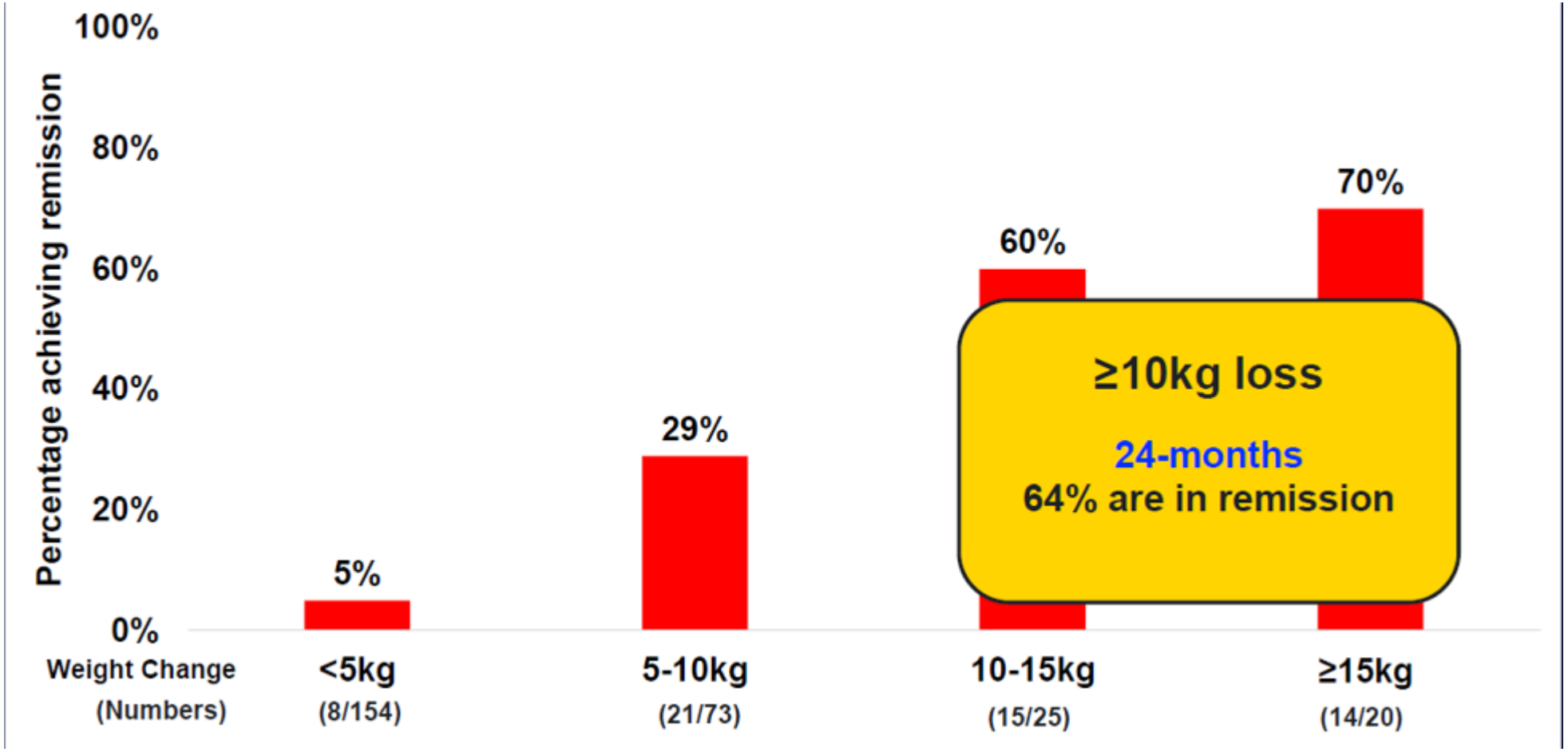


≥10 kg loss: 73% are in remission

S. Ferrero, 2021

Terms and Conditions

EARLY REMISSION SHOULD BE A PRIMARY MANAGEMENT TARGET FOR T2DM

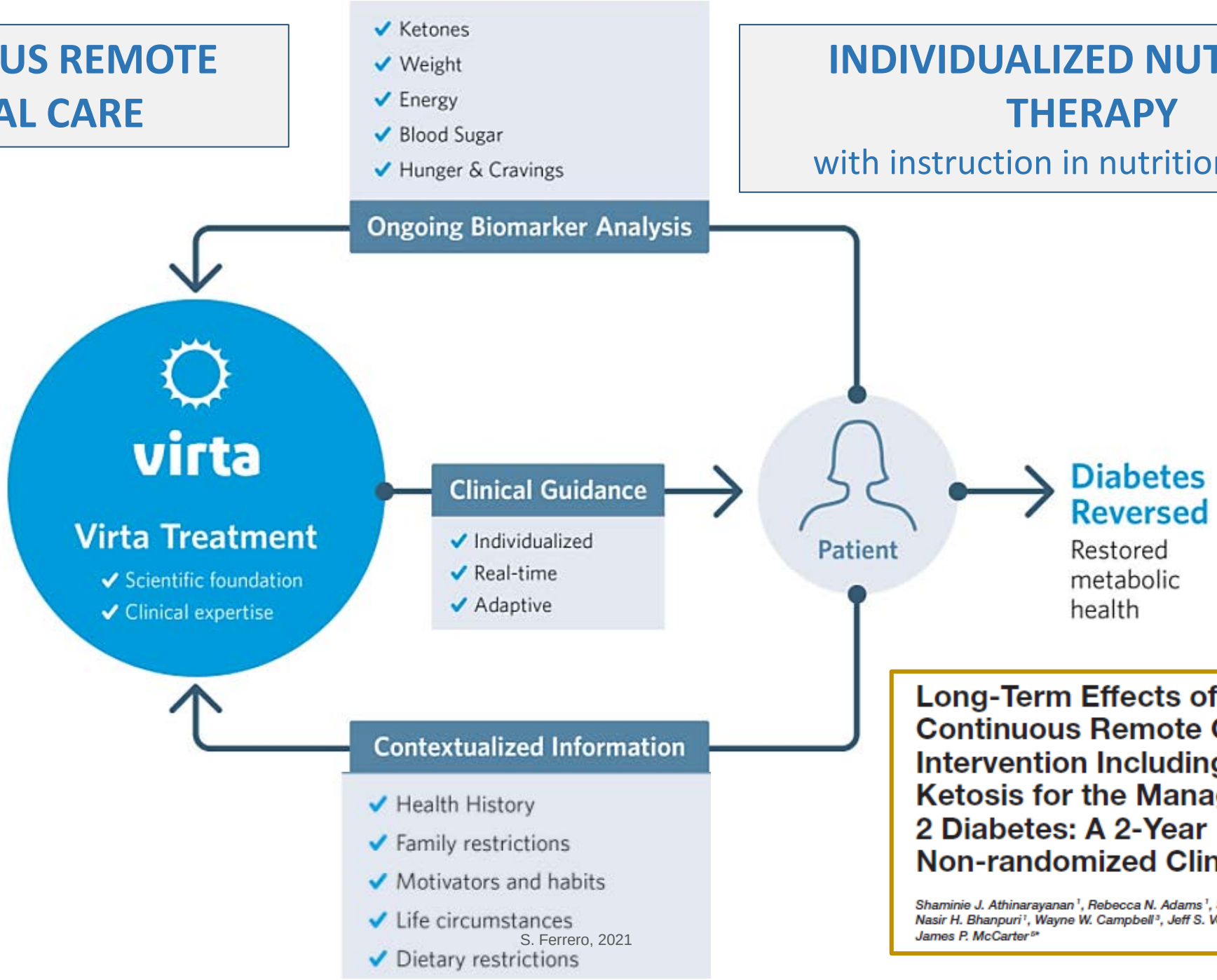


Lean et al, Lancet Diabetes and Endocrinology, 2019

CONTINUOUS REMOTE MEDICAL CARE

INDIVIDUALIZED NUTRITION THERAPY

with instruction in nutritional ketosis



S. Ferrero, 2021

Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial

Shaminie J. Athinarayanan[1], Rebecca N. Adams[1], Sarah J. Hallberg[1,2], Amy L. McKenzie[1], Nasir H. Bhanpuri[1], Wayne W. Campbell[3], Jeff S. Volek[1,4], Stephen D. Phinney[1] and James P. McCarter[5]*

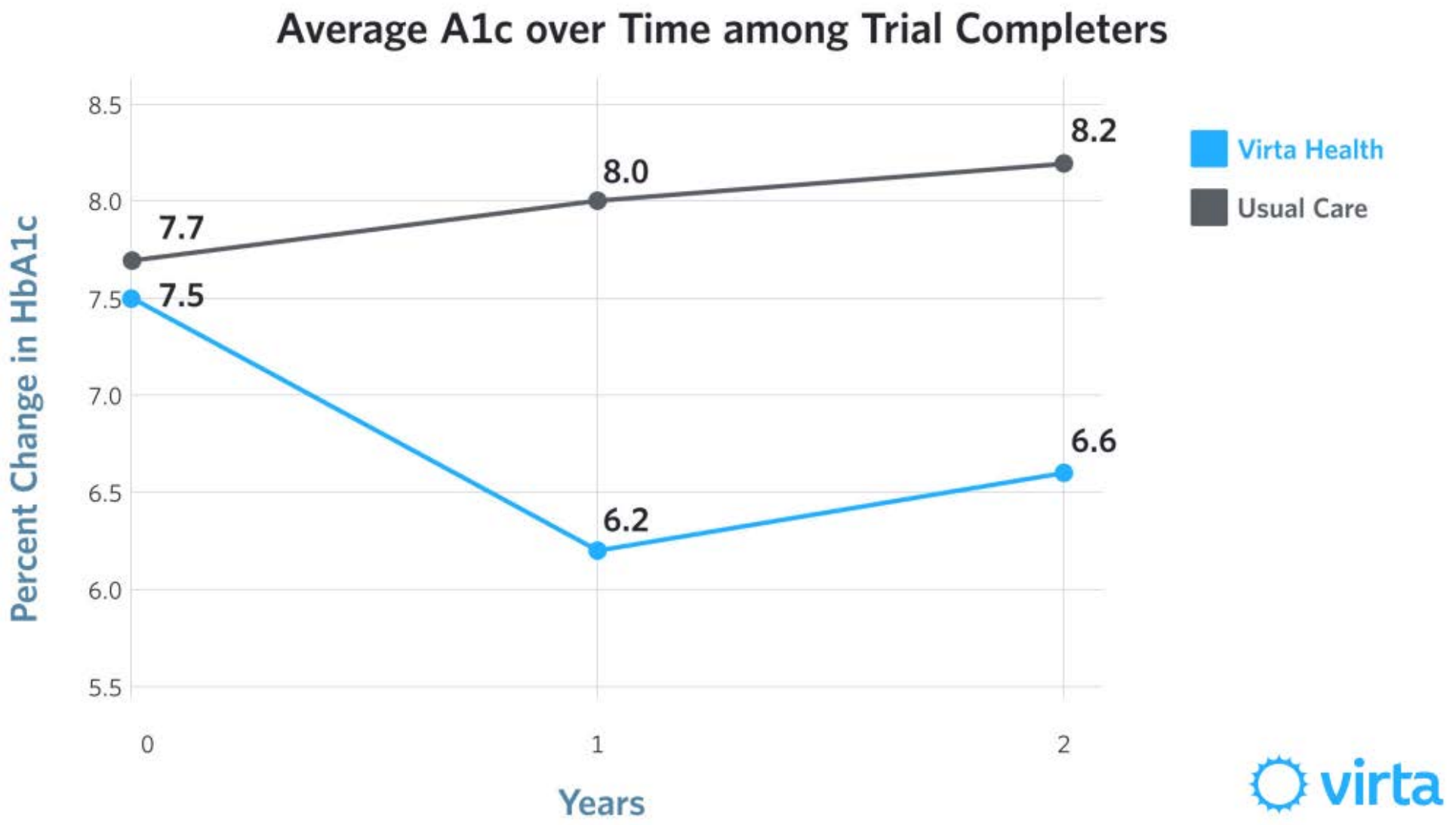
VIRTA - CCI results at two years:

- Improvements in blood glucose, insulin, HbA1c, weight, blood pressure, triglyceride, liver function, and inflammation and reduced dependence upon medication.
- Reduced prevalence of metabolic syndrome and visceral adiposity.
- No adverse effect on bone mineral density.
- Higher prevalence of diabetes reversal and remission compared to the UC group following a standard diabetes care program.

frontiers in Endocrinology

June 2019 | Volume 10 | Article 348

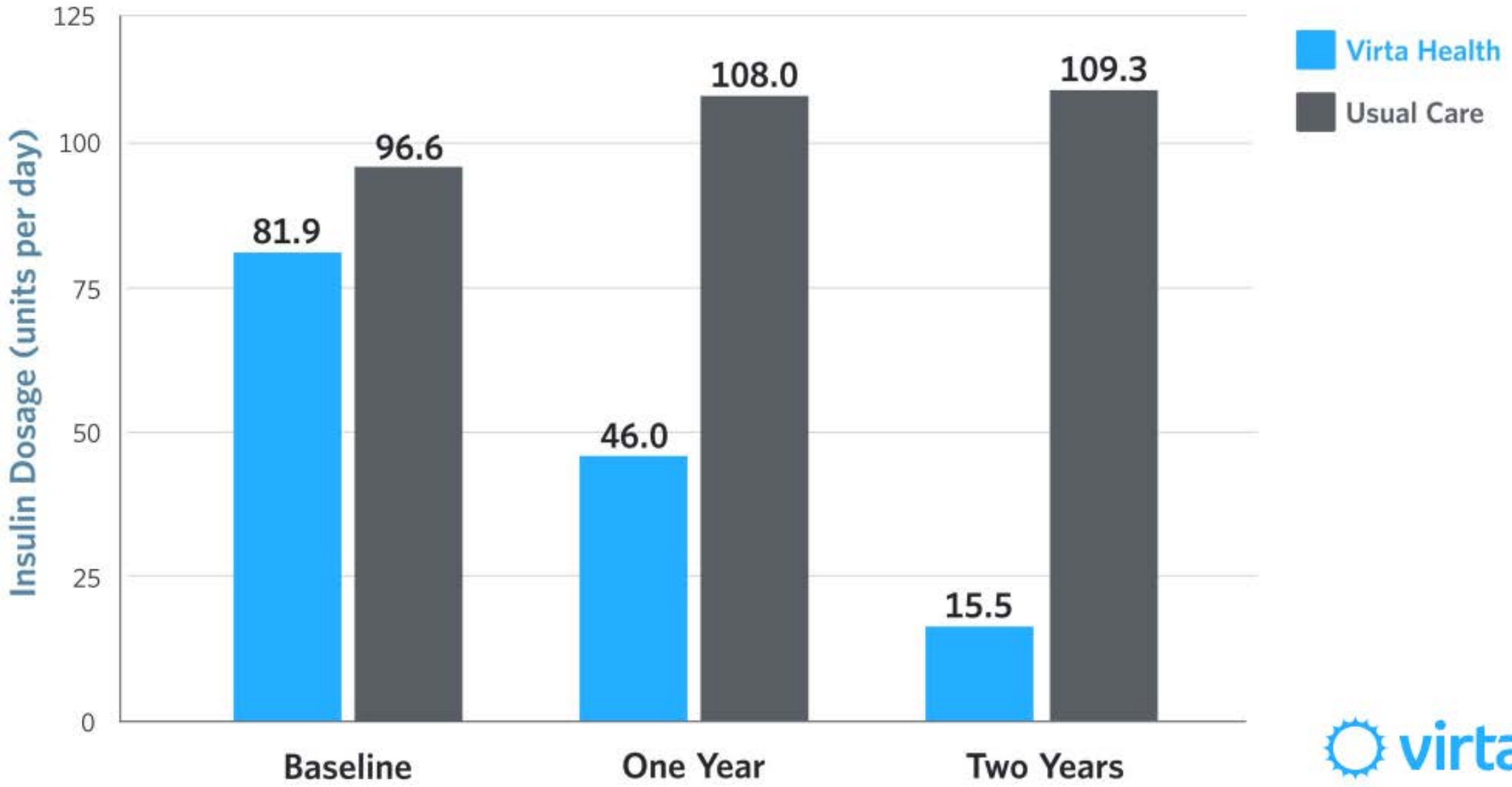
S. Ferrero, 2021



virta

S. Ferrero, 2021

Daily Dosage Among Participants Prescribed Insulin at Baseline



virta

In all populations

Manage weight

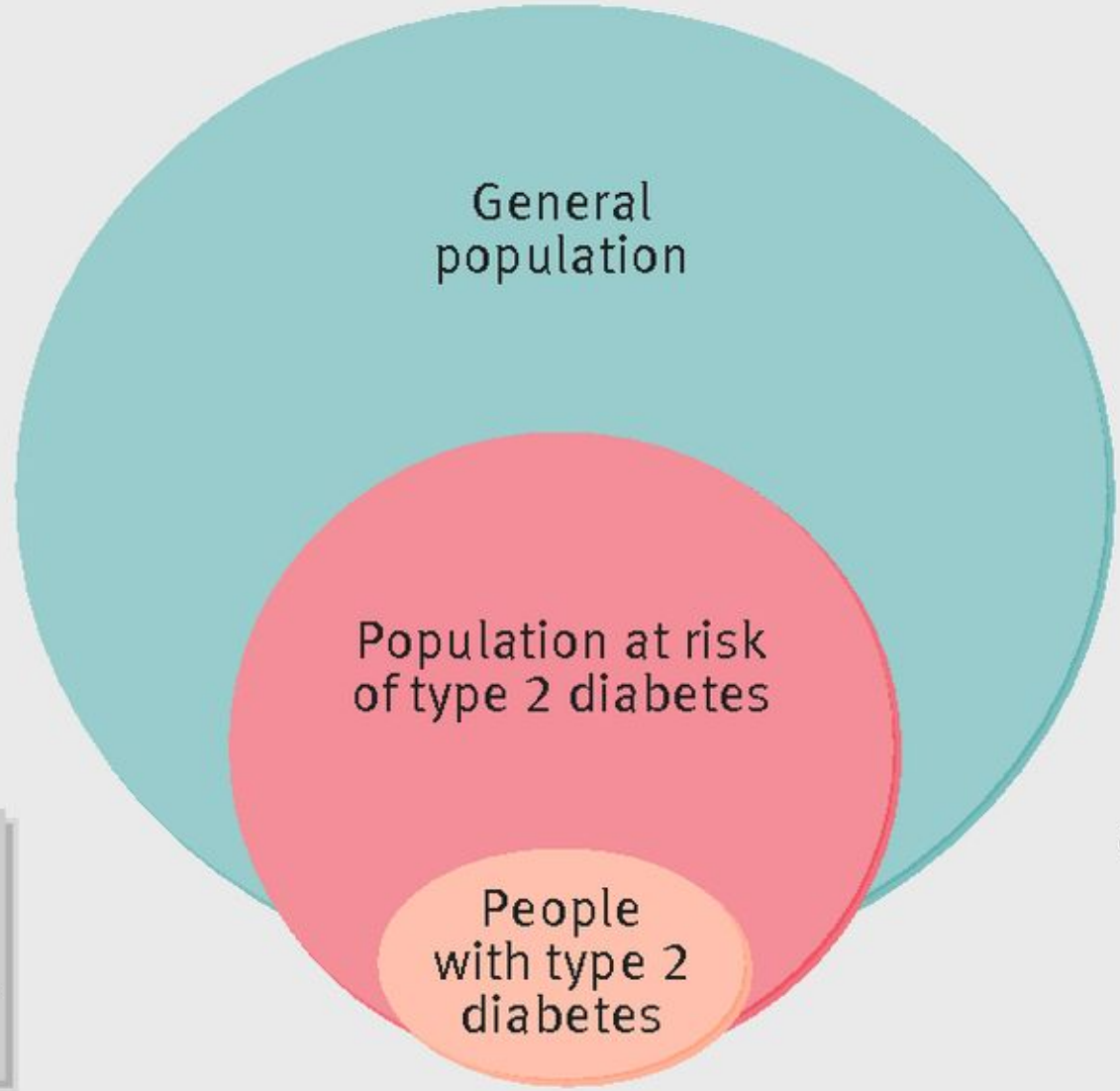
Foods/overall diet
quantity matters
quality is relevant

Focus on foods,
not isolated nutrients

Consider overall
eating patterns

Non-dietary factors
are also important
(eg, physical activity, smoking,
other lifestyle factors)

Specific considerations in management of type 2 diabetes



Coordinate dietary intake with type and dose of medication

In specific approaches such as low carbohydrate nutrition or very low calorie diets, monitor glycaemic control and adjust (or stop) medication to minimise hypoglycaemia

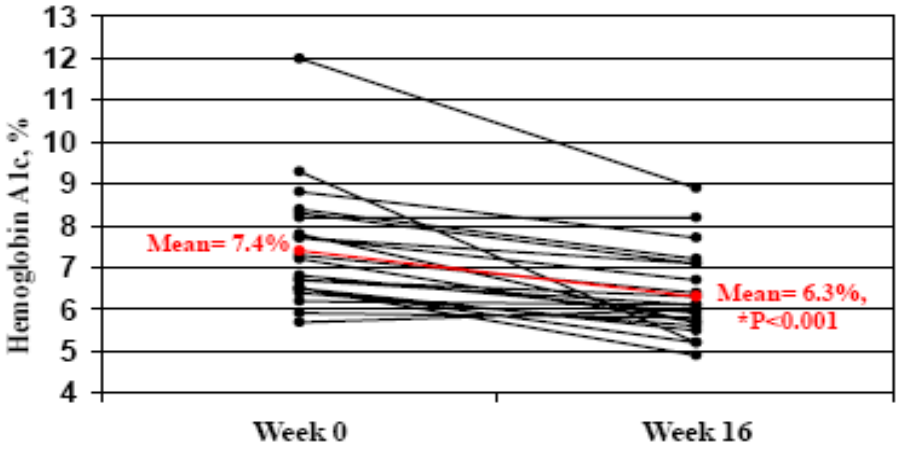
S. Ferrero, 2021

2018)

Gestione della terapia farmacologica

A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes

William S Yancy Jr*[1,2], Marjorie Foy[1], Allison M Chalecki[1], Mary C Vernon[3] and Eric C Westman[2]



Conclusion: the LCKD improved glycemic control in patients with type 2 diabetes such that **diabetes medications were discontinued or reduced** in most partecipants.
Because the LCKD can be very effective at lowering blood glucose, patients on diabetes medication who use this diet shoul be under **close medical supervision** or capable of adjusting their medication.

S. Ferrero, 2021

Nutrition & Metabolism 2005, **2**:34 doi:10.1186/1743-7075-2-34

At the end of our clinic day, we go home thinking,

"The clinical improvements are so large and obvious, why don't other doctors understand?"

Because carbohydrates in the diet raise the blood glucose, and as diabetes is defined by high blood glucose, it makes sense to lower the carbohydrate in the diet. By reducing the carbohydrate in the diet, we have been able to taper patients off as much as 150 units of insulin per day in 8 d, with marked improvement in glycemic control – even normalization of glycemic parameters."

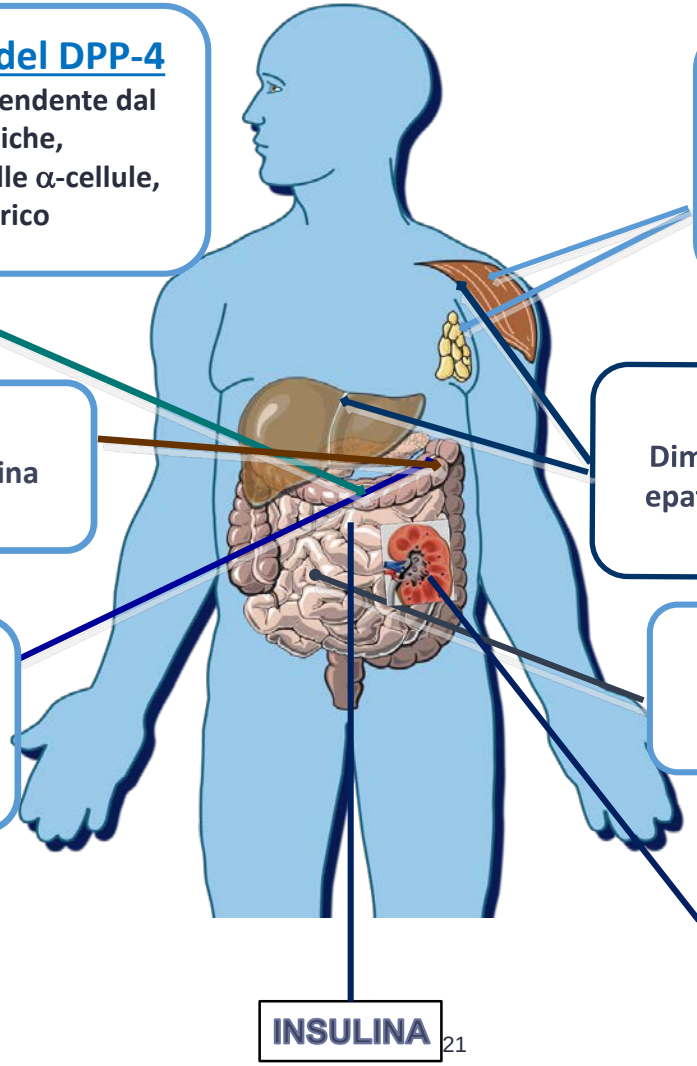
Eric Westman, MD, MHS

S. Ferrero, 2021

Participant	Week 0 *Total daily dose*	Week 16 *Total daily dose*
	Participants with diabetes medications discontinued (n = 7 of 21)	
5	glipizide 10 mg metformin 1000 mg	none
6	glipizide 20 mg metformin 1500 mg	none
7	metformin 2000 mg rosiglitazone 8 mg	none
9	metformin 1000 mg	none
15	metformin 1000 mg	none
22	metformin 1000 mg	none
24	metformin 1000 mg	none
	Participants with diabetes medications reduced (n = 10 of 21)	
3	70/30 insulin 50 units metformin 1000 mg	metformin 1000 mg
11	metformin 2000 mg glyburide 20 mg	metformin 2000 mg
16	metformin 2000 mg pioglitazone 45 mg glipizide 20 mg	metformin 2000 mg
21	metformin 1500 mg pioglitazone 30 mg	metformin 1000 mg
8	NPH 145 units metformin 1000 mg	NPH 25 units metformin 1000 mg
13	70/30 insulin 70 units metformin 2550 mg	70/30 insulin 35 units metformin 2550 mg
23	70/30 insulin 110 units pioglitazone 45 mg	70/30 insulin 80 units pioglitazone 45 mg metformin 1000 mg
25	NPH 70 units, R 30 units metformin 2000 mg pioglitazone 45 mg	NPH 8 units metformin 2000 mg pioglitazone 45 mg
27	70/30 insulin 86 units metformin 2000 mg	70/30 insulin 18 units metformin 2000 mg
28	NPH insulin 110 units lispro insulin 90 units glipizide 20 mg	NPH insulin 30 units glipizide 20 mg

S. Ferrero, 2021

LA TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 2



Analoghi del GLP-1 / Inibitori del DPP-4
Migliorano la secrezione di insulina dipendente dal glucosio dalle β-cellule pancreatiche,
Riducono la secrezione di glucagone dalle α-cellule,
rallentano lo svuotamento gastrico

Tiazolidinedioni
Aumentano l'assorbimento di glucosio nel muscolo scheletrico e aumentano la clearance di FFA dal tessuto adiposo SC

Meglitinidi
Aumentano la secrezione di insulina dalle β-cellule pancreatiche

Metformina
Diminuisce la produzione di glucosio epatico e aumenta l'assorbimento di glucosio

Sulfoniluree
Aumentano la secrezione di insulina dalle β-cellule pancreatiche

Inibitori dell'α-Glucosidasi
Inibiscono l'assorbimento intestinale di carboidrati

Inibitori SGLT2
Bloccano il riassorbimento renale di glucosio

Nel soggetto diabetico l’effetto normoglicemizzante della VLCKD è così rapido e rilevante da determinare nella quasi totalità dei pazienti la sospensione o la riduzione della terapia antidiabetica.

VLCKD NEL PAZIENTE DIABETICO

1. Il miglioramento del controllo glicemico precede il calo ponderale.

2. Si mantiene sia nelle fasi di graduale reintroduzione dei carboidrati dopo la fase intensiva della VLCKD, sia alla ripresa di un’alimentazione normocalorica bilanciata, perdurando anche in caso di recupero ponderale.

3. Unitamente all’effetto sul peso e sul controllo glicemico, la VLCKD migliora significativamente tutti i parametri della sindrome metabolica.

GESTIONE DELLA VLCKD NEL DIABETICO: FASE PREPARATORIA

- Selezionare il paziente (compliance, aderenza, attendibilità, motivazione).
- Accertarsi della diagnosi e della funzionalità betacellulare residua.
- Valutare sempre la funzione renale del paziente diabetico.
- Valutare preventivamente il compenso glicemico e richiedere controllo di glicemie capillari basali e postprandiali dei giorni che precedono l'inizio del trattamento.

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIDIABETICA IN CORSO DI VLCKD

- Durante le fasi intensive della dieta, collaborare sempre con il diabetologo in caso di scarsa esperienza con i farmaci antidiabetici, soprattutto quelli di recente introduzione.

- Ricordare che è molto più rischioso mantenere un farmaco e aumentare il rischio di ipoglicemia, che sospendere il trattamento farmacologico antidiabetico in concomitanza con l’inizio della dieta.

Clinical Intelligence

Campbell Murdoch, David Unwin, David Cavan, Mark Cucuzzella and Mahendra Patel

Adapting diabetes medication for low carbohydrate management of type 2 diabetes:

a practical guide

When deciding the safety and appropriateness of T2D medications with an LCD there are three key clinical considerations:

1. Is there a risk of the drug causing hypoglycaemia or other adverse event?
2. What is the degree of carbohydrate restriction?
3. Once carbohydrate is reduced does the drug continue to provide health benefit, and if so are the potential drug benefits greater than or less than possible risks and side effects?

British Journal of Medical Practice, 2019; 69: 360-361

GESTIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA ANTIDIABETICA DURANTE LA VLCKD

1. Farmaci che aumentano il rischio di ipoglicemia (insuline, sulfaniluree, meglitinidi)
2. Farmaci che aumentano il rischio di chetoacidosi (SGLT2 inibitori o glifloxine)
3. Farmaci che non comportano aumento del rischio (metformina, DPP4 inibitori, GLP1 RA, pioglitazone, acarbosio)

SULFANILUREE E MEGLITINIDI

Le **sulfaniluree** stimolano la secrezione endogena di insulina, in maniera glucosio indipendente e possono, pertanto, provocare ipoglicemia.
Le **meglitinidi** stimolano la secrezione di insulina con un inizio d'azione più rapido e una durata più breve rispetto alle sulfaniluree, il rischio di ipoglicemia è simile alle solfaniluree.

- Valutare il compenso glicemico iniziale e i valori di glicemia capillare.
- Abitualmente è indicata la sospensione del farmaco o la riduzione del 50% della posologia.
- Sospendere la terapia all'inizio del trattamento se assunta a basso dosaggio e/o se HbA1C < 7,5.
- Prima dell'inizio del trattamento sospendere glibenclamide, associazioni glibenclamide/metformina, e repaglinide (se necessità di proseguo della SU, shiftare su gliclazide).
- Necessario richiedere il monitoraggio delle glicemie capillari fino a che viene mantenuta la terapia con SU.
- In genere, in presenza di scarso controllo iniziale, la sospensione avviene dopo circa 7/10 giorni di VLCKD.

INSULINA

- Abitualmente indicata la riduzione del 50% delle unità di insulina in concomitanza con l'inizio della dieta.
- In alcuni pazienti, con valori di emoglobina glicata particolarmente elevati, si può procedure gradualmente riducendo la posologia del 30% con ulteriori riduzioni nel proseguo.
- In caso di schemi basal bolus, ridurre o sospendere l'insulina rapida e successivamente la basale in base all'andamento del compenso.
- Automonitoraggio intensivo, istruzioni per la gestione dell'ipoglicemia, contatti frequenti.

In alcuni pazienti la sospensione o l'eccessiva riduzione di insulina può svelare una ridotta capacità secretoria dovuta a malattia di lunga durata o LADA - diabete autoimmune dell'adulto a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza- non correttamente diagnosticato.
Si manifesta con iperglicemia in concomitanza con la riduzione ad un livello critico di unità di insulina.
Naturalmente in questi pazienti l'insulina esogena non può essere sospesa. Valutazione specialistica.

INIBITORI SGLT2 (GLIFLOXINE)

- Gli inibitori SGLT2 sono farmaci che agiscono tramite l'inibizione del cotrasportatore sodio-glucosio: la riduzione della soglia plasmatica renale per il glucosio provoca glicosuria con conseguente riduzione della glicemia.
- Gli inibitori del SGLT2 oltre a migliorare il compenso glicemico riducono il peso corporeo e la pressione arteriosa con basso rischio di ipoglicemia.
- In caso di insufficienza insulinica, possono provocare chetoacidosi euglicemica durante i trattamenti dietetici soprattutto se caratterizzati da un basso apporto di carboidrati.
- Nel corso di trattamenti dietetici intensivi, si consiglia la sospensione preventiva di questi farmaci: l'effetto normoglicemizzante è totalmente scavalcato dai benefici del trattamento con VLCKD.

JDI Journal of Diabetes Investigation Open access
Official Journal of the Asian Association for the Study of Diabetes
CASE REPORT

Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet

Tomohide Hayami[1], Yoshiro Kato[1]*, Hideki Kamiya[1], Masaki Kondo[1], Ena Naito[1], Yukako Sugiura[1], Chika Kojima[1], Sami Sato[1], Yuichiro Yamada[1], Rina Kasagi[1], Toshihito Ando[1], Saeko Noda[1], Hiromi Nakai[1], Eriko Takada[1], Emi Asano[1], Mikio Motegi[1], Atsuko Watarai[2], Koichi Kato[3], Jiro Nakamura[1]

[1]Division of Diabetes, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, [2]Center for Preventive Medicine, Chubu Rosai Hospital, and [3]Laboratory of Medicine, Aichi Gakuin University School of Pharmacy, Nagoya, Aichi, Japan

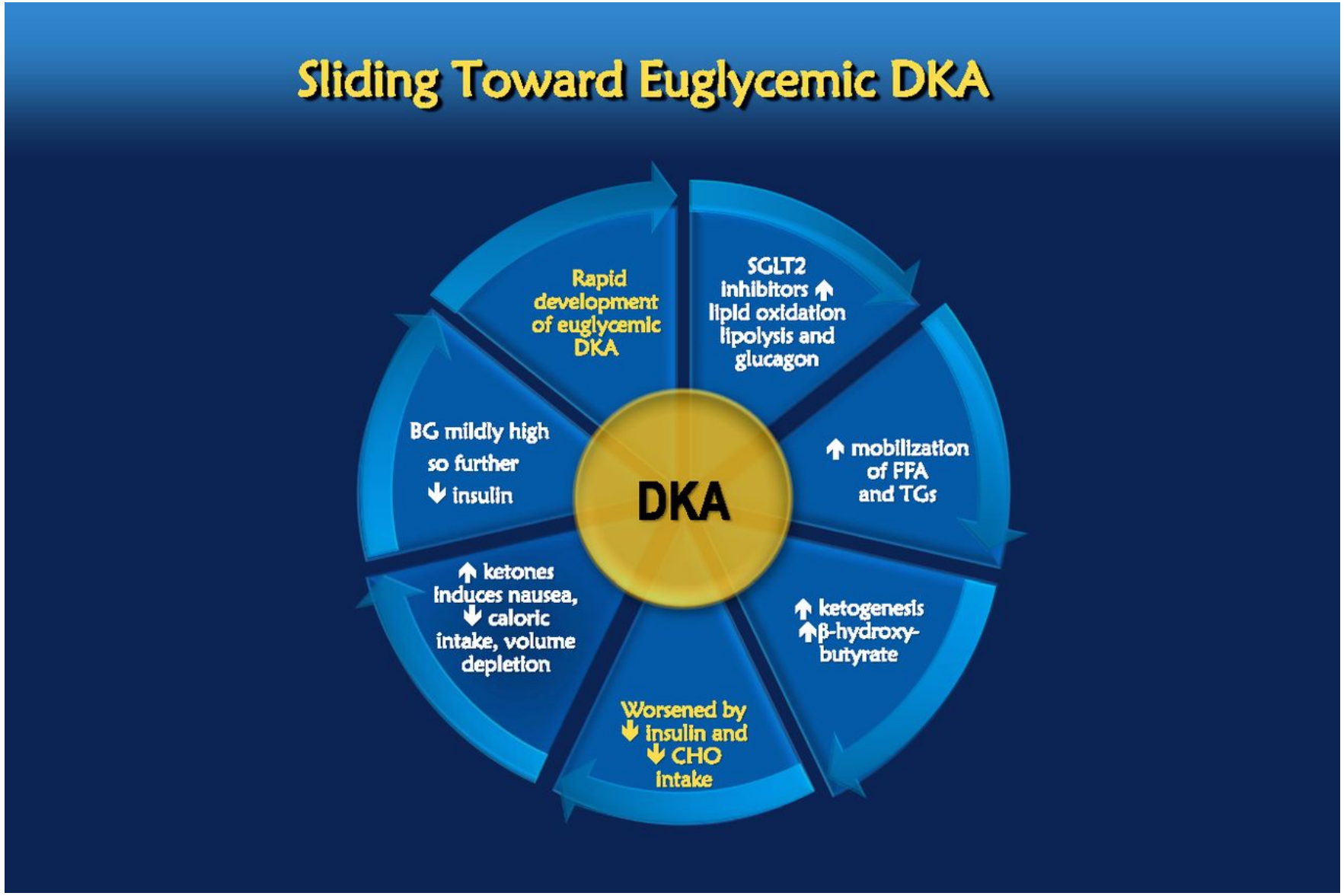
Keywords
Ketoacidosis, Low-carbohydrate diet, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

***Correspondence**
Yoshiro Kato
Tel.: +81-561-63-1683
Fax: +81-561-63-1276
E-mail address: ykato4@aichi-med-u.ac.jp

ABSTRACT

We present a case of a 32-year-old diabetic woman with Prader–Willi syndrome who developed severe ketoacidosis caused by a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, a novel class of antihyperglycemic agents, during a strict low-carbohydrate diet. At admission, a serum glucose level of 191 mg/dL was relatively low, though laboratory evaluations showed severe ketoacidosis. This is the first report of ketoacidosis caused by a SGLT2 inhibitor. It is necessary to not only pay attention when using a SGLT2 inhibitor in patients following a low-carbohydrate diet, but also to start a low-carbohydrate diet in patients treated with a SGLT2 inhibitor because of a high risk for developing ketoacidosis.

S. Ferrero, 2021



Julio Rosenstock, and Ele Ferrannini Dia Care 2015;38:1638-1642

S. Ferrero, 2021

©2015 by American Diabetes Association

American Diabetes Association

METFORMINA

- La terapia con metformina non espone al rischio di ipoglicemie.
- La terapia viene quasi sempre mantenuta al dosaggio abituale se il compenso iniziale è poco soddisfacente, oppure a dose ridotta o nella sola assunzione serale nei pazienti in ottimo compenso iniziale.
- Rari casi di ipoglicemia in pazienti con ottimo controllo iniziale, particolarmente aderenti alla dieta e attivi fisicamente.

INIBITORI DELLA DPPIV o GLIPTINE

- DPP IV inibitori non aumentano il rischio di ipoglicemia, frequente la sospensione precoce durante la VLCKD.
- Il compenso glicemico all'inizio del trattamento dietetico sarà il parametro decisionale per la sospensione immediata o posticipata.
- Nel caso di farmaci in combinazione con metformina, può essere mantenuta una sola delle due somministrazioni giornaliere nella prima settimana, poi mantenuta la sola metformina al dosaggio che riteniamo adeguato.

GLP1 RA

- Somministrazioni giornaliere o settimanali.
- Non aumentano il rischio di ipoglicemie, inizialmente possono favorire il trattamento dietetico nella gestione dei sintomi. A volte interferenza per effetti collaterali gastrointestinali.
- Frequente la sospensione durante VLCKD. Il compenso glicemico all'inizio del trattamento dietetico sarà il parametro decisionale per la sospensione immediata o posticipata.
- Attenzione alle formulazioni Long-Acting, valutare il compenso e sospendere con anticipo rispetto all'inizio della dieta nei pazienti con glicata < 6,5.
- Attenzioni alle associazioni con sulfanilurea (da sospendere anticipatamente) e insulina.

PIOGLITAZONE

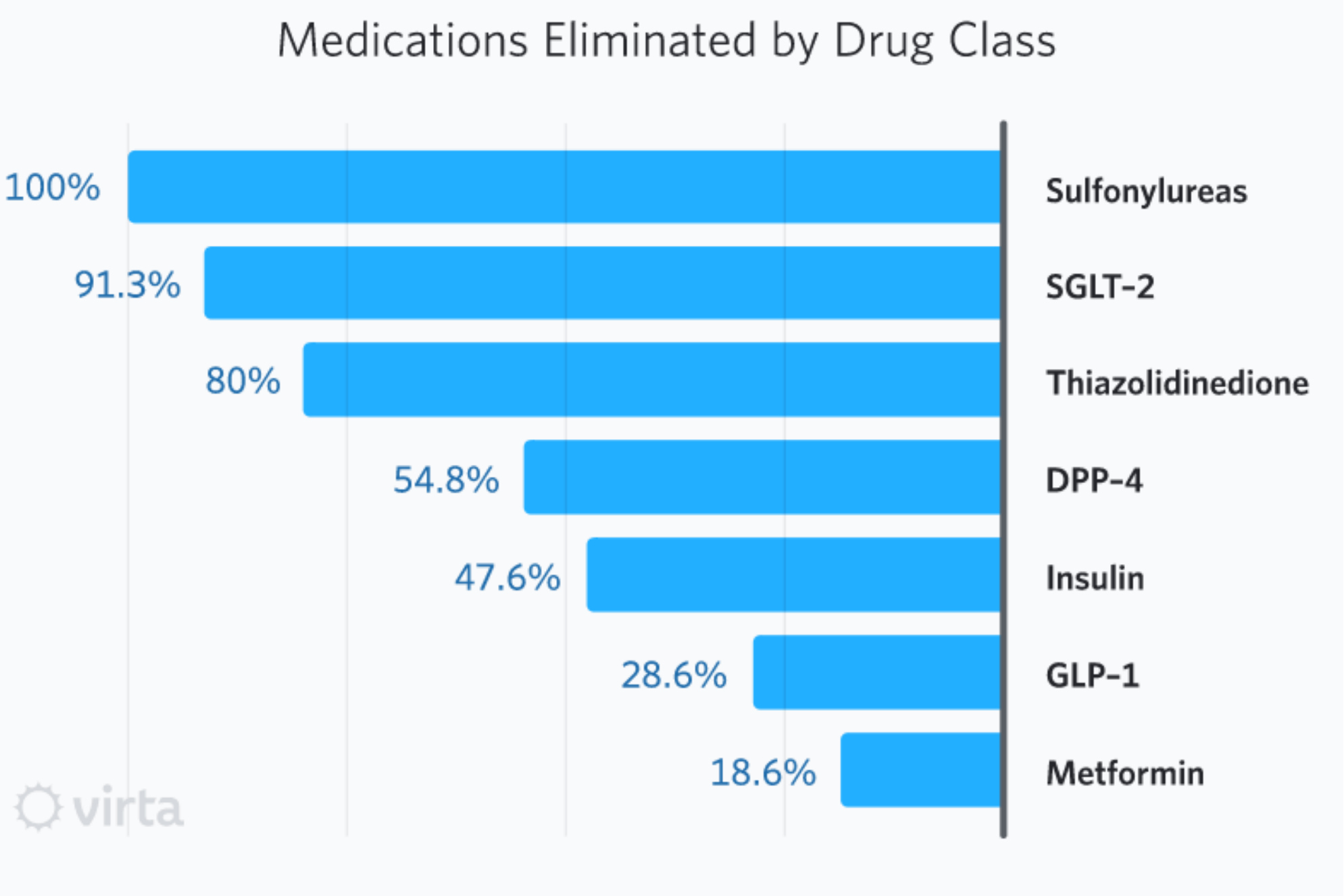
- Non aumenta il rischio di ipoglicemia.
- Effetto contrastante su peso e composizione corporea e efftti collaterali a lungo termine, valutazione rischi/benefici durante il trattamento, auspicabile la sospensione al raggiungimento di valori glicemici soddisfacenti.
- Attenzione a formulazioni precostituite con sulfanilurea.

SUMMARY GUIDANCE ON ADAPTING DIABETES MEDICATION FOR LOW CARBOHYDRATE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

Drug group	Hypo risk?	Clinical suggestion
Sulphonylureas (for example, gliclazide) and meglitinides (for example, repaglinide)	Yes	Reduce/stop (if gradual carbohydrate reduction then wean by halving dose successively)
Insulins	Yes	Reduce/stop. Typically wean by 30–50% successively. Beware insulin insufficiency[a]
SGLT2 inhibitors (flozins)	No	Ketoacidosis risk if insulin insufficiency. Usually stop in community setting
Biguanides (metformin)	No	Optional, consider clinical pros/cons
GLP-1 agonists (-enatide/-glutide)	No	Optional, consider clinical pros/cons
Thiazolidinediones (glitazones)	No	Usually stop, concerns over long-term risks usually outweigh benefit
DPP-4 inhibitors (glipitins)	No	Usually stop, due to lack of benefit
Alpha-glucosidase inhibitors (acarbose)	No	Usually stop, due to no benefit if low starch/sucrose ingestion
Self-monitoring blood glucose	N/A	Ensure adequate testing supplies for patients on drugs that risk hypoglycaemia. Testing can also support behaviour change (for example, paired pre- and post-meal testing)

British Journal of Medical Practice, 2019; 69: 360-361

S. Ferrero, 2021



S. Ferrero, 2021

Frontiers in Endocrinology, 2019 | Volume 10 | Article 348

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIDIABETICA IN CORSO DI VLCKD

- Mantenere metformina ove possibile in sicurezza.
- Gestire con estrema cautela SU e insulina per il rischio di ipoglicemie.
- Sospendere inibitori della SGLT2 (Glifloxine o glicosurici) prima dell'inizio della dieta per rischio di chetoacidosi euglicemica.
- Gestire sia la fase di reintroduzione dei carboidrati che la fase di mantenimento in modo serrato con periodici e frequenti controlli ematochimici ed ambulatoriali.
- Valutare la possibilità di instaurare ulteriori cicli di trattamento chetogenico in caso di significativa ripresa di peso e/o riduzione del controllo glicemico.

KD - CONCLUSIONI

- E’ un trattamento sicuro ed efficace e rappresenta uno strumento utile nel percorso del paziente obeso con comorbidità metaboliche.
- Rappresenta l’alternativa medica alla chirurgia metabolica per quanto riguarda la remissione del diabete e deve essere considerata come precoce opzione terapeutica da proporre al paziente motivato.
- Deve essere effettuata sotto attenta e competente sorveglianza clinica, con particolare riguardo alla gestione delle terapie farmacologiche.

Caso Clinico:
Il lockdown: time to reset diabetes

Simona Valeria Ferrero

Daniela

Età: 55 anni Sesso: F

Forte familiarità diabetica e cardiovascolare

Attività lavorativa: responsabile amministrativo, vita attiva e spostamenti a piedi

Attività sportiva: nessuna, nonostante iscrizione annuale fitness club. Fumo: no

Anamnesi di DG trattato con terapia dietetica

DMT2 noto da 10 anni, scompensato all'esordio

Ipertensione arteriosa essenziale

Obesità insorta da circa 12 anni, MAC riabilitativo nel 2015

Sostanziale stabilità del peso negli ultimi anni, nonostante plurimi trattamenti dietetici,

Forte determinazione alla correzione del peso e del diabete.

??

QUADRO CLINICO

Peso corporeo: kg 81,2 cm 163 BMI 30,6
Circonferenza vita: 111 cm
PA 140/90 mmHg

Terapia:

Amlodipina, Irbesartan+HCT 300/25
Gliclazide 60 1 cp + ½ cp,
Metformina 1000 1 cp x 2 (recente incremento),
Dulaglutide 1,5 mg s.c./sett

Settembre 2019: Glicemia 160 mg/dl HbA1c 6,5%
Febbraio 2020: Glicemia 176 mg/dl, HbA1c 9,5%,

??

Restanti parametri ematochimici nei limiti di norma:
microalbuminuria 1, TG 71 mg/dl, Colesterolo totale 191 mg/dl
HDL 71 mg/dl LDL 111 mg/dl

PRIMA VISITA 10 FEBBRAIO 2020

- Durante la prima visita, si imposta VLCKD.

- Si concorda l'inizio in step 2,

??

- previo controllo HGT a digiuno e postprandiale e impostazione della terapia ipoglicemizzante di avvio.

19/02/2020

Buon giorno dottoressa, scusi ma, non mi sono fatta sentire perché aspettavo di fare tutti gli esami del sangue, per mandarle il quadro completo della situazione .
Quando Lei mi ha consigliato di misurare la glicemia, (che da tanto non facevo) mi sono spaventata da morire .. Avevo oltre 300 il mattino a digiuno – Ho cominciato a togliere tutti gli alimenti che potevano far alzare il diabete, sono riuscita ad abbassarlo sui 170 , ma avevo il sospetto di qualcosa di brutto …
Provvederò all'ordine del cibo in giornata – ma – volevo poi capire la sequenza dei farmaci, credo di dover iniziare a questo punto con il dosaggio completo, ma ovviamente non essendo medico è solo una supposizione.

??

Buongiorno, grazie per l'aggiornamento.
E' proprio arrivato il momento di cominciare.
D'accordo sul fatto di sentirci, dovremo definire la terapia farmacologico durante la dieta. Bene *Metformina* 1000 x 2, ma cautela con il *Gliclazide* che sarà da ridurre appena inizia la dieta o subito prima in base ai valori dei controlli.

STRATEGIA TERAPEUTICA

Dal 25/02/2020

VLCKD step 2 dal peso di 81 kg:

3 pasti sostituiti, un pasto alimentare proteico.

Controllo dopo 30 giorni con esami ematici.

??

Terapia farmacologica iniziale:

Metformina: 1000 mg x 2 die

Dulaglutide 1,5 mg sett

Gliclazide 60 1 cp al giorno

…Inizia la dieta e il lockdown…

2/03 Lavora da remoto, molto aderente al trattamento
HGT tra 110 a digiuno e 135 mg/dl nella giornata
sospeso Gliclazide

9/03 Alvo colitico, ridotto Metformina SR 750 mg x 2
HGT 100/110 mg/dl a digiuno, pochi controlli PP (100-120 mg/dl)

??

27/03 Impossibile controllo ambulatoriale per LD
Controllo esami: HbA1c 8,0, glicemia 164 mg/dl, no glicosuria

16/04 Raggiunto il peso di 72 kg

19/04 HGT stabilmente <120 mg/dl, sospeso dulaglutide

VALUTAZIONE CLINICA AL PRIMO FOLLOW-UP
dopo 10 settimane (maggio 2020)

Terapia: Metformina SR 750 x 2, Karvezide, Amlodipina

- HbA1c: 7,0% *(9,5%)*
- Glicemia: 125 mg/dl *(176)*
- TG: 51 mg/dl (71)
- Colesterolo totale: 142 mg/d *(191)*
- HDL: 48 mg/dl *(71)*
- LDL: 83 mg/dl *(111)*
- Creatinina 0,64 mg/dl

- Peso: kg 70 *(81,2)*
- BMI: 26,4 *(30,6)*
- CV: cm 99 *(111)*
- PA 120/80 *(140/90)*

STRATEGIA

Paziente sempre molto motivata, riferisce benessere fisico e soggettivo.

Intenzionata ad aumentare il livello di attività fisica e stabilizzare il risultato raggiunto.

Iniziato fase di reintroduzione dei carboidrati a giugno e successiva dieta di stabilizzazione durante le ferie estive.

A settembre 2020:	kg 64, BMI 24	HbA1c 6,8% ….
A gennaio 2020:	kg 68, BMI 25,6	HbA1c 7,8% ….

??

Dottoressa, aiuto… il mostro!
Posso fare un mese di dieta e poi ripetere gli esami?

……