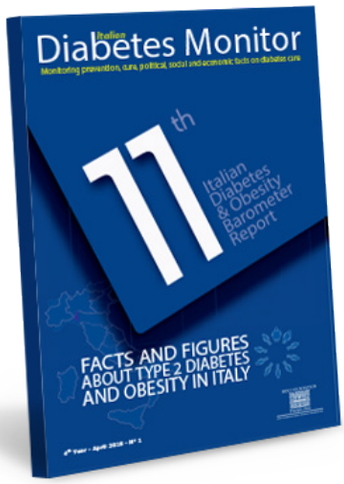
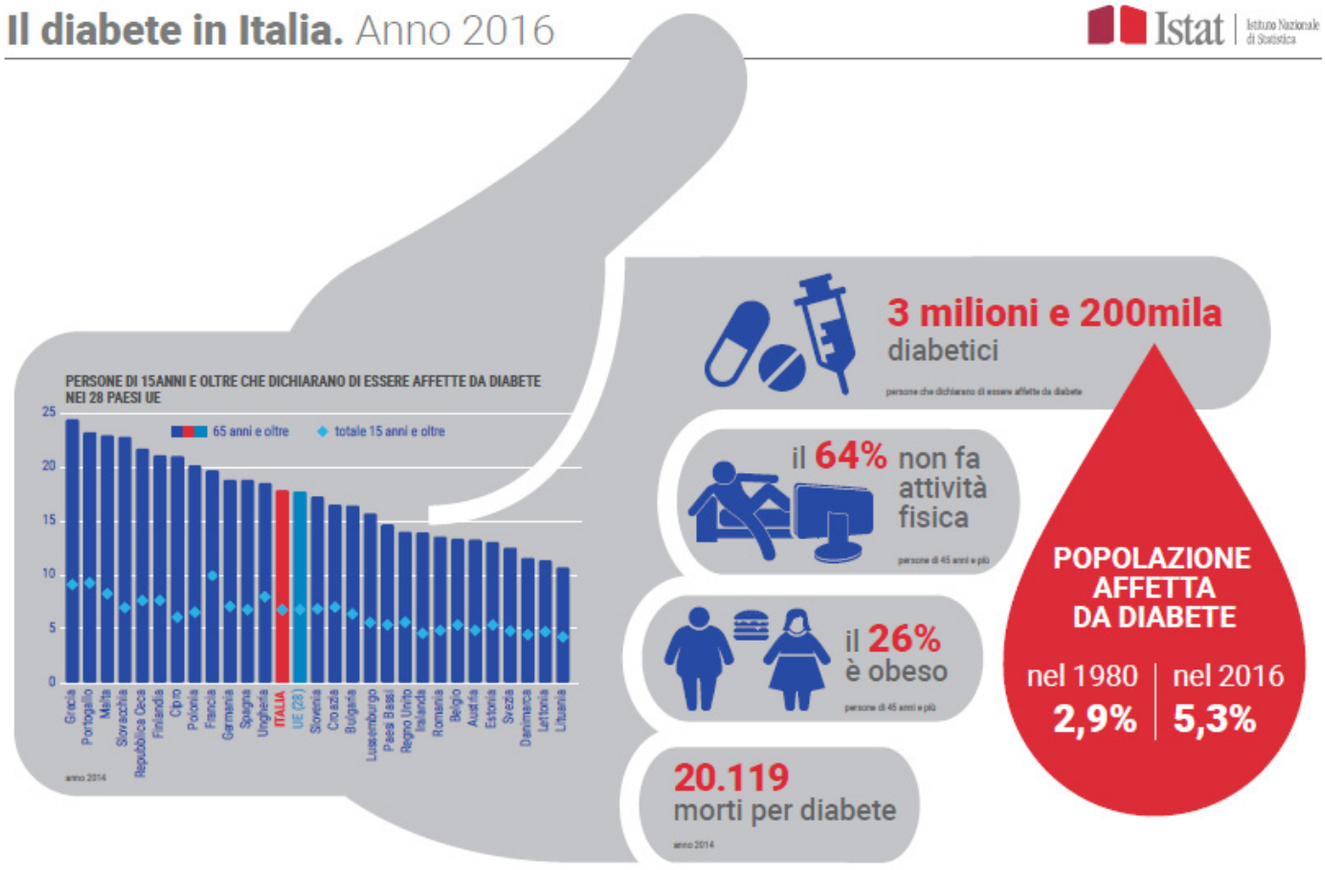
L'Efficacia della Terapia Chetogenica nel paziente «Diabesico»

Manuale riservato al professionista della salute



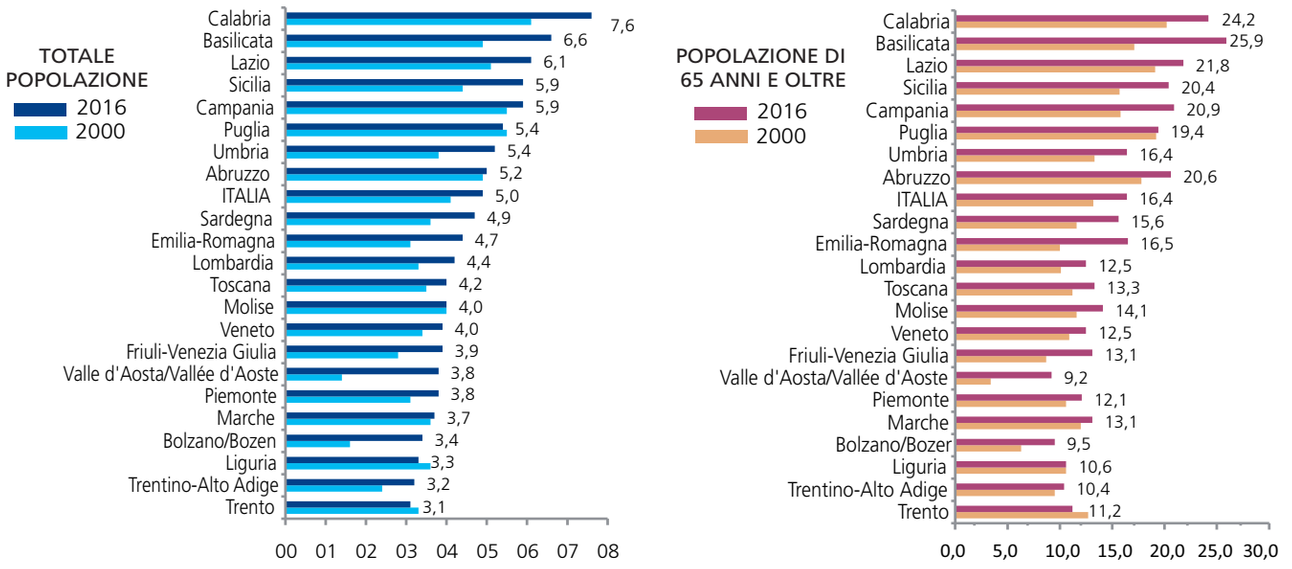
Introduzione

Il diabete è un importante problema di salute pubblica, nonchè una delle quattro malattie croniche non trasmissibili (NCDs) prioritarie, a cui sono mirati i principali interventi dei leader mondiali. Secondo i dati del WHO, la prevalenza globale del diabete è quasi raddoppiata dal 1980 ad oggi, passando da 4,7% a 8,5% nella popolazione adulta. Entro il 2030, secondo il WHO in Europa la malattia rappresenterà la quarta causa di morte *(Walter Ricciardi, Presidente Istituto Superiore di Sanità e Direttore Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni).*



In Italia, circa 10 milioni di persone hanno una forma di "Prediabete" (alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza glucidica), un pregresso diabete gestazionale o familiarità per la malattia, obesità o sovrappeso
(Presidente SID-Giorgio Sesti).

Differenze regionali nella prevalenza del diabete nella popolazione e tra gli anziani. Anni 2000 e 2016. Tassi standardizzati per 100 persone, tassi standardizzati per 100 persone (a).



(a) Le regioni e le province autonome sono rappresentate in ordine decrescente del valore del tasso standardizzato nel 2016 nella popolazione totale (graduatoria decrescente).

Questa patologia è più diffusa nel Meridione, dove il tasso di prevalenza standardizzato per età è pari al 5,8% contro il 4,0% del Nord Italia, differenza rilevabile anche a livello di mortalità. La malattia diabetica con tale prevalenza non può non impattare considerevolmente sulla spesa pubblica sanitaria, soprattutto per quanto riguarda le complicanze ad essa legate e i costi di ospedalizzazione *(Walter Ricciardi, Presidente Istituto Superiore di Sanità e Direttore Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni).*

Come possiamo agire?

- Creare **consapevolezza** nella popolazione generale e **responsabilità** all'interno della classe politica, relativamente alla serietà della malattia e alle possibilità fornite dalla prevenzione *(Presidente SIMG - Claudio Cricelli).* Questa azione non può che essere frutto dell'alleanza tra opinione pubblica, istituzioni politiche, governative, scientifiche, sociali e private *(Walter Ricciardi, Presidente Istituto Superiore di Sanità e Direttore Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni).*

- Definire **programmi di intervento nazionali**, in grado di adattarsi bene alle diverse realtà sanitarie regionali e locali.

- Misurare il **valore di trattamento** per il singolo paziente, tenendo conto della complessità della malattia e delle sue implicazioni socio-economiche.

- Valorizzare il **sistema di cure specialistiche** del nostro Paese promuovendo una corretta cultura di gestione integrata tra le diverse figure professionali coinvolte.

- Diffondere una **"cultura della salute"** che passi attraverso comportamenti e stili di vita sani. In questa visione il paziente diabetico diventa a sua volta "strumento" di salute per chi lo circonda *(Andrea Lenzi, Presidente del Comitato Nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie, le scienze della vita della Presidenza del Consiglio dei Ministri e Presidente dell'Health City Institute).*

Studio pilota randomizzato su una dieta a moderato contenuto di carboidrati rispetto a una dieta a bassissimo contenuto di carboidrati in individui in sovrappeso o obesi con diabete mellito di tipo 2 o prediabete

A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes

Laura R. Saslow, Sarah Kim, Jennifer J. Daubenmier, Judith T. Moskowitz, Stephen D. Phinney, Veronica Goldman, Elizabeth J. Murphy, Rachel M. Cox, Patricia Moran, Fredrick M. Hecht

PLoS ONE April 2014 – Volume 9 – Issue 4 – e91027.

Introduzione:
Al fine di migliorare la salute delle persone con diabete di tipo 2, il controllo della glicemia è fondamentale. È stato condotto uno studio randomizzato di 3 mesi, con lo scopo di confrontare l'impatto sulla salute nei pazienti diabetici di due diverse diete: una a medio contenuto di carboidrati, a basso contenuto di grassi e a basso contenuto calorico (MCCR - dieta in linea con le Linee Guida dell'*American Diabetes Association*) e l'altra dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (tra 20-50 gr di carboidrati al giorno), il cui obiettivo è quello di indurre la chetosi nutrizionale (LCK) definita da un livello di beta-idrossibutirrico nel sangue pari a 0,5-3 mM/l, misurato due volte a settimana.

Metodi:
Sono stati arruolati 34 pazienti. I partecipanti (±18 anni) avevano una diagnosi di diabete mellito di tipo 2 (HbA1c ≥ 6.5%) o prediabete (con HbA1c > 6.0%), e un indice di massa corporea (BMI) di 25 o superiore. Sono stati esclusi i partecipanti che stavano utilizzando insulina o assumendo più di tre farmaci ipoglicemizzanti orali, per limitare la complessità di eventuali aggiustamenti posologici necessari per affrontare gli effetti dei cambiamenti a livello della glicemia dovuti alla dieta. 18 pazienti hanno seguito la dieta ipocalorica (MCCR), 16 pazienti hanno seguito la chetosi nutrizionale (LCK).

Risultati:
I due gruppi si sono incontrati per tredici sessioni nell'arco di 3 mesi e hanno ricevuto informazioni sulla dieta e sostegno psicologico per promuovere il cambiamento del regime dietetico. A 3 mesi, il livello medio di HbA1c era invariato rispetto al basale nel gruppo di dieta MCCR, mentre diminuiva dello 0,6% nel gruppo LCK; c'era una differenza significativa tra i gruppi nel cambiamento di HbA1c che favoriva il gruppo dell'LCK (-0.6%, p = 0.04). Il gruppo LCK ha perso 5,5 kg contro 2,6 kg persi nel gruppo MCCR. Nel gruppo LCK, il 44% (n = 7) ha interrotto uno o più farmaci contro il diabete. 7 pazienti nel gruppo LCK hanno interrotto le terapie per il diabete: 5 (31%) hanno sospeso una sulfonilurea (gliburide o glipizide), 2 (13%) hanno interrotto un inibitore della dipeptidil 4-peptidasi (sitagliptin) e 2 (13%) hanno interrotto la metformina; alcuni partecipanti hanno interrotto più di una classe di farmaci per il diabete. 2 pazienti nel gruppo MCCR hanno interrotto almeno un farmaco per il diabete. Pertanto, il 31% ha interrotto le sulfoniluree nel gruppo LCK, rispetto al 5% nel gruppo MCCR (p = 0.05).

Fig.1. Cambiamenti nei risultati clinici, di laboratorio e psicologici durante lo studio.

	LCK diet			MCCR diet			Difference between groups (LCK – MCCR)	
	0 mos	3 mos	Mean Δ, *d*	0 mos	3 mos	Mean Δ, *d*	Mean Δ, *d*	95% CI
HbA1c (%)	6.6 (0.3)	6.0 (0.3)	−0.6**, −1.8	6.9 (0.7)	6.9 (1.1)	0.0, 0.0	−0.6*, −0.8	[−1.1 to −0.03]
Weight (kg)	100.1 (26.4)	94.6 (23.3)	−5.5**, −0.2	99.7 (24.2)	97.1 (23.3)	−2.6*, −0.1	−2.9, −0.6	[−6.3 to 0.5]
BMI (kg/m^2)	36.2 (8.2)	34.3 (7.4)	−1.9**, −0.2	37.4 (6.4)	36.4 (6.4)	−0.9*, −0.1	−1.0, −0.6	[−2.2 to 0.2]
Systolic BP (mm Hg)	130.7 (10.5)	136.0 (9.8)	5.3, 0.5	129.5 (13.0)	134.2 (11.8)	4.7, 0.4	0.6, 0.0	[−8.8 to 10.0]
Diastolic BP (mm Hg)	76.3 (6.8)	78.9 (6.5)	2.5, 0.4	79.9 (12.2)	80.2 (7.3)	0.3, 0.0	2.2, 0.3	[−4.4 to 8.9]
LDL (mmol/l)	89.2 (25.8)	87.1 (33.6)	−2.1, −0.1	98.5 (24.7)	95.1 (21.6)	−3.4, −0.1	1.3, 0.1	[−12.3 to 15.0]
HDL (mmol/l)	50.1 (14.2)	51.0 (14.8)	0.9, 0.1	46.9 (11.0)	46.0 (11.3)	−0.9, −0.1	1.8, 0.3	[−2.5 to 6.2]
Triglycerides (mg/dL)	123.6 (61.3)	101.3 (39.9)	−22.3, −0.4	172.2 (74.4)	168.3 (88.1)	−3.9, 0.0	−18.4, −0.3	[−57.3 to 20.5]
Fasting Glucose (mg/dL)	124.4 (28.3)	113.3 (15.3)	−11.1, −0.5	140.6 (34.3)	139.5 (47.4)	−1.2, 0.0	−9.9, −0.3	[−36.2 to 16.4]
Fasting Insulin (μIU/mL)	12.2 (10.0)	9.3 (4.8)	−2.9, −0.4	10.1 (4.4)	11.1 (4.9)	1.0, 0.2	−3.9, −0.6	[−8.2 to 0.5]
C-Reactive Protein (mg/dL)	7.3 (7.5)	5.8 (5.4)	−1.5*, −0.2	4.4 (3.6)	3.8 (3.8)	−0.7*, −0.2	−0.9, −0.5	[−2.1 to 0.4]
HOMA2-IR	1.7 (1.3)	1.3 (0.6)	−0.4, −0.4	1.5 (0.6)	1.6 (0.8)	0.1, 0.1	−0.5, −0.6	[−1.1 to 0.1]
Heartburn or Acid Reflux	1.8 (1.0)	1.1 (0.3)	−0.7*, −1.2	1.4 (0.6)	1.4 (0.7)	0.0, 0.0	−0.7*, −0.9	[−1.3 to 0.1]
Carbohydrate cravings	2.1 (0.8)	1.4 (0.6)	−0.6**, −0.9	2.1 (0.6)	1.8 (0.6)	−0.3*, −0.5	−0.3, −0.5	[−0.8 to 0.1]
Sweet cravings	2.1 (0.7)	1.4 (0.5)	−0.6**, −1.1	2.4 (0.9)	2.1 (0.8)	−0.2*, −0.3	−0.4, −0.6	[−0.9 to 0.0]
Diabetes Distress	1.8 (0.5)	1.3 (0.6)	−0.5**, −0.9	2.3 (0.9)	2.1 (0.8)	−0.2, −0.2	−0.3, −0.4	[−0.8 to 0.2]
Physical Activity (IPAQ)	1.7 (0.5)	1.9 (0.5)	0.3, 0.4	1.9 (0.8)	2.1 (0.7)	0.2, 0.2	0.0, 0.1	[−0.3 to 0.4]
CES-D Depression	10.6 (8.2)	9.2 (10.3)	−1.4, −0.1	12.0 (8.3)	10.8 (10.0)	−1.2, −0.1	−0.2, 0.0	[−5.3 to 4.9]
CES-D Positive Affect	9.5 (2.7)	9.5 (2.7)	0.1, 0.0	8.9 (2.4)	9.6 (2.7)	0.7, 0.3	−0.6, −0.4	[−1.8 to 0.6]
Negative mood between meals	1.8 (0.6)	1.3 (0.5)	−0.5**, −0.9	1.8 (0.7)	1.6 (0.7)	−0.2, −0.2	−0.3, −0.6	[−0.8 to 0.1]
Emotional Eating	2.6 (0.9)	2.0 (0.9)	−0.6*, −0.7	2.8 (1.0)	2.4 (0.8)	−0.4*, −0.5	−0.1, −0.2	[−0.7 to 0.4]
Interoceptive Awareness	3.6 (1.4)	4.3 (1.3)	0.7, 0.5	4.0 (1.7)	4.4 (1.7)	0.3, 0.2	0.4, 0.2	[−.09 to 1.6]
Perceived Disconnection	3.6 (1.2)	2.7 (1.2)	−0.9*, −0.7	3.8 (1.2)	3.5 (1.6)	−0.3, −0.2	−0.5, −0.4	[−1.5 to 0.5]
TFEQ Hunger	16.8 (2.6)	14.0 (2.5)	−2.8**, −1.1	18.2 (4.2)	16.2 (3.9)	−2.1**, −0.5	−0.7, −0.3	[−2.6 to 1.1]
TFEQ Dietary Restraint	20.0 (3.2)	23.8 (4.7)	3.8*, 1.0	19.3 (3.4)	24.1 (4.4)	4.8**, 1.2	−1.0, −0.2	[−4.4 to 2.5]
TFEQ Disinhibition	21.9 (3.0)	17.7 (3.2)	−4.1**, −1.3	23.4 (4.0)	21.3 (4.9)	−2.1*, −0.5	−2.0, −0.6	[−4.6 to 0.6]

Means and standard deviations; means exclude participants without follow-up data; *d* = Cohen's *d*; CI = Confidence Interval;
* = $p<0.05$, and
** = $p<0.01$ for *t*-tests within groups (Mean Δ columns for each of the diets) and between groups (Mean Δ column for the difference column). See Methods for details of psychological scales.
doi:10.1371/journal.pone.0091027.t003

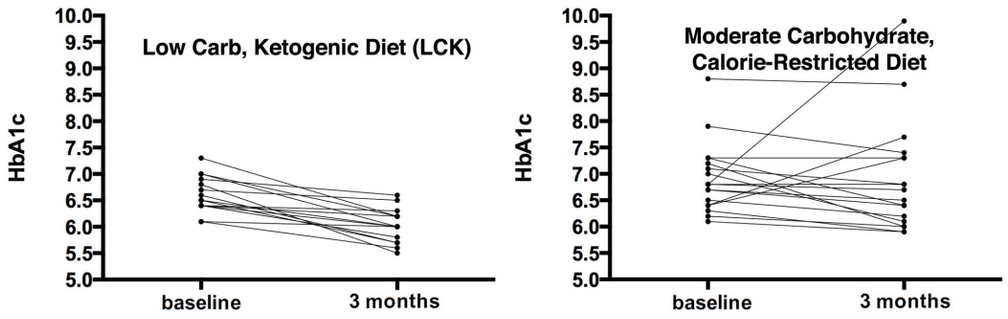


Fig.2. Cambiamento di HbA1c per gruppo di dieta.
Entrambi i grafici mostrano l'andamento dei livelli di HbA1c dal basale a 3 mesi dall'inizio dell'intervento per ogni partecipante. Il pannello di sinistra presenta l'andamento del gruppo con dieta a basso contenuto di carboidrati (variazione media di -0.6%), mentre il pannello di destra presenta i dati per il gruppo con dieta moderata di carboidrati (variazione media 0%).

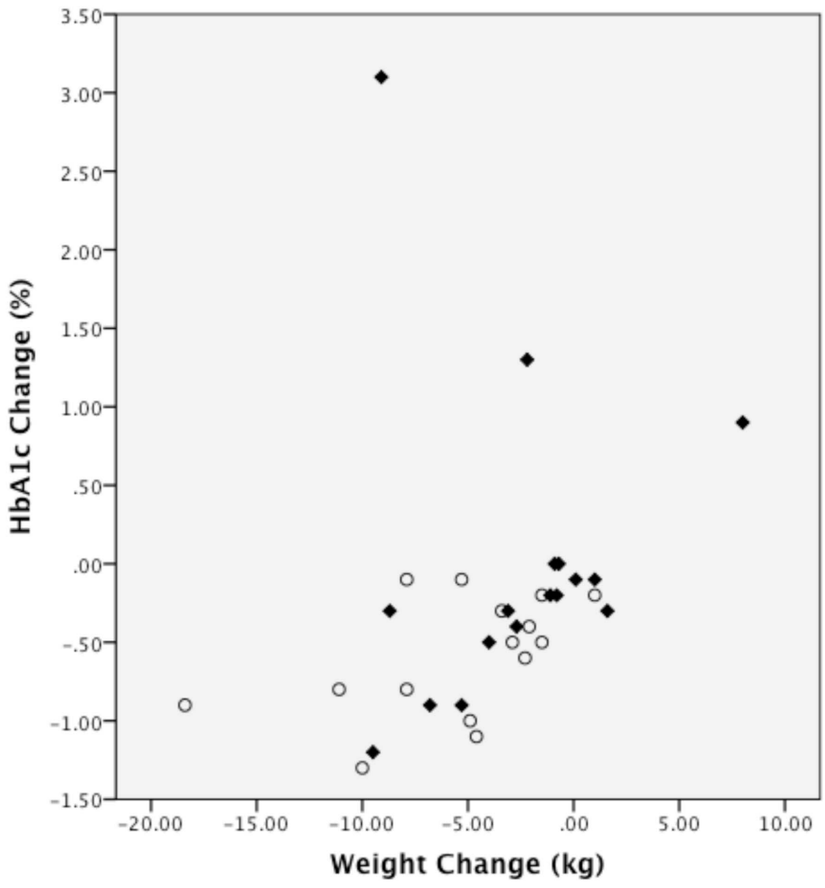


Fig.3. Relazione tra il cambiamento dell'emoglobina glicata e il cambiamento di peso.
La figura illustra la variazione di HbA1c rispetto al cambiamento di peso dal basale a 3 mesi per ogni individuo. Il gruppo LCK è mostrato come cerchi aperti; il gruppo MCCR è mostrato come diamanti. I soggetti del gruppo LCK hanno una maggior riduzione dei livelli di HbA1c al diminuire del peso.

Participant	0 months daily dose	3 months daily dose
LCK diet		
1	Glimepiride 4 mg	Unknown (dropped out of study)
	Actos 15 mg	
	Exenatide 5 mg twice a day	
	Metformin 1000 mg twice a day	
2	Metformin 500 mg twice a day	No change
3	Metformin 850 mg twice a day	No change
4	Metformin 1000 mg twice a day	No change
5	Metformin 2000 mg	No change
6	Metformin 500 mg	Metformin discontinued
7	Glyburide 2.5 mg twice a day	Glyburide and Metformin discontinued
	Metformin 1000 mg twice a day	
8	Glipizide 2.5 mg	Glipizide discontinued
	Metformin 1000 mg twice a day	
9	Glipizide 5 mg	Glipizide discontinued
	Metformin 1000 mg twice a day	
10	Glyburide 2.5 mg twice a day	Glyburide discontinued
	Metformin 500 mg	
11	Januvia 50 mg	Januvia discontinued
	Metformin 1000 mg twice a day	
12	Glyburide 2.5 mg	Glyburide and Januvia discontinued
	Januvia 100 mg	
	Metformin 1000 mg twice a day	
MCCR diet		
1	Metformin 500 mg	No change
2	Metformin 500 mg twice a day	No change
3	Metformin 500 mg twice a day	No change
4	Metformin 500 mg twice a day	No change
5	Metformin 500 mg twice a day	No change
6	Metformin 1000 mg twice a day	No change
7	Metformin 1000 mg twice a day	No change
8	Glipizide 10 mg	No change
	Metformin 1000 mg twice a day	
9	Glimepiride 8 mg	No change
	Januvia 1000 mg twice a day	
	Metformin 50 mg twice a day	
10	Glipizide 2.5 mg twice a day	No change
	Metformin 1000 mg twice a day	
11	Glipizide 5 mg	No change
	Metformin 2000 mg	
	Januvia 50 mg	
12	Metformin 850 mg 3 times a day	Metformin lowered to 500 mg twice a day
13	Glipizide 5 mg	Glipizide discontinued
	Metformin 500 mg twice a day	
	Acarbose 50 mg three times a day	

Fig.4. Terapia ipoglicemizzante al basale e dopo 3 mesi dall'inizio dello studio.

Conclusioni:

Questo trial randomizzato ha evidenziato come una dieta a bassissimo contenuto di carboidrati abbia dato risultati più efficaci di una dieta standard a moderato consumo di carboidrati in termini di riduzione di HbA1c a tre mesi. Questi risultati forniscono un supporto importante per l'efficacia delle diete a basso contenuto di carboidrati nel diabete di tipo 2 per il controllo glicemico, così come la fattibilità di aderire alla dieta per almeno tre mesi in ambito sociale.

Inoltre, il miglioramento del controllo glicemico è stato significativo nonostante le maggiori riduzioni dei farmaci per il diabete nel gruppo LCK. Questa combinazione di risultati suggerisce un altro possibile beneficio di una dieta a basso contenuto di carboidrati che potrebbe giustificare ulteriori indagini.

Tutti gli individui del gruppo LCK hanno mostrato una diminuzione di HbA1c, e questo è stato un vantaggio statisticamente significativo rispetto alla percentuale di persone nel gruppo MCCR che hanno ridotto la loro HbA1c.

Risultati di uno studio randomizzato di dodici mesi su una dieta a moderato contenuto di carboidrati rispetto a una dieta a bassissimo contenuto di carboidrati in adulti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2 o prediabete

Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes

Laura R. Saslow, Jennifer J. Daubenmier, Judith T. Moskowitz, Sarah Kim, Elizabeth J. Murphy, Stephen D. Phinney, Robert Ploutz-Snyder, Veronica Goldman, Rachel M. Cox, Ashley E. Mason, Patricia Moran and Frederick M. Hecht

Nutrition and Diabetes 2017 – Volume 7:304.

Introduzione:
Il regime dietetico è importante nella gestione del diabete di tipo 2 o del prediabete, ma permane l'incertezza riguardo al tipo di dieta ottimale da seguire, soprattutto sul livello ottimale di assunzione di carboidrati. Le ricerche precedenti suggeriscono che una dieta chetogenica a bassissimo contenuto di carboidrati (LCK) possa migliorare i parametri metabolici degli adulti con diabete di tipo 2 e ridurre l'utilizzo di farmaci antidiabetici.

Metodi:
Sono stati reclutati 34 adulti di età maggiore ai 18 anni con emoglobina glicata (HbA1c) > 6,0% e peso corporeo elevato (BMI > 25), ai quali è stata prescritta una dieta chetogenica a basso contenuto di carboidrati (LCK) (n = 16) o una dieta a moderato contenuto di carboidrati, a basso contenuto calorico, a basso tenore di grassi (MCCR) (n = 18). Tutti i partecipanti sono stati incoraggiati ad essere fisicamente attivi, dormire abbastanza e praticare strategie di aderenza comportamentale basate sulla positività e sull'alimentazione consapevole ed equilibrata. I partecipanti alla dieta LCK hanno ridotto l'assunzione di carboidrati a 20 - 50 g al giorno, per raggiungere un livello di chetoni nel sangue (betaidrossibutirrico) tra 0,5 e 3 millimolare (mM/l), misurato due volte a settimana per i primi mesi.
Nel gruppo MCCR, il 45-50% delle calorie doveva derivare dai carboidrati e il consumo di grassi doveva rimanere sotto le 500 kcal al giorno.

Risultati:
Sono stati inseriti nel progetto di studio 34 partecipanti, suddivisi nel gruppo LCK (n=16) e nel gruppo MCCR (n=18). L'aderenza allo studio è stata mantenuta dall'85,3% dei partecipanti.
A 12 mesi, i partecipanti del gruppo LCK hanno avuto maggiori riduzioni dei livelli di HbA1c (media marginale stimata (EMM) al basale = 6,6%, a 12 mesi= 6,1%) rispetto ai partecipanti al gruppo MCCR (EMM al basale = 6,9%, a 12 mesi = 6,7%), p = 0,007. Inoltre, i partecipanti del gruppo LCK hanno perso più peso (EMM al basale = 99,9 kg, a 12 mesi = 92,0 kg) rispetto ai partecipanti al gruppo MCCR (EMM al basale = 97,5 kg, a 12 mesi = 95,8 kg p <.001). I partecipanti LCK hanno sperimentato maggiori riduzioni nell'uso di farmaci antidiabetici: alcuni partecipanti che assumevano sulfanilurea, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 e metformina al basale, hanno interrotto questi farmaci rispetto al gruppo MCCR (p =.005).

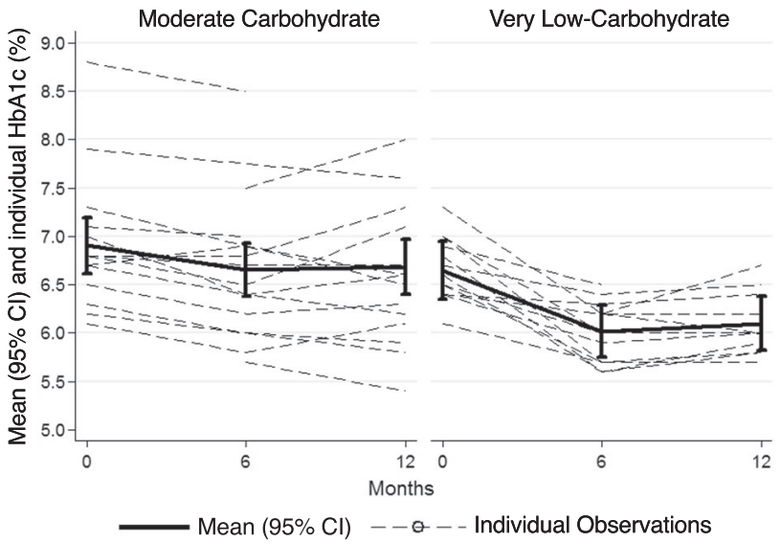


Fig.1. HbA1c medio e individuale per i due gruppi al basale, a 6 e a 12 mesi.
Il grafico riflette l'importante riduzione del valore di HbA1c nel gruppo LCK a 6 e 12 mesi dall'inizio della dieta chetogenica, confrontando il dato con il gruppo MCCR. Le linee tratteggiate riflettono l'andamento dei singoli partecipanti; le linee più scure rappresentano l'andamento medio di ciascun gruppo.

Outcomes	LCK group, EMM (95% CI)	MCCR, EMM (95% CI)	*P* value (interactions comparing group differences in changes relative to baseline)
HbA_{1c} (%)			
Baseline	6.6 (6.3, 6.9)	6.9 (6.6, 7.2)	
6 months	6.0 (5.7, 6.3)	6.7 (6.4, 6.9)	.001
12 months	6.1 (5.8, 6.4)	6.7 (6.4, 7.0)	.007

Fig.2. Media marginale stimata (EMM) dell'emoglobina glicata (HbA1c) al basale, a 6 mesi e a 12 mesi nei due gruppi LCK ed MCCR.

Conclusioni:
Al termine dei 12 mesi di studio, i partecipanti del gruppo LCK hanno evidenziato maggiori riduzioni di HbA1c e di peso rispetto ai soggetti del gruppo MCCR. Inoltre, le maggiori riduzioni di HbA1c nel gruppo LCK si sono verificate nonostante le maggiori riduzioni di farmaci antidiabetici. Difatti, i pazienti del gruppo LCK hanno ridotto l'uso di farmaci correlati al diabete di più rispetto ai partecipanti del gruppo MCCR. Dei dieci partecipanti che hanno riferito di aver assunto, prima di essere arruolati nello studio, sulfoniluree o inibitori della dipeptidil 4-peptidasi, tutti e sei i partecipanti assegnati al gruppo LCK hanno interrotto questi farmaci a 12 mesi post-baseline (su richiesta dei medici dello studio e sulla base del protocollo dello studio), rispetto a nessuno dei quattro partecipanti al gruppo MCCR (p = .005). Dei 22 partecipanti che hanno riferito di aver assunto metformina prima di aderire allo studio, 3 su 10 del gruppo LCK hanno interrotto il trattamento, rispetto a 0 su 12 del gruppo MCCR (p = .08). La forza dello studio risiede nel basso tasso di abbandono da parte dei pazienti dopo 12 mesi.
Lo studio ha ottenuto una buona ed adeguata aderenza alla dieta da parte dei pazienti, al quale potrebbe aver contribuito anche il supporto psicologico e le diverse strategie illustrate ai partecipanti durante tutto il percorso.

Sicurezza, tollerabilità ed efficacia di un programma di intervento per il calo ponderale tramite una dieta chetogenica rispetto a una dieta ipocalorica in pazienti con diabete mellito di tipo 2

Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low calorie-ketogenica diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patient with type 2 diabetes mellitus

A Goday, D Bellido, I Sajoux, AB Crujeiras, B Burguera, PP García-Luna, A Oleaga, B Moreno and FF Casanueva

Nutrition and Diabetes 2016 – Volume 6; e230.

Introduzione:
La sicurezza e tollerabilità di una dieta chetogenica a bassissimo contenuto di carboidrati (VLCKD) sono oggi un elemento di effettivo interesse nel trattamento di pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Lo studio intende valutare la sicurezza e tollerabilità a breve termine di una dieta VLCKD (<50 g di carboidrati al giorno) in un programma di intervento per la perdita di peso, comprendente anche azioni di supporto al cambiamento dello stile di vita e del comportamento in soggetti affetti da DMT2.

Metodi:
89 soggetti, uomini e donne, di età compresa tra 30 e 65 anni, affetti da diabete di tipo 2 e con indice di massa corporea compreso tra 30 e 35 kg/m^{-2} hanno preso parte a questo studio clinico randomizzato prospettico, open–label, multicentrico, della durata di 4 mesi. 45 soggetti sono stati assegnati in maniera casuale agli interventi per la perdita di peso (VLCKD) e 44 alla dieta standard ipocalorica.

Risultati:
Il calo ponderale e la riduzione della circonferenza del girovita nel gruppo con dieta VLCKD erano significativamente maggiori rispetto ai soggetti del gruppo di controllo (entrambi P <0,001). Il calo di HbA1c e della glicemia era maggiore nel gruppo con dieta VLCKD (P <0,05). Non sono state riscontrate differenze significative nei parametri di sicurezza di laboratorio tra i due gruppi di studio. Le alterazioni nel rapporto albumina-creatinina nelle urine dei soggetti con dieta VLCKD non erano significative ed erano paragonabili a quelle del gruppo di controllo. I livelli di creatinina e azoto dell'urea ematica non erano variate significativamente né rispetto ai valori iniziali né tra i gruppi.

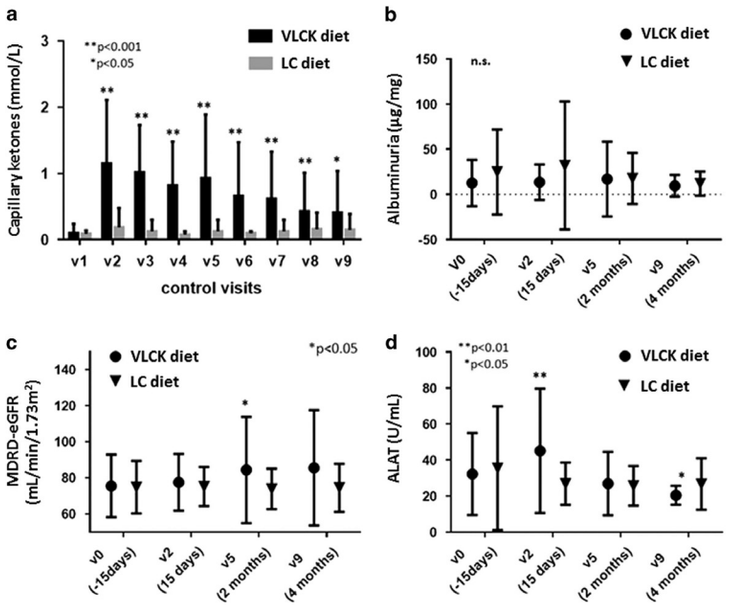


Fig.1. Modificazioni indotte dalla dieta nei parametri di sicurezza nei gruppi dietetici a basso contenuto di carboidrati (VLCKD) e a basso contenuto calorico (LCD).

a Variazioni dei corpi chetonici a livello dei capillari.
b Variazioni nell'albuminuria.
c Variazioni nella velocità di filtrazione glomerulare stimata utilizzando l'equazione dello studio MDRD (MDRD-eGFR).
d Cambiamenti in ALAT (transaminasi)
* P-value 0.05.

	VLCK diet group (n = *45*)			*LC diet group* (n = *40*)		
	Baseline	*4 months*	P-*value*[a]	*Baseline*	*4 months*	P-*value*[a]
Body weight						
Body weight (kg)	91.5 (11.4)	76.8 (9.1)	< **0.0001**	90.0 (11.3)	84.95 (13.6)	0.5960
Weight lost > 5% of weight	–	40 (97.6%)	–	–	18 (50.0%)[†]	–
Weight lost > 10% of weight	–	35 (85.4%)	–	–	6 (16.7%)[†]	–
BMI (kg m^{-2})	33.3 (1.5)	27.9 (1.8)	< **0.0001**	32.9 (1.6)	31.0 (2.2)	< **0.0001**
Waist (cm)	108.1 (8.6)	96.1 (7.6)	< **0.0001**	105.8 (8.5)	100.4 (9.2)	**0.0481**
Glycemic control						
Fasting glycemia (mg dl^{-1})	136.9 (34.4)	108.9 (20.4)	< **0.0001**	140.5 (43.1)	123.3 (24.3)	0.1821
HbA1c (%)	6.9 (1.1)	6.0 (0.7)	< **0.0001**	6.8 (1.0)	6.4 (0.8)	0.1453
Patients with HbA1c ⩾ 7%	21 (46.7%)	5 (12.8%)	**0.0008**	15 (34.9%)	9 (25.7%)	0.3828
HOMA Index	6.9 (4.4)	3.5 (1.9)	< **0.0001**	5.8 (2.9)	4.6 (2.5)[†]	**0.0010**
Patients treated with oral antidiabetic drugs	33 (73.3%)	20 (50.0%)	**0.0267**	38 (86.4%)	30 (83.3%)	0.7057
Lipid profile						
Total cholesterol (mg dl^{-1})	200.1 (36.0)	187.5 (46.3)	0.1615	199.4 (51.0)	191.7 (34.1)	0.4489
Triglycerides (mg dl^{-1})	150.5 (54.4)	114.6 (57.2)	**0.0040**	176.1 (92.0)	158.3 (61.0)	0.3308
LDL-c (mg dl^{-1})	112.7 (33.6)	110.6 (38.4)	0.7892	109.8 (45.5)	107.1 (29.9)	0.7629
HDL-c (mg dl^{-1})	55.9 (11.1)	54.5 (11.3)	0.5728	55.1 (11.7)	52.4 (10.0)	0.3017

Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; HOMA, Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; LC diet, low-calorie diet; LDL, low-density lipoprotein; VLCK diet, Very low-calorie-ketogenic diet. Changes in weight and metabolic control at 4 months (V9) [a]Statistically significant differences from baseline and [†]between groups ($P < 0.05$) assessed by ANOVA or χ^2-tests according to the type of data. Bold values indicate statistically significant data ($P < 0.05$).

Fig.2. Risultati di efficacia dello studio.
La parte della tabella dedicata al controllo glicemico mette in evidenza il calo di 0.9 punti % dell'HbA1c nel gruppo VLCKD a 4 mesi dall'inizio dello studio e il valore dell'indice HOMA pari a 6.9 al baseline ridotto a 3,5 dopo 4 mesi di dieta VLCKD.

Conclusioni:
Il programma di intervento per il calo ponderale basato su una dieta VLCKD è più efficace per la riduzione del peso corporeo e per il miglioramento del controllo glicemico rispetto a una dieta ipocalorica standard, con buoni livelli di sicurezza e tolleranza nei pazienti affetti da DMT2. Le diete VLCKD dimostrano di avere effetti benefici sulla perdita di peso, sulla sensibilità all'insulina e sulla riduzione dell'HbA1c nella maggior parte degli studi. La maggior riduzione di HbA1c nel gruppo VLCKD potrebbe esser dovuta al miglioramento della sensibilità insulinica, correlata alla diminuzione dell'HOMA-IR riportato al termine dello studio.

Benefici della dieta chetogenica per la gestione del diabete di tipo 2: Revisione sistematica della letteratura

Benefits of Ketogenic Diet for Management of Type Two Diabetes: A Review

Sami T Azar, Hanadi M Beydoun and Marwa R Albadri

Journal Obesity Eating Disording 2016 - Vol 2:22.

Abstract:
La prevalenza del diabete di tipo 2 è in forte aumento in tutto il mondo. Secondo il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie degli Stati Uniti, l'85% dei pazienti diabetici è sovrappeso e il 55% è obeso. Recentemente, molti studi hanno valutato diverse strategie efficaci per migliorare la gestione del diabete di tipo 2. Una di queste è stata la dieta chetogenica, che ha mostrato risultati sorprendenti.
Tra i benefici della chetogenesi per i pazienti con diabete di tipo 2 si evidenziano: la perdita di peso, la riduzione di HbA1c, benefici a livello cardiaco, miglioramento del profilo lipidico e persino effetti potenziali nell'inversione della neuropatia diabetica e della retinopatia.

Riduzione dei livelli di HbA1c

La riduzione dei livelli di HbA1c è una delle principali linee guida per la gestione del T2D.
Mantenendo costantemente bassi i livelli di HbA1c, si ridurrebbe il rischio di sviluppare le principali complicanze della malattia. Secondo lo studio condotto da *Talib et al.*, l'efficacia della dieta chetogenica sulla riduzione dell'emoglobina glicosilata è più significativa rispetto a una dieta a basso contenuto calorico. Questo effetto sui livelli di HbA1c è probabilmente dovuto alla capacità dei corpi chetonici di diminuire il metabolismo del glucosio. Una recensione fatta da *Feinman et al.* ha presentato numerose prove a supporto dell'uso di VLCKD come primo approccio nel trattamento del T2D.

Inversione della nefropatia

La nefropatia è una delle complicanze che si verificano nelle persone con diabete non trattato. Uno studio condotto da *Poplawski et al.*, sui topi, dimostra che la dieta chetogenica migliora l'andamento della nefropatia diabetica, innalzando i livelli ematici dell'acido 3-beta idrossibutirrico (3-OHB) e successivamente riduce il metabolismo del glucosio in alcuni tessuti, compresi i reni.

Perdita di peso

Ottenere la perdita di peso è una delle prime strategie utilizzate per la gestione del diabete di tipo 2 e per la prevenzione delle complicanze diabetiche. Si evidenzia una correlazione positiva tra dieta chetogenica e perdita di peso. Infatti, lo studio di *Sahama et al.*, che ha confrontato l'efficacia della dieta chetogenica contro quella povera di grassi, ha dimostrato che la dieta chetogenica è ben 3 volte più efficace nella perdita di peso rispetto alla dieta a basso contenuto di grassi. Uno dei motivi della perdita di peso è la presenza corpi chetonici (legato alla aumentata lipolisi nelle riserve di tessuto adiposo), nonchè la riduzione del senso di fame con azione anoressizzante.

Medical News & Perspectives

Interest in the Ketogenic Diet Grows for Weight Loss and Type 2 Diabetes

Jennifer Abbassi

JAMA January 16, 2018 Volume 319, Number 3

Nonostante da decenni le Linee Guida dietetiche promuovano regimi alimentari a basso contenuto di grassi, circa il 40% degli adulti negli Stati Uniti e il 19% dei bambini statunitensi sono obesi.
Il peggio è che oltre la metà dei bambini di oggi diventeranno obesi intorno ai 35 anni.

Una meta-analisi di 13 studi controllati e randomizzati ha suggerito che le persone che seguono diete chetogeniche tendono a perdere più peso e a mantenerlo più a lungo rispetto alle persone che seguono regimi dietetici a basso contenuto di grassi.

Cresce la consapevolezza del ruolo dello zucchero e degli altri carboidrati ad alto indice glicemico nella sindrome metabolica. La possibilità che la dieta chetogenica possa ridurre il fabbisogno di farmaci antidiabetici sta ottenendo un crescente interesse per la gestione della malattia.
«Sembra che la dieta chetogenica aiuti le persone non solo a perdere peso ma a ridurre il loro fabbisogno di farmaci antidiabetici, e ad ottenere miglioramenti nel livello di [HbA1c], punto fondamentale nel controllo del diabete» ha detto Steven Heymsfield, professore alla Louisiana State University's Pennington e presidente di *The Obesity Society*».

Lo studio condotto dalla **Virta Health**, in corso, mostra i risultati di 10 settimane di dieta chetogenica sul miglioramento del livello di HbA1c nella popolazione in oggetto. Si sottolinea che fino al 56,1% dei partecipanti ha raggiunto livelli di emoglobina glicata inferiori al 6,5%, si sono registrate riduzioni ed eliminazioni di farmaci antidiabetici nel 56,8% dei pazienti e diminuzioni della massa corporea nel 7,2% circa dei soggetti.

Eric Westman, professore associato di medicina alla *Duke University School of Medicine*, ha usato la dieta chetogenica come terapia di prima scelta per curare l'obesità e il diabete di tipo 2 al Duca Lifestyle Medicine Clinic per un decennio, considerandola un trattamento alternativo ai farmaci dimagranti e alla chirurgia bariatrica.

Virta's Clinical Trial

Amy L. McKenzie, Nasir Bhanpuri, James McCarter

La Virta nasce nel 2014 a San Francisco con l'obiettivo di affrontare la grande sfida del Diabete che colpisce 30 milioni di Americani negli Stati Uniti e 400 milioni di persone nel mondo.
L'approccio offerto da questo trial clinico è basato su un piano personalizzato di assistenza sanitaria e nutrizionale continua, con lo scopo di rendere reversibile la malattia diabetica di tipo 2.
Lo studio ha arruolato 262 pazienti con diagnosi di T2D (età media: 54 ± 8, massa corporea: 117 ± 26 kg, BMI: 41 ± 9 kg · m^{-2}, 66,8% (175/262) donne, HbA1c pari a 7,6 ± 1,5%, con l'89% a cui è stato prescritto almeno un farmaco antidiabetico).
Presso la clinica Virta, ogni paziente riceve un piano individuale per la chetosi nutrizionale, un supporto comportamentale e sociale, un'assistenza continua da parte di un professionista sanitario e la gestione dei farmaci da parte del medico specialista.

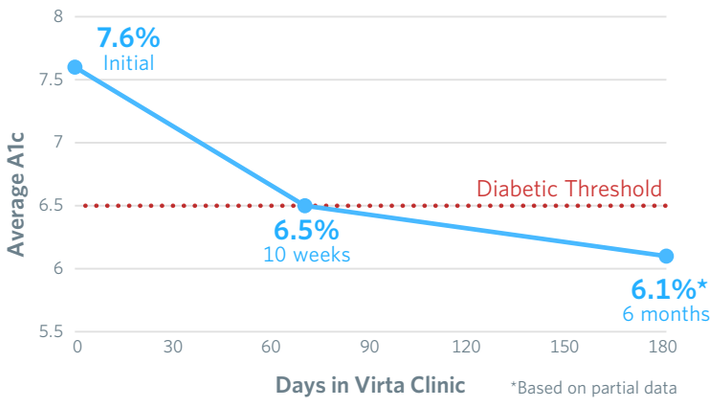


Fig.1. Andamento di HbA1c testata a 6 mesi.
Dopo 6 mesi dall'inizio del trial, l'89% dei partecipanti era ancora arruolato nello studio. L'emoglobina glicosilata era ridotta da 7.5 +/- 1.3% a 6.1 +/- 0.7% in un campione di 108 partecipanti che hanno scelto di testare HbA1c a 6 mesi.
82 su 108 pazienti (76%) hanno ridotto la loro HbA1c al di sotto della soglia per la diagnosi del diabete (6,5%).

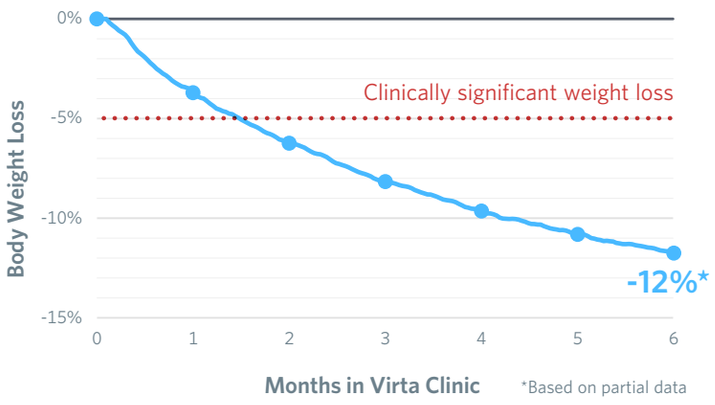


Fig.2. Andamento del peso testato a 6 mesi.
I pazienti hanno perso 11,5 ± 8,8% del loro peso corporeo; l'81% (212 su 262) dei pazienti ha raggiunto una perdita di peso clinicamente significativa.
La maggior parte delle sospensioni di terapie farmacologiche sono state mantenute per 6 mesi contemporaneamente alla riduzione dell'HbA1c e del peso.

Efficacia e sicurezza di un nuovo modello di assistenza per la gestione del diabete di tipo 2 a 1 anno: uno studio aperto, non randomizzato, controllato

Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: an Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study

Sarah J. Hallberg, Amy L. McKenzie, Paul T. Williams, Nasir H.Bhanpuri , Anne L. Peters, Wayne W. Campbell, Tamara L. Hazbun, Brittanie M. Volk, James P. McCarter, Stephen D. Phinney, Jeff S. Volek

Diabetes Therapy (2018) 9:583–612.

Introduzione:
Un'alimentazione a bassissimo contenuto di carboidrati migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) richiedendo generalmente un cambiamento della terapia farmacologica. Pertanto, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo modello di assistenza e supervisione continua (CCI) del paziente diabetico di tipo 2, basato sull'approccio metabolico con la chetosi nutrizionale e sul controllo dell'assunzione di farmaci antidiabetici.

Metodi:
È stato condotto uno studio di un anno su una coorte di 349 pazienti diabetici suddivisa in due gruppi: il primo (n=262) ha sperimentato l'intervento di cura continua (CCI), mentre il secondo (n=87) ha continuato a ricevere la cura e l'alimentazione abituale dal proprio medico (UC). I componenti del primo gruppo hanno raggiunto e sostenuto una chetosi nutrizionale (< 30 g al giorno di carboidrati) con l'obiettivo di raggiungere un valore di acido beta-idrossibutirrico tra 0,5-3,0 mmol/L nel sangue. I risultati primari interessano l'emoglobina glicosilata (HbA1c), il peso e l'uso di farmaci. Secondariamente, sono stati registrati altri markers tipici della malattia diabetica come la glicemia e l'insulina a digiuno, l'HOMA-IR, i lipidi e le lipoproteine nel sangue, gli indicatori di funzionalità epatica e renale, la proteina C reattiva (PCR).

Risultati:
349 adulti con T2D di cui: il gruppo CCI: n = 262 [età media 54 anni, peso 116.5 kg, BMI 40,4 kg m²], 92% obesi, 88% assume farmaci per T2D; il gruppo UC: n = 87 [età media 52 anni, peso 105,6 kg, BMI 36,72 kg m²], 82% obesi, 87% assume farmaci per T2D. 218 partecipanti (83%) sono rimasti iscritti al CCI a 1 anno.
Nel gruppo CCI, l'HbA1c era significativamente ridotta del 17%, da 60 ± 1,0 mmol/L (7,6 ± 0,09%) al basale a 45 ± 0,8 mmoli/L (6,3 ± 0,07%) dopo 1 anno. L'85% (174/204) dei partecipanti CCI ha completato il primo anno di cura e ha osservato una diminuzione dell'HbA1c superiore a 2,2 mmol/L (> 0,2%).
Dopo 1 anno di cura, il gruppo CCI ha ridotto significativamente l'uso dei farmaci (esclusa la metformina) con valori tra 56,9 ± 3,1% e 29,7 ± 3,0%. Si sono registrate diminuzioni nelle prescrizioni per DPP- 4 (9,9-6,3%), insulina (29,8-16,7%), SGLT- 2 inibitori (10,3-0,9%), sulfoniluree (23,7-0%) e tiazolidindioni (1,5-0,4%).
Il 40% (37/78) dei partecipanti CCI che ha iniziato lo studio con assunzione di insulina (dose media di 64,2 unità) ha eliminato il farmaco, mentre il restante 60% (47/78) dei soggetti ha ridotto la dose giornaliera da 105,2 unità a 53,8 unità (P< 0,0001). I pazienti arruolati in UC dopo 1 anno non hanno mostrato alcun cambiamento significativo nella prescrizione dei farmaci antidiabetici.

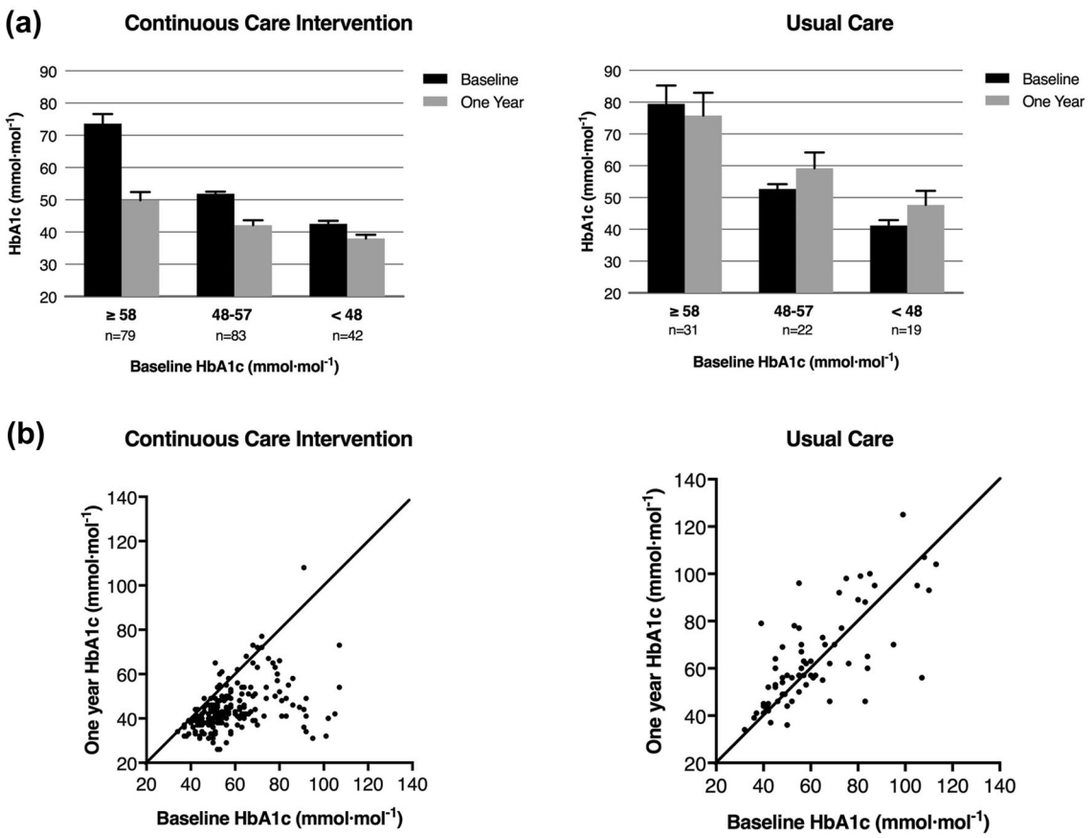


Fig.1. Modifiche di HbA1c nel corso dell'anno di studio per i gruppi CCI (Continuous Care Intervention) e UC (Usual Care).
(a) Media di HbA1c basata sul valore iniziale al basale e a distanza di 1 anno in entrambi i gruppi.
(b) Cambiamenti individuali in HbA1c a 1 anno in entrambi i gruppi.

Il numero dei partecipanti del gruppo CCI con HbA1c inferiore a 48 mmol/L (< 6,5%) è aumentato da 19.5 ± 2.4% a 69,8 ± 3,1%. Il 72% (147/204) dei pazienti con HbA1c misurata a 1 anno ha raggiunto livelli di HbA1c inferiore a 48 mmol/L (6,5%) e il 60,3% (123/204) dei partecipanti ha raggiunto livelli di HbA1c (< 6.5%) mentre non assumeva farmaci per il diabete o solo metformina. Di questi ultimi, a 1 anno dall'inizio dello studio, il 42.3% (52/123) non ha avuto nessuna prescrizione di farmaci antidiabetici.

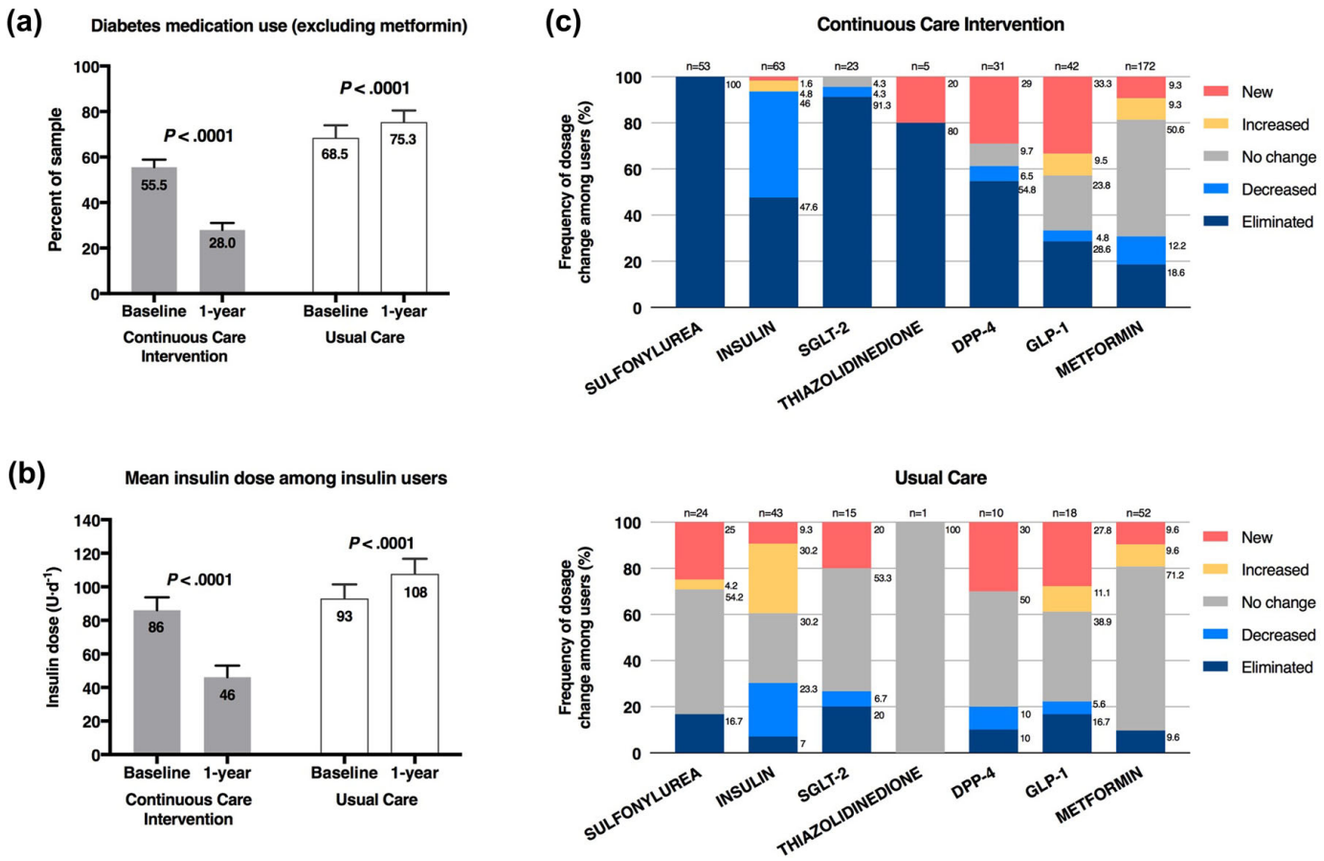


Fig.1. Modifiche di HbA1c nel corso dell'anno di studio per i gruppi CCI (Continuous Care Intervention) e UC (Usual Care).
(a) Istogramma delle percentuali dei due gruppi di pazienti che assumevano farmaci antidiabetici al basale e dopo un anno di CCI e UC.
(b) Istogramma della dose di insulina utilizzata da entrambi i gruppi di pazienti al basale e dopo un anno.
(c) Frequenza percentuale nel cambiamento del dosaggio dei diversi farmaci antidiabetici in entrambi i gruppi. I grafici mostrano una netta eliminazione e/o diminuzione nell'utilizzo di farmaci antidiabetici nel gruppo CCI, mentre il gruppo UC non ha registrato modifiche significative.

Conclusioni:
Lo studio dimostra che un intervento di cura continua e un piano personalizzato di chetosi nutrizionale, possono significativamente ridurre l'HbA1c, l'uso di farmaci e il peso entro 70 giorni, e che questi risultati possono essere mantenuti e migliorati a 1 anno. La maggior parte dei partecipanti del gruppo CCI ha raggiunto ad un anno dall'inizio dello studio un livello di glicemia nel range del sub-diabete, riducendo o eliminando i principali farmaci antidiabetici (solo uso di metformina). I parametri clinici correlati alla malattia diabetica sono migliorati, compresi la pressione sanguigna, il profilo lipoproteico, l'infiammazione e la funzionalità epatica.

Il Metodo Lignaform
un approccio terapeutico globale e mediterraneo in 7 fasi

Il Metodo Lignaform è un **concetto globale** di gestione del paziente obeso o in sovrappeso:

- Approccio dietologico mirato, a scarico di glucidi e lipidi per ottenere una **CHETOGENESI ENDOGENA**;
- Una **gestione cognitivo-comportamentale** adattata, per seguire il paziente dall'inizio del percorso fino al mantenimento, attraverso questionari informatizzati;
- Una particolare attenzione alla **reintroduzione degli alimenti** e all'**attività fisica**, attraverso protocolli personalizzabili a ogni paziente.

Lo specialista adatterà la durata di ogni fase in funzione degli obiettivi fissati con il paziente.

Le 3 tappe fondamentali del **Metodo Lignaform**:

- una tappa di **dimagrimento semplice**, **rapida** ed **efficace**, composta dalla fase 1 e dalla fase 2;
- una tappa di dimagrimento con **reintroduzione progressiva dei glucidi** e dell'**attività fisica**, essenziale per il mantenimento del peso a lungo termine, rappresentata dalle fasi 3/4/5/6;
- una tappa di accompagnamento verso l'autonomia e l'**equilibrio alimentare**: la fase 7.

Note

THERASCIENCE
Lignaform®

www.therascience.it

IT158