

Diete chetogeniche: ruolo nel trattamento di sovrappeso e obesità

Giovanni Spera & Stefania Mariani

L'Endocrinologo

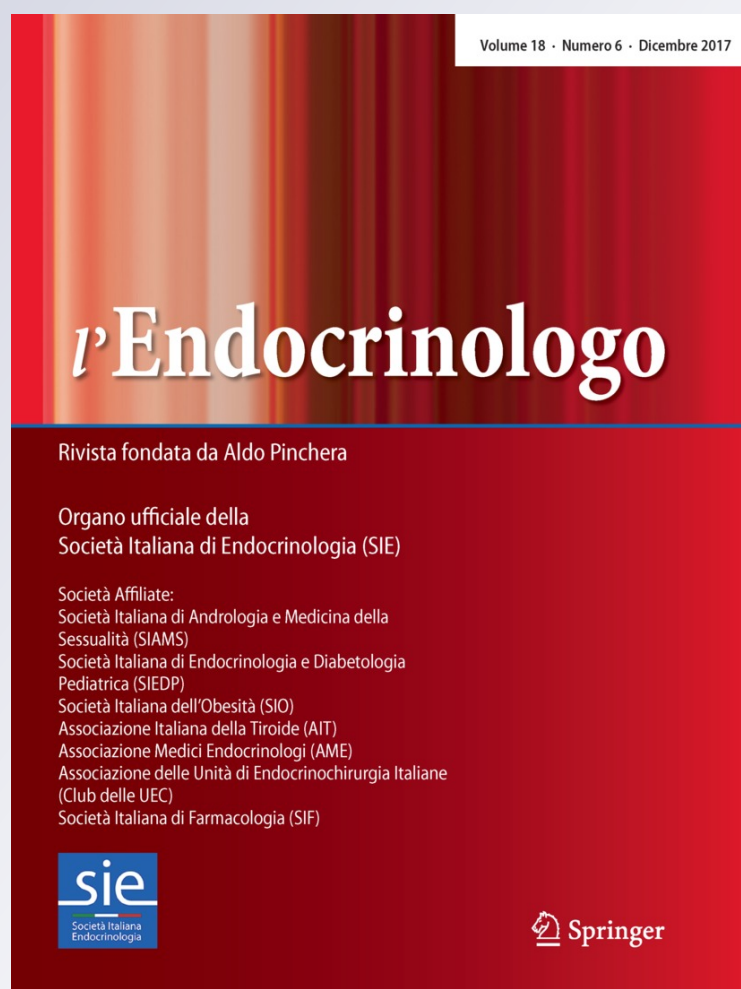
ISSN 1590-170X

Volume 18

Number 6

L'Endocrinologo (2017) 18:285-290

DOI 10.1007/s40619-017-0376-1



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing AG, part of Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Diete chetogeniche: ruolo nel trattamento di sovrappeso e obesità

Giovanni Spera¹ · Stefania Mariani¹

Pubblicato online: 7 dicembre 2017

© Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2017

Sommario Le diete chetogeniche, fortemente ipocaloriche e normoproteiche, consentono un'importante riduzione di peso e massa grassa a fronte di un risparmio del tessuto muscolare nei pazienti affetti da sovrappeso e obesità. Il rapido risultato ottenuto riducendo la sensazione di fame migliora la spinta motivazionale al trattamento. La loro prescrizione, anche tramite pasti sostitutivi, garantisce buoni esiti sulle comorbidità, proponendosi come valida opzione nell'ambito dei protocolli riabilitativi multidisciplinari.

Parole chiave Obesità · Sovrappeso · VLCD · Chetogenesi · VLCKD · Pasti sostitutivi

Introduzione

Oltre due miliardi di persone nel mondo sono in sovrappeso o affette da obesità e la correlazione tra alto indice di massa corporea (IMC) e patologie cardiovascolari, disabilità croniche e decessi per qualunque causa è ben documentata [1]. In parte responsabili il paleolitico “gene risparmiatore” e l'ambiente obesigeno in cui viviamo.

Le più recenti linee guida e dichiarazioni di consenso sugli standard di trattamento dell'obesità e del sovrappeso sia

Proposto da Lorenzo Maria Donini.

Materiale elettronico supplementare La versione elettronica di questo articolo (DOI:10.1007/s40619-017-0376-1) contiene materiale supplementare, disponibile per gli utenti autorizzati.

✉ G. Spera
giannispera@yahoo.com

¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia, Università degli Studi di Roma “Sapienza”, Roma, Italia

italiani [2] che internazionali [3] prevedono algoritmi in base ai quali, per i soggetti con IMC più elevato e con comorbidità, sono previste terapie farmacologiche, chirurgiche e/o di riabilitazione multidisciplinare. Accanto al *counseling* psicologico comportamentale, la scelta del tipo di terapia dietetica è sempre e comunque basilare e strategica per i risultati a lungo termine [4]. La restrizione calorica bilanciata, con *dieta mediterranea*, rimane l'approccio dietetico di prima scelta, penalizzato però dall'alta incidenza di drop-out per la difficoltà a controllare la fame.

Un'accreditata alternativa per il trattamento dell'obesità è il piano alimentare basato sulle diete ad apporto calorico molto basso (*very low caloric diet*, VLCD) che, quando concepite riducendo prevalentemente i carboidrati rispetto a proteine e lipidi, inducono chetosi (VLCKD) e sono efficaci nella riduzione sia del peso in eccesso che della resistenza insulinica [5]. Una revisione accurata dei dati relativi al trattamento dietetico del paziente diabetico di tipo 2 (DMT2) con obesità ha evidenziato infatti come la drastica restrizione dei carboidrati debba essere considerata l'approccio di prima scelta [6].

Le diete chetogeniche sono note fin dai primi anni del secolo scorso per la cura dell'epilessia infantile farmacoresistente e da decenni per ottenere rapide riduzioni di peso. Solo di recente, però, la chetosi in VLCD è stata accreditata in protocolli ben strutturati per la terapia dell'obesità [3, 4, 7]. La moderata chetosi fisiologica che consegue al basso apporto glicidico favorisce un'importante perdita di peso, facilitata anche dalla ridotta sensazione di fame che contribuisce fortemente a rafforzare la spinta motivazionale dei pazienti e a ridurre le comorbidità. Ulteriori studi [7, 8] hanno poi confermato che un normale apporto di proteine ad elevata qualità biologica, in piani alimentari VLCKD, contribuisce al risparmio di massa magra a fronte dell'importante perdita di massa grassa.

Tabella 1 Chetonemia durante dieta normale, dieta chetogenica e chetoacidosi diabetica (da [22])

Livelli ematici	Dieta normale	Dieta chetogenica	Chetoacidosi diabetica
Glucosio (mg/dl)	80–120	65–80	>300
Insulina (μ U/l)	6–23	6,6–9,4	~0
Corpi chetonici (mM/l)	0,1	7–8	>25
pH	7,4	7,4	<7,3

La chetogenesi: presupposti fisiopatologici

La restrizione calorica con forte riduzione dell'apporto di carboidrati promuove, a seguito della modificazione del rapporto tra glucagone e insulina, la mobilitazione dei lipidi dai depositi e ne stimola l'ossidazione a scopo energetico. L'eccesso di acetyl-CoA viene utilizzato per la produzione di corpi chetonici, che inducono sazietà a livello del sistema nervoso centrale e rappresentano un efficace substrato nutrizionale.

Il metabolismo dei corpi chetonici è centrale nell'omeostasi corporea [9]. Il meccanismo di adattamento fisiologico all'inversione del bilancio energetico è noto fin dai primi studi sulla restrizione dietetica e sul digiuno. In condizioni di normale apporto di carboidrati l'ossidazione mitocondriale dell'acetyl-CoA dipende dai livelli di ossalacetato, prodotto soprattutto dalla carbossilazione dell'acido piruvico, molecola terminale della glicolisi. Acetyl-CoA e ossalacetato si condensano per formare citrato, consumato nei mitocondri nella via ossidativa del ciclo dell'acido citrico (o di Krebs) oppure utilizzato per la biosintesi di acidi grassi e colesterolo.

In condizioni di riduzione drastica dell'apporto di carboidrati (digiuno prolungato, dieta chetogenica) o quando ne sia alterato l'uso (DM), prevale metabolicamente il consumo di grassi, il cui catabolismo aumenta. Si determina pertanto uno sbilanciamento tra produzione di piruvato e ossalacetato e quella di acetyl-CoA. La velocità di formazione dell'acetyl-CoA durante la beta-ossidazione degli acidi grassi diventa maggiore della sua utilizzazione nel ciclo di Krebs. Nelle cellule epatiche l'eccesso di acetyl-CoA viene trasformato nei tre corpi chetonici acetoacetato, 3(β)-idrossibutirato (BHB) e acetone, utilizzati dai tessuti o eliminati con le urine. Il processo è chiamato chetogenesi. Il principale corpo chetonico, l'acetoacetato, viene ridotto a BHB oppure decarbossilato ad acetone, sostanza volatile eliminata anche con la respirazione. Miocardio, muscolo scheletrico e cervello captano i primi due, utilizzati come surrogato del glucosio. Il fabbisogno energetico del cervello, il maggior consumatore di glucosio, viene coperto da un combustibile alternativo al glucosio, che oltrepassa la barriera ematoencefalica e permette il risparmio di aminoacidi (da cui si realizza la gluconeogenesi) e, quindi, di proteine. In corso di chetosi nutrizionale l'insulina è normalmente efficace sul controllo

glicemico, la chetonemia raggiunge concentrazioni non superiori alle 7–8 mM/L e il pH non si sposta verso valori più bassi della norma. Ciò non è paragonabile alla chetoacidosi diabetica, in cui la chetonemia può raggiungere oltre le 25 mM/L.

La patogenesi della chetosi diabetica risiede nella mancanza assoluta di insulina (DM1) o più raramente nella sua inefficacia (DM2 scompensato) ove, per l'impossibilità dei tessuti extraepatici di utilizzare il glucosio, aumenta la gluconeogenesi epatica e la proteolisi. A iperglicemia, glicosuria e diuresi osmotica si aggiunge incremento della lipolisi, degli acidi grassi non esterificati e dei corpi chetonici. La forte diminuzione della riserva alcalina, unita all'ipovolemia e alla sofferenza renale, porta ad acidosi. La chetoacidosi diabetica consiste nella triade *chetosi, iperglicemia, acidosi*.

Con la VLCKD (controindicata nel DM1) l'apporto proteico e la riduzione dei carboidrati garantiscono la stabilità della glicemia attraverso la gluconeogenesi epatica e ciò promuove la secrezione basale d'insulina, fondamentale a mantenere stabile la chetonemia: la presenza di insulina, infatti, modula la chetogenesi impedendo l'instaurarsi di una chetoacidosi patologica. Nella Tabella 1 sono riportati i livelli di chetonemia durante dieta normale, dieta chetogenica e chetoacidosi diabetica.

La chetosi ha poi un'azione diretta sui meccanismi endocrini di regolazione dell'appetito. L'incremento di grelina circolante, ormone oressigeno gastrointestinale, è ritenuto responsabile della sensazione di appetito che segue alla riduzione di peso ottenuta con la dieta e, quindi, della conseguente ripresa del peso perso. L'incremento di grelina è soppresso quando la riduzione di peso è ottenuta tramite VLCKD, durante la quale è fortemente ridotta anche la sensazione soggettiva di appetito [10].

Composizione e modalità di applicazione della VLCKD

La VLCKD fornisce meno di 800 kcal/die. Prevede solitamente un apporto glucidico compreso tra 20 e 60 g/die, 0,8–1,4 g di proteine/kg di peso corporeo ideale, un apporto lipidico tra 15 e 30 g/die comprensivo di omega-3 e acidi grassi polinsaturi, fibre e verdure a ridotto contenuto glicidico, integrazione con oligoelementi, sali minerali (Na, K, Mg), polivitaminici standard e almeno 2 L di acqua al giorno.

La composizione e le caratteristiche delle VLCKD, praticate con pasti sostitutivi per la riduzione del peso, sono state ribadite da uno specifico Panel della European Food Safety Authority [11]. Come pasti sostitutivi sono solitamente utilizzati barrette, prodotti da forno, zuppe o bevande. Questi, per la loro composizione, sono anche vere e proprie prescrizioni nutraceutiche con obiettivi metabolici e funzionali. Tipico esempio ne è la disponibilità di aminoacidi essenziali provenienti dalle proteine del siero del latte [12, 13] alle quali è attribuita una vera e propria azione anabolica sul tessuto muscolare utile a contrastare la sarcopenia, così come una normalizzazione del microbiota, alterato nel paziente obeso.

La durata di un intervento con VLCKD per sovrappeso e obesità prevista dalle linee guida NICE fa riferimento a una modalità continuativa o intermittente per un massimo di 12 settimane [3]. Nella pratica clinica, le VLCKD sono prescritte come trattamenti di 4–6 settimane [13] o anche più prolungati [5], ma sempre come prima fase di protocolli riabilitativi di più lunga durata, che prevedono il progressivo passaggio a *low caloric diet* con il graduale reintegro dei carboidrati e, infine, a ipocalorica bilanciata di mantenimento. Le corrette indicazioni relative alla quantità, qualità e tempistica del reintegro di carboidrati (non più di 90 gr/dì nella fase di transizione e non più di 130 gr/dì nel periodo di mantenimento) sembrano essere fondamentali per il mantenimento a lungo termine della perdita di peso [14]. In genere, per stabilizzare il risultato ponderale è necessaria una fase di transizione la cui durata dovrà essere almeno pari a quella del dimagrimento.

Indicazioni alla VLCKD ed esiti del trattamento

L'obesità è una malattia cronica il cui trattamento è spesso più frustrante della malattia di base. La guarigione è rara, il calo di peso lento, la recidiva comune. La VLCKD, durante la quale la principale fonte di energia deriva dal catabolismo dei lipidi di riserva, fornisce la possibilità di un dimagrimento rapido, motivante, a un ritmo medio settimanale di circa 1,3–1,8 kg, con lo sviluppo di una chetosi controllata che inibisce efficacemente la sensazione di fame. In sostanza, la cospicua perdita di peso causa un veloce miglioramento di sintomi come dispnea durante l'esercizio fisico, insonnia, dolore articolare, edema periferico, ecc., assieme al netto contenimento della sindrome metabolica con riduzione dei valori pressori, glicemici, lipidici e infiammatori. Nella Tabella 2 sono riportate le indicazioni alla VLCKD nel sovrappeso e obesità.

Di recente è stata dimostrata l'efficacia di un breve periodo di VLCKD, effettuata con sostituzione del 50% proteico con sintetico aminoacidico, non solo sulla perdita di peso ma sulla prevenzione della sarcopenia, sul miglioramento della composizione corporea (riduzione del grasso androide e

Tabella 2 Indicazioni alla VLCKD

Obesità (BMI \geq 30 kg/m²)

Obesità e sovrappeso con comorbidità: ipertensione arteriosa, diabete mellito di II tipo, dislipidemia, sindrome delle apnee notturne di tipo ostruttivo, sindrome metabolica, osteopatie o artropatie severe, NAFLD, PCOS

Pre-chirurgia bariatrica

Pazienti con indicazioni a rapido dimagrimento per comorbidità severe

dell'ectopico intramuscolare), sul rischio cardiovascolare e sulla riduzione dell'espressione dei geni dello stress ossidativo [8]. È possibile ipotizzare che durante una VLCKD ogni organo e tessuto migliori il suo stato di salute. Di seguito alcuni dati relativi ai risultati ottenuti sulle comorbidità.

La steatosi epatica si associa frequentemente a sovrappeso e obesità e ha maggiori probabilità di evolvere in steatoepatite in funzione dell'entità dei processi infiammatori ma, soprattutto, dell'insulino-resistenza. Il trattamento dietetico in questi casi ha come obiettivo primario la riduzione del grasso intraepatico, inteso come grasso viscerale e quindi dannoso. Gli indicatori di funzione epatica solitamente migliorano dopo VLCKD e si stabilizzano nella fase di mantenimento. Una revisione della letteratura conferma che, più che una dieta ipocalorica standard, la VLCKD è in grado di ridurre rapidamente il volume e la componente lipidica del fegato, probabilmente per la rapida deplezione di glicogeno indotta dalla ridotta quantità di carboidrati [15]. Anche per questo la VLCKD viene sempre più spesso utilizzata prima della chirurgia bariatrica. L'insufficienza epatica è indicata come una controindicazione alla terapia chetogenica. Tuttavia, è stato descritto il trattamento con VLCKD di soggetti obesi affetti da malattia epatica allo stadio terminale per 28 settimane, in preparazione al trapianto di fegato [16]. A fronte di un calo ponderale di circa 40 kg, nessun effetto avverso ha reso necessaria l'interruzione del trattamento con VLCKD, dimostrando che sotto stretta sorveglianza medica questo approccio dietetico può essere sicuro ed efficace anche in condizioni critiche come la *end-stage liver disease*.

Nel paziente diabetico la VLCKD deve intendersi come un vero e proprio trattamento terapeutico. La drastica riduzione dell'apporto di carboidrati, col contenimento della glucotossicità, induce infatti immediati vantaggi sul controllo glicemico, sulla resistenza insulinica e sul funzionamento delle β -cellule pancreatiche [5, 6], a cui seguono poi i vantaggi dovuti al calo ponderale. Prima di trattare con VLCKD un paziente obeso e diabetico va tenuto presente il rischio concreto di ipoglicemia conseguente all'eventuale uso concomitante di insulina o sulfoniluree che andranno subitaneamente ridotte o sospese in base ai valori glicemici. Uno stretto monitoraggio clinico e bioumorale, da effettuare fin dalle prime fasi di trattamento, permetterà di correggere adeguatamente il trattamento farmacologico. Anche il paziente deve aver chiari i rischi a cui potrebbe esporlo una

cattiva gestione della terapia antidiabetica durante VLCKD. Negli studi clinici con VLCKD non sono generalmente segnalati dati negativi sulla funzione renale, ma esistono indicazioni di stabilità o miglioramento. Ciò è confermato da uno studio in base al quale, trattando topi diabetici nefropatici con dieta chetogenica, si induce riduzione della glicemia senza influenza sul pH ematico, minore espressione genica correlata allo stress ossidativo e alla tossicità e regressione dell'albuminuria, suggerendo un effetto della chetosi sulla reversibilità della nefropatia diabetica [17].

Esistono riscontri che suggeriscono forti effetti antinfiammatori mediati dal BHB in corso di dieta chetogenica. È stato osservato che il BHB attenua l'attivazione della caspasi-1 e riduce la produzione di interleuchina (IL)-1 β e di IL-18 nei monociti umani. Ciò suggerisce che, in condizioni di deficit energetico, i segnali metabolici indotti dal BHB possono smorzare la risposta immunitaria innata, permettendo di risparmiare ATP a vantaggio del funzionamento di organi che dipendono dai chetoni [18]. Questi dati forniscono informazioni sulle funzioni immunologiche dei segnali metabolici e suggeriscono che approcci dietetici o farmacologici per aumentare il BHB potrebbero ridurre la severità di molte malattie infiammatorie croniche, inclusa l'obesità.

Riguardo la sindrome delle apnee ostruttive notturne, di frequente riscontro nel paziente obeso, un protocollo standard a base di pasti liquidi, della durata di un anno con iniziali 7 settimane di VLCKD, ha indotto una netta riduzione, fino a totale remissione, degli eventi apnoici in un gruppo di pazienti severamente obesi [19]. È noto inoltre che la dieta chetogenica migliora la qualità del sonno nei bambini affetti da epilessia farmaco-resistente, inducendo un incremento delle fasi REM.

Sempre più spesso le VLCKD sono utilizzate per ottenere un rapido calo ponderale in soggetti affetti da obesità severa candidati alla chirurgia bariatrica o ad altra chirurgia scarsamente differibile, con lo scopo di ridurre il rischio chirurgico/anestesiologico e perioperatorio complessivo. La VLCKD ha una sua applicazione ideale nel paziente prebariatrico, sia per ridurre il grasso viscerale, anche intraepatico, che per testare la compliance del paziente rispetto all'aderenza ai regimi dietetici a cui dovrà comunque attenersi dopo l'intervento. Tuttavia, visto il limitato numero di studi [20], per l'impiego in sicurezza di una VLCKD nel periodo preoperatorio è necessario valutare alcuni fattori che potrebbero impattare negativamente sull'outcome chirurgico, come l'aumento dello stress ossidativo indotto dallo stato catabolico tipico dei regimi dietetici rigorosi, eventuali disordini elettrolitici e l'adattamento alla nutrizione proteica raggiunto con la chetosi. Per cui, dopo una VLCKD di 2–4 settimane effettuata prima dell'intervento chirurgico, il corretto reintegro dei carboidrati dovrebbe ridurre lo stress perioperatorio, il vomito, la nausea, il dolore, la perdita di massa magra postoperatoria, la diarrea ecc.

È opportuno, poi, ricordare che l'ambito di utilizzo della dieta chetogenica è molto più ampio. Essa viene utilizzata con efficacia in neurologia per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente ma anche per l'emigrania, il Morbo di Parkinson, il Morbo di Alzheimer, la sclerosi laterale amiotrofica, i traumi cranici, alcuni tumori e patologie su base infiammatoria. In tali casi può rivelarsi utile modificare il combustibile a disposizione delle cellule (chetoni invece che carboidrati), per intervenire su un metabolismo energetico aberrante poiché in eccesso di carboidrati.

Controindicazioni, sicurezza ed effetti indesiderati della VLCKD

La VLCKD è generalmente utilizzata come parte di un intervento integrato con target la correzione dello stile di vita e considerata sicura ed efficace se utilizzata in pazienti selezionati e sotto un'attenta sorveglianza clinica [3, 4, 13].

Le controindicazioni alla VLCKD sono riportate nella Tabella 3. Esse sono dettate da valutazioni di ordine prudenziale o da carenza di documentazione clinica e sperimentale che ne garantisca la sicurezza.

Peraltro, l'uso sempre più diffuso della VLCKD, a volte anche auto-prescritta, solleva l'importante questione della valutazione dei rischi che il suo impiego può comportare. È bene pertanto valutarne i criteri di sicurezza sia a breve che a lungo termine.

Gli effetti indesiderati più comuni di una VLCKD sono elencati in Tabella 4.

La cefalea è un effetto collaterale precoce riportato da 1/3 dei pazienti, che tende a scomparire spontaneamente entro le 72 ore una volta raggiunto lo stato di chetosi. Il tipico alito acetone è attribuibile all'acetone, volatile, eliminato per via respiratoria. La frequente stipsi può alternarsi ad alvo diarroico. I disturbi elettrolitici e i crampi muscolari possono derivare dall'eccessiva perdita renale di cationi come Na, K, Ca, Se e Mg indotta dai corpi chetonici che, essendo molecole fortemente anioniche, vi si legano per essere eliminati con le urine. Per tale motivo, la possibile perdita di

Tabella 3 Controindicazioni alla VLCKD

Gravidanza e allattamento
Disturbi psichici e comportamentali
Abuso di alcol e altre sostanze
Diabete mellito tipo 1
Insufficienza epatica severa (epatite cronica attiva, cirrosi epatica)
Insufficienza renale
IMA o ictus nei 3 mesi precedenti la terapia dietetica, insufficienza cardiaca, angina instabile, aritmie
Porfiria
Disordini elettrolitici

Tabella 4 Effetti indesiderati della VLCKD

Cefalea
Alitosi
Xerostomia
Stipsi o diarrea, nausea
Crampi muscolari
Ridotta tolleranza al freddo
Vertigini posturali
Aumentata incidenza di disordini biliari e colelitiasi

tali elettroliti va attentamente monitorizzata ed è indispensabile che il paziente sia edotto sull'importanza della prescritta integrazione di sali minerali da associare ad abbondante idratazione.

Sporadicamente, nell'adulto trattato a lungo termine sono stati riportati eventi avversi seri quali pancreatite acuta, acidosi metabolica, esacerbazione di crisi di ansia, ipopotassiemia severa e aritmie cardiache. Nei bambini, sempre quando trattati a lungo termine per epilessia, si può raramente osservare disidratazione, disordini elettrolitici ed ematologici, allungamento dell'intervallo QT, infezioni, epatite [21]. E' peraltro importante fare riferimento alla differente composizione di una dieta chetogenica per il trattamento dell'epilessia pediatrica rispetto alla VLCKD per la perdita di peso dell'adulto. Nel primo caso andrà evitato calo ponderale per non interferire con i processi di crescita dei bambini, e la dieta ad alto contenuto lipidico potrà avere di conseguenza ricadute cliniche quali steatosi epatica, calcolosi della colecisti e dislipidemia.

Conclusioni

Le VLCKD, ipoglicidiche e normoproteiche, inducono un rapido calo ponderale, risparmio della massa muscolare e il vantaggio di una buona aderenza grazie alla riduzione della sensazione di fame in condizioni di benessere soggettivo e oggettivo. Appare ampiamente provato il coincidente effetto favorevole sull'infiammazione, la resistenza insulinica e i fattori di rischio cardiometabolici nei pazienti in sovrappeso e obesi. Le VLCKD, anche con l'uso di pasti sostitutivi, su indicazione clinica e controllo dietologico specialistico, come approccio iniziale di un protocollo riabilitativo personalizzato, sono relativamente semplici da prescrivere ed eventualmente ripetibili ciclicamente. Studi sperimentali controllati consentono l'inserimento delle VLCKD nei più attuali e accreditati disciplinari dietetici, tra le opzioni terapeutiche selezionabili per la gestione multidisciplinare del peso, di concerto con l'educazione comportamentale e le modifiche dello stile di vita [4]. La loro efficacia e le suggestive implicazioni cliniche, dimostrate nel breve-medio periodo, meritano ulteriori approfondimenti su casistiche più ampie, omo-

genee e per più lunghi periodi di trattamento dell'eccesso ponderale.

Conflitto di interessi Gli autori Giovanni Spera e Stefania Mariani dichiarano di non aver conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH et al (2017) Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 377:13–27
2. Santini F, Busetto L, Cresci B et al (2016) SIO management algorithm for patients with overweight or obesity: consensus statement of the Italian Society for Obesity (SIO). *Eat Weight Disord* 21:305–307
3. Stegenga H, Haines A, Jones K et al Guideline Development Group (2014) Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 349: g6608
4. Raynor HA, Champagne CM (2016) Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet* 116:129–147
5. Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA et al (2012) Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition* 28:1016–1021
6. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A et al (2015) Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 31:1–13
7. Paoli A, Rubini A, Volek JS et al (2013) Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* 67:789–796
8. Merra G, Gratteri S, De Lorenzo A et al (2017) Effects of very-low-calorie diet on body composition, metabolic state, and genes expression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21:329–345
9. Puchalska P, Crawford PA (2017) Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab* 25:262–284
10. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E et al (2013) Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr* 67:759–764
11. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies—(NDA) (2015) Scientific opinion on the essential composition of total diet replacements for weight control. *EFSA J* 13:3957
12. Jakubowicz D, Froy O (2013) Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 24:1–5
13. Basciani S, Costantini D, Contini S et al (2015) Safety and efficacy of a multiphase dietetic protocol with meal replacements including a step with very low calories diet. *Endocrine* 48:863–870
14. Chang JJ, Bena J, Kannan S et al (2017) Limited carbohydrate re-feeding instruction for long-term weight maintenance following a ketogenic, very-low-calorie meal plan. *Endocr Pract* 23:649–656
15. Yki-Järvinen H (2015) Nutritional modulation of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nutrients* 7:9127–9138

16. Temmerman JC, Friedman AN (2013) Very low calorie ketogenic weight reduction diet in patients with cirrhosis: a case series. *Nutr Diabetes* 3: e95
17. Poplawski MM, Mastaitis JW, Isoda F et al (2011) Reversal of diabetic nephropathy by a ketogenic diet. *PLoS ONE* 6: e18604
18. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW (2015) The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21(3):263–269
19. Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R et al (2011) Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *BMJ* 342: d3017
20. Leonetti F, Campanile FC, Coccia F et al (2015) Very low carbohydrates ketogenic diet before bariatric surgery: prospective evaluation of a sequential diet. *Obes Surg* 25:64–71
21. Sumithran P, Proietto J (2008) Ketogenic diets for weight loss: a review of their principles, safety and efficacy. *Obes Res Clin Pract* 2:I–II
22. Robinson AM, Williamson DH (1980) Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev* 60(1):143–187