

La dieta chetogenica: un'opportunità terapeutica ignorata?

A. Paoli^{1,2}, M. Canato¹, L. Toniolo¹, A.M. Bargossi³, M. Neri³, M. Mediatì⁴, D. Alesso⁴, G. Sanna⁴, K.A. Grimaldi⁵, A.L. Fazzari⁶, A. Bianco^{7,8}

¹Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università di Padova; ²Scienze Motorie, Università di Padova; ³AIFeM Associazione Italiana Fitness e Medicina, Ravenna; ⁴Metis-Società Scientifica della FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale), Roma; ⁵Biomedical Engineering Laboratory, Institute of Communication and Computer Systems, National Technical University of Athens, Athens, Greece; ⁶Dipartimento Economia e Territorio Università di Roma Tor Vergata; ⁷Dipartimento di Scienze Motorie DISMOT, Università di Palermo; ⁸Scuola Regionale dello Sport CONI, Sicilia

Riassunto

L'obesità è uno dei principali fattori di rischio cardiovascolari ed ha raggiunto ormai dimensioni epidemiche. Nonostante le continue raccomandazioni delle organizzazioni sanitarie sulla necessità di controllare il peso corporeo, questo obiettivo spesso fallisce. Anche se vi è un generale consenso sul fatto che esercizio fisico ed alimentazione siano i due fattori chiave per il controllo del peso corporeo, è ancora oggetto di dibattito quale sia, a tal scopo, l'esercizio ideale e l'alimentazione ideale. Sul fronte dell'alimentazione la dieta maggiormente prescritta è quella mediterranea, che ha dimostrato avere effetti benefici sulla salute anche se alcuni autori ipotizzano che la sua reale efficacia sia legata più allo stile di vita globale che ai rapporti tra i nutrienti consigliati. Vi sono in realtà altre opzioni dietetiche che, nelle mani del medico, possono produrre ottimi risultati nel breve-medio termine non solo sul calo ponderale ma anche sul mantenimento dell'obiettivo raggiunto. Una di queste strategie nutrizionali è la dieta chetogenica o VLCKD (very low carbohydrate ketogenic diet) che negli ultimi anni è stata ampiamente studiata. La maggior parte degli studi dimostra come questa dieta abbia solide basi fisiologiche e biochimiche e che sia in grado di indurre un'efficace perdita di peso ed un miglioramento di molti parametri di rischio cardiovascolare. Questa rassegna illustra le basi fisiologiche della VLCKD e le sue principali applicazioni contestualmente ai suoi pregi e difetti nei confronti delle più comuni raccomandazioni dietetiche. *Clin Ter 2011; 162(5):e137-146*

Parole chiave: fattori di rischio cardiovascolari, dieta, dieta chetogenica, obesità, sovrappeso

Introduzione

L'obesità è diventata una delle emergenze sanitarie dei paesi occidentali (1, 2) e la frase di Lucrezio: "in passato la fame consegnava corpi esausti alla Morte, oggi l'eccesso di cibo" risulta quanto mai attuale.

Come ormai risaputo l'obesità ed in particolare l'obesità addominale, è diventata uno dei principali fattori di rischio cardiovascolari ed insieme a dislipidemia, ipertensione e diabete contribuisce a definire la cosiddetta sindrome metabolica (3). Nonostante la perdita di peso sia un obiet-

Abstract

The ketogenic diet: an underappreciated therapeutic option?

Obesity is reaching epidemic proportions in Western countries and is a strong risk factor for cardiovascular disease. Despite the constant recommendations of health care organizations regarding the importance of weight control, this goal often fails. Although there is a common agreement about the concept that exercise and diet are two key factors for the control of body weight, the ideal amount and type of exercise and also the ideal diet for weight control are still under debate. A widely accepted nutritional regime is the Mediterranean diet that has evident health benefits although less attention has been paid to see if the effects are due to other lifestyle factors which may contribute to the health benefits perhaps as much as specific food choices. There are several other options available to the physician that may produce good weight loss results in the short/medium term and also for maintenance of the goal achieved. One of these strategies is the ketogenic diet or VLCKD (very low carbohydrate ketogenic diet) that has been widely studied in recent years. Most studies show that this diet has a solid physiological and biochemical basis which is able to induce effective weight loss and improvement of several parameters of cardiovascular risk. This review discusses the physiological basis of VLCKD and the main applications together with its strengths and weaknesses compared to common dietary recommendations. *Clin Ter 2011; 162(5):e137-146*

Key words: cardiovascular risk factors, diet, ketogenic diet, ketone bodies, obesity, overweight

tivo desiderato da molti obesi e soggetti in sovrappeso, e i benefici per la salute di tale riduzione siano ormai acclarati (4, 5), non vi sono dati definitivi su quale sia il protocollo alimentare più efficace sia nel medio che nel lungo termine (6) o, comunque, quale sia l'approccio alimentare in assoluto più corretto (7).

La strategia alimentare più diffusa e comunemente accettata si basa su una dieta con quantità relativamente alte di carboidrati e basse di grassi ma, secondo alcuni autori, questi protocolli sono in realtà associati ad una modesta perdita di peso e ad una scarsa compliance a lungo termine

(8). Infatti l'aderenza a questo regime alimentare risulta problematica dal momento che i pazienti tendono a preferire una dieta ricca di grassi. Inoltre, nell'ambito di queste diete spesso i soggetti sono portati a scegliere carboidrati semplici e zuccheri raffinati al posto dei carboidrati complessi e cibi integrali che sono invece quelli consigliati (9-11). Cosicché l'indicazione di una dieta a basso contenuto di grassi può in realtà favorire invece l'assunzione di zuccheri e amidi raffinati, che possono condurre ad obesità e dislipidemia, soprattutto tra i soggetti insulino-resistenti (12, 13). Proprio a causa della relativa scarsa efficacia di questi tipi di diete si è assistito, in anni recenti, ad un aumentato interesse verso le cosiddette VLCKD cioè very low carbohydrate ketogenic diet (14). Queste diete, seppur discusse e talvolta avversate, indubbiamente hanno dimostrato di essere efficaci, almeno nel breve-medio termine, come arma per combattere il sovrappeso, l'iperlipidemia ed alcuni indici di rischio cardiovascolare (15-18).

Le diete chetogeniche

Le diete chetogeniche si basano su una drastica riduzione dei carboidrati introdotti, associata con un relativo aumento della quota di proteine e grassi (19, 20).

Le conoscenze sugli aspetti metabolici delle diete chetogeniche classiche derivano dagli studi pionieristici fatti sul digiuno dal gruppo di Cahill negli anni '60 (21-24). Il digiuno infatti induce uno stato metabolico particolare: la chetosi.

Quella del digiuno è anche una pratica, o meglio una tecnica, usata da millenni per raggiungere particolari stati di benessere spirituali durante rituali o pratiche religiose. Anche nell'antico Testamento come nel Corano e nel Mahabharata si fa cenno a questa pratica ascetica. Ovviamente il digiuno, protratto per periodi lunghi porta al depauperamento soprattutto delle riserve proteiche dell'organismo.

Le diete chetogeniche moderne invece cercano di indurre uno stato di chetosi fornendo però un apporto proteico adeguato in modo da mantenere la massa magra. Spesso, infatti, i lavori scientifici che hanno studiato queste diete le hanno definite diete ad alto contenuto proteico e basso contenuto glucidico. La nascita dell'importanza di questo approccio alimentare dal punto di vista clinico è da far risalire ai primi anni '20 quando incominciò ad essere usata con successo nel trattamento dell'epilessia (25-27), anche se tracce del suo effetto antipilettogeno si trovano già nel nuovo testamento nell'episodio dell'epilettico guarito (*Matteo 17:14-21*).

Dal punto di vista del controllo del peso invece, un nuovo impulso allo studio di questo tipo di dieta è stato dato nel 1972 dal Dr. Atkins (14) che pubblicò un libro dove propugnava una drastica riduzione dei carboidrati per ottenere un efficace calo ponderale. Dalla pubblicazione di quel libro gli studi sulle diete chetogeniche si sono moltiplicati ma, nonostante la dimostrata efficacia sulla riduzione del peso corporeo nonché sulla riduzione dei marker dell'infiammazione e del rischio cardiovascolare (18), quest'arma terapeutica viene spesso ignorata o rifiutata aprioristicamente da molti professionisti della nutrizione.

Eseguendo un'analisi, su ISI web of Science, sugli articoli pubblicati dal 1990 a maggio 2011, utilizzando la key word "ketogenic diet", comparivano 1319 articoli, una quantità assolutamente non trascurabile. Di questi solo il 2.4%, pari a 32 lavori, è stato pubblicato da gruppi italiani; mentre, se analizziamo la letteratura riferita alla dieta mediterranea, sempre nello stesso periodo, su 3449 articoli pubblicati, i gruppi italiani si piazzano buoni secondi con il 19.4% dei lavori totali, pari a 669 pubblicazioni.

La domanda che ci siamo posti è quale sia la causa di questo scotoma nella comunità scientifica soprattutto italiana. Abbiamo ritenuto importante quindi analizzare in dettaglio le basi scientifiche e le evidenze più recenti sugli effetti di questo tipo di alimentazione, non solo sulla composizione corporea, ma anche su vari indici della salute cardiovascolare.

Cos' è la chetosi?

Senza carboidrati il nostro corpo non può seguire le vie metaboliche che utilizza solitamente per assimilare i grassi. Dopo pochi giorni di digiuno o di dieta con riduzione drastica dei carboidrati (meno di 20 g al giorno) il glucosio di riserva del corpo diventa insufficiente per consentire sia la normale ossidazione dei grassi attraverso la fornitura di ossalacetato nel ciclo di Krebs che il rifornimento di glucosio al SNC (sistema nervoso centrale) (23, 24, 28). Per quanto riguarda il primo punto, e cioè la fornitura dell'ossalacetato al ciclo di Krebs (che giustifica la frase: "i grassi bruciano alla fiamma degli idrati di carbonio"), bisogna ricordare come l'ossalacetato sia relativamente instabile alla temperatura corporea e non possa quindi essere accumulato nella matrice mitocondriale. Vi è allora la necessità di rifornire il ciclo degli acidi tricarbossilici di ossalacetato attraverso il ciclo anaplerotico che dal glucosio porta appunto all'ossalacetato, attraverso la carbossilazione ATPdipendente dell'acido piruvico per mezzo della piruvato-carbossilasi (biotin-enzima ATP dipendente) (29). Per quanto riguarda il secondo punto, è risaputo che non potendo utilizzare i grassi a scopo energetico, il SNC utilizza normalmente il glucosio; quindi dopo i primi 3/4 giorni di assenza di carboidrati nell'alimentazione il SNC è "costretto" ad trovare delle fonti alternative per rifornirsi di energia, come dimostrato dagli studi ormai storici del gruppo di Cahill (21-24, 28). Questa fonte alternativa di energia sono i CC (corpi chetonici) prodotti a partire dall'eccesso di acetyl-CoA, CC che il SNC è in grado di utilizzare a scopo energetico. Questi corpi chetonici, prodotti nelle particolari condizioni metaboliche già elencate (digiuno prolungato, diabete, iperalimentazione lipidica e diete very low carb), sono più precisamente acido acetacetico (AcAc); acido β -idrossibutirrico (3HB) e acetone. La produzione dei corpi chetonici prende il nome di chetogenesi ed avviene in particolare nella matrice mitocondriale del fegato (30). Il processo di formazione dei corpi chetonici è riportato nella Figura 1.

Il principale corpo chetonico è l'acetacetato da cui si produce per spontanea decarbossilazione l'acetone.

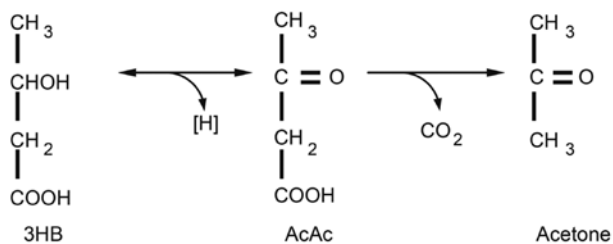


Fig. 1. I corpi chetonici: L'acetoacetato (AcAc) è il principale corpo chetonico. È prodotto ed utilizzato nel corso del metabolismo intermedio e gli altri corpi chetonici sono derivati da esso. L'acetone è prodotto dalla decarbossilazione spontanea dell'AcAc. Il 3-idrossibutirrato è il prodotto della riduzione dell'AcAc. Dal punto di vista strettamente biochimico non è un corpo chetonico: infatti, la porzione chetonica è ridotta a un gruppo idrossile; ma comunque viene catalogato tra i corpi chetonici. Il 3HB è relativamente stabile dal punto di vista biochimico e perciò viene trasportato ai tessuti dove viene riconvertito a AcAc.

L'acetone è la causa del caratteristico e sintomatico "alito fruttato" riportato dai testi di medicina interna: assume dunque una certa importanza dal punto di vista clinico. Il 3 idrossibutirrato non è invece, strettamente parlando, un corpo chetonico perché la parte chetonica è ridotta ad un gruppo idrossilico. In condizioni normali la produzione di acido acetoacetico libero è trascurabile e questo composto, trasportato in circolo, viene facilmente metabolizzato in vari tessuti ed in particolare nei muscoli scheletrici e nel cuore. In condizioni di sovrapproduzione l'ac. acetoacetico si accumula ed una parte di esso viene trasformato negli altri due corpi chetonici. La presenza in circolo dei CC e la loro eliminazione con le urine causano la chetonemia e la chetonuria. L'eliminazione dell'acetone, essendo un composto molto volatile, avviene prevalentemente con la respirazione polmonare. La via che porta alla formazione di HMG-CoA (idrossi metil glutaril coenzimaA) da acetyl-CoA è presente anche nel citosol delle cellule epatiche, dove viene invece utilizzato per la biosintesi del colesterolo. I CC derivano quindi da un processo che avviene nel fegato a carico dei grassi (31). In condizioni normali i CC sono in concentrazioni molto basse (<0,3 mmol) rispetto al glucosio (circa 4 mmol). Dal momento che il glucosio ed i corpi chetonici hanno una K_M (costante di Michaelis-Menten) simile per il trasporto del glucosio a livello cerebrale, i CC incominciano a venire utilizzati a livello del SNC quando arrivano ad un valore di circa 4 mM (32), che è quello del trasportatore delle monocarbossilasi (33). Ci preme sottolineare come la chetosi sia un meccanismo del tutto fisiologico che ha permesso ai nostri antenati di sopravvivere e rimanere efficienti anche in caso di privazione di cibo (20-24, 34). Il biochimico Hans Krebs fu il primo a parlare di chetosi fisiologica per distinguerla da quella patologica della chetoacidosi diabetica (31).

Nella chetoacidosi è anche possibile misurare la concentrazione ematica (oltreché urinaria) di Acetoacetato e 3-Idrossibutirrato. Si usa soprattutto nel controllo della chetoacidosi diabetica in associazione con il rapporto lattato/piruvato. La doppia misura del rapporto Lattato/

Piruvato e 3-Idrossibutirrato/Aceto-acetato è inoltre un indice dello stato redox dell'organismo correlato al rapporto NAD^+/NADH .

Il 3-Idrossibutirrato appare comunque essere un miglior indicatore di quanto non sia l'Acetoacetato; e il rapporto dei CC dà un'informazione di grande utilità nella valutazione metabolica. Il rapporto normale 3HB / Aceto-acetato è 3:1 ma nelle chetosi si hanno valori anche di 6,1 e sino a 12,1.

Nella chetosi fisiologica (che si raggiunge durante il digiuno e le diete VLCKD) la chetonemia raggiunge livelli massimi di 7/8 mM con un pH invariato, mentre nel diabete scompensato essa raggiunge e supera le 20 mM con abbassamento del pH (21, 35). I valori ematici dei CC non superano, nell'individuo sano, le 8 mM perché il SNC appunto utilizza con efficienza queste molecole a scopo energetico in sostituzione del glucosio (21, 22, 36).

Nella Tabella 1 vengono riportati i valori ematici di alcune sostanze in condizioni di dieta normale, dieta chetogenica e durante la chetoacidosi diabetica.

I corpi chetonici vengono utilizzati dai tessuti a scopo energetico (30, 32, 35, 36, 38) attraverso una via che prevede che il 3HB venga riconvertito ad AcAc dalla D-β-idrossibutirrato deidrogenasi. Successivamente l'acetoacetato si trasforma in AcetoacetylCoA grazie all'intervento della β-chetoacetylCoA transferasi (con la donazione del CoA dal SuccinilCoA), ed infine dall'AcetoacetylCoA si formano due molecole di AcetylCoA grazie alla tiolasi; queste due molecole verranno poi utilizzate nel ciclo di Krebs. È interessante notare che i CC sono in grado di produrre più energia rispetto al glucosio, infatti l'alto potenziale chimico di D-β-idrossibutirrato porta ad un aumento della ΔG_0 nell'idrolisi dell'ATP (32). È stato dimostrato che i CC potrebbero aumentare l'efficienza idraulica del cuore del 28% e questo effetto non può essere spiegato solamente con i cambiamenti nella via glicolitica, ma piuttosto dalle variazioni indotte nella produzione di ATP mitocondriale da parte di corpi chetonici (32, 39, 40). Altro punto da sottolineare, come evidenziato dalla tabella 1, è che la glicemia, pur abbassandosi resta a livelli fisiologici (41). Infatti, il glucosio che si forma dagli aminoacidi gluconeogenetici e dal glicerolo liberato dalla lisi dei trigliceridi è sufficiente per il mantenimento dell'euglicemia (42, 43).

Da un punto di vista evolutivo

Tabella 1. Valori ematici di alcune sostanze durante una dieta normale, una dieta chetogenica e durante la chetoacidosi diabetica (35, 37).

Valori ematici	Dieta normale	Dieta chetogenica	Chetoacidosi diabetica
Glucosio (mg/dL)	80-120	65-80	>300
Insulina (μU/L)	6-23	6,6-9,4	≅ 0
Concentrazione CC (mM/L)	0,1	7/8	>25
pH	7,4	7,4	<7,3

Si può dire che nessuna specie (e particolarmente la specie umana) sarebbe potuta sopravvivere milioni di anni se i suoi membri non avessero tollerato brevi periodi di fame o privazione nutrizionale (34). Come già sottolineato, il digiuno è di per sé stesso una condizione chetogenica (38). Durante il digiuno le concentrazioni ematiche di insulina diminuiscono, mentre il glucagone aumenta per mantenere normali i livelli di glicemia. Quando il corpo passa da una condizione di abbondanza di cibo ad una di digiuno (oppure ad una dieta VLCKD che simula il digiuno) si verifica un aumento degli acidi grassi liberi e, anche se leggermente in ritardo, un aumento della concentrazione di corpi chetonici nel sangue. È noto da molti anni che, dopo circa 3 giorni di VLCKD, quando la concentrazione di CC arriva ad essere maggiore di 4 mmol/l, la fame diminuisce considerevolmente (44). Questo è chiaramente uno dei vantaggi evolutivi della dieta chetogenica: essa permette di ridurre l'assunzione di calorie grazie all'effetto anoressigeno dei CC (45, 46). Un ulteriore vantaggio dei CC, anche dal punto di vista evolutivo, è l'azione euforizzante e stabilizzante l'umore (47, 48). Ovviamente sia l'effetto anoressigeno che quello sull'umore risultano essere estremamente utili per aumentare la compliance dietetica nei pazienti.

Dieta chetogenica e la perdita di grasso

Vi sono ipotesi contrastanti circa il meccanismo di funzionamento delle diete VLCKD: alcuni autori suggeriscono che non vi siano in realtà vantaggi metabolici nelle diete a basso contenuto di carboidrati, sostenendo che la perdita di peso risulti solo da un diminuito consumo calorico, probabilmente dovuto al maggior effetto saziante delle proteine (37, 49-55); altri ricercatori, invece, promuovono l'ipotesi suggestiva di un vantaggio metabolico che potrebbe spiegare l'effetto importante delle VLCKD sulla perdita di peso (56-58). Questa seconda ipotesi ha incontrato e tuttora incontra difficoltà nella sua diffusione in quanto contrasta con la più nota visione "classica" del funzionamento del metabolismo e della perdita di peso, basata sulla prima legge della termodinamica (la legge della conservazione dell'energia). Proprio seguendo questi concetti tradizionali la conferenza sulle diete popolari del dipartimento dell'agricoltura degli Stati Uniti ha concluso che le diete che riducono l'apporto di calorie conducono ad una perdita di peso indipendentemente dalla composizione in macronutrienti (59). Anche una rassegna di Bravata e coll (37) suggerisce che la perdita di peso indotta da una dieta a bassi carboidrati sia associata principalmente al ridotto apporto calorico e alla maggior durata della dieta senza essere invece correlata con il minor contenuto glucidico. Alle stesse conclusioni giungono anche altri autori (60-62). Nonostante queste posizioni la maggior parte degli studi dimostrano che i soggetti che seguono diete low-carb perdono più peso nei primi 3-6 mesi rispetto ai soggetti con diete cosiddette "equilibrate" (6, 8, 63-66). Molti di questi autori riconducono quindi la maggior efficacia delle VLCKD all'applicazione della seconda (invece che alla prima) legge della termodinamica, che predice la direzione delle reazioni in accordo con la tendenza all'aumento dell'entropia ed alla dissipazione dell'energia. Gli autori che sposano questa linea di pensiero ipotizzano che l'utilizzo, a scopo energetico,

delle proteine nelle VLCKD sia un processo "costoso" per l'organismo e che quindi possa portare ad uno "spreco di calorie" (19, 36, 56-58, 67-70). In una dieta molto povera di carboidrati il nostro corpo, infatti, ha bisogno nella prima fase di circa 60-65 grammi di glucosio al giorno che viene ricavato in minor parte (16%) dal glicerolo (42) e per la maggior parte dalla gluconeogenesi delle proteine alimentari o tissutali (43, 49, 71). Indicativamente 100 g di una proteina media possono produrre 57 gr di glucosio, così 110 grammi di proteine potrebbero essere necessarie per fornire 60-65 grammi di glucosio (58, 72). Il ruolo della spesa energetica per la gluconeogenesi nelle VLCKD è stata confermata da diversi autori (43, 49, 71, 73) ed il costo di questo processo (a partire dalle proteine endogene e da quelle alimentari) è stato calcolato essere circa a 400-600 Kcal/giorno (58). Un altro fattore da tenere in considerazione è l'azione dinamica specifica degli alimenti ora denominata effetto termico dei nutrienti (thermogenic response to food). Tale parametro calcola la spesa energetica che il nostro organismo deve sostenere per assorbire e metabolizzare i nutrienti. Ad esempio, se ipotizziamo una dieta di 2000 Kcal/giorno con un rapporto percentuale nutrizionale classico di CHO, grassi e proteine di 55:30:15, e calcoliamo l'effetto termico dei nutrienti (che corrisponde ad una spesa del 7%, 2,5% e 27% delle calorie apportate da, rispettivamente, CHO, grassi e proteine) le calorie realmente disponibili saranno 1825,5 (74). Supponendo di voler ridurre la percentuale di carboidrati al 20% del totale delle Kcal e progressivamente sostituire le calorie rimosse con percentuali uguali di grassi e proteine, si ottiene un'ulteriore riduzione di circa 80 Kcal. In questo caso l'effettivo apporto calorico sarà di 1757 Kcal (in pratica avremo "perso" 243 Kcal per la termogenesi). Se vogliamo ridurre ulteriormente all'8% i carboidrati si perderanno ulteriori 40 Kcal così da arrivare ad un totale giornaliero di 1717,8 Kcal/giorno.

Riassumendo, possiamo quindi affermare che l'effetto sul calo ponderale delle diete VLCKD sembra essere causato da diversi fattori:

- riduzione dell'appetito grazie all'azione delle proteine (37, 49-51, 51-55, 75) e dei corpi chetonici (45, 46), anche se il meccanismo di questi ultimi non è stato ancora ben chiarito (76);
- riduzione dei meccanismi di liposintesi ed aumento dei meccanismi lipolitici (21, 35, 39, 42, 43);
- diminuzione del quoziente respiratorio a riposo. Il quoziente respiratorio o QR rappresenta il rapporto tra CO₂ prodotta e O₂ consumato (CO₂/O₂); il QR degli zuccheri è pari ad 1, mentre per una miscela di acidi grassi è 0,7 (77, 78);
- aumento della spesa metabolica causata dalla gluconeogenesi e dall'azione termica delle proteine (19, 56-58, 72, 74).

Dieta chetogenica e parametri di rischio cardiovascolare

L'azione positiva delle VLCKD sembra esplicitarsi anche sui parametri di rischio cardiovascolare. Nonostante i dubbi di alcuni autori sulla loro sicurezza a lungo termine (6, 79), sulla loro maggiore efficacia rispetto a diete "equilibrate"

(60) o addirittura i giudizi nettamente negativi a causa dei possibili aumenti di trigliceridi e colesterolo ematici (59, 80, 81), la maggior parte dei lavori recenti sembra invece dimostrare ampiamente come la riduzione dei carboidrati, anche fino ad arrivare ad una condizione di chetosi fisiologica, possa condurre a significativi miglioramenti dei parametri ematobiochimici (8, 15-18, 63, 65, 82-90). L'azione delle VLCKD sembra essere particolarmente importante a livello della riduzione dei trigliceridi ematici (17, 18, 77), dell'abbassamento del colesterolo totale e dell'aumento dell'HDL-Colesterolo (17, 18, 77, 91-93).

Inoltre le VLCKD sembrano essere capaci di aumentare il volume delle micelle del LDL- Colesterolo (92) contribuendo a ridurre il rischio cardiovascolare dal momento che le piccole LDL hanno un maggiore potenziale aterogenico (94). L'effetto delle VLCKD sulla riduzione del colesterolo totale si esplica ovviamente attraverso la riduzione dell'insulinemia; infatti, l'insulina ha un'azione facilitatrice sulla HMGCoA reductasi che è deputata alla produzione del colesterolo; anche il colesterolo alimentare introdotto aiuterebbe l'azione ipocolesterolemizzante delle VLCKD, inibendo a sua volta la suddetta HMGCoA reductasi.) e quella invece inibitrice del colesterolo e dei grassi (95) sullo stesso enzima. In altri termini l'insulina aumenta la produzione del colesterolo mentre il colesterolo esogeno ha un effetto contrario (95). A causa di queste considerazioni biochimiche e di dati sperimentali ed epidemiologici sono sorti recentemente forti dubbi sull'importanza dei grassi alimentari, almeno come causa isolata, sull'innalzamento dei valori di colesterolo e trigliceridi (96-98). Dall'altra parte si è fortemente rivalutata il possibile ruolo, in questo senso, dei carboidrati raffinati (96-98). Come provocatoriamente scritto da Gary Taubes su Science nel 2001: "Mainstream nutritional science has demonized dietary fat, yet 50 years and hundreds of millions of dollars of research have failed to prove that eating a low-fat diet will help you live longer" (99).

Potenziali rischi delle diete chetogeniche

Se assimiliamo *de facto*, e non è del tutto corretto, le diete chetogeniche a delle diete ad alto contenuto proteico, allora i rischi che vengono sostenuti dai critici di questo tipo di approccio alimentare sono essenzialmente quelli di un supposto danno renale a causa dell'aumento dell'escrezione di azoto durante il metabolismo proteico, aumento di escrezione che causerebbe un innalzamento della pressione glomerulare e una iperfiltrazione (49). Ma in realtà i dati in letteratura non sono concordi: alcuni autori sostengono la possibilità di danno renale soprattutto su modelli sperimentali su topi e maiali (100, 101), mentre altri, basandosi ancora su modelli animali ma anche su meta-analisi e dati sull'uomo, sostengono che apporti proteici, anche elevati, non danneggino la funzione renale (102, 103). Infatti, in soggetti con funzionalità intatta dell'emuntorio renale, le modifiche dell'apporto proteico causano, a livello renale, adattamenti funzionali e morfologici senza effetti negativi (104). Non vengono in realtà esclusi possibili effetti renali ma qualora vi fossero, sarebbero limitati alla pressione sanguigna: infatti, gli aminoacidi coinvolti nei processi di gluconeogenesi e/o di urea-genesi hanno generalmente un

effetto di abbassamento della pressione mentre gli aminoacidi acidificanti possono essere causa di aumento (105-107). Soggetti con insufficienza renale anche sub-clinica o che hanno subito trapianti renali o con sindrome metabolica e/o altre condizioni collegate all'obesità, risultano essere più suscettibili all'effetto ipertensivo degli aminoacidi, particolarmente di quelli solforati (Tau, Met, Cis-Cis, Cys) (105-107). La ben conosciuta correlazione tra obesità e ridotto numero di nefroni sull'innalzamento pressorio pone generalmente come soggetti a rischio i diabetici di tipo 2 e i soggetti con sindrome metabolica (105), anche se in pazienti con patologie renali e diabete gli effetti non sono sempre congruenti con le ipotesi (49, 108, 109). Nondimeno alcuni autori hanno dimostrato un'influenza positiva, almeno nel breve periodo, della riduzione dell'apporto proteico, da 1,2 g/Kg a 0,9 g/Kg, sull'albuminuria di soggetti diabetici di tipo 2 (110); gli stessi autori successivamente hanno affermato invece che una restrizione dell'apporto proteico non appare né necessaria né utile nel lungo periodo (111). Riteniamo inoltre importante segnalare che studi recenti hanno dimostrato come le VLCKD possano far regredire la nefropatia diabetica nei topi (112). Resta comunque da sottolineare come le diete chetogeniche siano in realtà solo relativamente iperproteiche (72, 108) e che quindi il rischio a livello renale sia praticamente inconsistente (103). Per quanto riguarda il, ventilato, possibile rischio di acidosi, poiché durante le VLCKD la concentrazione di corpi chetonici non sale mai oltre le 8 mM/L (21, 35), questo rischio è nullo nei soggetti con funzionalità insulinica intatta.

Conclusioni

La dieta mediterranea, assurta a paradigma della nutrizione ideale, pur nella conferma sostanziale della validità dei suoi punti forti, è stata da più parti sottoposta a critiche. Tali critiche vertono soprattutto sulla sua utilità ai fini della riduzione e controllo del peso corporeo in condizioni di vita sicuramente diverse da quelle di decenni o secoli fa. Recentemente Bellisle et al. (113) hanno evidenziato come la dieta Mediterranea funzionasse anche perché inserita in uno specifico contesto culturale che ne esaltava i benefici salutistici attraverso l'aspetto conviviale, l'esperienza della sazietà, gli aspetti socio familiari.

Inoltre ci si rammarica come sia troppo tardi per ottenere valide ed oggettive misure su queste altre variabili dagli studi "storici" sulla dieta mediterranea. Una certa perplessità sulla sua reale efficacia è sollevata anche dal fatto che l'obesità infantile sia un problema particolarmente sentito proprio nell'area mediterranea (113). Altri autori sollevano critiche sulla grande quantità di cereali presenti nella nostra alimentazione e, di conseguenza, sul modello classico della dieta mediterranea. Queste critiche si basano sul fatto che i cereali hanno fatto la loro comparsa solo in tempi relativamente recenti nella nostra alimentazione (6 mila anni rispetto alla comparsa della specie homo risalente a circa 2 milioni di anni fa) (114-117). Basandosi su considerazioni evoluzionistiche questi autori affermano che l'eccesso di carboidrati e soprattutto di cereali (raffinati) possa essere un'importante concausa nell'aumento dei fattori di rischio cardiovascolari (118). Anche i più convinti sostenitori dell'efficacia della

dieta mediterranea non possono fare a meno di ammettere, a fronte dei più recenti studi, come essa sia sì da basarsi su frutta e vegetali con un adeguato (moderato) consumo di carne, ma debba anche contemplare una riduzione del consumo di cereali (119). A fronte quindi di una generale incertezza sulla strada da seguire, vi è stato negli ultimi anni un nuovo crescente interesse sulle diete a basso contenuto di carboidrati ed anche sulle diete VLCKD (very low carbohydrate ketogenic diet) ovvero sia le diete chetogeniche. Queste ultime sembrano produrre effetti significativi a breve termine sia sul peso corporeo che sul profilo lipidico e di rischio cardiovascolare (6, 8, 16, 45, 64, 84, 85, 87, 116, 120). Anche se da un lato la letteratura sembra non essere concorde sulla loro efficacia assoluta (121), sollevando anzi dubbi sulla loro sicurezza (59, 80), dall'altro gli stessi autori confermano comunque i suoi maggiori benefici sul controllo glicemico e dell'HbA1c rispetto ad una dieta ipocalorica con normale contenuto di carboidrati (121). Pur se i meccanismi metabolici del funzionamento di queste diete sono ancora in parte da chiarire, anche i detrattori non possono fare a meno di osservare che funzionano, fosse anche solo per la riduzione della densità calorica (37, 63). Non esistono quindi ancora dati a sufficienza per attestare la superiorità di un regime dietetico rispetto ad un altro soprattutto per quanto riguarda gli effetti a lungo termine (7). Sembra però innegabile come, almeno nel breve e medio termine, le VLCKD siano in grado di modificare in senso positivo i marker di rischio cardiovascolare e dell'infiammazione e di indurre un efficace perdita di peso corporeo (16, 17, 63, 64).

Bibliografia

- Finkelstein EA, Ruhm CJ, Kosa KM. Economic causes and consequences of obesity. *Annu Rev Public Health*. 2005; 26:239-57
- Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the united states in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352:1138-45
- Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, et al. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol* 2004; 159:1150-9
- Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: Main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003; 289:2083-93
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
- Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:285-93
- Chahoud G, Aude YW, Mehta JL. Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease: Do we have the ideal diet yet? *Am J Cardiol* 2004; 94:1260-7
- Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, et al. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1617-23
- Yeomans MR. Psychological approaches to understanding satiation and satiety. *Agro Food High Tech* 2010; 21:16-9
- Power ML, Schulkin J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: Cephalic phase responses. *Appetite* 2008; 50:194-206
- Drewnowski A, Krahn DD, Demitrack MA, et al. Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: Evidence for opioid involvement. *Physiol Behav* 1992; 51:371-9
- Feinman RD, Volek JS. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42:256-63
- Lankinen M, Schwab U, Gopalacharyulu PV, et al. Dietary carbohydrate modification alters serum metabolic profiles in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20:249-57
- Atkins RC. *Dr. Atkins' diet revolution; the high calorie way to stay thin forever*. New York: D McKay Co 1972
- Al-Khalifa A, Mathew TC, Al-Zaid NS, et al. Therapeutic role of low-carbohydrate ketogenic diet in diabetes. *Nutrition* 2009; 25:1177-85
- Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, et al. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects *Mol Cell Biochem* 2007; 302:249-56
- Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. Low-carbohydrate diets: Nutritional and physiological aspects. *Obes Rev* 2006; 7:49-58
- Sharman MJ, Kraemer WJ, Love DM, et al. A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. *J Nutr* 2002; 132:1879-85
- Feinman RD, Fine EJ. Thermodynamics and metabolic advantage of weight loss diets. *Metab Syndr Relat Disord* 2003; 1:209-19
- Krilanovich NJ. Benefits of ketogenic diets. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:238,9; author reply 239-40
- Cahill GF, Jr Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:1-22
- Owen OE. Ketone bodies as a fuel for the brain during starvation. *Biochemistry and Molecular Biology Education* 2005; 33:246-51
- Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, et al. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967; 46:1589-95
- Owen OE, Felig P, Morgan AP, et al. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest*. 1969; 48:574-83
- Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, et al. The ketogenic diet: From molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res* 2006; 68:145-80
- Hartman AL, Gasior M, Vining EP, et al. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 36:281-92
- Hartman AL, Vining EP. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48:31-42
- Felig P, Owen OE, Wahren J, et al. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 1969; 48:584-94
- Jitrapakdee S, Vidal-Puig A, Wallace JC. Anaplerotic roles of pyruvate carboxylase in mammalian tissues. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63:843-54
- Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: On the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70:243-51
- Krebs HA. The regulation of the release of ketone bodies by the liver. *Adv Enzyme Regul* 1966; 4:339-54
- Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: The effects of ketone bodies in pathological conditions:

- Ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70:309-19
33. Leino RL, Gerhart DZ, Duelli R, et al. Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain. *Neurochem Int* 2001; 38:519-27
 34. Amen-Ra N. Humans are evolutionarily adapted to caloric restriction resulting from ecologically dictated dietary deprivation imposed during the plio-pleistocene period. *Med Hypotheses* 2006; 66:978-84
 35. Robinson AM, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev* 1980; 60:143-87
 36. Manninen AH. Metabolic effects of the very-low-carbohydrate diets: Misunderstood "villains" of human metabolism. *J Int Soc Sports Nutr* 2004; 1:7-11
 37. Bravata DM, Sanders L, Huang J, et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: A systematic review. *JAMA* 2003; 289:1837-50
 38. McCue MD. Starvation physiology: Reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2010; 156:1-18
 39. Sato K, Kashiwaya Y, Keon CA, et al. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB J* 1995; 9:651-8
 40. Kashiwaya Y, Sato K, Tsuchiya N, et al. Control of glucose utilization in working perfused rat heart. *J Biol Chem* 1994; 269:25502-14
 41. Seyfried BT, Kiebish M, Marsh J, et al. Targeting energy metabolism in brain cancer through calorie restriction and the ketogenic diet. *J Cancer Res Ther* 2009; 5 Suppl 1:S7-15
 42. Vazquez JA, Kazi U. Lipolysis and gluconeogenesis from glycerol during weight reduction with very-low-calorie diets. *Metabolism* 1994; 43:1293-9
 43. Veldhorst MA, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:519-26
 44. Phinney SD. Ketogenic diets and physical performance. *Nutr Metab (Lond)* 2004; 1:2
 45. Johnstone AM, Horgan GW, Murison SD, et al. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:44-55
 46. McClernon FJ, Yancy WS, Jr, Eberstein JA, et al. The effects of a low-carbohydrate ketogenic diet and a low-fat diet on mood, hunger, and other self-reported symptoms. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:182-7
 47. Brown AJ. Low-carb diets, fasting and euphoria: Is there a link between ketosis and gamma-hydroxybutyrate (GHB)? *Med Hypotheses* 2007; 68:268-71
 48. Murphy P, Likhodii S, Nylen K, et al. The antidepressant properties of the ketogenic diet. *Biol Psychiatry* 2004; 56:981-3
 49. Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tome D, et al. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu Rev Nutr* 2009; 29:21-41
 50. Paddon-Jones D, Westman E, Mattes RD, et al. Protein, weight management, and satiety. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1558S-61S
 51. Soenen S, Westerterp-Plantenga MS. Proteins and satiety: Implications for weight management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11:747-51
 52. Veldhorst M, Smeets A, Soenen S, et al. Protein-induced satiety: Effects and mechanisms of different proteins. *Physiol Behav* 2008; 94:300-7
 53. Vogels N, Westerterp-Plantenga MS. Successful long-term weight maintenance: A 2-year follow-up. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:1258-66
 54. Astrup A. The satiating power of protein--a key to obesity prevention? *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1-2
 55. Soenen S, Plasqui G, Smeets AJ, et al. Protein intake induced an increase in exercise stimulated fat oxidation during stable body weight. *Physiol Behav* 2010; 101:770-4
 56. Feinman RD, Fine EJ. Nonequilibrium thermodynamics and energy efficiency in weight loss diets. *Theor Biol Med Model* 2007; 4:27
 57. Feinman RD, Fine EJ. Whatever happened to the second law of thermodynamics? *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1445,6; author reply 1446
 58. Feinman RD, Fine EJ. „A calorie is a calorie“ violates the second law of thermodynamics. *Nutr J* 2004; 3:9
 59. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: A scientific review. *Obes Res* 2001; 9 Suppl 1:1S-40S
 60. Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2717-23
 61. Luscombe ND, Clifton PM, Noakes M, et al. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on weight loss and energy expenditure after weight stabilization in hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:582-90
 62. Buchholz AC, Schoeller DA. Is a calorie a calorie? *Am J Clin Nutr* 2004; 79:899S-906S
 63. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR. A low-carbohydrate diet is more effective in reducing body weight than healthy eating in both diabetic and non-diabetic subjects. *Diabet Med* 2007; 24:1430-5
 64. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: The A TO Z weight loss study: A randomized trial. *JAMA* 2007; 297:969-77
 65. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359:229-41
 66. Anderson GH, Moore SE. Dietary proteins in the regulation of food intake and body weight in humans. *J Nutr* 2004; 134:974S-9S
 67. Manninen AH. Metabolic advantage of low-carbohydrate diets. *J Am Coll Nutr* 2006; 25:436; author reply 436-7
 68. Manninen AH. Metabolic advantage of low-carbohydrate diets: A calorie is still not a calorie. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1442-3
 69. Manninen AH. Is a calorie really a calorie? metabolic advantage of low-carbohydrate diets. *J Int Soc Sports Nutr* 2004; 1:21-6
 70. Halton TL, Hu FB. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: A critical review. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:373-85
 71. Westerterp-Plantenga MS. Protein intake and energy balance. *Regul Pept* 2008; 149:67-9
 72. Fine EJ, Feinman RD. Thermodynamics of weight loss diets. *Nutr Metab (Lond)* 2004; 1:15
 73. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP. Protein intake and body-weight regulation. *Appetite* 2005; 45:187-90
 74. Jequier E. Pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 Suppl 2:S12-7
 75. Soenen S, Westerterp-Plantenga MS. Changes in body fat

- percentage during body weight stable conditions of increased daily protein intake vs. control. *Physiol Behav* 2010; 101:635-8
76. Cabeza De Vaca S, Holiman S, Carr KD. A search for the metabolic signal that sensitizes lateral hypothalamic self-stimulation in food-restricted rats. *Physiol Behav* 1998; 64:251-60
 77. Paoli A, Cenci L, Fancelli M, et al. Ketogenic diet and phytoextracts comparison of the efficacy of mediterranean, zone and tisanoreica diet on some health risk factors. *Agro Food Ind Hi-Tech* 2010; 21:24
 78. Langfort J, Pilis W, Zarzeczny R, et al. Effect of low-carbohydrate-ketogenic diet on metabolic and hormonal responses to graded exercise in men. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47:361-71
 79. Crowe TC. Safety of low-carbohydrate diets. *Obes Rev* 2005; 6:235-45
 80. Blackburn GL, Phillips JC, Morreale S. Physician's guide to popular low-carbohydrate weight-loss diets. *Cleve Clin J Med* 2001; 68:761, 765, 768-9, 773-4
 81. Trichopoulos A, Psaltopoulou T, Orfanos P, et al. Low-carbohydrate-high-protein diet and long-term survival in a general population cohort. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:575-81
 82. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)* 2008; 5:9
 83. Erlanson-Albertsson C, Mei J. The effect of low carbohydrate on energy metabolism. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 Suppl 2:S26-30
 84. Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, et al. Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem* 2006; 286:1-9
 85. Dashti HM, Mathew TC, Hussein T, et al. Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Exp Clin Cardiol* 2004; 9:200-5
 86. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 2008; 43:65-77
 87. Noakes M, Foster PR, Keogh JB, et al. Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3:7
 88. Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of metabolic syndrome. metabolic syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2:31
 89. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, et al. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008; 47:307-18
 90. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44:297-309
 91. Lofgren I, Zern T, Herron K, et al. Weight loss associated with reduced intake of carbohydrate reduces the atherogenicity of LDL in premenopausal women. *Metabolism* 2005; 54:1133-41
 92. Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr* 2005; 135:1339-42
 93. Volek JS, Sharman MJ, Gomez AL, et al. An isoenergetic very low carbohydrate diet improves serum HDL cholesterol and triacylglycerol concentrations, the total cholesterol to HDL cholesterol ratio and postprandial lipemic responses compared with a low fat diet in normal weight, normolipidemic women. *J Nutr* 2003; 133:2756-61
 94. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82:495-506
 95. Siliprandi N, Tettamanti G. *Biochimica medica: Strutturale, metabolica e funzionale*. Padova: Piccin; 2005
 96. Arefhosseini SR, Edwards CA, Malkova D, et al. Effect of advice to increase carbohydrate and reduce fat intake on dietary profile and plasma lipid concentrations in healthy postmenopausal women. *Ann Nutr Metab* 2009; 54:138-44
 97. Mozaffarian D, Rimm EB, Herrington DM. Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1175-84
 98. Vislocky LM, Pikosky MA, Rubin KH, et al. Habitual consumption of eggs does not alter the beneficial effects of endurance training on plasma lipids and lipoprotein metabolism in untrained men and women. *J Nutr Biochem* 2009; 20:26-34
 99. Taubes G. Nutrition. the soft science of dietary fat. *Science* 2001; 291:2536-45
 100. Jia Y, Hwang SY, House JD, et al. Long-term high intake of whole proteins results in renal damage in pigs. *J Nutr* 2010; 140:1646-52
 101. Wakefield AP, House JD, Ogborn MR, et al. A diet with 35 % of energy from protein leads to kidney damage in female sprague-dawley rats. *Br J Nutr* 2011:1-8
 102. Skov AR, Haulrik N, Toubro S, et al. Effect of protein intake on bone mineralization during weight loss: A 6-month trial. *Obes Res* 2002; 10:432-8
 103. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:25
 104. Welle S, Nair KS. Relationship of resting metabolic rate to body composition and protein turnover. *Am J Physiol* 1990;258:E990-8
 105. Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: Pathways of nutritional programming. *J Nutr* 2007; 137:1066-72
 106. Frassetto LA, Morris RC, Jr, Sebastian A. A practical approach to the balance between acid production and renal acid excretion in humans. *J Nephrol* 2006;19 Suppl 9:S33-40
 107. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: A new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2594-7
 108. Westerterp-Plantenga MS. How are normal, high- or low-protein diets defined? *Br J Nutr* 2007; 97:217-8
 109. Eisenstein J, Roberts SB, Dallal G, et al. High-protein weight-loss diets: Are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr Rev* 2002; 60:189-200
 110. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, et al. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1445-53
 111. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, et al. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:1200-7
 112. Poplawski MM, Mastaitis JW, Isoda F, et al. Reversal of diabetic nephropathy by a ketogenic diet. *PLoS One* 2011; 6:e18604
 113. Bellisle F. Infrequently asked questions about the mediterranean diet. *Public Health Nutr* 2009; 12:1644-7

114. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, et al. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: Meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 1:S42-52
115. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: More than just syndrome X *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136:95-112
116. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, et al. Origins and evolution of the western diet: Health implications for the 21st century *Am J Clin Nutr* 2005; 81:341-54
117. Eaton SB, Cordain L, Sparling PB. Evolution, body composition, insulin receptor competition, and insulin resistance *Prev Med* 2009; 49:283-5
118. Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, et al. No difference in body weight decrease between a low-glycemic-index and a high-glycemic-index diet but reduced LDL cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet *Am J Clin Nutr* 2004; 80:337-47
119. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study *BMJ* 2009; 338:b2337
120. Luscombe ND, Clifton PM, Noakes M, et al. Effects of energy-restricted diets containing increased protein on weight loss, resting energy expenditure, and the thermic effect of feeding in type 2 diabetes *Diabetes Care* 2002; 25:652-7
121. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials *J Hum Nutr Diet* 2004; 17:317-35