



Definizione di dieta chetogena: creatività o confusione?

Francesco Frigerio¹ · Eleonora Poggiogalle¹ · Lorenzo M. Donini¹

Accettato: 7 giugno 2022 / Pubblicato online: 8 novembre 2022
© The Author(s) 2022

Sommario

Descritte per la prima volta negli anni '20 del Novecento, le diete chetogeniche sono passate da dietoterapia “di nicchia” per epilessie farmaco-resistenti o secondarie a rare malattie metaboliche (es. deficit di GLUT-1), a trattamento diffuso di patologie associate a malnutrizione per eccesso (diabete mellito di tipo 2, obesità). Attualmente non esiste una definizione univoca, ma si possono individuare tre classificazioni che combinano elementi differenti (composizione in macronutrienti, bilancio energetico, rapporto chetogenico) e risultano, pertanto, tra loro complementari. L'eterogeneità nella nomenclatura ha contribuito a generare false convinzioni sulla dieta chetogena, talvolta accostata a protocolli “low-carb” o “iperproteici”. Fare chiarezza non rappresenta quindi un mero esercizio accademico, ma un imperativo sia della ricerca sia della pratica clinica.

Parole chiave Dieta chetogena · VLCKD · Chetosi · Ketogenic ratio

Introduzione

Che cosa sia una dieta chetogena o chetogenica sembra intuitivo: potremmo definirla semplicemente un regime alimentare capace di indurre chetosi nutrizionale (chetonemia non superiore ai 7–8 mM), con lo scopo di rendere i corpi chetonici il principale substrato ossidativo del metabolismo energetico in luogo del glucosio per il cervello, ma anche per miocardio e muscolo scheletrico. In funzione delle riserve epatiche di glicogeno e dei carboidrati alimentari, anche in assenza di un bilancio energetico negativo, una prima fase di adattamento vede in primo piano glicogenolisi e gluconeogenesi (la prima prevalentemente epatica, la seconda anche muscolare) a coprire il fabbisogno dei tessuti glucosio-dipendenti. Successivamente, l'adattamento all'utilizzo di β -OH butirato e aceto-acetato anche da parte dell'encefalo permette di continuare a mantenere un minimo apporto di carboidrati con la dieta. Glicemia e insulinemia si stabilizzano ai limiti inferiori di normalità, mentre il pH

ematico non subisce variazioni significative. Se la differenza tra chetosi nutrizionale (fisiologica) e chetoacidosi (patologica) appare netta, più sfumato è il minimo comun denominatore a tutte le diete definite (talvolta impropriamente) “chetogeniche”. Tre sono i principali approcci in letteratura che, partendo da presupposti diversi, tentano di proporre una classificazione utile anche nella pratica clinica.

Protocolli di studi intervento

Per quanto il panorama di diete chetogeniche sia molto variegato, non esiste una univoca definizione di “dieta chetogena”. Partiamo da alcune definizioni utilizzate in studi di intervento e riportate di seguito (Tabella 1): si basano sulla (massima) quota di carboidrati accettabile per indurre chetosi nutrizionale (in termini assoluti o percentuali su un *Energy Intake* o EI di riferimento). Ciò, come vedremo successivamente, rappresenta una semplificazione ma è indubbia la praticità di questo tipo di classificazione.

Classificazione su restrizione calorica e quota lipidica

Proprio perché la restrizione glucidica non permette di caratterizzare *tout court* una dieta chetogenica, è stata suggerita più recentemente una classificazione che, fissata la massima

Proposto da L.M. Donini.

✉ F. Frigerio
francesco.frigerio@uniroma1.it

¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia, Unità di Ricerca di Scienza dell'Alimentazione e Nutrizione Umana, Sapienza Università, Roma, Italia

Tabella 1 Classificazione adottata da trial clinici. *per un EI di 1800 kcal die; EI**, 2000 kcal die; EI***, ad libitum

Studio	Carboidrati
Young et al. [1]	30 g die*
Westman et al. [2]	<20 g die
Accurso et al. [3]	<30 g die
Feinman et al. [4]	20–50 g die o <10% EI**
Gregory et al. [5]	<50 g die (<10% EI***)

Tabella 2 Classificazione su restrizione calorica e introito lipidico. *ICKD*, isocaloric ketogenic diet; *LCKD*, low-calorie ketogenic diet; *VLCKD*, very-low calorie ketogenic diet. Adattata da [6]

Dieta	Carboidrati	Restrizione calorica	Energy intake	Lipidi
ICKD	<30–50 g die	assente	~ TDEE	70–80% EI
LCKD	<30–50 g die	moderata	>700–800 kcal <TDEE	>30–40 g die
VLCKD	<30–50 g die	marcata	<700–800 kcal die	<30–40 g die

quota di carboidrati (CHO), ad es. 30–50 g die, raggruppassero in macro-categorie i numerosi protocolli dietetici utilizzati in letteratura (Tabella 2). In effetti, una definizione più precisa si rende necessaria al fine di valutare correttamente l'efficacia di diversi protocolli chetogenici. Due le variabili aggiuntive rispetto alla suddivisione precedente: la presenza o meno di restrizione calorica e il contributo energetico dei lipidi.

Come si può notare, ad eccezione della *very-low calorie ketogenic diet* (VLCKD), per *isocaloric ketogenic diet* (ICKD) e *low-calorie ketogenic diet* (LCKD) non è possibile definire una soglia di kcal assegnate a priori; al contrario, bisogna prima calcolare il dispendio energetico giornaliero (*Total Daily Energy Expenditure*, TDEE) del singolo paziente e solo dopo determinare se il protocollo è ICKD (eu-calorico) o LCKD (ipocalorico). Questo aspetto da un lato costituisce la base per una dietoterapia “cucita” sul fabbisogno energetico del paziente, dall'altro permette di distinguere a livello sperimentale l'effetto metabolico della restrizione calorica da quello attribuibile alla chetosi nutrizionale. È anche vero che gli stessi acronimi sono stati e vengono utilizzati con significati diversi: ad esempio LCKD e VLCKD diventano *low-carb* e *very-low carb ketogenic diet* (invece di *low-calorie* e *very-low calorie ketogenic diet*). Un'altra definizione molto utilizzata, quella di *very-low calorie diet* (VLCD, <800 kcal die) abbraccia uno spettro di dietoterapie che va dalle *very-low fat* alle *very-low carb* (VLCKD e VLCHF), generando ulteriore confusione al quadro riportato sopra [7] (Box 1).

Rapporto chetogenico, lipidi e CHO

Esiste, quindi, la possibilità di classificare una dieta chetogenica sulla base del rapporto chetogenico (KR) desiderato

e sulla qualità/quantità dei lipidi e dei carboidrati assegnati (Tabella 3). I due protocolli storici, nati per il trattamento delle epilessie farmaco-resistenti e refrattarie pediatriche sono:

- la *classic ketogenic diet* (CKD) messa a punto alla Mayo Clinic di Rochester dal neurologo Peterman negli anni '20 del Novecento (perfezionata poi dalla Johns Hopkins University di Baltimora, in particolare nella durata del digiuno durante la fase di induzione);
- la *Medium-Chain Triglycerides Ketogenic Diet* (MCT-KD) del 1971 ideato dal neurologo pediatra P.R. Huttenlocher; questo protocollo è stato a sua volta modificato a distanza di alcuni anni, con riduzione della quota di acidi grassi a catena media a favore di quelli a catena lunga, per ridurne gli effetti collaterali gastro-intestinali).

Dalla CKD sono originate poi varianti come la *Modified Ketogenic Diet* (MKD) più “permissive” in termini di apporto glucidico (e quindi con un KR più basso). Negli ultimi 20 anni ulteriori protocolli si sono affermati anche nella terapia di malattie metaboliche acquisite (es. diabete mellito 2, obesità): nel 2002 la neurologa E. Thiele con la dietista H. Pfeifer del Massachusetts General Hospital di Boston hanno ideato la *low-glycemic index therapy* (LGIT), che permette un introito di CHO ~ 40–60 grammi die purché a basso indice glicemico. L'anno successivo il neurologo E. Kossoff della Johns Hopkins University ha introdotto una variante della dieta Atkins (*Modified Atkins Diet*, MAD) nella terapia delle epilessie infantili. Tale protocollo si caratterizza per un *intake* iniziale di CHO di 10–15 grammi die fino a un massimo di 20–30 grammi die nei mesi successivi; inoltre promuove, l'assunzione di cibi naturalmente ricchi di lipidi e con contenuto moderato di proteine (*energy intake* “ad libitum”). Infine, in anni ancora più recenti in UK si è affermata la MKD-UK (*modified ketogenic diet UK*), con apporto di

Prima di passare all'ultima classificazione delle diete chetogeniche è utile comprendere il concetto di rapporto chetogenico. Questo è utile nel definire il livello di chetosi atteso, almeno nella prima fase del protocollo dietetico: maggiore il rapporto chetogenico della dieta, maggiore la chetonemia/chetonuria attesa. Ciò è importante per il ruolo metabolico (non ancora del tutto chiarito) dei corpi chetonici plasmatici nella ictogenesi/epilettogenesi, sazietà, stress ossidativo, ecc. Il rapporto chetogenico (*ketogenic ratio*, KR) vede la sua definizione più semplice come [8]:

(A) $KR = \frac{K}{AK}$ che viene espresso numericamente con:

(B) $KR = \frac{0.9*f+0.46*p}{c+0.1*f+0.58*p}$ spesso semplificata in:

(C) $KR = \frac{f}{c+p}$

K, fattori chetogenici; *AK*, fattori antichetogenici; *f*, *c*, *p*, grammi di grassi, carboidrati e proteine, rispettivamente.

Le formule (B) e (C) rappresentano approssimazioni valide solo in condizione di dieta eucalorica; la formula (C), inoltre, non corregge accuratamente per la composizione in amminoacidi chetogenici delle proteine assunte dal paziente ed è quindi sovrapponibile a (B) solo per KR elevati (3:1, 4:1), pena la sottostima del livello di chetosi atteso. Tuttavia, la (C) resta comunque una delle formule più utilizzate non solo nella pratica clinica, ma anche nella letteratura di settore. In caso di dieta ipocalorica, una corretta definizione di rapporto chetogenico deve tener conto anche dell'utilizzo dei trigliceridi di riserva a scopo energetico. Si giunge così al rapporto chetogenico totale (*total ketogenic ratio*, TKR):

(A) $TKR = \frac{0.1*(e-4*p*c)+0.46*p}{c+0.011*(e-4*p*c)+0.58*p}$

con *e* = dispendio energetico giornaliero stimato.

In ogni caso il “rapporto chetogenico” resta una (comoda) approssimazione. Come per le proteine, non solo la quantità ma la qualità (n. unità saccaridiche, digeribilità) dei carboidrati della dieta può influenzare la chetonemia raggiunta. Per queste e altre considerazioni (livello e tipo di attività fisica, mutazioni di geni chiave del metabolismo lipidico come la “variante artica” CPT1A dell'enzima carnitina palmitoil-transferasi), la quota di carboidrati die al di sotto della quale si osserva chetosi nutrizionale resta un parametro individuale, benché empiricamente una quota di carboidrati <50 g die sia spesso adottata.

Box 1 Rapporto chetogenico – di cosa si tratta?

Tabella 3 Classificazione su KR, introito lipidico e glucidico. *, KR medio; **, valori medi espressi come %EI; ***, %EI da trigliceridi a catena media/%EI da trigliceridi a catena lunga; °°, ad libitum (valore medio); CKD, classic ketogenic diet; MKD, modified ketogenic

diet; MCT-KD, medium-chain tryglycerides ketogenic diet; MAD, modified Atkins Diet; MKD-UK, UK modified ketogenic diet; LGIT, low glycemic index therapy; GI, indice glicemico. Adattata da [9]

Protocollo	KR*	Lipidi**	CHO**	Proteine**
CKD	4:1	90%	4%	6%
MKD	3:1–1:1	87–70%	15–3%	°° (15–10%)
MCT-KD (trad.)	1,9:1	60%/11–15%***	15–19%	10%
MCT-KD (mod.)	1,9:1	30%/40–45%	15–19%	10%
MKD-UK	2:1	75%	5%	°° (20%)
MAD	0,8:1	°° (65%)	3–6%	°° (29–32%)
LGIT	2:3	60%	12% (GI<50)	28%

CHO di circa 15–30 grammi die e nessuna restrizione calorica/proteica (similmente alla MAD), e quota lipidica in grammi (come la CKD).

Anche questa classificazione non è però esente da confusione: l'acronimo MKD (letteralmente “dieta chetogenica modificata”) in letteratura è stato utilizzato sia per indicare specifici protocolli (MKD-UK), ma è anche un termine generico o *umbrella term* che si riferisce a versioni “modificate” della CKD (come la MAD e la LGIT in USA) [10].

Cosa non è sinonimo di dieta chetogenica

Dieta “iperproteica”

L'*intake* proteico è generalmente moderato. Nella letteratura scientifica anglosassone, dove sono nati i principali protocolli chetogenici, il fabbisogno proteico è calcolato in termini di RDA o DRI (*dietary reference intake*) che sono sovrapponibili al PRI per la popolazione italiana (livelli di assunzione raccomandata, LARN 2014). Diverso il caso di sog-

getti affetti da neoplasie o di atleti agonisti sottoposti a dieta chetogenica, dove l'aumentato *intake* proteico può essere giustificato da uno stato di ipercatabolismo cellulare su base infiammatoria (nei primi) o dall'aumentata ossidazione proteica a scopo energetico durante l'esercizio fisico (nei secondi).

Dieta low-carb

Secondo l'American Diabetes Association, l'assunzione di <130 grammi carboidrati die o <26% (dal 10 al 25%) EI da carboidrati indica una dieta a basso contenuto di carboidrati [11]. In assenza di un limite "teorico" all'*intake* di proteine, tale protocollo non determina chetosi alimentare ma, a partire da amminoacidi glucogenici, potrebbe promuovere la sintesi indiretta (piruvato o intermedi del ciclo di Krebs quali α -chetoglutarato, fumarato, succinil-CoA) e/o diretta di ossalacetato nei mitocondri epatocitari. La decarbossilazione a fosfoenolpiruvato segna la prima tappa della gluconeogenesi che, immettendo glucosio nel circolo periferico per mezzo dei trasportatori GLUT-2 (insulino-indipendenti), compete con la chetogenesi nel fornire substrati ossidativi ad encefalo e tessuti periferici dopo esaurimento del glicogeno epatico.

Dieta ipocalorica

La dieta chetogenica standard nasce come terapia dell'epilessia infantile, nel tentativo di riprodurre la chetonemia ottenuta con il digiuno prolungato, coprendo il fabbisogno stimato del paziente ($1,5 \times$ metabolismo basale) con l'*intake* alimentare [12]. È pur vero che si è osservata una riduzione spontanea dell'EI in protocolli "ad libitum" come la MAD: ciò dipende, in parte, dal noto potere saziante di lipidi e proteine (anche questi ad libitum) e, forse, anche dai corpi chetonici o dagli acidi grassi a catena media (MCFAs). Diversamente, la restrizione calorica anche marcata di alcuni protocolli utilizzati da alcuni anni nella terapia dell'obesità o del diabete mellito 2 (es. VLCKD) non è di per sé necessaria o sufficiente per instaurare sufficienti livelli di chetosi dietetica.

Criticità nelle attuali definizioni di dieta chetogenica

Combinazione eterogenea dei parametri considerati nella classificazione: quota glucidica, restrizione calorica, quota lipidica, rapporto chetogenico, ecc.

1. Interdipendenza tra %EI da grassi e %EI da carboidrati, a parità di proteine assegnate: all'aumentare di una, l'altra diminuisce e viceversa. Trattandosi di due variabili associate, sarebbe più corretto definire una quota di

carboidrati in termini assoluti (n. grammi die o n. grammi per peso corporeo o FFM), invece che relativi (%EI) come talvolta accade [13].

2. *Intake* proteico variabile (ad libitum): la chetonemia raggiunta e i suoi (presunti) benefici (es. mantenimento o incremento della massa muscolare, aumento della sazietà) subiscono l'effetto di confondimento delle proteine, se si confrontano diete non-isoproteiche.
3. Rapporto chetogenico variabile nel tempo: tralasciando i casi di mancato raggiungimento del KR *target*, il contenuto di alcuni macronutrienti viene spesso modificato nella prosecuzione del protocollo dietetico. Ad esempio, nella MAD si passa da 10–15 a 20–30 grammi carboidrati nei mesi successivi al primo, nella MCT-KD si alza la quota di MCFAs dopo aver testato la tollerabilità gastrointestinale del paziente o nella VLCKD si passa a una fase di dieta ipoglicidica non chetogenica dopo le prime 8–12 settimane. Anche la comparsa di effetti collaterali o la recidiva di sintomi controllati durante dieta chetogenica (es. nuove crisi comiziali) può portare a un aggiustamento verso il basso o verso l'alto del KR.
4. Eterogeneità nella misurazione dei corpi chetonici: non esiste attualmente un consenso sulla scelta del corpo chetonico (beta-idrossibutirrato, acetoacetato), del liquido biologico (urine, sangue capillare, sangue venoso) o del *timing* della misurazione. In parte ciò è espressione dei diversi razionali scientifici che sottendono una dieta chetogena: se per alcune patologie (es. epilessie refrattarie) il mantenimento di un elevato KR è un obiettivo terapeutico primario, in altre (es. obesità) la fase chetogenica dura soltanto alcune settimane ed è secondaria rispetto al mantenimento di un deficit calorico stabilito. Talvolta questo conduce a misurare erroneamente solo in fase iniziale la chetonuria e/o chetonemia, "postulando" che questa si mantenga per tutto il tempo previsto.

Prospettive future

Con questa breve rassegna si è provato a delineare lo stato dell'arte nella classificazione delle diete chetogeniche e i suoi limiti attuali; stabilire criteri omogenei e scientificamente validi è la condizione necessaria per raggiungere una definizione "universale". L'obiettivo non è solo quello di migliorare la qualità degli studi e del loro confronto (revisioni sistematiche, meta-analisi), ma anche permettere di chiarire quali siano effettivamente gli attori biologici (corpi chetonici, MCT, microbiota, ormoni, bilancio energetico) coinvolti nell'efficacia di una dieta chetogena.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01178-2>.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Roma La Sapienza within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Francesco Frigerio, Eleonora Poggiogalle e Lorenzo M. Donini 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.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Young CM, Scanlan SS, Im HS, Lutwak L (1971) Effect on body composition and other parameters in obese young men of carbohydrate level of reduction diet. *Am J Clin Nutr* 24:290–296
- Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC et al (2008) The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 5:1–9
- Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A et al (2008) Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)* 5:1–8
- 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
- Gregory RM, Hamdan H, Torisky DM, Akers JD (2017) A low-carbohydrate ketogenic diet combined with 6-weeks of crossfit training improves body composition and performance. *Int J Sports Exerc Med* 3:54
- Trimboli P, Castellana M, Bellido D, Casanueva FF (2020) Confusion in the nomenclature of ketogenic diets blurs evidence. *Rev Endocr Metab Disord* 21:1–3
- Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM et al (2019) Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol* 13:689–711
- Cohen IA (2009) A model for determining total ketogenic ratio (TKR) for evaluating the ketogenic property of a weight-reduction diet. *Med Hypotheses* 73:377–381
- Kossoff EH (2021) *Ketogenic diet therapies for epilepsy and other conditions*, 7th edn. Springer, New York
- Martin-McGill KJ, Lambert B, Whiteley VJ et al (2019) Understanding the core principles of a “modified ketogenic diet”: a UK and Ireland perspective. *J Hum Nutr Diet* 32:385–390
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al (2019) Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 42:731–754
- Peterman MG (1925) The ketogenic diet in epilepsy. *J Am Med Assoc* 84:1979–1983
- Schutz Y, Montani JP, Dulloo AG (2021) Low-carbohydrate ketogenic diets in body weight control: A recurrent plaguing issue of fad diets? *Obes Rev* 22: e13195

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.