

Quali sono le diete efficaci per la paziente con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) sovrappeso/obesa?

Paolo Favretto, Martina Gobbo

AMBULATORIO DI DIETOLOGIA CLINICA
CENTRO DI MEDICINA DI CONEGLIANO, TREVISO

ABSTRACT

{ITA} Una dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) è caratterizzata da un basso apporto calorico giornaliero (meno di 800 kcal/giorno), un basso apporto di carboidrati (<50 g/giorno) e un apporto normoproteico (1–1,5 g di proteine/kg di peso corporeo ideale). Induce una significativa perdita di peso e un miglioramento dei parametri lipidici, della pressione sanguigna, degli indici glicemici e della sensibilità all'insulina nei pazienti con obesità e diabete mellito di tipo 2.

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una disfunzione endocrina associata a una miriade di disturbi metabolici e ad un alto tasso di infertilità. Per facilitare la sua gestione, sono stati valutati diversi interventi sullo stile di vita/dieta. La dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) sta rapidamente mostrando benefici promettenti non solo nell'obesità, ma anche nel trattamento di altre malattie metaboliche.

{ENG} A very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) is characterized by low daily caloric intake (less than 800 kcal/day), low carbohydrate intake (<50 g/day) and normoproteic (1–1.5 g of protein/kg of ideal body weight) contents. It induces a significant weight loss and an improvement in lipid parameters, blood pressure, glycaemic indices and insulin sensitivity in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus.

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine dysfunction associated with a myriad of metabolic disorders and high rate of infertility. In order to aid its management, several lifestyle/dietary interventions have been evaluated. Very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) is rapidly showing promising benefits not only in obesity but also in the treatment of other metabolic diseases.

COS'È LA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO?

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un disordine endocrino-metabolico a eziologia sconosciuta che colpisce, secondo l'utilizzo dei diversi criteri diagnostici, il 10–15% circa delle donne in età riproduttiva nel mondo. Causata da un'alterazione ormonale che colpisce le ovaie, la malattia si presenta con sintomi quali: mestruazioni irregolari o amenorrea, irsutismo, pelle scura e ispessita, difficoltà a perdere peso e difficoltà al concepimento. Nel 50% dei casi circa è presente obesità a distribuzione centrale.

La PCOS è quindi caratterizzata da uno spettro di fenotipi diversi e viene diagnosticata quando sono presenti almeno due dei tre criteri di Rotterdam: 1) iperandrogenismo clinico (con irsutismo, acne, seborrea e alopecia) e/o con alti livelli di androgeni circolanti; 2) presenza di cisti ovariche valutate mediante esame ecografico; 3) oligo-amenorrea con oligo-anovulazione

CAUSE DELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

Le cause non sono note, ma la resistenza all'insulina (IR) è considerata un importante fattore eziopatogenetico, che coinvolge il 70% delle pazienti ed è nella maggior parte casi legata al

sovrappeso e all'obesità. L'obesità addominale potrebbe essere legata alla PCOS da un rapporto in cui svolge il doppio ruolo di causa ed effetto: da un lato, infatti, l'aumento del grasso viscerale è favorito dall'iperandrogenismo, dall'altro sembra rappresentare un importante fattore patogenetico nello sviluppo e nella progressione della PCOS nelle donne sensibili. Il tessuto adiposo è, infatti, una fonte extra-ghiandolare di androgeni e la sua eccessiva quantità può peggiorare l'iperandrogenismo. Gli adipociti addominali sono più attivi come cellule endocrine rispetto agli adipociti della parte inferiore del corpo, che definiscono l'obesità ginoide: essi sono più sensibili alle catecolamine e meno all'insulina, con il risultato finale di un'ipe-

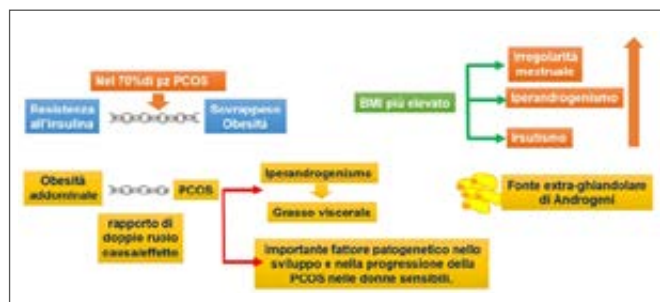


Fig. 1

rinsulinemia compensatoria con infiammazione di basso grado, profilo lipidico alterato, aumento della produzione di androgeni e bassi livelli di SHBG, che nel complesso favoriscono l'anovulazione.

SINTOMATOLOGIA DELL'OVAIO POLICISTICO

La sintomatologia dell'ovaio policistico è differente sia da donna a donna, sia in relazione alla specifica situazione medica. Più nello specifico, i sintomi che riguardano l'ovaio micropolicistico (PCO) sono:

- » Disturbi mestruali di vario tipo: oligomenorrea, amenorrea, dismenorrea o ipermenorrea;
- » L'anovulazione cronica può comportare problemi di fertilità e difficoltà nel rimanere incinta.
- » In aggiunta, la sindrome da ovaio policistico è spesso accompagnata da:
- » Squilibri ormonali causati da un'elevata produzione di androgeni: irsutismo, acne, alopecia androgenetica, oltre a problemi mestruali;
- » Disturbi metabolici dovuti alla resistenza insulinica tipica della sindrome: obesità, sovrappeso o difficoltà a dimagrire, problemi cardiovascolari o diabetologici.

DIAGNOSI DELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La diagnosi può essere complicata, poiché i cambiamenti fisiologici che avvengono in una ragazza durante la pubertà possono dare sintomi simili a quelli dati dalla sindrome dell'ovaio policistico. Per questo dal 2003 il Rotterdam ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) e l'ASRM (American Society for Reproductive Medicine), hanno stabilito tre criteri per semplificare la procedura di diagnosi della sindrome dell'ovaio policistico, che consistono nella presenza di:

1. Disfunzioni ovariche con irregolarità mestruale
2. Iperandrogenismo
3. Cisti ovariche

La diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico viene posta quando viene accertata la presenza di almeno due dei tre parametri indicati.

TERAPIA DELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La terapia della policistosi ovarica non è univoca, poiché le sue manifestazioni sono diverse e considerando le possibili combinazioni dei criteri diagnostici è possibile identificare quattro differenti fenotipi:

1. Iperandrogenismo e cicli anovulatori
2. Iperandrogenismo e ovaio policistico all'ecografia pelvica, con cicli ovulatori
3. Cicli anovulatori e ovaio policistico all'ecografia pelvica, senza iperandrogenismo
4. Iperandrogenismo, cicli anovulatori e ovaio policistico all'ecografia pelvica

Molti studi suggeriscono che donne con diagnosi di PCOS basata su iperandrogenismo e cicli anovulatori presentino un

profilo metabolico più grave rispetto a quello delle altre pazienti.

Il trattamento verrà stabilito dallo specialista in relazione alle caratteristiche cliniche predominanti.

Quelli che seguono sono gli approcci terapeutici principali:

1. Contraccettivi orali e progestinici
2. Antiandrogeni
3. Insulino-sensibilizzanti
4. Modificazioni dello stile di vita: dieta e attività fisica.

Noi approfondiremo solo l'ultimo punto e in particolare quali possono essere gli approcci dietetici più efficaci per il trattamento della PCOS.

LA DIETA NELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO.

La pianificazione dietetica è sempre più utilizzata, non solo come intervento per il mantenimento della salute, ma anche come importante opzione non farmaceutica per combattere le malattie. La scelta di una dieta adeguata può avere profonde implicazioni per la salute e può indurre effetti terapeutici, in alcuni casi possiamo infatti parlare propriamente di dietoterapia. Esistono numerosissimi tipi di diete che diversificano i modelli alimentari o soddisfano scopi specifici, pensiamo per esempio alla Dash Diet per il trattamento dell'ipertensione. Sicuramente però la più riconosciuta per i suoi effetti benefici è la Dieta Mediterranea. Questa è stata iscritta nel 2010 nella prestigiosa Lista del Patrimonio Culturale Immateriale dell'UNESCO. Un riconoscimento che ha dato visibilità su scala planetaria a questa pratica culturale sviluppatasi nel nostro Paese e nel bacino del mediterraneo nel corso dei secoli. Ricordiamoci anche che la Dieta Mediterranea non è una semplice dieta, ma un vero e proprio stile di vita fatto di conoscenze, rituali e tradizioni che interessano tutta la filiera del cibo dalla coltivazione, l'allevamento, la conservazione, la cucina e la condivisione dello stesso.

Quali sono i punti cardine della dieta mediterranea e quali sono gli alimenti che la caratterizzano.

I principi su cui si basa sono i seguenti:

- » Abbondanza di cibi di origine vegetale (verdura, frutta fresca e secca, legumi, pane, pasta e altri cereali, preferibilmente integrali).
- » Uso dell'olio extravergine d'oliva, come fonte principale di grassi, preferibilmente a crudo e in quantità comunque moderate
- » Consumo moderato di carne (con preferenza per quella bianca), pesce e uova.
- » Consumo quotidiano di latte e derivati, meglio a ridotto contenuto di grassi (nel caso dei formaggi, con moderazione, specie se sono stagionati).
- » Uso regolare di erbe aromatiche riducendo il ricorso a sale e condimenti grassi.
- » Assunzione moderata di vino durante i pasti.
- » Ridotto consumo di dolci.

Seguire la dieta mediterranea significa assicurarsi un apporto bilanciato dei vari macronutrienti (carboidrati, proteine e lipidi), così suddiviso:

- » 45–60% di carboidrati, in prevalenza complessi (come

gli amidi dei cereali).

- » 20–35% di lipidi con una percentuale di grassi saturi (presenti in quasi tutti i prodotti animali tranne il pesce) inferiore al 10%.
- » 10–12% di proteine.

Non dimentichiamoci però, che alla base della piramide alimentare della Dieta Mediterranea, ci sono: l'attività fisica, la convivialità, l'indicazione a consumare prodotti locali e stagionali. Inoltre è altrettanto fondamentale bere acqua in abbondanza.

Questi sono quattro presupposti da cui non si può prescindere, se si vuole adottare lo stile di vita e il modello alimentare proprio della dieta mediterranea.

BENEFICI DELLA DIETA MEDITERRANEA

Numerosissimi studi scientifici hanno dimostrato che la dieta mediterranea gioca un ruolo importante nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e di altre patologie come: cancro, sindrome metabolica, diabete, obesità, osteoporosi e disturbi cognitivi.

I benefici di questo regime alimentare sono legati a molteplici fattori, come la ricchezza di alimenti a bassa densità calorica (frutta, verdura, cereali e legumi), che aiutano sia a mantenere il peso corretto che assicurare un adeguato apporto di fibra, utilissima per proteggerci dall'insorgenza di molte malattie croniche.

La dieta mediterranea è caratterizzata anche da un ridotto contenuto di grassi, per lo più insaturi (mono- e poliinsatu-

ri) e da un elevato apporto di antiossidanti, che contrastano i danni provocati al nostro organismo dai radicali liberi: tra questi, i polifenoli dell'olio extravergine d'oliva e il licopene del pomodoro.

È stato largamente dimostrato come la dieta mediterranea riduca l'incidenza di:

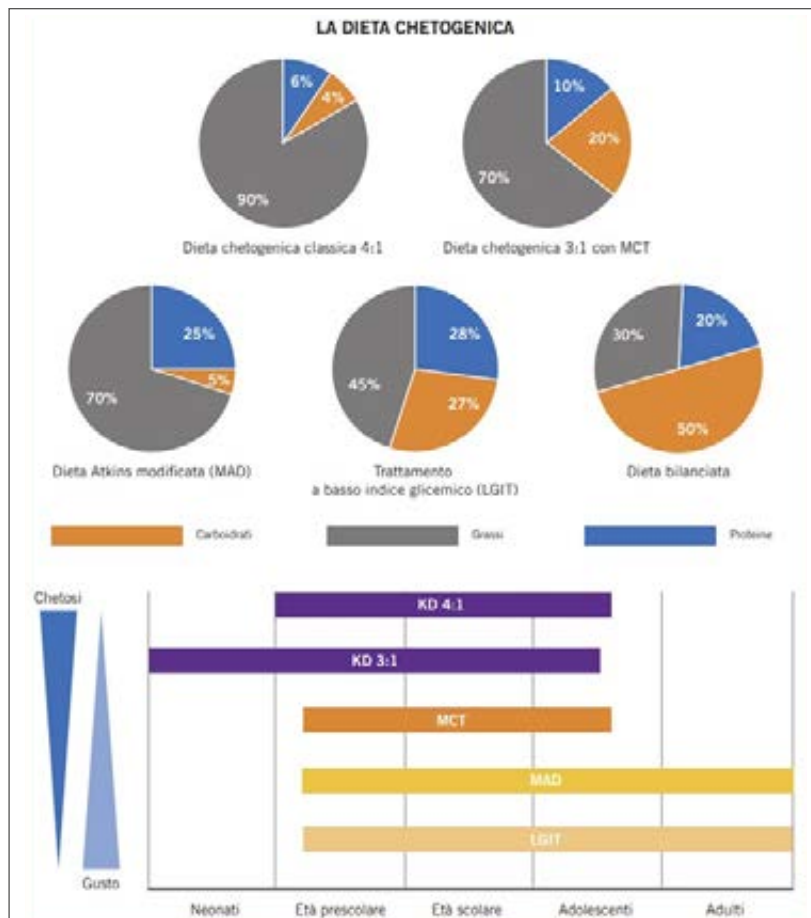
- » Cancro al colon e alla mammella
- » Diabete
- » Ipertensione arteriosa.
- » Aterosclerosi
- » Infarto
- » Malattie digestive
- » Inibisce la sindrome metabolica – che è alla base della comparsa delle principali malattie cardiovascolari

DIETA CHETOGENICA E VLCKD

Nei paesi occidentali negli ultimi decenni, grazie all'accesso illimitato al cibo, si sta verificando un aumento drastico e in continua crescita del numero di soggetti con sovrappeso e obesità. Queste situazioni a loro volta possono aumentare il rischio di sviluppare molteplici patologie, soprattutto metaboliche, come diabete di tipo 2, steatosi epatica, dislipidemie, eventi cardiovascolari e tumori.

Quando si parla di eccesso di peso, si pensa subito alla dieta. Negli ultimi anni, infatti, sono nate tantissime mode dietetiche e si parla sempre più spesso anche di dieta chetogenica. Contrariamente a ciò che molti potrebbero pensare, la dieta chetogenica non è un'invenzione moderna o una semplice moda. La sua storia risale all'inizio del XX secolo, quando veniva utilizzata come strumento terapeutico innovativo per trattare l'epilessia refrattaria nei bambini. Il suo principale meccanismo d'azione era l'induzione di uno stato di chetosi metabolica, una condizione in cui, data la mancanza di carboidrati sufficienti, il corpo inizia a scomporre i grassi come fonte primaria di energia. Solo successivamente questa dieta ha suscitato un crescente interesse per le sue potenziali implicazioni in ambiti come la perdita di peso, la gestione del diabete, la neuroprotezione e le patologie femminili come l'ovaio policistico, di cui parleremo più approfonditamente in questo articolo.

Secondo Trimboli et al. [01], negli ultimi anni si è creata confusione in merito alla nomenclatura delle diete chetogeniche infatti, parlando di dieta chetogenica, sarebbe più corretto parlarne al plurale: la caratteristica comune delle diete chetogeniche è il basso apporto di carboidrati, non superiore a circa 30 g/die, che permette all'organismo di virare da un metabolismo energetico glicolitico, in cui brucia i carboidrati, ad uno lipolitico, in cui produce e utilizza corpi chetonici, bruciando quindi i grassi. Quello che può cambiare tra le diverse diete chetogeniche è la percentuale di grassi e di proteine ed è proprio questo il motivo di confusione che si è creato dietro a tale protocollo dietetico. La dieta che-



zata come strumento terapeutico innovativo per trattare l'epilessia refrattaria nei bambini. Il suo principale meccanismo d'azione era l'induzione di uno stato di chetosi metabolica, una condizione in cui, data la mancanza di carboidrati sufficienti, il corpo inizia a scomporre i grassi come fonte primaria di energia. Solo successivamente questa dieta ha suscitato un crescente interesse per le sue potenziali implicazioni in ambiti come la perdita di peso, la gestione del diabete, la neuroprotezione e le patologie femminili come l'ovaio policistico, di cui parleremo più approfonditamente in questo articolo.

Fig. 2: La Dieta Chetogenica

togenica classica, utilizzata già nel 1900 per il trattamento delle epilessie, è una dieta normoproteica e iperlipidica, dove l'apporto calorico viene raggiunto modulando la quantità di grassi, in base al fabbisogno del soggetto.

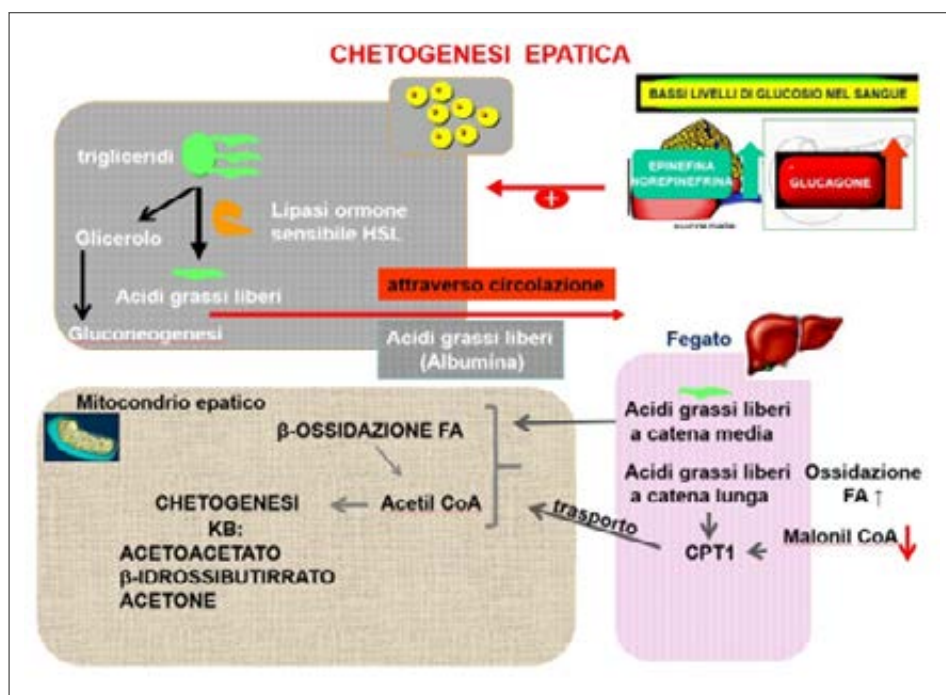
La VLCKD (Very Low Calorie Ketogenic Diet) è una dieta creata a partire dalla chetogenica classica che sta prendendo piede in ambito scientifico e nella pratica clinica nei percorsi di dimagrimento. Questa dieta è fortemente ipocalorica (<800 kcal giornaliere), normoproteica e ipolipidica. La VLCKD, grazie alla ricerca scientifica in continuo aumento, è ormai definita come una vera e propria terapia non farmacologica, molto efficace per un ampio spettro di patologie, che vanno ben oltre il trattamento del solo sovrappeso e dell'obesità.

Il principio fondamentale della dieta chetogenica è l'induzione di uno stato di chetosi nell'organismo. Questo avviene quando, a causa della drastica riduzione dell'apporto di carboidrati, il corpo è costretto a utilizzare i grassi come principale fonte energetica, producendo chetoni come sottoprodotto metabolico. I chetoni o corpi chetonici, che includono: beta-idrossibutirrato, acetone e acetoacetato, fungono da fonte energetica alternativa per il nostro organismo. Durante lo stato di chetosi, si riducono i livelli ematici di insulina, con inibizione dell'attività glicolitica e liposintetica e aumento quelli di glucagone. Il glucagone è un ormone lipolitico e favorisce il catabolismo dei trigliceridi di riserva contenuti negli adipociti del tessuto adiposo. La scissione dei trigliceridi libera glicerolo e acidi grassi: il primo viene utilizzato nella gluconeogenesi epatica, contribuendo alla normale concentrazione ematica di glucosio; i secondi vengono in parte ossidati nella muscolatura scheletrica, contribuendo a mantenere la massa magra e in parte subiscono la beta-ossidazione producendo corpi chetonici negli epatociti perivenosi. Così facendo si crea un sistema di controllo reciproco tra corpi chetonici e insulina che garantisce il mantenimento di una chetosi moderata e stabile. Il processo della chetogenesi che

porta appunto alla formazione dei così detti corpi chetonici: β idrossibutirrato (BHB), l'acetacetato e l'acetone, si svolge fundamentalmente nei mitocondri degli epatociti, ma anche gli epitelii renali, gli astrociti e gli enterociti sono in grado, anche se in minor grado, di produrre corpi chetonici. La chetogenesi richiede un'efficace β -ossidazione mitocondriale di acidi grassi. Gli acidi grassi a catena media come gli ottanati entrano liberamente nei mitocondri e sono prontamente catabolizzati in acetyl-CoA. Tuttavia, gli acidi grassi a catena lunga, come il palmitato, richiedono la mediazione della carnitina per il trasporto nei mitocondri attraverso la carnitina palmitoil transferasi (CPT1). L'attività della CPT1 è regolata dalla concentrazione di malonil CoA, un intermedio iniziale della sintesi degli acidi grassi; pertanto, la CPT1 funziona da nodo regolatore tra ossidazione di acidi grassi e biosintesi.

CHETOSI FISIOLGICA E CHETOSI PATOLOGICA

Esistono due differenti forme di chetosi: quella fisiologica e quella patologica. La prima è una condizione totalmente sicura, che può essere ottenuta dal digiuno, da una dieta priva di carboidrati (come la VLCKD) e nel post-esercizio, dalla quale si possono ricavare benefici energetici; la seconda è una condizione medica critica che richiede intervento e gestione immediata le cui cause possono essere il diabete scompensato, stati febbrili, l'ipertensione gravidica e l'abuso alcolico. Per capire se ci si trova in chetosi fisiologica è sufficiente avvalersi dell'esame del beta-idrossibutirrato nel sangue: un valore compreso tra 0.3 e 4 mmol/l indica uno stato di chetosi fisiologica raggiungibile con la dieta chetogenica; valori superiori a 7-8 mmol/l fino a >25 mmol/l indicano chetoacidosi, condizione patologica che può causare vomito, poliuria, ipotensione, aritmie, stato confusionale fino al coma. È importante quindi differenziare le due condizioni e sottolineare che quando si tratta di dieta chetogenica parliamo sempre di chetosi fisiologica.



INDICAZIONI ALLA DIETA CHETOGENICA

La ricerca scientifica fino ad oggi ha evidenziato che la dieta chetogenica può portare a cambiamenti metabolici positivi. Insieme alla perdita di peso, la dieta chetogenica migliora anche i parametri di salute associati al peso in eccesso, come l'insulino-resistenza, l'ipertensione, l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia. È in crescente aumento l'utilizzo delle diete chetogeniche anche per il trattamento del diabete di tipo 2, con ottimi risultati.

Un altro effetto positivo dei corpi chetonici, in particolare del beta-idrossibutirrato, è l'azione antinfiammatoria, ed è proprio grazie a questo che la dieta chetogenica può essere benefica per una serie di pato-

Fig. 3: Chetogenesi Epatica

logie su base infiammatoria.

I quadri clinici nei quali la dieta chetogenica può essere indicata sono i seguenti:

1. Obesità
2. Sindrome metabolica
3. Diabete mellito di tipo 2
4. Epilessia
5. Alzheimer e patologie cognitive
6. Glioblastoma
7. Sclerosi multipla e sclerosi laterale amiotrofica
8. Emicrania
9. Fibromialgia
10. M di Parkinson
11. Alcune forme di cancro
12. Ovaio policistico e acne
13. Ipogonadismo nel sesso maschile
14. Malattia policistica renale
15. Colon irritabile
16. Difetto recettori GLUT-1
17. Glicogenosi tipo III e tipo V
18. Deficit di piruvato deidrogenasi (sdr. di Leigh)

Esistono diverse teorie sul motivo per cui la dieta chetogenica promuove la perdita di peso:

- » effetto saziante con diminuzione del desiderio di cibo dovuto all'alto contenuto di grassi della dieta;
- » diminuzione degli ormoni stimolanti l'appetito, come l'insulina e la grelina, quando si mangiano quantità limitate di carboidrati;
- » ruolo diretto dei corpi chetonici nella riduzione della fame (effetto anoressizzante), la principale fonte di carburante del corpo nella dieta;
- » aumento del dispendio calorico dovuto agli effetti metabolici della conversione di grassi e proteine in glucosio;
- » promozione della perdita di massa grassa rispetto alla massa magra, in parte a causa della diminuzione dei livelli di insulina.

Un altro ambito clinico nel quale la dieta chetogenica si è rivelata migliorativa è quello delle patologie della sfera femminile. In particolare, ci sono diverse evidenze scientifiche che dimostrano che la VLCKD seguita da donne con eccesso di peso e PCOS può essere un potenziale intervento per il trattamento della malattia stessa e dei disturbi metabolici associati.

Controindicazioni alla dieta chetogenica

Nonostante questi potenziali vantaggi, è importante sottolineare che la dieta chetogenica potrebbe non essere l'approccio giusto per tutti. Oltre a possibili effetti collaterali come la "keto-flu", caratterizzata da: alito acetone, fame, mal di testa, alterazioni del ciclo mestruale, vertigini e stanchezza, alcuni individui potrebbero riscontrare problemi gastrointestinali, carenze nutrizionali o altre complicazioni.

Vi sono alcune condizioni mediche specifiche per le quali questa dieta è controindicata:

- » Diabete mellito di tipo 1;
- » Gravidanza e allattamento;
- » Insufficienza d'organo: insufficienza renale, malattia renale cronica severa, insufficienza epatica, insufficienza

cardiaca, insufficienza respiratoria;

- » Angina instabile;
- » Ictus e infarto recenti (<12 mesi);
- » Aritmie cardiache;
- » Disturbi dell'alimentazione e altre gravi malattie mentali;
- » Abuso di alcol e droghe;
- » Infezioni gravi in atto;
- » Anziani fragili;
- » 48 ore prima di una chirurgia elettiva o di procedure invasive e il periodo perioperatorio;
- » Malattie rare che possono entrare in conflitto con il metabolismo dei corpi chetonici (come porfiria, carenza di carnitina, carenza di piruvato-carbossilasi, ecc.).

Pertanto, prima di intraprendere un percorso chetogenico, è essenziale una valutazione completa e personalizzata da parte di un professionista sanitario.

DIETA MEDITERRANEA E SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

Parlando di PCOS ci ricordiamo che il sovrappeso e l'insulino-resistenza, oltre a comparire tra le cause/fattori di rischio di questa sindrome, sono anche strettamente correlati tra loro. Sovrappeso (o obesità) e insulino-resistenza possono essere uno la causa dell'altro e anche se l'insulino-resistenza ha spesso origini ereditarie, ciò non toglie che risulti aggravata dall'accumulo di tessuto adiposo. Di conseguenza la dieta per l'ovaio policistico dovrebbe essere a basso indice glicemico e nel caso sia associata a sovrappeso, a basso apporto energetico. Volendo restringere la scelta a diete di comprovata efficacia e con studi importanti alle spalle, mi focalizzerei sulla Dieta Mediterranea e su quella che potremo definire una vera terapia dietetica, la Very Low Calories Ketogenic Diet (VLCKD).

Può capitare a volte però che ci sia una risposta per così dire, poco efficiente alla VLCKD, nei pazienti sovrappeso/obesi, fatto che in parte sembra dovuto a una disfunzione mitocondriale con inefficacia dei vari meccanismi enzimatici. Ebbene, un recente lavoro pubblicato a Dicembre 2002 su Antioxidants dal gruppo del Professor Luigi Barrea e della Professoressa Annamaria Colao dal titolo "Ketogenic Diet as Medical Prescription in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)" [02], eseguito su 318 donne sovrappeso/obese, ha dimostrato che le donne con una migliore aderenza alla Dieta Mediterranea, prima della VLCKD, hanno mostrato maggiori perdite di peso e in particolare di massa grassa, con un maggiore aumento dell'angolo di fase alla BIA, noto per essere un marker indiretto di infiammazione. Tutto ciò probabilmente dovuto all'effetto antiinfiammatorio e antiossidante degli alimenti più rappresentati nella Dieta Mediterranea, come l'olio extravergine d'oliva, la verdura, la frutta, ecc. che andando a ridurre la disfunzione mitocondriale migliorano la produzione endogena di chetoni e supportano nel sovrappeso/obesità le principali vie che portano all'ossidazione del tessuto adiposo. Questo studio dimostra per la prima volta che, iniziare la dieta chetogenica da un buon pattern alimentare ricco di composti antiossidanti e antinfiammatori come quelli presenti nella Dieta Mediterranea, potrebbe potenziare l'efficacia della VLCKD e quindi la perdita di peso.

Uno studio presentato recentemente, a Giugno 2023, da Pandurević Srdjan, Mancini Ilaria et al., ha confrontato un protocollo VLCKD con pasti sostitutivi, nei confronti di una LCD mediterranea nella PCOS obesa. I risultati molto promettenti dimostrano la superiorità della VLCKD rispetto alla LCD mediterranea nel ridurre il BMI, con una riduzione quasi selettiva della massa grassa e un effetto unico della VLCKD nel ridurre l'adiposità viscerale, la resistenza all'insulina e nell'aumentare l'SHBG con conseguente riduzione del testosterone libero. Questo studio dimostra inoltre anche la superiorità del protocollo VLCKD nel migliorare l'ovulazione, la cui incidenza è aumentata del 46,1% nel gruppo trattato con il metodo VLCKD contro un aumento del 21,4% nel gruppo trattato con LCD mediterranea [03]. Per poter personalizzare in modo efficace la terapia dietetica, sarebbe corretto utilizzare diverse tipologie di KD, a seconda: del BMI, del peso corporeo, della composizione corporea, ponendo particolare attenzione alla percentuale di massa grassa. Nello specifico, in presenza di obesità o sovrappeso, la VLCKD rappresenta uno strumento nutrizionale estremamente efficace per ottenere una perdita di peso rapida (a scapito della massa grassa) e persistente e quindi migliorare tutte quelle condizioni cliniche tipiche delle pazienti con PCOS. Nelle donne con un BMI compreso nel range della normalità potrebbe essere applicata una KD normocalorica, nelle donne in sovrappeso una LCKD (Low Calorie Ketogenic Diet) e da ultimo nelle donne con un BMI > 30 una VLCKD (Very Low Calorie Ketogenic Diet) [04].

VLCKD E SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La KD è da tempo nota per i suoi effetti antiepilettici nel trattamento dell'epilessia refrattaria, ma attualmente è sfruttata anche come trattamento di altri disturbi neurologici: il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson e l'autismo. Recenti evidenze scientifiche hanno mostrato che la KD ha implicazioni nel trattamento non solo delle malattie del sistema nervoso, ma anche delle malattie del sistema gastrointestinale ed endocrino, in particolare nel Diabete Mellito di tipo 2, ma anche nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e nella steatoepatite non alcolica (NASH). Ulteriori studi recenti hanno dimostrato che la KD può portare alla perdita di peso e al miglioramento dell'insulino-resistenza (IR). Poiché la perdita di peso e il miglioramento dell'IR sono obiettivi importanti anche nell'ambito della PCOS, la KD potrebbe rappresentare un valido strumento nel trattamento e nella gestione di questo frequente disordine endocrino.

Infatti, negli ultimi anni, il numero di lavori sulla VLCKD e nello specifico nel trattamento della PCOS sono cresciuti esponenzialmente, questo per le numerose evidenze di efficacia di questa dieta, che potremo definire una valida opzione non farmaceutica da associarsi alla terapia convenzionale di questa sindrome.

La VLCKD, inducendo una significativa perdita di peso, in particolare di massa grassa, oltre a diminuire la secrezione di insulina post-prandiale, inverte anche l'IR, aiutando così a ripristinare la funzionalità dell'insulina [05]. Infatti, nelle donne con PCOS e obesità è stato riportato che gli effetti

metabolici ed endocrini della VLCKD si concretizzano principalmente nella riduzione del peso corporeo, dell'insulina sierica a digiuno, della percentuale di testosterone libero e del rapporto LH/FSH.

A tal proposito, uno studio pilota ancora del 2005 di Mavropoulos, eseguito in 11 donne con PCOS e con sovrappeso o obesità (indice di massa corporea >27 kg/m²) ha dimostrato che l'aderenza a una KD con una riduzione dei carboidrati al di sotto di 20 gr al giorno per 6 mesi, migliorava la sensibilità all'insulina, diminuiva la secrezione di androgeni, aumentava la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), normalizzando così la funzione endocrina e riproduttiva [06]. Uno studio più recente del 2020 di Paoli e colleghi, ha studiato 14 donne in sovrappeso (IMC > 25 kg/m²) con una diagnosi di PCOS sottoposte a una KD eucalorica (circa 1500-1700 kcal/giorno) su base mediterranea. Dodici settimane dopo l'intervento dietetico, queste donne mostravano una riduzione significativa del peso corporeo, dell'IMC, della massa grassa, del tessuto adiposo viscerale, con un netto miglioramento dell'IR. Oltre a questo, quasi tutti i parametri relativi alla PCOS erano migliorati: il rapporto LH/FSH, i livelli di LH totale, il testosterone libero, l'SHBG, il DHEAS, l'estradiolo e il progesterone [07].

Come si evince dalla review, presentata nel 2017 da Faghfoori e Colleghi [08], la riduzione del peso corporeo rappresenta il fattore più importante per migliorare il fenotipo iperandrogenico della PCOS. La cosa interessante è, che è sufficiente una perdita di peso modesta del 5-10%, per migliorare la funzione ovulatoria e i tassi di gravidanza, con riduzione dei livelli di insulina e testosterone libero. Quindi la modificazione dello stile di vita, basata sulla restrizione calorica e la modulazione dei macronutrienti della dieta dovrebbero rappresentare il primo approccio terapeutico a questa sindrome.

Si è parlato molto di infiammazione cronica di basso grado, iperglicemia e insulino-resistenza, situazioni che promuovono l'aumento dei ROS (Reacting Oxygen Species), tali da non poter essere neutralizzati dai sistemi antiossidanti endogeni (sia enzimatici che non enzimatici). I ROS, a loro volta, inducono attivazione delle pathways di segnalazione pro-infiammatoria. Uno studio di Suzczuko M. e colleghi del 2019 su *Molecules*, eseguito su 49 donne con PCOS in sovrappeso/obesità e 24 donne sane, evidenzia come lo stress ossidativo rappresenti il principale collegamento tra iperglicemia, formazione dei AGEs, formazione dei glicosaminoglicani e attivazione del fattore di trascrizione NF-kB (che svolge un ruolo primario nell'infiammazione, nella regolazione della risposta immunitaria, nella proliferazione cellulare e nell'apoptosi Nuclear Factor k chain transcription in B cells). L'NF-kB viene però inibito dalle sirtuine espresse durante la KD. Di conseguenza dopo l'intervento dietetico, durato circa 3 mesi, è stato riscontrato un aumento dei livelli di attività dell'enzima glutatione perossidasi 3 nelle donne con PCOS, sia rispetto ai controlli, sia rispetto ai livelli precedenti l'intervento nutrizionale. Un altro effetto importante della KD per la PCOS è l'attivazione di AMPK e SIRT-1, anche in assenza di deprivazione calorica. Una volta attivati, SIRT1 e AMPK producono effetti benefici sull'omeostasi del glucosio e migliorano la sensibilità all'insulina [04].

STEATOSI EPATICA E PCOS

Capita abbastanza spesso che nelle donne con PCOS vengano riscontrati elevati livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e una più alta prevalenza di NALFD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease). Tutto ciò non va considerato un limite alla prescrizione di una VLCKD, infatti recenti lavori di Luukkonen PK nel 2020 [09] e di Li J nel 2021 [10], evidenziano come la KD sembra invertire rapidamente la NALFD nonostante un transitorio aumento degli acidi grassi non esterificati circolanti (NEFA), il principale substrato per la sintesi dei trigliceridi intraepatici. Nello specifico Li e colleghi hanno valutato l'effetto della KD in 18 donne con PCOS, obesità (IMC 28–32 kg/m²) e disfunzione epatica. Il gruppo di pazienti sottoposto a KD oltre a ottenere una riduzione significativa delle caratteristiche antropometriche e della composizione corporea dal basale alla dodicesima settimana, evidenziava inoltre una riduzione significativamente maggiore dei marcatori di funzione epatica rispetto al gruppo di controllo. I segni della steatosi sono scomparsi in sei su sette partecipanti con steatosi nel gruppo KD dopo 12 settimane di intervento, mentre in uno solo delle 10 partecipanti con steatosi nel gruppo di controllo. Sembra quindi che la KD possa anche apportare un effetto positivo in quelle donne con PCOS e alterazioni della funzione epatica.

SICUREZZA DELLA DIETA CHETOGENICA NELLA PCOS

È ormai riconosciuto che la KD a breve termine risulta una strategia efficace, ma la PCOS essendo una malattia cronica necessita di un trattamento a lungo termine. La letteratura al momento non è ancora ricca di studi che abbiano valutato gli eventuali effetti collaterali a lungo termine di questo approccio nutrizionale nelle donne affette da PCOS.

Un recente studio di Barrea L., Verde L. et al. del 2022 [11] si è posto i seguenti obiettivi: 1) indagare la sicurezza della VLCKD nei soggetti con obesità; 2) se gli effetti collaterali correlati alla VLCKD potessero avere un impatto sulla sua efficacia. In questo studio prospettico sono stati arruolati 106 soggetti con obesità (12 maschi e 94 femmine con BMI 34,98±5,43 kg/m²) e sottoposti a VLCKD. Di tutti i soggetti sono stati registrati gli effetti collaterali alla fine della fase chetogenica e valutati i parametri antropometrici al basale e alla fine della fase chetogenica. In un sottogruppo di 25 soggetti sono stati valutati anche i parametri biochimici. Novantanove (93,4%) dei soggetti arruolati hanno manifestato almeno un effetto collaterale lieve, ma nessuno di quelli più gravi. Dal più al meno frequente, le percentuali di insorgenza degli effetti collaterali lievi sono state le seguenti: 49 (46,2%) letargia, 49 (46,2%) alitosi, 48 (45,3%) cefalea, 41 (46,2%) secchezza delle fauci, 30 (28%) stitichezza, 19 (17,9%) ipotensione, 17 (16%) vertigini, 16 (15,1%) vomito/nausea, 16 (15,1%) capelli perdita, 13 (12,3%) diarrea, 11 (10,4%) iperuricemia, 5 (4,7%) disturbi visivi, 1 (0,9%) ipoglicemia. Nessuno ha avuto urolitiasi o cecistolitiasi. Inoltre, 9 (8,5%) soggetti hanno interrotto la VLCKD prima della fine del protocollo per i seguenti motivi: 2 (1,9%) per appetibilità e 7 (6,1%) per costi eccessivi. Infine, non sono state riscontrate differenze in termini di percentuale di perdita di peso (13,5±10,9% vs 18,2±8,9%; P = 0,318) nei soggetti che hanno

sviluppato effetti collaterali e nei soggetti che non hanno sviluppato effetti collaterali. In conclusione gli effetti collaterali verificatisi sono stati clinicamente lievi e non hanno comportato l'interruzione del protocollo dietetico in quanto spesso si sono risolti spontaneamente o sono stati facilmente gestiti dal personale sanitario. Lo studio conclude che la VLCKD è uno strumento nutrizionale sicuro ed efficace nella gestione dei soggetti affetti da obesità.

La VLCKD può quindi essere considerata uno strumento terapeutico efficace, promettente e sicuro per le donne affette da PCOS e obesità. Gli effetti collaterali sono lievi, transitori e possono essere prevenuti e gestiti seguendo protocolli ben organizzati e standardizzati ed eseguendo un adeguato monitoraggio clinico e di laboratorio. Tuttavia, in considerazione delle limitate prove fornite, sono necessari ulteriori studi controllati, adeguati a confermare gli effetti benefici della VLCKD sui vari aspetti clinici della PCOS.

DIETA CHETOGENICA PER OVAIO POLICISTICO: VANTAGGI.

Perché preferire la dieta chetogenica VLCKD ad altri regimi alimentari?

Perdita di peso efficace, è alla base del successo e del cambiamento di molti pazienti;

Perdita della massa grassa: nella dieta chetogenica la perdita di massa grassa è superiore rispetto a quella magra.

Protezione della massa muscolare, grazie all'apporto ottimale di proteine;

Diminuzione del senso di fame, perché i corpi chetonici nella loro formazione contribuiscono ad accrescere il senso di sazietà;

Azione anti-infiammatoria: l'elemento chiave ha a che fare con la riduzione degli zuccheri e dei carboidrati, che pare siano dei mediatori infiammatori e possano peggiorare le patologie croniche di natura infiammatoria e per l'azione diretta del β-idrossibutirrato (BHB) che in vivo sopprime la malattia infiammatoria mediata dall'inflammasoma NLRP3; [13]

Possibile miglioramento del microbiota intestinale, così come dimostrato da vari studi che individuano proprio nella chetosi uno strumento di miglioramento per la salute intestinale; è questo comunque un importante settore di studio in evoluzione che necessita di ulteriori lavori;

Controllo dell'insulina e miglioramento dell'insulino-resistenza: la dieta chetogenica è un ottimo metodo per abbassare alti tassi di insulina. Infatti i carboidrati raffinati stimolano molto la produzione di questo ormone e una loro limitazione è un metodo efficace per ridurne i livelli. La riduzione dei carboidrati e l'apporto moderato di proteine aiutano a tenere sotto controllo i livelli ematici di glucosio e insulina, mentre il consumo di adeguate quantità di grassi saturi e monoinsaturi salutari prevengono la fame.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

L'obesità rappresenta un significativo fattore di rischio per la PCOS e come sappiamo queste due patologie sono strettamente correlate fra loro da meccanismi che includono l'insulino-resistenza e l'infiammazione cronica di basso grado. Ad oggi, sono ben noti i benefici della dieta chetogenica nella riduzione sia dell'insulino-resistenza che dell'infiammazione

cronica di basso grado e di conseguenza anche sulla riduzione del peso corporeo. L'adozione di un protocollo chetogenico e in particolare, di un protocollo VLCKD, ha dimostrato importanti effetti favorevoli nel miglioramento del profilo endocrino e riproduttivo della PCOS. Questo successo è spiegato dalla perdita di peso e dal miglioramento dei parametri metabolici e infiammatori. Saranno però necessari ulteriori adeguati studi randomizzati per determinare il protocollo VLCKD più efficace nelle donne con PCOS, in termini di

durata, composizione dei micronutrienti e macronutrienti, scelta di integratori e gestione della delicata fase di reintroduzione dei carboidrati, che dopo una chetogenica va sempre fatta in maniera graduale. È comunque una terapia dietetica che ha già dimostrato la sua efficacia, con pochi e lievi effetti collaterali, sempre se gestita da personale sanitario con esperienza nella metodica, va quindi considerata tra le prime scelte dietetiche per il trattamento della PCOS, in particolare in caso questa sia associata al sovrappeso e all'obesità.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Trimboli P, Castellana M, Bellido D, Casanueva FF. Confusion in the nomenclature of ketogenic diets blurs evidence. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):1–3.
2. Barrea L, Colao A et al.. Ketogenic Diet as Medical Prescription in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Curr Nutr Rep.* 2023 12(1): 56-64
3. Pandurević Srdjan, Mancini Ilaria et al.. Efficacy of very low-calorie ketogenic diet with the Pronokal® method in obese women with polycystic ovary syndrome: a 16-week randomized controlled trial. *Endocr Connect* 2023; 12(7): e220536
4. Camajani E, Barrea L et al.. Ketogenic Diet as a Possible Non-pharmacological Therapy in Main Endocrine Diseases of the Female Reproductive System: A Practical Guide for Nutritionists. *Current Obesity Reports* 2023; 12:231–249
5. Kuchkuntla AR, Shah M, Velapati S et al.. Ketogenic diet: an endocrinologist perspective. *Curr Nutr Rep* 2019; 8(4):402–410
6. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2:35
7. Paoli A, Mancin L, Giacosa MC et al.. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med* 2020; 18(1):104
8. Faghfoori Z, Fazelian S et al.. Nutritional management in woman with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11 Suppl 1:S429-S432
9. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K et al.. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117(13):7347–7354
10. Li J, Bai WP, Jiang B et al.. Ketogenic diet in women with polycystic ovary syndrome and liver dysfunction who are obese: a randomized, open-label, parallel-group, controlled pilot trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47(3): 1145–1152
11. Barrea L, Verde L, Vetrani C et al.. VLCKD: a real time safety study in obesity. *Endocrine Abstracts* 2022 *J Transl Med* 20(1): 23
12. Paoli A, Mancin L et al.. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes (Basel)* 2019 10(7): 534
13. Youm Y, Nguyen K et al.. Ketone body β -hydroxybutyrate blocks the NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.* 2015 21(3): 263-269