

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina

Dipartimento di Scienze Biomediche - DSB

Corso di Laurea Magistrale in
Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria Preventiva e
Adattata

**DIFFERENZE DI GENERE NELLA RISPOSTA AD
UNA DIETA CHETOGENICA DI 10 GIORNI IN
ATLETI DI ENDURANCE**

Relatrice:

Ch.ma Prof.ssa
Tatiana Moro

Correlatore:

Dott.
Davide Charrier

Laureando:

Mattia Gallo
Matricola: 2152957

Anno Accademico 2025/2026

“MA TU AMATI SEMPRE...”

INDICE

ABSTRACT

1. INTRODUZIONE

1.1 OVERVIEW SULLA DIETA CHETOGENICA

1.2 EFFETTI DELLA DIETA CHETOGENICA

1.3 SPORT DI ENDURANCE E METABOLISMI ENERGETICI

1.4 DIFFERENZE UOMO DONNA NELLO SPORT DI ENDURANCE

1.5 LA DIETA CHETOGENICA E LO SPORT DI ENDURANCE

1.6 OBIETTIVI DELLO STUDIO E IPOTESI DI PARTENZA

2. MATERIALI E METODI

2.1 DESCRIZIONE DEL PROGETTO SPERIMENTALE

2.2 PARTECIPANTI

2.3 DESCRIZIONE VISITA 1

2.4 RUN-IN

2.5 DESCRIZIONE VISITA 2

2.6 DESCRIZIONE VISITA 3

2.7 TEST DI DEPLEZIONE

2.8 TEST AD ESAURIMENTO (TTE)

2.9 INTERVENTO NUTRIZIONALE

2.10 DESCRIZIONE VISITA 4

2.11 DESCRIZIONE VISITA 5

3. RISULTATI

3.1 CAMBIAMENTO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

3.2 CAMBIAMENTI DEI PARAMETRI METABOLICI

3.3 CAMBIAMENTO DEI PARAMETRI DI PERFORMANCE

4. DISCUSSIONE

4.1 CONFRONTO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA NEI DUE GRUPPI

4.2 CONFRONTO DEGLI ADATTAMENTI METABOLICI

4.3 IMPATTO DELL'INTERVENTO DIETETICO SULLA PERFORMANCE

4.4 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

5. CONCLUSIONE

6. BIBLIOGRAFIA

ABSTRACT

Scopo dello studio

La dieta chetogenica (KD), caratterizzata da una severa restrizione dei carboidrati (<5% dell'energia giornaliera), aumenta l'ossidazione dei lipidi e la produzione di corpi chetonici. Tuttavia, i suoi effetti sulla prestazione di endurance e le potenziali differenze sesso-specifiche nella risposta metabolica rimangono poco definiti. La presente tesi ha investigato gli effetti di una dieta chetogenica di 10 giorni sul metabolismo energetico, sulla composizione corporea e sulla performance aerobica in atleti di endurance, valutando eventuali differenze tra uomini e donne. L'obiettivo è valutare eventuali differenze sesso-specifiche negli adattamenti metabolici e nella performance aerobica.

Materiali e metodi

Studio clinico randomizzato e controllato su 42 ciclisti endurance, di cui 32 completanti, assegnati per 10 giorni a dieta chetogenica o mediterranea dopo una settimana di run-in. Prima e dopo l'intervento dietetico sono stati valutati i parametri di composizione corporea, metabolismo a riposo e durante l'esercizio e performance di endurance. Nei soggetti uomini sono state inoltre effettuate biopsie muscolari ed analisi ematiche.

Risultati

La dieta chetogenica ha aumentato significativamente la chetonemia e l'ossidazione lipidica, riducendo il quoziente respiratorio e promuovendo un maggiore utilizzo dei lipidi come substrato energetico. Gli adattamenti metabolici sono risultati più marcati nelle donne durante l'esercizio. Inoltre, la KD ha determinato una riduzione significativa del peso corporeo e della massa grassa. La risposta individuale è risultata altamente eterogenea e, sebbene la performance di endurance tendesse a ridursi rispetto alla dieta ad alto contenuto di carboidrati, tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica nell'analisi complessiva di uomini e donne.

Conclusione

Una dieta chetogenica di breve durata ha indotto adattamenti metabolici favorevoli negli atleti di endurance, aumentando l'ossidazione lipidica e migliorando la composizione corporea. Tuttavia, tali adattamenti non si sono tradotti in un miglioramento della performance aerobica e, nonostante un'elevata eterogeneità della risposta individuale è stata osservata una tendenza a una riduzione della performance di endurance. Le donne hanno mostrato inoltre adattamenti metabolici più marcati rispetto agli uomini, suggerendo potenziali differenze sesso-specifiche nella risposta alla KD.

ABSTRACT

Aim of the study

The study analyzes the effects of a 10-day ketogenic diet on metabolism, body composition, and performance in endurance athletes, comparing male and female athletes. The ketogenic diet (KD) promotes ketosis and fat oxidation, but its effects on performance remain controversial. The aim is to evaluate possible sex-specific differences in metabolic adaptations and aerobic performance.

Materials and methods

Randomized controlled clinical trial involving 42 endurance cyclists, of whom 32 completed the study, assigned for 10 days to either a ketogenic or Mediterranean diet following a one-week run-in period. Body composition, metabolism, VO_2 max, time to exhaustion (TTE), metabolic parameters, and mood state were assessed. In male subjects, muscle biopsies and blood analyses were also performed.

Results

The ketogenic diet significantly increased ketonemia and fat oxidation while reducing the respiratory quotient, thereby promoting the use of fat as the primary energy substrate. Reductions in body weight and fat mass were observed, with more pronounced metabolic adaptations in women during exercise. The ketogenic diet elicited marked inter-individual variability in endurance performance. Despite a trend toward reduced performance compared with the high-carbohydrate diet, the pooled analysis of men and women did not demonstrate a statistically significant effect.

Conclusion

A short-term ketogenic diet induced favorable metabolic adaptations in endurance athletes, increasing lipid oxidation and improving body composition. However, these effects did not enhance aerobic performance, resulting in a reduction in time to exhaustion. Women also showed more pronounced metabolic adaptations than men, suggesting potential sex-specific differences in the response to the ketogenic diet.

1. INTRODUZIONE

1.1 OVERVIEW SULLA DIETA CHETOGENICA

Le basi scientifiche della dieta chetogenica risalgono agli inizi del XX secolo. Nel 1921 il medico statunitense Rollin Turner Woodyatt osservò che, durante il digiuno o in condizioni di marcata restrizione dei carboidrati, il fegato produceva tre composti acetoacetato, acetone e β -idrossibutirrato successivamente definiti “corpi chetonici”. Nello stesso anno, Russell Morse Wilder conì il termine “dieta chetogenica” per descrivere un regime alimentare caratterizzato da un elevato apporto di grassi e da una marcata riduzione dei carboidrati, capace di indurre uno stato metabolico simile a quello del digiuno, pur garantendo un adeguato introito energetico.

La dieta chetogenica (KD), ad oggi, viene definita come una strategia nutrizionale basata sulla diminuzione dell'apporto di carboidrati (<50 g/giorno 5-10% dell'introito calorico giornaliero) un adeguato apporto di proteine (20-25%), e sull'aumento dell'assunzione di grassi (65-75%). Tale ripartizione induce nell'organismo uno stato di chetosi nutrizionale in cui la produzione di β -idrossibutirrato aumenta (con valori superiori a 0,5 mmol/L ma inferiori a 3,0 mmol/L) e parallelamente aumenta la lipolisi e l'utilizzazione dei grassi come principale fonte energetica.

Risulta fondamentale distinguere la chetosi nutrizionale dalla chetoacidosi, una condizione patologica potenzialmente letale.

La chetosi rappresenta uno stato fisiologico adattativo, mentre la chetoacidosi si osserva principalmente nel diabete di tipo 1 o in condizioni di abuso cronico di alcol dove le concentrazioni di β -idrossibutirrato possono superare i 25 mmol/L determinando acidosi metabolica e grave disidratazione.

Questa drastica riduzione dell'apporto energetico proveniente dai carboidrati, porta l'organismo a trovare ed attivare delle strategie metaboliche alternative al fine di fornire energia ai vari sistemi e tessuti, specialmente al sistema nervoso centrale (SNC) che utilizza il glucosio come principale substrato energetico (anche se è importante precisare che questo non viene totalmente escluso ma il suo utilizzo si riduce a livello dei singoli tessuti).

In condizioni di scarso apporto glucidico, la produzione epatica di corpi chetonici (KB) tra cui, acetoacetato, acetone e il sopracitato β -idrossibutirrato aumenta fornendo un substrato

energetico addizionale per i tessuti (in particolare per i tessuti glucosio-dipendenti). In particolare infatti, i corpi chetonici possono essere utilizzati dal SNC grazie alla loro capacità di superare la barriera ematoencefalica (a differenza degli acidi grassi). All'interno delle cellule, vengono convertiti in, Acetil-CoA, il quale viene utilizzato nel ciclo di Krebs (Paoli, 2014).

Attualmente, l'efficacia della KD è ben documentata in ambito clinico, in soggetti obesi e sovrappeso essa è associata ad una significativa riduzione del peso corporeo e ad un miglioramento della composizione corporea (Di Rosa et al., 2022; Leung et al., 2025; Muscogiuri et al., 2021), nei soggetti diabetici di tipo 2 contribuisce al miglioramento del controllo glicemico (Dashti et al., 2021; Zhou et al., 2022), inoltre trova anche grande applicazione nei soggetti che soffrono di epilessia farmaco-resistente sia bambini che adulti (Martin-McGill et al., 2020; Neal et al., 2008). In parallelo al suo utilizzo in ambito clinico, l'interesse per l'applicazione della dieta chetogenica si è progressivamente esteso anche al contesto sportivo, principalmente per i potenziali benefici legati al controllo del peso corporeo e all'incremento dell'ossidazione lipidica.

Nei paragrafi successivi si approfondiranno le relazioni tra questo tipo di regime alimentare e lo sport di endurance, le modificazioni metaboliche indotte dalla KD e le attuali evidenze sul diverso impatto che essa ha sugli uomini e sulle donne all'interno del contesto sportivo.

1.2 EFFETTI DELLA DIETA CHETOGENICA

La differenza principale tra la dieta chetogenica e altri modelli alimentari, quali la dieta mediterranea, risiede nella differente ripartizione percentuale dei tre macronutrienti, con una drastica riduzione dei carboidrati e un conseguente aumento dei grassi.

Dal punto di vista fisiologico, questa modifica determina l'instaurarsi della Chetosi nutrizionale. Tuttavia è di fondamentale importanza sottolineare che questo non risulta essere l'unico cambiamento indotto da tale approccio nutrizionale, ma solamente uno dei molteplici effetti che comporta.

Numerose evidenze scientifiche presenti in letteratura hanno documentato l'efficacia della KD nel miglioramento della composizione corporea attraverso la riduzione del peso corporeo e della percentuale di massa grassa.

Questo fenomeno potrebbe essere dovuto ad alcuni particolari meccanismi fisiologici, come l'aumento del senso di sazietà, a causa della riduzione nella secrezione della Grelina e

l'aumento del β -Idrossibutirrato e la riduzione dell'insulina circolante che, inibendo la via metabolica della Lipogenesi e stimolando al contempo quella della Lipolisi, favorisce un aumento dell'ossidazione dei grassi. Tale shift metabolico, se combinato col deficit calorico indotto dalla drastica riduzione dell'introito glucidico, accelera l'utilizzo delle riserve adipose ottimizzando così il rapporto tra la massa grassa e la massa magra in maniera indipendente dalla variazione del peso.

Sebbene il calo ponderale possa coinvolgere anche la massa muscolare, alcune evidenze scientifiche suggeriscono che la dieta chetogenica non determini riduzione della forza e della potenza muscolare (Antonio Paoli et al., 2021; Ashtary-Larky et al., 2022; Barrea et al., 2023; O'Neill & Raggi, 2020; Wilson et al., 2017).

Le ulteriori modifiche indotte riguardano uno shift metabolico verso una maggiore ossidazione lipidica a riposo. L'organismo, infatti, diventa progressivamente più efficiente nell'utilizzare gli acidi grassi come principale substrato energetico. Ciò si osserva in termini di diminuzione del quoziente respiratorio e sulla conseguente attenuazione del flusso glicolitico, con una possibile diminuzione della produzione di lattato durante l'esercizio fisico ad alta intensità (Noakes et al., 2023)

Altri studi invece fanno notare come l'utilizzo della KD determini l'aumento della VO_2 max relativa. Questo sembra essere riconducibile alla diminuzione del peso corporeo e non al miglioramento della capacità aerobica dei soggetti (Bailey & Hennessy, 2020; Chen et al., 2023; Lee & Lee, 2021; Osman et al., 2023).

Un ulteriore aspetto riguarda la frequenza cardiaca, la quale sembra essere influenzata dalla durata dell'intervento nutrizionale

Alcuni studi infatti sottolineano come la restrizione glucidica possa portare, nel breve e brevissimo periodo, ad un aumento della FC a causa di un maggiore stress fisiologico mentre, nel lungo periodo, questa subisce una riduzione importante grazie all'adattamento dell'organismo e all'aumento della stimolazione del sistema nervoso parasimpatico.

Tuttavia, una così importante deprivazione glucidica può incidere negativamente sulle funzioni cognitive, compromettendo la capacità di concentrazione e alterando sensibilmente la percezione dello sforzo e della fatica (Crabtree et al., 2025; Polito et al., 2022).

Se questi sono in generale gli effetti che una dieta chetogenica ha sull'organismo da un punto di vista fisiologico, l'influenza della dieta chetogenica rispetto alla performance negli sport di endurance verrà approfondita al paragrafo 1.5.

1.3 SPORT DI ENDURANCE E METABOLISMI ENERGETICI

Gli sport di endurance sono caratterizzati da uno sforzo prolungato e continuo. In questo contesto, la performance è strettamente correlata con l'efficienza dei metabolismi energetici, in particolare del metabolismo aerobico che ricopre un ruolo primario. Questo infatti può utilizzare sia i carboidrati, sia i grassi al fine di generare energia, tuttavia il substrato utilizzato dipende da molti fattori tra cui il sesso, il livello di allenamento, la dieta e l'intensità di esercizio.

L'importanza del metabolismo aerobico risiede nella possibilità di utilizzare l'ossigeno al fine di ossidare sia i grassi, sia i carboidrati, garantendo così la generazione dell'energia necessaria a sostenere l'esercizio fisico di lunga durata.

Se si prendono in esame i carboidrati ossidati dai muscoli, questi derivano in parte dal glucosio ematico e in parte dalle riserve limitate di glicogeno. L'ossidazione dei carboidrati avviene attraverso la Glicogenolisi.

Il risultato della Glicolisi è la formazione di 2 molecole di Piruvato, 2 NADH e 2 molecole di ATP. Successivamente il Piruvato viene convertito in Acetil-CoA che entra nel ciclo di Krebs, il quale, al contrario, avviene nei mitocondri. Durante questo processo si formano (partendo dalle due molecole di Piruvato) 2 molecole di ATP, 6 NADH, 2 FADH₂ e 4 molecole di CO₂.

Considerando i grassi, il primo step che si osserva è la lipolisi, ossia la trasformazione dei trigliceridi in una molecola di glicerolo e tre di acidi grassi, successivamente il glicerolo può entrare nella via glicolitica mentre gli acidi grassi vengono trasportati nei mitocondri dove vengono ossidati in molecole di Acetil-CoA attraverso la B-Ossidazione (ogni molecola di acido grasso produce una molecola di Acetil-CoA, 1 NADH ed 1 FADH₂).

Successivamente ogni molecola di Acetil-CoA entra nel ciclo di Krebs, seguendo la stessa via metabolica descritta per i carboidrati.

Le vie metaboliche che questi due macronutrienti seguono sono infatti differenti, ma entrambe convergono nella produzione di Acetil-CoA. Questa molecola entra nel ciclo di Krebs e successivamente nella fosforilazione ossidativa, che avvengono nei mitocondri, in cui si

formano 28 molecole di ATP se si considera una molecola di glucosio e 100 se si considera un trigliceride.

Complessivamente, dall'ossidazione completa di una molecola di glucosio si ottengono ben 32 molecole di ATP, mentre da un trigliceride si formano circa 340 molecole di ATP.

Tuttavia, a parità di ATP prodotta, l'ossidazione lipidica necessita di una quantità superiore di ossigeno, risultando così un processo energetico meno efficiente rispetto all'ossidazione glucidica. Tuttavia, poiché le riserve di glicogeno sono molto limitate (circa 400 grammi nei muscoli e 100 grammi nel fegato rispetto a circa 10 kg di grasso) e la loro deplezione è strettamente correlata all'insorgenza della fatica, strategie nutrizionali volte a potenziare l'utilizzo dei grassi come substrato energetico potrebbero favorire il prolungamento della prestazione, con un maggiore risparmio di glicogeno e un'insorgenza della fatica ritardata (Areta & Hopkins, 2018).

Ciò suggerisce la possibile utilità della dieta chetogenica per le prestazioni di lunga durata, se l'organismo diventa più efficiente ad utilizzare i lipidi come fonte energetica, riuscendo così a fornire energia per un tempo maggiore, è plausibile pensare che ci possa essere il miglioramento della performance.

1.4 DIFFERENZE UOMO DONNA NELLO SPORT DI ENDURANCE

Al fine di comprendere al meglio l'impatto della dieta chetogenica sulle prestazioni sportive di atleti di endurance e le possibili differenze di genere, è importante esaminare quelle che sono le differenze tra uomini e donne nel metabolismo durante l'esercizio e nella performance.

Le attuali evidenze scientifiche indicano che gli atleti di sesso maschile presentano, in media, prestazioni superiori rispetto alle atlete sia in età puberale sia in età adulta.

Tale differenza è stata ampiamente indagata in letteratura ed è attribuibile a fattori di natura fisiologica e metabolica.

Dal punto di vista fisiologico, la comunità scientifica è concorde nell'affermare che gli uomini, rispetto alle donne, presentano differenze a livello del sistema cardiocircolatorio, quali la maggiore dimensione dell'organo cardiaco, il maggior adattamento ipertrofico del ventricolo sinistro in seguito all'allenamento e la maggiore massa dell'emoglobina, del sistema

respiratorio, come la maggiore dimensione dei polmoni e delle vie aeree (D'Ascenzi et al., 2020; Diaz-Canestro et al., 2022; Lomauro & Aliverti, 2018).

Differenze rilevanti emergono anche nella composizione corporea, con una maggiore percentuale di massa muscolare ed una minore percentuale di massa grassa, gli uomini risultano essere in grado di esprimere valori di forza e potenza maggiori, mentre a livello del sistema endocrino un ruolo determinante è svolto dalla maggiore secrezione di Testosterone (Joyner et al., 2025; Santisteban et al., 2022).

Le differenze tra sesso maschile e sesso femminile a carico dei sistemi cardiocircolatorio e respiratorio influenzano anche il valore della VO_2 max, il quale, se considerato normalizzato per la massa corporea del soggetto, risulta essere maggiore nei maschi rispetto alle femmine.

Quando però questo viene normalizzato per la massa muscolare scheletrica, in maniera tale da rispecchiare la reale capacità ossidativa dei muscoli, si assiste ad una marcata riduzione di questa differenza.

Ciò suggerisce che, a livello muscolare, sia gli uomini che le donne presentino una capacità ossidativa molto simile (Lepers, 2019; Martins et al., 2023)

Dal punto di vista metabolico alcuni paper evidenziano la maggiore predisposizione femminile all'ossidazione dei grassi e maschile a quella dei carboidrati (Devries et al., 2007).

Questo fenomeno è profondamente mediato dalla maggiore concentrazione di estrogeni circolanti che, sia in condizioni di riposo che di esercizio fisico, provocano l'attivazione della proteina CD36 e il conseguente aumento della B-ossidazione.

Di conseguenza le donne mostrano una maggiore capacità di mobilizzare gli acidi grassi dal tessuto adiposo e di preservare le riserve di glicogeno con una ridotta produzione di lattato durante esercizi ad alta intensità (Mittendorfer et al., 2002).

In aggiunta a quanto appena enunciato, ulteriori studi concordano sul fatto che le donne presentino anche una maggior presenza di fibre muscolari di tipo 1, le quali, essendo in grado di sostenere contrazioni muscolari per periodi di tempo prolungati con una minore suscettibilità alla fatica, contribuiscono ad una migliore resistenza allo sforzo.

Ciò significa che, il sesso femminile, durante le attività fisiche di lunga durata, potrebbe risentire in maniera minore dell'affaticamento neuromuscolare rispetto a quello maschile (Besson et al., 2022; Hasegawa et al., 2025).

1.5 LA DIETA CHETOGENICA E LO SPORT DI ENDURANCE

Sulla base di quanto descritto nei paragrafi precedenti, risulta necessario indagare l'eventuale impatto della dieta chetogenica sulla performance degli atleti di endurance, nonché le possibili differenze di risposta tra atleti di sesso maschile e femminile.

Negli ultimi anni, un numero crescente di studi ha indagato gli effetti della dieta chetogenica negli atleti di endurance, osservando gli adattamenti fisiologici già descritti, tra cui l'induzione della chetosi nutrizionale, il miglioramento della composizione corporea e l'aumento dell'ossidazione lipidica. Alcuni lavori indicano però che la riduzione del QR possa essere di maggiore entità negli uomini rispetto alle donne, probabilmente in relazione ad una maggiore predisposizione iniziale all'ossidazione glucidica (Durkalec-Michalski et al., 2019; Leaf et al., 2024).

Inoltre è stata osservata una riduzione della produzione del lattato durante sforzi ad elevata intensità e un incremento della VO_2 max relativa, attribuibile primariamente alla diminuzione del peso corporeo piuttosto che al reale miglioramento della capacità aerobica (Cao et al., 2021; Dostal et al., 2019; Nnadozie et al., 2025; Zajac et al., 2014; Zinn et al., 2017).

Tuttavia numerose evidenze indicano che la dieta chetogenica può compromettere l'economia del gesto sportivo, determinando un maggiore consumo di ossigeno a parità di intensità di esercizio. Inoltre la ridotta disponibilità glucidica può influire negativamente anche sul recupero post esercizio e aumentare la percezione della fatica, risultando sfavorevole sulla performance atletica di endurance (Burke et al., 2017; Murphy et al., 2021; Shaw et al., 2019).

Un'ipotesi al fine di migliorare la performance sportiva negli atleti che seguono una dieta chetogenica, potrebbe essere quella di integrare con carboidrati durante l'esercizio, così da combinare l'aumentata ossidazione lipidica con la presenza dei glucidi che funzionerebbero come carburante aggiuntivo. Tuttavia alcuni lavori hanno evidenziato un aumento del tempo necessario al completamento delle prove fisiche in atleti che seguono una KD, nonostante l'impiego di risciacqui orali contenenti carboidrati durante l'esercizio fisico (Guppy et al., 2025).

Al contrario, l'assunzione di carboidrati circa 30 minuti prima della prestazione sembra migliorare in maniera significativa la performance (Carpenter et al., 2025).

Questi risultati suggeriscono come, anche nei soggetti in chetosi nutrizionale, l'assunzione di carboidrati subito prima di un'attività fisica risulta essere una strategia valida per il miglioramento di questa, mentre il solo risciacquo orale non sortisce lo stesso effetto.

Stando a quanto sopra detto sembra quindi che l'utilizzo della KD in atleti di endurance, non sia superiore rispetto ad altri protocolli alimentari, quali la dieta mediterranea, al fine di migliorare la performance fisica.

Risulta opportuno sottolineare che, sebbene la letteratura sull'impiego della dieta chetogenica negli sport di endurance sia corposa, essa rimane ancora oggi oggetto di dibattito, in particolare per quanto riguarda gli effetti sulla performance (Shaw et al., 2019). Tra gli aspetti più dibattuti emergono il tempo necessario all'adattamento metabolico e l'intensità dell'esercizio (ad alte intensità, dove la richiesta energetica diventa più rapida, la mancanza di glucidi può portare ad un decremento della performance).

Un'ulteriore limitazione della letteratura riguarda il gap presente tra lavori che hanno trattato la KD e le differenze di genere. La maggior parte di questi è stata svolta su soggetti uomini, mentre le donne risultano o incluse in campioni numericamente limitati o totalmente escluse da alcuni studi rendendo così impossibile estendere i risultati sopracitati alla popolazione femminile (Gawelczyk et al., 2026).

1.6 OBIETTIVI DELLO STUDIO E IPOTESI DI PARTENZA

Lo scopo del presente studio scientifico risulta essere quello di indagare gli effetti di una dieta chetogenica della durata di 10 giorni sulla composizione corporea, sul metabolismo a riposo e durante l'esercizio e sulla prestazione di endurance negli atleti di endurance.

Nella seguente tesi di laurea, tuttavia, verranno indagate in maniera particolare, le differenze di sesso tra uomini e donne in merito alla composizione corporea (grazie all'utilizzo di strumentazioni quali la DEXA e la BIA), metabolismo a riposo e durante l'esercizio (attraverso l'utilizzo della calorimetria indiretta) e del tasso di ossidazione dei grassi e dei carboidrati) e performance di endurance.

In particolare lo scopo di questo elaborato è quello di indagare potenziali differenze di genere nella risposta alla KD, confrontando l'effetto di dieci giorni in atlete e atleti di sesso femminile e maschile alla luce della limitata disponibilità di dati in letteratura.

Considerata la documentata maggiore predisposizione delle donne all'ossidazione dei grassi, si ipotizza che la dieta chetogenica possa avere effetti più marcati negli uomini rispetto alle donne,

con un maggiore shift verso l'utilizzo dei lipidi come principale substrato energetico, sia in condizioni di esercizio fisico che di riposo.

Inoltre, per quanto riguarda la performance si ipotizza che una riduzione dell'apporto di carboidrati a seguito di un adattamento breve possa comportare un peggioramento delle prestazioni in entrambi i sessi.

2 MATERIALI E METODI

2.1 DESCRIZIONE DEL PROGETTO SPERIMENTALE

Il presente studio è un trial clinico randomizzato e controllato, approvato dal comitato etico del dipartimento di scienze biomediche dell'Università degli studi di Padova.

Lo studio prevedeva il reclutamento di atleti ciclisti di endurance con almeno un anno di esperienza di allenamento regolare.

I partecipanti sono stati sottoposti ad un protocollo dietetico definito ed attentamente monitorato in cui, nella fase iniziale della durata di una settimana (run-in), l'apporto calorico giornaliero derivava per il 50-60% dai carboidrati, per il 25-30% dai grassi e per il restante 15-20% dalle proteine.

Al termine della fase di run-in i partecipanti sono stati assegnati in maniera randomizzata a due distinti gruppi di intervento: un gruppo sottoposto ad una dieta chetogenica (KD) ed un gruppo di controllo che seguiva una dieta mediterranea.

La durata dell'intervento è stata di dieci giorni, durante i quali i soggetti hanno mantenuto un programma di allenamento controllato registrato attraverso l'utilizzo di un diario appositamente dedicato. Le valutazioni incluse nello studio sono state effettuate a tutti i soggetti, sia all'inizio, sia al termine dell'intervento e includevano:

L'analisi della composizione corporea attraverso l'utilizzo della DEXA e della BIA, la misurazione del metabolismo basale grazie al calcolo del dispendio energetico a riposo (REE), test di endurance al cicloergometro e valutazione del quoziente respiratorio (QR) sia a riposo che durante esercizio.

2.2 PARTECIPANTI

Al presente studio hanno preso parte un totale di 42 soggetti adulti in condizioni di buona salute, reclutati attraverso canali social e annunci in aree pubbliche. I soggetti, al fine di essere eligibili per la partecipazione, dovevano avere un'età compresa tra i 18 ed i 40 anni (l'età media era di 29 anni) e un indice di massa corporea (BMI) compreso tra 18 e 25 kg/m² (BMI medio di 23,34 kg/m²), con almeno un anno di esperienza nell'allenamento di endurance su bicicletta e una pratica regolare nei 6 mesi precedenti. Inoltre non dovevano essersi verificati cambiamenti significativi del peso corporeo né dovevano essersi sottoposti ad una dieta chetogenica nei mesi precedenti allo studio.

I criteri che escludevano la possibilità di partecipazione erano invece la non congruenza con i criteri elencati di cui sopra, la presenza di patologie croniche, stati infiammatori o infettivi e l'utilizzo di steroidi anabolizzanti o di farmaci corticosteroidi nei tre mesi antecedenti allo studio.

Precedentemente all'inizio del protocollo sperimentale, ogni soggetto è stato contattato telefonicamente al fine di verificare l'idoneità personale allo studio, qualora il partecipante fosse risultato sia idoneo che interessato alla partecipazione, veniva convocato presso il laboratorio di Nutrizione e di Fisiologia dell'esercizio dell'Università degli studi di Padova per una prima visita di screening. Tuttavia tenendo conto del tasso di drop-out durante i mesi di svolgimento il numero di partecipanti che hanno portato a termine l'intero protocollo sperimentale è passato da 42 a 32, rispettivamente 24 soggetti di sesso maschile e 8 soggetti di sesso femminile.

2.3 DESCRIZIONE VISITA 1

Durante la visita iniziale di screening sono stati nuovamente verificati i criteri di inclusione precedentemente accertati tramite contatto telefonico.

In tale occasione, il protocollo di studio è stato illustrato in maniera dettagliata ai potenziali partecipanti, i quali hanno avuto l'opportunità porre domande e chiarire i propri dubbi riguardo allo scopo del trial.

In caso di conferma della propria disponibilità alla partecipazione, veniva richiesta la sottoscrizione del consenso informato.

Ad ogni partecipante reclutato è stato assegnato un codice identificativo progressivo (GLYCO01, GLYCO02, GLYCO03, GLYCO04...) al fine di garantire il totale anonimato.

Successivamente, come riportato al paragrafo 2.1, i partecipanti sono stati assegnati in maniera casuale a due gruppi distinti: uno sottoposto alla dieta chetogenica e l'altro sottoposto alla dieta mediterranea.

Durante questa fase ognuno dei partecipanti è stato sottoposto ad una valutazione completa comprendente un'anamnesi (attraverso un questionario appositamente dedicato), misurazione del peso e dell'altezza, valutazione della composizione corporea tramite l'utilizzo della bioimpedenziometria, analisi del metabolismo basale, colloquio nutrizionale individuale. Risulta fondamentale sottolineare inoltre che, durante la prima visita, tutti i soggetti hanno eseguito una sessione di familiarizzazione con il test di VO_2 max e con il test ad esaurimento (TTE).

La valutazione del metabolismo basale è stata eseguita al mattino nel range 7:30-9:30 in una condizione di digiuno, in posizione supina, con il soggetto che respirava attraverso una maschera collegata al sistema COSMED Quark RMR.

Suddetta strumentazione ha consentito di valutare il consumo di ossigeno (VO_2) e la produzione di anidride carbonica (VCO_2) sia in condizioni di riposo, sia durante l'esercizio fisico.

La valutazione della composizione corporea attraverso la BIA prevedeva invece che il partecipante rimanesse rilassato e disteso in posizione supina al fine di garantire un fenomeno di redistribuzione uniforme dei fluidi corporei.

Successivamente, attraverso l'utilizzo di 8 elettrodi cutanei collegati al dispositivo BIA Akern, sono stati stimati i vari parametri della composizione corporea.

Completate queste procedure preliminari, ogni soggetto ha eseguito un test incrementale al fine di determinare la VO_2 max personale.

Il protocollo prevedeva una prima fase di pedalata senza carico di tre minuti seguiti da un incremento progressivo del carico sottoposto (ramping) fino all'esaurimento (dettato dall'incapacità di mantenere la cadenza di pedalata prestabilita) che veniva raggiunto tra i 10 ed i 30 minuti dopo l'inizio.

2.4 RUN-IN

Tra la visita di screening (visita 1) e il periodo d'inizio del protocollo sperimentale (visita 3) tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad un periodo di run-in della durata di una settimana,

durante il quale è stato assegnato, ad ogni singolo soggetto, un regime alimentare standardizzato e caratterizzato da una distribuzione dei macronutrienti pari al 50-60% di carboidrati, 15-20% di proteine e il restante 25-30% di grassi.

Risulta necessario sottolineare che, quanto sopra esposto, è stato fondamentale per standardizzare la condizione alimentare di partenza dei singoli.

La definizione di questo piano dietetico ha seguito i principi della dieta mediterranea e ha tenuto conto dei vari dati antropometrici e del colloquio nutrizionale iniziale, al fine di garantire un adeguato apporto nutrizionale mantenendo però un sufficiente livello di personalizzazione in base alle abitudini alimentari individuali.

Nonostante il cambio di regime alimentare, tutti i soggetti sono stati istruiti a non modificare le loro abitudini di allenamento (monitorato attraverso la compilazione di un diario apposito) ed il loro livello di attività fisica durante la vita di tutti i giorni.

L'aderenza a questo protocollo è stata verificata sia attraverso contatti telefonici periodici, sia attraverso l'applicazione MetaDieta (utilizzata per la creazione delle singole diete e per il monitoraggio dell'assunzione alimentare).

2.5 DESCRIZIONE VISITA 2

Terminata la prima settimana, i soggetti reclutati si sono nuovamente presentati a digiuno per eseguire la seconda visita del trial durante la quale sono stati sottoposti alla valutazione, in ordine progressivo, dei parametri antropometrici, analisi della composizione corporea attraverso l'utilizzo della DEXA e della BIA e alla somministrazione del questionario POMS.

Durante l'utilizzo della DEXA tutti i partecipanti sono stati istruiti a mantenere una posizione supina e a rimanere immobili per tutta la durata dell'acquisizione dei dati.

Tuttavia, nonostante questo strumento rappresenti il gold standard per la valutazione della composizione corporea, visto l'utilizzo delle radiazioni ionizzanti si è scelto di limitare il suo utilizzo a sole due sessioni, effettuate rispettivamente all'inizio e al termine dell'intervento.

Il questionario POMS (Profile of Mood States) è stato invece somministrato sia durante questa fase, che durante la visita 4 (pre e post intervento dietetico), al fine di valutare lo stato

dell'umore dei singoli partecipanti.

2.6 DESCRIZIONE VISITA 3

Entro 48-72 ore dalla visita 2 i singoli si sono presentati presso il laboratorio, in uno stato di digiuno, per eseguire la terza visita sperimentale che comprendeva:

- Prelievo del sangue e analisi delle urine.
- Biopsia muscolare pre-esercizio fisico (a livello del Quadricipite solo per i soggetti maschi).
- Test di deplezione del glicogeno della durata di due ore.
- Questionari.
- Test ad esaurimento (TTE).
- Biopsia muscolare post-esercizio fisico (a livello del Quadricipite solo per i soggetti maschi).

Le procedure di analisi del sangue e di biopsia muscolare sono state eseguite da personale medico specializzato e sotto anestesia locale.

Al termine di queste i singoli sono stati adeguatamente medicati e hanno continuato con le procedure sopra esposte.

2.7 TEST DI DEPLEZIONE

Successivamente, i partecipanti sono stati sottoposti ad un test di deplezione del glicogeno attraverso una prova al cicloergometro della durata di due ore eseguita al 70% del valore di VO_2 max determinato durante la visita 1.

Durante il suddetto sono state anche eseguite, in maniera intermittente (ogni 15 minuti), le misurazioni di lattato, glicemia e chetonemia attraverso il prelievo del sangue capillare dal lobo dell'orecchio.

Inoltre, ogni quindici minuti, sono stati rilevati i valori di VO_2 e di CO_2 mediante l'utilizzo di una maschera collegata al sistema COSMED CPET.

A partire da questi è stato calcolato il quoziente respiratorio che ha consentito di stimare il tasso di ossidazione, e pertanto il contributo energetico, sia dei grassi che dei carboidrati.

Al termine del test di deplezione, i singoli sono stati sottoposti nuovamente alla valutazione della composizione corporea, mediante una tecnica di bioimpedenziometria regionale (eseguita a livello del muscolo Quadricipite) e alla biopsia muscolare (solamente i soggetti maschi) al fine di valutare le modificazioni indotte dal protocollo sperimentale.

2.8 TEST A ESAURIMENTO

A distanza di 30 minuti dal termine del test di deplezione del glicogeno, i partecipanti hanno eseguito una seconda prova, consistente in un test incrementale al cicloergometro condotto fino all'esaurimento volontario.

Il protocollo prevedeva un'intensità iniziale pari al 75% del VO₂ max con aumenti progressivi del carico del 5% ogni 5 minuti, fino all'incapacità da parte dei soggetti di mantenere la cadenza di pedalata richiesta (60 pedalate al minuto).

Al termine della visita sperimentale ha avuto inizio la fase dell'intervento dietetico, i partecipanti sono stati divisi in maniera casuale nei due gruppi d'intervento, mediante un apposito software di randomizzazione, i quali hanno seguito la dieta chetogenica e la dieta mediterranea per un totale di 10 giorni.

Al decimo giorno i soggetti sono stati invitati a presentarsi nuovamente in laboratorio al fine di procedere con le successive valutazioni previste dal protocollo sperimentale.

2.9 INTERVENTO NUTRIZIONALE

In entrambi i casi i protocolli alimentari sono stati elaborati sulla base dei parametri antropometrici rilevati e delle abitudini alimentari dei singoli, garantendo un apporto energetico di circa 35-40 kcal/kg di peso corporeo in entrambi i gruppi composti rispettivamente da 12 soggetti maschi e 4 soggetti femmine.

Il gruppo d'intervento sottoposto alla KD ha seguito un regime alimentare caratterizzato da una drastica riduzione dei carboidrati, mantenuti al di sotto del 5% dell'introito calorico totale (<50 grammi al giorno), a fronte di una prevalenza lipidica pari circa al 70%. Le proteine contribuivano per il restante 20-25%.

Parallelamente, il gruppo sottoposto alla dieta mediterranea ha impiegato un protocollo molto

simile a quello della fase di run-in, in cui i glucidi contribuivano per il 50-55%, una quota lipidica pari al 25-30% e il mantenimento della quota proteica al 20% dell'apporto calorico giornaliero.

I soggetti di entrambi i gruppi hanno seguito le rispettive indicazioni alimentari per un totale di 10 giorni, al termine dei quali si sono susseguite ulteriori due visite al fine di valutare le eventuali modificazioni indotte nell'organismo sia dal punto di vista fisiologico che dal punto di vista metabolico.

2.10 DESCRIZIONE VISITA 4

Terminati i dieci giorni di dieta, chetogenica e mediterranea, i partecipanti si sono recati nuovamente in laboratorio, in condizione di digiuno, per essere sottoposti nuovamente all'analisi della composizione corporea attraverso la DEXA e la BIA, alla valutazione del metabolismo basale e dei parametri antropometrici.

Analogamente alla visita 2, anche in questa fase è stato sottoposto il questionario POMS (Profile of Mood States) per la valutazione dello stato dell'umore dei singoli.

2.11 DESCRIZIONE VISITA 5

Una volta completata la visita 4, i soggetti si sono presentati il giorno successivo a digiuno, per eseguire la quinta ed ultima visita prevista dal disegno sperimentale la quale era analoga alla visita 3.

Al termine di questa lo studio veniva considerato concluso.

Tabella 1. Caratteristiche dei partecipanti suddivisi per gruppo (CG = gruppo di controllo; KD = gruppo dieta chetogenica) e per sesso. I valori sono espressi come media $\pm$ deviazione standard.

	CG Uomini	KD Uomini	CG Donne	KD Donne
<i>Numerosità</i>	12	12	4	4
<i>Età</i>	29 $\pm$ 5 anni	31 $\pm$ 5 anni	25 $\pm$ 5 anni	28 $\pm$ 5 anni
<i>BMI</i>	23,8 $\pm$ 2 Kg/m ²	23,5 $\pm$ 1,7 Kg/m ²	22,1 $\pm$ 0,9 Kg/m ²	22,4 $\pm$ 1,4 Kg/m ²
<i>% Massa grassa</i>	21,19 $\pm$ 4,53 %	18,79 $\pm$ 3,46 %	25,00 $\pm$ 2,34 %	26,60 $\pm$ 8,89 %

3 RISULTATI

3.1 CAMBIAMENTO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

Nel seguente paragrafo verranno esposti gli adattamenti osservati in seguito a 10 giorni di dieta chetogenica e dieta mediterranea in soggetti uomini e donne, a carico di peso corporeo, massa magra, massa grassa, percentuale di massa grassa, total body water, intracellular water, extracellular water, angolo di fase (PHA), resistenza (R) e reattanza (X).

L'analisi statistica del peso corporeo ha evidenziato un'interazione significativa tra i fattori tempo e gruppo ($p < 0,001$), indicando una riduzione più pronunciata del peso nei soggetti sottoposti alla dieta chetogenica (nel gruppo KD si è registrata una riduzione di circa 2,83 kg rispetto ai soggetti del CG i quali avevano aumentato il peso di circa 0,40 kg). È stato inoltre riscontrato un effetto significativo del fattore tempo, caratterizzato da una diminuzione del peso corporeo medio nella valutazione post-intervento rispetto a quella pre-intervento ($p < 0,001$). Infine, è emerso un effetto principale significativo del fattore genere portato dal minor peso delle donne rispetto a quello maschile ($p < 0,001$) ($75 \pm 8,71$ kg vs $62 \pm 6,41$ kg).

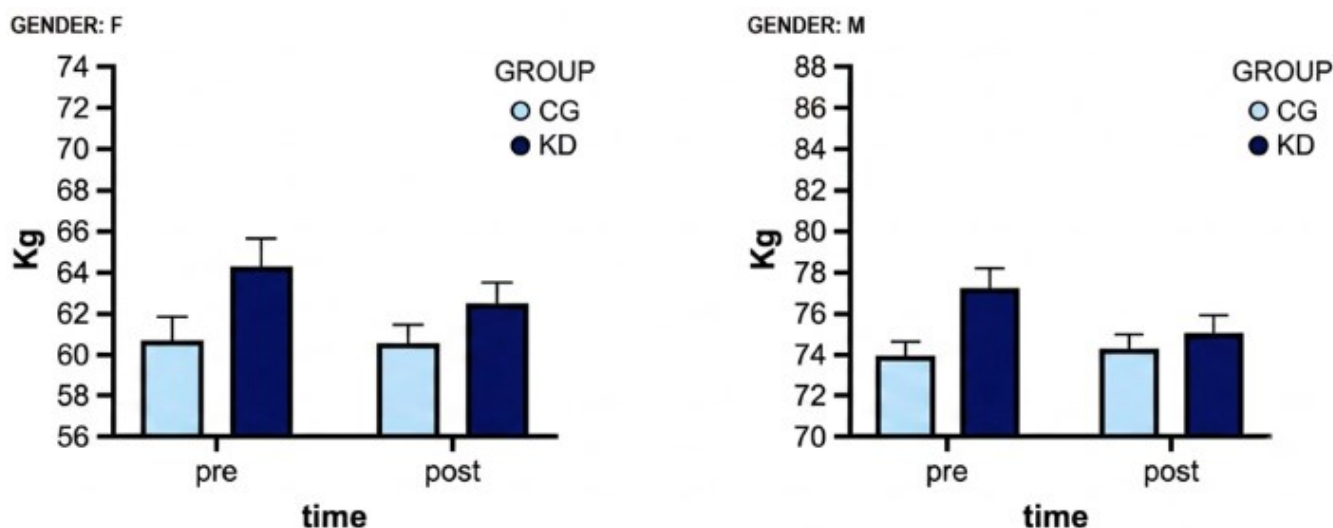


Grafico 1. Andamento del peso corporeo in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

L'analisi della massa grassa e massa magra espresse in chilogrammi non ha riscontrato delle variazioni statisticamente significative, Tuttavia quella della percentuale di massa grassa ha verificato la significatività a carico del tempo ($p = 0,039$) e dell'interazione tra tempo e gruppo ($p =$

0,042). In particolare, è stata osservata una riduzione nel gruppo KD tra il pre ed il post intervento. Inoltre è stata osservata una differenza del genere con valori di percentuale di massa grassa maggiore nei soggetti di sesso femminile rispetto alla controparte maschile ($p = 0,005$). Nonostante non sia stata raggiunta la significatività statistica, è stata osservata una riduzione della massa magra nei soggetti sottoposti al protocollo alimentare della dieta chetogenica.

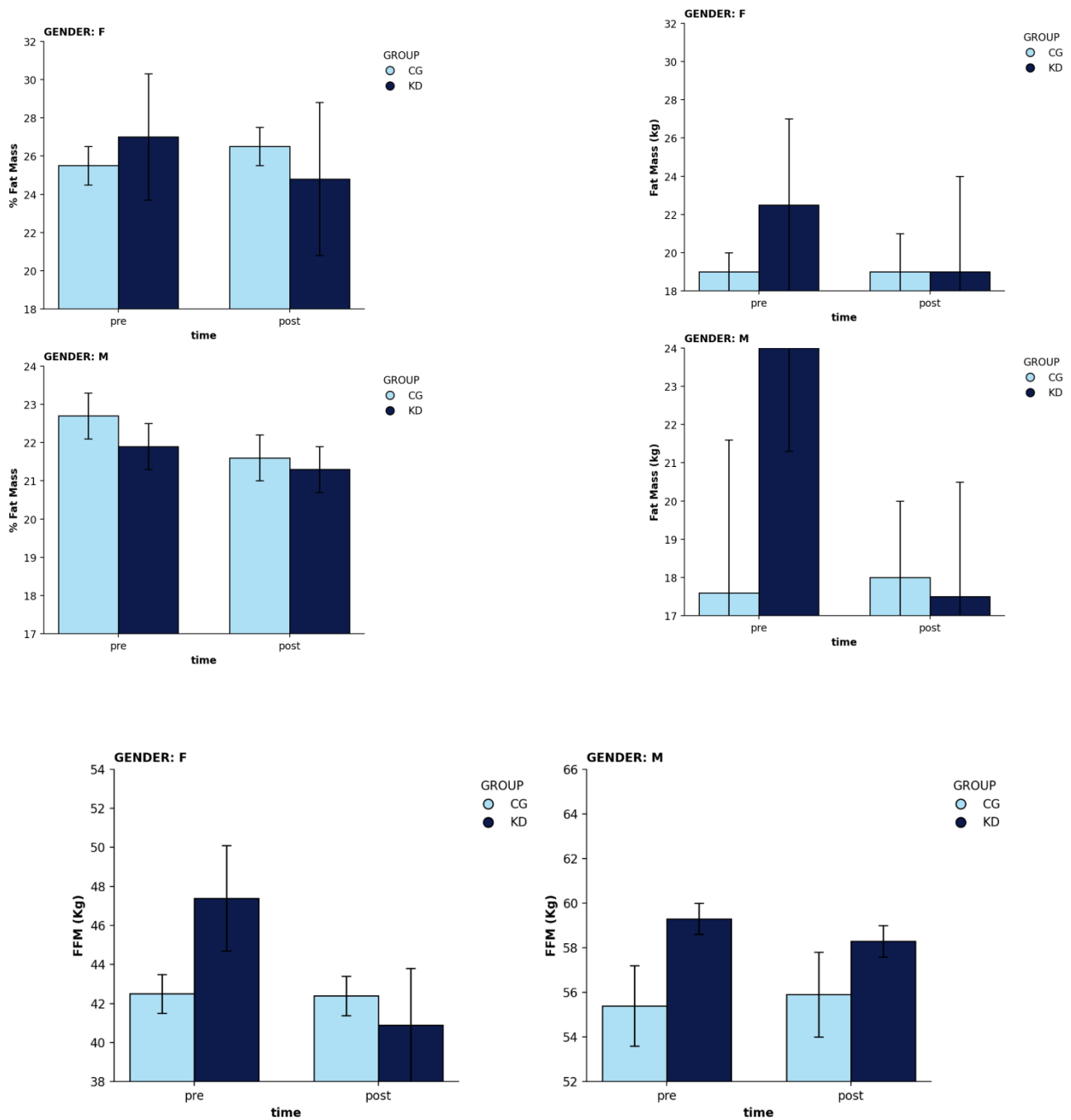


Grafico 2. Andamento della percentuale di massa grassa, massa grassa e massa magra in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

La riduzione della massa magra sembra essere principalmente riconducibile alla riduzione dell'acqua corporea. Infatti, l'analisi statistica della Total Body Water (TBW) ha evidenziato un'interazione significativa a livello del tempo ($p = 0,043$) e per tempo x gruppo ($p < 0,001$). L'analisi post hoc, ha dimostrato come, tale differenza sia risultata significativa nel confronto pre e post intervento del gruppo KD ($p < 0,001$). Inoltre, è emerso un effetto principale significativo del fattore genere, associato a valori significativamente differenti tra uomini e donne e associato ad una quantità di acqua maggiore negli uomini ($p < 0,001$) ($47 \pm 1,2$ L vs $34 \pm 1,7$ L). Tali risultati sono analoghi per l'analisi dell'acqua extracellulare (ECW) e intracellulare (ICW).



Grafico 3. Andamento della TBW in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

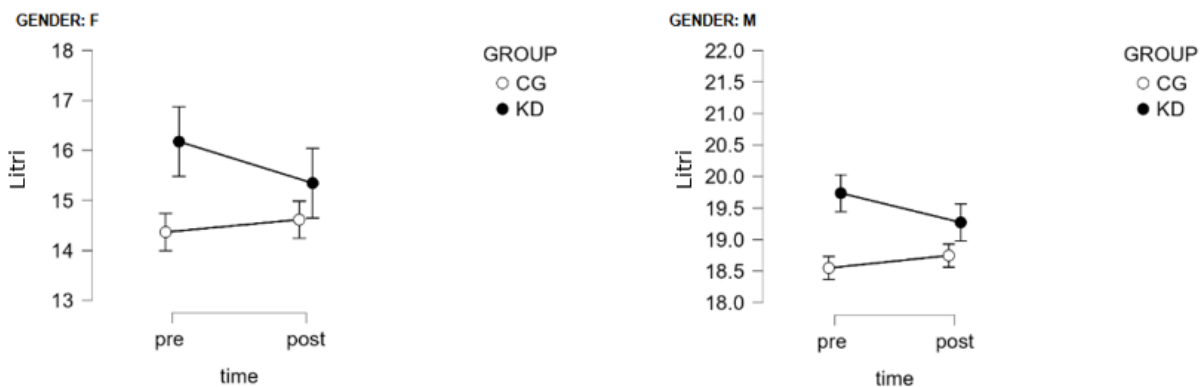


Grafico 4. Andamento della ICW in relazione al sesso e al gruppo sperimentale.

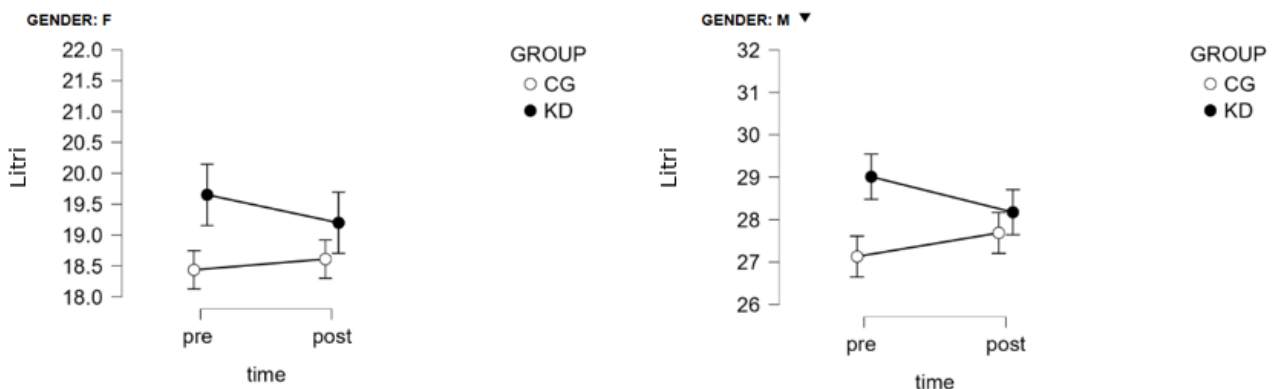


Grafico 5. Andamento della ECW in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

Infine, osservando i parametri bioelettrici di angolo di fase (PHA), resistenza (R) e reattanza (X), l'analisi statistica ha evidenziato differenze statisticamente significative per differenti fattori. In particolare, per il PHA è emerso un effetto principale significativo del fattore genere ($p < 0,001$). Per la resistenza (R), invece, sono emerse sia un'interazione significativa tra i fattori tempo e gruppo, osservabile confrontando il gruppo keto pre e post intervento ($p < 0,001$), Inoltre è emerso un effetto genere ($p = 0,003$) dato dal valore significativamente maggiore delle donne appartenenti al gruppo di controllo rispetto al gruppo degli uomini keto nella condizione pre intervento.

Per quanto riguarda la reattanza (X), sono state osservate interazioni statisticamente significative a livello dell'interazione tra tempo e gruppo ($p < 0,001$) (riscontrabile nell'aumento dei valori nel post intervento per il gruppo keto).

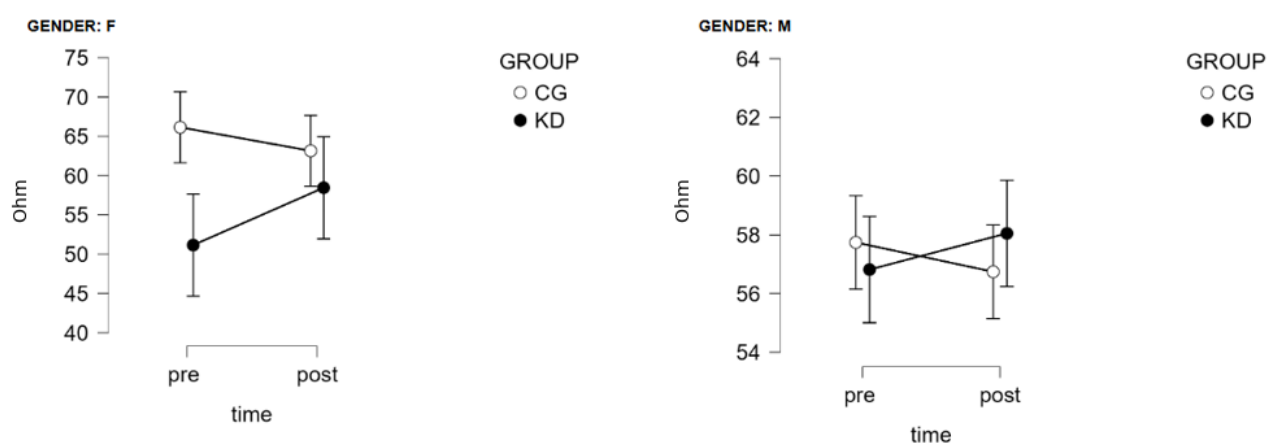


Grafico 6. Andamento della reattanza (X) in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

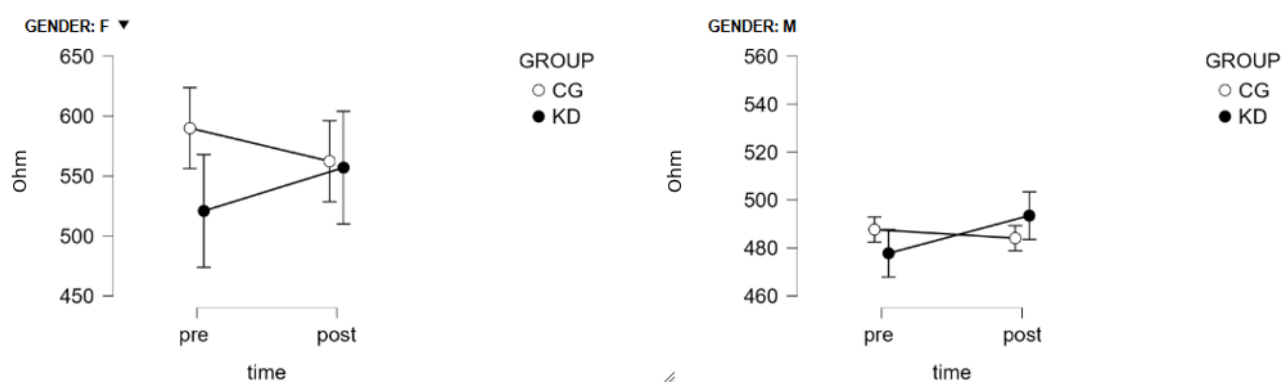


Grafico 7. Andamento della resistenza (R) in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

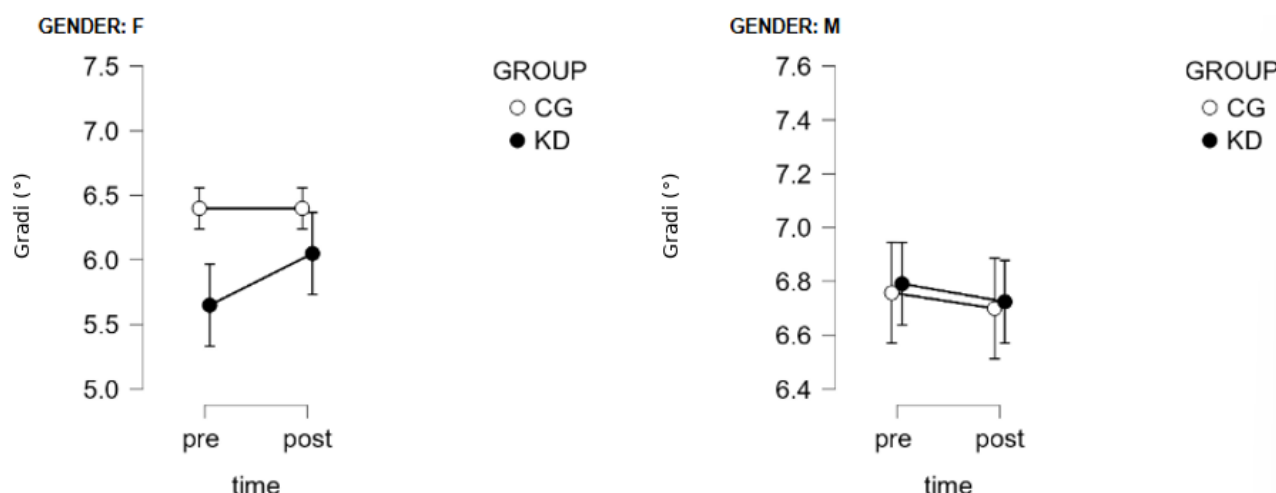


Grafico 8. Andamento dell'angolo di fase (PHA) in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

3.2 CAMBIAMENTI DEI PARAMETRI METABOLICI

Al fine di valutare gli adattamenti metabolici indotti dal protocollo sperimentale, sono stati analizzati i livelli di chetonemia e lattato durante esercizio, i tassi di ossidazione dei grassi e dei carboidrati, sia in condizioni di riposo sia durante l'esercizio fisico ed il conseguente quoziente respiratorio. I risultati di tali analisi sono presentati nel paragrafo seguente.

L'analisi statistica delle concentrazioni di lattato non ha evidenziato interazioni significative né per il fattore gruppo né per il fattore genere. Tuttavia, l'analisi dei confronti tra i diversi time point ha mostrato differenze statisticamente significative tra la condizione basale (T0) e tutti i successivi momenti di valutazione durante l'esercizio ($p < 0,001$), ad eccezione dei confronti tra T0 e 105 minuti e tra T0 e 120 minuti.

Al contrario di quanto osservato per il lattato, l'analisi della chetonemia ha evidenziato numerose differenze statisticamente significative. Tra i valori registrati nei diversi time point, sono emerse differenze significative nei confronti tra T0 e 120 minuti, tra 30 e 120 minuti, tra 60 e 120 minuti e tra 90 e 120 minuti ($p < 0,001$).

In particolare è stato osservato un incremento significativo della chetonemia durante l'esercizio nel gruppo sottoposto a dieta chetogenica (KD) nella condizione post-intervento rispetto alla condizione pre-intervento ($p = 0,006$). Analogamente, nelle partecipanti di sesso femminile sottoposte alla dieta chetogenica è stato rilevato un aumento significativo della chetonemia nella condizione post-intervento rispetto alla condizione pre-intervento ($p = 0,010$). Tali risultati indicano la presenza di un'interazione significativa sia tra tempo e gruppo sia tra tempo, gruppo e genere.

Per quanto riguarda l'effetto del genere, ulteriori differenze significative sono state osservate esclusivamente nei soggetti di sesso femminile. In particolare, sono risultati significativi i confronti tra T0 e 120 minuti, tra 30 e 90 minuti, tra 30 e 120 minuti e tra 60 e 120 minuti ($p = 0,002, 0,003, 0,010$ e $0,005$). Tali differenze non sono state riscontrate nei soggetti di sesso maschile, suggerendo la presenza di un'interazione significativa non solo tra genere e time point, ma anche tra genere, tempo (pre/post-intervento) e time point. Tale evidenza è stata confermata dai confronti post-hoc, che hanno mostrato differenze significative tra la condizione femminile pre-intervento e la corrispondente condizione post-intervento ai time point di 0, 30, 60 e 90 minuti rispetto al time point di 120 minuti ($p = 0,020$).

Ulteriormente l'analisi statistica ha osservato un aumento significativo, nel gruppo di controllo (CG), al time point di 120 minuti rispetto al time point 0 nella condizione pre-intervento ($p = 0,003$). Nel gruppo KD invece, la condizione pre-intervento al time point 0 non è risultata significativamente differente dalla condizione post-intervento al time point 0.

Infine, nel gruppo di controllo in condizione post-intervento, il valore registrato al time point di 60 minuti è risultato significativamente maggiore rispetto al valore rilevato a 30 minuti ($p = 0,023$) nella medesima condizione e significativamente minore rispetto al valore registrato a 120 minuti nella condizione pre-intervento ($p = 0,009$).

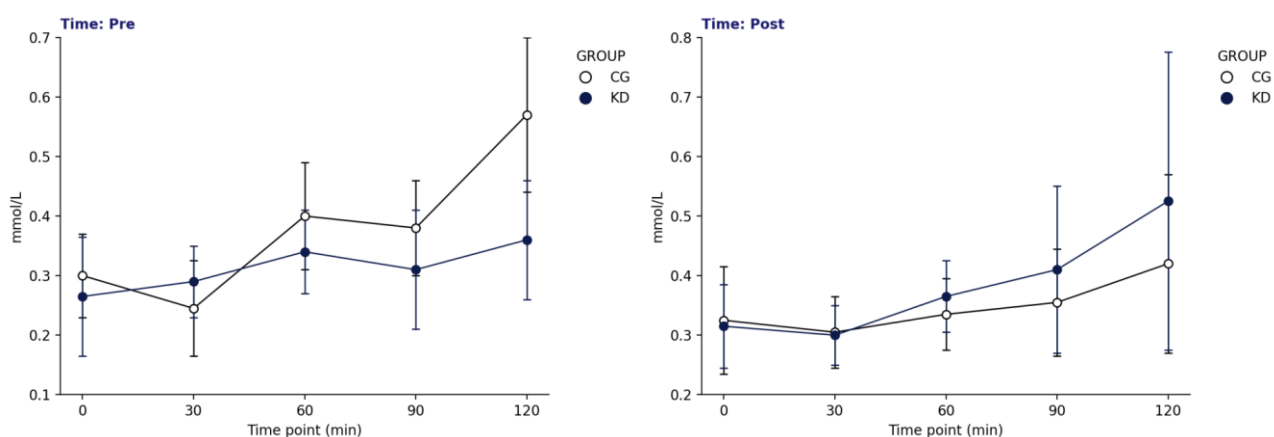


Grafico 9. Andamento della chetonemia in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

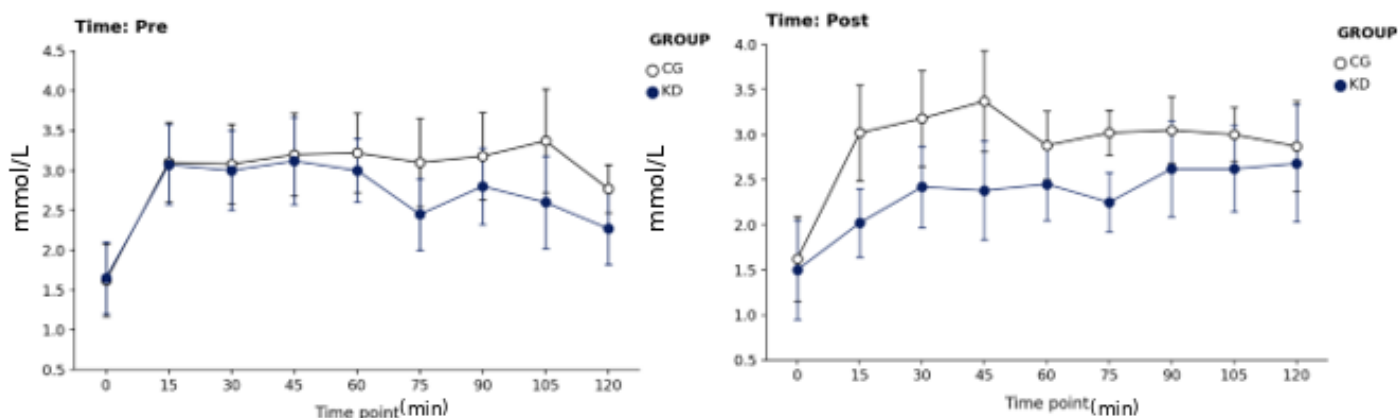


Grafico 10. Andamento del lattato in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

Per quanto riguarda l'ossidazione dei grassi e dei carboidrati a riposo, nonché i valori di massima ossidazione raggiunti durante l'esercizio, l'analisi statistica ha evidenziato diversi effetti significativi.

I risultati ottenuti in condizioni di riposo sono risultati sostanzialmente speculari per i due substrati energetici. In particolare, sono emerse interazioni significative per il fattore tempo ($p = 0,021$), con differenze significative tra la condizione pre- e post-intervento, e per il fattore gruppo ($p = 0,010$), con differenze significative tra il gruppo sottoposto a dieta chetogenica (KD) e il gruppo di controllo (CG). Inoltre, è stata osservata un'interazione significativa tra gruppo e tempo ($p < 0,001$), evidenziata dai confronti tra le condizioni CG pre, CG post, KD pre e KD post (considerando l'ossidazione dei carboidrati, le prime tre condizioni erano significativamente maggiori rispetto alla condizione KD post, mentre per l'ossidazione dei grassi risulta esserci un'inversione dei risultati con le prime tre condizioni significativamente minori rispetto alla condizione KD post).

Considerando invece i valori di massima ossidazione raggiunti durante l'esercizio, è emersa un'interazione significativa tra gruppo e tempo ($p < 0,001$) per entrambe le variabili, in linea con quanto osservato nelle condizioni di riposo. È stato inoltre rilevato un effetto significativo del gruppo per la massima ossidazione dei grassi (che aumentava in maniera significativa nel post intervento rispetto al pre nel gruppo KD, $p = 0,002$). Per quanto riguarda la massima ossidazione dei carboidrati, sono emersi effetti significativi sia del genere ($p < 0,001$) sia dell'interazione tra tempo e genere ($p = 0,029$). In particolare, i confronti post-hoc hanno evidenziato differenze significative tra i soggetti di sesso femminile e maschile nella condizione pre-intervento, nonché tra la condizione maschile pre-intervento e le corrispondenti condizioni femminile e maschile post-

intervento.

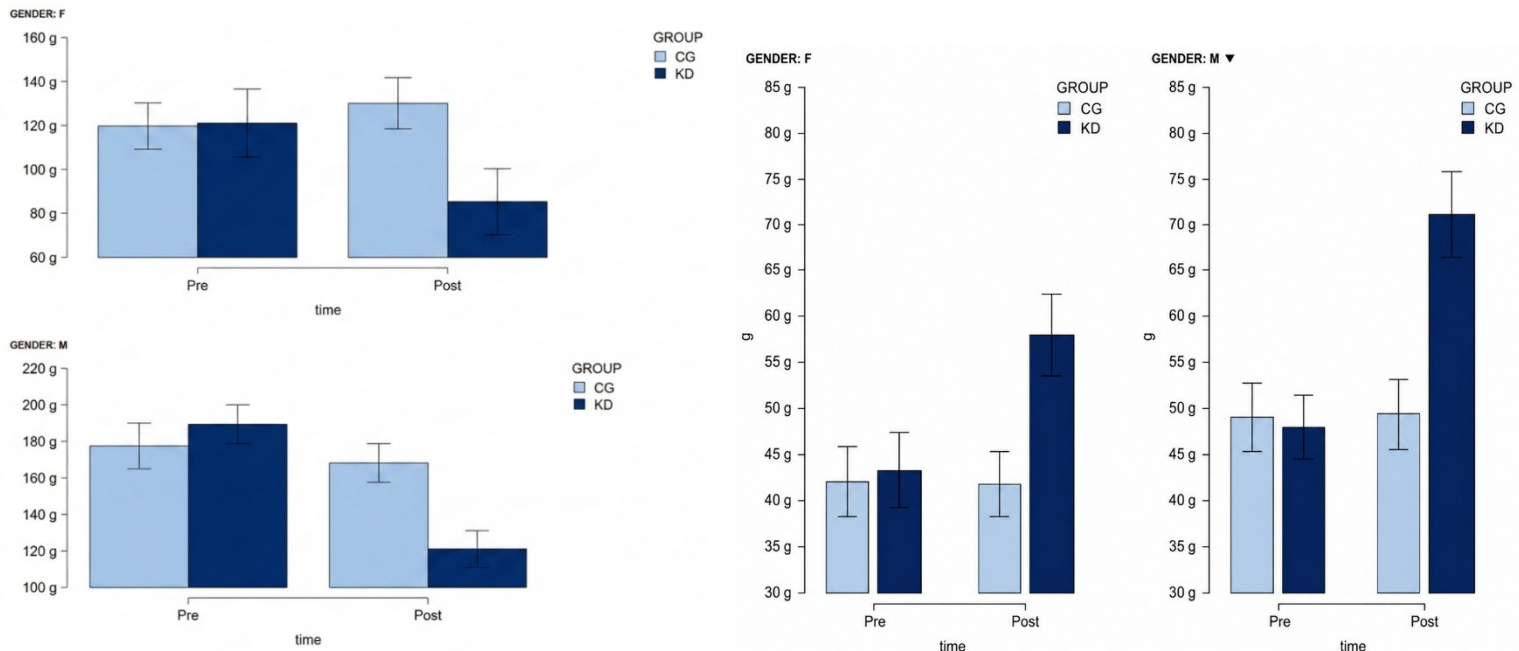


Grafico 11. Andamento peak carb ox (grafico a sinistra) e peak fat ox (grafico a destra) durante esercizio in relazione a sesso e gruppo sperimentale.

La stima dei tassi di ossidazione dei carboidrati e dei grassi deriva dai calori di ossigeno e anidride carbonica durante l'esercizio fisico (VO_2 e CO_2). Di conseguenza l'analisi del quoziente respiratorio (VCO_2/VO_2) ha dato risultati analoghi.

In particolare, è emerso un effetto significativo del tempo x gruppo ($p = 0,001$), con valori di QR significativamente inferiori nella condizione post-intervento rispetto alla condizione pre-intervento nel gruppo KD. È stato inoltre osservato un effetto significativo del time point ($p < 0,001$): i valori registrati nei time point iniziali differivano significativamente da quelli rilevati nei successivi momenti di valutazione. Nello specifico, differenze significative sono state riscontrate tra ciascun time point e quelli successivi fino agli intervalli di 40–45 minuti e 55–60 minuti, mentre questi ultimi hanno mostrato differenze significative esclusivamente rispetto ai time point di 85–90 minuti e 115–120 minuti.

L'analisi ha inoltre evidenziato un effetto significativo del gruppo ($p = 0,021$), con valori medi di QR inferiori nel gruppo sottoposto a dieta chetogenica (KD) rispetto al gruppo di controllo (CG). Analogamente, è emerso un effetto significativo del genere ($p = 0,030$), attribuibile ai valori medi di

QR inferiori osservati nelle partecipanti di sesso femminile rispetto ai partecipanti di sesso maschile.

Infine, è stata rilevata un'interazione significativa tra gruppo e tempo. I confronti post-hoc hanno infatti evidenziato differenze significative tra le condizioni CG pre-intervento, KD pre-intervento e CG post-intervento rispetto alla condizione KD post-intervento. Tale risultato è riconducibile alla marcata riduzione del quoziente respiratorio osservata nel gruppo sottoposto a dieta chetogenica dopo l'intervento.

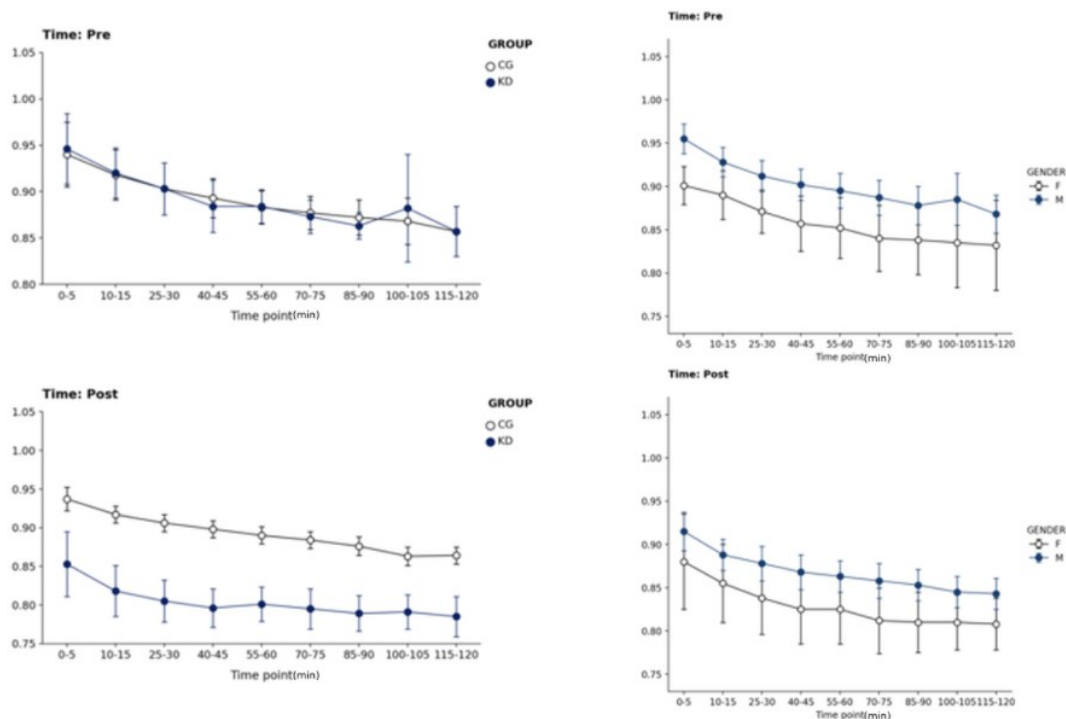


Grafico 12. Andamento QR durante esercizio in relazione al genere (grafico a destra) e al gruppo sperimentale (grafico a sinistra).

L'analisi dei valori di VO_2 registrati durante l'esercizio ha invece evidenziato un effetto significativo del genere ($p < 0,001$). In particolare, i soggetti di sesso maschile hanno mostrato valori di consumo di ossigeno significativamente superiori rispetto ai soggetti di sesso femminile.

Un risultato analogo è emerso dall'analisi dei valori medi di VO_2 calcolati sull'intera durata dell'esercizio. Anche in questo caso, infatti, l'unico fattore risultato statisticamente significativo ($p=0,007$) è stato il genere, con valori medi significativamente più elevati negli uomini rispetto alle donne. Non sono invece emerse differenze significative associate al gruppo di appartenenza, alla condizione temporale (pre/post-intervento) o alle relative interazioni, tuttavia è osservabile un trend di aumento della VO_2 media negli atleti uomini post KD.

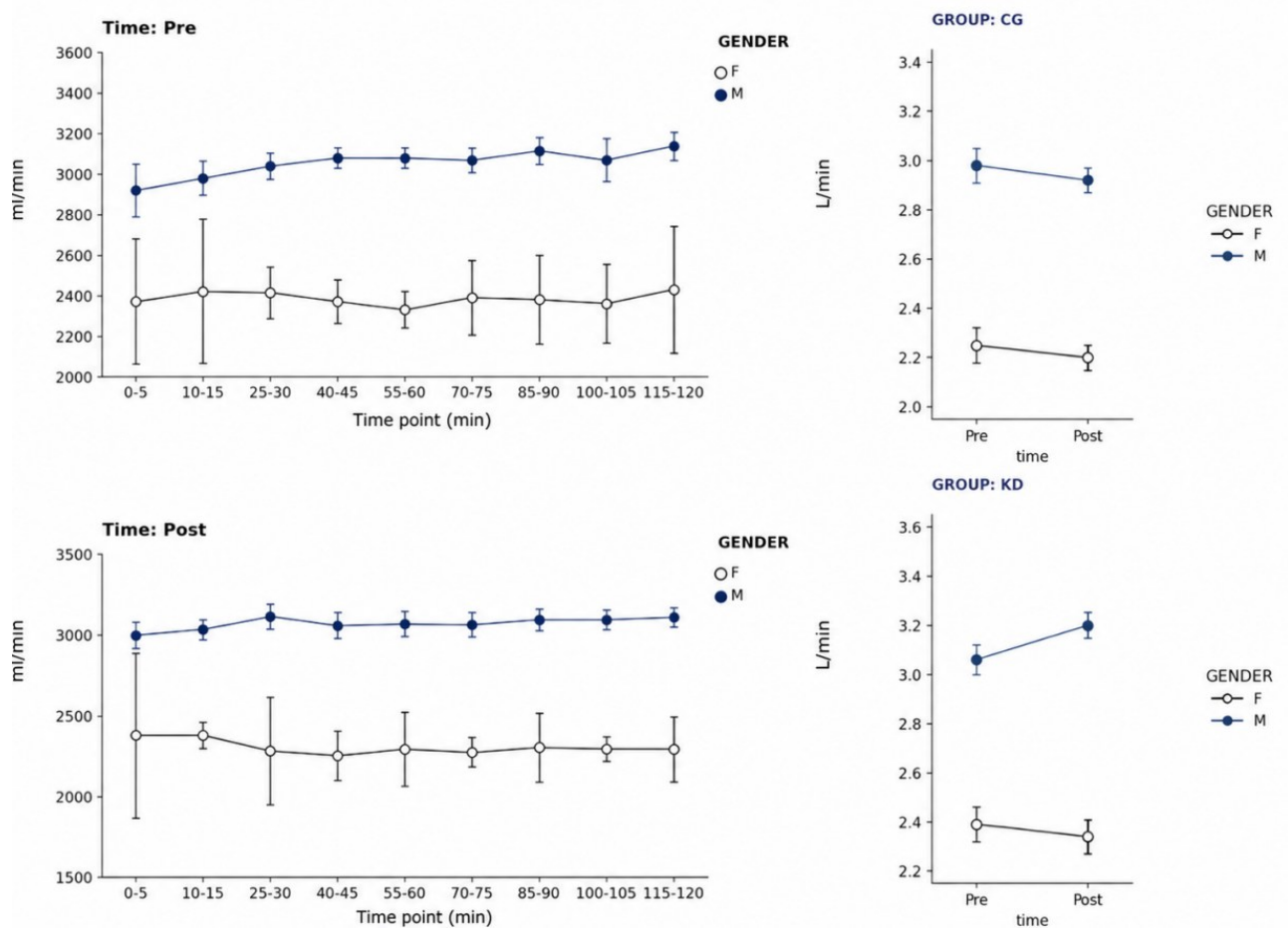


Grafico 13. Andamento VO_2 media (grafico a destra) ed istantanea (grafico a sinistra) in relazione al genere e al gruppo sperimentale.

3.3 CAMBIAMENTO DEI PARAMETRI DI PERFORMANCE

Per valutare gli effetti dell'intervento sulla performance ad alta intensità, è stato analizzato il tempo di esaurimento (Time to Exhaustion TTE) nel protocollo svolto dopo le 2 ore del test di deplezione. Per quanto riguarda il TTE, l'analisi statistica non ha evidenziato effetti o interazioni statisticamente significative tra i fattori considerati. In particolare, non sono emerse differenze significative in relazione al gruppo di appartenenza, alla condizione temporale (pre/post intervento), al genere o alle relative interazioni. Tuttavia è notevole come, se per il gruppo di controllo non si siano verificati cali della performance post intervento dietetico né per gli uomini né per le donne (da $14:59 \pm 5:24$ min a $15:03 \pm 7:19$ min per gli uomini e da $9:19 \pm 4:38$ a $9:02 \pm 4:33$ per le donne) per il gruppo keto si è osservato un decremento importante, ma non significativo della performance, specialmente nel sesso maschile (da $16:45 \pm 4:24$ min a $13:15 \pm 7:03$ min per gli uomini e da $15:44 \pm 4:04$ min a $14:50 \pm 6:45$ min per le donne).

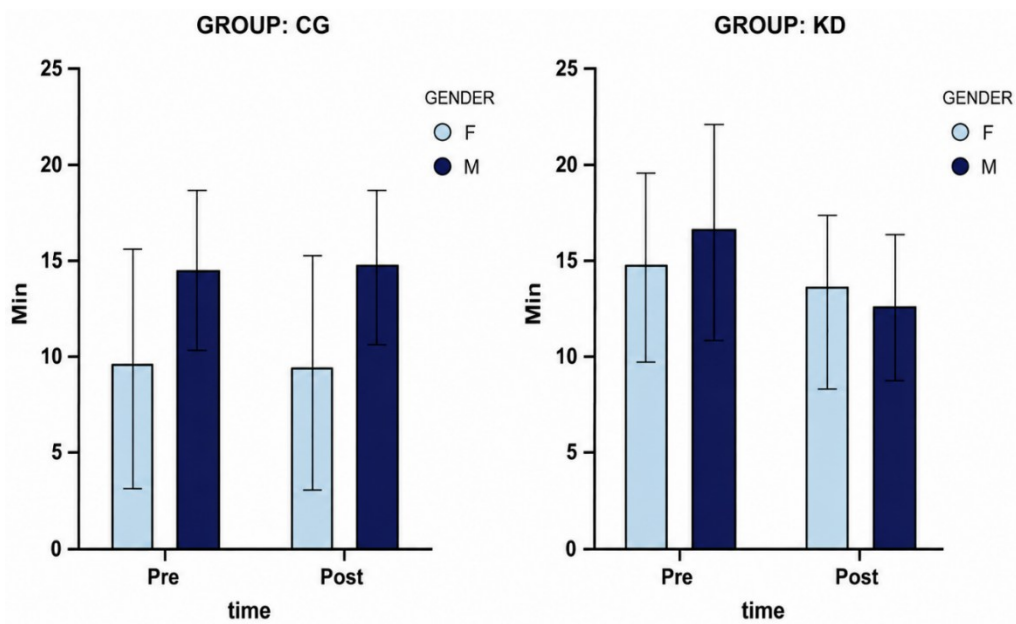


Grafico 14. Andamento TTE durante esercizio in relazione al genere e al gruppo sperimentale.

4 DISCUSSIONE

Nei seguenti paragrafi verranno discussi i risultati emersi dall'analisi statistica e verranno interpretati alla luce delle attuali conoscenze presenti in letteratura, al fine di valutare la differente risposta di genere a seguito di 10 giorni di dieta chetogenica.

4.1 CONFRONTO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA NEI DUE GRUPPI

Come illustrato nel paragrafo 3.1, l'intervento dietetico basato su 10 giorni di dieta chetogenica ha determinato una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto all'intervento basato sulla dieta mediterranea. Tale risultato è verosimilmente attribuibile alla marcata restrizione dell'apporto di carboidrati, che favorisce una rapida deplezione delle riserve di glicogeno e della relativa quota di acqua corporea, oltre a contribuire all'instaurarsi di un deficit energetico. La significatività dell'effetto del tempo riflette, coerentemente, la riduzione del peso corporeo osservata nella fase post-intervento rispetto alla valutazione pre-intervento. Infine, la significatività del fattore genere è riconducibile al minor peso corporeo medio riscontrato nei soggetti di sesso femminile rispetto ai soggetti di sesso maschile, in linea con le differenze antropometriche fisiologicamente attese tra i due sessi (Santisteban et al., 2022).

L'ipotesi che la riduzione del peso corporeo sia attribuibile prevalentemente alla perdita di acqua è supportata dai dati relativi alle misure bioimpedenziometriche. Infatti, nel gruppo sottoposto alla dieta chetogenica è stata riscontrata una riduzione significativa dell'acqua corporea totale (TBW), dell'acqua intracellulare (ICW) e dell'acqua extracellulare (ECW). Tali risultati sono coerenti con la deplezione delle riserve di glicogeno indotta dalla restrizione dei carboidrati, fenomeno che comporta una contestuale perdita di acqua legata al glicogeno. Inoltre, la significatività del fattore genere per i parametri relativi ai compartimenti idrici suggerisce l'esistenza di differenze fisiologiche tra uomini e donne, indipendenti dall'intervento dietetico e dal tempo. In particolare, tali differenze sono verosimilmente riconducibili alla maggiore quantità di massa magra presente nei soggetti di sesso maschile, principale determinante del maggior contenuto di acqua corporea (Joyner et al., 2025).

Nonostante ciò, è opportuno sottolineare che, sebbene la variazione della massa magra non abbia raggiunto la significatività statistica, nel gruppo sottoposto alla dieta chetogenica è emerso un chiaro trend di riduzione. Nello stesso gruppo è stata inoltre osservata una diminuzione

statisticamente significativa della percentuale di massa grassa nel confronto tra la valutazione pre- e post-intervento dietetico, riconducibile probabilmente, alla riduzione dell'appetito mediato dall'alto apporto di grassi, proteine e dall'innalzamento dei chetoni (Gibson et al., 2015; Johnstone et al., 2008). Analogamente agli altri parametri di composizione corporea, anche per la percentuale di massa grassa è emersa una differenza significativa tra i sessi, con valori medi più elevati nelle donne rispetto agli uomini, in accordo con le fisiologiche differenze nella composizione corporea.

Va sottolineato anche che le variazioni osservate nei parametri idrici risultano coerenti con le variazioni a carico dei parametri bioelettrici di angolo di fase (PHA), resistenza (R) e reattanza (X) riscontrate nel gruppo sottoposto alla dieta chetogenica. In particolare, l'aumento della resistenza riflette verosimilmente la diminuzione della quantità di acqua corporea disponibile per la conduzione della corrente elettrica, mentre le modificazioni della reattanza potrebbero essere correlate ai cambiamenti nella distribuzione dei fluidi e nelle proprietà elettriche dei tessuti. L'assenza di variazioni significative dell'angolo di fase suggerisce invece che tali modificazioni non abbiano determinato una significativa variazione della distribuzione dei fluidi tra comparto intra ed extra cellulare. Nel complesso, tali modificazioni suggeriscono che la maggiore perdita di peso osservata dopo i primi 10 giorni di dieta chetogenica sia verosimilmente attribuibile alle variazioni dello stato di idratazione conseguenti alla deplezione delle riserve di glicogeno indotta dalla marcata restrizione dell'apporto di carboidrati.

4.2 CONFRONTO DEGLI ADATTAMENTI METABOLICI

Dal punto di vista metabolico, non sono stati osservati adattamenti di particolare rilevanza nella produzione di lattato né in relazione al fattore gruppo né al fattore genere. Infatti, non sono emerse interazioni significative, ad eccezione del confronto tra il time point basale (T0) e i successivi time point di misurazione. Tale differenza è verosimilmente attribuibile al fisiologico incremento della produzione di lattato conseguente alla prosecuzione dell'esercizio fisico.

I risultati ottenuti evidenziano come la dieta chetogenica abbia influenzato significativamente l'andamento della chetonemia durante l'esercizio. In particolare, il gruppo KD ha mostrato un incremento della chetonemia nella condizione post-intervento rispetto alla fase pre-intervento, suggerendo che l'adattamento metabolico indotto dalla dieta sia stato efficace nel promuovere una maggiore disponibilità di corpi chetonici durante lo sforzo. Questo risultato è coerente con il razionale fisiologico della dieta chetogenica, che favorisce l'utilizzo dei lipidi come substrato energetico e aumenta la produzione epatica di corpi chetonici in seguito alla ridotta disponibilità di glucidica (Murano et al., 2021).

Questo risultato sembra essere particolarmente marcato nelle partecipanti di sesso femminile. Infatti, nelle donne è stato osservato un incremento significativo della chetonemia nella condizione post-intervento rispetto alla condizione pre-intervento, accompagnato da variazioni significative dell'andamento temporale della chetonemia durante l'esercizio. Al contrario, seppur osservabile un aumento nei soggetti di sesso maschile, la mancanza di significatività tra pre e post intervento suggerisce una possibile diversa risposta metabolica alla dieta chetogenica tra i due sessi. Risulta quindi plausibile ipotizzare un ruolo delle differenze ormonali e della maggiore capacità ossidativa dei lipidi generalmente descritta nelle donne, aspetti che potrebbero contribuire a una maggiore produzione o utilizzazione dei corpi chetonici durante l'esercizio (Devries et al., 2007; Mittendorfer et al., 2002).

L'analisi delle interazioni tra gruppo, condizione temporale e time point supporta l'ipotesi che la dieta chetogenica modifichi la risposta della chetonemia all'esercizio fisico. In particolare, nel gruppo KD l'incremento della concentrazione dei corpi chetonici durante l'esercizio è risultato più marcato nel post-intervento rispetto al pre-intervento, con differenze particolarmente evidenti nelle fasi finali del protocollo. Tale andamento suggerisce che l'intervento nutrizionale abbia determinato un adattamento metabolico in grado di potenziare la produzione e la disponibilità dei corpi chetonici durante lo sforzo. Al contrario, nel gruppo di controllo le variazioni osservate nel corso dell'esercizio sono risultate contenute e compatibili con la normale risposta fisiologica all'attività fisica, senza evidenziare modificazioni riconducibili a un adattamento metabolico.

Nel complesso, questi risultati indicano che la dieta chetogenica non si limita ad aumentare i livelli basali di chetonemia, ma modifica anche la dinamica della risposta dei corpi chetonici all'esercizio fisico, determinando un incremento più pronunciato della chetonemia durante lo sforzo, soprattutto nelle sue fasi finali.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che la dieta chetogenica sia in grado di modificare significativamente la risposta della chetonemia all'esercizio, con un effetto particolarmente evidente nelle donne e nelle fasi finali del protocollo sperimentale. Tali risultati suggeriscono che l'adattamento alla dieta chetogenica migliori la capacità dell'organismo di produrre e mantenere concentrazioni più elevate di corpi chetonici durante l'attività fisica.

Tali osservazioni rispecchiano anche quanto osservato per i tassi di ossidazione dei grassi e dei carboidrati, infatti i risultati relativi all'ossidazione dei substrati energetici durante l'esercizio evidenziano una chiara modulazione indotta dall'intervento nutrizionale. In particolare, la dieta chetogenica ha determinato un incremento della capacità di ossidare i grassi e una contemporanea

riduzione dell'utilizzo dei carboidrati, in termini di valori di picco. Tale andamento risulta coerente con gli adattamenti metabolici attesi in seguito a una restrizione dei carboidrati, che favorisce una maggiore flessibilità metabolica verso l'utilizzo dei lipidi come fonte energetica principale (Noakes et al., 2023).

Parallelamente, le differenze osservate rispetto al fattore genere nella massima ossidazione dei carboidrati suggeriscono una possibile diversa risposta metabolica tra uomini e donne all'intervento e allo stimolo esercizio. In particolare, il maggiore shift verso l'ossidazione lipidica osservata nelle partecipanti di sesso femminile potrebbe riflettere differenze nella regolazione ormonale e nella capacità di ossidazione dei substrati, già descritte in letteratura.

Anche a riposo, l'andamento dei substrati energetici ha mostrato un comportamento coerente con quanto osservato durante l'esercizio, evidenziando una riduzione dell'ossidazione dei carboidrati e un incremento dell'ossidazione dei grassi nel gruppo sottoposto a dieta chetogenica rispetto al gruppo di controllo e alla condizione pre-intervento. Questo risultato suggerisce che l'adattamento metabolico indotto dalla dieta non si limita alla fase di esercizio, ma si manifesta anche in condizioni basali, indicando una modificazione stabile del metabolismo energetico.

Quanto sopra detto è supportato anche dai risultati relativi al quoziente respiratorio (QR) osservato durante l'esercizio, che suggeriscono una chiara modulazione del metabolismo energetico indotta dalla dieta chetogenica. In particolare, la riduzione del QR osservata nel gruppo KD dopo l'intervento indica uno spostamento del substrato energetico predominante verso una maggiore ossidazione dei lipidi e una minore dipendenza dai carboidrati. Tale adattamento risulta coerente con la fisiologia della chetosi nutrizionale, nella quale la ridotta disponibilità di glucosio favorisce l'utilizzo degli acidi grassi come principale fonte energetica.

L'andamento temporale del QR durante l'esercizio evidenzia inoltre una progressiva variazione del mix ossidativo nel corso dello sforzo, con differenze tra le fasi iniziali e quelle successive del protocollo. Questo comportamento riflette la normale transizione metabolica indotta dall'esercizio prolungato, ma assume maggiore rilevanza nel gruppo KD, nel quale la riduzione complessiva del QR suggerisce un più rapido e marcato reclutamento dei lipidi rispetto al gruppo di controllo. Nel complesso, l'interazione tra gruppo e tempo conferma che l'intervento nutrizionale ha modificato in modo significativo la dinamica dell'utilizzo dei substrati energetici durante l'esercizio.

Per quanto riguarda la VO_2 , gli unici effetti significativi sono stati riscontrati per il fattore genere, con valori significativamente più elevati nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso

femminile, confermando le differenze note nella risposta cardiorespiratoria all'esercizio tra i due sessi che sovrintendono ad un minore livello di prestazione atletica rispetto agli uomini. Altre possibili spiegazioni di questo fenomeno potrebbero risiedere nel minor peso corporeo delle donne.

4.3 IMPATTO DELL'INTERVENTO DIETETICO SULLA PERFORMANCE

L'analisi statistica non ha evidenziato un effetto significativo dell'intervento dietetico sulla performance atletica. Tuttavia, un'analisi descrittiva dei dati suggerisce la presenza di un trend analogo tra i due sessi ma di diversa entità. In particolare, gli uomini sottoposti alla dieta chetogenica sembrano aver mostrato una riduzione della performance più marcata rispetto alla controparte maschile che ha seguito la dieta mediterranea, mentre nelle donne tale differenza appare meno evidente. Sebbene queste osservazioni non siano supportate da una significatività statistica e debbano pertanto essere interpretate con cautela, esse potrebbero suggerire una diversa risposta fisiologica alla restrizione di carboidrati tra uomini e donne. Una possibile spiegazione risiede nella maggiore capacità ossidativa dei lipidi generalmente descritta nel sesso femminile durante l'esercizio di endurance, attribuita a differenze ormonali e metaboliche che favoriscono un maggiore utilizzo dei grassi come substrato energetico e un conseguente risparmio delle riserve di glicogeno (Tarnopolsky, 2008).

In sintesi, il presente studio dimostra che dieci giorni di dieta chetogenica determinano un marcato rimodellamento del metabolismo energetico, caratterizzato da un aumento dell'ossidazione lipidica e della chetonemia sia a riposo sia durante l'esercizio. Tuttavia, tali adattamenti non si sono tradotti in un miglioramento della performance di endurance e potrebbero essere influenzati, almeno in parte, dal sesso biologico.

4.4 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

Come già evidenziato nell'introduzione, la scarsità di studi che abbiano indagato gli effetti della dieta chetogenica nelle atlete rende questo lavoro particolarmente rilevante, contribuendo ad ampliare le conoscenze attualmente disponibili sulla relazione tra restrizione glucidica, composizione corporea e performance nel sesso femminile.

Lo studio presenta diversi punti di forza metodologici. In primo luogo, l'utilizzo della bioimpedenziometria total body, in associazione alla DEXA, ha permesso una valutazione approfondita della composizione corporea. Un ulteriore punto di forza è rappresentato

dall'integrazione di misure metaboliche a riposo e durante l'esercizio, abbinate alla misura di parametri ematici a livello capillare, che hanno permesso di delineare in maniera approfondita gli adattamenti metabolici indotti dall'intervento dietetico.

Nonostante i numerosi punti di forza, il presente studio presenta anche alcune limitazioni che devono essere considerate nell'interpretazione dei risultati. La principale è rappresentata dalla marcata disparità numerica tra i partecipanti di sesso maschile e femminile, che ha ridotto la potenza statistica delle analisi stratificate per sesso, limitando la possibilità di individuare eventuali adattamenti specifici delle atlete in risposta alla dieta chetogenica. Inoltre, poiché non tutti i partecipanti sono riusciti a completare l'intero protocollo di deplezione del glicogeno della durata di due ore, principalmente nella condizione post intervento chetogenico, per alcuni soggetti non è stato possibile raccogliere tutti i parametri previsti, determinando una riduzione del numero di osservazioni disponibili per le analisi.

Un ulteriore limite dello studio è rappresentato dal diverso livello di capacità aerobica tra uomini e donne, con le partecipanti di sesso femminile che presentavano valori medi di VO_2max inferiori. Tale differenza potrebbe aver influenzato la risposta alla dieta e confuso l'interpretazione delle differenze sesso-specifiche osservate.

5 CONCLUSIONE

Alla luce dei risultati ottenuti, il presente studio conferma le evidenze disponibili in letteratura riguardo agli adattamenti metabolici e di composizione corporea indotti da una dieta chetogenica di breve durata. L'aumento dell'ossidazione lipidica, della chetonemia e la maggiore riduzione del peso corporeo osservati nel gruppo KD rispetto al gruppo di controllo suggeriscono che l'adattamento metabolico verso un maggiore utilizzo dei grassi come substrato energetico possa instaurarsi già nel breve periodo. Tuttavia, tali adattamenti non si sono tradotti in un miglioramento della performance di endurance. Sebbene sia stata osservata un'elevata variabilità individuale nella risposta alla dieta, la performance ha infatti mostrato una tendenza alla riduzione, suggerendo che un periodo di adattamento di dieci giorni potrebbe non essere sufficiente affinché gli adattamenti metabolici si traducano in benefici prestativi.

Per quanto riguarda le differenze legate al sesso, le donne hanno evidenziato un incremento della chetonemia rispetto agli uomini suggerendo una possibile differente risposta metabolica alla dieta chetogenica durante l'esercizio fisico, verosimilmente mediato da fattori ormonali. Tuttavia, tali

osservazioni devono essere interpretate con cautela, poiché le partecipanti presentavano un livello medio di capacità aerobica inferiore rispetto agli uomini, fattore che potrebbe aver influenzato la risposta fisiologica all'intervento e confuso l'interpretazione delle differenze sesso-specifiche.

Infine, la ridotta numerosità del campione femminile limita la possibilità di trarre conclusioni definitive sulle differenze tra i sessi. Pertanto, saranno necessari ulteriori studi che coinvolgano campioni più ampi e bilanciati, nonché con periodi di intervento più prolungati, per chiarire se gli adattamenti metabolici osservati siano in grado di tradursi in miglioramenti della performance e per comprendere meglio i meccanismi fisiologici alla base delle potenziali differenze sesso-specifiche

6 BIBLIOGRAFIA

- Antonio Paoli, A., Mancin, L., Caprio, M., Monti, E., Narici, M. V., Cenci, L., Piccini, F., Pincella, M., Grigoletto, D., & Marcolin, G. (2021). Effects of 30 days of ketogenic diet on body composition, muscle strength, muscle area, metabolism, and performance in semi-professional soccer players. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-021-00459-9>
- Areta, J. L., & Hopkins, W. G. (2018). Skeletal Muscle Glycogen Content at Rest and During Endurance Exercise in Humans: A Meta-Analysis. In *Sports Medicine* (Vol. 48, Number 9, pp. 2091–2102). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0941-1>
- Ashtary-Larky, D., Bagheri, R., Bavi, H., Baker, J. S., Moro, T., Mancin, L., & Paoli, A. (2022). Ketogenic diets, physical activity and body composition: a review. In *British Journal of Nutrition* (Vol. 127, Number 12, pp. 1898–1920). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0007114521002609>
- Bailey, C. P., & Hennessy, E. (2020). A review of the ketogenic diet for endurance athletes: Performance enhancer or placebo effect? In *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (Vol. 17, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00362-9>
- Barrea, L., Verde, L., Di Lorenzo, C., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2023). Can the ketogenic diet improve our dreams? Effect of very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) on sleep quality. *Journal of Translational Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04280-7>
- Besson, T., Macchi, R., Rossi, J., Morio, C. Y. M., Kunimasa, Y., Nicol, C., Vercruyssen, F., & Millet, G. Y. (2022). Sex Differences in Endurance Running. In *Sports Medicine* (Vol. 52, Number 6, pp. 1235–1257). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01651-w>
- Burke, L. M., Ross, M. L., Garvican-Lewis, L. A., Welvaert, M., Heikura, I. A., Forbes, S. G., Mirtschin, J. G., Cato, L. E., Strobel, N., Sharma, A. P., & Hawley, J. A. (2017). Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers. *Journal of Physiology*, 595(9), 2785–2807. <https://doi.org/10.1113/JP273230>
- Cao, J., Lei, S., Wang, X., & Cheng, S. (2021). The effect of a ketogenic low-carbohydrate, high-fat diet on aerobic capacity and exercise performance in endurance athletes: A systematic review and meta-analysis. In *Nutrients* (Vol. 13, Number 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13082896>
- Carpenter, M., Brouner, J., & Spendiff, O. (2025). Strategic carbohydrate feeding improves performance in ketogenic trained athletes. *Clinical Nutrition*, 51, 212–221. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.06.016>
- Chen, S., Su, X., Feng, Y., Li, R., Liao, M., Fan, L., Liu, J., Chen, S., Zhang, S., Cai, J., Zhu, S., Niu, J., Ye, Y., Lo, K., & Zeng, F. (2023). Ketogenic Diet and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analysis. In *Nutrients* (Vol. 15, Number 19). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15194161>
- Crabtree, C. D., Stoner, J., Buga, A., Robinson, B., Decker, D., Chebbi, A., El-Shazly, X., Murphy, E., Jordan, A., Bedell, T., Kackley, M. L., McClure, T., Han, Y., Simonetti, O. P., & Volek, J. S. (2025). Cardiopulmonary responses to acute exogenous ketosis at rest, and during submaximal and maximal exercise. *Physiological Reports*, 13(11). <https://doi.org/10.14814/phy2.70397>
- D’Ascenzi, F., Biella, F., Lemme, E., Maestrini, V., Di Giacinto, B., & Pelliccia, A. (2020). Female Athlete’s Heart: Sex Effects on Electrical and Structural Remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 13(12), E011587. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011587>

- Dashti, H. M., Mathew, T. C., & Al-Zaid, N. S. (2021). Efficacy of low-carbohydrate ketogenic diet in the treatment of type 2 diabetes. In *Medical Principles and Practice* (Vol. 30, Number 3, pp. 223–235). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000512142>
- Devries, M. C., Lowther, S. A., Glover, A. W., Hamadeh, M. J., & Tarnopolsky, M. A. (2007). IMCL area density, but not IMCL utilization, is higher in women during moderate-intensity endurance exercise, compared with men. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 293(6). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00510.2007>
- Di Rosa, C., Lattanzi, G., Spiezia, C., Imperia, E., Piccirilli, S., Beato, I., Gaspa, G., Micheli, V., De Joannon, F., Vallecorsa, N., Ciccozzi, M., Defeudis, G., Manfrini, S., & Khazrai, Y. M. (2022). Mediterranean Diet versus Very Low-Calorie Ketogenic Diet: Effects of Reaching 5% Body Weight Loss on Body Composition in Subjects with Overweight and with Obesity—A Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20). <https://doi.org/10.3390/ijerph192013040>
- Diaz-Canestro, C., Pentz, B., Sehgal, A., & Montero, D. (2022). Sex differences in cardiorespiratory fitness are explained by blood volume and oxygen carrying capacity. *Cardiovascular Research*, 118(1), 334–343. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab028>
- Dostal, T., Plews, D. J., Hofmann, P., Laursen, P. B., & Cipryan, L. (2019). Effects of a 12-week very-low carbohydrate high-fat diet on maximal aerobic capacity, high-intensity intermittent exercise, and cardiac autonomic regulation: Non-randomized parallel-group study. *Frontiers in Physiology*, 10(JUL). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00912>
- Durkalec-Michalski, K., Nowaczyk, P. M., & Siedzik, K. (2019). Effect of a four-week ketogenic diet on exercise metabolism in CrossFit-trained athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0284-9>
- Gawelczyk, M., Kaszuba, M., Zając, A., & Maszczyk, A. (2026). Effects of Low-Carbohydrate and Ketogenic Diets on Aerobic Performance in Trained Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Nutrients* (Vol. 18, Number 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu18050740>
- Gibson, A. A., Seimon, R. V., Lee, C. M. Y., Ayre, J., Franklin, J., Markovic, T. P., Caterson, I. D., & Sainsbury, A. (2015). Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(1), 64–76. <https://doi.org/10.1111/obr.12230>
- Guppy, G., Brouner, J., & Spendiff, O. (2025). Carbohydrate mouth-rinsing does not rescue simulated time trial performance in trained endurance cyclists following a 5-day ketogenic diet. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 22(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2025.2598232>
- Hasegawa, J. S., Silveira, A. C., Azevedo, R. A., Schamne, J. C., Rondon, M. U. P. B., Papoti, M., Lima-Silva, A. E., Koehle, M. S., & Bertuzzi, R. (2025). No sex differences in performance and perceived fatigability during a self-paced endurance exercise performed under moderate hypoxia. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 328(3), R352–R363. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00145.2024>
- Johnstone, A. M., Horgan, G. W., Murison, S. D., Bremner, D. M., & Lobley, G. E. (2008). Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum 1-3. In *Am J Clin Nutr* (Vol. 87).
- Joyner, M. J., Hunter, S. K., & Senefeld, J. W. (2025). Evidence on sex differences in sports performance. In *Journal of Applied Physiology* (Vol. 138, Number 1, pp. 274–281). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00615.2024>

- Leaf, A., Rothschild, J. A., Sharpe, T. M., Sims, S. T., Macias, C. J., Futch, G. G., Roberts, M. D., Stout, J. R., Ormsbee, M. J., Aragon, A. A., Campbell, B. I., Arent, S. M., D'Agostino, D. P., Barrack, M. T., Kerksick, C. M., Kreider, R. B., Kalman, D. S., & Antonio, J. (2024). International society of sports nutrition position stand: ketogenic diets. In *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (Vol. 21, Number 1). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/15502783.2024.2368167>
- Lee, H. S., & Lee, J. (2021). Influences of ketogenic diet on body fat percentage, respiratory exchange rate, and total cholesterol in athletes: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Number 6, pp. 1–11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph18062912>
- Lepers, R. (2019). Sex difference in triathlon performance. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 10, Number JUL). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00973>
- Leung, L. Y. L., Tam, H. L., & Ho, J. K. M. (2025). Effects of ketogenic and low-carbohydrate diets on the body composition of adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Nutrition*, 46, 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.01.017>
- Lomauro, A., & Aliverti, A. (2018). Sex differences in respiratory function. *Breathe*, 14(2), 131–140. <https://doi.org/10.1183/20734735.000318>
- Martin-McGill, K. J., Bresnahan, R., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2020). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2020, Number 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>
- Martins, H. A., Barbosa, J. G., Seffrin, A., Vivan, L., Souza, V. R. dos A., De Lira, C. A. B., Weiss, K., Knechtle, B., & Andrade, M. S. (2023). Sex Differences in Maximal Oxygen Uptake Adjusted for Skeletal Muscle Mass in Amateur Endurance Athletes: A Cross Sectional Study. *Healthcare (Switzerland)*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/healthcare11101502>
- Mittendorfer, B., Horowitz, J. F., & Klein, S. (2002). *Effect of gender on lipid kinetics during endurance exercise of moderate intensity in untrained subjects*. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00504.2001.-We>
- Murano, C., Binda, A., Palestini, P., Baruscotti, M., DiFrancesco, J. C., & Rivolta, I. (2021). Effect of the ketogenic diet in excitable tissues. In *American Journal of Physiology - Cell Physiology* (Vol. 320, Number 4, pp. C547–C553). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00458.2020>
- Murphy, N. E., Carrigan, C. T., & Margolis, L. M. (2021). High-Fat Ketogenic Diets and Physical Performance: A Systematic Review. In *Advances in Nutrition* (Vol. 12, Number 1, pp. 223–233). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa101>
- Muscogiuri, G., El Ghoch, M., Colao, A., Hassapidou, M., Yumuk, V., & Busetto, L. (2021). European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Obesity Facts* (Vol. 14, Number 2, pp. 222–245). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000515381>
- Neal, E. G., Chaff, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Whitney, A., & Cross, H. (2008). *The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial*. 7. <https://doi.org/10.1016/S1474>
- Nnadozie, M., Nnonyelu, C., Makanay, O., Hong, D., & Maduka, C. (2025). The Effects of Ketogenic Diet on Athletic Performance: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.85566>

- Noakes, T. D., Prins, P. J., Volek, J. S., D'Agostino, D. P., & Koutnik, A. P. (2023). Low carbohydrate high fat ketogenic diets on the exercise crossover point and glucose homeostasis. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1150265>
- O'Neill, B., & Raggi, P. (2020). The ketogenic diet: Pros and cons. In *Atherosclerosis* (Vol. 292, pp. 119–126). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.021>
- Osman, A., Gu, C., Kim, D. E., Duan, D., Barron, B., Pham, L. V., Polotsky, V. Y., & Jun, J. C. (2023). Ketogenic diet acutely improves gas exchange and sleep apnoea in obesity hypoventilation syndrome: A non-randomized crossover study. *Respirology*, 28(8), 784–793. <https://doi.org/10.1111/resp.14526>
- Paoli, A. (2014). Ketogenic diet for obesity: Friend or foe? In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 11, Number 2, pp. 2092–2107). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph110202092>
- Polito, R., Valenzano, A., Monda, V., Cibelli, G., Monda, M., Messina, G., Villano, I., & Messina, A. (2022). Heart Rate Variability and Sympathetic Activity Is Modulated by Very Low-Calorie Ketogenic Diet. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph19042253>
- Santisteban, K. J., Lovering, A. T., Halliwill, J. R., & Minson, C. T. (2022). Sex Differences in VO₂max and the Impact on Endurance-Exercise Performance. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Number 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph19094946>
- Shaw, D. M., Merien, F., Braakhuis, A., Maunder, E. D., & Dulson, D. K. (2019a). Effect of a Ketogenic Diet on Submaximal Exercise Capacity and Efficiency in Runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(10), 2135–2146. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002008>
- Shaw, D. M., Merien, F., Braakhuis, A., Maunder, E. D., & Dulson, D. K. (2019b). Effect of a Ketogenic Diet on Submaximal Exercise Capacity and Efficiency in Runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(10), 2135–2146. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002008>
- Tarnopolsky, M. A. (2008). Sex differences in exercise metabolism and the role of 17-beta estradiol. In *Medicine and Science in Sports and Exercise* (Vol. 40, Number 4, pp. 648–654). American College of Sports Medicine. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31816212ff>
- Wilson, J. M., Lowery, R. P., Roberts, M. D., Sharp, M. H., Joy, J. M., Shields, K. A., Partl, J. M., Volek, J. S., D, D. P., & Ef, D. (2017). *EFFECTS OF KETOGENIC DIETING ON BODY COMPOSITION, STRENGTH, POWER, AND HORMONAL PROFILES IN RESISTANCE TRAINING MEN*. www.nsc.com
- Zajac, A., Poprzecki, S., Maszczyk, A., Czuba, M., Michalczyk, M., & Zydek, G. (2014). The effects of a ketogenic diet on exercise metabolism and physical performance in off-road cyclists. *Nutrients*, 6(7), 2493–2508. <https://doi.org/10.3390/nu6072493>
- Zhou, C., Wang, M., Liang, J., He, G., & Chen, N. (2022). Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Number 16). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610429>
- Zinn, C., Wood, M., Williden, M., Chatterton, S., & Maunder, E. (2017). Ketogenic diet benefits body composition and well-being but not performance in a pilot case study of New Zealand endurance athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0180-0>