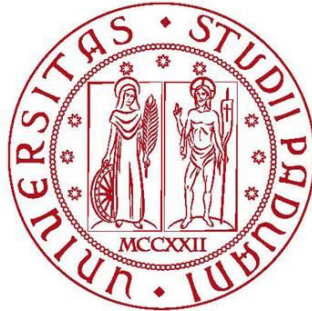


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

**LA DIETA CHETOGENICA: I BENEFICI PER LA SINDROME
DELL'OVAIO POLICISTICO**

Tutor: Prof.ssa Elena Ziviani

Dipartimento di Biologia

Co-tutor: Prof. Nicola Sponsiello

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Laureanda: Aurora Girardi

Matricola: 2046415

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

ABSTRACT

L'elaborato affronterà il tema della dieta chetogenica (KD), esplorandone l'evoluzione storica, i principi metabolici e i benefici terapeutici in diverse patologie, con un focus particolare sulla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

La KD, caratterizzata da un apporto ridotto di carboidrati (non superiore ai 40 g/die) e un aumento del consumo di grassi, induce la chetosi, uno stato metabolico in cui il corpo utilizza i corpi chetonici come principale fonte di energia.

La trattazione include un'analisi del ruolo della chetosi nella regolazione ormonale e metabolica, con effetti significativi sul miglioramento della resistenza all'insulina, e di conseguenza sulla riduzione dell'iperinsulinemia, e sulla diminuzione dell'iperandrogenismo, fattori chiave nella PCOS. Vengono esaminati i meccanismi attraverso cui la KD può migliorare la composizione corporea, ridurre l'infiammazione cronica e riequilibrare il microbiota intestinale.

L'elaborato integra, inoltre, risultati di studi clinici, illustrando come la dieta chetogenica, personalizzata e integrata con micronutrienti, possa favorire la perdita di peso, regolarizzare il ciclo mestruale e migliorare la fertilità nelle donne affette da PCOS.

Infine, si discutono i benefici e le limitazioni della KD a breve e lungo termine, evidenziando le prospettive future per il suo utilizzo in ambito clinico.

INDICE

1. Dieta chetogenica	3
1.1 Storia della dieta chetogenica: origine	3
1.2 Principi base della dieta chetogenica	4
1.3 Chetosi e produzione di corpi chetonici	5
2. Sindrome dell'ovaio policistico: PCOS	6
2.1 Definizione di PCOS	6
2.2 Cause della PCOS	8
2.3 Iperandrogenismo e PCOS	8
2.4 Insulino-resistenza e Iperinsulinemia nella PCOS	10
2.5 Obesità e PCOS	11
2.5.1 Disfunzioni del tessuto adiposo e PCOS	11
2.5.2 Obesità e insulino-resistenza	12
2.5.3 Obesità, androgeni e PCOS	13
2.5.4 Conclusioni sull'obesità	13
2.6 Disbiosi del microbiota intestinale e PCOS	13
3. Dieta chetogenica e PCOS	14
3.1 Trattamento della PCOS attraverso la dieta chetogenica	14
3.2 Dieta chetogenica contro l'insulino resistenza	15
3.3 Dieta chetogenica contro l'obesità	16
3.3.1 Riduzione della fame	17
3.3.2 Aumento della lipolisi	17
3.3.3 Aumento del tasso di ossidazione degli acidi grassi	17
3.4 Dieta chetogenica contro l'infiammazione	18
3.5 Dieta chetogenica contro la disbiosi intestinale	19
4. Trattamento nutrizionale per paziente con PCOS	20
4.1 Protocollo chetogenico per paziente con PCOS	20
4.1.1 Cibi ammessi	21
4.1.2 Svolgimento del protocollo di trattamento	22
4.2 Risultati dopo l'applicazione della dieta chetogenica	23
4.2.1 Cambiamenti dei parametri antropometrici	23
4.2.2 Cambiamenti dei parametri metabolici	23
4.2.3 Cambiamenti dei parametri endocrini	24
4.2.4 Cambiamenti riguardanti il ciclo mestruale	24
5. Conclusioni	25
6. Bibliografia	27

1. Dieta chetogenica

1.1 Storia della dieta chetogenica: origine

La dieta chetogenica o KD vanta una lunga storia di utilizzo clinico e ha di recente suscitato notevole interesse per i suoi potenziali effetti benefici su una vasta gamma di patologie (Huiyuan Zhu *et al.*, 2022).

Sebbene l'organismo umano si sia evoluto privilegiando i carboidrati come fonte primaria di energia, diversi studi hanno dimostrato che una restrizione dei carboidrati nella dieta può apportare significativi benefici e influire positivamente sul decorso di alcune malattie (Peter Andrew C. McPherson *et al.*, 2011).

Il primo tentativo di utilizzo della dieta chetogenica a scopo terapeutico risale al 1911, quando due medici a Parigi notarono una riduzione della gravità delle crisi epilettiche nei loro pazienti durante i periodi di digiuno (Erin McGaugh *et al.*, 2020).

Successivamente nel 1921 Russel Wilder cercò di replicare gli effetti del digiuno attraverso un'alimentazione mirata (Huiyuan Zhu *et al.*, 2022). Russel propose che una dieta in grado di generare corpi chetonici potesse essere efficace quanto il digiuno per il trattamento dell'epilessia (Huiyuan Zhu *et al.*, 2022). Wilder coniò il termine "dieta chetogenica", notando come questa dieta fosse capace di imitare i benefici metabolici del digiuno, senza richiedere una drastica riduzione calorica, rappresentando quindi una alternativa valida e sostenibile (Huiyuan Zhu *et al.*, 2022).

Inizialmente ideata come terapia per l'epilessia, la dieta chetogenica perse la sua rilevanza con l'avvento di farmaci antiepilettici più efficaci (Erin McGaugh *et al.*, 2022).

Negli anni '70 l'idea di chetosi nutrizionale fu ripresa dal dottor Robert Atkins, che propose un approccio innovativo per la perdita di peso (Erin McGaugh *et al.*, 2022). Atkins sosteneva che, riducendo i carboidrati ad una quota inferiore ai 40 g/die, si induce la produzione di corpi chetonici, sopprimendo così la sensazione di fame (Erin McGaugh *et al.*, 2022). Alla dieta Atkins seguirono altre diete a basso contenuto di carboidrati, dalla dieta South Beach alle varianti della dieta Paleo e mediterranea. (Erin McGaugh *et al.*, 2022)

Negli ultimi decenni, numerosi studi hanno approfondito l'efficacia delle diete low-carb sia per la perdita di peso che per il miglioramento di alcune malattie croniche (Erin McGaugh *et al.*, 2022).

Con l'avanzare delle ricerche sui meccanismi della chetosi e della perdita di peso, la dieta chetogenica è oggi considerata il riferimento tra le diete a basso contenuto

di carboidrati, diventando centrale nei media e nei dibattiti pubblici (Erin McGaugh *et al.*, 2022).

1.2 Principi base della dieta chetogenica

La dieta chetogenica è definita una dieta LCD: “low carbohydrate diet” poiché prevede il consumo di una quantità ridotta di carboidrati a favore di una più significativa quantità di grassi ed una moderata quantità di proteine (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021).

In particolare, la dieta chetogenica è composta per circa il 70% da grassi, il 25% da proteine e solo il 5% da carboidrati (Fig.1) (Amal Alharbi *et al.*, 2020).

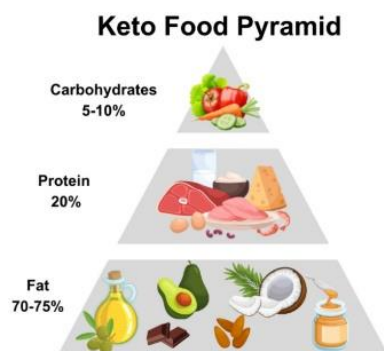


Fig.1: Piramide alimentare chetogenica (Fonte: Antonietta Monda *et al.*, 2024).

Tutte le varianti della dieta chetogenica si basano sul medesimo principio di riduzione dei carboidrati, con l’obiettivo di ridurre l’assunzione complessiva a meno di 40 g/giorno e di indurre uno stato di chetosi (Jennifer T. Batch *et al.*, 2020). Questa condizione metabolica costringe il corpo ad utilizzare i corpi chetonici, sintetizzati dai grassi, come fonte energetica principale al posto del glucosio (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Le “diete a basso contenuto di carboidrati” si riferiscono solamente all’assunzione di carboidrati inferiore alla dose giornaliera raccomandata di 130 g/giorno, che potrebbe non essere abbastanza bassa da indurre la chetosi (Lee Crosby *et al.*, 2021)

La dieta chetogenica prevede l’esclusione di alcuni alimenti, tra cui cereali e derivati, frutta, vari tipi di verdura e alcuni latticini, che contengono una quota troppo ingente di carboidrati (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Ne consegue un ridotto apporto di alcune vitamine e minerali, come calcio, vitamina D, potassio, sodio e magnesio, di cui i pazienti potrebbero sviluppare carenza (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023); per questo motivo è fondamentale integrarla con una supplementazione specifica di vitamine/minerali (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

L’approccio dietetico chetogenico può essere personalizzato considerando diversi “protocolli”, tra cui la dieta chetogenica classica (CKD), la dieta chetogenica

ipocalorica (LCKD), la dieta chetogenica molto ipocalorica (VLCKD), la dieta chetogenica isocalorica (ICKD) e la dieta chetogenica modificata (MKD) (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

1.3 Chetosi e produzione di corpi chetonici

La dieta chetogenica induce uno stato di chetosi, una condizione in cui l'organismo utilizza i grassi come fonte principale di energia (Peter Andrew C. McPherson *et al.*, 2022).

In condizioni normali il corpo ricava l'energia soprattutto dai carboidrati, con il glucosio che funge da substrato primario per la produzione di ATP (energia metabolica) (Peter Andrew C. McPherson *et al.*, 2022).

Quando si inizia la dieta chetogenica, il corpo, privato dei carboidrati, esaurisce rapidamente le sue riserve di glicogeno e inizia a entrare in uno stato catabolico, adattandosi per ottenere energia tramite la gluconeogenesi (produzione endogena di glucosio) e la chetogenesi (produzione di corpi chetonici nel fegato) (Ana Napoleão *et al.*, 2021).

La gluconeogenesi può sostenere il fabbisogno energetico per tre giorni; successivamente è necessaria un'ulteriore fonte di energia per soddisfare le richieste metaboliche di tutto l'organismo, in particolare del cervello (Jennifer T. Batch *et al.*, 2020). A questo punto il processo di chetogenesi diventa indispensabile, fornendo una fonte primaria di energia attraverso la produzione di corpi chetonici, utilizzabili dalle cellule con mitocondri e, soprattutto, dal cervello (Jennifer T. Batch *et al.*, 2020).

La chetogenesi, il processo di formazione dei corpi chetonici, avviene nella matrice mitocondriale delle cellule epatiche attraverso l'ossidazione degli acidi grassi (Jyoti Goswami *et al.*, 2021). Questa reazione metabolica si verifica principalmente in condizioni di digiuno o esercizio fisico prolungato, ma anche quando si segue una dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (Erin McGaugh *et al.*, 2022).

Generalmente l'organismo passa dall'uso di glucosio alla scomposizione dei grassi come fonte di energia in $\frac{3}{4}$ giorni dall'assunzione di meno di 40-50 grammi di carboidrati al giorno, tempo necessario per entrare in chetosi (Amal Alharbi *et al.*, 2020).

La chetogenesi è guidata dalla disponibilità di acetyl-CoA, che, in presenza di bassi livelli di ossalacetato (che normalmente viene prodotto dal metabolismo del glucosio), non può entrare nel ciclo dell'acido citrico (TCA) e viene quindi convertito in corpi chetonici (Peter Andrew C. McPherson *et al.*, 2022).

Questi ultimi comprendono β -idrossibutirrato, acetoacetato e acetone, di cui il β -idrossibutirrato è il chetone più efficiente dal punto di vista energetico e viene utilizzato come fonte di energia per muscoli, cuore, cervello e altri tessuti (Jyoti Goswami *et al.*, 2021).

Oltre a fungere da carburante alternativo, i corpi chetonici possono promuovere la resistenza allo stress ossidativo e infiammatorio e ridurre il dispendio energetico anabolico dipendente dall'insulina (Peter Andrew C. McPherson *et al.*, 2022).

Per sapere se si è in uno stato di chetosi (chetonuria) si può fare un'analisi delle urine, in quanto l'escrezione di corpi chetonici (chetonuria) aumenta il sodio renale e quindi la perdita di acqua urinaria (Peter Andrew C. McPherson *et al.*, 2011). Inoltre, la glicogenolisi, caratteristica della fase iniziale della dieta chetogenica, è associata al rilascio di acqua concomitante; infatti, per ogni grammo di glicogeno immagazzinato viene immagazzinato circa il doppio del quantitativo di acqua (1 g di glicogeno = 2 g di acqua) (Peter Andrew C. McPherson *et al.*, 2011).

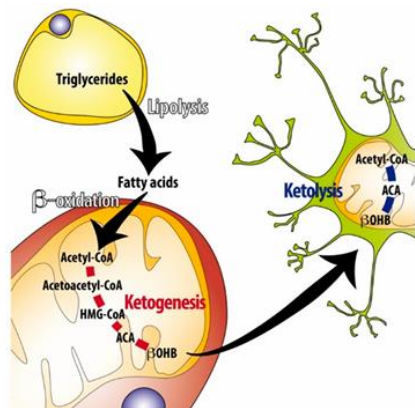


Fig.2: *Panoramica sulla chetogenesi e sulla chetolisi* (Fonte: Raffaella Longo *et al.*, 2019).

2. Sindrome dell'ovaio policistico: PCOS

2.1 Definizione di PCOS

La sindrome dell'ovaio policistico è una delle condizioni del sistema endocrino più diffuse, è nota anche come anovulazione iperandrogenica (HA) o sindrome di Stein-Leventhal (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Secondo una valutazione sistematica delle donne, effettuata utilizzando gli standard diagnostici del Nation Institutes of Health (NIH), si prevede che il 4-10% delle donne in età riproduttiva nel mondo soffra di PCOS (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

La sindrome dell'ovaio policistico include vari fenotipi, la PCOS è infatti una malattia eterogenea, con sintomi che variano in base all'età del paziente e le terapie devono essere adattate caso per caso (Decio Armanini *et al.*, 2022). Per questo motivo risulta difficile diagnosticare la PCOS (Decio Armanini *et al.*, 2022).

Secondo i criteri ESHRE/ASRM (Rotterdam) del 2003, qualsiasi individuo che presenti due delle tre caratteristiche successive: oligo ovulazione/anovulazione, iperandrogenismo e ovaie policistiche, potrebbe essere diagnosticato con PCOS

(Sana Siddiqui *et al.*, 2023). I criteri di Rotterdam sono stati proposti come uno dei principali criteri diagnostici utilizzati di recente nella diagnosi clinica e biochimica della PCOS (Sana Siddiqui *et al.*, 2023).

Sulla base della presenza o assenza di questi tre criteri, le linee guida distinguono 4 fenotipi: fenotipo A (se c'è la presenza di tutte e 3 le caratteristiche sopra citate), fenotipo B (se presenta eccesso di androgeni e oligo-anovulazione), fenotipo C (se presenta eccesso di androgeni e morfologia ovarica policistica), fenotipo D (se presenta solo morfologia ovarica policistica e oligo-anovulazione) (Tab.1) (Decio Armanini *et al.*, 2022).

Tab.1: *Quattro principali fenotipi clinici della PCOS* (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Caratteristica	Fenotipo A	Fenotipo B	Fenotipo C	Fenotipo D
Biochimico/clinico iperandrogenismo	+	+	+	-
Anovulazione cronica	+	+	-	+
Ovaie policistiche	+	-	+	+

La PCOS, oltre a essere caratterizzata da oligo ovulazione/anovulazione, iperandrogenismo e ovaie policistiche, generalmente presenta livelli costantemente secreti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), livelli aumentati dell'ormone luteinizzante (LH) e secrezione insufficiente dell'ormone follicolo-stimolante, che contribuiscono a secrezioni elevate degli androgeni e disfunzione ovulatoria (Yalan Xu *et al.*, 2022).

Le cellule della teca ovarica subiscono iperplasia a seguito di una maggiore stimolazione dell'ormone luteinizzante (LH), che provoca accumulo di fluido follicolare con conseguente formazione di strutture cistiche lungo l'ovaio, conferendogli l'aspetto di una "collana di perle" (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Inoltre, la maggior parte della popolazione affetta da PCOS sviluppa resistenza all'insulina, che porta a livelli di secrezione amplificati degli androgeni, riducendo così le secrezioni della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) (Yalan Xu *et al.*, 2022).

Iperandrogenismo e resistenza all'insulina infine portano a irsutismo, acne, disturbi mestruali, tra cui oligomenorrea o amenorrea, anovulazione, ingrossamento ovarico, cancro dell'endometrio, infertilità, diabete di tipo II e altre malattie cardiovascolari (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

2.2 Cause della PCOS

La causa esatta di questo disturbo multifattoriale rimane non del tutto chiara, si pensa che una serie di vari fattori come tossine ambientali, genetica, disbiosi intestinale e dieta possano essere responsabili della fisiopatologia della PCOS e del successivo sviluppo di caratteristiche cliniche, riproduttive e metaboliche nelle pazienti con PCOS (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

La fisiopatologia della PCOS è principalmente interessata allo squilibrio ormonale, all'infiammazione cronica di basso grado, alla resistenza all'insulina e all'iperandrogenismo, che compromettono la follicologenesi e aumentano il rischio di comorbidità correlate, come il cancro dell'endometrio e il diabete di tipo II (Fig. 3) (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Tutti i fattori di rischio che contribuiscono alla PCOS sono in un modo o nell'altro interdipendenti (Sana Siddiqui *et al.*, 2022); ad esempio, l'insulino resistenza e l'iperandrogenismo possono stabilire un circolo vizioso in cui l'uno stimola l'altro: la resistenza all'insulina è causata dall'iperinsulinemia e l'insulino resistenza a sua volta porta le cellule della teca ovarica ad aumentare la produzione di androgeni e ciò porta all'iperandrogenismo (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

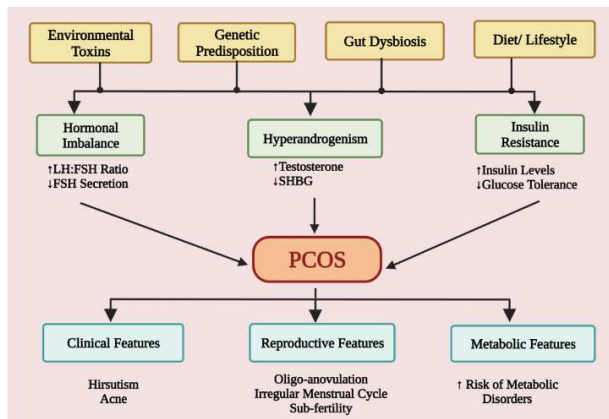


Fig.3: *Illustrazione schematica che mostra la fisiopatologia e le caratteristiche della PCOS* (Fonte: Samradhi Singh *et al.*, 2023).

2.3 Iperandrogenismo e PCOS

Iperandrogenismo e disfunzione mestruale sono associati fra loro e si verificano nella popolazione adolescente affetta da PCOS (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

L'iperandrogenismo è una condizione che si verifica durante la pubertà perché viene secreto un eccesso di androgeni da parte delle ovaie e delle ghiandole surrenali a causa di una anomalia nella funzione di queste ultime (Sana Siddiqui *et al.*, 2022). Livelli elevati di androgeni sono osservati nel 75-90% delle pazienti con PCOS e le loro concentrazioni aumentano con la gravità del fenotipo (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Gli androgeni sono molto importanti per il sistema riproduttivo femminile; quindi, la loro normale sintesi e secrezione sono di primaria importanza (Yalan Xu *et al.*, 2022).

I sintomi che indicano l'iperandrogenismo sono acne, irsutismo, alopecia, obesità centrale e acanthosis nigricans (pigmentazione cutanea caratterizzata da chiazze scure e spesse di pelle formate nelle pieghe cutanee) (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

L'iperandrogenismo nella PCOS potrebbe essere causato da una steroidogenesi intrinseca difettosa nelle cellule della teca ovarica o da elevati livelli di LH dovuti ad una regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi, influenzata anche dall'insulina. (Decio Armanini *et al.*, 2022).

La steroidogenesi intrinseca difettosa nelle cellule della teca ovarica, che causa l'iperandrogenismo di origine ovarica, può essere il risultato dell'aumento dell'attività degli enzimi che catalizzano diversi passaggi della sintesi degli androgeni (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

Nelle femmine gli androgeni sono gli steroidi che circolano nel sangue e comprendono deidroepiandrosterone (DHEA), deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), testosterone (T), diidrottestosterone e androstenedione (A) (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

In particolare, è il testosterone l'androgeno più presente nelle donne che soffrono di PCOS, che si trova libero e non legato nel sangue (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

Tuttavia, livelli aumentati di testosterone non indicano necessariamente la PCOS perché il livello di testosterone è solitamente alto durante la pubertà, che è una delle ragioni per cui compare l'acne nelle adolescenti (Sana Siddiqui *et al.*, 2022). Se il livello di testosterone rimane considerevolmente alto anche dopo alcuni anni di menarca, allora può dare origine alla PCOS (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

In chi soffre di PCOS questi ormoni sessuali secondari vengono prodotti in maniera non equilibrata e la loro eccessiva produzione causa uno sviluppo prematuro dei follicoli ovarici, forma molteplici piccoli follicoli antrali nelle ovaie e causa anovulazione e irregolarità mestruale (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

La secrezione di androgeno è stimolata nelle cellule della teca ovarica anche da LH e FSH, che inducono le cellule della granulosa all'interno delle ovaie a produrre estrogeni dagli androgeni, promuovendo la crescita follicolare (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

Il rapporto LH:FSH aumenta nelle donne affette da PCOS a causa di un aumento del GnRH (ormone che induce il rilascio di gonadotropine FSH e LH) (Sana Siddiqui *et al.*, 2022). Ciò è dovuto ad una alterata regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi, influenzata anche dall'insulina (Decio Armanini *et al.*, 2022).

Ci possono quindi essere diverse vie che portano a una produzione eccessiva di androgeni causando l'iperandrogenismo (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

2.4 Insulino-resistenza e Iperinsulinemia nella PCOS

L'IR e l'iperinsulinemia compensatoria (HI) sono presenti nel 65-95% delle donne con PCOS (Han Zhao *et al.*, 2023).

L'insulina è un ormone essenziale per il metabolismo del glucosio e la sua sensibilizzazione è necessaria per un corretto assorbimento e metabolismo del glucosio (Yalan Xu *et al.*, 2022). L'insulina, infatti, stimola l'assorbimento del glucosio da parte dei tessuti sensibili all'insulina, come quello adiposo (tessuto che ha la maggiore importanza per la sindrome dell'ovaio policistico rispetto agli altri) (Decio Armanini *et al.*, 2022).

L'insulina inoltre è in grado di sopprimere la lipolisi, portando a una diminuzione degli acidi grassi liberi, che potrebbero mediare l'azione dell'insulina nella produzione del glucosio epatico (Decio Armanini *et al.*, 2022).

La resistenza all'insulina è definita come una ridotta capacità dell'insulina di svolgere queste azioni metaboliche inerenti all'assorbimento e alla produzione di glucosio e alla lipolisi, portando così a livelli elevati di insulina compensatori (Decio Armanini *et al.*, 2022).

La conseguenza dell'iperinsulinemia compensatoria alla resistenza insulinica è una sovrastimolazione dei tessuti non insulino-sensibili, come le ovaie. (Decio Armanini *et al.*, 2022).

Nelle ovaie e nella corteccia surrenale l'insulina stimola la steroidogenesi e la conseguenza dell'iperinsulinemia è la secrezione eccessiva di androgeni da parte di ovaie e ghiandole surrenali (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

Inoltre, diminuisce la sintesi di SHBG (globulina legante gli ormoni sessuali) con conseguente aumento sia degli androgeni liberi che di quelli totali (Sana Siddiqui *et al.*, 2022). Il livello degli ormoni sessuali nel corpo è infatti controllato dalla proteina SHBG, che di norma si lega principalmente agli androgeni, al testosterone e agli estrogeni (Sana Siddiqui *et al.*, 2022). Livelli più bassi di SHBG portano quindi ad alti livelli di androgeni liberi, che causano i sintomi clinici della PCOS come irsutismo, alopecia e acne (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

L'iperinsulinemia stimola anche le cellule della teca ovarica a secernere LH, che segnala il rilascio di GnRH (ormone rilasciante gonadotropine) portando alla produzione di androgeni in eccesso (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

2.5 Obesità e PCOS

L'obesità è definita come una condizione caratterizzata da un accumulo eccessivo di grasso che ha conseguenze negative sulla salute, rappresentando un rischio per molte malattie, tra cui un ampio spettro di disturbi endocrini e riproduttivi (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

Negli ultimi 40 anni, la prevalenza globale dell'obesità nelle donne è aumentata di 2,5 volte, passando dal 6% al 15% (Thomas M. Barber *et al.*, 2021).

Questo aumento ha contribuito a una maggiore incidenza di comorbidità correlate, tra cui la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), una delle condizioni più comuni e rilevanti associate all'obesità (Thomas M. Barber *et al.*, 2021).

Quasi il 42% delle pazienti con PCOS presenta obesità, prevalentemente addominale, caratterizzata da accumulo di grasso viscerale e aumento della circonferenza vita (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

Numerosi studi hanno dimostrato che le donne e le adolescenti con PCOS e obesità presentano segni più pronunciati di iperandrogenismo e insulino-resistenza (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021). Inoltre, l'obesità durante l'adolescenza sembra essere associata alla comparsa della PCOS in età adulta, suggerendo un ruolo critico del peso corporeo nello sviluppo della sindrome (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

L'obesità è solitamente classificata in base all'indice di massa corporea (BMI), anche se il BMI presenta alcune limitazioni, principalmente legate al fatto di non fornire un indice accurato della composizione corporea, né della distribuzione del grasso (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

Il terzo workshop di consenso sulla PCOS sponsorizzato dall'ESHRE/ASMR di Amsterdam riferisce che un BMI (indice di massa corporea) più elevato è associato a una maggiore prevalenza di irregolarità mestruali, iperandrogenemia e irsutismo (Antonio Paoli *et al.*, 2020). Adolescenti con PCOS e obesità mostrano inoltre acanthosis nigricans, una pigmentazione cutanea caratterizzata da chiazze scure e spesse di pelle formate nelle pieghe cutanee (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

2.5.1 Disfunzioni del tessuto adiposo e PCOS

Le disfunzioni del tessuto adiposo svolgono un ruolo centrale nella patogenesi dell'obesità e della PCOS (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

Il tessuto adiposo è un organo endocrino attivo che regola processi chiave come il metabolismo energetico, la sensibilità insulinica e l'infiammazione attraverso la secrezione di adipochine (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Tra queste l'adiponectina è particolarmente rilevante: prodotta dal tessuto adiposo bianco, ha proprietà antinfiammatorie e insulino-sensibilizzanti, mostra quindi effetti protettivi in vari processi come l'infiammazione e il metabolismo energetico (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Quando si è in uno stato di obesità il tessuto adiposo subisce modificazioni strutturali e funzionali, che coinvolgono anche una compromissione nella secrezione di adipochine (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Nei pazienti obesi, infatti, i livelli di adiponectina sono bassi e ciò peggiora la resistenza all'insulina contribuendo alla disfunzione metabolica (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). La perdita di peso, invece, aumenta i livelli di adiponectina, migliorando la funzione degli adipociti (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Nelle donne l'adiponectina regola la steroidogenesi ovarica e la follicogenesi, quindi livelli ridotti di adiponectina, tipici dell'obesità, possono contribuire allo sviluppo della PCOS (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Valori più bassi di adiponectina sono inoltre stati associati all'IR perché di norma l'adiponectina presenta proprietà insulino-sensibilizzanti e di conseguenza valori ridotti di adiponectina contribuiscono alla resistenza sistemica all'insulina nelle donne con PCOS (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Una quantità inferiore di adiponectina rispetto al normale aggrava quindi i sintomi metabolici e riproduttivi della PCOS (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

2.5.2 Obesità e insulino-resistenza

L'obesità, specialmente quella viscerale, è strettamente associata alla resistenza insulinica (IR), una condizione comune sia negli adulti che negli adolescenti con obesità (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

In presenza di IR, la lipolisi del tessuto adiposo è accelerata, con un rilascio eccessivo di acidi grassi liberi nel circolo ematico (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla lipolisi stimolata dalle catecolamine e meno responsivo all'effetto dell'insulina, aggravando l'infiammazione e l'insulino resistenza (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). L'IR è infatti significativamente correlata all'obesità viscerale (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

L'obesità inoltre è associata a uno stato infiammatorio cronico di basso grado, caratterizzato dall'infiltrazione di macrofagi nel tessuto adiposo (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Questi macrofagi secernono citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) contribuendo alla disfunzione metabolica e alla resistenza all'insulina (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

2.5.3 Obesità, androgeni e PCOS

Nelle donne che presentano obesità, in particolare addominale, può presentarsi una condizione di iperandrogenismo funzionale (Renato Pasquali, 2006).

Il tessuto adiposo, infatti, è una fonte extra ghiandolare di androgeni e la sua eccessiva quantità può peggiorare l'iperandrogenismo, una caratteristica tipica della PCOS (Antonio Paoli *et al.*, 2020).

Inoltre, la secrezione di leptina da parte degli adipociti del tessuto adiposo, provoca l'inibizione dell'aromatasi ovarica, con un tasso di conversione da androgeni ad estrogeni inferiore e ha anche un effetto sulla follicogenesi (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

2.5.4 Conclusioni sull'obesità

L'obesità quindi non solo peggiora l'iperandrogenismo, ma innesca anche un'inflammatione di basso grado, che a sua volta aumenta l'insulino resistenza, spesso riscontrabile nei pazienti affetti da PCOS. (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023)

L'obesità non solo intensifica i fenotipi preesistenti della PCOS, ma proietta anche scarsi risultati del trattamento (Erin K. Barthelmess *et al.*, 2015).

2.6 Disbiosi del microbiota intestinale e PCOS

Il microbiota intestinale è composto da circa 10^{13} a 10^{14} microorganismi che collettivamente hanno quasi 200 volte più geni del genoma umano, rendendolo un "organo" a sé stante (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Il microbiota intestinale influenza la fisiologia, il metabolismo, la nutrizione e la funzione immunitaria, oltre a svolgere un ruolo significativo nella prevenzione di varie malattie (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Numerosi studi hanno esaminato la connessione tra PCOS e alterazioni del microbiota intestinale, si rivela infatti una differenza significativa nella composizione del microbiota intestinale tra persone sane e pazienti affetti da PCOS, in particolare ci sono differenze significative nel numero di specie e metaboliti prodotti, con una diminuzione dei batteri benefici e un aumento dei batteri patogeni (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Il microbiota intestinale metabolizza i substrati che entrano nell'intestino tramite la dieta e produce metaboliti che possono agire direttamente sull'intestino o entrare nella circolazione sistemica e influenzare vari tessuti dell'ospite come l'ovaio, il fegato, il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo, le cui funzioni sono alterate nella PCOS (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Gli acidi biliari secondari, gli acidi grassi a catena corta (SCFA) e la trimetilammina (TMA) sono alcuni metaboliti batterici intestinali alterati nella PCOS (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Tre aspetti fondamentali della PCOS: anovulazione/irregolarità mestruale, iperandrogenismo (con acne e irsutismo) e cisti ovariche possono essere spiegati dalla teoria della disbiosi del microbiota intestinale (Samradhi Singh *et al.*, 2023). La disbiosi intestinale sembra infatti essere la radice dell'infiammazione e dell'alterazione della permeabilità intestinale, ciò ha come conseguenza l'interruzione della funzione del recettore dell'insulina e quindi l'incremento dei livelli di insulina, che aumenta la produzione di androgeni nelle ovaie, interferendo con la normale formazione dei follicoli (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

3. Dieta chetogenica e PCOS

3.1 Trattamento della PCOS attraverso la dieta chetogenica

La prima linea di trattamento nella gestione della PCOS è la modifica dello stile di vita, inclusa la dieta e la conseguente perdita di peso (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). È stato dimostrato che questi interventi alterano il corso della malattia nelle ragazze sovrappeso o obese, riducendo i livelli di androgeni e le irregolarità mestruali e migliorando la salute cardiometabolica (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

Le donne con PCOS tendono a sottostimare il loro apporto alimentare e ciò può rappresentare un ostacolo all'assegnazione di una consulenza nutrizionale efficace, necessaria per raggiungere risultati clinici significativi (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

I cambiamenti dietetici raccomandati includono il bilanciamento dell'assunzione di energia, la limitazione dei grassi saturi e trans e il passaggio al consumo di grassi insaturi, l'aumento dell'assunzione di frutta e verdura e la limitazione dell'assunzione di zuccheri semplici e sale, che comprendono l'attuale concetto di "dieta sana" (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

Nell'ultimo decennio è aumentato l'interesse per la dieta chetogenica come trattamento nutrizionale (Huiyuan Zhu *et al.*, 2022). I dati disponibili confermano l'ipotesi la dieta chetogenica porta a miglioramenti nei parametri antropometrici e nella composizione corporea, è in grado di ridurre l'IR ed è quindi un intervento cruciale per la gestione e il trattamento della PCOS (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). In particolare, grazie alla produzione di corpi chetonici, ha un impatto positivo su molteplici aspetti clinici come perdita di peso e massa grassa, riduzione dell'insulino-resistenza, miglioramento del glucosio, omeostasi lipidica, riduzione del livello di androgeni e del rapporto LH/FSH e aumento di SHBG (Fig.4) (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

La dieta chetogenica è considerata assolutamente sicura per cicli brevi nelle donne con PCOS, in quanto gli studi svolti non hanno riscontrato evidenze di effetti collaterali (Antonio Paoli *et al.*, 2020).

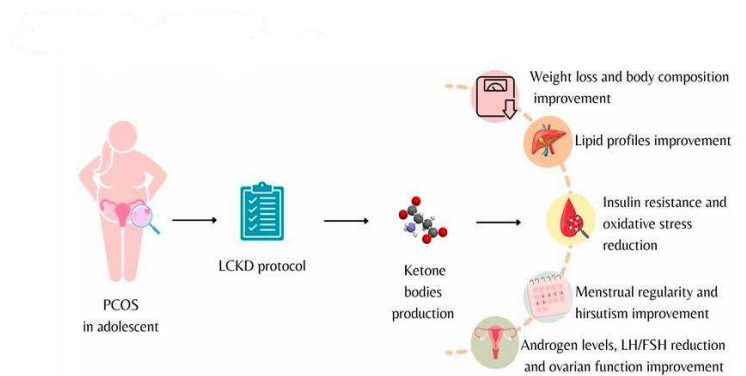


Fig.4: *Effetti della dieta chetogenica ipocalorica sulle adolescenti a cui è stata diagnosticata la sindrome dell'ovaio policistico* (Fonte: Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

3.2 Dieta chetogenica contro l'insulino resistenza

Le terapie mirate a risolvere o migliorare la resistenza all'insulina possono portare benefici significativi sia dal punto di vista metabolico che endocrinologico, grazie alla stretta interconnessione tra questi due aspetti (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021)

Le diete chetogeniche hanno maggior probabilità di migliorare l'IR nelle donne con PCOS rispetto a una dieta sana convenzionale (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

I ricercatori hanno identificato una forte correlazione tra la resistenza all'insulina e i principali percorsi della chetosi (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021).

Il trasportatore del glucosio di tipo 4, proteina effettrice del percorso di resistenza all'insulina, è direttamente correlato ad alcune proteine coinvolte nei percorsi indotti dalla KD (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021). La KD permette anche di ridurre l'espressione epatica nell'mRNA del trasportatore del glucosio di tipo 2, portando a un abbassamento dei livelli di insulina, in quanto il trasportatore in questione svolge un ruolo importante nella secrezione dell'insulina da parte delle cellule beta-pancreatiche (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021). La ridotta espressione del trasportatore del glucosio di tipo 2 permette quindi di controllare l'iperinsulinemia e migliorare la resistenza all'insulina (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021).

L'assunzione di carboidrati stimola un rapido aumento dei livelli di glucosio nel sangue e, di conseguenza, un aumento compensatorio del tasso di produzione di insulina (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Invece una riduzione dell'apporto alimentare di carboidrati determina un crescente esaurimento delle riserve di glicogeno epatico e muscolare e una contemporanea riduzione della glicemia e quindi anche della concentrazione di insulina (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Conseguentemente alla riduzione della concentrazione dell'insulina è stato sperimentato un cambiamento nel numero di cicli ovulatori, che potrebbe essere

correlato a una diminuzione degli androgeni secondaria al miglioramento dell'IR (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021). Pertanto, la riduzione del contenuto di carboidrati, tipica delle diete chetogeniche, potrebbe avere effetti positivi sulla PCOS più delle diete ipocaloriche standard (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Un altro effetto importante della KD nei confronti della resistenza insulinica è l'attivazione di AMPK e SIRT-1, che, una volta attivati, producono effetti benefici sull'omeostasi del glucosio e migliorano la sensibilità all'insulina (Antonio Paoli *et al.*, 2020).

La riduzione della resistenza insulinica, e quindi anche dell'iperinsulinemia dovuta alla dieta chetogenica, permette di conseguenza di ridurre la stimolazione della produzione di androgeni ovarici e aumenta i livelli di SHBG, limitando le quantità di androgeni liberi circolanti nel siero e permette anche una riduzione del rapporto LH/FSH (Giovanni C. Mavropoulos *et al.*, 2005).

Quindi, terapie che abbassano i livelli di insulina e resistenza all'insulina, come le diete chetogeniche, possono rivelarsi utili per il trattamento della PCOS (Giovanni C. Mavropoulos *et al.*, 2005).

3.3 Dieta chetogenica contro l'obesità

Con la crescente prevalenza dell'obesità, il 21° secolo ha assistito all'emergere di vari programmi dietetici, con la KD in prima linea, per promuovere la perdita di peso e migliorare le prestazioni fisiche (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021)

La perdita di peso rappresenta il fattore più importante per migliorare il fenotipo della PCOS: una perdita di peso del 5-10% migliora la funzione ovulatoria e i tassi di gravidanza, con una riduzione dei livelli di insulina e testosterone libero (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021).

Le diete chetogeniche, secondo alcuni studi svolti, hanno portato a una perdita di peso maggiore rispetto alle diete a basso contenuto di grassi (Lee Crosby *et al.*, 2021).

In uno studio a lungo termine la KD ha ridotto significativamente l'indice di massa corporea (BMI), il colesterolo nel sangue e il glucosio plasmatico, ha aumentato la perdita di peso, riducendo così il rischio di sviluppare malattie croniche associate all'obesità (come la PCOS) (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021.)

Inoltre, i livelli di estradiolo, progesterone e SHBG sono aumentati, mentre il rapporto LH/FSH, il testosterone totale e libero dell'LH e i livelli ematici di DHEAS sono diminuiti drasticamente (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Pertanto, una KD può produrre benefici persino migliori di una dieta con un LGI nelle pazienti con PCOS che presentano obesità (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

I ricercatori hanno proposto diversi meccanismi secondo i quali la KD possa riuscire a favorire la perdita di peso, tra cui la riduzione dell'appetito, un aumento della lipolisi e del tasso di ossidazione degli acidi grassi (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021).

3.3.1 Riduzione della fame

Le diete chetogeniche possono portare ad una perdita di peso in quanto si ipotizza sia la chetosi stessa a ridurre la fame (Lee Crosby *et al.*, 2021)

I corpi chetonici, infatti, hanno un impatto sull'appetito: portano ad una diminuzione della percezione della fame e di conseguenza portano al consumo di porzioni di cibo più piccole e minor consumo di cibo in generale (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Ciò è dovuto ad una azione dei corpi chetonici nella segnalazione della sazietà al sistema nervoso centrale (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021).

Sembra quindi che la KD vada direttamente ad agire sul sistema nervoso centrale, regolando il comportamento alimentare (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

3.3.2 Aumento della lipolisi

La riduzione dell'apporto alimentare di carboidrati determina un crescente esaurimento delle riserve di glicogeno epatico e muscolare, portando ad una riduzione della glicemia e quindi anche della concentrazione di insulina (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La deplezione di glicogeno viene sostituita da un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi derivati dal tessuto adiposo, attraverso un livello ridotto di insulina, che a sua volta porta ad un aumento della lipolisi indotta dal glucagone e alla generazione dei corpi chetonici, che agiscono come carburante metabolico (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La dieta chetogenica prevede quindi l'utilizzo di lipidi come fonte principale di energia, inducendo una rapida perdita di peso (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

3.3.3 Aumento del tasso di ossidazione degli acidi grassi

La KD permette di ridurre il grasso epatico perché aumenta il tasso di ossidazione degli acidi grassi dell'intero corpo (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021).

La chetogenesi, infatti, avviene nella matrice mitocondriale delle cellule epatiche: una volta che gli acidi grassi arrivano ai mitocondri, vengono legati e utilizzati come carburante nelle cellule principalmente attraverso la β -ossidazione, che divide due atomi di carbonio dalla molecola di acil-CoA in ogni ciclo per formare acetil-CoA (Jyoti Goswami *et al.*, 2020).

L'acetil-CoA viene normalmente utilizzato nel ciclo dell'acido citrico, dove subisce una condensazione aldolica con l'ossalacetato per formare acido citrico, che entra nel ciclo di Krebs (Jyoti Goswami *et al.*, 2020). Se la disponibilità di glucosio è bassa, l'ossalacetato viene deviato dal ciclo di Krebs e utilizzato per produrre glucosio tramite gluconeogenesi (Jyoti Goswami *et al.*, 2020).

L'ossalacetato a questo punto non è più disponibile per la condensazione con l'acetil-CoA (Jyoti Goswami *et al.*, 2020). L'acetil-CoA, dunque, non può andare nel ciclo di Krebs e viene utilizzato per la produzione di chetoni e quindi di energia (Jyoti Goswami *et al.*, 2020).

La dieta chetogenica permette in sintesi di ridurre la quantità di grasso epatico, e quindi l'obesità, costringendo il corpo ad utilizzare i grassi (da cui si ottengono i chetoni) come fonte di energia (Jyoti Goswami *et al.*, 2020).

3.4 Dieta chetogenica contro l'infiammazione

L'assunzione eccessiva di carboidrati e l'infiammazione di basso grado interagiscono reciprocamente con la resistenza all'insulina e l'iperandrogenismo per rafforzare il fenotipo metabolico della PCOS (Antonio Paoli *et al.*, 2020).

La disfunzione metabolica e ovarica associata alla PCOS potrebbe quindi essere potenziata dallo stress ossidativo e dall'infiammazione indotti dai nutrienti (Luigi Barrea *et al.*, 2018).

Gli effetti infiammatori dei carboidrati sono stati analizzati in associazione con l'indice glicemico (IG) degli alimenti (Luigi Barrea *et al.*, 2018).

L'indice glicemico quantifica le risposte glicemiche postprandiali ai carboidrati presenti in diversi alimenti e il carico glicemico, il prodotto dell'IG di un alimento specifico e del suo contenuto di carboidrati, che forniscono un'indicazione del glucosio disponibile per l'energia o l'immagazzinamento dopo un pasto contenente carboidrati (Luigi Barrea *et al.*, 2018).

È noto che l'iperglicemia aumenta l'infiammazione e lo stress ossidativo attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (Antonio Paoli *et al.*, 2020). A questo proposito la dieta chetogenica potrebbe rivelarsi la soluzione al problema dei ROS, in quanto è stata associata ad effetti antiossidanti, riducendo la quantità dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) (Antonio Paoli *et al.*, 2020).

I corpi chetonici stessi sono considerati modulatori dell'infiammazione e della risposta immunitaria innata (Raffaella Longo *et al.*, 2019).

In particolare, il β -idrossibutirrato è un corpo chetonico (molecola energetica) prodotto dalla β -ossidazione degli acidi grassi nel fegato (Raffaella Longo *et al.*, 2019). Il β -idrossibutirrato agisce regolando l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, una complessa proteina intracellulare coinvolta nella risposta immunitaria innata (Raffaella Longo *et al.*, 2019). Esso blocca l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 in risposta a stimoli infiammatori come: PAMP (pattern molecolari associati ai patogeni) e DAMP (pattern molecolari associati ai danni) (Raffaella Longo *et al.*, 2019).

Il β -idrossibutirrato blocca l'efflusso di ioni potassio (K^+) dal citoplasma, un passaggio essenziale per attivare l'inflammasoma NLRP3 (Raffaella Longo *et al.*, 2019).

Bloccando l'attivazione dell'inflammasoma il β -idrossibutirrato riduce l'attivazione della caspasi-1, enzima fondamentale per la maturazione e la secrezione delle citochine infiammatorie IL-1 β (interleuchina-1 beta) e IL-18 (interleuchina-18) e di conseguenza diminuisce la secrezione di queste citochine (Raffaella Longo *et al.*, 2019)

Si può quindi affermare che la dieta chetogenica e il β -idrossibutirrato nello specifico offrono una promettente strategia terapeutica per ridurre l'infiammazione (Raffaella Longo *et al.*, 2019).

3.5 Dieta chetogenica contro la disbiosi intestinale

Il microbiota può essere coinvolto nella mediazione della perdita di peso attraverso una dieta chetogenica (Ilias Attaye *et al.*, 2021).

È noto che la dieta influenza il microbioma intestinale e che un cambiamento acuto nella dieta altera la composizione microbica entro appena 24 ore, con ritorno al valore basale entro 48 ore dall'interruzione della dieta (Andrea Mario Bolla *et al.*, 2019).

I modelli alimentari “di tipo occidentale” ricchi di grassi saturi e zuccheri semplici e poveri di fibre e molecole bioattive compromettono la composizione del microbiota intestinale e ne influenzano il metabolismo, compresa la riduzione della produzione di acidi grassi a catena corta intestinali (SCFA), in particolare butirrato, contribuendo così allo sviluppo di IR (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

Le diete chetogeniche, avendo una ridotta quantità di carboidrati, aumentano gli acidi grassi a catena corta (SCFA) (acetato, propionato e butirrato) prodotti dal microbiota intestinale, mantenendo l'integrità della barriera intestinale e riducendo il rischio di infiammazione subclinica cronica (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021). Il butirrato in particolare sembra prevenire lo sviluppo di IR e obesità (Valeria Calcaterra *et al.*, 2021).

Gli SCFA sono prodotti principalmente dalle fibre, quindi può essere poco chiaro il motivo per cui le diete chetogeniche possono promuovere la produzione di SCFA da parte del microbiota intestinale (Ilias Attaye *et al.*, 2021).

Una spiegazione potrebbe essere data dal fatto che la dieta chetogenica aumenta la quantità di batteri che producono SCFA come *A. Muciniphila* (Ilias Attaye *et al.*, 2021).

Un'ulteriore spiegazione potrebbe essere il fatto che gli SCFA possono essere anche formati dalla fermentazione delle proteine alimentari (Ilias Attaye *et al.*, 2021).

I risultati di uno studio svolto su un campione di 33 adulti in condizioni di obesità hanno portato a confermare che la dieta chetogenica può portare a una perdita di peso e a una differente composizione del microbiota intestinale a favore di un aumento della diversità microbica (Ilias Attaye *et al.*, 2021).

4. Trattamento nutrizionale per paziente con PCOS

4.1 “Protocollo chetogenico” per paziente con PCOS

Poiché nel tempo sono stati sviluppati diversi KD, è difficile fornire una definizione standard di “protocollo” chetogenico (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

L’approccio dietetico può infatti essere personalizzato considerando diversi “protocolli”, tra cui la dieta chetogenica classica (CKD), la dieta chetogenica ipocalorica (LCKD), la dieta chetogenica ipocalorica (VLCKD), la dieta chetogenica isocalorica (ICKD) e la dieta chetogenica modificata (MKD) (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

In generale la dieta viene creata in modo da avere un basso apporto di carboidrati (30-50 g/giorno), con diversi rapporti tra l’assunzione di grassi e proteine (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

La KD prevede l’esclusione di molti alimenti, tra cui cereali e derivati, frutta, vari tipi di verdura e alcuni latticini (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Seguire questa dieta con prodotti alimentari normali potrebbe risultare monotono e inefficace (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). A questo proposito molte aziende si stanno specializzando nella produzione di alimenti modificati dal punto di vista tecnologico che, pur essendo poveri di carboidrati, permettano di ampliare le scelte del paziente (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Tra questi prodotti rientrano zuppe, frullati e barrette, ma anche piatti pronti con porzioni controllate (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

La ridotta disponibilità di alimenti a disposizione potrebbe portare a un ridotto apporto di alcune vitamine e minerali, come calcio, vitamina D, potassio, sodio e magnesio, di cui i pazienti potrebbero sviluppare carenza (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Per questo motivo, è fondamentale integrarla con una supplementazione specifica di vitamine/minerali (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Per chi soffre di sindrome dell’ovaio policistico la dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) è stata associata ad una significativa riduzione del peso corporeo e dell’IMC, della circonferenza della vita e della massa grassa (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

La VLCKD si articola in diverse fasi (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

La prima fase della dieta chetogenica dura solitamente dalle 8 alle 12 settimane, a seconda dell'individuo e della perdita di peso concordata e prevede un apporto calorico generale tra 600 e 800 kcal/die (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

La fase successiva consiste in una dieta di reintroduzione graduale in cui vengono reintrodotti nella dieta del paziente gli alimenti precedentemente esclusi, iniziando da quelli con indice glicemico più basso (frutta, latticini), seguiti da quelli con indice glicemico moderato (legumi) e da quelli con indice glicemico alto (pane, pasta, cereali) (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

Fondamentale è la figura del professionista (medico o dietista) che accompagna il paziente in un percorso di educazione alimentare al fine di attuare un regime alimentare equilibrato (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

I pazienti vengono monitorati prima e dopo, per evitare lo sviluppo di possibili carenze nutrizionali (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023). Vengono svolto esami fisici (misurazioni antropometriche, pressione arteriosa, frequenza cardiaca) e analisi di laboratorio (emocromo completo, creatinina, acido urico, glucosio, profilo lipidico, sodio, potassio, calcio, magnesio, fosfato inorganico, ormone stimolante la tiroide (TSH), tiroxina libera (FT4), 25-idrossivitamina D, esame delle urine completo e microalbuminuria) (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

4.1.1 Cibi ammessi

Gli elementi chetogenici accettabili sono i seguenti:

- Frutti di mare: tonno, gamberi, sardine e tutti i frutti di mare (Jyoti Goswami *et al.*, 2021);
- Verdure: cavolo, broccoli, cavolfiori, cipolle, spinaci, pomodori, cetrioli, peperoni, funghi, melanzane, savoiardi e tutte le verdure a basso contenuto di carboidrati (Jyoti Goswami *et al.*, 2021);
- Carne e pollame: pollo, uova, pancetta, manzo, maiale (Jyoti Goswami *et al.*, 2021);
- Latticini: yogurt, latte di mandorle, latte di cocco, burro, mozzarella, panna, maionese (Jyoti Goswami *et al.*, 2021);
- Frutta: fragole, more, lamponi, anguria, avocado (Jyoti Goswami *et al.*, 2021);
- Noci e semi: mandorle, noci, arachidi, pistacchi, semi di lino, semi di girasole, semi di zucca (Jyoti Goswami *et al.*, 2021);
- Grassi sani: olio di cocco, olio di oliva, olio di avocado (Jyoti Goswami *et al.*, 2021).

4.1.2 Svolgimento del protocollo di trattamento

Il trattamento prevedeva la somministrazione di una dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) in quanto l'apporto calorico giornaliero era circa di 600 kcal, si mirava quindi ad ottenere una perdita di peso principalmente della massa grassa (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

I partecipanti hanno seguito una dieta personalizzata in base ai loro gusti e alle esigenze individuali, rispettando il vincolo di un basso apporto di carboidrati (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021). Il protocollo alimentare era della durata di 45 giorni e lo scopo era l'induzione della chetosi, preservando la massa grassa attraverso una sufficiente quota proteica (l'apporto proteico era di 1,1-1,2 g/kg/die di peso corporeo) (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

L'apporto massimo consentito di carboidrati giornalieri è stato fissato a 30 g in modo da ridurre rapidamente la glicemia e di conseguenza i livelli di insulina, insieme al contestuale aumento dei livelli di glucagone, per ottenere, attraverso la attivazione della lipolisi, la produzione epatica di chetoni (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La componente lipidica è stata invece fissata a 30 g/die (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La colazione e il pranzo erano costituiti da proteine in polvere. Uno spuntino era a base di semi oleosi e frutta secca come mandorle, noci, anacardi, pistacchi e arachidi (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Potevano essere consumate bevande non zuccherate come tisane, tè, caffè, infuso, in quanto irrilevanti per il mantenimento della chetosi (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Il menù della cena prevedeva due portate, di carne o pesce, a condizione che il pesce venisse consumato almeno tre volte a settimana e le cui porzioni variavano in base al fabbisogno proteico individuale e alla composizione corporea (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La seconda portata era a base di verdure, che potevano essere scelte da un elenco fornito, che includeva verdure da poter assumere in quantità libere in quanto il loro limitato contenuto di carboidrati non avrebbe superato il quantitativo giornaliero permesso di 30 g (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Alla cena veniva inoltre aggiunta la quota lipidica, corrispondente a 10 g di olio extravergine di oliva (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021). E' stato chiesto ai pazienti di consumare non meno di 2 L di acqua al giorno (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

È importante sottolineare il fatto che la dieta chetogenica non è bilanciata dal punto di vista dei micronutrienti e per questo motivo sono stati somministrati integratori

multivitaminici e multiminerali durante il periodo del trattamento, in modo da evitare carenze nutrizionali (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

4.2 Risultati dopo l'applicazione della dieta chetogenica

4.2.1 Cambiamenti dei parametri antropometrici

I risultati di un esperimento hanno mostrato un cambiamento significativo nei parametri antropometrici dei soggetti KD obesi prima e dopo la terapia dietetica (Valeria Calcaterra *et al.*, 2023).

I parametri antropometrici come peso e BMI sono stati ridotti nei soggetti obesi che hanno svolto una dieta chetogenica (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La perdita di peso ottenuta con questo protocollo ha avuto una differenza media tra T₀ e T₁ di 9,4 kg, corrispondente a una perdita percentuale media del 9,4%, ottenuta con un intervento nutrizionale di soli 45 giorni (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021). Anche il BMI ha avuto un andamento analogo con un calo medio tra T₀ e T₁ di 3,6 kg/m² (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Importanti risultati sono stati ottenuti nella riduzione della massa grassa (FM), con una perdita media tra T₀ e T₁ di 7,90 kg corrispondente a una perdita complessiva del 4,58% (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

4.2.2 Cambiamenti dei parametri metabolici

I livelli medi di chetonemia e chetonuria sono aumentati durante il corso del mantenimento della dieta chetogenica (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Tutti i soggetti a T₀ avevano concentrazioni pari a zero di chetoni nel sangue e nelle urine, mentre a T₁ la concentrazione media di chetoni sia nel sangue che nelle urine era aumentata in modo significativo (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La strategia di terapia nutrizionale analizzata ha anche portato ad un netto miglioramento del controllo glicemico: la glicemia media ha avuto una riduzione media di 10,07 mg/dL, la concentrazione di insulina nel sangue ha avuto una riduzione media di 12,90 uL e la concentrazione di peptide-c nel sangue è diminuita significativamente, con una riduzione media di 0,87 ng/mL (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

L'albumina sierica è aumentata con un valore medio di 0,30 g/dL (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

I trigliceridi sono diminuiti con un valore medio di 70 mg/dL, così come il colesterolo totale che è diminuito di 40 mg/dL e quello LDL che è diminuito di 35 mg/dL, con un aumento dei livelli di HDL (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

4.2.3 Cambiamenti dei parametri endocrini

Le concentrazioni plasmatiche di LH hanno subito una variazione significativa, con una diminuzione media di 4,6 $\mu\text{U/mL}$, il testosterone libero e quello totale sono diminuiti rispettivamente di 0,17 ng/dL e 7,34 ng/dL e anche il rapporto LH/FSH è diminuito a 1,32 (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Il valore dell'FSH è aumentato in modo significativo con un valore medio di 1,46 $\mu\text{U/mL}$ (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La concentrazione di SHBG è aumentata notevolmente con un valore medio di 12,43 nmol/L (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

4.2.4 Cambiamenti riguardanti il ciclo mestruale

Il primo e anche più importante risultato dell'applicazione della dieta chetogenica è stata la risoluzione dell'irregolarità del ciclo mestruale (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La perdita di peso è, infatti, il primo obiettivo nel trattamento della PCOS, non solo per il miglioramento del profilo metabolico, ma anche per gli effetti riguardanti la sfera riproduttiva (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021). La perdita di peso permette quindi di garantire un recupero del ciclo mestruale in tempi brevi (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Delle 17 pazienti PCOS reclutate, 5 pazienti hanno avuto una ricomparsa naturale del ciclo mestruale dopo anni di amenorrea, 12 pazienti hanno beneficiato del ripristino della regolarità del ciclo mestruale e cinque delle 12 pazienti hanno ottenuto una gravidanza naturale dopo numerosi precedenti tentativi non andati a buon fine (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021)

5. Conclusioni

L'elaborato ha messo in luce gli effetti positivi della dieta chetogenica, originariamente sviluppata per il trattamento dell'epilessia nei primi del '900, ha però dimostrato benefici in numerose patologie (Peter Andrew C. McPherson *et al.*, 2011), inclusa la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), una condizione prevalente nelle donne in età riproduttiva, che presenta complicazioni che durano tutta la vita (Samradhi Singh *et al.*, 2023).

Gli aspetti più complicati della sindrome dell'ovaio policistico sono l'imprecisione dei criteri diagnostici e l'enorme complessità delle sue caratteristiche (Samradhi Singh *et al.*, 2023). La patogenesi della PCOS coinvolge infatti molteplici fattori, tra cui insulino resistenza, steroidogenesi alterata, stress ossidativo e fattori genetici e ambientali, stile di vita e abitudini alimentari (Sana Siddiqui *et al.*, 2022).

Le linee guida generali raccomandano terapie basate sullo stile di vita come prima linea di trattamento per le donne con PCOS (Decio Armanini *et al.*, 2022).

La dieta chetogenica può essere una valida alternativa all'utilizzo di farmaci per ottenere un effetto positivo sulla PCOS, rappresentando una terapia non farmacologica (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021). La dieta chetogenica, infatti, permette di indurre la chetonemia terapeutica basandosi sulla restrizione calorica, utilizzando solo cibo (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

La terapia per la dieta chetogenica deve essere individuale per il fatto che la sindrome presenta vari fenotipi (Decio Armanini *et al.*, 2022).

Gli studi indicano che la KD può essere particolarmente efficace nei soggetti obesi con PCOS; infatti, la perdita di peso rappresenta il fattore più importante per il miglioramento della PCOS (Huiyuan Zhu *et al.*, 2021).

Le diete chetogeniche, secondo alcuni studi svolti, hanno portato a una perdita di peso maggiore rispetto alle diete a basso contenuto di grassi (Lee Crosby *et al.*, 2021).

L'aderenza a una dieta chetogenica a basso contenuto di carboidrati, come dimostrato dopo l'applicazione della dieta chetogenica in pazienti affetti da PCOS nello studio precedentemente descritto, migliora il peso corporeo, la percentuale di testosterone libero, il rapporto LH/FSH e quindi anche la concentrazione di FSH, il livello di insulina e porta a ridurre i sintomi tipici della PCOS (Giovanni C. Macropoulos *et al.*, 2005). La dieta chetogenica migliora quindi il profilo metabolico e antropometrico dei pazienti affetti da PCOS (Raffaele Ivan Cincione *et al.*, 2021).

Gli studi svolti su un breve periodo di tempo non hanno riscontrato evidenze di effetti collaterali, la dieta chetogenica è quindi considerata sicura per periodi di tempo brevi (Antonio Paoli *et al.*, 2020).

Sono necessari ulteriori ricerche per valutare le implicazioni a lungo termine delle diete chetogeniche perché le restrizioni dietetiche richieste per sostenere la chetosi possono portare a difficoltà nel sostenimento di tale dieta (Jennifer T. Batch *et al.*, 2020). La dieta chetogenica richiede effettivamente molto impegno in quanto potrebbe essere difficile da seguire; nessuna dieta specifica è ideale per tutti, perché il metabolismo, la genetica, le forme del corpo, le abitudini e i gusti personali variano da persona a persona. (Amal Alharbi *et al.*, 2020).

In generale rimane un pregiudizio di base nei confronti della chetosi come possibile pericolo e potenziatore di malattie, anche se studi più recenti hanno dimostrato che la chetosi fisiologica può avere benefici che non erano previsti come la prevenzione della perdita di massa muscolare, il controllo della fame, il miglioramento del profilo lipidico, il miglioramento dei parametri del metabolismo glicemico e del rischio cardiovascolare rispetto alla classica dieta ipocalorica che prevede una maggiore assunzione di carboidrati (Ana Napoleão *et al.*, 2021).

C'è quindi un urgente bisogno di studi più solidi che dimostrino in maniera più sicura che la drastica restrizione degli zuccheri e la tendenza a indurre la chetogenesi sono un modo sicuro per promuovere rapidi miglioramenti nei parametri metabolici (Ana Napoleão *et al.*, 2021)

Con l'aumentare delle prove facilmente le linee guida ufficiali tenderanno a ridurre drasticamente le percentuali di carboidrati, in particolare derivati da farine raffinate ad alto indice glicemico e ad aumentare invece la percentuale di grassi non lavorati, preferibilmente da fonti di omega 3, 6, 9 e mantenendo un apporto di proteine nella norma (Ana Napoleão *et al.*, 2021).

6. Bibliografia

1. Alharbi, Amal, and Noorah Saleh Al-Sowayan. "The Effect of Ketogenic-Diet on Health." *Food and Nutrition Sciences*, vol. 11, no. 04, 2020, pp. 301–313.
2. Armanini, Decio, et al. "Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 8, 8 Apr. 2022, p. 4110.
3. Attaye, Ilias, et al. "The Role of the Gut Microbiota on the Beneficial Effects of Ketogenic Diets." *Nutrients*, vol. 14, no. 1, 31 Dec. 2021, p. 191.
4. Barber, Thomas M., and Stephen Franks. "Obesity and Polycystic Ovary Syndrome." *Clinical Endocrinology*, vol. 95, no. 4, 31 Jan. 2021.
5. Barrea, Luigi, et al. "Source and Amount of Carbohydrate in the Diet and Inflammation in Women with Polycystic Ovary Syndrome." *Nutrition Research Reviews*, vol. 31, no. 2, 1 Dec. 2018, pp. 291–301.
6. Barthelmess, Erin K, and Rajesh K Naz. "Polycystic Ovary Syndrome: Current Status and Future Perspective." *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, vol. 6, no. 1, 2014, pp. 104–19.
7. Batch, Jennifer T, et al. "Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article." *Cureus*, vol. 12, no. 8, 10 Aug. 2020.
8. Bolla, Andrea, et al. "Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes." *Nutrients*, vol. 11, no. 5, 26 Apr. 2019, p. 962.
9. Calcaterra, Valeria, et al. "Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility." *Nutrients*, vol. 13, no. 6, 1 June 2021, p. 1848.
10. Calcaterra, Valeria, et al. "Probiotics and Polycystic Ovary Syndrome: A Perspective for Management in Adolescents with Obesity." *Nutrients*, vol. 15, no. 14, 14 July 2023, pp. 3144–3144.
11. Calcaterra, Valeria, et al. "Low-Calorie Ketogenic Diet: Potential Application in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents." *Nutrients*, vol. 15, no. 16, 15 Aug. 2023.
12. Cincione, Raffaele Ivan . "Effects of Mixed of a Ketogenic Diet in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome." *ProQuest*, vol. 18, no. 23, 2021, p. 12490.
13. Crosby, Lee, et al. "Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits against the Risks." *Frontiers in Nutrition*, vol. 8, no. 1, 16 July 2021.
14. Goswami, Jyoti , and Murlidhar Meghwal. "Ketogenic Diet for Human Health." *Journal of Clinical Nutrition and Health*, 3 Feb. 2021.

15. Longo, Raffaella, et al. "Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry." *Nutrients*, vol. 11, no. 10, 17 Oct. 2019, p. 2497.
16. Mavropoulos, JohnC, et al. "The Effects of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet on the Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study." *Nutrition & Metabolism*, vol. 2, no. 1, 2005, p. 35.
17. McGaugh, Erin, and Brandon Barthel. "A Review of Ketogenic Diet and Lifestyle." *Missouri Medicine*, vol. 119, no. 1, Jan. 2022, p. 84.
18. McPherson, Peter Andrew C., and Jane McEneny. "The Biochemistry of Ketogenesis and Its Role in Weight Management, Neurological Disease and Oxidative Stress." *Journal of Physiology and Biochemistry*, vol. 68, no. 1, 8 Oct. 2011.
19. Monda, Antonietta, et al. "Exploring the Ketogenic Diet's Potential in Reducing Neuroinflammation and Modulating Immune Responses." *Frontiers in Immunology*, vol. 15, 12 Aug. 2024.
20. Napoleão, Ana, et al. "Effects of Calorie Restriction on Health Span and Insulin Resistance: Classic Calorie Restriction Diet vs. Ketosis-Inducing Diet." *Nutrients*, vol. 13, no. 4, 15 Apr. 2021, p. 1302.
21. Paoli, Antonio, et al. "Effects of a Ketogenic Diet in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome." *Journal of Translational Medicine*, vol. 18, no. 1, 27 Feb. 2020.
22. Pasquali, Renato. "Obesity and Androgens: Facts and Perspectives." *Fertility and Sterility*, vol. 85, no. 5, 1 May 2006, pp. 1319–1340.
23. Siddiqui, Sana, et al. "A Brief Insight into the Etiology, Genetics, and Immunology of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 39, no. 11, 3 Oct. 2022.
24. Singh, Samradhi, et al. "Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics." *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 4, 2023, p. 1454.
25. Xu, Yalan, and Jie Qiao. "Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature." *Journal of Healthcare Engineering*, vol. 2022, 21 Mar. 2022, pp. 1–13.
26. Zhao, Han, et al. "Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome across Various Tissues: An Updated Review of Pathogenesis, Evaluation, and Treatment." *Journal of Ovarian Research*, vol. 16, no. 1, 11 Jan. 2023.
27. Zhu, Huiyuan, et al. "Ketogenic Diet for Human Diseases: The Underlying Mechanisms and Potential for Clinical Implementations." *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 7, no. 1, 17 Jan. 2022.