

Alessandra Bertolotto*, Roberto Maugeri**

* Dirigente Medico, U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana;

** Specialista in Cardioangiologia

VLCD e trattamento dell'obesità e del sovrappeso. I meccanismi alla base dei risultati nel medio e lungo termine

Negli ultimi trent'anni l'utilizzo delle *very low calorie diets* (VLCD) ha permesso il raggiungimento di ottimi risultati nel trattamento dell'obesità e del sovrappeso in buona parte del mondo occidentale, contribuendo in modo significativo a ridurre, nei pazienti affetti da tale patologia, i rischi legati allo sviluppo del diabete e delle malattie cardiovascolari¹⁻³.

L'argomento è di rilevante interesse e un semplice accesso a PubMed con le parole chiave "*very low calorie diets*" ha prodotto (25.3.2011) 4866 citazioni.

Al di là di alcuni aspetti interessanti che ne hanno favorito la diffusione (rapidità del dimagrimento, assenza della fame e sensazione di pieno benessere durante la dieta, globalità del protocollo dal dimagrimento sino all'equilibrio ponderale), l'esperienza clinica maturata da un gran numero di ricercatori permette d'affermare che i risultati ottenibili attraverso le VLCD dipendono sicuramente dalla restrizione calorica ma soprattutto dal reset degli elementi chiave del metabolismo energetico, quali il riequilibrio dell'attività insulinica e dei meccanismi di regolazione della fame e della sazietà.

La strategia della VLCD

Com'è noto, le moderne VLCD risultano articolate in tre fasi distinte e successive:

1. *il dimagrimento* in chetogenesi controllata;

2. *la transizione* nella quale si assiste a una progressiva rieducazione alimentare del paziente;

3. *il mantenimento del peso raggiunto* attraverso il modello dietetico della dieta mediterranea.

Durante la *fase di dimagrimento* un apporto di carboidrati pari a 1 g/kg di peso teorico e un limitato apporto di lipidi consentono l'attivazione dei processi di ossidazione delle riserve lipidiche del paziente (circa 150 g al giorno) e d'indurre la chetogenesi, un processo del tutto fisiologico che permette al paziente di seguire una dieta a contenuto calorico molto basso (< 800 Kcal) in assenza di fame (per azione diretta dei chetoni sul centro della sazietà) e di stanchezza (per effetto amfetamino-simile), senza necessità d'un supporto farmacologico.

Il bilancio azotato equilibrato, con apporto variabile da $1,2 \pm 0,2$ g (per kg di peso teorico) di proteine preassimilabili ad alto valore biologico, permette una protezione ottimale della massa cellulare (metabolicamente attiva) del paziente obeso e il rispetto del fisiologico turnover dei costituenti proteici dei tessuti.

La contemporanea assunzione di verdure, consentite a volontà, e un'accurata complementazione di micronutrienti permette infine di evitare buona parte degli effetti collaterali presenti nelle diete chetogeniche più "datate". È per questo motivo che il protocollo medico delle VLCD va distinto da altri modelli di dieta chetogenica dal

momento che ha acquisito negli anni un rigore scientifico tale da consentire l'assoluta sicurezza sia per il medico prescrittore che per il paziente⁴⁻⁷.

La *fase di transizione* è una tappa altrettanto importante del protocollo in quanto il corretto apporto proteico si accompagna a una graduale reintroduzione di alimenti a basso indice glicemico, per un periodo pari a quello della fase di dimagrimento, in modo da permettere la rieducazione alimentare del paziente sino all'impostazione di un modello dietetico di tipo mediterraneo.

Dal punto di vista fisiologico l'adozione del protocollo medico VLCD a bassissimo tenore glucidico e lipidico comporta, quale effetto primario sul metabolismo del paziente, la riduzione dei livelli circolanti d'insulina ed il contemporaneo aumento di quelli di glucagone. Questo fenomeno risulta estremamente importante sulla perdita del peso in quanto da un lato porta all'inibizione delle attività glicolitica e liposintetica (piruvato-chinasica, 6-fosfofrutto-1-chinasica, esochinasica) e dall'altro all'attivazione delle attività gluconeogenica e lipolitica (fosfoenolpiruvico-carbossichinasica, fruttosio-1,6-difosfatase e glucosio-6-fosfatase) con notevole mobilitazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo⁸.

VLCD: effetti sul ri-equilibrio dell'attività insulinica

Henry e Gumbiner⁹ in una revisione della

letteratura hanno focalizzato il ruolo delle VLCD nel trattamento di soggetti con obesità e diabete mellito tipo 2 (DM2), sottolineando i meccanismi della loro efficacia, e i limiti del loro uso.

Dai dati della letteratura, gli autori hanno osservato che il *miglioramento glico-metabolico* si realizza rapidamente dopo una modesta perdita di peso, suggerendo che la restrizione calorica possa agire attraverso differenti meccanismi che contribuiscono al miglioramento del controllo glicemico:

- la riduzione dell'output epatico del glucosio;
- il miglioramento dell'azione insulinica a livello sia epatico sia dei tessuti periferici;
- l'aumento della sua secrezione.

Le VLCD hanno dimostrato essere utili anche al trattamento di altre patologie associate al DM2 e all'obesità come l'ipertensione arteriosa e le dislipidemie, che contribuiscono ad accelerare lo sviluppo e/o la progressione delle complicanze croniche del diabete ⁹.

Gli Autori hanno concluso che le VLCD sono sicure ed efficaci nei pazienti obesi e con DM2 e che devono essere seguite in ambiente medico per poter monitorare e modificare la terapia farmacologica.

Capstik et al. ¹⁰ hanno ipotizzato che le VLCD agiscano sulla regolazione della glicemia sia per la restrizione calorica con rapida e importante perdita di peso, sia attraverso altri meccanismi come l'aumento della secrezione insulinica e la riduzione dei substrati per la neogluco-genesi.

Rotella et al. ¹¹ hanno evidenziato un altro importante fattore, l'aumento del rapporto C-peptide/glicemia, indice del miglioramento dell'attività biologica dell'insulina.

Amatruda et al. ¹² hanno messo in evidenza che il protocollo delle VLCD, da un punto di vista clinico, è in grado di migliorare i parametri indicativi di un migliore controllo del DM2 (glicemia a digiuno e post-prandiale, emoglobina glicata).

Dhindsa et al. ¹³ in 40 pazienti obesi e con DM2 (26 pazienti in terapia con antidiabetici orali e 14 con insulina e metformina) hanno dimostrato che dopo 8 settimane di VLCD (750 kcal/day), seguita da una dieta

standard e attività fisica, è stato possibile ottenere una significativa riduzione del peso medio (da 119 a 107 kg), del BMI (da 40,6 a 36,6 kg/m²), del colesterolo totale (da 5,9 a 4,9 mmol), della pressione (-10 mmHg in media) e dell'HbA_{1c} (-1%). A un anno la ripresa del peso è risultata minima (in media 2 kg, pari a un BMI di 0,4 kg/m²) con un buon controllo della glicemia e la riduzione della terapia farmacologica ipoglicemizzante. Gli autori hanno suggerito la possibilità di un maggior impiego della VLCD nella cura della sindrome metabolica. Anti et al., hanno osservato che il ripristino dell'insulino-sensibilità durante una VLCD potrebbe essere dovuto alla significativa riduzione del deposito lipidico intraepatico ¹⁴. Esiste infatti una relazione diretta tra i livelli di adiposità nel fegato e l'aumento dell'insulino-resistenza a livello degli epatociti e dell'intero organismo ¹⁵⁻¹⁹. Il ridotto apporto calorico della dieta, assieme all'inibizione dei processi liposintetici cellulari, consentono di ridurre rapidamente l'epatosteatosi ^{20 21}, migliorando di riflesso la sensibilità insulinica ²².

Un altro aspetto interessante del recupero dell'insulino-sensibilità durante una VLCD, è relativo alla regolazione della secrezione di adiponectina e alla migliore risposta recettoriale periferica nel tessuto epatico ²³. L'adiponectina è una proteina, secreta dal tessuto adiposo e presente nel plasma, in grado di potenziare gli effetti dell'insulina; la sua concentrazione plasmatica è più bassa nei soggetti con DM2, negli obesi e nei coronaropatici ²⁴.

Durante il dimagrimento, nel corso d'una dieta normoproteica, ipoglicidica ed ipolipidica, gli effetti dell'adiponectina si esplicherebbero, oltre che con un ripristino della sua secrezione a livelli ottimali, anche attraverso l'attivazione dei due tipi di recettori: gli AdipoR1, presenti nella maggior parte delle cellule ma soprattutto nel muscolo scheletrico, e gli AdipoR2 presenti a livello epatico. Attraverso di essi l'adiponectina aumenterebbe la traslocazione dei trasportatori del glucosio GLUT4 dal citoplasma verso la membrana facilitando la captazione cellulare del glucosio, diminuendo la produzione epatica endogena del glucosio ed aumentando l'ossidazione degli acidi grassi ²⁵.

Anche il ripristino della sensibilità della leptina, notoriamente alterata nel paziente obeso o in sovrappeso, è strettamente legato a quello della sensibilità insulinica, contribuendo ad ottimizzare, assieme agli altri elementi considerati, i risultati ottenibili con un programma terapeutico VLCD. La leptina è infatti una citochina che viene sintetizzata dal tessuto adiposo ed è un segnalatore della variazione delle scorte energetiche. Essa è in grado d'inibire l'assunzione degli alimenti e aumentare la spesa energetica attraverso la sua interazione coi recettori specifici a livello ipotalamico attivando le vie anoressigene (Pomc/Cart) e inibendo quelle oressigene (Npy/AgRP). Si ritiene tuttavia che il suo ruolo sia più efficace nelle situazioni di carenza energetica piuttosto che in quelle di eccesso energetico, dato che nell'obeso si manifesta una situazione di resistenza nell'espressione della leptina a livello del suo recettore solubile ipotalamico. Esiste una reciproca correlazione tra la leptina e l'insulina, nel senso che la presenza dell'insulina è fondamentale nel determinare la risposta secretoria adipocitaria della leptina ai rapidi cambiamenti dell'introito di cibo e che l'instaurarsi di uno stato d'insulino-resistenza nel paziente obeso è in grado di determinare una riduzione della sintesi di leptina. Nel paziente obeso, grazie alla regolazione sia dell'insulino- che della leptino-resistenza, la VLCD consente anche di ottenere una migliore modulazione dei meccanismi centrali di regolazione dell'appetito ²⁶⁻²⁹.

VLCD - Effetti sul ri-equilibrio dell'attività insulinica

- Miglioramento dell'azione insulinica a livello epatico e periferico
- Riduzione dell'output epatico di glucosio
- Aumento della captazione periferica del glucosio
- Aumento della secrezione insulinica
- Riduzione dei substrati per la neogluco-genesi
- Miglioramento dell'insulino-sensibilità attraverso
 - riduzione dell'epatosteatosi
 - regolazione della secrezione di adiponectina
 - ripristino della leptino-sensibilità

VLCD: effetti sui meccanismi di regolazione della fame e della sazietà

Un altro argomento particolarmente interessante che ha attirato l'attenzione degli studiosi negli ultimi anni e che sembra contribuire in un certo modo al conseguimento dei buoni risultati delle VLCD, nel medio e lungo periodo, è quello relativo al ripristino di alcuni meccanismi legati alla regolazione della fame e della sazietà.

Com'è noto i sofisticati meccanismi che regolano l'assunzione del cibo dipendono dalla complessa coordinazione di alcuni fattori umorali e neuro-umorali ad azione oressigena (grelina, dopamina e noradrenalina) ed anoressigena (leptina, peptide YY 3-36, colecistochinina, serotonina e noradrenalina), capaci d'agire sulle specifiche aree ipotalamiche della fame e della sazietà, e le cui azioni, nei soggetti obesi e in funzione dei macronutrienti assunti, possono risultare alterate²⁹⁻³⁴. Questi aspetti oltre che influire sulla regolazione della fame e della sazietà possono contribuire alla comparsa di disturbi dell'umore e del comportamento alimentare, giustificando in parte le difficoltà a portare a termine un programma dietetico con le diete ipocaloriche classiche³⁴. Durante il dimagrimento attraverso il protocollo VLCD, il ripristino dell'insulino- e della leptino-sensibilità recettoriale da un lato e l'integrazione normoproteica con proteine a elevato valore biologico dall'altro, ripristinano la coordinazione di tali meccanismi neuro-umorali, influenzando in modo positivo sulla regolazione del senso di fame e di sazietà del paziente²⁹⁻³¹⁻³⁴. Alcuni Autori hanno visto ad esempio che durante e dopo una VLCD si riduce, in modo più efficace, la secrezione della grelina al termine del pasto (riducendo l'effetto oressigeno a livello ipotalamico) e che aumenta la secrezione del peptide YY 3-36 da parte dell'intestino tenue durante la digestione, contribuendo a ridurre ulteriormente l'azione oressigena ipotalamica³¹⁻³³.

L'apporto degli aminoacidi essenziali tirosina e triptofano, attraverso l'integrazione proteica, consente inoltre di ottimizzare i livelli intracerebrali di dopamina, noradrenalina e serotonina con l'effetto di favorire la regolazione della fame e della sazietà,

nonché d'intervenire positivamente sui disturbi dell'umore e del comportamento alimentare, spesso alla base d'un aumento del peso in buona parte dei pazienti³⁴⁻³⁸.

VLCD - Effetti sui meccanismi di regolazione della fame e della sazietà

- Riduzione più rapida della secrezione gastrica della grelina al termine del pasto con minore effetto oressigeno
- Aumento della secrezione intestinale del peptide YY 3-36 alcune ore dopo il pasto con inibizione dell'azione oressigena
- Ripristino della sensibilità alla leptina del recettore solubile ipotalamico, con una più efficace azione anoressigena
- Ripristino dell'insulino-sensibilità capace di potenziare l'azione della leptina
- Migliore regolazione del centro della fame da parte della dopamina e della noradrenalina per apporto, con le proteine, del loro precursore tirosina
- Migliore regolazione del centro della sazietà da parte della noradrenalina e della serotonina per apporto, con le proteine, dei loro precursori tirosina e triptofano.

Conclusioni

Le difficoltà al dimagrimento, che molti pazienti obesi o in sovrappeso possono incontrare attraverso una classica restrizione calorica, il più delle volte risultano legate ad alterazioni nell'equilibrio dell'attività insulinica e dei meccanismi di regolazione della fame e della sazietà, capaci nell'insieme d'impedire i processi lipolitici sul tessuto adiposo e d'incidere negativamente nel rapporto con il cibo. Sotto questo aspetto le moderne diete normoproteiche a ridotto apporto glucidico e lipidico, nell'esperienza clinica internazionale, si sono dimostrate molto efficaci nel consentire il dimagrimento dei pazienti obesi, in quanto capaci di ripristinare l'insulino-sensibilità e riuscire a meglio modulare i meccanismi implicati nella regolazione energetica.

Bibliografia

- 1 Baker S, Jerums G, Proietto J. *Effects and clinical potential of very-low-calorie diets (VLCDs) in type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 2009;85:235-42.
- 2 Gugliucci A, Kotani K, Taing J, et al. *Short-term*

low calorie diet intervention reduces serum advanced glycation end products in healthy overweight or obese adults. Ann Nutr Metab 2009;54:197-201.

- 3 Papakonstantinou E, Triantafyllidou D, Panagiotakos DB, et al. *A high-protein low-fat diet is more effective in improving blood pressure and triglycerides in calorie-restricted obese individuals with newly diagnosed type 2 diabetes*. Eur J Clin Nutr 2010;64:595-602.
- 4 Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL, et al. *The safety and efficacy of a controlled low-energy diet in the treatment of non insulin-dependent diabetes and obesity*. Arch Intern Med 1988;148:873-77.
- 5 Delbridge E, Proietto J. *State of the science: VLED (Very Low Energy Diet) for obesity*. Asia Pac J Clin Nutr 2006;15(Suppl): 49-54.
- 6 Björntorp P. *Obesity*. Lancet 1997;350:423-6.
- 7 Rossner S, Torgerson JS. *VLCD a safe and simple treatment of obesity*. Lakartidningen 2000;97:3876-9.
- 8 Manninen AH. *Is a calorie really a calorie? Metabolic advantage of low-carbohydrate diets*. J Intern Soc Sports Nutrition 2004;1:21-6.
- 9 Henry RR, Gumbiner B. *Benefit and limitations of very-low-calorie diet therapy in obese NIDDM*. Diabetes Care 1991;14:810-25.
- 10 Capstick F, Brooks BA, Burns CM, et al. *Very low calorie diet (VLCD): a useful alternative in the treatment of the obese NIDDM patient*. Diabetes Res Clin Pract 1997;36:105-11.
- 11 Rotella CM, Cresci B, Mannucci E, et al. *Short cycles of very low calorie diet in the therapy of obese type II diabetes mellitus*. J Endocrinol Invest 1994;17:171-9.
- 12 Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL, et al. *The safety and efficacy of a controlled low-energy diet in the treatment of non insulin-dependent diabetes and obesity*. Arch Intern Med 1988;148:873-7.
- 13 Dhindsa P, Scott AR, Donnelly R. *Metabolic and cardiovascular effects of very-low-calorie diet therapy in obese patients with Type 2 diabetes in secondary failure: outcome after 1 year*. Diabet Med 2003;20:319-24.
- 14 Viljanen AP, Iozzo P, Borra R, et al. *Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:50-5.
- 15 Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clin Proc 1980;55:434-8.
- 16 Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of fortytwo patients for up to 21 years*. Hepatology 1990;11:74-80.
- 17 Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance*. Am J Med 1999;107:450-5.
- 18 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology 2001;120:1183-92.

- ¹⁹ Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. *Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms*. *Diabetologia* 2005;48:634-42.
- ²⁰ Drenick EJ, Simmons F, Murphy JF. *Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass*. *N Engl J Med* 1970;282:829-34.
- ²¹ Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, et al. *Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects*. *J Hepatol* 1991;12:224-9.
- ²² Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, et al. *Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity*. *Diabetes* 1999;48:839-47.
- ²³ Rasmussen MS, Aina S, Lihn S, et al. *Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots*. *Obesity* 2006;14:28-35.
- ²⁴ Scherer PE, Williams A. *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes*. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
- ²⁵ Kim MJ, Maachi M, Debard C. *Increased adiponectin receptor-1 expression in adipose tissue of impaired glucose-tolerant obese subjects during weight loss*. *Eur J Endocrinol* 2006;155:161-5.
- ²⁶ Considine RV, Sinha MK. *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
- ²⁷ Vettor R, Fabris R. *Neuroendocrine regulation of eating behavior*. *J Endocrinol Invest* 2002;25:836-54.
- ²⁸ Brüning JC, Gautam D. *Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction*. *Science* 2000;289:2122-5.
- ²⁹ Anderlová K, Kremen J, Dolezalová R, et al. *The influence of very-low-calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women*. *Physiol Res* 2006;55:277-83.
- ³⁰ Murphy KG, Dhillon WS. *Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis*. *Endocr Rev* 2006;27:719-27.
- ³¹ Tentoluris N, Kokkinos A, Tsigos C. *Differential effects of high-fat and high-carbohydrate content isoenergetic meals on plasma active ghrelin concentrations in lean and obese women*. *Horm Metab Res* 2004;36:559-63.
- ³² Weigle D, Breen P, Matthys C. *A high protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations*. *Am J Clin Nutr* 2005;82:41-8.
- ³³ Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, et al. *Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation*. *Cell Metab* 2006;4:223-33.
- ³⁴ Choi S, Disilvio B, Fernstrom MH, et al. *Meal ingestion, amino acids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rates*. *Physiol Behav* 2009;98:156-62.
- ³⁵ Fernstrom JD, Wurtman RJ, Hammarstrom-Wiklund B, et al. *Diurnal variations in plasma concentrations of tryptophan, tyrosine, and other neutral amino acids: effect of dietary protein intake*. *Am J Clin Nutr* 1979;32:1912-22.
- ³⁶ Veldhorst MA, Nieuwenhuizen AG, Hochstenbach-Waelen A, et al. *A breakfast with alpha-lactalbumin, gelatin, or gelatin + TRP lowers energy intake at lunch compared with a breakfast with casein, soy, whey, or whey-GMP*. *Clin Nutr* 2009;28:147-55.
- ³⁷ Nieuwenhuizen AG, Hochstenbach-Waelen A, Veldhorst MA, et al. *Acute effects of breakfasts containing alpha-lactalbumin, or gelatin with or without added tryptophan, on hunger, 'satiety' hormones and amino acid profiles*. *Br J Nutr* 2009;101:1859-66.
- ³⁸ Medeiros MA, Costa-e-Sousa RH, Olivares EL, et al. *A reassessment of the role of serotonergic system in the control of feeding behavior*. *Ann Acad Bras Cient* 2005;77:103-11.