

L. VIGNA¹, C. BARBERI¹,
D. SOMMARUGA², L. GHIO³,
M. BELINGHERI³, A. SALA³,
L. RIBOLDI¹

Obesità in post-trapianto di rene: Efficacia e sicurezza di una dieta chetogenica VLCD

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 15, N. 1, 58-64, 2013

TITOLO

Obesity after kidney
transplant: Efficacy and safety
of a ketogenic VLCD diet

KEYWORDS

Kidney transplantation, VLCD,
ketogenic diet, obesity, body
composition.

PAROLE CHIAVE

Trapianto di rene, VLCD, dieta
chetogenica, obesità, composizione
corporea

¹UO Medicina del Lavoro 1,
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

²Servizio Dietetico Direzione
Sanitaria di Presidio, Fondazione
IRCCS Ca' Granda Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano

³UO Nefrologia e Dialisi Pediatrica,
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Corrispondence:

Dr Luisella Vigna
Centro Obesità e Lavoro - UO Medicina del
Lavoro 1 - Dip Medicina Preventiva
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale
Maggiore Policlinico - Via S Barnaba 8,
20122 - Milano
E-mail: luisella.vigna@policlinico.mi.it

Summary

We report a case of a 26-year-old man with BMI about 41,86 kg/m², suffering from Interstitial idiopathic nephritis since he was 10, submitted to kidney transplantation when he was 19; we treated him with a ketogenic diet (Very low calorie diet VLCD) for 11 weeks. The patient lost weight during the treatment, keeping a good state of hydration and without side effects. This clinical report indicates that VLCD (ketogenic diet), under close medical supervision, besides an efficient method to slim, is applicable also to patients with a complex clinical history.

Riassunto

Viene illustrato il report clinico di un uomo di 26 anni con BMI di 41,86 kg/m², affetto da Nefrite Interstiziale Idiopatica dall'età di 10 anni e sottoposto a trapianto di rene a 19 anni, trattato con un programma di dieta proteica chetogenica (Very low calorie diet VLCD) per 11 settimane. Il soggetto ha perso peso durante tutto il trattamento, mantenendo un buono stato di idratazione e senza effetti collaterali. Il soggetto, dopo una pausa di 5-6 mesi, si è sottoposto ad un nuovo ciclo di dieta proteica chetogenica con ulteriore calo di peso pari a 8,9 kg. Questo report è un esempio di come, sotto stretta sorveglianza medica, questo tipo di dieta oltre che efficace, si dimostra sicura anche in soggetti con un quadro clinico complesso.

Si riporta il caso clinico di un uomo di 26 anni con BMI di 41,86 kg/m², affetto da Nefrite Interstiziale Idiopatica dall'età di 10 anni e sottoposto a trapianto di rene a 19 anni, trattato con un programma di dieta proteica chetogenica (Very low calorie diet VLCD) secondo il metodo PENTADIET® per 11 settimane, seguito da una interruzione di 5-6 mesi dopo la quale ha ricominciato un nuovo

ciclo di trattamento arrivando ad un'ulteriore perdita di peso pari a 8,9 kg, passando così da una obesità di III grado ad una obesità di I grado senza alterazioni delle funzioni del rene trapiantato.

Storia Clinica

Nel 1995 diagnosticata Insufficienza Renale Cronica a seguito di

Tabella 1 - Esami di laboratorio eseguiti al primo accesso nel 2009

	M	v.n.	F	31/08/2009
GB		4.8-10.8		5,31
GR	4.50-5.30		4.10-5.10	4,88
HGB	13.5-17.5		12.0-16.0	14,4
HCT	41.0-53.0		36.0-46.0	42,3
Acido urico		2.4-5.7		7,0
Creatininemia	0.50-1.20		0.50-1.00	0,97
Trigliceridi		<170		122
Colesterolo		<200		143
Colesterolo HDL		>65		33 *
Colesterolo LDL		<130		99
Omocisteina		0-10		10.64 *
TSH		0.28-4.3		2.670
Glicemia basale		55-115		96
Insulina basale		2.6-25		10,9
Hb glicata		3.5-5.9		5,1
ES URINE				Normale
Glucosio urine				Neg
Testosterone tot		2.80-8.0		2,89
Testosterone libero		8.8-27		4,38*
DHEA S		1000-4200		4060

Nefrite Interstiziale Idiopatica Dal 2002 al 2004 sottoposto a dialisi prima peritoneale poi extracorporea. Nel 2004 trapianto renale da cadavere con buon out-come post-operatorio. Dopo un anno dal trapianto comparsa di vescica neurologica trattata da allora con ossibutina.

Nel 2001: per circa 6 mesi il pz è stato sottoposto a terapia con GH ricombinante per ipostaturismo da deficit di GH (sospeso per inefficacia sulla crescita e dolori arti inferiori). Sempre nel 2001 intervento di epifisiodesi correttivo di varismo tibia destra, nel 2003 comparsa di lesione osteomielitica tibiale destra.

Il soggetto da bambino è sempre stato in lieve sovrappeso ed in adolescenza ha avuto un aumento ponderale; un ulteriore aumento di peso è avvenuto dopo trapianto renale nel 2004 forse anche a causa di una terapia corticosteroidica assunta per 3 anni motivo per cui gli era stata prescritta dai Colleghi nefrologi una dieta di 1200 Kcal che il paziente non aveva seguito per scarsa compliance (riferita non sufficiente quantitativo di cibo).

Il paziente giunge alla nostra osservazione nel 2009

La condizioni iniziale era: peso di 96 kg, altezza di 1,57 m (BMI = 37,93 kg/m²), circonferenza vita =

110 cm, circonferenza collo = 46 cm. I primi esami di laboratorio hanno rilevato lieve iperomocistemia, lieve iperinsulinismo, bassi livelli di testosterone libero e bassi livelli di colesterolo HDL (Tab. 1). Spirometria ed ECG nella norma. Non assumeva integratori, galenici o anoressanti a scopo dimagrante e non svolgeva attività fisica regolare per algia ginocchio sinistro. L'esame obiettivo rilevava lieve deficit di forza agli arti inferiori.

Terapia nefrologica assunta nel 2009 e tuttora in corso: ciclosporina Neoral 100 mg 2 volte/die, micofenolato mofetile Cell Cept 750 mg 2 volte die (antirigetto), Uni-

pril 2,5 mg 2/die, Amlodipina 5 mg 1 cp/die, Esomeprazolo 20 mg 1 cp/die, Ossibutina ½ cp 2 volte/die (vescica neurologica).

È stata prescritta terapia con Orlistat 120 mg 1 cp a pranzo e cena, supplementazione con ac grassi omega 3 (1000 mg 1 cp x 2 per 1 mese poi 1 cp per almeno 3-6 mesi), dietoterapia secondo lo schema preparato dalla dietista (1500 kcal) e incremento dell'attività fisica. Inoltre è stato consigliato un opportuno studio dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi nel sospetto di ipogonadismo (riscontro di bassi valori di testosterone totale e libero) tale situazione infatti poteva favorire

l'incremento di peso e di massa grassa a scapito della massa muscolare metabolicamente attiva.

Il paziente ha quindi assunto Orlistat 120 mg x 2 die associato a dietoterapia (1500 kcal) per circa un anno con iniziale beneficio sul calo di peso poi si è assistito ad un nuovo progressivo incremento ponderale nonostante la terapia antiobesità e la dieta.

Nel giugno 2011 vista la lamentata ipostenia associata all'incremento ponderale è stata prescritta miscela aminoacidica con multivitaminico e faseolamina (Colordiet 2 buste die prima dei pasti principali) che per 3 mesi ha ridotto la stanchezza e il senso di fame, dando maggiore sazietà; anche questo secondo trattamento dopo una iniziale fase di efficacia è stato sospeso dal paziente per non mantenimento dei risultati.

Alla visita medica di gennaio 2012 la sua altezza era di 1,57 m e il suo peso di 99.5 kg (aumento di 6 kg), BMI pari a 40.36 kg/m² (rispetto a 37,93 iniziale) e circonferenza vita di 109 cm. L'analisi impedenziometrica, eseguita con impedenziometro InBody230 Wunder, ha rilevato: massa magra nella norma 49.0 kg (vn 39-49 kg) e massa grassa 51,9 kg (vn 6.5-13), di conseguenza il calo di peso consigliato risulterebbe di 40 kg per raggiungere il peso ideale.

Quindi al paziente è stato consigliato di continuare con la terapia in atto: colordiet 1 bustina prima di

pranzo e cena, supplementazione con ac. grassi omega 3 (1 cp per almeno 3-6 mesi), dietoterapia secondo lo schema preparato dalla dietista (1500 kcal) e incremento attività fisica, in attesa dei risultati degli esami renali per prendere in considerazione eventuale dieta proteica, vista l'inefficacia dei trattamenti finora somministrati.

Gli esami ormonali suggeriti nel gennaio 2012 hanno evidenziato: lieve deficit di GH (0.08 ng/ml vn 0-3) con IGF-1 362 ng/ml (114-492), insulinoresistenza elevata con iperinsulinismo (glic 106 insul 35.4) HOMA 9.3 (vn>2.5), ai limiti inferiori di norma SHBG 13.2 (13-71), restanti esami ormonali nella norma (TSH, PRL, Test, Fttest, LH FSH cortisolo).

Visto l'esito degli esami biochimici e sentito il parere dei colleghi nefrologi che seguono il paziente si è concordato l'utilizzo di una dieta proteica chetogenica VLCD con una percentuale di proteine pari a 0,8g per chilo di peso ideale (stimato per il paziente in 64 kg pari ad un BMI di 25 kg/m²),

A marzo 2012 il peso era di 103,2 kg (peso massimo raggiunto) e il BMI 41,86 kg/m², il paziente ha così iniziato un programma di dieta proteica, secondo il protocollo dietetico multifasico comprendente una VLCD, una LCD e una HBD Metodo Pentadiet®.

Il soggetto in questione ha seguito il programma leggermente modifi-

cato rispetto al protocollo standard:

- *step 1* (alimentazione aminoacidica) per 2 settimane assumendo 4-5 preparati, 1 compressa di potassio a mezzogiorno e 1 la sera (KCl Retard 600mg) e 1 compressa di multivitaminico al giorno;
- *step 2* (alimentazione proteica) per terza e quarta settimana assumendo 3 preparati più un piatto di proteine a scelta fra quelle consentite, 1 compressa di potassio a mezzogiorno e 1 la sera (KCl Retard 600mg) e 1 compressa di multivitaminico al giorno; la quinta settimana riduzione di potassio ad 1 compressa al giorno (KCl Retard 600 mg) per lieve incremento delle kaliemia e dieta *step 1* e *2* a giorni alterni;
- *step 3 e 4* reinserimento graduale dei cibi prima eliminati:
 - sesta settimana una porzione di latticini o formaggi + un piatto proteico + 2-3 preparati con una compressa al giorno di potassio (KCl Retard 600 mg) e 1 di vitamine con aggiunta di latticini;
 - settima settimana come sopra + aggiunta una porzione di carboidrati;
 - ottava settimana come sopra + aggiunta di una porzione di frutta;
 - nona settimana come sopra + aggiunta di 2 porzioni di frutta.
- *step 5* Dalla decima settimana ripresa della dieta preparata se-

Tabella 2 - Esami di laboratorio eseguiti dall' inizio del primo ciclo di dieta proteica

	M	v.n.	30/1/2012	3/4/2012	20/4/2012	8/5/2012	22/5/2012
HCT	41.0-53.0			36,9	34,4	35,5	36,2
Acido urico		2.4-7.0	7,1*	8,15*	7,7*	6,65*	6,62*
Creatinina	0.50-1.20		1,11	1,19	1,03	1,25	1,2
Trigliceridi		<170	172	167	#	152	100
Colesterolo		<200	130	116	-	148	135
Colesterolo HDL		>65	34	27*	-	29*	32*
Colesterolo LDL		<130	-	89	-	119	103
Glicemia basale		55-115	106	86	76	94	94
Sodio		135-145	140	-	141	-	-
potassio		3,30-5,10	4,5	-	4	4,6	4
ES URINE							
Glucosio urine		0-15	0	0	0	0	0
Corpi chetonici		0 -0,001	0	20*	50*	0	0

condo lo schema della dietista (1500 Kcal) e sospensione della supplementazione vitaminica e di potassio.

Per il suddetto periodo, data la delicatezza del caso e le note problematiche renali, il paziente è stato seguito con una frequenza assidua sia il controllo degli esami biochimici e clinici sia del peso presso il nostro centro. Gli esami di laboratorio hanno mostrato un miglioramento dei livelli di acido urico, anche se restano leggermente al di sopra del valore normale, valori di colesterolo HDL ancora sotto i livelli normali, livelli di potassio glicemia trigliceridi colesterolo totale e LDL nella norma, così come i corpi chetonici nelle urine (Tab 2). Il peso del paziente è calato progressivamente (Tab. 3). A due mesi e mezzo di follow-up aveva perso 13,5 kg (BMI = 36,4 kg/m²). Si può poi notare come per tutta la durata del trattamento siano stati tenuti sotto controllo, attraverso le

analisi impedenziometriche (In-Body230 Wunder), sia il livello di idratazione del soggetto e come questo sia rimasto pressoché costante in tutte le diverse fasi sia i valori relativi alla massa muscolare che hanno mostrato un lieve incremento solo nell'ultima fase del percorso quando il paziente ha iniziato una leggera implementazione dell'attività fisica (Tab. 3).

Dopo una pausa di 5-6 mesi, in cui ha seguito una dieta equilibrata e bilanciata (1500 kcal), il soggetto si è sottoposto ad un nuovo ciclo di dieta proteica chetogenica secondo il protocollo descritto sopra, durante il quale il peso è calato progressivamente di 8,9 kg in 5 settimane (Tab. 4). In particolare, come riportato nella tabella 4, il BMI è calato ulteriormente arrivando ad un valore di 34 kg/m², così come la massa grassa (35,2%), mentre massa magra, metabolismo basale e acqua corporea si sono mantenuti a livelli pressoché costanti.

Ovviamente anche durante il secondo ciclo di trattamento sono stati eseguiti i relativi esami di laboratorio, riportati nella tabella 5, in cui non si sono registrate variazioni significative rispetto alla situazione presentata durante il primo ciclo di terapia: valori di acido urico e colesterolo HDL oscillanti, mentre gli altri parametri si sono mantenuti nella norma.

Il metodo VLCD

Il programma di dieta proteica utilizzato si basa essenzialmente sul principio che un regime alimentare che comporti una riduzione dei glucidi (al di sotto dei 50 g die) e dei lipidi (VLCD), associata al consumo quasi esclusivo di proteine di alto valore biologico, o aminoacidi, permette di ridurre la massa del tessuto adiposo grazie al nuovo bilanciamento insulina-glucagone che si viene ad instaurare nell'organismo.

Tabella 3 - parametri clinici e impedenziometrici rilevati alle visite di controllo durante il primo ciclo di terapia.

	inizio	5 settimana	11 settimana
Peso kg	103,2	94	89,7
BMI kg/m ²	41,9	38,1	36,4
Metabolismo basale kcal	1448	1397	1426
Massa grassa kg	53,3	46,5	40,8
Massa magra kg	49,9	47,5	48,9
di cui massa muscolare kg	27,7	26,1	27,1
Acqua kg	36,7	35	35,9
Integr. Potassio	2 compresse/die	1 compressa/die	-
Integr. Multivitaminico	1 compressa/die	1 compressa/die	-

Normalmente queste tipologie di diete vengono utilizzate in quei soggetti con BMI elevato (> 30 kg/m²) o leggermente inferiore ma in presenza di comorbidità legate all'obesità e comunque sotto stretto controllo medico. Per raggiungere i risultati suddetti si ricorre all'utilizzo di prodotti dietetici ad apporto proteico prevalente per fornire aminoacidi bilanciati che salvaguardino la massa magra. È necessaria integrazione con potassio, vitamine e sale ed è poi necessario bere abbondantemente nella giornata (almeno 1,5-2L) per eliminare le scorie me-

taboliche che altrimenti si accumulerebbero.

La durata del trattamento è variabile e può essere adattata al paziente a discrezione del medico. Il metodo Pentadiet® è costituito da 5 fasi ed ogni fase può avere una durata personalizzata. In questo tipo di approccio i carboidrati vengono reintrodotti gradatamente nei vari step successivi, fino ad arrivare nel 5 step ad una dieta bilanciata, con il giusto apporto calorico da seguire normalmente.

Se si analizzano nel dettaglio i vari step è possibile notare come nel pri-

mo step della durata di 10-20 giorni, definito alimentazione aminoacidica, il paziente deve alimentarsi solo con un certo numero di preparati uniti a verdura a foglia verde, a cui dovranno essere associati integratori di potassio e vitamine data l'assenza totale di frutta e il ridotto apporto di verdura. Questa fase prevede il consumo di proteine ad alta qualità biologica per proteggere la massa magra ed indurre l'organismo ad utilizzare come fonte energetica i grassi in eccesso. In pochi giorni è possibile ottenere una notevole perdita di peso e la formazione dei corpi chetonici (come si può notare dai livelli di corpi chetonici presenti nelle urine del nostro soggetto all'inizio del trattamento: tabella 2), che a loro volta elimineranno il senso di fame. Il secondo step, alimentazione proteica, prevede l'introduzione di un piatto di proteine animali al posto di un preparato mentre tutto il resto rimane inalterato: continua la produzione di corpi chetonici anche se aumenta leggermente l'apporto calorico (valori corpi chetonici ancora alti anche per il nostro paziente, come riportato in Tab. 2). La ter-

Tabella 4 - Parametri clinici e impedenziometrici rilevati alle visite di controllo durante il secondo ciclo di terapia.

	inizio	5 ^a settimana
Peso kg	92,6	83,7
BMI kg/m ² ,	37,6	34
Metabolismo basale kcal	1466	1418
Massa grassa kg	41,8	35,2
Massa magra kg	50,8	48,5
di cui massa muscolare kg	28,2	26,9
Acqua kg	37,4	35,7
Integr. Potassio	2 compresse/die	1 compressa/die
Integr. Multivitaminico	1 compressa/die	1 compressa/die

Tabella 5 - Esami di laboratorio eseguiti nel secondo ciclo di dieta proteica

	M	v.n.	inizio	1° mese	2° mese
Acido urico		2.4-7.0	5,8	6,88	4,91
Creatinina	0.50-1.20		1,05	1,18	1,11
Trigliceridi		<170	117		145
Colesterolo		<200	163		161
Colesterolo HDL		>65	41		33
Colesterolo LDL		<130	98		108
Glicemia basale		55-115	95	92	95
Sodio		135-145	141	138	141
potassio		3,30-5,10	4,3	4,4	4,4
ES URINE					
Glucosio urine		0-15	0	0	0
Corpi chetonici		0-0,001	0	20	0

za fase è quella più importante perché permette di capire l'effettiva risposta insulinica e l'effetto di adiposintesi. In questo step avviene una progressiva reintroduzione dei carboidrati nell'alimentazione con termine della fase chetogenica e non ha un limite temporale. Nel nostro caso, nella prima settimana di questa fase, è stata reintrodotta una porzione di latticini, nella seconda una porzione di pane, nella terza a una porzione di frutta e nella settimana successiva due porzioni di frutta. La progressività nella reintroduzione dei glucidi è molto importante perché facilita la stabilizzazione della perdita di peso. Il quarto step, detto alimentazione completa, porta all'inserimento di ulteriori porzioni di carboidrati (compresi i legumi), il quinto step prevede una l'alimentazione bilanciata definitiva, attraverso uno schema elaborato dalla dietista da 1500 Kcal.

Ovviamente man mano che si procede con le diverse tappe del

metodo l'integrazione andrà modificata sia sulla base degli alimenti reintrodotti sia sui risultati degli esami di laboratorio: il soggetto considerato ha ridotto l'assunzione di potassio da 2 compresse al giorno a 1 nella fase di passaggio tra il secondo e il terzo step quando stavano per essere reintrodotti i carboidrati ed analizzando i valori di potassio ematico del soggetto nelle diverse fasi (4 - 4,6 - 4 riportati in Tab. 2) sembra che la modalità di intervento sia stata corretta.

A distanza di 6-8 settimane dall'inizio della dieta da 1500 Kcal il paziente aveva mantenuto il peso perso presentando un peso corporeo di 89 kg e una circonferenza vita di 102 cm.

In seguito ad un leggero incremento di peso verificatosi nei mesi successivi (da 89,7 kg a 92,6 kg) il soggetto ha deciso di sottoporsi ad un secondo ciclo di trattamento, dopo 5-6 mesi di pausa dal ciclo precedente. Dopo 5 settimane dall'inizio del

nuovo ciclo di terapia il soggetto presenta un calo di 8,9 kg con un peso corporeo di 83,7 kg (peso inferiore di 6 kg rispetto a quello raggiunto dopo 11 settimane dall'inizio del primo ciclo di dieta proteica chetogenica) con mantenimento della massa magra metabolicamente attiva.

Conclusioni e commenti

Evidenze scientifiche dimostrano che dopo 6 mesi, pazienti che hanno seguito diete povere di carboidrati hanno perso un peso superiore rispetto a pazienti che hanno seguito diete a basso contenuto di grassi, con miglioramenti anche relativi a parametri quali la pressione sistolica e diastolica, glicemia a digiuno, trigliceridi, colesterolo totale e HDL. In aggiunta a questo, i pazienti a cui sono state assegnate diete povere di carboidrati hanno avuto maggiore aderenza alla dieta riuscendo a seguirla per più tempo (1, 2).

Le VLCDs oltre ad essere diete a basso contenuto di carboidrati, forniscono al minimo 0.8 g di proteine per kg di peso corporeo ideale al giorno allo scopo di preservare la massa magra. (3)

Attraverso l'ossidazione dei lipidi, il senso di sazietà e un maggior dispendio di energia questi tipi di dieta promuovono la perdita di peso senza essere associate ad effetti negativi sui fattori di rischio cardiovascolari (4,

5) anzi sono invece stati dimostrati effetti benefici proprio sullo stato di salute cardiovascolare. (1, 6)

I vantaggi poi di questi tipi di approcci sono anche dovuti al rapido calo ponderale a cui portano che ha un effetto motivante sul paziente il quale, unito alla praticità del pasto sostitutivo, porta ad una migliore aderenza alla dieta (7) e uno stato di chetosi che aiuta a sopprimere il senso di fame (8,9).

Sembra inoltre che diete ad alto contenuto proteico favoriscano il senso di sazietà e portino il paziente a percepire meno le preoccupazioni legate al cibo con conseguente maggiore aderenza al percorso di dimagrimento consigliato (10). Inoltre anche il fatto di consumare cibi solidi influisce positivamente sul senso di sazietà rispetto al consumo di alimenti liquidi con un contenuto energetico simile (11).

Risulta poi importante, per migliorare i risultati che si andranno ad ottenere, pensare di inserire nel percorso dietetico anche una fase in cui venga insegnato il corretto modo in cui mangiare: sembra infatti che soggetti a rischio di sviluppare obesità possano beneficiare molto in termini di prevenzione di aumento di peso proprio modificando il loro modo di alimentarsi, imparando a consumare i pasti più lentamente, questo si è rivelato efficace in modo particolare nei soggetti con più di trenta anni di età (12).

Questo report è un esempio di come, sotto stretta sorveglianza medica, questo tipo di dieta oltre che efficace (13,5 kg persi dal nostro soggetto in 11 settimane), come già dimostrato da altri lavori scientifici, si dimostra sicura anche in soggetti con un quadro clinico complesso. Rimane ancora da valutare l'efficacia del metodo nel mantenimento del peso nel lungo periodo, sembra infatti utile il ripetere cicli successivi di trattamento a distanza di 5-6 mesi per aiutare i soggetti nel mantenimento del peso raggiunto o per migliorare ulteriormente i risultati raggiunti. Il nostro soggetto si è sottoposto a nuovo ciclo di VLCD ottenendo un ulteriore calo ponderale passando complessivamente da un'obesità di III grado ad un'obesità di I grado senza peggioramenti della funzionalità del rene trapiantato. È però chiaro che questo tipo di intervento potrebbe essere considerato un'alternativa meno invasiva alla chirurgia bariatrica o comunque una fase che possa precedere questo tipo di intervento nel trattamento dell'obesità.

References

1. Alain J. Nordman et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-293.
2. Priya Sumithran and Joseph Proietto. Safe year-long use of a very-low-calorie diet for the treatment of severe obesity. *MJA* 2008; 188(6): 366-368.
3. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Rev* 2001; 2: 61-72.
4. J. Brehm et al. A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet and a Calorie-Restricted Low Fat Diet on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1617-1623
5. Westerterp-Plantenga et al. Dietary Protein, Weight Loss, and Weight Maintenance. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 21-41
6. Lewis MC, Phillips ML, Slavotinek JP, et al. Change in liver size and fat content after treatment with Optifast very low calorie diet. *Obes Surg* 2006; 16: 697-701.
7. Noakes M, Foster PR, et al. Meal replacements are as effective as structured weight-loss diets for treating obesity in adults with features of metabolic syndrome. *J Nutr* 2004; 134: 1894-1899.
8. 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.
9. McClernon et al. The effects of a low carbohydrate ketogenic diet and a low-fat diet on mood, hunger, and other self-reported symptoms. *Obesity* 2007; 15: 182-187.
10. Heather J. Leidy et al. The Effects of Consuming Frequent, Higher Protein Meals on Appetite and Satiety During Weight Loss in Overweight/Obese Men. *Obesity* 2011; 19: 818-824.
11. Tieken et al. Effects of Solid versus Liquid Meal-replacement Products of Similar Energy Content on Hunger, Satiety, and Appetite-regulating Hormones in Older Adults. *Horm Metab Res* 2007; 39(5): 389-394.
12. Tanihara et al. Retrospective longitudinal study on the relationship between 8-year weight change and current eating speed. *Appetite* 2011; 57: 179-183.