

IL COLLAGENE NELLA DIETA CHETOGENICA: ESISTE UN RAZIONALE D'USO?

Di recente si è assistito a una diffusione crescente sul web e sui social media di un trend nel settore benessere e salute riguardante l'impiego anche nel contesto delle diete chetogeniche di vari integratori a base di collagene. Trattandosi di una tendenza, è necessario capire se esistano e quali siano i fondamenti scientifici su cui essa si basa. Infatti, premettendo che i risultati desiderati, in termini di calo e successivo mantenimento del peso, possono essere raggiunti attraverso un cambiamento duraturo nello stile di vita e una sana alimentazione, talvolta può essere necessario anche il ricorso a diete chetogeniche e all'impiego di vari integratori. Dal momento che gli integratori in commercio differiscono molto tra di loro e possono contenere fonti proteiche diverse tra cui appunto il collagene, occorre chiedersi se aggiungere questa proteina alla dieta chetogenica sia davvero utile e giustificato.

DIETA CHETOGENICA

La dieta chetogenica VLKCD (*Very Low Calorie Ketogenic Diet*) prevede, come è noto, un adeguato introito di grassi e proteine e un apporto bassissimo di carboidrati e calorie [1-3]. Obiettivo della dieta è mimare le condizioni tipiche del digiuno senza privare l'organismo dell'apporto calorico necessario, **spostando il metabolismo corporeo dall'utilizzo dei carboidrati come fonte energetica principale a quello dei grassi e inducendo così lo stato di chetosi**. In questa condizione, l'organismo metabolizza i grassi di riserva per ricavarne energia favorendo, pertanto, il dimagrimento e riducendo i rischi associati generalmente al sovrappeso e all'obesità [2]. Lo stato di chetosi fa sì che gli acidi grassi vengano mobilitati e metabolizzati dal fegato a **corpi chetonici**, sostanze in grado di penetrare la barriera ematoencefalica e fungere da fonte energetica per il cervello, oltre che per tutti gli altri organi [1]. Perché la dieta funzioni correttamente, però, è necessario non solo fare attenzione a che il contenuto in carboidrati sia bassissimo (<50 g/al giorno), ma anche che **l'introito proteico sia idoneo, in termini di qualità e quantità, a garantire il fabbisogno** dei soggetti in trattamento: attraverso la gluconeogenesi infatti **gli aminoacidi introdotti con le proteine eventualmente in eccesso potrebbero venire**

facilmente convertiti in glucosio, di fatto annullando lo stato di chetosi [1].

Parlando di vantaggi, la letteratura riporta che **nei pazienti in regime chetogenico si osserva una tendenza a perdere più peso e a mantenere la forma fisica acquisita per più tempo** rispetto a quelli sottoposti ad altri regimi dietetici [4]. Inoltre i pazienti in questo regime dietetico avvertono una **riduzione del senso di fame**, dovuta alla sensazione di sazietà propria del consumo di grassi e proteine, al rilascio di ormoni che regolano l'appetito e all'azione diretta dei corpi chetonici [1,5].

COLLAGENE: COS'È E A COSA SERVE

Il collagene è la **proteina strutturale più abbondante del corpo umano** ed è presente all'interno della matrice extracellulare e del tessuto connettivo [6]. In natura costituisce il 25-30% del contenuto proteico dell'organismo dei mammiferi. La sua biosintesi parte in genere dai **fibroblasti** del tessuto connettivo, ma può essere ottenuto anche da altri tipi cellulari [7].

La struttura ricorda quella di una corda: è formata da 3 catene polipeptidiche avvolte le une intorno alle altre a formare una tripla elica [8,9]. Sulla base della sequenza aminoacidica e dei legami di catena è stato possibile identificare fino a oggi almeno **28 tipi differenti di collagene**, collocati diversamente all'interno dell'organismo e ciascuno con una funzione diversa [9,10].

Nell'uomo il collagene rientra nella composizione di ossa, derma, tendini e cornea (collagene di tipo I), ma anche in quella delle cartilagini (tipo II), della parete vascolare dei vasi, della struttura fibrosa di numerosi organi come polmoni, fegato, cuore e milza (tipo III) e delle membrane basali (tipo IV) [7].

Data la serie di funzioni e caratteristiche, il collagene è divenuto negli ultimi decenni oggetto di un forte interesse da parte delle industrie cosmetica, nutraceutica e farmaceutica [11]. Commercializzato come "**collagene idrolizzato**" o "**peptidi bioattivi di collagene**", oggi si trova sul mercato in forma di pillole, fiale o polveri da dissolvere e può rientrare nella composizione di alimenti già pronti o piuttosto di integratori con diverse funzioni.

Il collagene per questi usi si ottiene dall'idrolisi di collagene nativo (che di per sé ha una scarsa biodisponibilità) ricavato dalle parti cartilaginee di alcuni animali (bovini, suini, equini, pollame) [11]. Si tratta di fonti generalmente molto economiche, che consentono di ricavare collagene biocompatibile. Per limitare i **rischi legati all'immunogenicità e alla trasmissione di zoonosi**, la ricerca di nuove fonti si è concentrata di recente sull'idrolisi di **collagene nativo marino**, più economico e più sicuro, ottenuto a partire dagli scarti della lavorazione ittica. Esiste, infine, la possibilità di utilizzare collagene sintetico, opzione ancora poco quotata per via degli elevati costi di produzione [10,11].

Grazie alla sua particolare composizione aminoacidica, ricca in glicina, prolina e idrossiprolina, l'uso del collagene viene proposto in diversi ambiti con **obiettivi soprattutto estetici**, dove la sua **efficacia e la sua sicurezza di impiego sono documentate** in letteratura, **oltre che salutari** [12]. La maggior parte degli studi condotti a supporto del suo impiego hanno utilizzato dosaggi compresi tra i 2,5 e i 15 g/die e si sono **protratti per periodi di 3-18 mesi** [13].

Il collagene è stato utilizzato per rafforzare unghie e capelli [14,15], per il suo effetto anti-age sulla pelle [12,16], per ridurre gli inestetismi della

cellulite [17], per curare il benessere della vista [18], del fegato [19], delle articolazioni e delle ossa [20], per facilitare il recupero muscolare in pazienti con determinate patologie [21], per prevenire eventuali disordini cardiovascolari [22], favorire il sonno [23,24,25], proteggere la salute del sistema nervoso centrale [25].

Per la sua elevata presenza all'interno dell'organismo, il collagene potrebbe rappresentare, all'apparenza, una fonte proteica utile alla salute e al benessere della maggior parte della popolazione.

IL COLLAGENE PUÒ TROVARE SPAZIO NELLA DIETA CHETOGENICA?

Chi è affetto da obesità o sovrappeso, per raggiungere determinati obiettivi in termini di salute e benessere, può essere tentato di passare attraverso **vie apparentemente meno impervie e più rapide**. L'offerta vastissima di prodotti per favorire la perdita di peso che, in molti casi si avvale di **campagne promozionali anche molto convincenti, spesso basate su argomentazioni di scarso fondamento, non facilita la scelta di percorsi adeguati**.

In questo contesto, **i professionisti impegnati nella gestione dell'obesità, del sovrappeso e delle comorbidità ad esse correlate hanno la responsabilità di impostare percorsi dietetici e cognitivo-comportamentali necessari per consentire ai pazienti di raggiungere e mantenere i risultati sperati scegliendo le opzioni più efficaci e sicure per il trattamento**.

La principale motivazione addotta per giustificare l'aggiunta di collagene alla dieta, in particolare a quella chetogenica, è la possibilità di ottenere tutti i benefici elencati sopra e correlabili all'azione dei peptidi bioattivi di intervenire nella regolazione della sintesi della matrice extracellulare, fungendo da mattoni per la costruzione di nuovo collagene [26].

Un'altra motivazione è l'elevato contenuto in glicina [7]. Quest'ultima non rientra, tuttavia, nel novero degli aminoacidi essenziali [27] in quanto

ottenibile dalla biosintesi a partire dalla serina, ma, secondo alcuni il suo apporto con la biosintesi e la dieta non sarebbe sufficiente per soddisfare il fabbisogno giornaliero dell'organismo [28], e pertanto, la sua assunzione a partire da fonti esogene troverebbe apparente giustificazione.

A fronte di possibili generici benefici occorre comunque ricordare che:

- **il collagene rappresenta una proteina dal valore biologico piuttosto basso rispetto ad altre fonti proteiche** (latte, uova, carne) a causa del suo scarso contenuto in BCAA (*Branched-Chain Amino Acid*) e lisina [7];

- le ipotesi formulate da alcune aziende che lo vedrebbero impiegato quale **fonte proteica per l'aumento della massa muscolare, dovuto al maggior apporto di alcuni aminoacidi e alla stimolazione della secrezione del GH, non trovano a oggi alcun fondamento** in letteratura;

- il collagene è ottenuto attraverso un processo industriale relativamente semplice ed economico a partire da quelle che a tutti gli effetti sono materie di scarto [11], a fronte di prezzi tutt'altro che contenuti degli integratori che lo contengono con un **rapporto costo-beneficio non favorevole**.

CONCLUSIONI

Gli effetti salutari specifici documentati del collagene richiederebbero per manifestarsi, **dosaggi giornalieri e tempi di assunzioni molto più ampi di quelli previsti in una dieta chetogenica**.

L'aggiunta di collagene a integratori proteici e ad eventuali sostitutivi dei pasti (come per esempio, le barrette o i preparati per frullati o altri alimenti e bevande) **non trovano nella letteratura scientifica nessun supporto e nessuna evidenza**.

Nessuna fonte autorevole cita l'importanza di una eventuale aggiunta o associazione nei prodotti utilizzati per la dieta chetogenica di collagene per ottenere una sinergia utile al dimagrimento oppure per favorire il bilanciamento dei nutrienti.

I prodotti formulati per i **percorsi chetogenici** secondo le evidenze scientifiche riportate nella letteratura internazionale **devono assicurare l'apporto di tutti i macro e i micronutrienti necessari** al fabbisogno di un soggetto in sovrappeso od obeso che intraprende un percorso di dimagrimento con questa dieta.

Una eventuale aggiunta di collagene a regimi dietetici, inoltre, dovrebbe essere **calcolata all'interno della conta delle proteine** per evitare l'uscita dell'organismo dallo stato di chetosi.

Nell'ambito dell'offerta di integratori a base di collagene la variabilità in termini di composizione di prodotto finito è alta, con la presenza in talune etichette di frazioni significative di carboidrati.

Le caratteristiche dei destinatari della dieta chetogenica, ovvero pazienti con BMI (*Body Mass Index*) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, presenza di comorbidità e fattori di rischio associati (diabete di tipo 2, ipertensione arteriosa, apnee notturne, colesterolemia elevata o altre dislipidemie ecc.), circonferenza ombelicale $>102 \text{ cm}$ per gli uomini e 88 cm per le donne, **richiedono prioritariamente la necessità di ottenere un sensibile calo di peso allo scopo di migliorare lo stato di salute e ridurre il più possibile i fattori di rischio e non di incrementare, eventualmente, la propria massa muscolare, migliorare la vista o la tonicità della pelle**

BIBLIOGRAFIA

1. Abbasi J. Interest in the Ketogenic Diet Grows for Weight Loss and Type 2 Diabetes. *JAMA* 2018;319(3):215-217.
2. Paoli A, Rubini A, Volek JS, et al. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(8):789-796.
3. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, et al. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J PostgradMed* 2017;63(4):242-251.

4. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, et al. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2013;110(7):1178-1187.
5. Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, et al. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol* 2015;6:27.
6. Ramshaw JA, Peng YY, Glattauer V, et al. Collagens as biomaterials. *J Mater Sci Mater Med* 2009;20 Suppl 1:S3-8.
7. Silva TH, Moreira-Silva J, Marques AL, et al. Marine origin collagens and its potential applications. *Mar Drugs* 2014;12(12):5881-5901.
8. Di Lullo GA, Sweeney SM, Korkko J, et al. Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen. *J Biol Chem* 2002;277(6):4223-4231.
9. Kadler KE, Baldock C, Bella J, et al. Collagens at a glance. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 12):1955-1958.
10. Silvipriya KS, Krishna Kumar K, Bhat AR, et al. Collagen: Animal Sources and Biomedical Application. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 5 (03), pp. 123-127, March, 2015.
11. Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *J Cosmet Dermatol* 2018;17(1):20-26.
12. Jhavar N, Wang JV, Saedi N. Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future? *J Cosmet Dermatol* 2020;19(4):910-912.
13. Paul C, Leser S, Oesser S. Significant Amounts of Functional Collagen Peptides Can Be Incorporated in the Diet While Maintaining Indispensable Amino Acid Balance. *Nutrients* 2019;11(5).
14. Hexsel D, Zague V, Schunck M, et al. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosmet Dermatol* 2017;16(4):520-526.
15. Chen P, Cescon M, Bonaldo P. Lack of Collagen VI Promotes Wound-Induced Hair Growth. *J Invest Dermatol* 2015;135(10):2358-2367.
16. Aguirre-Cruz G, León-López A, Cruz-Gómez V, et al. Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(2).
17. Schunck M, Zague V, Oesser S, et al. Dietary Supplementation with Specific Collagen Peptides Has a Body Mass Index-Dependent Beneficial Effect on Cellulite Morphology. *J Med Food* 2015;18(12):1340-1348.
18. Aikio M, Hurskainen M, Brideau G, et al. Collagen XVIII short isoform is critical for retinal vascularization, and overexpression of the Tsp-1 domain affects eyegrowth and cataract formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7450-7462.
19. Woo M, Seol BG, Kang KH, et al. Effects of collagen peptides from skate (*Rajakenojei*) skin on improvements of the insulin signaling pathway via attenuation of oxidative stress and inflammation. *Food Funct* 2020;11(3):2017-2025.
20. König D, Oesser S, Scharla S, et al. Specific Collagen Peptides Improve Bone Mineral Density and Bone Markers in Postmenopausal Women-A Randomized Controlled Study. *Nutrients* 2018;10(1).
21. Zdzieblik D, Oesser S, Baumstark MW, et al. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly sarcopenic men: a randomized controlled trial. *Br J Nutr* 2015;114(8):1237-1245.
22. Díaz-Flores M, Cruz M, Duran-Reyes G, et al. Oral supplementation with glycine reduces oxidative stress in patients with metabolic syndrome, improving their systolic blood pressure. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91(10):855-860.
23. Kawai N, Sakai N, Okuro M, et al. The sleep-promoting and hypothermic effects of glycine are mediated by NMDA receptors in the suprachiasmatic nucleus. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(6):1405-1416.
24. Bannai M, Kawai N, Ono K, et al. The Effects of Glycine on Subjective Daytime Performance in Partially Sleep-Restricted Healthy Volunteers. *Front Neuro/* 2012;3:61.

25. Cheng JS, Dubal DB, Kim DH, et al. Collagen VI protects neurons against Abeta toxicity. *Nat Neurosci* 2009;12(2):119-121.
26. Siebert HC, Burg-Roderfeld M, Eckert T, et al. Interaction of the $\alpha 2A$ domain of integrin with small collagen fragments. *Protein Cell* 2010;1:393-405.
27. SINU. LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento dei Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione.
28. Meléndez-Hevia E, De Paz-Lugo P, Cornish-Bowden A, et al. A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis. *J Biosci* 2009;34(6):853-872.