



## NOTE SULL'AUTORE

**Dott. Diego Campaci**

Laureato in biologia della nutrizione ed in scienze e tecnologie del fitness e dei prodotti della salute. È docente per i corsi di formazione NonSoloFitness.

Diego.campaci@nonsolofitness.it



## SUPPLEMENTI DI CORPI CHETONICI: CONOSCIAMOLI MEGLIO

di *Diego Campaci*

Recentemente è stata introdotta sul mercato una nuova categoria di supplementi: i corpi chetonici esogeni. L'obiettivo di questo articolo è quello di capire le caratteristiche fisiologiche sulle quali si basa l'uso di tali prodotti per comprendere se possono essere un'utile aiuto ergogenico per l'atleta. I corpi chetonici - acetone, acetoacetato e 3- $\beta$ -idrossibutirrato ( $\beta$ -OHB) - sono molecole derivanti da metabolismo incompleto dei grassi, prodotte dal fegato in condizioni particolari, come il digiuno prolungato, il diabete di tipo 1 o le diete particolarmente restrittive in carboidrati.

In tali condizioni, infatti, l'assenza di glucosio, o l'incapacità di utilizzarlo per la mancanza di insulina (nel diabete di tipo 1), comportano due situazioni concomitanti:

- l'impossibilità di metabolizzare completamente i grassi. L'acetil CoA, molecola derivante dalla beta-ossidazione degli acidi grassi, non può essere metabolizzato nel Ciclo di Krebs, per la mancanza di ossalacetato, sostanza di derivazione glucidica, alla quale dovrebbe legarsi per formare citrato. L'assenza di carboidrati induce, inoltre, la liberazione di adrenalina, glucagone e cortisolo,



ormoni stimolanti la liberazione di acidi grassi dagli adipociti. Dalla beta-ossidazione degli acidi grassi liberati viene prodotta una elevata quantità di acetyl-CoA, che, come detto, non può essere metabolizzato. Il risultato di questo è l'accumulo di una elevata quantità di acetyl-CoA;

- la mancanza del principale nutriente del Sistema Nervoso Centrale. Il glucosio è il principale nutriente del SNC e, per questo, la sua carenza spinge il sistema a produrlo, attraverso il processo di gluconeogenesi, ovvero attraverso la formazione di glucosio da substrati non glucidici (come gli aminoacidi derivanti dal catabolismo proteico e il glicerolo derivante dalla elevata lipolisi indotta dagli ormoni controregolatori dell'insulina). I grassi, infatti, non potendo penetrare la barriera emato-encefalica, non possono entrare nel SNC per essere usati come fonte energetica.

In questa situazione il corpo si trova a dover far fronte al bisogno di fornire al SNC agli altri tessuti (in particolare i muscoli in attività) un

substrato alternativo al glucosio, che possa penetrare la barriera emato-encefalica, ed essere usato efficientemente dai tessuti periferici.

La risposta a questa richiesta sono i corpi chetonici. L'acetyl-CoA è usato, infatti, dal fegato per la produzione di aceto-acetato, convertito in parte, a sua volta, in acetone ed in 3-β-idrossibutirrato (il principale corpo chetonico circolante).

Nei tessuti periferici e nel SNC, il β-OHB è convertito in due molecole di acetyl-CoA, che vengono usate, per la produzione di ATP, nel ciclo di Krebs. In condizioni normali l'utilizzo dei corpi chetonici da parte dei tessuti periferici bilancia la loro produzione epatica (esigua), mantenendone la concentrazione ematica bassa (<0,2 mmol/l). Quando, come nel digiuno, nel diabete di tipo 1 o nelle diete a ridottissimo tenore di carboidrati, la loro produzione epatica è incrementata, ed è quindi maggiore dell'utilizzo, se ne ha un aumento della concentrazione ematica (chetonemia) e dell'escrezione attraverso le urine (chetonuria).

È importante non confondere la cosiddetta "chetosi fisiologica", indotta dalla dieta a

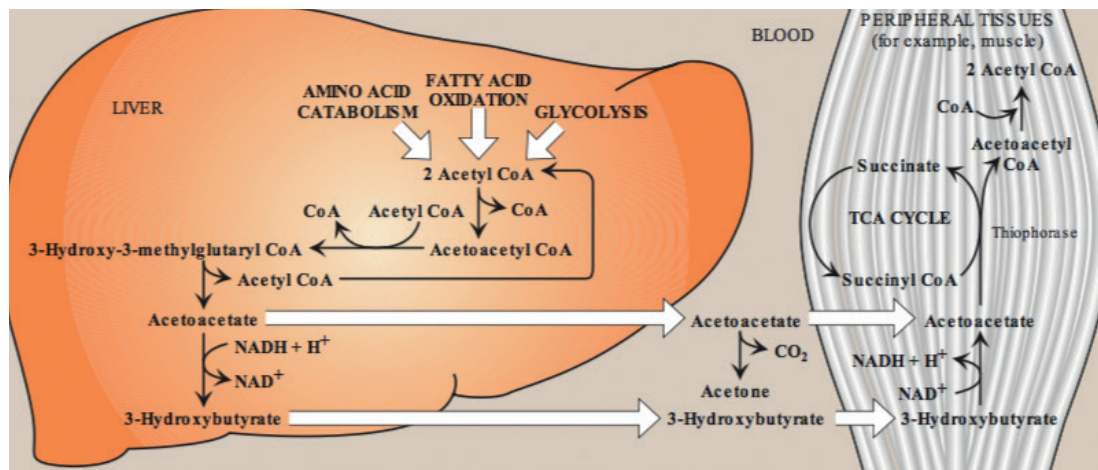


Figura 1 Metabolismo dei corpi chetonici. Fonte: Harvey et al.<sup>1</sup>

basso contenuto di carboidrati e dal digiuno, nella quale la chetonemia non supera la concentrazione di 8 mmol/l e il pH plasmatico non viene modificato, con la “chetosi patologica”, presente nel diabete di tipo 1, nella quale la chetonemia può superare i 25 mmol/l inducendo un abbassamento del pH ematico (chetoacidosi diabetica)<sup>2</sup>. Attualmente il ruolo dei corpi chetonici è stato ampiamente rivalutato. Mentre, finora, erano considerati soltanto un carburante alternativo per le cellule, ora molti studi hanno dimostrato il loro ruolo come regolatori delle funzioni cellulari e del metabolismo dell'intero organismo<sup>3</sup>. Attraverso il legame a due specifici recettori di membrana e attraverso la regolazione della trascrizione genica, il β-OHB regola, riducendoli, la lipolisi negli adipociti (probabilmente un meccanismo di feedback negativo per ridurre la presenza del suo precursore, gli acidi grassi)<sup>4</sup>, l'attivazione del sistema simpatico, ed il metabolismo<sup>5</sup>. Il β-OHB sembra inoltre partecipare alla regolazione dell'espressione di geni implicati nella regolazione della risposta allo stress<sup>6</sup>. Secondo Fontana<sup>7</sup> alcuni degli effetti positivi

sulla salute e la longevità indotti dalla restrizione calorica e del digiuno, a sua volta una forma di restrizione calorica, trattandosi di stati nei quali si ha un aumento della produzione di corpi chetonici, sarebbero mediati proprio dal β-OHB.

Come precedente detto, la chetosi si instaura in condizioni particolari, come il diabete di tipo 1 o la restrizione di carboidrati. Esistono situazioni nelle quali la chetosi è una condizione ricercata, ad esempio in presenza di alcune condizioni patologiche un'elevata concentrazione di corpi chetonici è in grado di ridurre la sintomatologia, fino a farla regredire completamente<sup>8,9</sup>. Un esempio su tutti, ma non l'unico, è l'epilessia, tanto che la dieta chetogenica nacque proprio per curare i bambini epilettici resistenti alle cure farmacologiche<sup>10</sup>. Il metodo più utilizzato, in terapia, per l'induzione della chetosi è la dieta chetogenica. In realtà, con il nome di dieta chetogenica, in letteratura, non si fa riferimento ad un unico approccio, ma ad una pluralità di tipologie di intervento dietetico che hanno come caratteristica



CONCENTRAZIONI EMATICHE	DIETA BILANCIATA	DIETA CHETOGENICA	CHETOACIDOSI DIABETICA
Glucosio (mg/dl)	80-120	65-80	>300
Insulina (μU/l)	6-23	6,6-9,4	≅0
Corpi chetonici (mmol/l)	0,1	7-8	>25
pH	7,4	7,4	<7,3

Tabella 1: Valori ematici riferiti a dieta normale, dieta chetogenica e chetoacidosi diabetica. Fonte: tradotto da Paoli et al.<sup>2</sup>

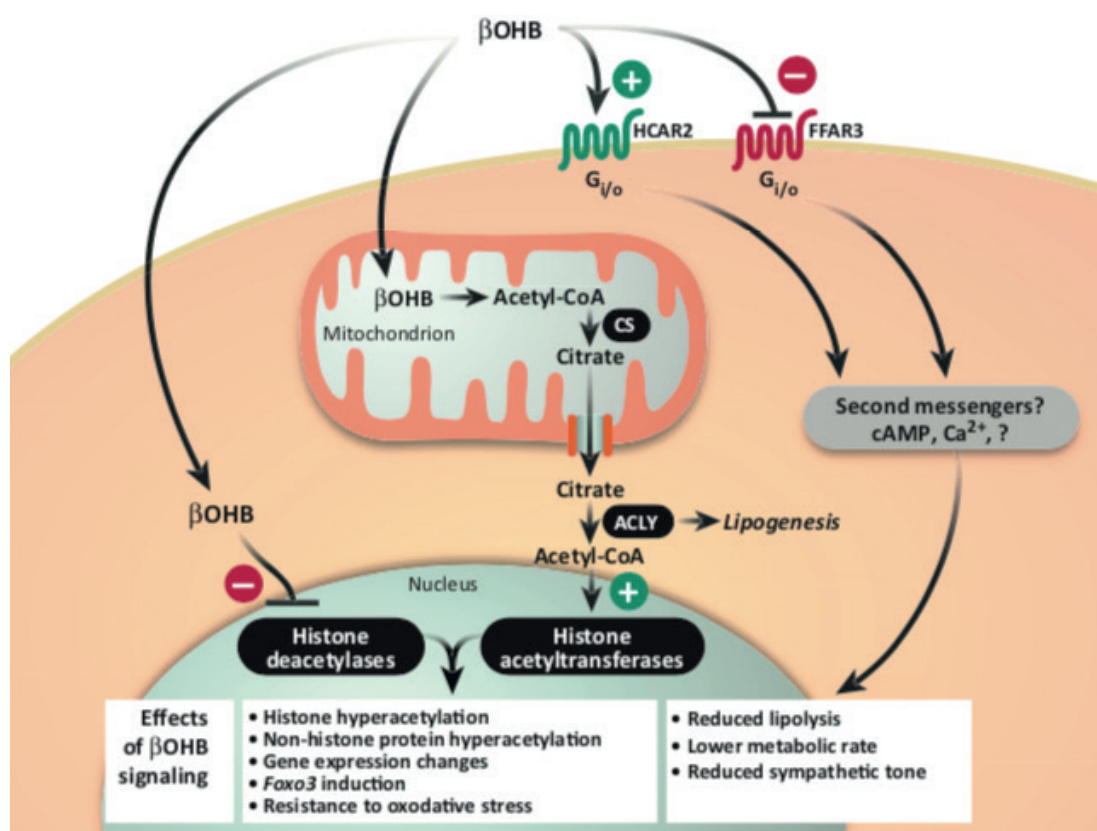


Figura 2 Effetti regolativi del  $\beta$ -OHB. Fonte: Newman et al. <sup>3</sup>

comune quella di indurre un incremento della produzione di corpi chetonici. In generale si tratta di regimi alimentari che riducono in modo importante il quantitativo di carboidrati assunti con la dieta e che incrementano, contemporaneamente, la porzione di grassi<sup>11</sup>.

A causa della natura "restrittiva" di questi approcci, il passaggio agli stessi, in particolare quando si provenga da una dieta con un'alta percentuale di carboidrati, può causare effetti collaterali spiacevoli, come nausea, costipazione, mal di testa, alitosi, crampi muscolari, diarrea e, più in generale, senso di malessere, soprattutto con i piani particolarmente ricchi in grassi. L'attinenza a questa tipologia di diete richiede, da parte di chi le debba seguire, grande motivazione. La dieta chetogenica, nella sua versione più facilmente attuabile, ovvero la dieta Atkins modificata (nella quale grassi e proteine sono concessi in quantità libera, mentre i carboidrati sono drasticamente ridotti, sotto i 30 g/die), è attualmente molto utilizzata anche nei percorsi di riduzione del peso corporeo. Secondo Paoli<sup>12</sup> l'utilizzo della

dieta chetogenica finalizzata alla perdita di peso è efficace e supportata da evidenze scientifiche, anche se è ancora poco chiaro se il risultato sia dovuto ad un unico meccanismo d'azione o, piuttosto, ad una serie di concause.

Prima di continuare occorre evidenziare che, mentre nell'uso della dieta chetogenica per la cura di patologie, l'obiettivo ricercato è l'incremento della chetonemia al fine di indurre l'effetto regolativo dei corpi chetonici o il loro utilizzo come fonte energetica (talvolta perché alla base della patologia c'è proprio un problema nell'utilizzo del glucosio), per quanto riguarda l'approccio alla perdita peso, l'obiettivo è sottilmente diverso: non si ricerca, infatti, un incremento della chetonemia ma, attraverso la privazione di carboidrati, si vuole indurre un maggior utilizzo di grassi portando, per la mancanza di carboidrati, ad un incremento della chetonemia, che in questo caso è un "effetto collaterale" della dieta stessa e non il suo fine. L'utilizzo della dieta chetogenica per la perdita di grasso corporeo è supportato da alcuni studi<sup>13,14,15</sup> che hanno dimostrato



come la somministrazione di tale dieta per un periodo anche breve (15-21 gg) riesca a incrementare il consumo di grassi a parità di intensità di lavoro (ciò si è valutato monitorando il quoziente respiratorio). Tale dato è stato riscontrato anche da uno studio da noi effettuato (non pubblicato). Recentemente è stato proposto un nuovo metodo per indurre chetosi, anche senza il ricorso a strategie dietetiche particolari o privative riducendo, o eliminando, il problema dell'aderenza alla dieta: la supplementazione con corpi chetonici esogeni.

Questa tipologia di prodotti è stata sviluppata e testata negli animali e nell'essere umano ed è in grado di indurre un incremento acuto della chetonemia già da pochi minuti dopo l'assunzione.

I supplementi di corpi chetonici sono disponibili nelle forme di sali o di esteri di  $\beta$ -OHB. Ad oggi gli esteri sono disponibili solo per la ricerca, mentre i sali di sodio, di magnesio, di calcio e di potassio, sono

già disponibili per la vendita al pubblico, esclusivamente nel mercato statunitense. Questa discrepanza tra i prodotti disponibili per la ricerca ed i prodotti che si trovano in commercio, può rendere difficile l'applicazione pratica di ciò che la ricerca conclude, perché il comportamento delle due tipologie di supplemento non è lo stesso, in particolare in relazioni ai dosaggi necessari per indurre un incremento nella chetonemia e al consistente introito di ioni legato ai sali. Secondo i dati raccolti dalla letteratura in merito, infatti, entrambe le forme sono in grado di incrementare la chetonemia portandola a concentrazioni paragonabili a quelle indotte dalle diete chetogeniche, ma gli esteri avrebbero effetti più duraturi ed i sali causerebbero una più frequente insorgenza di sintomi gastrointestinali<sup>16</sup>. Dai test da noi condotti, l'incremento nella chetonemia indotto dalla supplementazione con sali di  $\beta$ -OHB (sali di sodio e calcio) ha incrementato la chetonemia velocemente (già dopo 30 minuti dall'ingestione di 11,8

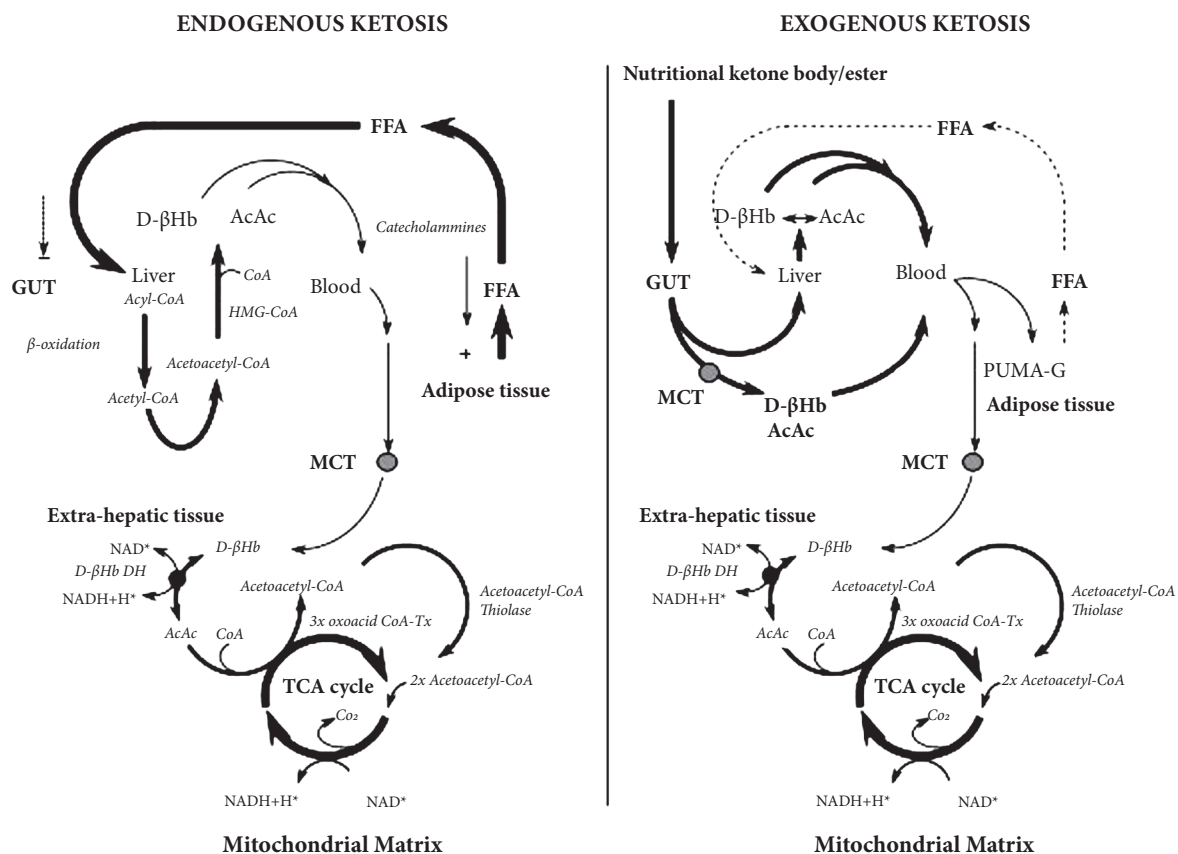


Figura 3 Differenze tra chetosi endogena ed esogena. Fonte: Vining et al.18

gr di  $\beta$ -OHB la concentrazione ematica era salita a 7,6 mmol/l), ma altrettanto velocemente è tornata ai valori basali (dopo 2 h la concentrazione era già scesa sotto i 0,2 mmol/l). Con un effetto così poco duraturo, cercare di usare questi prodotti per simulare una chetosi cronica è difficilmente attuabile, anche considerando l'alto quantitativo di sodio ingerito, perché richiederebbe l'assunzione di dosi elevate e frequenti. Secondo gli autori di un recentissimo studio<sup>17</sup>, i supplementi di corpi chetonici sono in grado, come già affermato precedentemente, di incrementare la chetonemia, mimando quindi gli effetti della chetosi endogena, ovvero la chetosi indotta dalla dieta chetogenica, ma non sono chetogenici, ovvero non inducono la produzione endogena di corpi chetonici ed, anzi, potrebbero perfino inibirla. Occorre anche considerare che le condizioni metaboliche che generano la chetosi endogena sono completamente diverse dall'ambiente che si viene a trovare con la chetosi indotta dalla supplementazione (chetosi esogena), in quanto i chetoni esogeni elevano la chetonemia anche in assenza della deplezione di glicogeno e della correlata risposta ormonale, che invece

sono necessarie per l'induzione della chetosi endogena<sup>18</sup>.

Questa particolare situazione nella quale si ha la simultanea presenza di glicogeno, di normali livelli di insulina e, contemporaneamente, di un'elevata chetonemia, è impossibile da riprodurre in natura ed è, quindi, affascinante, principalmente per le porte che apre nella ricerca scientifica (per la prima volta è possibile discriminare gli effetti indotti direttamente dai chetoni, dagli effetti indotti dalle diete chetogeniche indipendenti dai chetoni stessi), ma anche per quanto riguarda i possibili usi che si possono sperimentare di questi supplementi in ambito terapeutico o prestativo.

Ad esempio, Schofield et al<sup>17</sup> hanno testato l'uso dei supplementi di corpi chetonici (in esteri, quindi con emivita più lunga rispetto ai sali da noi testati) come potenziale complemento in terapia ottenendo risultati positivi in presenza di traumi e tumori cerebrali, nella sindrome Angelman, nella riduzione dell'infiammazione e nel morbo di Alzheimer.

Anche altri autori<sup>19</sup> hanno testato la supplementazione degli esteri nell'Alzheimer, concludendo che tale supplementazione

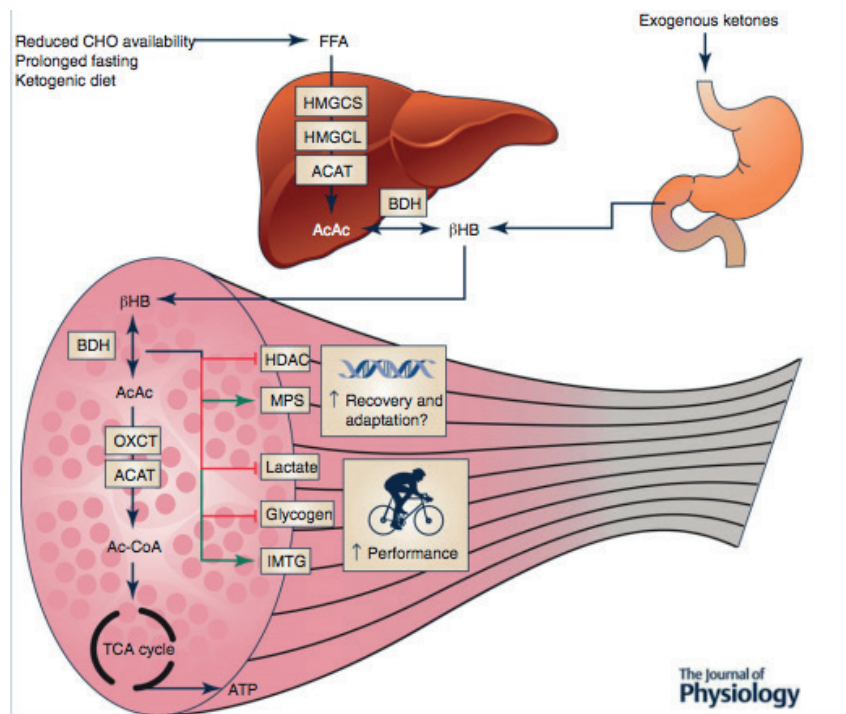


Figura 4 Meccanismo d'azione supposto, della supplementazione con corpi chetonici esogeni, nella modulazione della performance. Fonte: Evans et al.<sup>21</sup>

permette gli stessi miglioramenti indotti dalla dieta chetogenica, senza però costringere i pazienti ai cambiamenti delle abitudini alimentari tipici di questo approccio.

Per quanto riguarda l'effetto della supplementazione di corpi chetonici nella performance sportiva, un gruppo di ricercatori molto attivi nell'ambito ha prodotto promettenti risultati, in particolare per quanto riguarda l'endurance<sup>18,20</sup>. Nello specifico si è testata la supplementazione in acuto, prima e durante la performance, e dai risultati ottenuti i ricercatori hanno supposto che tale supplementazione possa influenzare l'uso dei substrati energetici, incrementando l'uso dei grassi, anche in condizioni nelle quali l'uso dei carboidrati sarebbe preponderante, come nell'endurance ad alta intensità<sup>20</sup>. I ricercatori hanno concluso asserendo che questo risultato supporti i precedenti dati nel dimostrare che i chetoni regolano la glicolisi, ma dicono di non riuscire a spiegarsi l'esatto meccanismo con il quale i chetoni portino ad un incremento nell'uso dei grassi, in particolare nelle condizioni nelle quali il glucosio sarebbe normalmente il substrato principale, ed in presenza di un asse insulinico intatto. Un altro gruppo di ricercatori<sup>21</sup> suggerisce che il miglioramento prestativo sia dovuto, oltre che da un incremento nell'utilizzo dei trigliceridi intracellulari indotto dai chetoni, anche da un risparmio di glicogeno dato dalla contemporanea ossidazione dei chetoni e da un effetto regolativo degli stessi. Anche in questo caso i ricercatori concludono dicendo che c'è ancora molto da capire sul reale meccanismo d'azione di tale supplementazione e auspicano ulteriori studi per indagare al meglio dosaggi e modalità di assunzione.

Da questa breve disamina appare chiaro come la nascita di questa innovativa categoria di prodotti abbia aperto la strada a moltissimi potenziali utilizzi e ad ancor più campi di ricerca ma, allo stesso modo, abbia anche fatto insorgere moltissimi dubbi. Restiamo, quindi, in attesa di ulteriori lavori che ne valutino, oltre che l'efficacia nei diversi ambiti, anche i possibili dosaggi e gli eventuali effetti avversi. ■

## ABSTRACT

Ketosis is the metabolic state in which liver ketone bodies production exceeds their peripheral utilization, with consequent increase in their blood concentration (ketonemia) and urine excretion (ketonuria). This condition, typical of type 1 diabetes mellitus, fasting or diet very low in carbohydrate is voluntarily induced in particular occasions, as some pathological condition (epilepsy, Alzheimer disease and other) or during weight loss therapies.

The preferential method to induce ketosis is the use of the ketogenic diet, but the successful adherence to this kind of approach requires strong motivation in patients and caregivers for the various unpleasant effects caused.

Recently has been proposed the use of exogenous ketone bodies supplementation as a new way to induce ketosis, without the problem of the adherence to the diet. Such supplements have recently been developed and tested in humans and are capable of inducing the biochemical appearance of prolonged fasting within minutes of consumption.

This new kind of supplementation could allow, for the first time, an evaluation of ketone body metabolism itself, free of the confounding milieu required to produce ketone bodies endogenously.

From our analysis of the literature we understood that exogenous ketones increase serum  $\beta$ -OHB but they are not ketogenic, and may inhibit endogenous ketone production. Exogenous ketones supplements demonstrated to be potential adjunct treatments in some pathological condition. Also the results as ergogenic aids are promising showing improvements in the endurance performance, altering fuel selection during exercise favouring fat utilization.

Concluding, much work remains to be performed about this relatively new and very interesting argument, so this promises to be an exciting topic for scientists, practitioners and athletes alike for the coming years.





## BIBLIOGRAFIA

1. Harvey, R. A., & Ferrier, D. R. (2011). *Biochemistry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
2. Paoli, A., Bianco, A., Grimaldi, K., Toniolo, L., Canato, M., & Fratter, A. (2012). Nutrition and acne: therapeutic potential of ketogenic diets. *Skin pharmacology and physiology*, 25 (3), 111-117
3. Newman, J. C., & Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25 (1), 42-52
4. Taggart, A. K., Kero, J., Gan, X., Cai, T. Q., Cheng, K., Ippolito, M., et al. (2005). (D)- $\beta$ -hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *Journal of Biological Chemistry*, 280 (29), 26649-26652
5. Kimura, I., Inoue, D., Maeda, T., Hara, T., Ichimura, A., Miyauchi, S., et al. (2011). Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proceedings of the national academy of sciences*, 108 (19), 8030-8035
6. Shimazu, T., Hirschey, M. D., Newman, J., He, W., Shirkawa, K., Le Moan, N., et al. (2013). Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 339 (6116), 211-214
7. Fontana, L. (2006). Excessive adiposity, calorie restriction, and aging. *Jama*, 295 (13), 1577-1578
8. Veech, R. L., Chance, B., Kashiwaya, Y., Lardy, H. A., & Cahill, G. F. Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB life*, 51 (4), 241-247
9. Reger, M. A., Henderson, S. T., Hale, C., Cholerton, B., Baker, L. D., Craft, S., et al. (2004). Effects of  $\beta$ -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of aging*, 25 (3), 311-314
10. Vining, E. P. (1999). Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy research*, 37 (3), 181-190
11. Masino, S. A. (2016). *Ketogenic Diet and Metabolic Therapies: Expanded Roles in Health and Disease*. New York: Oxford University Press
12. Paoli, A. (2014). Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe? *International Journal of Environmental Research*





- and Public Health , 11 (2), 2092-2107
13. Paoli, A., Grimaldi, K., Bianco, A., Lodi, A., Cenci, L., & Parmagnani, A. (2012). Medium term effects of a ketogenic diet and a Mediterranean diet on resting energy expenditure and respiratory ratio. *BMC Proceedings* , 6 (3), 37
  14. Langfort , J., Pilis, W., Zarzeczny, R., Nazar, K., & Kaciuba-Usciko, H. (1996). Effect of low-carbohydrate - ketogenic diet on metabolic and hormonal responses to graded exercise in men. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society* , 47 (2), 361-371
  15. Rubini , A., Bosco, G., Lodi, A., Cenci, L., Parmagnani, A., Paoli, A., et al. (2015). Effects of Twenty Days of the Ketogenic Diet on Metabolic and Respiratory Parameters in Healthy Subjects . *Lung* , 193 (6), 939-945
  16. Stubbs, B. J., Cox, P. J., Evans, R. D., Santer, P., Miller, J. J., Faull, O. K., et al. (2017). On the metabolism of exogenous ketones in humans. *Frontiers in physiology*, 8, 848.
  17. Schofield , G. M., Harvey, C. J., & Williden, M. (2018). The use of nutritional supplements to induce ketosis and reduce symptoms associated with keto-induction: a narrative review. *PeerJ* , 6, e4488
  18. Cox, P. J., & Clarke, K. (2014). Acute nutritional ketosis: implications for exercise performance and metabolism. *Extreme Physiology & Medicine* , 3, 17.
  19. Newport, M. T., Vanltallie, T. B., Kashiwaya, Y., King, M. T., & Veech, R. L. (2015). A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* , 11 (1), 99-103
  20. Cox, P. J., Kirk, T., Ashmore, T., Willerton, K., Evans, R., Smith, A., et al. (2016). Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell metabolism* , 24 (2), 256-268
  21. Evans, M., Cogan, K. E., & Egan, B. (2017). Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *The Journal of physiology* , 595 (9), 2857-2871