



UNIVERSITÀ DI PISA

DIPARTIMENTO DI FARMACIA

Corso di laurea specialistica in FARMACIA

Tesi di laurea

**Uso e abuso degli *energy drinks*:
aspetti farmaco-tossicologici e ruolo del farmacista**

Relatore

Dr. Stefano Fogli

Candidata

Fabrizia Collacciani

Anno Accademico 2012/2013

INDICE

1. Introduzione.....	6
1.1 Classificazione	6
1.2 Storia degli Energy Drinks.....	8
1.3 Principali consumatori e motivazioni del consumo di EDs	10
1.4 Principali energy drinks in commercio	12
2. Farmacologia delle sostanze contenute negli EDs	15
2.1 Caffaina (1,3,7 trimetilxantina).....	15
2.1.1 Caratteristiche strutturali.....	15
2.1.2 Dose giornaliera accettabile	16
2.1.3 Farmacocinetica.....	18
2.1.4 Farmacodinamica	20
2.1.5 Effetti farmacologici.....	27
2.1.6 La caffeina nelle preparazioni farmacologiche e nell'industria cosmetica	34
2.1.7 Interazioni farmacologiche	35
2.1.8 Effetti tossici acuti	38
2.1.9 Dipendenza da caffeina e interazione tra caffeina e farmaci d'abuso	39
2.1.10 Caffaina e doping	41
2.2 Taurina (acido 2-ammino-etan-sulfonico)	43
2.2.1 Caratteristiche strutturali.....	43
2.2.2 Fonti e sintesi endogena di taurina	44
2.2.3 Farmacocinetica.....	45
2.2.4 Farmacodinamica	48
2.2.5 Effetti farmacologici.....	49
2.2.6 Deficit di taurina	59
2.2.7 Taurina nei prodotti in commercio.....	60
2.2.8 Effetti collaterali.....	60
2.2.9 Interazioni farmacologiche	60
2.3 Carboidrati.....	62
2.3.1 Caratteristiche generali	62
2.3.2 Glucosio.....	63
2.3.2.1 Caratteristiche strutturali.....	63
2.3.2.2 Farmacocinetica	63
2.3.2.3 Farmacodinamica.....	71
2.3.3 Maltodestrine.....	72

2.3.3.1	Caratteristiche generali	72
2.3.3.2	Interazioni farmacologiche	73
2.3.4	<i>Saccarosio</i>	73
2.3.4.1	Caratteristiche strutturali.....	73
2.3.4.2	Farmacocinetica	74
2.3.5	<i>Glucuronolattone</i>	75
2.3.5.1	Caratteristiche generali	75
2.3.5.2	Farmacocinetica	75
2.3.5.3	Farmacodinamica.....	76
2.3.5.4	Glucuronolattone nei prodotti commerciali	76
2.3.5.5	Dose giornaliera accettabile.....	77
2.3.6	<i>Utilizzo dei carboidrati nell'attività sportiva</i>	79
2.3.7	<i>Conseguenze di un uso eccessivo di carboidrati</i>	80
2.4	<i>Vitamine del gruppo B</i>	81
2.4.1	<i>Vitamina B1 o Tiamina</i>	81
2.4.1.1	Caratteristiche strutturali.....	81
2.4.1.2	Farmacocinetica	82
2.4.1.3	Farmacodinamica.....	84
2.4.1.4	Deficit di tiamina	84
2.4.1.5	Effetti tossici acuti	86
2.4.2	<i>Vitamina B2 o Riboflavina</i>	86
2.4.2.1	Caratteristiche strutturali.....	86
2.4.2.2	Farmacocinetica	87
2.4.2.3	Farmacodinamica.....	89
2.4.2.4	Preparazioni farmacologiche	89
2.4.2.5	Deficit di vitamina B2.....	90
2.4.2.6	Effetti tossici acuti	90
2.4.2.7	Interazioni	91
2.4.3	<i>Vitamina B3 o Niacina o Acido nicotinico</i>	91
2.4.3.1	Caratteristiche generali	91
2.4.3.2	Farmacocinetica	92
2.4.3.3	Farmacodinamica.....	93
2.4.3.4	Effetti tossici acuti	94
2.4.3.5	Deficit di vitamina B3.....	94
2.4.3.6	Interazioni farmacologiche	95

2.4.4	<i>Vitamina B5 o Acido pantotenico</i>	95
2.4.4.1	Caratteristiche strutturali.....	95
2.4.4.2	Farmacocinetica	96
2.4.4.3	Farmacodinamica.....	97
2.4.4.4	Effetti tossici acuti	98
2.4.4.5	Interazioni farmacologiche	98
2.4.5	<i>Vitamina B6</i>	99
2.4.5.1	Caratteristiche strutturali.....	99
2.4.5.2	Farmacocinetica	99
2.4.5.3	Farmacodinamica.....	100
2.4.5.4	Deficit di vitamina B6.....	101
2.4.5.5	Effetti tossici acuti	101
2.4.5.6	Interazioni farmacologiche	101
2.4.6	<i>Vitamina B8 o Biotinao Vitamina H</i>	102
2.4.6.1	Caratteristiche generali	102
2.4.6.2	Farmacocinetica	103
2.4.6.3	Farmacodinamica.....	104
2.4.6.4	Dose raccomandata	105
2.4.6.5	Deficit di vitamina B8.....	105
2.4.6.6	Interazioni farmacologiche	105
2.4.7	<i>Vitamina B12 o Cobalamina</i>	106
2.4.7.1	Caratteristiche strutturali.....	106
2.4.7.2	Farmacocinetica	107
2.4.7.3	Farmacodinamica.....	108
2.4.7.4	Deficit di vitamina B12.....	108
2.4.7.5	Tossicità	109
2.5	<i>Inositolo</i>	110
2.5.1	<i>Caratteristiche strutturali</i>	110
2.5.2	<i>Sintesi endogena</i>	111
2.5.3	<i>Farmacocinetica</i>	111
2.5.4	<i>Farmacodinamica</i>	113
2.5.5	<i>Effetti farmacologici</i>	114
2.5.6	<i>Dosaggio e tossicità</i>	116
2.5.7	<i>Deficit di inositolo</i>	116
2.5.8	<i>Interazioni farmacologiche</i>	116
2.6	<i>Carnitina</i>	117

2.6.1	<i>Caratteristiche strutturali</i>	117
2.6.2	<i>Sintesi endogena</i>	117
2.6.3	<i>Farmacocinetica</i>	118
2.6.4	<i>Farmacodinamica</i>	119
2.6.5	<i>Deficit di carnitina</i>	121
2.6.6	<i>Effetti tossici acuti</i>	122
2.6.7	<i>Interazioni farmacologiche</i>	123
2.7	<i>Guaranà</i>	124
2.7.1	<i>Caratteristiche generali</i>	124
2.7.2	<i>Farmacocinetica</i>	124
2.7.3	<i>Farmacodinamica</i>	125
2.7.4	<i>Effetti tossici acuti</i>	126
2.7.5	<i>Interazioni farmacologiche</i>	126
3.	Effetti degli EDs sulle prestazioni fisiche	127
3.1	<i>Somministrazione prima di un esercizio anaerobico</i>	127
3.2	<i>Somministrazione prima di un esercizio di resistenza</i>	130
3.3	<i>Effetto sull'umore, tempo di reazione e memoria</i>	131
3.4	<i>Effetti durante la guida</i>	132
3.5	<i>Effetti sul metabolismo e sulla perdita di peso</i>	132
4.	Rischi associati al consumo di EDs	134
4.1	<i>Elevate quantità di zuccheri</i>	134
4.2	<i>Erosione dello smalto dentale</i>	135
4.3	<i>Effetto diuretico</i>	135
4.4	<i>Effetti sulla funzione piastrinica ed endoteliale</i>	135
4.5	<i>Reazioni cutanee</i>	135
4.6	<i>Epatotossicità</i>	136
4.7	<i>Aumento dello stress e peggioramento delle performances scolastiche</i>	136
4.8	<i>Rischi in età pediatrica</i>	137
4.9	<i>Interazioni</i>	138
5.	Regolamenti e leggi inerenti gli EDs	140
5.1	<i>Parere della Società Internazionale di Nutrizione dello Sport</i>	140
5.2	<i>Legislazione</i>	141
6.	Conclusioni	143
7.	Bibliografia	144

1. Introduzione

1.1 Classificazione

Gli energy drinks (EDs) sono una particolare categoria di bevande, in prevalenza analcoliche, contenenti sostanze stimolanti, commercializzate in lattine, con indicazioni di effetto “positivo”, quali incremento dell'energia fisica e mentale e miglioramento delle performance sportive e cognitive (Ministero della Salute, 2012).

Non vanno confusi con gli sport drinks, con i soft drinks, dai quali si distinguono nettamente per quanto riguarda la composizione.

Gli sport drinks sono bevande analcoliche, contenenti acqua, carboidrati, minerali ed elettroliti (ad esempio sodio, potassio, calcio e magnesio) e in alcuni casi anche vitamine e nutrienti, generalmente aromatizzate con gusto fruttato. Hanno lo scopo di ripristinare gli elettroliti persi con la sudorazione, reidratare e rifornire di zucchero l'organismo dopo l'attività sportiva. Il più famoso sport drink è il Gatorade.

I soft drinks sono bevande analcoliche o meglio, come dice la legge, “*non possono contenere più dell'1% di alcool*”. Sono a base di acqua naturale o acqua gassata, quasi sempre addizionata di aromi e sostanze dolci. Possono contenere caffeina, ma in quantità molto minori rispetto agli energy drinks. I più comuni soft drinks sono: la gassosa, l'acqua tonica, il chinotto, le spume e le bibite a base di cola. Una lattina (330 mL) di una comune cola contiene circa 35 mg di caffeina.

I principali componenti degli energy drinks sono acqua, sostanze stimolanti (es. caffeina, guaranà) e quantità variabili di carboidrati, zuccheri o edulcoranti nelle versioni “sugar-free”, aminoacidi, vitamine del gruppo B, sodio e altri minerali.

Gli energy drinks fanno parte del grande insieme delle smart drugs che include tutta una serie di sostanze di origine naturale (vegetale) o sintetica che contengono vitamine, principi attivi di estratti vegetali, tra cui i più diffusi sono l'efedrina e la caffeina, la taurina, ma anche sostanze con caratteristiche allucinogene (Pichini et al., 2010).

Il termine smart drugs significa letteralmente “droghe furbe”. L'espressione prende origine dal fatto che non sono perseguite e perseguibili dalla legge, poiché le smart drugs e i principi attivi in esse contenuti non rientrano nelle tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope (Pichini et al., 2010).

Le smart drugs sono vendute negli smart-shops, negozi al dettaglio specializzati nella vendita di sostanze psicoattive legali e letteratura dedicata. Questi negozi vendono prodotti di origine

naturale e sintetica con marchio CE (capsule contenenti aminoacidi, neurotrasmettitori tipo GABA, ecc.), prodotti destinati alla coltivazione di piante (soprattutto funghi e canapa) e accessori destinati a migliorare l'assunzione di sostanze fumabili (cartine, filtri, pipe, bong, vaporizzatori).

I frequentatori degli smart-shops appartengono a varie categorie sociali:

- Giovani che usano le smart drugs per i loro presunti effetti psichedelici, o semplicemente, per curiosità
- Studenti che cercano stimolanti cerebrali poco tossici per la preparazione degli esami.
- Adulti (40-60), soprattutto uomini, che richiedono smart drugs dalle proprietà simil-viagra.

Le *Smart Drugs* promettono di aumentare le potenzialità cerebrali, la capacità di apprendimento, la memoria, le prestazioni fisiche di chi le assume ed anche di fornire effetti psichedelici di “visioni sensoriali e allucinogene”, particolari percezioni, sensazioni, emozioni e processi mentali in genere.

Gli *Smart Shops*, dunque, propongono lo “sballo” con prodotti naturali, erboristici, che grazie a un'ingannevole forma di marketing sono ritenute innocue rispetto alle droghe più comunemente utilizzate.

Sebbene molte *Smart Drugs* dalle incerte proprietà psicoattive siano oggi commercializzate sotto forma di semi da collezione, profumatori ambientali e incensi, il dubbio che il loro reale utilizzo sia diverso da quello promosso in etichetta. In molti casi, ad esempio, il peso dei semi da collezione, venduto, corrisponde a una dose efficace di sostanza psicoattiva.

Il rivenditore è legittimato alla vendita poiché l'etichetta sulla confezione sconsiglia un utilizzo diverso da quello per il quale questi prodotti sono commercializzati.

Ne è un esempio, il caso della *Salvia Divinorum*, venduta negli *Smart Shops* come profumatore ambientale, il cui incremento nelle vendite ha destato la preoccupazione delle autorità competenti, le quali, dopo ricerche approfondite sugli effetti psicoattivi e allucinogeni della pianta, hanno inserito il principio attivo, Salvinorina A, nella tabella I dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui al DPR 309/90.

Si tratta di uno scenario complesso che coinvolge medici e legislatori da una parte e chi propone nuovi prodotti dall'altra, in un settore difficilissimo da controllare sul confine tra legale e illegale.

Inoltre, è possibile acquistare le varie *Smart Drugs* su internet. Navigando in rete, infatti, si scopre un universo parallelo in cui i cibernauti si scambiano informazioni sulle varie sostanze, erbe, semi, su come e dove trovarli e sulle tecniche di preparazione.

Inoltre nel commercio elettronico il cliente sente più tutelata la propria privacy ed è portato di più all'acquistare.

Il fatturato totale delle *Smart Drugs* ammonta ormai, secondo gli esperti, al miliardo di dollari l'anno.

Gli *Energy Drinks*, a differenza delle altre *Smart Drugs*, sono di libera vendita; si possono acquistare nei bar, negozi alimentari e supermercati senza limitazioni.

1.2 Storia degli Energy Drinks

La difficile classificazione di queste bevande rende complicata la stesura di una cronologia storica. Fin dai tempi antichi erano in uso bevande tonificanti ed energizzanti, ad esempio caffè e tè.

La prima formula registrata, assimilabile alla categoria delle bevande energizzanti, fu creata nel 1927 da William Owen. Il chimico inglese sperimentò per vari anni molte ricette al fine di trovare energizzanti per i malati di febbre e influenza, giungendo infine a formulare il Glucozade che, nel 1929, fu rinominato Luconozade. Questo rimase in commercio come farmaco fino al 1983, quando fu pubblicizzato come bevanda energetica commerciale e sportiva.

Nel 1962 in Giappone fu proposta la prima bevanda energetica a base di taurina: il Lipovitan, prodotta dalla casa farmaceutica Taisho Pharmaceutical e commercializzata negli altri Paesi con il nome di Livita. E' ancora oggi largamente diffuso in tutta l'Asia orientale.

Negli anni '80, furono introdotti sul mercato americano i primi *Soft Drinks* con alti livelli di caffeina come la Jolt Cola, che fu lanciata con lo slogan "*All the flavor and twice the caffeine*" (tutto il gusto e doppia caffeina). La bibita, infatti, si distingueva dalla maggior parte delle altre cole per il suo elevato contenuto di caffeina, circa il doppio rispetto alla Coca Cola. Era pensata principalmente per studenti e giovani lavoratori stressati, affinché potessero servirsene allo stesso modo di una bevanda energetica.

Sempre negli anni '80 l'imprenditore austriaco Dietrich Mateschitz conobbe la versione thailandese del Lipovitan, la Krating Daeng e, colpito dall'idea, modificò la ricetta, adattandola ai gusti occidentali, il packaging e il nome e nel 1984 lanciò Red Bull sul mercato. Nel 1987 diede il via alle vendite di Red Bull Energy Drink sul circuito austriaco, arrivando sul mercato americano nel 1997. Ciò in realtà ha segnato non soltanto il lancio di un prodotto del tutto

innovativo, ma ha rappresentato anche la nascita di una nuova categoria di prodotti. In Italia Red Bull è in commercio dal 1996 e tutt'oggi si è esteso in 164 Paesi.

Nel giro di pochi anni, l'azienda austriaca ha diffuso in tutto il mondo, la vendita dell'energy drink in sleek cans, cioè lattine in alluminio slanciate verso l'alto, con un disegno semplice ma di effetto, formato da quattro parallelogrammi, di colore blu e argento, e un logo, formato da due tori rossi contro un sole. La "livrea" di queste lattine è diventata un riferimento per tutti i consumatori, riconoscibile ovunque.

Red Bull ha messo in atto una strategia di comunicazione innovativa e mirata, che, oltre alla classica pubblicità, ha organizzato una miriade di iniziative di marketing come la creazione in Austria e negli Stati Uniti di nuovi team Red Bull nel calcio, di due scuderie di Formula Uno (Red Bull e Toro Rosso), oltre a sponsorizzare competizioni come il Red Bull X-Fighters, l'evento mondiale di acrobazie con le moto e tutto quanto riguarda gli sport estremi.

Il marchio è stato reso riconoscibile e associato a sport, movimento, velocità e attività divertenti, a volte anche spericolate: il consumatore, vedendo la scritta Red Bull, non vede solo un prodotto pieno di zuccheri e caffeina, ma un modo di vivere orientato al movimento, all'attività, all'allegria e anche alla spericolatezza.

Vista la popolarità del prodotto, molte aziende hanno investito nella produzione di bevande energetiche con lo scopo di donare forza e vitalità al consumatore. Un vero e proprio colosso del *beverage* ha fatto il suo ingresso nel settore degli energy drinks, Coca Cola, con Burn.

Preoccupante sembra essere una nuova tipologia di energy drinks, denominata "Hardcore energy drink", che conterrebbe in una lattina da 250 mL, un quantitativo di caffeina e taurina tre volte superiore a quelli tradizionali.

In questo momento, negli Stati Uniti, i più potenti energy drinks in commercio sono "Wired X 505", dove 505 indica i mg di caffeina contenuti in una lattina da 695 mL, oltre a 4400 mg di taurina e una quantità di vitamine del gruppo B che supera ampiamente la dose giornaliera consigliata, e "Wired X 344", contenente 344 mg di caffeina in 473 mL e 3000 mg di taurina.

In Italia gli energy drinks tradizionali contengono una quantità massima di caffeina pari a 32 mg/100 mL.

L'energy drink più venduto al mondo è Red Bull: dal 1987 sono state consumate 30 miliardi di lattine, di cui 4,6 miliardi soltanto nel 2011. In Italia è il leader assoluto delle bevande energetiche con una quota pari all'80%.

Una ricerca di mercato ha rivelato che negli ultimi dieci anni c'è stata una crescita record nel mercato degli energy drinks, non solo in Italia. Nel 2007 il consumo pro capite di Red Bull è aumentato del 35%.

Secondo AcNielsen, negli ultimi anni, i consumi pro capite a livello mondiale sono quasi triplicati, con un aumento nel 2007 del 19% rispetto all'anno precedente, contro il 6% del settore del cibo e delle bevande in generale.

Il mercato globale delle bevande energetiche è stimato essere pari a un valore di 5 miliardi di dollari. I mercati più importanti sono Regno Unito, Germania e Spagna, che rappresentano più della metà del mercato europeo; mentre, considerando il consumo pro capite, la classifica è guidata dall'Austria con 4,5 litri, seguita da Irlanda (3,7 litri) e Svizzera (2,2 litri).

1.3 Principali consumatori e motivazioni del consumo di EDs

I principali consumatori di EDs sono giovani-adulti di età compresa tra 18 e 35 anni.

In Italia, una ricerca effettuata presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Messina ha evidenziato che il 57% degli studenti fa uso abituale di queste bevande.

Uno studio condotto nel 2007 tra gli studenti di un college americano ha evidenziato come il 51% degli studenti intervistati fosse solito consumare EDs più di una volta al mese.

Inoltre, nello stesso studio è emerso che gli studenti che praticano attività sportiva consumano un elevato quantitativo di energy drinks, probabilmente dovuto al fatto che la pubblicità di queste bevande li collega molto spesso a migliori prestazioni nello sport (Malinauskas et al., 2007).

Soprattutto gli atleti che giocano in sport altamente competitivi mostrano interesse verso questi prodotti che assicurano un aumento della performance sportiva e un facile recupero dopo l'evento.

Uno studio effettuato in Turchia ha rivelato percentuali molto simili (Attila e Cakir, 2011).

In Argentina è emerso che il 38% dei ragazzi intervistati aveva consumato un energy drink almeno una volta nel mese precedente; il 39,4% lo aveva fatto almeno sei volte e il 10,9% in venti o più occasioni (Ballistreri e Corradi-Webster, 2008).

Da uno studio effettuato in Ghana tra studenti universitari sportivi, è emerso che il 62,2% degli studenti consuma almeno una lattina di energy drink a settimana. Tra questi il 79,5% è solito consumare 1-2 lattine a settimana, mentre il 20,5% consuma tra le 3 e le 4 lattine. Tra coloro che affermano di consumare EDs, un'elevata percentuale (81,2%) sono maschi, mentre il 18,8% sono femmine. Inoltre nessuna ragazza beve più di due energy drinks a settimana (Buxton e Hagan, 2012).

Miller sostiene che le ragazze bevono meno EDs perché la pubblicità è quasi sempre rivolta ai giovani maschi (Miller, 2008) e perché i ragazzi sono in genere più competitivi rispetto alle ragazze.

La maggior parte degli studenti-atleti consuma EDs con la speranza di aumentare le energie.

La somministrazione di EDs, comparata con il placebo, ha provocato effetti energizzanti, che raggiungevano il massimo dopo mezz'ora dall'ingestione e duravano almeno 90 minuti (Smit et al., 2004).

Dalle interviste raccolte nei vari studi è emerso che gli studenti consumano energy drinks in situazioni quali deprivazioni del sonno, studio intenso durante la preparazione degli esami o per lo svolgimento di progetti impegnativi, necessità di maggiori energie, guida di un autoveicolo per tempi prolungati.

Nello studio effettuato in Ghana tra studenti-atleti è emerso che:

- *Il 58,9% beve energy drinks per reintegrare le energie perdute dopo un allenamento o dopo una gara.* In molti, infatti, credono che queste bevande siano un facile mezzo per accrescere la propria energia e quindi facilitare le attività quotidiane o accelerare il recupero in seguito ad un esercizio fisico (Bonci, 2002). Il 25,9% consuma EDs per fornire energia e reintegrare i liquidi persi durante un esercizio fisico. Ma si possono avere gravi conseguenze se si sostituisce l'acqua con gli energy drinks, soprattutto se si praticano sport che richiedono molta attività fisica. Se un soggetto consuma EDs mentre suda potrà subire una pesante disidratazione, in seguito all'effetto diuretico della caffeina. I giovani spesso confondono il ruolo degli sport drinks con quello degli energy drinks: lo scopo dei primi è proprio quello di reintegrare i liquidi, i minerali e i nutrienti durante e dopo un esercizio.
- *Il 9,8% fa uso di EDs per migliorare la prestazione fisica e la concentrazione.* La letteratura presenta molte contraddizioni riguardo la capacità degli EDs di aumentare le performance negli sport, sebbene la caffeina sia uno stimolante che aumenta lo stato di allerta e facilita lo svolgimento di certi compiti, se consumata in piccole dosi.
- *Il 5,4% beve EDs per ridurre la fatica.*

In ogni disciplina sportiva, ad eccezione degli sport di squadra, un'elevata percentuale di atleti consuma energy drinks.

I corridori, per esempio, fanno uso di bevande energetiche e, tra questi, il consumo è maggiore tra coloro che percorrono medie e lunghe distanze.

Gli atleti che gareggiano in sport di squadra non ne consumano, probabilmente perché questi sport richiedono massimo sforzo nella tecnica e nella concentrazione, piuttosto che aumentare i livelli di energia.

La fiducia che molti atleti ripongono in queste bevande deriva dal loro nome perché il termine “energy drink” crea immediatamente un collegamento tra il prodotto e l'attività fisica. Un consumatore disinformato può dare per scontato che in seguito al consumo della bevanda derivino molti benefici.

La pubblicità è rivolta principalmente ai giovani-adulti che vengono bombardati con immagini accattivanti e promesse di aumento dell'energia.

I fabbricanti di queste bevande consigliano l'utilizzo degli EDs negli sport che richiedono molta energia come lo sci di fondo e l'arrampicata con le biciclette (Reynolds, 2010).

La campagna commerciale di queste bevande per aumentare la performance atletica potrebbe influenzare gli studenti-atleti a consumare quantità maggiori di EDs rispetto agli altri studenti (Paddock, 2008).

Questi risultati suggeriscono la necessità di attuare un programma di educazione sulla salute rivolto agli atleti e agli studenti per sfatare i miti sui benefici degli EDs ed anche per creare consapevolezza circa i molteplici effetti di un eccessivo utilizzo di queste sostanze.

1.4 Principali energy drinks in commercio

Non essendoci una regolamentazione sulla definizione del termine “energy drink” non esiste un ingrediente o una formula base necessaria a definire la bevanda energetica. Nel mondo esistono centinaia di EDs, con concentrazioni di caffeina che variano da 20 mg/100 mL a 50 mg/100 mL. Gli EDs venduti in Italia contengono una quantità massima di caffeina pari a 32 mg/100 mL e sono bevande analcoliche.

Red Bull

Ingredienti: acqua, saccarosio, glucosio, regolatori di acidità (citrati di sodio, carbonato di magnesio), anidride carbonica, acidi (acido citrico), taurina (0,4% pari a 430 mg/100 mL), caffeina (0,03% pari a 32 mg/100 mL), glucoronolattone, inositolo, vitamine (niacina, acido pantotenico, riboflavina, B6, B12), aromi, coloranti (caramello).

Burn Energy Drink

Ingredienti: acqua, zucchero, acidificante acido citrico, anidride carbonica, glucoronolattone (0,1%),taurina (0,06%), correttore di acidità (citrato trisodico), aromi, conservanti (sorbato di potassio e benzoato di sodio), caffeina (0,03%), inositolo (0,012%), colorante E129, estratto di guaranà, antiossidante (acido ascorbico).

Red Devil

Ingredienti: acqua, zucchero, acidulanti: acido citrico, diossido di carbonio, taurina(0,4%), caFFEINA (0,03%), estratti coloranti di piante e frutta E163, vitamine: C, riboflavina, niacina, acido pantotenico, B6,cobalamina.

Monster energy drink

Ingredienti: acqua, anidride carbonica, saccarosio, sciroppo di glucosio, acidificante (acido citrico), aromi naturali, taurina (0,4%), regolatore di acidità (citrato di sodio), coloranti (antocianine, E163), estratto di Panax ginseng (0,08), L-Carnitina L-Tartrato (0,04%), caFFEINA (0,03%), conservanti (acido sorbico, acido benzoico), vitamine (B2, B3, B6, B12), cloruro di sodio, D-Glucoronolattone, inositolo, estratto di semi di guaranà (0,002%), dolcificante (sucralosio), maltodestrine.

Brava Italia

Ingredienti: acqua, zucchero, acidificante, acido citrico, anidride carbonica, glucoronolattone (0,1%), taurina (0,06%), correttore di acidità (citrato trisodico), aromi, conservanti (sorbato di potassio e benzoato di sodio), caFFEINA (0,03%), inositolo (0,012%), colorante E129, estratto di guaranà, antiossidante (acido ascorbico).

Leo Sprint

Ingredienti: acqua, anidride carbonica, taurina (0,4%), acido citrico, glucoronolattone (0,24%), estratto di guaranà (0,12%), caFFEINA (0,2%), estratto di ginseng (0,096%), stabilizzatori: E414, E445, E444; dolcificanti: ciclamato di sodio, acesulfame potassio, aspartame (contiene una fonte di fenilalanina); antiossidante (acido ascorbico), niacina, saccarinato di sodio, acido pantotenico, vitamina B6, vitamina B12, aromi, coloranti: E160a.

FICC energy drink

Ingredienti: acqua, zucchero, acidificante, E330, E270, acido carbonico, taurina (0,4%), regolatore di acidità: E331, E332; glucuronolattone (0,24%), aroma, destrosio, caFFEINA (0,03%), agente antiossidante E300, inositolo (0,02%), vitamine: niacina (B3), calcio-d-pantotenato (B5), piridossina HCL (B6), cianocobalamina (B12); estratto dei fiori di schisandra, (0,01%), coloranti: E150d, E101.

TABELLA 1. Principali componenti degli energy drinks ed i rispettivi meccanismi di azione, noti o presunti sull'organismo (Ministero della Salute, 2012).

Principio attivo	Proprietà	Farmacodinamica
CAFFEINA (1,3,7-trimetilxantina)	Alcaloide presente nelle piante di caffè, cacao, tè, guaranà, e mate e nelle bevande da esse ottenute.	Antagonista recettoriale dell'adenosina. Stimola il SNC. Sostanza ergogenica, aumenta frequenza cardiaca e pressione arteriosa, migliora la resistenza durante l'attività fisica.
TAURINA	Derivato metabolico degli amminoacidi solforati. Prodotto soprattutto nel fegato dalla cisteina. Presente nella carne, nel pesce e nei tessuti umani.	Stimola la crescita neuronale; azione protettiva neuronale; regolatore del metabolismo cellulare, azione antiossidante.
GLUCURONOLATTONE	Prodotto nel fegato a partire dal glucosio. Il suo precursore è l'acido glucuronico. Presente nel tessuto connettivo.	Interviene nei processi di disintossicazione dell'organismo.
VITAMINE DEL GRUPPO B	Vitamine idrosolubili (tiamina, riboflavina, niacina, acido pantotenico, piridossina, biotina, inositolo, cianocobalamina).	Coenzimi nel metabolismo mitocondriale. Implicate nel metabolismo dei carboidrati, nelle reazioni di ossidazione degli acidi grassi.
CARNITINA	Amminoacido di sintesi epatica e renale.	Trasporta gli acidi grassi attivati all'interno del mitocondrio, favorendone la beta ossidazione e quindi la produzione di energia.
GUARANÀ	<i>Paullinia Cupana</i> . Pianta originaria del Sud America contenente caffeina, teobromina e teofillina.	Stimolante del sistema nervoso centrale in quanto contenente caffeina. Azione ergogenica. Sembra favorire la perdita di peso
GINKO BILOBA	Estratto della radice di Ginko Biloba, pianta della medicina tradizionale cinese.	Azione antiossidante; funzione vasomotoria antiaggregante piastrinico e vasoprotettore a livello endoteliale.

2. Farmacologia delle sostanze contenute negli EDs

2.1 Caffeina (1,3,7 trimetilxantina)

2.1.1 Caratteristiche strutturali

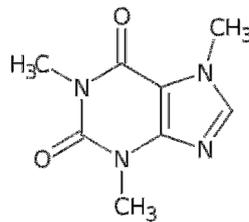


FIGURA 1. Struttura chimica della caffeina

La caffeina è un alcaloide naturale presente nei chicchi di caffè (1-2,5%), nei semi di cacao, nelle foglie di tè (2-3%), nelle noci di cola, nelle bacche di guaranà (5%), mate, e nelle bevande da esse ottenute.

Essa conferisce alle foglie e ai semi delle piante un sapore amaro, offrendogli così protezione contro insetti ed altri animali ed inoltre funge da agente allelopatico.

La caffeina è un composto metilxantinico, poco solubile in acqua, alcol, etere e acetone, ma molto solubile in cloroformio, acetato di etile e tetraidrofurano.

In sospensione acquosa ha pH neutro.

I suoi cristalli sono bianchi, inodori, con sapore amaro ed hanno un punto di fusione tra 234°C e 239°C.

La caffeina può essere prodotta sinteticamente ed è aggiunta a bevande e cibi, ma anche a farmaci, sia “da banco” che in quelli con obbligo di prescrizione medica.

La scoperta della gradevolezza del caffè sembra attribuita a Kaldi, pastore etiope vissuto intorno al VI secolo, il quale avrebbe notato le sue capre diventare particolarmente vispe dopo aver mangiato il frutto di un arbusto selvatico.

Sebbene la caffeina sia consumata da migliaia di anni, la sua storia scientifica ebbe inizio soltanto nel 1819, quando, Friedlieb Ferdinand Runge isolò per la prima volta l'alcaloide dal caffè.

La maggior parte delle persone non considera la caffeina un farmaco, ma è sicuramente la sostanza psicoattiva più utilizzata al mondo.

Le modalità di impiego variano a seconda dei costumi. Infatti, nel mondo occidentale è assunta prevalentemente attraverso il caffè, il tè e le bibite a base di cola, mentre in Africa le fonti principali sono la noce di cola consumata allo stato fresco e il tè.

Una statistica europea e nord americana riporta che il 90% degli adulti consuma quotidianamente caffeina con una media di 227 mg a persona.

Tuttavia, la dose dipende molto dalle abitudini culturali. I Paesi del Nord Europa sono famosi per il consumo di bevande ad alto contenuto di caffeina: in Danimarca, Norvegia, Finlandia e Svezia, per esempio, il consumo medio a persona raggiunge i 400 mg al giorno.

2.1.2 Dose giornaliera accettabile

Una valutazione a livello europeo per definire una dose giornaliera accettabile (DGA) di caffeina non esiste.

Nel 2011 la Food Standards Authority di Australia e Nuova Zelanda ha riconfermato la propria valutazione del 2000: “Pur non potendosi definire una DGA, un’assunzione di 3 mg/Kg p.c. aumenta il livello di ansia nei ragazzini fino a 12 anni di età.”

Questo quantitativo corrisponde a 95 mg al giorno per i ragazzi (due lattine di Cola) e 210 mg al giorno (tre tazze di caffè istantaneo) per l’adulto.

La valutazione dell’Authority australiana-neozelandese considera che una lattina da 250 ml di energy drink contiene 80 mg di caffeina; quindi non si dovrebbe superare il consumo di una lattina nei ragazzi e due nell’adulto, ammesso che non vi sia contemporanea assunzione di altre fonti di caffeina.

Per quanto riguarda la dose giornaliera accettabile, il valore di 3 mg/Kg p.c. della FSA di Australia e Nuova Zelanda sembrerebbe confermato da dati sperimentali. Infatti, da uno studio su ratti a cui è stata somministrata caffeina per via orale è risultato un NOAEL (No Observed Averse Effect Level) di 151 mg/Kg, riportato sul dossier di registrazione disponibile presso l’ECHA (agenzia europea per le sostanze chimiche).

Le linee guida della South African Food Based Dietary raccomandano agli adulti un consumo giornaliero di caffeina di non più di quattro tazze di caffè o otto tazze di tè, considerando che una tazza di caffè americano contiene in media 100 mg di caffeina.

Ciò è in linea con le direttive della Food and Drug Administration che stabilisce:

- Basso consumo: intorno a 130 mg di caffeina al giorno.
- Consumo moderato: fino a 300 mg al giorno.
- Alto consumo: fino a 400 mg al giorno.
- Consumo pesante: oltre 6 g al giorno.

TABELLA 2. Contenuto di caffeina in alcuni cibi e bevande di largo consumo
(Persad, 2011).

Prodotto	Caffeina (mg)
-Tè (227ml)	
Leggero	25
Medio	42
Forte	51
-Caffè (227ml)	
Istataneo (solubile)	45
Macinato	111
-Tazzina di caffè espresso	85
-Cola-drinks (330ml)	35
-Red Bull (240ml)	80
-Barretta di cioccolato al latte (9g)	6
-Barretta di cioccolato fondente (9g)	20

Notiamo come il caffè macinato presenta una quantità di caffeina quasi tre volte maggiore rispetto al caffè istantaneo.

La Red Bull ha una quantità di caffeina quasi doppio rispetto al tè e al caffè istantaneo.

Nello scenario scandinavo è stato pubblicato un dettagliato documento, che dopo aver specificato le serie lacune conoscitive sulla relazione dose-risposta, sui possibili effetti tardivi e sullo sviluppo neuro-comportamentale, ha identificato tre effetti indesiderati critici per la valutazione

del rischio di sviluppo di tolleranza, sintomi di astinenza, ansia, nervosismo e disturbi del sonno (Meltzer et al., 2008).

Per lo sviluppo di tolleranza, il documento identifica valori di NOEL (No Observed Effect Level) e LOEL (Lowest Observed Effect Level) pari a 0.3 e 1.0-1.3 mg/Kg p.c., rispettivamente 12 mg/dì e 40-50 mg/dì per un ragazzino di 40 Kg (Meltzer et al., 2008).

Per l'induzione di ansietà è definito un LOEL di 2,5 mg/Kg p.c., ma non da un NOAEL (Meltzer et al., 2008).

I dati sui disturbi del sonno nei bambini sono assolutamente insufficienti; tuttavia, negli adulti che non consumano abitualmente caffeina, questo effetto si osserverebbe a basse dosi, paragonabili a quelle implicate nello sviluppo di tolleranza.

Nel definire LOEL e NOEL per i vari effetti vanno considerate le differenze interindividuali, inoltre nei ragazzini di 10-12 anni di età l'eliminazione della caffeina è più lenta che negli adulti.

2.1.3 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

La caffeina nell'uomo è rapidamente assorbita dal tratto gastro-intestinale, raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica dopo 30 minuti (Blanchard e Sawers, 1983).

Quella proveniente dal caffè è assorbita più rapidamente rispetto a quella contenuta nelle bevande fredde. Ciò è dovuto a diverse ragioni:

- La temperatura più bassa delle bevande fredde può ridurre la velocità del flusso sanguigno nell'intestino.
- Gli acidi fosforici contenuti nelle bevande possono ridurre lo svuotamento gastrico.
- Il livello di assorbimento potrebbe aumentare con la dose di caffeina.
- Lo zucchero contenuto nelle bevande potrebbe inibire lo svuotamento gastrico di caffeina e ritardarne l'assorbimento.

DISTRIBUZIONE

La caffeina ha un volume apparente di distribuzione di circa 1.06 L/Kg (Lelo et al., 1986), che comporta una sua ripartizione uniforme in tutta l'acqua corporea.

Infatti, dopo assorbimento completo, si ritrova in concentrazioni simili in tutti i distretti dell'organismo.

Oltre ad attraversare la barriera emato-encefalica, la caffeina è in grado di attraversare liberamente la placenta, di giungere al feto e di accumularsi nel latte materno, mentre non si accumula nei tessuti e negli organi (Oo et al., 1995).

Il legame con le proteine plasmatiche è del 35%.

METABOLISMO ED ELIMINAZIONE

La caffeina è metabolizzata nel fegato dal sistema enzimatico citocromo P450 ossidasi (precisamente dall'isoenzima 1A2).

E' convertita in tre dimetilxantine, che contribuiscono a potenziarne l'effetto:

- Paraxantina (84%): stimola la lipolisi e porta ad una maggiore concentrazione di glicerolo e acidi grassi nel sangue, che sono così disponibili per i muscoli.
- Teobromina (12%): è il principale alcaloide presente nel cacao. Essendo un vasodilatatore, aumenta il flusso di ossigeno e nutrienti al cervello e ai muscoli. La vasodilatazione nelle arteriole renali comporta un aumento della filtrazione glomerulare con conseguente stimolazione della diuresi. I suoi effetti cronotropi positivi causano aumento della pressione sanguigna. Inoltre, ha potere antitussivo poiché agisce come miorilassante sulla muscolatura liscia di bronchi e bronchioli.
- Teofillina (4%): alcaloide presente nelle foglie del tè. Ha azione cronotropa e inotropa positiva sul cuore. Determina aumento della pressione sanguigna, rilassamento della muscolatura liscia nei bronchi e stimola la diuresi inducendo vasodilatazione nelle arteriole renali.

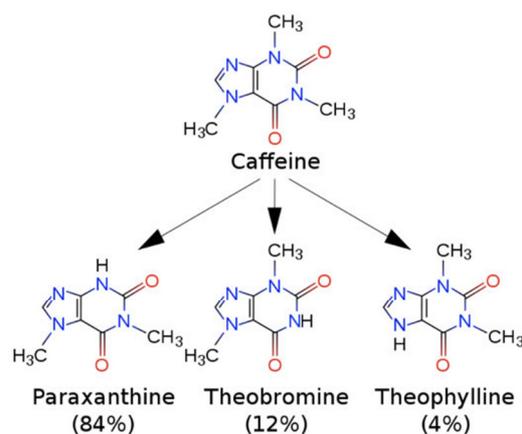


FIGURA 2. Vie metaboliche della caffeina.

Paraxantina, teobromina e teofillina subiscono, a loro volta, un'ulteriore trasformazione enzimatica per formare derivati monometilati della xantina o derivati dell'acido urico.

Il 2-3% della caffeina viene eliminato come tale nelle urine.

L'emivita della caffeina è di circa 4 ore, ma la stima varia da 2 a 10 ore, indicando una notevole variabilità inter-individuale nella sua eliminazione (Blanchard e Sawers, 1983). Alcuni metaboliti primari, come teofillina e teobromina hanno emivita più lunga.

L'emivita è ridotta del 30-50% negli adulti maschi fumatori, poiché gli idrocarburi contenuti nel fumo di sigaretta inducono gli enzimi microsomiali epatici, appartenenti al citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1), che metabolizzano le xantine (Zevin e Benowitz, 1999). L'incremento della clearance della caffeina indotto dal fumo può contribuire ad un maggior consumo di caffè. Come conseguenza di tale interazione possono manifestarsi effetti collaterali associati ad un eccessivo utilizzo di caffeina quali nausea, nervosismo, irritabilità, tremori e insonnia.

Un aumento dell'emivita plasmatica è, invece, riscontrabile:

- Nei bambini, probabilmente a causa dello sviluppo incompleto degli enzimi metabolici epatici.
- Nelle donne in stato di gravidanza, dove c'è un equilibrio di distribuzione con il feto.
- Nelle donne che assumono contraccettivi orali.
- Nei pazienti con malattie epatiche croniche.

2.1.4 Farmacodinamica

La caffeina, alle dosi assunte con la dieta, si comporta da antagonista competitivo dei recettori adenosinici, sottotipi A₁ ed A_{2A} (Fredholm, 2010).

Ciò è di notevole importanza per la comprensione dei meccanismi molecolari alla base degli effetti fisiologici della sostanza e per chiarire come l'assunzione di caffeina possa influenzare gli effetti di altri farmaci.

Studi effettuati su animali transgenici hanno evidenziato come il sottotipo recettoriale A_{2A} sia quello maggiormente responsabile degli effetti della caffeina (Ledent et al., 1997; El Yacoubi et al., 2000; Huang et al., 2005).

Adenosina

L'adenosina è un nucleoside endogeno costituito dalla base purinica adenina legata allo zucchero ribosio attraverso un legame N₉-C₁.

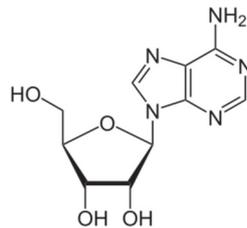


FIGURA 3. Struttura dell'adenosina

La sua formazione dipende principalmente dal metabolismo dell'adenosin-trifosfato (ATP).

Dalla degradazione dell'ATP, per rimozione progressiva dei gruppi fosfato, derivano tutti i mediatori coinvolti nella trasmissione purinergica, che coinvolge tutta la famiglia dei derivati purinici dell'ATP, ovvero ADP, AMP e adenosina.

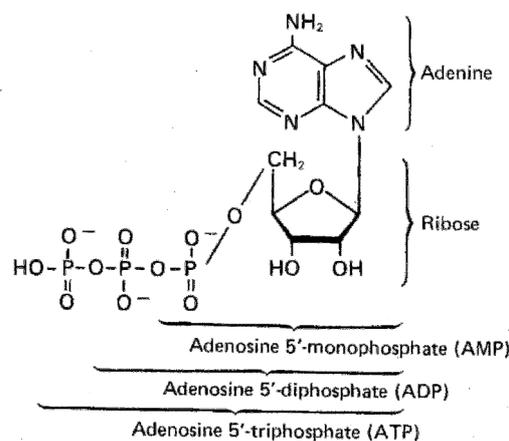


FIGURA 4. Struttura chimica dell'ATP, dalla cui degradazione, per rimozione progressiva dei gruppi -PO₄²⁻, derivano tutti i mediatori impiegati nella trasmissione purinergica.

A livello intracellulare si forma in seguito all'idrolisi dell'adenosin monofosfato grazie all'enzima 5' nucleotidasi oppure come risultato dell'idrolisi dell'S-adenosilomocisteina.

La concentrazione extracellulare di adenosina dipende dal suo rilascio nello spazio intracellulare e dalla degradazione dei nucleotidi adeninici a livello extracellulare.

Il catabolismo dell'adenosina extracellulare implica la sua ricaptazione attraverso la membrana, dove può subire diversi destini:

1. Ad opera dell'adenosina chinasi viene fosforilata ad AMP.
2. Ad opera della adenosina deaminasi subisce deaminazione e viene trasformata in inosina. L'adenosina deaminasi è presente nei tessuti umani in tre varianti:
 - L'isoforma 1 è presente negli eritrociti ed è responsabile del catabolismo della maggior parte dell'adenosina esogena.
 - L'isoforma 2 è prevalentemente epatica.
 - L'isoforma 3 si trova a livello muscolare e cardiaco.
3. L'enzima S-adenosilomocisteina idrolasi catalizza una reazione reversibile con formazione di S-adenosilomocisteina.

Nei mammiferi l'adenosina è presente in numerosi tessuti, a livello intra- ed extracellulare, dove partecipa a molteplici funzioni fisiologiche.

Nel Sistema Nervoso Centrale, per esempio, è rilasciata dai neuroni e dalle cellule della glia come risultato della loro attività metabolica (Latini e Pedata, 2001).

Recettori per l'adenosina

I recettori sensibili all'adenosina si possono classificare in quattro sottotipi, definiti come A₁, A_{2A}, A_{2B} ed A₃ (Fredholm et al., 2011).

Quando l'adenosina è presente in quantità fisiologiche agisce sui recettori A₁ ed A_{2A}, mentre i recettori A_{2B} ed A₃ sono stimolati solo in condizioni patologiche, ove si osserva un incremento dei livelli extracellulari di adenosina (Fredholm et al., 2001).

I recettori adenosinici sono tutti accoppiati all'adenilato ciclasi (AC): l'attivazione dei recettori A₁ ed A₃ la inibisce, mentre quella dei recettori A_{2A} ed A_{2B} la stimola.

Il legame di un agonista al recettore A₁ stimola la fosfolipasi C (PLC), inibisce la conduttanza per il Ca²⁺ e stimola quella per il K⁺.

L'agonismo sul recettore A₃ stimola esclusivamente la fosfolipasi C.

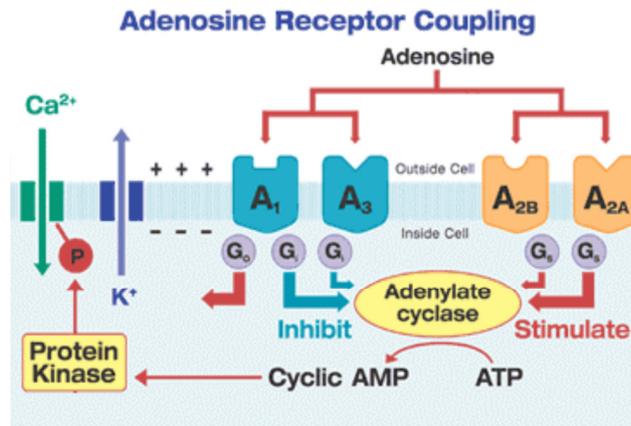


FIGURA 5. Accoppiamento dei recettori adenosinici all'adenilato ciclasi.

I recettori adenosinici sono recettori accoppiati a proteine G, infatti presentano la caratteristica struttura composta da sette domini transmembrana, con segmento aminotermine extracellulare e segmento carbossiterminale intracellulare.

Hanno una distribuzione varia, ma nei diversi tessuti ed in numerose cellule è stata confermata una colocalizzazione tra i differenti sottotipi di recettore adenosinergico.

In cellule della muscolatura liscia e striata, cellule del mesangio, cellule del glomerulo renale, astrociti e neuroni piramidali è stata descritta la compresenza di recettori A₁ ed A_{2A} (Dixon et al., 1996; Alloisio et al., 2004).

A livello cerebrale presentano una distribuzione molto diffusa, ma si possono notare differenze significative nella localizzazione dei diversi sottotipi recettoriali.

I recettori A₁ sono espressi in quasi tutte le aree cerebrali. I livelli massimi si osservano in ippocampo, corteccia (cerebrale e cerebellare) e nuclei del talamo, mentre livelli moderati si ritrovano nel corpo striato e nel nucleus accumbens (Svenningsson et al., 1997). Sono collocati principalmente a livello presinaptico e la loro stimolazione inibisce il rilascio di neurotrasmettitori.

I recettori A_{2A} sono selettivamente espressi nelle regioni cerebrali che presentano un elevato contenuto di dopamina (Svenningsson et al., 1997).

I recettori A₁ ed A_{2A} sono espressi nei gangli della base, coinvolti nell'esecuzione dei movimenti e nell'acquisizione di programmi motori semplici (Hauber, 1998).

La modulazione dei recettori adenosinici sulla funzionalità dei gangli della base è importante per chiarire gli effetti della caffeina, che si comporta come un antagonista competitivo verso questi recettori (Fisone et al., 2004).

Interazioni tra recettori A_{2A} e recettori dopaminergici

L'interazione tra recettori A_{2A} e recettori dopaminergici a livello dei gangli della base è molto interessante, poiché è stato dimostrato che anche il sistema dopaminergico è coinvolto nell'espressione degli effetti della caffeina (Cauli e Morelli, 2005).

I recettori A_{2A} e D₂ sono localizzati a livello della membrana dei neuroni gabaergici striatopallidali. La stimolazione dei recettori A_{2A} determina una diminuzione dell'affinità dei recettori D₂ verso la dopamina, a causa della formazione di complessi eterodimerici tra i due recettori (Fuxe et al., 2005).

Anche a livello dei secondi messaggeri questi recettori si comportano da antagonisti, poiché la stimolazione dei recettori D₂ inibisce l'adenilato ciclasi, mentre quella dei recettori A_{2A} la stimola (Kull et al., 1999). Ciò provoca un'opposta regolazione dell'attività della proteina chinasi dipendente da AMP ciclico (PKA) che regola l'attivazione di numerosi recettori, canali ionici, fosfodiesterasi e fosfoproteine.

E' stato anche dimostrato come l'attivazione dei recettori A_{2A} inibisca le risposte Ca²⁺ dipendenti mediate dal recettore D₂ (Yang et al., 1995).

Le interazioni tra i recettori A_{2A} e D₂ coinvolgono alcuni importanti mediatori del segnale intracellulare come la fosfoproteina regolata dalla dopamina e dal cAMP (DARPP-32) e la fosfoproteina regolata dal cAMP (CREB) che controllano la trascrizione proteica e l'espressione genica e, quindi, la funzionalità neuronale (Kull et al., 1999).

Oltre alle interazioni con i recettori D₂, la somministrazione di antagonisti del recettore A_{2A} incrementa gli effetti comportamentali e neurochimici prodotti dalla stimolazione del recettore D₁ nel ratto (Pinna et al., 1996).

L'antagonismo sui recettori A_{2A}, quindi, determina un'agevolazione della funzionalità del sistema dopaminergico.

Per comprendere gli effetti della caffeina a breve e a lungo termine e le interazioni esistenti tra la caffeina e alcuni farmaci d'abuso sono molto importanti le interazioni tra i recettori A_{2A} e i recettori dopaminergici D₁ e D₂.

Meccanismi molecolari di azione della caffeina

Gli effetti psicostimolanti della caffeina assunta a scopo voluttuario sono mediati principalmente dall'antagonismo verso i recettori A_{2A}, ma anche il recettore A₁ sembra essere coinvolto.

L'influenza della caffeina sul turnover del calcio e sul blocco delle fosfodiesterasi si verifica solamente a dosi molto superiori rispetto all'utilizzo della caffeina a scopo voluttuario.

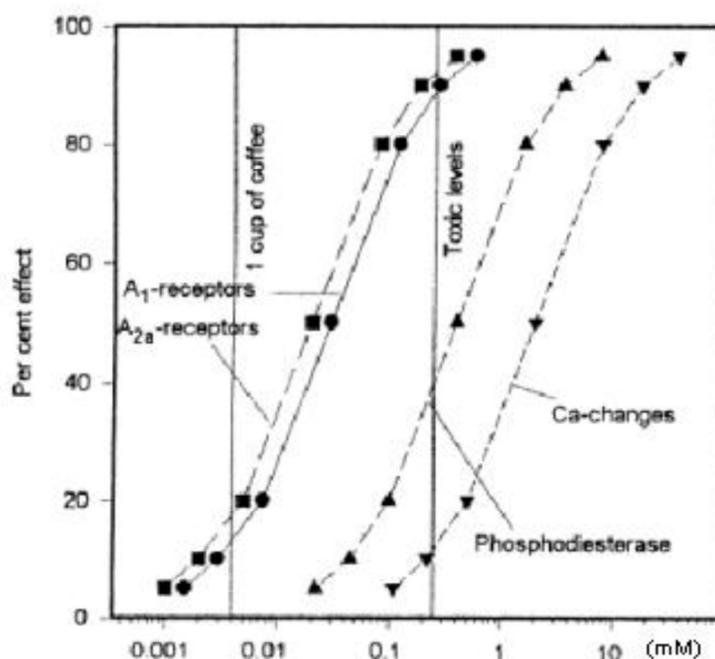


FIGURA 6. Il grafico mostra la relazione esistente tra concentrazioni plasmatiche (in mM) di caffeina e i suoi meccanismi molecolari di azione (Fredholm et al., 1999).

Per comprendere i meccanismi molecolari che mediano gli effetti della caffeina è stato fondamentale dimostrare il ruolo della proteina DARPP-32 nella trasduzione del segnale mediata dai recettori adenosinici (Lindskog et al., 2002).

La DARPP-32 è coinvolta nella cascata del segnale connessa al recettore A_{2A}.

Infatti, la delezione del gene che codifica per questa proteina, nei topi, diminuisce notevolmente la risposta, sia alla stimolazione, che all'antagonismo del recettore A_{2A}.

L'antagonismo sui recettori A_{2A}, indotto da caffeina, provoca stimolazione motoria, che però è ridotta in topi privi del gene che codifica per la DARPP-32, rispetto agli animali che esprimono la proteina (Lindskog et al., 2002).

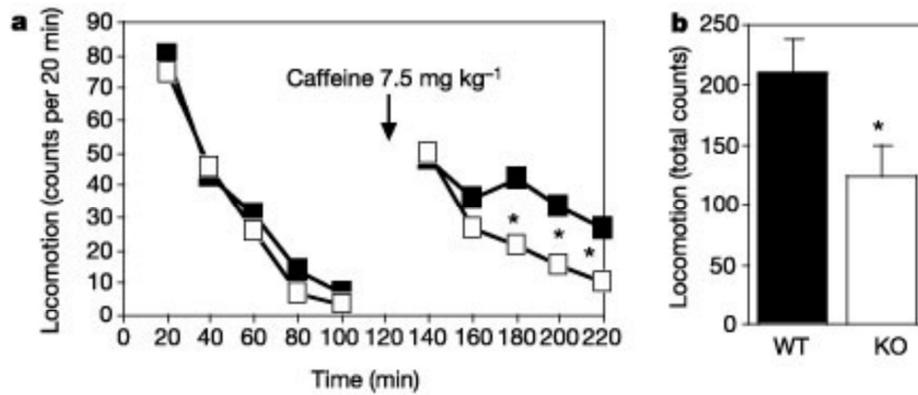


FIGURA 7. Riduzione degli effetti stimolanti motori acuti della caffeina in topi privi del gene per la DARPP-32. In seguito alla somministrazione di caffeina i topi geneticamente modificati (quadrantini bianchi e colonna bianca) mostrano una ridotta attività motoria rispetto a topi non modificati (quadrantini neri e colonna nera) (Lindskog et al., 2002).

La DARPP-32 presenta due distinti residui di treonina (Thr) in posizione 34 e 75, che possono essere fosforilati (Bibb et al., 1999).

La DARPP-32, fosforilata in posizione 34, grazie alla proteina chinasi dipendente da AMP ciclico (PKA), si comporta come un inibitore delle fosfatasi delle proteine bersaglio della PKA, rafforzando l'azione di quest'ultima.

In posizione 75 è, invece, fosforilata dalle ciclasti costitutive, come Cdk5 ed è in equilibrio con la sua forma defosforilata derivante dall'azione della proteina fosfatasi-2A (PP-2A), attivata dalla PKA.

La DARPP-32 fosforilata in Thr-75 funziona da inibitore per la PKA ed inibisce l'azione dell'adenosina, che attiva la PKA mediante il recettore A_{2A} (Bibb, et al., 1999).

La DARPP-32 e i recettori adenosinici sono strettamente collegate, infatti il 50% della proteina è presente in neuroni che esprimono anche il recettore A_{2A} (Lindskog et al., 2002).

La somministrazione di caffeina determina un aumento della fosforilazione della DARPP-32 nel residuo di treonina (Thr) in posizione 75.

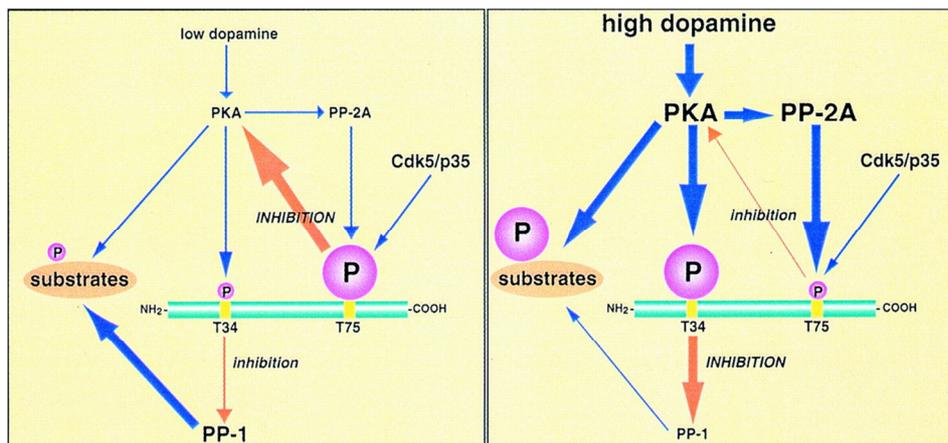


FIGURA 8. Fosforilazioni in Thr34 e Thr75 della DARPP-32.

L'antagonismo della caffeina, sui recettori A_{2A} provoca il blocco dell'adenilato ciclasi con minor produzione di cAMP intracellulare e conseguente riduzione della stimolazione della protein chinasi dipendente da AMP ciclico (PKA). Ciò provoca disattivazione della proteina fosfatasi 2A (PP-2A) per la DARPP-32, che non potendo essere defosforilata in posizione 75, persisterebbe in uno stato fosforilato, contribuendo a ridurre l'azione della PKA stessa.

Gli effetti stimolanti della caffeina sono dovuti all'inibizione della PKA ad un duplice livello, che comporta il blocco della fosforilazione delle proteine substrato, con conseguente annullamento dell'azione inibitoria dell'adenosina (Lindskog et al., 2002).

2.1.5 Effetti farmacologici

La caffeina è assunta principalmente per le sue proprietà psicostimolanti ed è senza dubbio la sostanza psicoattiva più consumata a livello mondiale.

Sistema Nervoso centrale

Gli effetti psicostimolanti della caffeina sono evidenti già a basse dosi. Dosi inferiori a 500 mg provocano aumentata vigilanza, incremento della velocità di ideazione e dell'eloquio, diminuzione del senso di fatica e riduzione del sonno (Lorist e Tops, 2003).

Dosi crescenti possono indurre agitazione, ansia, insonnia, tremore e, in caso di tossicità acuta, convulsioni refrattarie ai farmaci antiepilettici. (Morgan e Sethi, 2005).

L'assunzione di caffeina a dosi molto elevate (farmacologiche) è stata associata alla possibile comparsa di convulsioni. Nel modello animale la somministrazione intraperitoneale di caffeina

determina la comparsa di convulsioni associate ad un corrispondente correlato elettroencefalografico.

Nell'uomo, episodi convulsivi sono stati segnalati in seguito a overdose o ad assunzione di preparazioni farmacologiche (Cohen et al., 1992).

Il consumo di energy drinks è stato associato alla comparsa di convulsioni, sia in pazienti con epilessia nota, che in quelli senza alcuna storia precedente di epilessia (Iyadurai e Chung, 2007). Ciò potrebbe trovare una possibile spiegazione proprio nell'elevato contenuto di caffeina negli EDs.

La caffeina, inoltre, può favorire uno sforzo intellettuale intenso e sostenuto per un lungo periodo, non accompagnato da compromissione delle abilità motorie (Lieberman et al., 2002).

Tuttavia, la caffeina non facilita l'esecuzione di compiti che richiedono elevati livelli di elaborazione cognitiva, coordinazione muscolare e coordinamento, come la precisione di tiro in un combattimento simulato (Gillingham et al., 2004).

In uno studio canadese è stato effettuato un test sul ragno del legno, la specie più abile nella costruzione delle ragnatele. Gli scienziati hanno testato l'effetto della caffeina sul ragno, per osservare come influisse sulla capacità di costruzione della ragnatela.

Quando l'animale viene a contatto con la caffeina la costruzione della ragnatela è disomogenea ed anche il comportamento dell'animale sembra risentirne.



FIGURA 9. Costruzione della ragnatela prima e dopo la somministrazione di caffeina

Muscolatura liscia

Il muscolo liscio, soprattutto quello bronchiale, in cui è stata preventivamente provocata costrizione, in seguito a somministrazione di caffeina o teofillina va incontro a rilassamento.

Oltre all'effetto diretto sulla muscolatura liscia delle vie aeree, la caffeina, ad adeguate concentrazioni, inibisce la liberazione di istamina, indotta da antigene, dal tessuto polmonare.

Muscolatura scheletrica

Sulla muscolatura scheletrica la caffeina ha effetto contrattile, stimolando il rilascio di ioni Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico per interazione con i recettori rianodinici, RgR1 (canali al calcio).

Per questa sua azione è usata nel protocollo europeo per la diagnosi dell'ipertemia maligna.

Il caffè potenzia la capacità di contrazione muscolare, riduce la stanchezza, migliora il coordinamento dei movimenti e il rendimento sportivo.

Per questa sua azione tonica sulla muscolatura, il caffè è indicato per gli sportivi perché allevia la stanchezza, specialmente negli sport di lunga durata.

In un recente studio sono state riportate forti evidenze per quanto riguarda gli effetti ergogenici della caffeina sulla forza muscolare delle gambe, che non si trovano in altri gruppi muscolari. Tuttavia, questi benefici fisici erano presenti quando l'assunzione di caffeina anidra era di circa 6 mg/Kg (Warren et al, 2010).

La caffeina è in grado di migliorare la capacità di lavoro muscolare e la contrattilità del diaframma (Golgeli et al., 1995), un'azione che può risultare utile in caso di disturbi respiratori, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Sistema cardiovascolare

La caffeina ha effetto diretto sul cuore di tipo cronotropo e inotropo positivo. A basse concentrazioni, questi effetti sembrano essere dovuti all'aumento del rilascio di catecolamine (adrenalina e noradrenalina), dovuto all'antagonismo dei recettori presinaptici per l'adenosina.

A concentrazioni più alte ($>10 \mu\text{M}$) può aumentare direttamente l'ingresso di calcio mediante l'aumento dell'AMP ciclico, dovuto all'inibizione della fosfodiesterasi.

A concentrazioni molto alte ($>100 \mu\text{M}$) si ha diminuzione del sequestro di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico.

Ad alte dosi rilascia la muscolatura liscia vascolare, tranne quella dei vasi cerebrali, di cui provoca contrazione. Ma il consumo abituale di caffè, in genere aumenta lievemente le resistenze vascolari periferiche e la pressione arteriosa, probabilmente mediante il rilascio di catecolamine.

In passato era utilizzata dagli anestesisti nel corso di interventi chirurgici per aumentare

vertiginosamente la pressione sanguigna. Il suo effetto era transitorio ed oggi non è più in uso perché non è ritenuta un'opzione sicura. Un'allieva del Dott. Adriani, anestesista capo al Charity Hospital di New Orleans intorno agli anni '40 rilasciò questa testimonianza "...usavo la caffeina mista a benzoato di sodio come stimolante per aumentare la pressione sanguigna del paziente durante un intervento chirurgico. Non è più usato in quanto sono disponibili farmaci migliori. La dose che usavo era di 0,5 grammi iniettati sotto cute".

La caffeina e la paraxantina, infatti, essendo antagonisti dei recettori adenosinici, aumentano la resistenza vascolare periferica determinando aumento della pressione arteriosa.

Per ogni tazza di caffè (circa 100 mg di caffeina) la pressione sistolica aumenta di 0.8 mmHg, mentre quella diastolica di 0.5 mmHg.

In individui particolarmente sensibili, il consumo di poche tazzine di caffè può provocare aritmie, ma nella maggior parte degli individui la somministrazione parenterale di alte dosi di caffè provoca solo tachicardia sinusale ed aumento della gittata cardiaca.

La caffeina e le altre metilxantine erano ampiamente utilizzate nel trattamento dell'edema polmonare associato ad insufficienza cardiaca.

La stimolazione di recettori rianodinici RgR2, presenti a livello cardiaco, e la contemporanea inibizione della fosfodiesterasi, giustificano l'azione cardiostimolante, che ad alte dosi può causare però aritmie, tachicardia e fibrillazione ventricolare.

Non è stata dimostrata in modo certo la capacità della caffeina di indurre aritmie cardiache in soggetti che presentino difetti della conduzione atrio-ventricolare o foci ectopici (Frost e Vestergaard, 2005).

Sistema respiratorio

Il suo principale effetto sulla respirazione è un incremento del ritmo respiratorio, che aumenta in stretta relazione all'incremento dei livelli di caffeina nel plasma.

A dosi elevate ha azione stimolante diretta sui centri respiratori e vasomotori bulbari.

Nei soggetti asmatici determina rilassamento del tessuto bronchiale, ovvero agisce come broncodilatatore. Ma ad oggi, per la cura dell'asma è più utilizzata la teofillina, in quanto è doppiamente efficace rispetto alla caffeina ed è ritenuta meno tossica per il sistema nervoso centrale.

Sistema gastrointestinale

Il caffè è una sostanza eupeptica, cioè facilita la digestione, poiché stimola la salivazione e la produzione di succhi gastrici, grazie alla presenza di sostanze sinergiche che agiscono sui

recettori H₂. Tuttavia, poiché anche il caffè decaffeinato ha un potente effetto stimolante sulla secrezione, si può affermare che il principale agente secretagogo del caffè non è la caffeina.

Se questo effetto può essere utile in presenza di dispepsie o di ipocloridria, la caffeina è assolutamente controindicata in presenza di gastrite e ulcera peptica perché accentua l'insulto alla mucosa gastrica, ritardandone l'eventuale riparazione.

Inoltre, la caffeina è nota per la capacità di allentare lo sfintere gastro-esofageo che impedisce la risalita del contenuto gastrico nell'esofago, quindi non andrebbe consumata in presenza di reflusso gastro-esofageo ed esofago di Barrett.

Effetti renali

La caffeina è un debole diuretico. Questo effetto può implicare sia l'aumento della filtrazione glomerulare che la riduzione del riassorbimento tubulare del sodio. La diuresi che si ottiene non è tuttavia sufficiente per essere utilizzata a livello terapeutico.

Effetti sul tessuto adiposo

La caffeina stimola l'attività dell'AMPC e inibisce la fosfodiesterasi, enzima che degrada l'AMPC e che impedisce la lipolisi ed, inoltre, antagonizza gli effetti dell'adenosina, che a sua volta inibisce la lipolisi.

Attraverso questi meccanismi agisce sul tessuto adiposo favorendo il catabolismo del grasso.

Aumenta anche il metabolismo basale; in particolare 500 mg di caffeina, l'equivalente di 5 o 6 tazze di caffè, aumentano il metabolismo basale del 10-15%. Un tale livello di assunzione permetterebbe quindi di consumare dalle 100 alle 500 Kilo-calorie in più al giorno, in relazione alla taglia corporea ed alla massa muscolare del soggetto.

Infatti, date le potenzialità lipolitiche e termogeniche, in cosmesi è spesso associata a prodotti dimagranti e anti-cellulite.

Effetto sul sonno

La caffeina è molto utilizzata per sentire meno la fatica e restare svegli.

Per valutare l'effetto della caffeina sulla privazione del sonno durante la guida è stato condotto uno studio su dodici abituali guidatori, non fumatori, di età compresa tra i 20 e i 30 anni. Ad alcuni è stato somministrato caffè, ad altri il placebo.

La caffeina ha dimostrato avere effetti benefici sui guidatori, confermando, così, di aumentare la vigilanza (Biggs et al., 2007).

Effetti sulla memoria

I ricercatori, oltre a studiare gli effetti della caffeina sulle attività mentali complesse, come il ragionamento e l'apprendimento, hanno dedicato una crescente attenzione ai suoi effetti sulla memoria a breve termine.

L'apprendimento è l'acquisizione di nuove informazioni da parte del sistema nervoso, causando cambiamenti nel comportamento o "capacità percettive analitico-specifiche" (Persad, 2011).

La memoria è la capacità di memorizzare, elaborare e ricordare le informazioni apprese.

Si è osservato come la caffeina migliori l'esecuzione di esercizi che richiedano di ricordare poche informazioni, mentre danneggia o non influisca sull'esecuzione di compiti che chiedano di ricordare molti dati.

Un esempio di esercizio che richiede un maggior impegno di memoria è quello in cui ai soggetti è richiesto di ascoltare o leggere lunghe liste di parole e poi di ricordarne il maggior numero possibile. Gli esperimenti non hanno rilevato alcun effetto della caffeina e, talora, un lieve effetto di disturbo.

Il modello "Humphreys-Revelle" dimostra che l'esecuzione di compiti che dipendono strettamente dall'elaborazione di informazioni, quali ad esempio la vigilanza o il calcolo aritmetico, migliora con l'uso di caffeina in quanto impiega relativamente poco la memoria a breve termine, mentre l'esecuzione di compiti che ricorrono primariamente alla memoria a breve termine non migliora e, talora, peggiora.

Sfortunatamente i dati disponibili a riguardo sono ambigui.

Nel valutare i risultati degli studi esistenti dovremmo forse ricordare un esperimento sulla memoria effettuato nel 1974 dal ricercatore V. E. Mitchell e i suoi collaboratori. I risultati di questo studio ricordano il nome di un'opera di Luigi Pirandello "Così è, se vi pare", poiché sembra che, in seguito a somministrazione di caffeina, le prestazioni migliorassero, solo quando i partecipanti sapevano di averla ingerita.

Del resto milioni di studenti usano la caffeina per restare in piedi tutta la notte poiché aumenta la vigilanza, ma non accresce le doti intellettive. La caffeina aiuta ad avvertire meno il sonno e la stanchezza, a compiere meglio alcuni esercizi manuali o meccanici, come fare calcoli e digitare su una tastiera.

Tuttavia, alcuni studi hanno escluso che alteri in maniera significativa il pensiero matematico, la memoria a breve termine di dati complessi o la scioltezza espositiva.

Può avere effetti negativi sulla conoscenza in generale e la memoria percettiva e di apprendimento, in particolare (Persad, 2011).

Eccitazione e attenzione

Esiste un collegamento tra gli effetti della caffeina e le funzioni della dopamina, ma ciò non preclude il coinvolgimento di altri sistemi neuromodulatori.

La caffeina aumenta la trasmissione dei segnali nei neuroni colinergici mesopontini, che partecipano alla produzione dell'eccitazione. Questi neuroni colinergici sono inibiti dall'adenosina, fornendo così un meccanismo di accoppiamento che collega caffeina ed eccitazione, dando prova del ruolo della caffeina nello stato di eccitazione comportamentale (Persad, 2011).

L'eccitazione si può notare per circa 30 minuti dopo 25 minuti dall'ingestione.

La caffeina aumenta l'eccitazione attraverso il livello di conduttanza della pelle, che è correlato con lo stato di eccitazione generale di un soggetto.

Dosaggi di 200-400 mg al giorno hanno effetti benefici nei tempi di reazione, soprattutto negli anziani (Persad, 2011).

La caffeina, inoltre, può influenzare il sistema dell'attenzione. Un gran numero di studi riportano che il consumo di caffeina in dosi moderate ed elevate aumenta l'attenzione e riduce la fatica. (Persad, 2011).

Ansia

La somministrazione di una singola dose di 300 mg può aumentare l'ansia e la tensione. Inoltre, una dose di 400 mg di caffeina aumenta l'ansia, solo se abbinato ad un compito stressante (Persad, 2011).

In generale, dosi elevate di caffeina possono aumentare l'ansia, ma ciò accade raramente nel consumo normale (Persad, 2011).

In seguito ad uno studio condotto su due gruppi di pazienti, uno con pazienti affetti da attacchi di panico (PD) e l'altro da pazienti depressi, si è giunti alla conclusione che i primi mostrano una maggiore sensibilità agli effetti di basse dosi di caffeina rispetto ai secondi. I pazienti con disturbi da panico dopo somministrazione di caffeina presentano ansia, nervosismo, paura, nausea, palpitazioni e tremori. L'esatto meccanismo alla base di ciò non è certo, ma probabilmente è dovuto all'antagonismo verso i recettori dell'adenosina (Persad, 2011).

Un altro meccanismo potrebbe essere un'interferenza della caffeina con il sistema noradrenergico, tale da aumentare il rilascio di adrenalina.

L'adrenalina, ormone secreto dalle ghiandole surrenali in risposta all'eccitamento, allo stress o alla paura, determina un battito cardiaco più rapido e forte, un respiro più veloce e profondo e può produrre anche ansia.

Tuttavia, in seguito a somministrazione di caffeina, non in tutti i soggetti con disturbi da panico si può notare un aumento nella frequenza degli attacchi (Persad, 2011).

Parkinson

Da studi recenti sembra che nei bevitori di caffè il Parkinson si manifesti ad un'età più avanzata. Da qui è nata l'idea di un farmaco anti-Parkinson di nuova generazione, che dal punto di vista chimico si basa sulla struttura della caffeina, a sua volta simile a quella dell'adenosina (Persad, 2011).

Nell'Agosto 2012 sulle pagine della rivista *Neurology* è stato pubblicato uno studio condotto dal Research Institute del McGill University Health Centre, nel quale si afferma che la caffeina aiuta a controllare i movimenti nelle persone affette da morbo di Parkinson.

La scoperta è stata fatta su un campione di 61 pazienti affetti dal morbo: mentre una parte (gruppo di controllo) assumeva due volte al giorno il placebo, ad altri partecipanti veniva fornita una dose da 100 mg di caffeina per le prime tre settimane e da 200 mg per altre tre settimane. Le persone che hanno ricevuto gli integratori hanno dimostrato un miglioramento di cinque punti nella Unified Parkinson's Disease Rating Scale, un indicatore usato per valutare la gravità della malattia.

Altri effetti

Promuove l'apoptosi in cellule danneggiate dai raggi UVB.

2.1.6 La caffeina nelle preparazioni farmacologiche e nell'industria cosmetica

La caffeina è spesso associata a farmaci analgesici e antidolorifici.

È associata a ergotamina, alcaloide della segale cornuta utilizzato per combattere l'emicrania (Cafergot[®]: 100 mg di caffeina per ogni mg di ergotamina), perché la caffeina ne aumenta l'assorbimento.

Sempre per il trattamento dell'emicrania e della cefalea è associata con indometacina (Difmetrè[®]).

L'analgesico Optalidon[®] contiene butalbital, propifenazone e caffeina. Il butalbital è un sedativo che potenzia l'effetto degli analgesici e viene classificato come barbiturico a media durata d'azione.

Il propifenazone, analgesico ed antipiretico, è facilmente assorbito e, associato a caffeina, presenta concentrazioni plasmatiche più prolungate.

Il Neo-Optalidon[®] contiene paracetamolo, propifenazone e caffeina.

L'associazione di paracetamolo e caffeina (TachiCaf[®]: 1000 mg di paracetamolo e 130 mg di caffeina) è in grado di produrre un effetto analgesico più rapido e più potente rispetto allo stesso dosaggio di paracetamolo assunto da solo. La caffeina sembrerebbe potenziare l'attività analgesica del paracetamolo, oltre ad interagire a livello della sua farmacocinetica, provocando un assorbimento più rapido, maggiori livelli plasmatici ed una minore clearance metabolica.

Esistono anche associazioni di paracetamolo, acido acetilsalicilico e caffeina (Neo Cibalgina[®]). La Neo Cibalgina è indicata come analgesico, antipiretico e nei sintomi da raffreddamento. In questo caso la caffeina, per la sua blanda azione analgesica, stimolante il SNC e vasocostrittrice cerebrale, completa l'azione terapeutica dei due principi attivi.

Nell'industria cosmetica la caffeina è ampiamente usata nei prodotti anticellulite, date le potenzialità lipolitiche e termogeniche.

E' utilizzata anche negli shampoo contro l'alopecia androgenetica, problema molto diffuso tra gli uomini di tutte le età, la cui causa è una miniaturizzazione androgeno-dipendente dei follicoli piliferi. La caffeina stimola l'attività della radice del capello, favorendo un aumento dello spessore e della rapidità di crescita dello stesso (Fischer et al., 2007).

L'uso topico della caffeina non comporta controindicazioni, poiché l'assorbimento transdermico non mostra concentrazioni ematiche tali da indurre effetti sistemici.

2.1.7 Interazioni farmacologiche

La modesta attività antiaggregante della caffeina potrebbe causare manifestazioni emorragiche se co-somministrata con farmaci anti coagulanti.

L'associazione con farmaci β_2 agonisti, utilizzati nel trattamento dell'asma può provocare un effetto additivo con conseguente insonnia, irritabilità, aritmie cardiache e intossicazione da caffeina (nervosismo, ansia, nausea, vomito, tachicardia, convulsioni).

La caffeina può inibire il metabolismo della clozapina (antipsicotico) e ridurre la clearance del farmaco di oltre il 14% attraverso l'inibizione dell'isoforma CYP1A2 del citocromo P450 (Bertilsson et al., 1994).

Nei pazienti in trattamento con clozapina, in particolare quelli con psicosi refrattaria al trattamento, l'uso di prodotti a base di caffeina dovrebbe essere ridotto il più possibile.

La caffeina può ridurre le concentrazioni sieriche di litio (antipsicotico) per aumento della sua clearance renale (Mester et al., 1995).

In uno studio condotto su undici pazienti stabilizzati con litio e forti bevitori di caffè, è stato

osservato che i livelli plasmatici di litio aumentavano quando l'assunzione di caffè era ridotta e si abbassavano al momento in cui era ripreso l'uso di caffè.

È stato inoltre osservato un aumento dell'incidenza di reazioni avverse ai farmaci nel momento in cui era ripreso il consumo di caffè. Non bisogna sospendere bruscamente la somministrazione di caffeina perché ciò potrebbe scatenare i sintomi da intossicazione da litio (nausea, diarrea, debolezza muscolare, sudorazione, tremore).

L'associazione di caffeina con gli inibitori delle MAO può comportare accumulo di caffeina in seguito ad inibizione del suo metabolismo (Pfizer, 2005). In seguito a tale interazione possono verificarsi casi di aritmie cardiache o di grave ipertensione dovute all'aumento degli effetti simpaticomimetici indotti dagli inibitori delle MAO. È opportuno evitare la somministrazione di caffeina anche 1-2 settimane dopo l'interruzione del farmaco .

È bene evitare la co-somministrazione di caffeina con benzodiazepine perché in seguito all'effetto antagonizzante si può avere riduzione degli effetti sedativi (Bonnet e Arand, 1992).

La somministrazione di caffeina con barbiturici può provocare riduzione degli effetti ipnotici in seguito all'effetto antagonizzante. Inoltre, i barbiturici possono incrementare il metabolismo delle xantine (Hansten e Horn, 2007).

Alcuni chinoloni (antibiotici) possono inibire, con un meccanismo dose-dipendente, la clearance renale della caffeina determinando accumulo e quindi sintomi da intossicazione. Enoxacina, ciprofloxacina, grepafloxacina, levofloxacina e norfloxacina riducono la clearance della caffeina, mentre ofloxacina e lomefloxacina non sembrano esercitare tale effetto (Robson, 1992).

Il succo di pompelmo può inibire il metabolismo della caffeina, indotto dagli enzimi del citocromo P450, aumentandone gli effetti clinici e la durata d'azione (Maish et al., 1996).

Un consumo di caffeina superiore ai 400 mg/dì è stato associato a sviluppo di incontinenza urinaria, quindi i pazienti affetti da incontinenza urinaria dovrebbero evitare l'ingestione di prodotti contenenti la metilxantina, inclusi integratori erboristici, bibite e cibi (Holroyd-Ledu e Straus, 2004).

La contemporanea somministrazione di caffeina con teofillina, aminofillina o con altre xantine correlate può causare un'eccessiva stimolazione centrale che si manifesta con nervosismo, irritabilità, tremori o insonnia cui può associarsi un aumento degli effetti collaterali indotti dalla caffeina come nausea, aritmie o convulsioni.

Farmaci quali carbamazepina (Hansten e Horn, 2007), fenitoina, fosfenitoina (che viene metabolizzata a fenitoina), rifampicina (Hansten e Horn, 2007) ed erba di S. Giovanni (Henderson et al., 2002) possono indurre il metabolismo della caffeina. I pazienti in trattamento con tali farmaci dovrebbero ridurre al minimo l'assunzione di bevande caffeiniche al fine di

evitare la comparsa di eventi avversi quali nausea, vomito, palpitazioni o tremori.

Le metilxantine bloccano in maniera competitiva gli effetti dell'adenosina e possono causare falsi positivi alla scintigrafia con dipiridamolo o tallio 201. Per tale ragione si raccomanda ai pazienti che devono eseguire tale indagine di evitare l'assunzione di prodotti contenenti caffeina, teofillina o teobromina nelle 24 ore precedenti all'esecuzione del test (Underwood, 2002).

La mexiletina (antiaritmico) è un inibitore del CYP1A2 e può ridurre il metabolismo della caffeina aumentandone i livelli plasmatici di oltre il 23% (Hansten e Horn, 2007). È stato osservato che il farmaco può ridurre di circa il 50% l'escrezione della caffeina.

I pazienti affetti da aritmie cardiache e in trattamento con mexiletina dovrebbero pertanto diminuire l'assunzione di caffè e di bevande contenenti caffeina (Carrillo e Benitez, 2000).

Dati in vivo indicano che l'echinacea può inibire il metabolismo della caffeina di circa il 27% (Gorski et al., 2004). Nei pazienti trattati con echinacea si raccomanda di ridurre l'assunzione di caffè (Hansten e Horn, 2007).

I livelli sierici di caffeina possono essere aumentati dalla contemporanea assunzione di contraccettivi orali, in grado di inibire l'ossidazione enzimatica delle metilxantine a livello epatico (Rietveld et al., 1984).

In pazienti trattati con alte dosi di paracetamolo, l'assunzione di elevati quantitativi di caffeina può favorire la formazione di un metabolita epatotossico (Cameron et al., 2007). In accordo con questi dati, gli autori dello studio suggeriscono di evitare in tali pazienti un'eccessiva assunzione di caffeina. In commercio è disponibile un farmaco costituito dall'associazione di paracetamolo e caffeina.

Interazione tra caffeina e farmaci d'abuso

Sebbene la caffeina sia ritenuta abbastanza sicura, essa interferisce con i circuiti neuronali coinvolti nella farmacodipendenza e amplifica gli effetti degli psicostimolanti d'abuso.

In associazione con cocaina (Schenk et al., 1990), amfetamine e nicotina (Palmatier et al., 2003), la caffeina potenzia l'attivazione psicomotoria nei roditori. Nel ratto, la caffeina facilita l'autosomministrazione di nicotina (Tanda e Goldberg, 2000) e di cocaina (Horger et al., 1991), rendendone più rapida l'acquisizione.

In soggetti ex dipendenti, il consumo di caffeina potrebbe favorire il ripristino di una farmacodipendenza preesistente, come dimostrato dall'abilità della caffeina di ristabilire, nel ratto, il comportamento di auto somministrazione di cocaina dopo la sua estinzione (Green e Schenk, 2002).

2.1.8 Effetti tossici acuti

La dose letale di caffeina per un individuo di circa 70 kg è compresa tra i 5 ed i 10 grammi. Tuttavia, pare che anche una dose di 3g possa provocare significativi effetti negativi.

L'avvelenamento da caffeina è stato caratterizzato solo recentemente. Ricercatori svedesi hanno effettuato molte analisi per determinare la dose tossica di caffeina (Sepkowitz, 2013). Su 5000 autopsie effettuate in un anno, l'1% presentava livelli di caffeina superiori a 10 µg/mL.

Una tazza di caffè americano corrisponde a livelli di caffeina nel sangue pari a 1-2 µg/mL. In 16 anni di autopsie, 20 casi hanno riportato livelli di caffeina nel sangue superiori a 80 µg/mL, dose considerata potenzialmente letale.

La causa della morte di 12 di questi pazienti è stata proprio l'intossicazione da caffeina, sebbene molti avessero anche altri farmaci in circolo. La più comune causa di morte correlata ad intossicazione da caffeina è l'aritmia (Sepkowitz, 2013).

L'assunzione di dosi elevate di caffeina (500-1000 mg) può dare luogo alla sindrome definita come caffeinismo (Mackay e Rollins, 1989), comprendente sintomi centrali (ansia, insonnia, eccitazione, nervosismo, convulsioni) e periferici (tachicardia, ipertensione, disturbi gastrointestinali). Questi stessi sintomi sono stati riportati da consumatori abituali di EDs (Malinauskas et al., 2007).

Dosi molto elevate di caffeina potrebbero indurre alterazioni dei cromosomi, a causa delle somiglianze strutturali esistenti tra la caffeina e le basi puriniche del DNA (D'Ambrosio, 1994).

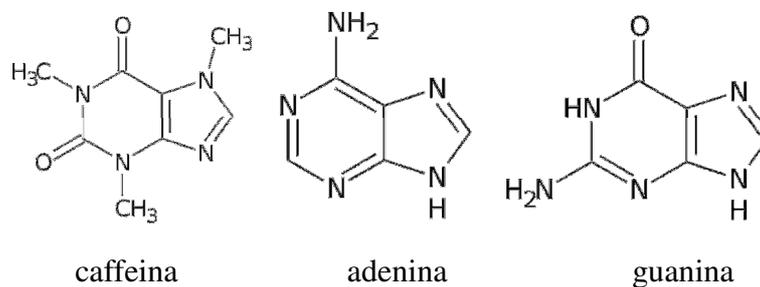


FIGURA 10. Analogie strutturali tra la caffeina e le basi puriniche del DNA, adenina e guanina.

La riduzione del consumo di caffeina in donne, abituali consumatrici di caffè, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, non ha influenzato il peso del nascituro o la lunghezza della gestazione. Le prove per determinare se la caffeina abbia o meno effetti sugli esiti della gravidanza sono insufficienti (Jahanfar e Jaafar, 2013).

Poiché i dati sperimentali su questi effetti sono controversi, non è possibile concludere che il consumo di dosi elevate di caffeina durante la gravidanza sia privo di rischi per il feto.

L'assunzione di caffeina rappresenta un potenziale fattore di rischio anche durante l'allattamento poiché la sostanza è in grado di pervenire al latte materno potendo, così, influenzare il normale sviluppo neurologico del neonato.

L'esposizione alla caffeina nei ratti attraverso il latte materno ha evidenziato, nel cervelletto dei piccoli, una riduzione del peso, un aumento significativo degli acidi grassi saturi ed una tendenza all'aumento degli acidi grassi monoinsaturi. In conclusione, è fondamentale evitare l'uso di caffeina durante l'allattamento (Yazdani et al., 2004).

2.1.9 Dipendenza da caffeina e interazione tra caffeina e farmaci d'abuso

Tutti i farmaci d'abuso, attraverso meccanismi molecolari diversi, sono in grado di attivare direttamente il sistema dopaminergico mesocorticolimbico (MCL), in modo tale che questa stimolazione sia captata a livello inconscio come un'esperienza gratificante e da ripetere, ponendo quindi i presupposti per un'assunzione continuata di farmaci, da parte del soggetto dipendente (Berridge e Robinson, 1998; Schultz, 2002).

Non esistono dati certi che dimostrino la stimolazione diretta del MCL da parte della caffeina, sebbene esistano studi che avvalorano questa possibilità (Solinas et al., 2002).

Tuttavia, la caffeina, poiché facilita la trasmissione dopaminergica, potrebbe amplificare l'attivazione del MCL operata da altri psicostimolanti, quali cocaina, amfetamina e nicotina, e, quindi, potrebbe influenzare sia lo sviluppo che il mantenimento di una farmacodipendenza verso queste sostanze (Gasior et al., 2000).

Come indicato dal manuale diagnostico dei disturbi mentali (DMS) e dall'associazione degli psichiatri americani (APA), la farmacodipendenza è descritta come di seguito riportato:

- Tolleranza agli effetti del farmaco (di grado non specificato)
- Sindrome di astinenza fisica e/o psicologica (di gravità non specificata)
- Assunzione del farmaco in dosi o per tempi superiori al previsto
- Desiderio persistente del farmaco o tentativi falliti di limitarne l'uso

- Destinazione di molto tempo o lavoro all'ottenimento del farmaco
- Influenza notevole dell'assunzione del farmaco sulla vita privata e sociale del soggetto dipendente
- Uso protratto del farmaco nonostante la consapevolezza dei suoi effetti avversi

Un farmaco è classificato tra le sostanze d'abuso soprattutto se è in grado di provocare tolleranza ai propri effetti farmacologici, se ha proprietà di rinforzo e se induce sindrome di astinenza.

La caffeina è in grado di indurre tolleranza ai propri effetti, sia nell'animale, che nell'uomo e si manifesta generalmente come un'inversione degli effetti acuti della caffeina (Dews et al., 2002).

Lo sviluppo di tolleranza alla caffeina sembra interessare solamente alcuni effetti e non è d'intensità tale da influenzare il comportamento di assunzione della stessa (Dews et al., 2002), sebbene questa ipotesi non sia universalmente ritenuta valida.

Le proprietà di rinforzo e lo sviluppo di tolleranza della caffeina appaiono molto variabili. La capacità della caffeina di indurre *place preference* nel ratto (Bedingfield et al., 1998) dimostra i suoi effetti psicostimolanti e gratificanti, sebbene sia autosomministrata in maniera molto irregolare, sia dall'uomo, che dagli animali da esperimento.

Come negli animali da esperimento, la caffeina mostra modeste proprietà di rinforzo anche nell'uomo, ma queste sono sostanzialmente inferiori a quelle di altri psicostimolanti con un comprovato potenziale d'abuso, come cocaina e amfetamine.

Sindrome di astinenza

La caffeina è una sostanza in grado di determinare dipendenza, con conseguente comparsa di sintomi da astinenza, osservati sia negli animali da esperimento che nell'uomo (Juliano e Griffiths, 2004).

Nel ratto l'astinenza da caffeina si manifesta con alterazioni dell'attività motoria spontanea e con insorgenza di ansia.

Nell'uomo l'astinenza è stata evidenziata nei consumatori di oltre 600 mg/dì di caffeina e provoca numerosi sintomi che comprendono stanchezza, nervosismo, cefalea con dolore vasale, ansia, astenia, insonnia, alterazioni dell'umore, aumento della frequenza cardiaca ed occasionalmente nausea, vomito e tremore (Juliano e Griffiths, 2004).

Sintomi di astinenza da caffeina sono stati riscontrati anche in neonati nati da madri forti consumatrici di caffè (McGowan et al., 1988) e in adolescenti consumatori di bevande contenenti caffeina (Goldstein e Wallace, 1997).

Non esistono comunque evidenze che la sindrome di astinenza da caffeina comporti effetti deleteri sulle relazioni sociali del consumatore e, infatti, non è ritenuta una sostanza d'abuso, ma solamente uno psicostimolante atipico.

Il consumo di caffeina è definito come assunzione abitudinaria, cioè il suo consumo non presenta le caratteristiche tipiche della farmacodipendenza, sebbene l'intossicazione da caffeina definita "caffeinism" è una condizione paragonabile alla dipendenza, reversibile con l'eliminazione della sostanza.

2.1.10 Caffeina e doping

La popolarità attuale della caffeina nello sport è associata con i benefici sulle performance della maggior parte degli atleti in una vasta gamma di attività sportive.

Recentemente sul giornale della Società Internazionale di Nutrizione dello Sport sono stati sintetizzati gli effetti della caffeina sulla prestazione fisica (Campbell et al., 2013):

- La caffeina è efficace per migliorare le prestazioni sportive in atleti allenati, se consumata in bassi dosaggi (3-6 mg/Kg p.c.). Il consumo di elevate quantità di caffeina (≥ 9 mg/Kg p.c.) non determina un ulteriore miglioramento della prestazione.
- Se paragonata con il caffè, la caffeina consumata allo stato anidro, esercita un maggiore effetto ergogenico.
- E' stato dimostrato che può aumentare la vigilanza nel caso in cui vi sia stata prolungata privazione del sonno.
- Ha effetto ergogenico in esercizi di massima resistenza ed è molto efficace nelle prove a tempo.
- La somministrazione di caffeina è utile negli esercizi molto intensi, inclusi gli sport di squadra, come il calcio e il rugby.
- La letteratura è equivoca quando si considerano gli effetti della caffeina sulle prestazioni di forza e potenza.
- La letteratura scientifica non supporta la diuresi indotta da caffeina durante un esercizio o qualsiasi cambiamento dannoso sul bilancio dei liquidi che potrebbe influire negativamente sulle prestazioni.

Nel Gennaio 2004 l'Agenzia mondiale anti-doping (World Anti Doping Agency) ha rimosso la caffeina dalla lista delle sostanze dopanti, ma tuttora esistono programmi di monitoraggio per identificare un suo uso scorretto tra gli atleti.

In base alla concentrazione di caffeina trovata in campioni di urina ottenuti per l'analisi antidoping, il 74% degli atleti consuma caffeina prima di una competizione (Del Coso et al., 2012).

L'ingestione di caffeina pura anidra in capsule o in polvere ha permesso di studiare gli effetti sulla prestazione sportiva, ma ormai le capsule di caffeina sono state sostituite dalle bevande energetiche.

L'uso della caffeina come aiuto ergogenico varia da piccole dosi (3 mg/Kg) ad alte dosi (15 mg/Kg) perché l'ingestione di 1 mg /Kg di caffeina non migliora le prestazioni di resistenza.

Sebbene il suo utilizzo non sia vietato dalla legislazione sportiva, c'è un limite alla quantità di caffeina nelle urine: un valore al di sopra di 12 mg/L è considerato doping e si raggiunge con consumo di 800 mg di caffeina in 2-3 ore.

La massima dose raccomandata, per rientrare nei limiti legali, è 8-10 mg/Kg, che per un atleta di 70 Kg vuol dire 560-700 mg, corrispondenti a 4-6 tazze di caffè americano.

2.2 Taurina (acido 2-ammino-etan-sulfonico)

2.2.1 Caratteristiche strutturali

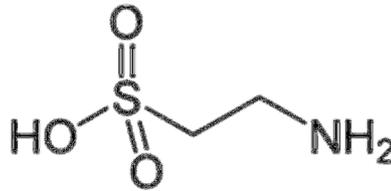


FIGURA 11. Struttura chimica della taurina

La taurina è un amminoacido condizionatamente essenziale.

Diversi studi hanno portato a suddividere gli amminoacidi in due categorie: non essenziali ed essenziali. I primi possono essere sintetizzati nell'organismo a partire da altri precursori, per cui il loro deficit alimentare non provoca danni, purché una quantità adeguata di precursori venga introdotta con gli alimenti; i secondi, invece, non possono essere sintetizzati, a causa della mancanza degli enzimi che catalizzano le reazioni della loro biosintesi.

Nel caso della taurina, la definizione di condizionatamente essenziale deriva dal fatto che la capacità di biosintesi è limitata al 40%, mentre il restante 60% dipende dall'alimentazione.

Si differenzia dai venti alfa amminoacidi che formano le proteine, sia per l'aspetto chimico (presenza del gruppo sulfonico a posto di quello carbossilico), che per quello funzionale, non rientrando nella sintesi proteica.

È il più abbondante amminoacido libero nel corpo ed è presente in elevate concentrazioni durante lo sviluppo.

E' facilmente solubile in soluzione acquosa e può agire come osmolita intracellulare.

La molecola di taurina agisce come zwitterione a pH fisiologico ed ha il più basso PK_1 e PK_2 di tutti gli amminoacidi.

Risiede all'interno della cellula in quantità millimolari, mentre nell'ambiente extra-cellulare si trova solo in quantità micromolari.

La taurina ricopre un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi e delle funzioni dell'organismo umano e in alcune circostanze può non essere sintetizzata a velocità sufficiente per far fronte alle richieste metaboliche dell'organismo.

Il suo nome deriva dal latino "taurus" (toro), perché fu isolata per la prima volta nel 1827 dalla

bile di un toro, dove fu trovata in elevate concentrazioni, ma è presente anche nella bile umana.

2.2.2 Fonti e sintesi endogena di taurina

E' presente in uova, pesci, carne e latte, ma non negli alimenti di origine vegetale.

I livelli intracellulari di taurina sono determinati dall'equilibrio tra la biosintesi, la quantità intracellulare ed il tasso di eliminazione (Gupta, 2006).

La capacità di sintesi della taurina è diversa nelle varie specie animali; per esempio, è assente nel gatto e nel mondo vegetale.

Nell'uomo adulto la taurina è sintetizzata nel fegato a partire da L-cisteina e L-metionina, in presenza di sufficienti quantità di vitamina B6. Gli amminoacidi cisteina e metionina si trovano in discrete quantità nei legumi.

La cisteina è ossidata dall'enzima cisteina deidrogenasi (CDO) ad acido cistein-sulfinico (CSA), importante neurotrasmettitore ad azione eccitatoria e ossidante. L'intervento dell'enzima acido cistein-sulfinico decarbossilasi (CSA-D), insieme alla vitamina B6 (coenzima piridossalfosfato), determina l'eliminazione del gruppo carbossilico e la formazione di ipotaurina, che successivamente sarà convertita in taurina dall'enzima ipotaurina deidrogenasi.

Questo processo biochimico di decarbossilazione è di fondamentale importanza per passare da uno stato neurochimico di eccitazione e di ossidazione con formazione di radicali liberi ad uno stato di "inibizione e di antiossidazione". Le proprietà biologiche della taurina sono dovute a questa serie di trasformazioni biochimiche.

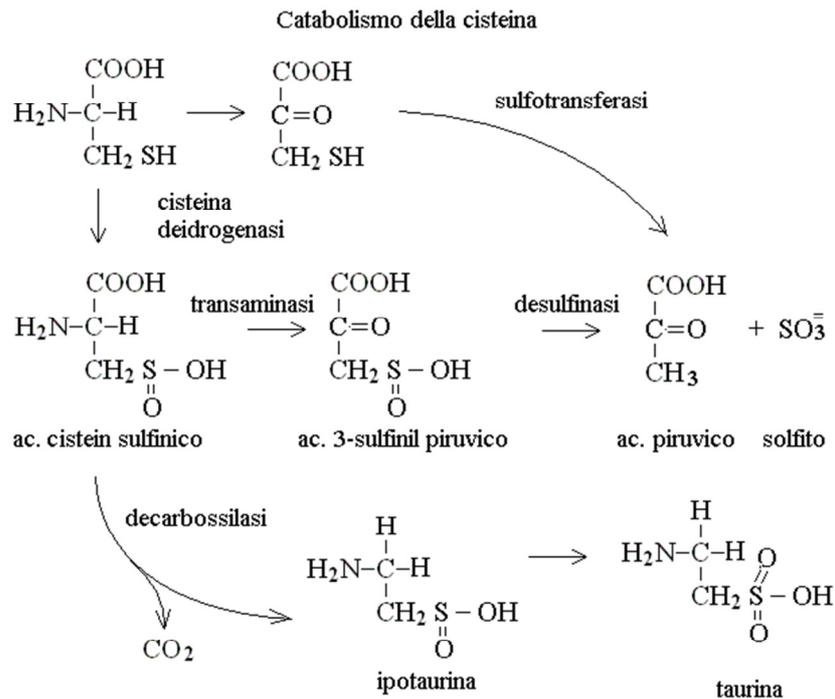


FIGURA 12. Biosintesi della taurina

La quantità prodotta in un individuo sano e ben alimentato è stimata essere, al massimo, di 400 mg/dì concentrati prevalentemente a livello del muscolo scheletrico, cardiaco e cerebrale.

I neonati non riescono a sintetizzare autonomamente la taurina, ma la ricavano dal latte materno, che ne è particolarmente ricco.

2.2.3 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Introdotta tramite prodotti di origine animale viene rapidamente assorbita a livello intestinale.

Sia la taurina ingerita, che quella endogena, sono trasportate attraverso la membrana plasmatica, all'interno della cellula, grazie ad un sistema di trasporto attivo ad alta affinità detto Tau-T (trasportatore della taurina), Na^+ -dipendente (Tappaz, 2004).

Nel rene l'assorbimento di taurina, oltre al sodio, richiede anche cloruro o bromuro.

Per ogni molecola di taurina sono necessarie due molecole di sodio, espulse dalla cellula attraverso la pompa Na^+-K^+ ATPasi, e una di cloruro.

Il sistema di trasporto attivo della taurina è stereo specifico ed è inibito dai β -aminoacidi (β -alanina) e dall'acido γ -amino-butirrico (GABA), ma non dagli α -amminoacidi.

L'espressione di Tau-T è regolata dalla proteina tumorale p53, dal glucosio, dal fattore di necrosi

tumorale alfa e dall'ossido nitrico (Tappaz, 2004).

L'attività di Tau-T è invece regolata da molte protein chinasi, ad esempio la protein chinasi A (PKA), la casein chinasi 2 (CK2), e la protein chinasi C (PKC), la cui attivazione determina down-regulation di Tau-T (Tappaz, 2004).

L'attività di questo trasportatore è anche regolata dalla fosforilazione/defosforilazione dello stesso o di un suo regolatore (Hansen et al., 2012).

Il sito di fosforilazione, che determina la forma inattiva di Tau-T è stato identificato in un residuo di serina (Tappaz, 2004).

Nel rene il trasporto di taurina dipende anche dalla superficie della membrana, infatti, nelle cellule del tubulo prossimale l'assorbimento è maggiore sulla superficie apicale, mentre nelle cellule del tubulo distale l'assorbimento avviene sulla superficie basolaterale (Chesney et al., 2010).

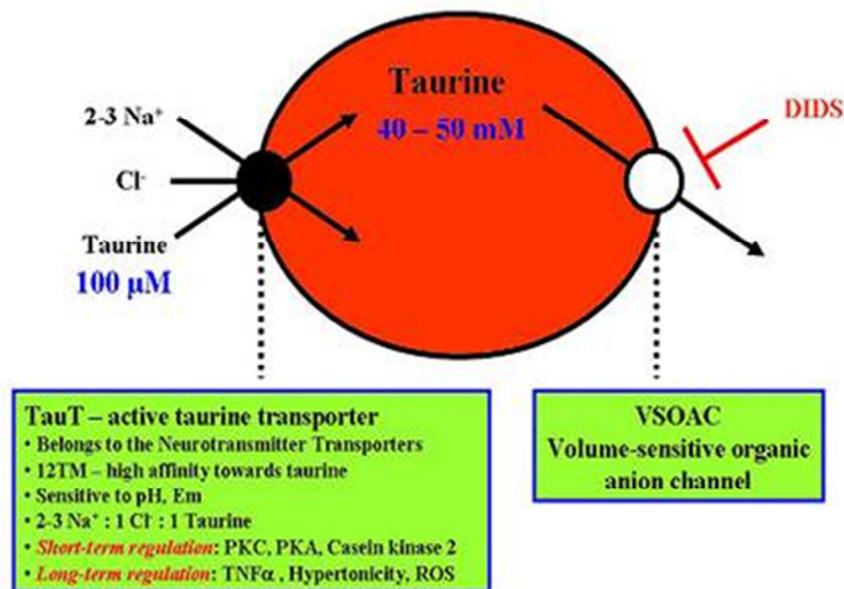


FIGURA 13. Assorbimento della taurina

Il rigonfiamento osmotico cellulare inibisce l'assorbimento di taurina.

Se presente in concentrazioni elevate, la taurina è assorbita attraverso il processo della diffusione (Gupta, 2006). Il picco plasmatico si realizza tra i 60 e di 120 minuti dall'ingestione orale e decade totalmente dopo 7 ore.

In uno studio condotto su otto volontari sani di sesso maschile con età media di 28 anni, dopo assorbimento di 4g di taurina, la massima concentrazione plasmatica è stata 86 mg/L e si è osservata un'ora e mezzo dopo la somministrazione (Ghandforoush-Sattari et al., 2010).

DISTRIBUZIONE

Una volta assorbita a livello intestinale, o sintetizzata a livello epatico, la taurina è rapidamente distribuita al muscolo scheletrico, cardiaco e cerebrale. La distribuzione di taurina può variare notevolmente in funzione del tipo di cellule e tessuti, dei livelli del composto presenti nella bile, intestino, cuore, muscolo scheletrico, cervello, nervi, fegato reni, retina e leucociti (Huxtable, 1992).

METABOLISMO

Il principale ruolo fisiologico della taurina è quello della formazione dei sali biliari. Gli acidi biliari sono i prodotti finali del metabolismo del colesterolo e rappresentano una via per la sua eliminazione. Principalmente si suddividono in acidi biliari primari e secondari; i primari sono sintetizzati nel fegato, mentre i secondari sono prodotti in seguito a reazioni di biotrasformazione degli acidi biliari primari.

Dopo la loro sintesi nel fegato, gli acidi biliari primari sono coniugati con glicina o taurina (in rapporto di 3:1) ad opera di un enzima microsomiale, diventando i principali costituenti della bile. Tale coniugazione aumenta l'idrosolubilità degli acidi biliari e quindi ne facilita l'eliminazione. Poiché la bile è un liquido alcalino ricco di sodio e potassio, si ritiene che gli acidi biliari primari ed i loro coniugati siano presenti in gran parte sotto forma di sali, principalmente di sodio.

Il rapporto tra acidi biliari glico-coniugati e tauro-coniugati dipende dalla concentrazione di taurina negli epatociti, che è strettamente correlata all'apporto di taurina nella dieta. La taurina facilitando l'eliminazione dei sali biliari, facilita indirettamente l'eliminazione del colesterolo. Anche numerosi xenobiotici sono metabolizzati attraverso la coniugazione con la taurina.

ELIMINAZIONE

L'escrezione di taurina nei mammiferi avviene prevalentemente attraverso il rene ed il tasso di eliminazione è strettamente correlato con la quantità del nutriente assunta.

Una gran parte di taurina, è eliminata come tale, essendo uno dei prodotti finali del metabolismo dello zolfo, oppure sotto forma di sali biliari (Huxtable, 1992).

Dopo uno sforzo fisico intenso, aumenta il rilascio di taurina dai muscoli, con successiva eliminazione nelle urine. Infatti, può essere considerata un marker dello stress muscolare in base alla presenza nelle urine e nel sudore.

2.2.4 Farmacodinamica

La taurina gioca un ruolo importante in molti processi biologici essenziali, quali lo sviluppo del sistema nervoso centrale e della retina, la riproduzione, la regolazione dell'attività macrofagica (risposta immunitaria), l'osmoregolazione, la stabilizzazione di membrana, la regolazione cardiovascolare, la modulazione nel trasporto ionico, la modulazione della neurotrasmissione. Inoltre interviene nell'ipolipidemia, ha attività antiaggregante piastrinica, antiossidante e modula lo sviluppo fetale (Huxtable, 1992).

La taurina è importante nell'osmoregolazione. L'eccitabilità delle membrane è dovuta al passaggio di ioni attraverso la stessa. Se il conseguente squilibrio osmotico rimanesse tale, potrebbero verificarsi alterazioni del volume cellulare, dovute alla permeabilità della membrana plasmatica all'acqua. L'aumento del volume cellulare può provocare la rottura della cellula, ma sia l'aumento sia la riduzione può provocare cambiamenti nella concentrazione dei costituenti cellulari e alterazione dei processi biochimici.

L'osmoregolazione coinvolge alterazioni della concentrazione di ioni inorganici e di osmoliti organici, che contribuiscono per il 10-20% alla osmolarità intracellulare totale.

La taurina soddisfa i requisiti di perfetto osmoregolatore e come tale permette di risparmiare importanti amminoacidi.

E' trasportata da un sistema sodio dipendente, sensibile ad altre sostanze osmotiche, come il glucosio.

L'elevato gradiente di concentrazione intra ed extra-cellulare di taurina è mantenuto grazie alle sue proprietà lipofobiche.

La permeabilità della membrana alla taurina è direttamente proporzionale al volume cellulare: un aumento del 30% del volume cellulare in caso di tumore ascite di Ehrlich provoca un aumento del 600% nella permeabilità della membrana alla taurina (Huxtable, 1992).

In condizioni di iperosmolarità la taurina viene co-trasportata all'interno della cellula insieme al sodio; in caso di iposmolarità, la taurina viene rilasciata dalle cellule.

La taurina si lega ad un sito di legame a bassa affinità presente sui fosfolipidi neutri (Huxtable, 1992), con possibili effetti sulla permeabilità e fluidità di membrana.

Ciò influenza la sensibilità delle strutture e le funzioni di una serie di proteine di membrana.

Inoltre, protegge contro il danno ossidativo, poiché reagisce con l'ipoclorito formato dalla reazione tra perossido di idrogeno e cloro, generando N-cloro-taurina.

2.2.5 Effetti farmacologici

Sistema Nervoso Centrale

La taurina endogena è sintetizzata prevalentemente nel fegato, soltanto una limitata quantità è sintetizzata nel cervello. Questa molecola attraversa la barriera emato-encefalica e nel sistema nervoso centrale ha diversi ruoli: neuro-modulatore, osmoregolatore, regolatore dei livelli di calcio citoplasmatico, e fattore trofico nello sviluppo e neuroprotettore.

Nei neuroni la taurina ha dimostrato prevenire la disfunzione mitocondriale e proteggere dallo stress del reticolo endoplasmatico associato a disturbi neurologici (Kumari et al., 2013).

È implicata in molti processi che coinvolgono la neurotrasmissione e lo sviluppo del cervello.

La sua concentrazione è 3-4 volte maggiore in un cervello in via di sviluppo e neo-natale, rispetto a quello adulto.

La riduzione della quantità di taurina con l'età è una caratteristica costante osservata in varie specie, indipendentemente dalla concentrazione iniziale (Shivaraj et al., 2012).

La taurina ha una struttura chimica molto simile all'acido-gamma-amino-butyrico (GABA), neurotrasmettitore di tipo inibitorio.

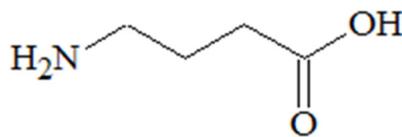


FIGURA 14. Formula chimica del GABA

I recettori del GABA si distinguono in recettori GABA_A, di tipo ionotropico e recettori GABA_B, di tipo metabotropico, ma l'acido gamma-amino-butyrico si lega anche ai recettori della glicina. I recettori GABA_A sono recettori-canale costituiti da cinque subunità, permeabili al cloro; i recettori GABA_B sono recettori accoppiati a proteine G.

La taurina si lega ai recettori del GABA nel cervello umano, di coniglio e di topo, ma non a quelli nel cervello di maiale (Huang et al., 2011). La taurina può mimare gli effetti del GABA e della glicina determinando un'azione anticonvulsivante che porta ad un effetto stabilizzante sulla membrana (normalizza il flusso di Na⁺, K⁺ e Ca²⁺), dentro e fuori la cellula.

La sua somministrazione cronica determina sovraespressione dell'acido glutammico decarbossilasi (GAD), che è l'enzima-chiave nella sintesi del GABA (Cuttitta et al., 2013).

La maggior parte delle ricerche, condotte sul possibile utilizzo della taurina, sono basate sulla sua funzione inibitoria, molto utile nel trattamento dell'epilessia. Nei soggetti epilettici si è riscontrato un livello di taurina nelle piastrine molto più basso rispetto a soggetti sani.

Gli effetti anticonvulsivanti sono stati evidenziati con dosaggi da 500 a 1500 mg/dì.

Si ritiene che alla base dell'epilessia ci sia una disfunzione dei neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori. La taurina, a livello cerebrale, iperpolarizza i neuroni, impedendo la loro stimolazione.

Potrebbe essere un fattore coinvolto nell'epilessia di alcuni pazienti, anche se la sua carenza non costituisce un presupposto per le crisi epilettiche (Oja e Saransaari, 2013). Studi che dimostrano l'importanza della taurina nel cervello in via di sviluppo sono stati effettuati su scimmie, gatti e topi. Scimmie sottoposte ad una dieta priva di taurina presentano disorganizzazione negli strati corticali della corteccia visiva (Shivaraj et al., 2012).

Gatti nati da madri carenti di taurina hanno un cervello di dimensioni ridotte ed una morfologia anomala nel cervelletto e nella corteccia visiva. Nella corteccia visiva si osserva anche una ridotta migrazione di neuroblasti e glioblasti. Inoltre nei gattini si riscontra anche riduzione del numero di cellule piramidali (Shivaraj et al., 2012).

La taurina regola la proliferazione delle cellule neurali progenitrici (NPC) nel giro dentato (porzione dell'ippocampo) in un cervello di topo in via di sviluppo e la proliferazione di cellule progenitrici ippocampali in coltura precoce postnatale.

Questo sottolinea l'importanza della taurina durante lo sviluppo embrionale e, soprattutto, nelle prime fasi di sviluppo del cervello post-natale. Infatti, una esposizione relativamente breve alla taurina, nei primi stadi di vita, determina proliferazione delle cellule neurali progenitrici, suggerendo un impatto potenzialmente duraturo sulla formazione del neurone. Nel giro dentato di ratti e topi la neurogenesi avviene principalmente nelle prime due settimane dopo la nascita e poi decresce gradualmente (Shivaraj et al., 2012).

Il giro dentato appartiene alla regione ippocampale e i segnali elaborati in questa zona sono essenziali per la creazione e il recupero della memoria a lungo termine.

Quindi, una precoce esposizione alla taurina è accompagnata da miglioramento delle funzioni della memoria, controllate dall'ippocampo.

Durante il periodo perinatale (dal concepimento alla nascita del feto), le cellule progenitrici dei neuroni e della glia si dividono e migrano per raggiungere le loro destinazioni finali nelle varie regioni, creando le strutture del cervello. Durante questo periodo, lo sviluppo del cervello è sensibile alla presenza o meno dei nutrienti essenziali. Pertanto la scoperta che la taurina influenza la proliferazione delle cellule neurali progenitrici potrebbe spiegare le ridotte dimensioni del cervello nei gatti nati da madri carenti di taurina, dovute proprio alla riduzione

della proliferazione cellulare dipendente da taurina.

Tuttavia il ruolo della taurina nella neurogenesi ippocampale è ancora sconosciuto (Shivaraj et al., 2012).

Con il termine neurogenesi, si intende il processo con cui nuovi neuroni vengono generati a partire da cellule progenitrici (dette anche cellule staminali neurali); non è altro che il processo tramite cui il nascente sistema nervoso viene popolato.

La taurina favorisce la proliferazione cellulare e la sinaptogenesi in un cervello in via di sviluppo senza avere un effetto significativo sulla differenziazione neurale.

In uno studio su cellule neurali progenitrici (PNC) coltivate in condizioni appropriate ed in presenza di taurina non si è riscontrata una modificazione del numero di PNC differenziate in neuroni, a differenza di quelle differenziate in astrociti. Questo studio supporta precedenti relazioni secondo cui la taurina aumenta o ripristina la proliferazione cellulare di neuroni fetali umani (Shivaraj et al., 2012).

Inoltre l'evidenza clinica suggerisce un effetto specifico della taurina sullo sviluppo cognitivo.

E' stato scoperto che basse concentrazioni plasmatiche di taurina nei neonati pre-termine sono associate a punteggi più bassi sulle scale Bayley per lo sviluppo infantile e nel test WISC. Le scale di Bayley valutano lo sviluppo di neonati e bambini da 1 a 42 mesi d'età; il test WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) è uno strumento clinico e diagnostico per la valutazione delle abilità intellettuali dei bambini dai 6 ai 16 anni e 11 mesi.

Non è ancora chiaro il meccanismo di questo specifico effetto della taurina (Shivaraj et al., 2012).

L'analisi del livello di espressione delle proteine pre-sinaptiche e post-sinaptiche ha rivelato che la taurina ne aumenta l'espressione in colture di neuroni primari dell'ippocampo.

A livello pre-sinaptico è coinvolta la sinapsina 1, proteina specifica che in forma non fosforilata lega le vescicole contenenti il neurotrasmettitore al citoscheletro, impedendo una loro casuale mobilizzazione. La fosforilazione della sinapsina libera le vescicole dal citoscheletro, permettendogli così di raggiungere il terminale sinaptico e, attraverso il processo di esocitosi, liberare il neurotrasmettitore nel vallo sinaptico. La sinapsina 1 è coinvolta nella sinaptogenesi e la taurina, aumentando il livello di espressione di questa proteina, favorisce la sinaptogenesi (Shivaraj et al., 2012).

A livello postsinaptico è coinvolta la PSD-95 (post synaptic density). Questa proteina, situata nei dendriti, partecipa allo sviluppo delle sinapsi. È stato dimostrato che una sovraespressione di PSD-95 nei neuroni dell'ippocampo può guidare la maturazione delle sinapsi glutammatergiche e del terminale pre-sinaptico ed, inoltre, aumenta il numero e le dimensioni delle spine dendritiche.

Questi risultati dimostrano che l'aumento dei livelli di PSD-95 nei neuroni trattati con taurina può manovrare lo sviluppo sinaptico e sono indicativi del ruolo della taurina nella stabilizzazione e plasticità sinaptica (Shivaraj et al., 2012).

La taurina determina fosforilazione delle proteine MAPK/ERK. Queste proteine formano nella cellula una catena, che permette il trasferimento di un segnale da un recettore situato sulla superficie cellulare fino al DNA nel nucleo della cellula. Il segnale inizia quando una molecola si lega al recettore e termina quando il DNA esprime una proteina e produce qualche cambiamento nella cellula.

Le MAPK/ERK giocano un ruolo chiave nella regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare (Shivaraj et al., 2012).

La fosforilazione di ERK 1/2 aumenta la proliferazione delle cellule neurali progenitrici, indicando un possibile ruolo di queste proteine nella proliferazione cellulare.

I risultati dimostrano che la taurina è essenziale per la proliferazione, lo sviluppo e la maturazione delle cellule cerebrali. È ben noto che i livelli di apprendimento e memoria sono associati sia alla neurogenesi, che al numero e alla complessità dei dendriti (Shivaraj et al., 2012).

Questi studi suggeriscono possibili effetti della taurina in diverse fasi dello sviluppo del cervello, svolgendo il ruolo di fattore necessario per la maturazione ottimale delle cellule cerebrali.

L'aumento della proliferazione di cellule neurali progenitrici e la maturazione neuronale nel cervello in via di sviluppo, in presenza di taurina, spiegano l'importanza di elevati livelli di questa sostanza nel cervello in via di sviluppo rispetto a quello adulto (Shivaraj et al., 2012).

Recenti studi hanno riportato, inoltre, che il cervello del feto con sindrome di Down presenta bassi livelli di taurina, serotonina e dopamina nella corteccia frontale (Shivaraj et al., 2012).

I ratti sottoposti a trattamento cronico con taurina presentano una ridotta capacità di apprendimento motorio (Santora et al., 2013).

Retina

La taurina è essenziale per lo sviluppo della retina (Jiang et al., 2013).

In concentrazioni fisiologiche produce una molteplicità di effetti metabotropici, che regolano l'integrazione dei segnali trasmessi dalla retina al cervello (Rowan et al., 2013).

E' uno dei fattori coinvolti nella sopravvivenza delle cellule gangliari della retina, neuroni che, attraverso il nervo ottico, inviano le informazioni visive al cervello.

Nelle malattie retiniche si ha degenerazione di queste cellule, prima o dopo la perdita dei fotorecettori. I meccanismi coinvolti nella degenerazione sono ancora sconosciuti e non sono

disponibili farmaci destinati alla neuro-protezione delle cellule gangliari della retina, ma la taurina può prevenire la degenerazione di queste cellule.

Il livello di taurina nella retina è un indicatore fondamentale per prevenire i danni alle cellule gangliari, nelle principali malattie della retina (Froger et al., 2013).

Apparato gastrointestinale

I neuroni GABAergici non sono confinati al Sistema Nervoso Centrale, ma si trovano anche nel Sistema Nervoso Periferico Autonomo e sono coinvolti nella secrezione acida, proteggendo la mucosa gastrica contro le lesioni, e nella motilità.

La taurina, nello stomaco, è accumulata nelle cellule parietali delle ghiandole gastriche.

Il suo ruolo sulla secrezione acida è ancora largamente sconosciuto, sebbene recenti studi farmacologici abbiano dimostrato che questo aminoacido si lega ai recettori del GABA.

La taurina stimola la produzione di cAMP attraverso il legame ai recettori GABA_A sui neuroni colinergici, i quali in seguito ad eccitazione rilasciano acetilcolina. Questo neurotrasmettitore si lega ai recettori muscarinici M₃ presenti sulla membrana delle cellule parietali, determinando aumento della secrezione acida.

La secrezione di acido nello stomaco di ratto non vede il coinvolgimento né del recettore GABA_B, né di quello per la glicina (Huang et al., 2011).

La taurina, inoltre, protegge la mucosa gastrica dai danni causati da monocloroammine.

La taurina immagazzinata nelle ghiandole della mucosa gastrica può proteggere le cellule dall'auto distruzione durante l'ossidazione (Huang et al., 2011).

Le cellule contenenti taurina sono presenti nel plesso mioenterico e nel plesso sottomucoso del sistema nervoso enterico nello stomaco. I neuroni taurinergici nello strato muscolare del tratto gastro-intestinale potrebbero essere coinvolti nella motilità dello stesso e nelle funzioni delle cellule endocrine (Huang et al, 2011).

Sistema cardiovascolare: pressione arteriosa

La somministrazione orale di taurina induce effetti antiipertensivi in vari animali, sia a livello centrale che periferico.

In un recente studio, effettuato su ratti, è emerso che gli effetti acuti della taurina sono molto diversi rispetto a quelli cronici (Idrissi et al., 2013).

La somministrazione acuta di taurina può essere utile per ridurre la pressione sanguigna, poiché provoca un abbassamento della pressione sistolica, diastolica e della pressione arteriosa media.

Se, invece, ai ratti viene somministrata per quattro settimane acqua diluita con taurina, questa ha proprietà ipertensive (Idrissi et al., 2013). Mentre l'aumento della pressione sanguigna è stato rilevato solo sulle femmine, in entrambi i sessi, la somministrazione cronica di taurina ha causato tachicardia. L'effetto dell'utilizzo di taurina su ratti ipertesi resta ancora da dimostrare (Idrissi et al., 2013).

In alcune circostanze, la carenza di taurina nei ratti in età fetale o perinatale, fa sì che questi abbiano una pressione sanguigna più alta in età adulta (Chesney et al., 2010).

La taurina produce effetti rilassanti endotelio-dipendenti ed endotelio-indipendenti in preparati di tessuto vascolare isolato.

Inoltre migliora la reattività vascolare, riduce l'ispessimento intimale (ispessimento della parete interna di un vaso arterioso), che rappresenta uno stadio precoce di aterosclerosi, l'arteriosclerosi, l'apoptosi endoteliale, lo stress ossidativo e l'infiammazione, associate soprattutto con diabete e obesità, l'ipertensione e gli eventi vascolari avversi indotti da nicotina.

In cellule muscolari lisce vascolari dell'aorta di ratto la taurina ha effetto anti proliferativo ed anti ossidante. In cellule endoteliali inibisce l'apoptosi, l'infiammazione, lo stress ossidativo e la morte cellulare. Tuttavia, il meccanismo molecolare coinvolto negli effetti vascolari della taurina è, per lo più, sconosciuto (Abebe e Mozaffari, 2011).

Sistema cardiovascolare: muscolo cardiaco

Studi in vitro hanno dimostrato che la taurina sul muscolo cardiaco, ha effetto inotropo simile alla caffeina e che potenzia la contrazione indotta da caffeina.

Inoltre, entrambe le sostanze, in vitro, hanno dimostrato avere effetti fisiologici sulla concentrazione di calcio intracellulare nella muscolatura liscia vascolare, che può provocare vasospasmo coronarico.

La taurina si è rivelata utile nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, aumentando la forza e l'efficacia delle contrazioni del muscolo cardiaco, in dosaggi di 6 g/dì.

In soggetti predisposti, la combinazione di elevate quantità di caffeina e taurina, con un'intensa attività fisica, può indurre ischemia miocardica in seguito a vasospasmo coronarico, con risultati potenzialmente fatali (Berger e Alford, 2009). Ciò è stato evidenziato in seguito ad un episodio di arresto cardiaco in un giovane di 28 anni che durante una gara di motocross aveva consumato sette-otto lattine di una bevanda energetica contenente caffeina e taurina.

Sistema renale

Le interazioni tra il rene e la taurina sono numerose, partecipa in parecchi processi biologici nel rene e questo, a sua volta, influenza specifici aspetti dell'omeostasi della taurina (Chesney et al., 2010).

La taurina e il suo trasportatore Tau-T interagiscono con il glucosio. Quest'ultimo, di norma, è filtrato dal glomerulo renale ed è poi completamente riassorbito nel tubulo, cosicché è assente nell'urina definitiva. La presenza di taurina nell'ultrafiltrato glomerulare sembra inibire il riassorbimento di glucosio Na⁺-dipendente dai tubuli renali, il quale, rimanendo nell'urina, porta ad una condizione definita glicosuria.

Mentre si è portati a pensare che le molecole di taurina nel lume tubulare competano con il sodio riducendo l'assorbimento di glucosio, l'elevata concentrazione di glucosio rende ciò impossibile (Chesney et al., 2010).

L'inibizione che la taurina-cloramina (Tau-Cl) esercita sul glucotrasportatore 1 (GLUT1), in macrofagi attivati, rappresenta uno dei meccanismi attraverso il quale può essere modulata la funzione delle cellule infiammatorie (Chesney et al., 2010).

Una competizione allosterica tra la taurina e GLUT1 può essere rilevante ma questo glucotrasportatore è inibito dalla vitamina C, piuttosto che dagli aminoacidi.

Inoltre, poiché la taurina aumenta la secrezione di insulina, indirettamente facilita l'ingresso di glucosio nelle cellule. Quindi, può influenzare il movimento di glucosio sia intracellulare che transcellulare (Chesney et al., 2010).

La somministrazione di taurina porta ad aumento dei livelli sierici di ossido nitrico (NO), dell'attività dell'NO sintetasi, dei livelli di citochine ed endoteline, mentre determina riduzione dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

La taurina e i suoi derivati hanno proprietà antiossidanti sul sistema renale. Il principale meccanismo di antiossidazione è dato dalla reazione della taurina con acido ipocloroso (HOCl) per formare taurina-cloramina. In diversi modelli di malattia glomerulare, in cui avviene l'invasione dei macrofagi, si nota un aumento dell'attività intracellulare della mieloperossidasi che forma acido ipocloroso (HOCl) da perossido d'idrogeno (H₂O₂), presente nel tessuto renale, e cloro.

Il ruolo più importante della taurina nelle lesioni causate da ossidanti è probabilmente l'eliminazione locale e sistemica delle specie reattive dell'ossigeno, che possono causare l'ossidazione del DNA, la nitrosilazione delle proteine e la perossidazione lipidica (Chesney et al., 2010).

La taurina svolge un ruolo importante nei danni da ischemia-riperfusion (Chesney et al., 2010).

Quando un rene di ratto è sottoposto per 60 minuti ad una condizione ischemica e, in seguito, a 90 minuti di riperfusione, si può notare un sostanziale aumento dei livelli sierici di creatinina ed una riduzione della quantità di ATP renale. Se, precedentemente, viene effettuata una somministrazione intravenosa di taurina (40 mg/Kg) le lesioni si riducono notevolmente, così come i livelli sierici di creatinina risultano più bassi rispetto ai ratti non trattati con taurina (Chesney et al., 2010).

In un modello di vena safena l'ischemia-riperfusione ha significativamente ridotto la sopravvivenza delle cellule endoteliali aumentando sia la necrosi, che l'apoptosi.

Questi cambiamenti sono accompagnati da aumento intracellulare delle specie reattive dell'ossigeno e di ioni calcio e da riduzione dell'espressione dell'ossido nitrico sintetasi nell'endotelio. La somministrazione di taurina prima o dopo l'ischemia riduce anche l'apoptosi e la necrosi delle cellule epiteliali.

Ha una funzione protettiva nei confronti di varie malattie renali, come glomerulonefrite, nefropatia diabetica, insufficienza renale cronica e danno renale acuto.

Tessuto cutaneo

Funge da agente antiossidante con azione protettiva a livello del neurone, del melanocita e forse anche del cheratinocita. I melanociti e i cheratinociti sono gli elementi in cui si distinguono le cellule epiteliali dell'epidermide, strato superficiale della cute. I melanociti sono le cellule che sintetizzano la melanina, pigmento che conferisce il colorito bruno alla cute.

Le proprietà antiossidanti si esplicherebbero attraverso:

- Azione inibitoria competitiva nei confronti di neurotrasmettitori eccitatori melanocito-tossici.
- Inibizione della sintesi di ossido nitroso, responsabile di danno cellulare, a livello del melanocita e forse del cheratinocita.

Sulla superficie dei melanociti umani è stata evidenziata la presenza di recettori glutaminergici metabotropici (attivabili dall'acido glutammico e dall'acido cisteinsolfonico), la cui abnorme attivazione, provoca un effetto tossico a livello cellulare.

Questo effetto neurotossico, dimostrato in passato solo nel neurone, è correlato con l'aumento intracellulare di calcio e con la presenza di un importante radicale libero, come l'ossido nitroso, che è direttamente coinvolto nel meccanismo del danno neuronale.

L'ossido nitroso, l'anione superossido, l'idrossi radicale ed il perossido d'idrogeno, sono importanti radicali liberi, capaci di creare danni rilevanti alle membrane delle cellule, comprese quelle cutanee.

In presenza di notevoli quantità di acido cisteinilsofinico (CSA) si attivano i ricettori metabotropici-glutamminergici a livello della superficie del melanocita con conseguente inibizione della crescita della cellula. Ma se il CSA è degradato grazie dell'enzima cisteinilsofinicodecarbossilasi (CSA-D), con perdita di CO₂ e sintesi finale di taurina, si ha un doppio effetto biologico positivo: viene evitato l'accumulo di acido cisteinilsofinico con rischio di stress ossidativo e viene favorita la formazione di taurina, spostando gli equilibri dell'organismo verso una maggior difesa anti-ossidante.

La taurina inibisce la formazione di ossido nitroso nella cellula nervosa. E' possibile che questo importante meccanismo avvenga anche a livello del melanocita determinando un importante effetto antiossidante.

La taurina regola l'omeostasi del calcio, determinando un effetto stabilizzante della membrana cellulare del melanocita.

L'ormone melanotropo agisce sui melanociti inducendo la sintesi di melanina e della pigmentazione cutanea. Il legame dell'ormone melanotropo con i suoi recettori specifici espressi normalmente sui melanociti, porta alla via di segnalazione intracellulare, che coinvolge il calcio come secondo messaggero.

La taurina regola l'afflusso di calcio nelle cellule, è detto, infatti, "il calcio antagonista naturale", rappresentando così un meccanismo di difesa, in presenza di danni al melanocita provocati da un eccesso intracellulare di calcio.

Inoltre, la taurina è un efficace agente contro l'invecchiamento cutaneo.

Molteplici fattori favoriscono l'invecchiamento cutaneo, tra cui la perossidazione lipidica cellulare, dovuta all'azione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e da un potente agente ossidante, l'acido ipocloroso, in grado di denaturare le proteine.

La taurina previene e riduce l'invecchiamento cutaneo sia grazie ad un'azione anti-radicali liberi, che alla neutralizzazione dell'acido ipocloroso. Infatti, reagendo con acido ipocloroso, si forma la monoclorotaurina, relativamente stabile ed innocua.

Alte concentrazioni di taurina si trovano nell'epitelio pigmentato: i valori più alti sono stati evidenziati nella retina di ratto e di coniglio, valori intermedi nella retina umana, mentre i valori più bassi sono presenti nella retina di rana.

La taurina potrebbe avere un possibile impiego nelle dermatiti ipopigmentarie, poiché in disturbi della pigmentazione (depigmentazione della retina e della "substantia nigra cerebrale") sono stati

riscontrati deficit di taurina. Per intensificare l'azione epitelizzante della taurina nei processi di riparazione della cute, si può associare con zinco.

Recenti studi hanno dimostrato che una dieta con taurina riduce il livello plasmatico ed epatico di colesterolo e di trigliceridi in ratti tenuti a dieta ricca di colesterolo e trigliceridi. Questa particolare azione è utile, come coadiuvante terapeutico, nel trattamento di varie dermatopatie associate ad alterazioni del metabolismo lipidico.

Regolazione del peso corporeo

La taurina può facilitare il dimagrimento grazie a due sue proprietà. La prima è la capacità di migliorare lo scambio di ossigeno tra sangue e tessuti, il che significa che c'è maggiore presenza di ossigeno utile per la mobilizzazione e la combustione degli acidi grassi, consentendo un più rapido dimagrimento, un risparmio di glicogeno e la possibilità di mantenere le energie più a lungo.

Inoltre riduce il senso di fatica e stanchezza comportandosi da blando psicoanalitico caffeina-simile. Mantiene alto il senso di veglia e di risposta agli stimoli, requisiti particolarmente importanti durante gli allenamenti, consentendo di impegnarsi più intensamente con conseguente maggiore dispendio calorico.

La seconda proprietà, forse più importante, è quella insulino-mimetica, migliorando il trasporto del glucosio, della creatina e degli aminoacidi all'interno della cellula.

La taurina agisce da sostanza ipoglicemizzante, in grado di abbassare la quantità di zuccheri nel sangue.

Effetto ipoglicemizzante

La taurina ha effetto ipoglicemizzante nel diabete mellito, tuttavia l'esatto meccanismo di azione non è ancora ben definito. In un recente studio sono stati analizzati gli effetti antidiabetici della taurina su cellule di muscolo scheletrico di ratto (Cheong e Chang, 2013).

La taurina stimola l'assorbimento di glucosio in modo dose-dipendente, attraverso la stimolazione della proteina chinasi attivata da AMP (AMPK). Ha effetto antidiabetico, favorendo l'assorbimento insulino-indipendente del glucosio nel muscolo scheletrico di ratto (Cheong e Chang, 2013).

Effetto contro l'accumulo da cadmio

In un recente studio sono stati analizzati gli effetti della taurina nel muscolo, nelle branchie e nel tessuto osseo del pesce rosso (*Carassius auratus*) in seguito ad avvelenamento da cadmio. Poiché

il trattamento con taurina riduce la concentrazione di cadmio nei vari distretti, può avere un effetto preventivo contro l'accumulo di cadmio nei tessuti biologici (Choi et al., 2013).

2.2.6 Deficit di taurina

A causa dell'importante ruolo che la taurina svolge nelle funzioni biologiche e fisiologiche, la carenza di questo nutriente è associata a varie condizioni patologiche. Un deficit di taurina compare generalmente in caso di carenza proteica di tipo generale.

In considerazione di ciò, l'integrazione di sola taurina è sconsigliata, poiché potrebbero verificarsi squilibri amminoacidici.

Un deficit di taurina congenito nella via metabolica di sintesi, comporta una particolare sintomatologia nervosa (depressione, confusione mentale, segni di parkinsonismo) e retinica (perdita della percezione visiva della profondità). Tale sintomatologia conferma che la taurina ha proprietà di neurotrasmettitore inibitorio nel SNC e nella retina.

Un ridotto apporto di taurina, prolungato nel tempo, è stato collegato ad una serie di disturbi tra cui degenerazione della retina, ritardo della crescita e dello sviluppo, disfunzioni cardiovascolari, anomalie del sistema nervoso centrale, problemi immunologici e disturbi epatici.

Sintomi da carenza:

- Deficit moderato:
 - Crescita lenta nei ragazzi.
 - Bassi livelli di proteine essenziali nel sangue.
- Deficit grave:
 - Apatia.
 - Depigmentazione dei capelli.
 - Edema.
 - Sonnolenza.
 - Danno epatico.
 - Riduzione del tessuto muscolare e del tessuto adiposo.
 - Lesioni epidermiche.
 - Debolezza.

2.2.7 Taurina nei prodotti in commercio

La quantità di taurina presente in alcune bevande in commercio varia dai 50 ai 100 mg.

Solitamente si trova negli integratori in associazione con altre sostanze come antiossidanti, calcio, magnesio e un buon mix di vitamine (vitamine E, C, β -carotene).

E' molto utilizzata in ambito sportivo in associazione con altre sostanze, dalle vere o presunte proprietà energizzanti.

Gli integratori a base di taurina non devono essere assunti in caso di allergia agli alimenti proteici, come uova, latte, grano.

Un comunicato stampa del 29 Maggio 2012 dell'Asso-consum ha espresso forte preoccupazione circa la presenza di taurina nel latte per la crescita, distribuito da alcune note aziende produttrici di alimenti per bambini.

2.2.8 Effetti collaterali

L'assunzione media giornaliera di taurina proveniente dalla dieta risulta essere inferiore a 400 mg/dì, ma l'autorità europea per la sicurezza alimentare riporta che dosi di 1 mg/Kg/dì di taurina non sono correlate ad effetti negativi. Gli effetti collaterali relativi ad un utilizzo cronico di taurina non sono stati ancora ben documentati.

Solo pochi studi hanno riportato che un dosaggio eccessivo di taurina può portare a deposizione di emosiderina nel polmone (Lee et al., 2013).

Ci sono studi in attesa di conferma che indicano come un eccesso di taurina negli adulti provocherebbe ipertensione e problemi gastrointestinali (diarrea e ulcera peptica).

Sembra, inoltre, che il consumo di alimenti ricchi di taurina contribuisca ad aggravare la psoriasi (comparsa di prurito, squame e diffusione delle lesioni).

Per gli adulti è bene non assumere integratori di taurina per più di un anno, e per i bambini, non più di quattro mesi.

2.2.9 Interazioni farmacologiche

La tetrodotossina (TTX), la bicucullina e l'atropina inibiscono la secrezione acida indotta da taurina a differenza di cimetidina, proglumide e stricnina (Huang et al., 2011).

La tetrodotossina inibisce completamente la secrezione acida indotta da basse concentrazioni di taurina (10^{-7} M), mentre se la concentrazione dell'amminoacido è maggiore non la inibisce del tutto. È noto che basse concentrazioni di tetrodotossina bloccano la conduzione nervosa dovuta

alla chiusura dei canali al sodio. L'effetto inibitorio può essere attribuito al blocco della conduzione nervosa (Huang et al., 2011).

La bicucullina è un antagonista del recettore GABA_A, infatti, inibisce la secrezione acida indotta da taurina, che agisce da agonista sullo stesso recettore.

L'atropina inibisce completamente la secrezione acida indotta da basse concentrazioni di taurina ($\leq 10^{-7}$ M), che, quindi, potrebbe coinvolgere i neuroni colinergici.

Se la taurina ad elevate concentrazioni induce secrezione acida attraverso un'azione diretta sulle cellule parietali o attraverso un'azione indiretta su altre cellule è ancora da stabilire.

Le cellule parietali presentano recettori specifici per l'istamina, la gastrina e l'acetilcolina. La scoperta che la taurina non interagisce con la cimetidina (antiistaminico) e il proglumide (antagonista recettoriale della gastrina) suggerisce che la gastrina e l'istamina non partecipano a questi eventi (Huang et al., 2011).

La secrezione acida gastrica è regolata da vie neuronali ed ormonali, ma anche da recettori sensibili al Calcio (Ca²⁺ Sensing Receptor), localizzati sulla membrana basolaterale delle cellule parietali gastriche. Il Verapamil, antagonista dei canali al calcio, riduce la stimolazione suggerendo che, sia il rilascio di calcio intracellulare dal reticolo endoplasmatico, che l'influsso di calcio nelle cellule sono coinvolti nell'attivazione della pompa H⁺/K⁺ ATPasi. Così, il verapamil bloccando l'ingresso di calcio dallo spazio extra-cellulare potrebbe causare l'inibizione della secrezione acida indotta dalla taurina.

Il cisplatino, un agente chemioterapico nefrotossico, riduce l'accumulo di taurina nelle cellule renali, poiché determina la down-regulation di Tau-T nelle cellule renali del tubulo prossimale (Han e Chesney, 2009).

La taurina, infine, interagisce con il litio, determinando accumulo di quest'ultimo.

2.3 Carboidrati

2.3.1 Caratteristiche generali

Gli energy drinks contengono una grande quantità di carboidrati.

Detti anche glucidi o zuccheri, sono una delle principali classi di biomolecole.

Dal punto di vista chimico, sono aldeidi o chetoni a cui sono stati aggiunti gruppi ossidrilici, generalmente uno per ogni atomo di carbonio che non fa parte del gruppo funzionale aldeidico o chetonico.

Le singole unità di carboidrati sono chiamate monosaccaridi. Questi possono legarsi tra loro per formare polisaccaridi e oligosaccaridi.

I carboidrati possono essere classificati come semplici (monosaccaridi e disaccaridi) o complessi (oligosaccaridi e polisaccaridi).

Nella dieta sono consigliati i carboidrati complessi e alcuni cibi ricchi di carboidrati semplici come la frutta (che contiene glucosio e fruttosio) o i prodotti caseari (che contengono lattosio). Ciò esclude alcune fonti di zuccheri semplici come i dolci e le bevande zuccherate.

Il tasso massimo dell'ossidazione dei carboidrati è intorno ad 1 g al minuto o 60 g/ora. Il glucosio, il saccarosio, le maltodestrine e l'amilopectina sono ossidati ad alta velocità, mentre il fruttosio, il galattosio e l'amilosio sono ossidati a velocità minori (circa il 25-50% in meno).

L'indice glicemico e il carico glicemico sono concetti utili per analizzare il comportamento del cibo durante la digestione e classificano i cibi ricchi di carboidrati in base alla velocità del loro effetto sui livelli di glucosio nel sangue.

L'indice glicemico esprime la velocità con cui aumenta la concentrazione di glucosio nel sangue, in altre parole, la glicemia, in seguito all'assunzione di 50 g del carboidrato preso in esame.

Il carico glicemico determina l'impatto di una data quantità di glucidi introdotti con un pasto.

L'indice insulinico classifica il cibo in base al suo effetto sui livelli di insulina nel sangue, causato dai vari nutrienti, soprattutto carboidrati e da alcuni amminoacidi presenti nel cibo.

2.3.2 Glucosio

2.3.2.1 Caratteristiche strutturali

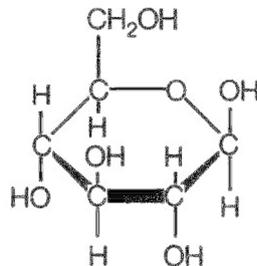


FIGURA 15. Struttura chimica del glucosio

È un monosaccaride aldeidico, precisamente un aldoso con formula chimica $C_6H_{12}O_6$.

Essendo un monosaccaride non può essere idrolizzato in un carboidrato più semplice, ma nel fegato può essere trasformato in altri zuccheri semplici, come il fruttosio.

A partire dal glucosio è possibile sintetizzare tutti i carboidrati necessari alla sopravvivenza dell'organismo, infatti in combinazione con altri monosaccaridi forma diversi tipi di disaccaridi, quali, per esempio, il saccarosio (glucosio + fruttosio), il lattosio (glucosio + galattosio) ed il maltosio, costituito da due molecole di glucosio.

La maggior parte degli zuccheri complessi presenti nell'alimentazione è scissa e ridotta in glucosio e in altri glucidi semplici.

Il glucosio, infatti, si ottiene per idrolisi di molti carboidrati, fra cui il saccarosio, il maltosio, la cellulosa, l'amido e il glicogeno.

Il livello di glucosio nel sangue e nei tessuti è regolato dagli ormoni insulina e glucagone.

Il glucosio in eccesso è conservato in alcuni tessuti, tra cui quello muscolare, sotto forma di glicogeno.

2.3.2.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Nell'uomo il glucosio è assorbito nel sangue, attraverso le pareti dell'intestino, grazie ai cosiddetti glucotrasportatori, ovvero, proteine di membrana che permettono il passaggio del glucosio attraverso la membrana plasmatica.

Il suo assorbimento è particolarmente rapido poiché non richiede nessuna elaborazione digestiva. Questa caratteristica lo rende uno dei carboidrati semplici a più alto indice glicemico. In molte tabelle il glucosio rappresenta l'unità di misura di tale indice ed assume un valore pari a 100.

Nell'uomo il glucosio è l'unica fonte energetica del cervello e degli eritrociti e questo è uno dei motivi per i quali è importante che la glicemia si mantenga entro i limiti dell'intervallo di normalità, tra 65 e 110 mg/dl.

La glicemia è regolata tramite una serie di meccanismi neuroormonali e metabolici che hanno lo scopo di impedire forti oscillazioni, sia in difetto, che in eccesso, della sua concentrazione.

Una condizione di ipoglicemia viene solitamente percepita dal soggetto se il tasso di glucosio ematico scende al di sotto dei 50 mg/dl; il sintomo principale è un senso generale di debolezza accompagnato da altri sintomi quali pallore, palpitazioni, scialorrea, tremori, ecc. Anche una condizione persistente di iperglicemia può creare diversi problemi, ma è fondamentale la persistenza per considerarla patologica. Infatti, durante la giornata, è normale che il tasso di glucosio ematico superi momentaneamente il limite di normalità, come avviene, ad esempio, in seguito ad un pasto.

Un organismo sano gestisce tranquillamente una situazione occasionale di iperglicemia e di ipoglicemia.

Le condizioni patologiche che possono provocare iperglicemia sono numerose, la più nota è il diabete mellito, che può avere gravi conseguenze se non gestita correttamente.

DISTRIBUZIONE

Il glucosio assorbito è utilizzato principalmente dai neuroni cerebrali ed in minor misura dai globuli rossi, dall'intestino, dal tessuto adiposo e dai muscoli.

Questi ultimi due tessuti sono sensibili all'insulina, l'ormone che permette loro di utilizzare il glucosio e di immagazzinarlo all'interno.

Il glucosio che non è metabolizzato è accumulato nel fegato e nei muscoli sotto forma di glicogeno, un polisaccaride formato da una lunga catena di molecole di glucosio. Nei muscoli si trovano circa i due terzi del glicogeno presente nell'organismo (approssimativamente 200-300g), mentre le scorte di glicogeno epatiche rappresentano pressappoco il rimanente terzo (80-100g circa).

In piccole quantità il glicogeno è presente nel cuore, nei reni e nel tessuto adiposo.

METABOLISMO



FIGURA 16. Principali vie metaboliche del glucosio

Le principali vie metaboliche del glucosio sono:

- GLICOLISI

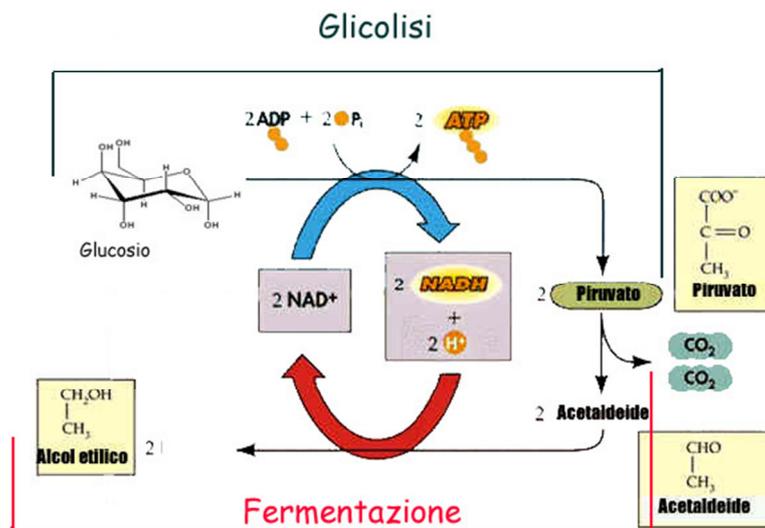


FIGURA 17. Rappresentazione schematica del processo di glicolisi e fermentazione.

La glicolisi è un'importante via metabolica cellulare, responsabile della conversione del glucosio in molecole più semplici e della produzione di energia sotto forma di adenosina trifosfato (ATP). E' un processo chimico, in base al quale da una molecola di glucosio si ottengono due molecole di acido piruvico, due molecole di ATP e due di NADH (nicotinamide adenin-dinucleotide), che funge da trasportatore di energia.

La glicolisi può avvenire sia in presenza, che in assenza di ossigeno, anche se, nel secondo caso, è prodotta una minore quantità di energia.

In condizioni anaerobiche, le molecole di acido piruvico sono degradate in composti organici come l'acido lattico e l'acido acetico, mediante il processo della fermentazione, con liberazione di energia sotto forma di ATP. Questo processo, che produce 2 molecole di ATP, non può persistere per più di uno o due minuti perché l'accumulo di acido lattico produce una sensazione di fatica ed ostacola la contrazione muscolare.

In condizioni aerobiche, invece, le molecole di acido piruvico possono entrare nel ciclo di Krebs, attraverso la formazione di acetil-CoA e subire una serie di reazioni che ne determinano la completa degradazione ad anidride carbonica e acqua (Fidanza e La Grutta, 1983).

Negli esseri viventi la glicolisi costituisce il primo stadio delle vie metaboliche di produzione di energia, permettendo l'utilizzo del glucosio e di altri zuccheri semplici, come il fruttosio e il galattosio.

Nell'uomo, alcuni tessuti, che normalmente hanno un metabolismo aerobico, in particolari condizioni di carenza di ossigeno hanno la capacità di ricavare energia grazie alla glicolisi anaerobica. Ciò si verifica, ad esempio, nel tessuto muscolare striato sottoposto ad un intenso e prolungato sforzo fisico. In questo modo il sistema di produzione energetica può seguire vie chimiche differenti e permettere all'organismo di soddisfare le proprie necessità. Ma, non tutti i tessuti sono in grado di sopportare l'assenza di ossigeno.

Il muscolo cardiaco, ad esempio, ha una minore capacità di compiere glicolisi, quindi più difficilmente riesce a sopportare condizioni di anaerobiosi.

- FERMENTAZIONE

Come già detto, in assenza di ossigeno, le due molecole di acido piruvico, ottenute dal processo di glicolisi, non entrano nel ciclo di Krebs, ma ha luogo il processo di fermentazione.

L'acido piruvico è trasformato dalla piruvato decarbossilasi in acetaldeide, la quale in presenza di NADH viene trasformata in alcol etilico.

- -CICLO DELL'ACIDO CITRICO O CICLO DI KREBS

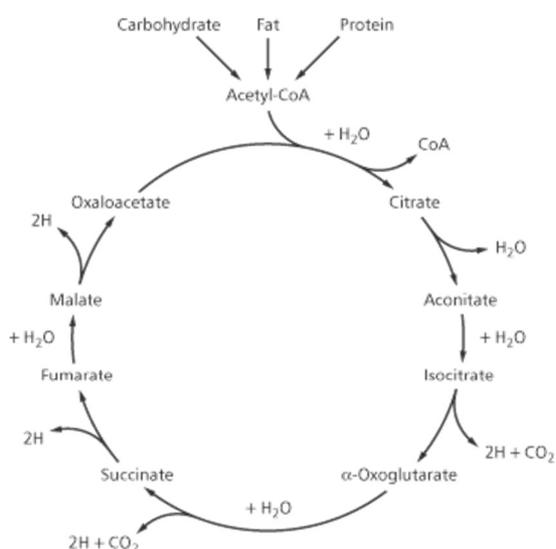


FIGURA 18. Ciclo di Krebs

Il ciclo dell'acido citrico è costituito da un insieme di reazioni chimiche che avvengono all'interno della cellula durante il processo di respirazione cellulare.

Tali reazioni trasformano le molecole provenienti dalla glicolisi in anidride carbonica, acqua ed energia.

Nelle cellule eucariote il ciclo avviene in un organulo cellulare denominato mitocondrio.

Al termine della glicolisi si formano due molecole di piruvato, che entrano nei mitocondri e sono trasformate in gruppi acetilici. Ogni gruppo acetilico, contenente due atomi di carbonio, si lega ad un coenzima, formando un composto denominato Acetil-Coenzima A.

Questo, a sua volta, si combina con una molecola a quattro atomi di carbonio, l'ossalacetato, per formare un composto a sei atomi di carbonio, l'acido citrico (Fidanza e La Grutta, 1983).

Nei successivi passaggi del ciclo, la molecola di acido citrico è rielaborata, perdendo due atomi di carbonio che sono eliminati sotto forma di anidride carbonica. In questi passaggi vengono, inoltre, liberati quattro elettroni che saranno utilizzati per l'ultimo passaggio della respirazione cellulare, la fosforilazione ossidativa.

Quest'ultima avviene a livello delle creste mitocondriali e consiste nel trasferimento degli elettroni dal NADH ad una catena di trasporto, detta catena respiratoria, formata dai citocromi, fino all'ossigeno, che rappresenta l'accettore finale degli elettroni.

Il passaggio degli elettroni comporta la liberazione di energia che è immagazzinata nei legami di 36 molecole di adenosin difosfato (ADP), tramite il legame di gruppi fosfato, e che porta alla sintesi di 36 molecole di ATP.

Dalla riduzione dell'ossigeno e dagli ioni H^+ che si formano dopo il trasferimento degli elettroni dal NADH e dal FADH, derivano molecole di acqua che si aggiungono a quelle prodotte con il ciclo di Krebs.

- VIA DEI PENTOSO-FOSFATO

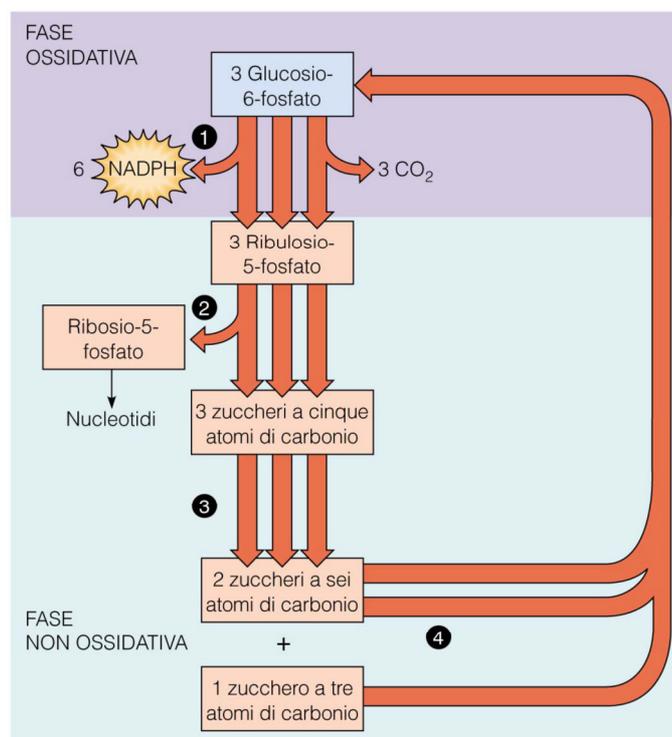


FIGURA 19. Fase ossidativa e fase non ossidativa della via dei pentoso-fosfati

E' un processo metabolico che avviene a livello citoplasmatico, parallelo alla glicolisi, in grado di generare zuccheri a cinque atomi di carbonio (pentosi) e NADPH.

E' costituita da due fasi: ossidativa e non ossidativa.

Nella fase ossidativa, il glucosio 6 fosfato viene convertito in ribuloso 5 fosfato grazie agli enzimi glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, lattonasi e 6-fosfogluconato deidrogenasi.

Il ribuloso 5-fosfato è poi convertito in ribosio 5 fosfato, necessario per la sintesi dei nucleotidi.

In questa fase si forma anche NADPH, necessario per le biosintesi riduttive.

Nella seconda fase, definita non ossidativa, il ribulosio-5-fosfato viene convertito in xilulosio-5-fosfato, tramite l'enzima fosfopentosio epimerasi, e in ribosio-5-fosfato, grazie all'enzima fosfopentosio isomerasi. Questi vengono ricombinati grazie agli enzimi transchetolasi e transaldolasi a dare fruttosio-6-fosfato e gliceraldeide-3-fosfato.

Il fruttosio-6-fosfato è facilmente convertito in glucosio-6-fosfato, attraverso l'enzima fosfofruttosio isomerasi e il ciclo può continuare.

- GLICOGENOLISI

E' un processo metabolico di scissione del glicogeno in glucosio, che avviene nel fegato e nei muscoli, sotto stretto controllo ormonale.

L'organismo umano mantiene costante la concentrazione ematica di glucosio grazie agli ormoni insulina e glucagone.

La degradazione del glicogeno a glucosio-6-fosfato nel fegato è promossa dall'azione del glucagone, definito ormone iperglicemizzante, mentre nei tessuti muscolari e cardiaci è l'adrenalina a produrre lo stesso effetto. Questi ormoni inibiscono, inoltre, la sintesi del glicogeno a partire dal glucosio e stimolano la produzione di glucosio a partire dal lattato e da alcuni amminoacidi, nel processo metabolico definito gluconeogenesi.

Il legame del glucagone, o dell'adrenalina, ai loro specifici recettori di membrana attiva l'adenilato ciclasi, determinando un aumento della velocità di sintesi dell'AMP ciclico (cAMP), il quale attiva successivamente la proteina chinasi A.

Quest'ultima, una volta attivata, può catalizzare la fosforilazione sui residui di serina di un altro enzima, la fosforilasi-chinasi, che risulta attivato a sua volta.

La fosforilasi-chinasi attivata catalizza la fosforilazione della glicogeno fosforilasi B nella sua forma attiva, chiamata glicogeno fosforilasi A. La fosforilasi A, ora, può scindere il glicogeno aggiungendo gruppi fosfato (PO_4^{3-}) ai residui di glucosio e formando in questo modo glucosio-1-fosfato che viene rapidamente trasformato in glucosio-6-fosfato.

In questa forma, il glucosio può entrare nella via glicolitica o essere defosforilato e, dopo essere stato trasportato attraverso la membrana plasmatica, può entrare nel circolo sanguigno.

La proteina chinasi cAMP-dipendente, che stimola la formazione della fosforilasi A, inibisce indirettamente la glicogeno-sintetasi e, conseguentemente, l'aumento del livello intracellulare di AMP ciclico stimola la degradazione del glicogeno e ne inibisce la sintesi.

Questo effetto impedisce che l'aumento del glucosio porti a una nuova sintesi di glicogeno.

- GLUCONEOGENESI

E' il processo di sintesi del glucosio a partire da precursori non glucidici, quali piruvato, lattato, glicerolo e amminoacidi.

Avviene principalmente nel fegato e, in misura minore, nel rene durante il digiuno, quando le riserve glucidiche dell'organismo sono esaurite.

In condizioni di digiuno i precursori della gluconeogenesi sono soprattutto gli amminoacidi del muscolo. Infatti, dai loro scheletri carboniosi si possono avere ossalacetato (attraverso intermedi del ciclo di Krebs) e piruvato, che possono entrare nella gluconeogenesi.

Il piruvato dopo essere stato trasformato in ossalacetato dalla piruvato carbossilasi e poi in malato, viene trasferito dal mitocondrio al citosol, dove avviene il processo di gluconeogenesi. Il coenzima della piruvato carbossilasi è la biotina.

Nel citosol il malato viene riossidato ad ossalacetato, che in seguito a decarbossilazione, ad opera dell'enzima fosfoenolpiruvato carbossichinasi, viene trasformato in fosfoenolpiruvato.

La gluconeogenesi poi procede con reazioni inverse a quelle della glicolisi, operate, dunque, dagli stessi enzimi, fino alla formazione del fruttosio-1,6-bisfosfato.

Qui interviene una fosfatasi (FBPasi-1) che forma fruttosio-6-fosfato, il quale viene poi isomerizzato a glucosio-6-P. Quindi interviene una glucosio-6-P presente nel reticolo endoplasmico e si forma glucosio, che viene rilasciato nel sangue.

Un importante punto di controllo, sia della glicolisi, che della gluconeogenesi è la produzione di fruttosio-2,6-bisfosfato, che è:

- Un attivatore della fosfofruttochinasi 1 (PFK-1) e perciò stimola la glicolisi;
- Un inibitore della fruttosio-1,6-bisfosfato fosfatasi (FBPasi-1) e quindi inibisce la gluconeogenesi.

Quindi quando è presente molto glucosio, per la via glicolitica si forma fruttosio-6-fosfato; da qui, attraverso la fosfofruttochinasi 2, fruttosio-2,6-bisfosfato che stimola la glicolisi ed inibisce la gluconeogenesi.

Al contrario, se c'è poco glucosio, si formerà poco fruttosio-2,6-bisfosfato, in modo da inibire la glicolisi e stimolare la gluconeogenesi.

Inoltre, quando la glicemia è bassa le cellule α delle insulae pancreatiche rilasciano glucagone, che induce produzione di cAMP ed attivazione di PKA. La PKA attivata non solo agisce sul metabolismo del glicogeno, portando a rilascio di glucosio, ma stimola anche la gluconeogenesi.

- GLICOGENOSINTESI

E' un processo che avviene nel citoplasma delle cellule del fegato e dei muscoli e consiste nella conversione del glucosio in glicogeno (Fidanza e La Grutta, 1983).

Il glucosio presente nel fegato e nel muscolo, attraverso l'enzima glucochinasi, viene convertito in glucosio-6-fosfato, in presenza di esochinasi, ATP e uno ione metallico, in genere magnesio (Fidanza e La Grutta, 1983).

Il glucosio-6-fosfato viene convertito dalla fosfoglucomutasi in glucosio-1-fosfato, che a sua volta viene trasformato in UDP-glucosio grazie all'enzima UDP-glucosio-pirofosforilasi (Fidanza e La Grutta, 1983).

Per formare glicogeno intervengono altri due enzimi: la glicogeno sintasi e la glicosil-(4, 6)-transferasi.

ELIMINAZIONE

Il glucosio che dal sangue giunge al rene viene facilmente filtrato dal glomerulo renale, passando nella cosiddetta preurina. Subito dopo, a livello del tubulo prossimale dei nefroni, la maggior parte del glucosio filtrato viene riassorbita e trasferita al sangue.

Quando la glicemia è molto alta, però, i meccanismi renali di riassorbimento si saturano ed una quota più o meno importante dello zucchero viene eliminata.

In particolare, la presenza di glucosio nelle urine comincia ad essere significativa quando la glicemia supera i 160-180 mg/dl. Questo valore rappresenta la soglia renale del glucosio.

Dai 300 mg/dl in poi, la capacità di riassorbimento del rene viene completamente saturata ed eventuali eccessi sono completamente eliminati attraverso le urine.

La presenza di glucosio nelle urine, definita glicosuria, è un aspetto caratteristico del diabete mellito, che deve questo aggettivo al tipico sapore dolciastro delle urine.

L'eliminazione del glucosio attraverso le urine, in caso di aumento della glicemia, potrebbe essere considerata un meccanismo difensivo contro gli aumenti dello zucchero nel sangue.

Purtroppo, però, tale condizione determina perdita di acqua, che può causare disidratazione.

Inoltre, urine ricche di glucosio rappresentano terreno fertile per la crescita batterica ed aumentano il rischio di infezioni urinarie.

2.3.2.3 Farmacodinamica

La somministrazione di glucosio determina aumento della glicemia.

2.3.3 Maltodestrine

2.3.3.1 Caratteristiche generali

Sono carboidrati costituiti da un numero variabile di molecole di glucosio, che si ottengono in seguito all'idrolisi degli amidi, contenuti nei cereali (mais, avena, frumento, riso) o nei tuberi (patate, tapioca).

In funzione del grado di trasformazione degli amidi si ottengono varie maltodestrine, in cui le molecole di glucosio sono raccolte in catene polimeriche più o meno lunghe.

Dalla lunghezza di queste catene si determina la Destrosio-Equivalenza (D.E.), un parametro che misura il grado di idrolisi delle maltodestrine e va da 4 a 39. Può essere inteso come la facilità con la quale le molecole di maltodestrine rilasciano il glucosio.

Considerando che la destrosio-equivalenza del glucosio puro è fissata a 100, si distinguono:

- Maltodestrine a bassa D.E. Sono costituite da una lunga catena e garantiscono un rilascio graduale di glucosio e di energia. Si preferiscono negli sport di endurance, dove rappresentano un pasto di facile digestione ed energeticamente valido, sia prima, che durante la prestazione.

- Maltodestrine ad alta D.E. Sono costituite da una catena più corta di molecole di glucosio, che hanno un comportamento molto simile a quello del glucosio stesso. Sono generalmente utilizzate poco prima di una gara o negli sprint finali.

Le maltodestrine, a causa del numero di molecole di glucosio da cui sono composte, sono definite polisaccaridi, ma la struttura chimica è tale da renderle in grado di essere digerite e assorbite molto rapidamente.

Ciò avviene grazie ai deboli legami a idrogeno che legano le molecole di glucosio e che permettono una loro facile digestione.

Le maltodestrine sono, quindi, un ottimo sostituto del glucosio e proprio per questo motivo alla fine degli anni ottanta erano impiegate nell'industria del culturismo per aumentare l'apporto di carboidrati nella dieta, senza ricorrere allo zucchero. Gli zuccheri sono una fonte principale di energia per gli sportivi, ma quelli complessi provenienti dagli alimenti (amido, pasta e riso per citarne alcuni) hanno tempi di digestione troppo lunghi e spesso la loro assimilazione è incompatibile con i tempi dello sforzo fisico (allenamento o gara).

Gli zuccheri semplici, invece, sono di troppo rapida assimilazione e non garantiscono la fornitura di energia protratta nel tempo.

Le maltodestrine rappresentano un buon compromesso tra i tempi di assorbimento degli zuccheri e la disponibilità di energia.

In commercio sono disponibili integratori a base di maltodestrine, utilizzati soprattutto nell'ambito sportivo.

2.3.3.2 Interazioni farmacologiche

Gli integratori a base di maltodestrine sono controindicati nei pazienti con patologia renale o epatica, cardiovasculopatie, ipertensione, in gravidanza, durante l'allattamento e nei bambini al di sotto dei 14 anni.

2.3.4 Saccarosio

2.3.4.1 Caratteristiche strutturali

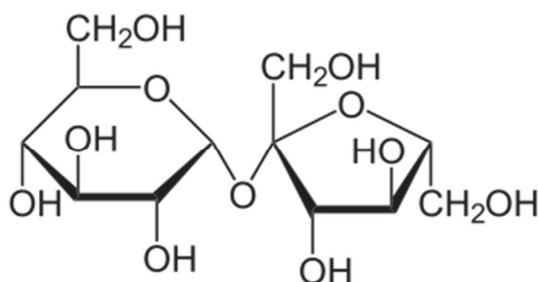


FIGURA 20. Struttura chimica del saccarosio.

E' il composto chimico comunemente noto come zucchero da tavola.

E' un disaccaride, costituito da una molecola di glucosio ed una di fruttosio.

A temperatura ambiente si presenta come una polvere bianca cristallina, solubile in acqua, priva di odore e con un sapore piuttosto dolce.

Nei Paesi europei viene estratto dalla barbabietola, mentre nel resto del mondo dalla canna da zucchero, ma è normalmente presente in molti alimenti di origine vegetale, in particolare nella frutta.

Il saccarosio è altamente energetico e di facile digeribilità, capace di rendere più appetibili i prodotti alimentari ai quali viene aggiunto. E' ampiamente utilizzato in campo industriale e i nutrizionisti affermano che molti ne consumano ogni giorno quantità eccessive.

2.3.4.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Una volta introdotto nell'organismo il saccarosio è digerito e trasformato in zuccheri più semplici, glucosio e fruttosio, grazie all'enzima invertasi o saccarasi.

Questi due monosaccaridi sono poi assorbiti a livello intestinale.

Il fruttosio viene assorbito dagli enterociti per diffusione facilitata grazie ad un carrier specifico (GLUT5) che si trova sulla membrana apicale; sulla membrana basolaterale si trova, invece, un altro carrier (GLUT2) che immette il fruttosio in circolo.

In pazienti con patologie gastrointestinali gravi l'assorbimento del saccarosio è ridotto, mentre la permeabilità intestinale è maggiore rispetto a soggetti sani. Ciò potrebbe indicare una compromissione della funzione della mucosa intestinale, inattivazione della saccarasi e una inadeguata esposizione del nutriente sulle cellule della mucosa intestinale, dovuta a disturbi della motilità intestinale (Burgstad et al., 2013).

DISTRIBUZIONE

Il glucosio è trasportato al cervello, ai muscoli e al tessuto adiposo, dove può subire diverse vie metaboliche. Il fruttosio dai villi intestinali è immesso nel circolo sanguigno e, da qui, trasportato al fegato.

METABOLISMO

Il metabolismo del glucosio è stato analizzato precedentemente.

Nell'uomo la maggior parte del fruttosio in circolo è metabolizzata nel fegato e, in parte, dal rene, dal tessuto adiposo e dai muscoli scheletrici.

Il metabolismo del fruttosio può essere distinto in epatico ed extraepatico.

Nel metabolismo epatico, che avviene principalmente nel fegato e nel rene, il fruttosio è fosforilato dalla fruttochinasi a fruttosio 1 fosfato. Questo è scisso dall'aldolasi B in due triosi: gliceraldeide e diidrossiacetonefosfato.

La gliceraldeide è fosforilata dalla trioso chinasi ed è immessa nella glicolisi, il diidrossiacetonefosfato viene convertito in gliceraldeide.

Secondo le condizioni metaboliche, i triosi possono essere condensati in glucosio per rifornire la glicogenosintesi epatica.

Nel metabolismo extraepatico, il fruttosio viene metabolizzato dagli stessi enzimi che metabolizzano il glucosio: esochinasi, fosfofruttochinasi e aldolasi A. Questa via metabolica viene inibita dalla presenza di glucosio.

2.3.5 Glucuronolattone

2.3.5.1 Caratteristiche generali

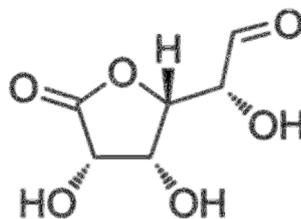


FIGURA 21. Struttura chimica del D-glucuronolattone

È un carboidrato presente naturalmente nell'uomo, prodotto a partire da glucosio nel fegato. Il suo precursore è l'acido glucuronico.

È presente in modeste quantità nel grano e nel vino, che con i suoi 20 mg/L sembra esserne la fonte principale.

È un importante componente strutturale di quasi tutti i tessuti connettivi (es. tendini, legamenti, cartilagine).

Esistono molte leggende circa l'uso di questa sostanza; la più popolare narra che l'esercito degli Stati Uniti lo avrebbe utilizzato come droga durante la guerra del Vietnam, ma ne avrebbe poi sospeso l'utilizzo in seguito a casi di tumore cerebrale.

2.3.5.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO E DISTRIBUZIONE

Somministrato per via orale, il glucuronolattone è rapidamente assorbito e metabolizzato.

In accordo con alcune osservazioni cliniche sull'uomo, dati sperimentali preclinici mostrano la mancanza di accumulo e la presenza di picchi plasmatici 1-2 ore dopo la somministrazione orale (Higgins et al., 2010).

METABOLISMO ED ELIMINAZIONE

Nel 1963 in alcuni tessuti di mammiferi fu scoperto un sistema enzimatico in grado di convertire il D-glucuronolattone in acido D-glucarico, la D-glucuronolattone deidrogenasi (Marsh, 1963).

L'acido D-glucarico è presente nelle urine umane in condizioni normali e la sua eliminazione aumenta notevolmente in seguito ad ingestione orale di D-glucuronolattone.

Il prodotto primario del D-glucuronolattone è il D glucaro (1,4; 6,3) dilattone, che, in soluzione acquosa, è spontaneamente idrolizzato in acido D-glucarico e nei suoi (1,4) e (6,3) monolattoni (Marsh, 1963).

L'acido glucarico viene poi escreto come tale.

Il D-glucuronolattone è un precursore di molti composti di interesse fisiologico, tra cui L-xillosio, acido L-ascorbico e l'acido furano 2,5 dicarbossilico.

Prende parte alla formazione del glicogeno, è un precursore della taurina e partecipa alla sintesi della vitamina C. Questa ultima azione non avviene nell'uomo, poiché l'acido L-ascorbico non può essere prodotto dal nostro organismo, ma deve essere ricavato dagli alimenti.

2.3.5.3 Farmacodinamica

Un gran numero di sostanze tossiche, così come molti metaboliti, sono escreti in seguito a coniugazione con l'acido glucuronico. Questa reazione, definita glucuronazione, avviene nel fegato ed è il più importante processo di disintossicazione dell'organismo. La glucuronazione consiste nell'aggiunta, alla sostanza da inattivare, di una molecola in grado di rendere il composto altamente idrofilo, inattivo e facilmente eliminabile dall'organismo.

A questo zucchero vengono, infatti, attribuite proprietà detossificanti, utili per inattivare farmaci e tossine di varia natura.

E' stato riportato che il glucuronolattone migliora le prestazioni fisiche e mentali.

I soggetti ai quali è stata somministrata una bevanda energetica contenente glucuronolattone hanno mostrato significativi miglioramenti nei tempi di reazione, concentrazione e memoria (Alford et al., 2001).

2.3.5.4 Glucuronolattone nei prodotti commerciali

Oltre che nelle bevande energetiche, il glucuronolattone si trova in vari integratori ergogenici, che hanno lo scopo di migliorare la performance atletica o di avere un'azione detossificante.

I produttori di energy drinks e di integratori affermano molti benefici di questa sostanza, come ad esempio l'aumento dell'energia, sebbene una carenza di glucuronolattone, in un soggetto che

segue una dieta equilibrata, è molto rara.

Consumare un integratore a base di questa sostanza 10 minuti prima di un esercizio fisico, determina un miglioramento della prestazione (Hoffman et al., 2008) e la dose raccomandata è di 350 mg. Tuttavia, poiché spesso il glucuronolattone è associato con altre sostanze, si consiglia di assumerlo dai 30 ai 45 minuti precedenti l'allenamento.

L'uso del glucuronolattone è stato a volte suggerito nel trattamento delle artriti.

E' stato dimostrato avere effetti stimolanti simili a quelli ottenuti con gli antidepressivi.

2.3.5.5 Dose giornaliera accettabile

La Food And Drug Administration raccomanda una dose giornaliera massima di 2,4 mg al giorno.

La Red Bull ne contiene circa 600 mg/100 mL, ma poiché la DL50 nell'animale è 20 g/kg, è attualmente considerato una sostanza sicura.

Nel febbraio 2009, l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA - European Food Safety Authority) ha pubblicato il proprio parere scientifico riguardo la taurina e il glucuronolattone, due ingredienti comunemente usati nelle bevande energetiche.

Su richiesta della Commissione europea, il gruppo di esperti scientifici sugli additivi alimentari e sulle fonti di nutrienti aggiunte agli alimenti (ANS) dell'EFSA ha concluso che l'esposizione alle sostanze taurina e glucuronolattone, attraverso un consumo abituale di bevande energetiche, non desta preoccupazioni dal punto di vista della sicurezza (Comunicato stampa EFSA, 12 Febbraio 2009).

Il parere è il risultato di una valutazione dei rischi connessi a queste due sostanze, effettuata dal Comitato scientifico per l'alimentazione (SCF) dell'Unione Europea, nel 2003, che aveva evidenziato possibili effetti dannosi della taurina a livello cerebrale e del glucuronolattone a livello renale.

John Christian Larsen, presidente del gruppo ANS, ha dichiarato: "Nel parere si è esaminata la sicurezza di queste due sostanze in quanto componenti di bevande energetiche e non delle bevande stesse, che contengono diverse combinazioni di un certo numero di sostanze diverse. Considerando le cifre disponibili sul consumo e tenendo conto dei nuovi dati tossicologici, il gruppo ha ritenuto che le specifiche perplessità relative alla sicurezza di tali ingredienti, sollevate a suo tempo dal precedente comitato scientifico per l'alimentazione dell'Unione europea, siano oggi superate" (Comunicato stampa EFSA, 12 Febbraio 2009).

I nuovi dati confermano, per entrambe le sostanze, un NOAEL pari a 1000 mg/Kg di peso corporeo al giorno.

Il gruppo di esperti ha concluso che esiste un sufficiente margine di sicurezza per i consumatori abituali di bevande energetiche a livello sia alto che medio, che consumino rispettivamente 125 ml (0,5 lattine) e 350 ml (1,4 lattine) mediamente a persona al giorno. Nel parere si è tenuto conto delle segnalazioni inerenti a problemi per la salute di tipo acuto, compresi i decessi in giovani consumatori di bevande energetiche, dovuti a un forte consumo (ad esempio un caso riferito di consumo di 1420 ml) in associazione con attività fisica o, più spesso, in combinazione con alcol.

Secondo il gruppo di esperti gli effetti collaterali spesso segnalati sono dovuti ad un'eccessiva assunzione di caffeina, mentre l'ipotesi di un nesso causale con l'assunzione di taurina sarebbe priva di fondamento scientifico.

Inoltre, il parere risulta in accordo con la conclusione dell'SCF, secondo cui è improbabile che il glucuronolattone interagisca con la caffeina, la taurina, l'alcol o con gli effetti dell'attività fisica (Comunicato stampa EFSA, 12 Febbraio 2009).

2.3.6 Utilizzo dei carboidrati nell'attività sportiva

La somministrazione di carboidrati prima e durante l'attività fisica migliora le prestazioni e la capacità di resistenza, attraverso meccanismi che includono il mantenimento dei livelli di glucosio nel sangue, alti livelli di ossidazione dei carboidrati, il risparmio del fegato e del glicogeno dei muscoli scheletrici.

Durante un esercizio di due ore o più lungo il rifornimento di carboidrati al muscolo è fondamentale e sembra essere limitato dall'assorbimento intestinale. Questo, in parte, può essere superato utilizzando carboidrati che impiegano diversi meccanismi per l'assorbimento, in modo tale da aumentare l'assorbimento intestinale e i livelli di ossidazione dei carboidrati esogeni, con conseguente miglioramento della performance (Jeukendrup e McLaughlin, 2012).

Recenti studi hanno dimostrato che una combinazione di più carboidrati, come glucosio e fruttosio o maltodestrine e fruttosio aumenta la quantità di energia fornita durante un esercizio, rispetto ad un'unica fonte di carboidrati (Currell e Jeukendrup, 2008). L'associazione di glucosio e fruttosio comporta maggiore capacità di resistenza, se confrontata con la somministrazione di solo glucosio (Currell e Jeukendrup, 2008).

Gli energy drinks contengono una elevata quantità di carboidrati, circa 25-30g in una lattina da 240 mL.

Questo quantitativo soddisfa quasi il valore minimo di 30 g/ora raccomandato durante un esercizio di resistenza, ma è al di sotto del limite massimo di 60 g/ora.

La Società Internazionale della Nutrizione dello Sport raccomanda di assumere carboidrati in una soluzione al 6-8% (6-8 g in 100 mL) durante un esercizio di resistenza (Campbell et al., 2013).

Ma un tipico energy drink fornisce carboidrati in una concentrazione maggiore, tipicamente 11-12%.

L'ingestione di alte percentuali di carboidrati (>10%) nei liquidi ritarda lo svuotamento gastrico e aumenta i disturbi gastrointestinali. Di conseguenza, gli atleti che vogliono consumare gli energy drinks come se fossero sport drinks dovrebbero diluire queste bevande (Campbell et al., 2013).

2.3.7 Conseguenze di un uso eccessivo di carboidrati

A breve termine un consumo eccessivo di carboidrati può determinare problemi a livello del tratto gastrointestinale, con crampi addominali, diarrea, nausea e vomito.

Consumare carboidrati in quantità eccessive significa esporsi ad un maggior rischio di:

- *Carie dentale.* Alcuni batteri presenti nel cavo orale, come lo *Streptococcus mutans*, possono metabolizzare gli zuccheri in acido lattico, che corrode la superficie dentale, demineralizzando progressivamente il dente. Il saccarosio, inoltre, favorisce l'adesione dei batteri sulla superficie dentale, ostacolandone la rimozione con le comuni pratiche di igiene orale.

- *Obesità.* Essendo alimenti facilmente digeribili, energici ed appetibili, l'impiego da parte dell'industria alimentare ha contribuito al dilagare dell'obesità. Secondo alcuni studi epidemiologici, questo contributo sarebbe addirittura superiore a quello dei grassi alimentari. Esaminando le abitudini alimentari della popolazione americana durante gli ultimi decenni, infatti, si è notato come l'aumento dell'obesità dipenda dalla riduzione dei grassi alimentari, a favore dei carboidrati e degli zuccheri semplici. Per prevenire obesità e sovrappeso è importante moderare il quantitativo di zuccheri semplici, ma anche il consumo dei carboidrati più complessi.

- *Diabete.* Lo stato infiammatorio cronico e le alterazioni metaboliche indotte da sovrappeso e obesità, contribuiscono all'insorgenza di insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2.

2.4 Vitamine del gruppo B

Sono vitamine idrosolubili, necessarie come coenzimi per le funzioni delle cellule, specialmente per la funzione dei mitocondri e per la produzione di energia (Higgins et al., 2010).

Fanno parte di questo gruppo tiamina, riboflavina, niacina, acido pantotenico, piridossina cloridrato, biotina e cobalamina.

Poiché gli EDs contengono grandi quantità di zucchero, queste vitamine sono pubblicizzate come necessarie per convertire lo zucchero in energia. Proprio questa è l'energia in più che le compagnie di EDs pubblicizzano.

In realtà, però, non ci sono prove che la quantità di vitamine contenute negli EDs fornisca effetti ergogenici durante la performance fisica in soggetti con un adeguato bilancio nutrizionale (Campbell et al., 2013).

2.4.1 Vitamina B1 o Tiamina

2.4.1.1 Caratteristiche strutturali

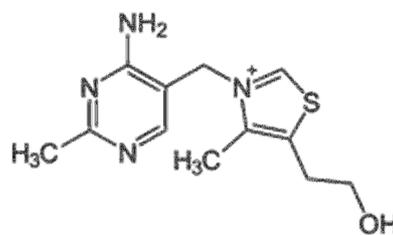


FIGURA 22. Struttura chimica della vitamina B1

E' stata la prima vitamina del gruppo B ad essere scoperta nel 1911, grazie agli studi di Casimir Funk al Lister Institute di Londra.

E' chiamata così per la presenza di un atomo di zolfo e di un gruppo aminico.

Chimicamente è costituita da un anello pirimidinico collegato ad un anello tiazolico tramite un gruppo metilenico.

La tiamina è largamente diffusa in forma libera e fosforilata negli alimenti di origine animale e vegetale.

Il 95-98% della tiamina nei prodotti animali si trova in forma fosforilata, soprattutto come difosfato, mentre in quelli vegetali la vitamina si trova in forma libera. Tra questi, i più ricchi

sono i cereali, dove si trova soprattutto nel germe e nella crusca.

Particolarmente ricco è anche il lievito di birra.

Nella lavorazione industriale dei cereali, una quota sostanziale di tiamina viene persa con la raffinazione (farine 00) e con la brillatura (riso) (Fidanza e La Grutta, 1983).

Una parte della vitamina viene persa anche durante la cottura degli alimenti (legumi circa 40%, carni circa 30%, uova circa 25% e cereali circa 10%).

L'apporto medio di tiamina nella dieta italiana è stimato essere 1,1 mg/dì, con scarsa variabilità regionale.

Il fabbisogno individuale dipende, oltre che dallo stato fisiologico, dalle abitudini alimentari, dall'attività fisica e da fattori secondari che interferiscono con l'assorbimento e con il metabolismo, come l'alcool e il consumo abituale di farmaci.

2.4.1.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

L'assorbimento della tiamina avviene principalmente a livello del duodeno e si riduce gradualmente lungo il resto del tenue.

È assorbita in vivo tramite due meccanismi: uno attivo, saturabile, probabilmente legato alla presenza di un carrier, e uno passivo, non saturabile (Gubler, 1988).

A basse concentrazioni (< 2 mg/l) è assorbita attraverso il trasporto attivo, mentre a concentrazioni maggiori per diffusione passiva (Fidanza e La Grutta, 1983).

In caso di abuso di alcool, l'assorbimento intestinale della tiamina è notevolmente ridotto (Rondanelli, 1995).

Anche il fumo diminuisce l'assorbimento di vitamina B1 (Griffith, 1993).

DISTRIBUZIONE

Sia la tiamina libera, che quella monofosfato circolano nel plasma legate all'albumina.

In caso di apporti elevati, una volta saturata l'albumina, l'eccesso di tiamina libera in circolo è rapidamente eliminata con le urine.

Nell'adulto sono presenti circa 30 mg di tiamina distribuiti nel cuore, reni, fegato, cervello e muscoli scheletrici, che ne contengono la quota più bassa, ma data la massa rappresentano circa il 40% del totale.

METABOLISMO

La tiamina una volta entrata nelle cellule intestinali viene subito fosforilata.

L'80% della tiamina presente nell'organismo è rappresentato dalla tiamina pirofosfato, circa il 10% è sottoforma di tiamina trifosfato ed il resto è costituito da tiamina monofosfato e tiamina (Fidanza e La Grutta, 1983).

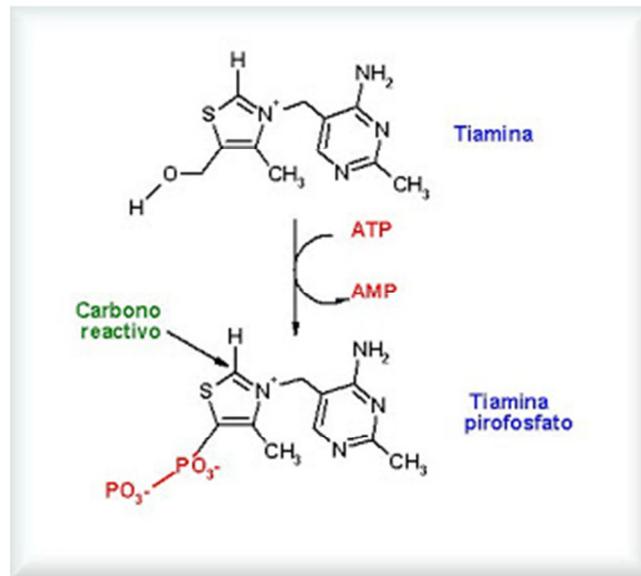


FIGURA 23. Metabolismo della vitamina B1

La tiamina difosfato o pirofosfato (TPP) è la forma biologicamente attiva.

La fosforilazione della tiamina a difosfato avviene in tutti i tessuti, ma principalmente nel fegato, grazie alla tiamina-pirofosfato sintetasi che trasferisce un pirofosfato dall'ATP sul gruppo ossidrilico della tiamina.

Affinché la fosforilazione si realizzi è necessaria la presenza di insulina e, a sua volta, la tiamina è importante per l'attività dell'ormone pancreatico. Infatti, in caso di deficit della vitamina B1 si manifesta insulino-resistenza (Rondanelli, 1995).

ELIMINAZIONE

La tiamina in eccesso rispetto ai bisogni è rapidamente eliminata con le urine come tale o degradata (Griffith, 1993).

2.4.1.3 Farmacodinamica

La tiamina occupa un ruolo centrale nel metabolismo energetico cellulare: interviene nella decarbossilazione ossidativa del piruvato e dell' α -chetoglutarato nel ciclo di Krebs e nella reazione transchetolasica nella via dei pentoso fosfati (Rondanelli, 1995).

La tiamina pirofosfato è il coenzima delle decarbossilasi dei chetoacidi e delle transchetolasi ed interviene anche nella conduzione nervosa (Fidanza e La Grutta, 1983).

Il meccanismo chimico delle reazioni di decarbossilazione in cui interviene la tiamina prevede la formazione di un legame covalente tra il carbonio in posizione 2 dell'anello tiazolico ed il carbonio carbonilico della molecola da trasformare. Successivamente si sviluppa una reazione di decarbossilazione con perdita di CO_2 .

La transchetolasi, invece, catalizza il trasferimento di un gruppo aldeidico da un donatore ad un accettore.

La vitamina B1, insieme al magnesio decompone l'acido lattico, prodotto di degradazione del glicogeno. In assenza di vitamina B1, aumenta il contenuto di questo acido nel sangue e nei tessuti, con conseguenze per l'attività del cervello e del cuore.

La vitamina B1 è, inoltre, necessaria per la sintesi dell'emoglobina nel sangue e per la produzione di acido gamma-amminobutirrico (GABA) a partire dall'acido glutammico.

2.4.1.4 Deficit di tiamina

Il deficit di tiamina è associata ad alterazioni nel metabolismo glicidico e quindi energetico che si evidenzia con aumento del tasso ematico di acido piruvico (Fidanza e La Grutta, 1983).

Poiché non è immagazzinata, in caso di dieta carente in vitamina B1, i primi disturbi metabolici compaiono dopo pochi giorni.

Deficit di tiamina possono essere scatenati anche da disbiosi, specie quando caratterizzate da un'eccessiva proliferazione della flora batterica intestinale perché alcuni di questi microorganismi sintetizzano una tiaminasi, in grado di inattivare la vitamina.

In Italia, il deficit di tiamina è poco frequente ed è generalmente associata a situazioni particolari quali la carenza proteico-energetica, l'alcolismo cronico, il malassorbimento e l'uso prolungato di farmaci.

Negli alcolisti una manifestazione clinica non comune, ma di notevole importanza, associata a carenza di tiamina, è la sindrome di Wernicke-Korsakoff, caratterizzata da paralisi dei muscoli esterni dell'occhio, atassia e alterato stato mentale che può progredire fino al coma e alla morte.

Dal deficit cronico grave di vitamina B1 deriva una sindrome caratterizzata da alterazioni a carico del sistema nervoso, del sistema cardiovascolare e dell'apparato gastroenterico, nota come "beri-beri" (Rondanelli, 1995). Questa è diffusa in alcune regioni dell'Estremo Oriente, nelle quali il riso brillato rappresenta l'alimento basilare della dieta (Fidanza e La Grutta, 1983).

Beri-beri è una parola della lingua cingalese, che significa letteralmente: "non posso non posso", riferendosi agli effetti paralizzanti che può provocare.

Il beri-beri può dare tre diverse sintomatologie:

- Beri-beri umido. Colpisce principalmente il sistema cardiovascolare. Comporta un accumulo di liquido nei tessuti, con edema, tachicardia, difficoltà respiratorie e tendenza all'insufficienza cardiaca.
- Beri-beri secco. Coinvolge principalmente il sistema nervoso degli adulti. Il paziente appare estremamente emaciato e lamenta atrofia dei muscoli degli arti inferiori e polineuropatia. La neuropatia si manifesta con alterata percezione sensoriale, formicolio o perdita di sensibilità a mani e piedi, difficoltà di movimento, confusione mentale, difficoltà nella fonazione e movimenti involontari degli occhi (nistagmo optocinetico).
- Beri-beri infantile. Colpisce i lattanti di 2-5 mesi di età allattati al seno da madri in stato di carenza vitaminica (Rondanelli, 1995). Può presentarsi in diverse forme ed essere letale, se non si interviene rapidamente.

Prima di assumere una precisa fisionomia, il beri-beri si manifesta con inappetenza, astenia, disturbi gastrointestinali, a volte edemi, palpitazioni, disturbi della sensibilità, incertezza nei movimenti, debolezza alle gambe, dolori e spasmi muscolari.

La terapia si basa sulla somministrazione di tiamina (tiamina cloridrato) per via orale (10 mg/dì), eventualmente supportata da un multivitaminico e multiminerale, ma soprattutto dalla correzione delle abitudini alimentari.

Nelle forme più gravi di beri-beri è necessaria una doppia iniezione quotidiana intramuscolare con circa 20 mg di vitamina cloridrato.

Il recupero è spesso molto rapido, tanto da far registrare notevoli miglioramenti entro un'ora dall'inizio del trattamento.

2.4.1.5 Effetti tossici acuti

In alcuni soggetti, centinaia di milligrammi di vitamina B1 possono provocare sonnolenza (Griffith, 1993).

Dosi superiori possono provocare mal di testa, convulsioni, debolezza, aritmia cardiaca e reazioni allergiche. Alte dosi di vitamina B1 sono state associate occasionalmente a reazioni di ipersensibilità simili allo shock anafilattico (Griffith, 1993).

Nei tessuti animali e vegetali sono stati scoperti due enzimi antagonisti della tiamina: la tiaminasi I e la tiaminasi II.

La tiaminasi I è responsabile di ipovitaminosi nei Paesi dove si consuma pesce crudo e della paralisi di Chastek, che colpisce visoni e volpi alimentati con visceri di animali. La tiaminasi II, prodotta principalmente dai batteri intestinali, in alcuni casi, può provocare ipovitaminosi.

2.4.2 Vitamina B2 o Riboflavina

2.4.2.1 Caratteristiche strutturali

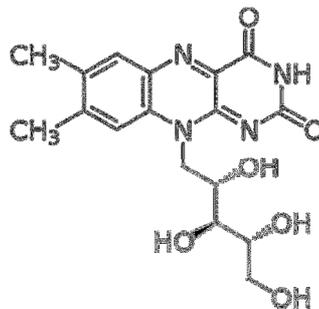


FIGURA 24. Struttura chimica della vitamina B2

E' stata scoperta da Warburg e successivamente Kuhn R. né definì l'attività vitaminica (Rondanelli, 1995).

Inizialmente venne denominata lattoflavina perché si scoprì che il latte ne conteneva elevate concentrazioni. Il chiarimento della sua struttura chimica e la constatazione della presenza di una molecola di ribitolo, fece sì che il nome della vitamina venne cambiato in quello di riboflavina.

E' un composto eterociclico ottenuto da una molecola di isoallossazina cui è legata una catena di ribitolo.

Ha colore giallo e, se sottoposto a luce ultravioletta, appare fluorescente. Se colpito dalla luce, subisce una reazione di fotolisi che produce il distacco del radicale ribitolo con conseguente perdita dell'azione vitaminica.

E' poco solubile in acqua ed è stabile al calore (Rondanelli, 1995), infatti la cottura determina l'inattivazione di solo il 10-20%.

Tra le vitamine è quella maggiormente presente in natura.

Negli alimenti si trova principalmente in forma fosforilata.

Nelle verdure è presente soprattutto nelle parti a crescita attiva. Si trova anche nel latte, nel lievito, nel fegato, nel cuore, nel rene, nei formaggi e nell'albume d'uovo (Rondanelli, 1995). La quantità di riboflavina nel latte può essere variabile a seconda del tipo di alimentazione degli animali produttori.

Nei tessuti dei mammiferi la vitamina è presente nelle due forme coenzimatiche, flavina adenina dinucleotide e flavina mononucleotide.

2.4.2.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Viene assorbita dall'intestino come riboflavina-5-fosfato in seguito ad una fosforilazione che avviene a livello intestinale (Rondanelli, 1995). Una volta fosforilata diviene biologicamente attiva e partecipa alla formazione dei due coenzimi: flavin-adenin-dinucleotide (FAD) e dal flavin-mononucleotide (FMN) (Rondanelli, 1995).

Questa è assorbita mediante un trasporto attivo ATP-dipendente, saturabile. L'alcol inibisce l'assorbimento di riboflavina.

DISTRIBUZIONE

La riboflavina trasportata nel sangue, per il 60% si lega ad alcune proteine plasmatiche, soprattutto albumina ed altre globuline quali IgA, IgG ed IgM.

Sembra che durante la gravidanza siano sintetizzate anche altre proteine in grado di legare le flavine.

Dal sangue essa raggiunge il fegato e gli altri tessuti per trasporto facilitato, ma se le concentrazioni sono elevate, per diffusione.

METABOLISMO

La vitamina B2 è trasformata dalla mucosa intestinale e dal fegato in flavin-mononucleotide (FMN) e flavin-adenin-dinucleotide (FAD), per mezzo di una flavochinasi sensibile all'ormone della tiroide.

In tali forme è accumulata in piccole quantità nei vari tessuti, sebbene sia immagazzinata dall'organismo soltanto in minima parte.

Gli organi che ne contengono di più sono fegato, cuore, intestino.

Il cervello ne contiene poca, tuttavia, il suo turnover è elevato e la sua concentrazione rimane costante indipendentemente dall'apporto, il che fa pensare ad un meccanismo omeostatico di regolazione.

La conversione della riboflavina nelle due forme coenzimatiche avviene attraverso reazioni di fosforilazioni:

- FMN si ottiene per fosforilazione di una molecola di riboflavina:
 $\text{riboflavina} + \text{ATP} \rightarrow \text{FMN} + \text{ADP}$,
- FAD si ottiene per adenilazione di una molecola di FMN:
 $\text{FMN} + \text{ATP} \rightarrow \text{FAD} + \text{Pi-Pi}$ (pirofosfato).

La riboflavina ed il suo 5'-fosfato sono additivi alimentari censiti dall'Unione Europea e identificati rispettivamente dalle sigle E 101 ed E 101a.

ELIMINAZIONE

Circa il 12% della vitamina assunta con la dieta viene eliminata con le urine, dove la si ritrova in forma libera, per il 60-70% o degradata, 30-40%.

In considerazione del ridotto accumulo, l'escrezione urinaria riflette il grado di assunzione con la dieta.

Nelle feci si ritrova meno del 5% di una dose orale.

La maggior parte dei metaboliti fecali proviene, quasi sicuramente, dal metabolismo della flora intestinale.

L'acido borico aumenta l'escrezione di riboflavina.

2.4.2.3 Farmacodinamica

La riboflavina non ha funzioni farmacologiche specifiche, ma funzioni fisiologiche.

E' la componente essenziale dei coenzimi flavin mononucleotide (FMN) e il flavin adenin dinucleotide (FAD), che agiscono come gruppi prostetici di enzimi ossidoriduttivi, definiti flavoenzimi o flavoproteine (Rondanelli, 1995).

Essi intervengono in varie reazioni di ossidoriduzione nel metabolismo dei carboidrati, proteine e lipidi tra cui decarbossilazione ossidativa del piruvato, ossidazione di acidi grassi ed aminoacidi, trasporto degli elettroni durante la fosforilazione ossidativa.

Inoltre, sono importanti coenzimi di un'ampia varietà di flavoproteine respiratorie, alcune delle quali richiedono metalli, come la xantina ossidasi che converte le ipoxantine in acido urico, le aminoacido ossidasi, responsabili della trasformazione degli aminoacidi in ammoniaca e chetoacidi e la succinico deidrogenasi.

2.4.2.4 Preparazioni farmacologiche

Nella patogenesi dell'emicrania potrebbe avere un ruolo importante, un deficit del metabolismo energetico a livello mitocondriale, con conseguente alterazione del metabolismo dell'ossigeno.

Nel 65% dei pazienti con crisi emicraniche sono stati dimostrati deficit di una o più vitamine, in particolare tiamina, riboflavina ed acido folico (Mader et al., 1988).

E' stato quindi ipotizzato che alte dosi di riboflavina potessero avere un'azione positiva sugli attacchi emicranici, poiché svolge un ruolo chiave nell'apporto di ossigeno alle cellule.

La dose di 400 mg/dì di riboflavina assunta per via orale riduce la frequenza degli attacchi e i giorni di durata, rispetto all'assunzione di placebo.

Gli effetti clinici si possono notare dopo un mese di terapia, ma solo dopo tre mesi di trattamento l'effetto è massimo.

In pazienti con cheratocono per rallentare, o fermare il peggioramento della malattia e allontanare il momento del trapianto di cornea si effettua un trattamento non invasivo definito cross-linking. Ha lo scopo di aumentare i collegamenti incrociati tra collagene, che creano una sorta di ponti all'interno delle molecole della cornea. Questi agganci sono fondamentali per rendere la cornea più rigida ed impedirle di incurvarsi ulteriormente (che è proprio la causa del cheratocono).

Durante il trattamento, un collirio di riboflavina è applicato sulla cornea e dopo 5 minuti la vitamina viene attivata da una luce speciale che consiste in una piccola dose di raggi ultravioletti A (UVA), 365-nm per 30 minuti.

2.4.2.5 Deficit di vitamina B2

L'ariboflavinosi compare dopo 3-4 mesi di deprivazione ed inizia con una sintomatologia generale comparabile ad altre forme carenziali, quali astenia, disturbi digestivi, anemia e ritardo della crescita nei bambini (Rondanelli, 1995).

E' seguita da segni più specifici, quali dermatite seborroica (ipertrofia delle ghiandole sebacee) con pelle finemente granulosa e unta, localizzata specialmente a livello dei solchi naso labiali, delle palpebre e dei lobi dei padiglioni auricolari (Rondanelli, 1995).

Si ha la comparsa di una sindrome simile alla pellagra caratterizzata da lesioni delle mucose e dell'epitelio dell'occhio (vascolarizzazione bilaterale della cornea, congiuntivite ed opacità), dell'apparato gastrointestinale e delle zone tra la cute e le mucose (caratteristica è la stomatite angolare) (Fidanza e La Grutta, 1983).

Le labbra diventano lisce, brillanti e secche con ragadi che si irradiano a ventaglio a partire dalle commissure labiali (cheilosi).

Inizialmente la lingua appare ingrossata (glossite), arrossata ai margini e sulla punta e centralmente biancastra, successivamente si manifesta ipertrofia soprattutto a carico delle papille fungiformi (lingua granulosa).

La riboflavina è coinvolta in moltissime reazioni metaboliche che possono riguardare anche altre vitamine, quindi uno stato carenziale di riboflavina può portare ad uno stato pluricarenziale di altre vitamine.

Si rilevano alterazioni mitocondriali, inibizione della conversione della vitamina B6 nelle sue forme coenzimatiche, con conseguente pellagra, aumento della perossidazione lipidica, anemia in seguito a carenza di ferro, aumento della sintesi di glutazione e conseguente diminuzione degli aminoacidi coinvolti in questo processo.

2.4.2.6 Effetti tossici acuti

La riboflavina è importante nel metabolismo energetico, per cui il fabbisogno giornaliero viene calcolato in base alla dieta e all'attività fisica.

Attualmente si consiglia un introito giornaliero di 0,6 mg/1000 Kcal.

Una piccola quantità di riboflavina è fornita dalla flora intestinale.

Il valore della DL₅₀ nel topo e nel ratto per via intraperitoneale è, rispettivamente, di 340 e 560 mg/kg.

Anche in seguito ad assunzione per lunghi periodi non sono noti effetti tossici poiché il sistema di assorbimento della riboflavina è saturabile (sembra che non superi i 25 mg) e dato che sembra

esistere un limite massimo di accumulo di tale vitamina nell'organismo.

La scarsa solubilità in acqua della riboflavina previene l'accumulo anche nella somministrazione per via parenterale.

2.4.2.7 Interazioni

L'alcol ed il fumo ne ostacolano la captazione e l'assorbimento (Griffith, 1993).

La caffeina, teofillina, saccarina, triptofano, vitamina C e urea ne diminuiscono la biodisponibilità.

La somministrazione di probenecid (farmaco uricosurico) diminuisce l'azione della vitamina (Griffith, 1993).

La riboflavina riduce l'attività antibatterica delle soluzioni di streptomina, eritromicina, tirotricina, carbomicina e tetracicline.

Non si ha inattivazione con cloramfenicolo, penicillina e neomicina.

Gli ormoni tiroidei, le corticotropine e l'aldosterone incrementano la formazione di FMN e FAD.

Le fenotiazine e gli antidepressivi triciclici riducono la formazione di FMN e FAD.

2.4.3 Vitamina B3 o Niacina o Acido nicotinic

2.4.3.1 Caratteristiche generali

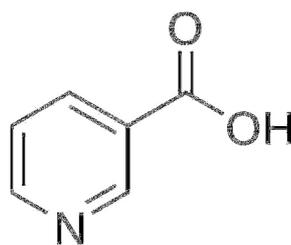


FIGURA 25. Struttura chimica della vitamina B3

E' un derivato della piridina, solubile in acqua, resistente al calore, alla luce, alle basi e all'ossigeno (Rondanelli, 1995).

La scoperta di questo composto deriva dalle ricerche svolte sulle cause della pellagra.

Nel 1937 dallo statunitense Conrad Arnold Elvehjem e collaboratori dimostrarono che l'acido nicotinic aveva la proprietà di guarire una malattia del cane, nota come "black tongue" (lingua

nera) e considerata da molto tempo equivalente alla pellagra umana.

La vitamina B3 si trova in buone quantità nelle carni, nel lievito di birra, nei cereali, mentre frutta, verdura e uova ne contengono meno.

In genere le fonti alimentari vegetali presentano una maggior quantità di acido nicotinico, mentre in quelle animali è sotto forma di nicotinammide.

Questi composti sono resistenti alla cottura, ma possono facilmente disperdersi nel liquido di cottura.

Nei tessuti l'acido nicotinico può essere sintetizzato a partire dall'amminoacido triptofano (Fidanza e La Grutta, 1983). attraverso la via delle chinurenine e dell'acido chinolinico. Anche i batteri intestinali possono contribuire a questo processo, sempre utilizzando il triptofano.

In genere da 60 mg di triptofano si ottiene 1 mg di acido nicotinico.

La sintesi endogena però non sembra sufficiente per eliminare completamente questo composto dalla dieta.

2.4.3.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

E' rapidamente assorbita a livello intestinale, dove può essere anche sintetizzata dalla flora batterica (Rondanelli, 1995).

La sua biodisponibilità si attesta intorno al 70%.

L'assorbimento di vitamina B3 può essere ridotto dal fumo di sigaretta (Griffith, 1993).

DISTRIBUZIONE

La vitamina B3, trasportata nel sangue è legata alle proteine plasmatiche per circa il 20% e viene trasferita alle cellule per diffusione facilitata.

METABOLISMO

L'acido nicotinico subisce un esteso metabolismo di primo passaggio dove può subire due diversi destini:

- 1) Si trasforma nella corrispondente amide, la nicotinamide.
- 2) In seguito a coniugazione con la glicina forma l'acido nicotinurico.

A bassi dosaggi predomina la prima via metabolica, che però è saturabile, quindi a dosaggi maggiori, la vitamina B3 in eccesso viene trasformata in acido nicotinurico.

La nicotinammide è un componente fondamentale di due molecole coenzimatiche:

la nicotinammide adenina dinucleotide (NAD) e la nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADP) (Rondanelli, 1995).

Il NAD viene sintetizzato nell'organismo attraverso tre reazioni, che coinvolgono, rispettivamente, l'acido nicotinico, la nicotinammide e l'acido chinolinico.

Il NADP, invece, viene ottenuto per aggiunta di un gruppo fosfato al NAD.

Sia il NAD che il NADP vengono coinvolti in molteplici reazioni di ossidoriduzione di vie anaboliche e cataboliche.

Mentre il NAD è utilizzato primariamente nei processi catabolici (reazioni di ossidazione del metabolismo), il NADP è coinvolto nei processi anabolici (reazioni riduttive), particolarmente nelle reazioni di biosintesi di lipidi ed acidi nucleici, che necessitano della forma ridotta (NADPH).

Negli organismi fotosintetici il NADP(H) viene ottenuto durante i processi di fotofosforilazione ed utilizzato nei processi di biosintesi dei carboidrati.

Negli animali il NADP(H) viene ottenuto principalmente nella via dei pentoso fosfati.

ELIMINAZIONE

Questa vitamina è escreta nelle urine, inalterata, oppure come nicotinamide, N-metil-2-piridone-3-carbossamide, N-metil-2-piridone-5-carbossamide o sotto forma di altri metaboliti meno abbondanti.

2.4.3.3 Farmacodinamica

L'acido nicotinico riduce i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL), il colesterolo totale, il colesterolo legato alle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), l'apolipoproteina B, i trigliceridi e la lipoproteina A, mentre aumenta i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) e l'apolipoproteina A. L'acido nicotinico è un potente inibitore del sistema delle lipasi intracellulari del tessuto adiposo, forse perché riducendo la produzione di VLDL, diminuisce il flusso degli acidi grassi liberi verso il fegato.

Tuttavia non è stata dimostrata una prolungata inibizione della lipolisi.

In associazione con resine leganti gli acidi biliari o con un inibitore della riduttasi normalizza i livelli di LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote.

La stessa associazione di farmaci è anche indicata in alcuni casi di sindrome nefrosica.

In casi di grave iperlipidemia mista, in cui la dieta non provoca risultati, la niacina spesso determina una notevole riduzione dei livelli plasmatici dei trigliceridi.

E' anche utile in pazienti con iperlipoproteinemia multipla ed in quelli con disbetalipoproteinemia.

La niacina è considerata come l'antagonista fisiologico della nicotina, infatti, pur avendo strutture molto simili, la nicotina determina contrazione dei vasi ematici, mentre la vitamina B3 dilata le arterie, favorendo la circolazione sanguigna (Rondanelli, 1995).

2.4.3.4 Effetti tossici acuti

La niacina in dosi elevate è tossica (Rondanelli, 1995).

Quantità superiori a 100 mg determinano le cosiddette "caldane da niacina", dovute alla vasodilatazione cutanea e caratterizzate da una fastidiosa sensazione di calore, accompagnate da prurito e rossore localizzate nella parte superiore del corpo (Rondanelli, 1995).

Assumendo 0.3g di aspirina circa mezz'ora prima si riduce questo effetto, mediato dalle prostaglandine.

Entro pochi giorni, aumentando le dosi, questo effetto collaterale va incontro ad abitudine.

Sono stati documentati casi di prurito, eruzioni, cute secca e acanthosis nigricans.

In molti pazienti si riscontra anche nausea e dolori addominali, infatti farmaci a base di niacina non dovrebbero essere somministrati in pazienti con grave ulceropatia.

Dosi superiori a 2g/dì provocano alterazioni a carico della cute e della funzionalità epatica (Rondanelli, 1995).

2.4.3.5 Deficit di vitamina B3

La carenza di vitamina B3 si verifica in persone che assumono insufficienti quantitativi di essa e di triptofano e va sotto il nome di pellagra.

Tale malattia era comune in popolazioni la cui alimentazione si basava quasi esclusivamente su farina di mais, di segale e di patate (Fidanza e La Grutta, 1983), perché sono povere di triptofano e la niacina contenuta nei semi è in una forma poco assorbibile.

La pellagra è caratterizzata da una sintomatologia definita delle "3D": dermatite, diarrea e demenza (Rondanelli, 1995).

In genere tale patologia inizia con problemi all'apparato gastrointestinale cui poi si aggiunge una dermatite fotosensibilizzante.

Si hanno anche disturbi mentali con stanchezza, depressione e disturbi della memoria.

2.4.3.6 Interazioni farmacologiche

La quantità di niacina presente nell'organismo può essere ridotta da un introito eccessivo di carboidrati, oppure in seguito all'assunzione di farmaci antibiotici.

La co-somministrazione di vitamina B3 e alcol può aumentare le vampate.

In associazione con nitrati, calcio antagonisti ed alcol può potenziarne l'effetto ipotensivo.

Agenti sequestranti gli acidi biliari possono ridurre la biodisponibilità dell'acido nicotinico.

Riduce l'effetto di farmaci antidiabetici (Griffith, 1993).

L'isoniazide riduce l'effetto della niacina (Griffith, 1993).

2.4.4 Vitamina B5 o Acido pantotenico

2.4.4.1 Caratteristiche strutturali

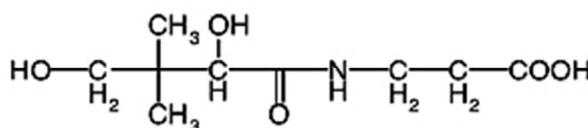


FIGURA 26. Struttura chimica della vitamina B5

L'acido pantotenico deriva dalla fusione di una molecola di β alanina con una di acido pantoico, tramite un legame carboamidico (Fidanza e La Grutta, 1983).

Per la presenza di un carbonio chirale, esiste nella forma destrogira e levogira, ma solo la prima è attiva.

E' piuttosto resistente al calore ed è solubile in acqua (Rondanelli, 1995).

Venne identificata nel 1936 come il fattore, la cui carenza, determinava la pellagra nei polli e venne inizialmente chiamato fattore del filtrato, poiché era ottenuto per dialisi di estratti di tessuti animali o vegetali.

La determinazione della sua formula chimica e la sua sintesi avvennero nel 1940 e dopo qualche anno si comprese la sua azione biologica.

L'acido pantotenico sembra essere ubiquitario. Si trova, in particolare, nel fegato, nei fegatelli di pollo e manzo, nel lievito di birra, crusca di frumento, semi di sesamo, pappa reale e, in minor

misura, nei semi di girasole, soia, uova, piselli secchi, melassa grezza, farina integrale di grano saraceno e nei legumi.

Nei cibi l'85% della vitamina si trova sotto forma di Coenzima A e fosfopanteteina.

2.4.4.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Il Coenzima A, assunto con gli alimenti, è idrolizzato a livello intestinale e poi assorbito, mediante un meccanismo di trasporto attivo, dipendente dal sodio.

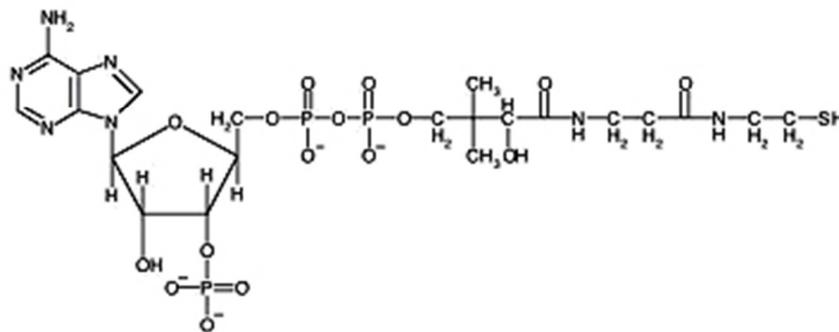


FIGURA 27. Formula chimica del Coenzima A

La stragrande maggioranza di vitamina B5 che viene assorbita dall'organismo proviene da questo meccanismo di idrolisi.

Alcol, fumo e sostanze stupefacenti ne inibiscono l'assorbimento, mentre l'acido folico sembra avere l'effetto opposto.

DISTRIBUZIONE

L'acido pantotenico viene trasportato ai tessuti dell'organismo per via ematica, principalmente per mezzo dei globuli rossi. Dopodiché viene prelevato dalle cellule mediante un co-trasportatore Na^+ -dipendente.

Nell'uomo, l'acido pantotenico libero rappresenta una porzione molto bassa poiché si trova prevalentemente sotto forma di Coenzima A.

METABOLISMO

La vitamina B5 è il precursore del Coenzima A, determinante per il metabolismo dei carboidrati, degli aminoacidi, degli acidi grassi e dei composti steroidei, essendo il trasportatore universale di gruppi acilici.

ELIMINAZIONE

Il Coenzima A, in seguito a reazioni di idrolisi, rilascia l'acido pantotenico, che viene eliminato con le urine.

Poiché durante il digiuno e nel diabete insulino-privo diminuisce l'eliminazione urinaria, mentre le concentrazioni plasmatiche aumentano, si è ipotizzata l'esistenza di un controllo ormonale dell'escrezione sensibile alla concentrazione di insulina in circolo.

2.4.4.3 Farmacodinamica

L'acido pantotenico è necessario per la formazione del coenzima A, della fosfopanteteina, dell' α -chetoglutarato, e della piruvato deidrogenasi, nonché per l'ossidazione di acidi grassi (Higgins et al., 2010).

Il Coenzima A (CoA) funziona come trasportatore di gruppi acili e acetili e, come tale, entra in molte vie metaboliche. In particolare, interviene:

- Nella sintesi dell'acido citrico, dove viene condensato con acido ossalacetico.
- Nella sintesi di acetilcolina.
- Nella sintesi del colesterolo.
- Nel metabolismo dei corpi chetonici.
- Nella sintesi dei composti steroidei.
- Nella sintesi degli acidi grassi nel citoplasma.
- Nell'ossidazione degli acidi grassi nel mitocondrio.
- Nel catabolismo di molti amminoacidi.
- Nelle reazioni di decarbossilazione dei chetoacidi, con formazione di succinil coenzima A, che entra nel ciclo di Krebs e nella via di sintesi della protoporfirina.
- Nelle reazioni di acetilazione delle proteine, proteggendole, così, dalla proteolisi. Particolarmente importante è l'acetilazione degli istoni, coinvolta nella regolazione dell'espressione genica
- In tutte le reazioni di acetilazione

La fosfopanteteina è una molecola costituita dalla vitamina B5 che lega da un lato un gruppo fosfato e dall'altro un gruppo β -mercapto-etil-amminico, che deriva dall'amminoacido cisteina.

La fosfopanteteina è il coenzima della proteina trasportatrice di gruppi acili (ACP) ed agisce legandosi ad una serina della proteina stessa. L'ACP fa parte del complesso dell'acido grasso sintasi ed è, infatti, importante nella sintesi degli acidi grassi (Fidanza e La Grutta, 1983).

La vitamina B5 promuove la crescita e lo sviluppo dell'organismo e favorisce l'utilizzo degli alimenti a scopo energetico, ma non ci sono evidenze scientifiche per quanto riguarda una sua integrazione in soggetti colpiti da particolari patologie.

Alcuni studi hanno cercato di evidenziare gli effetti dell'acido pantotenico come sostanza antistress e antinvecchiamento, come cicatrizzante e come coadiuvante nella cura di artrite reumatoide, distrofia muscolare ed epatite, ma queste proprietà non sono ancora efficacemente dimostrate.

2.4.4.4. Effetti tossici acuti

La somministrazione di dosi di 10-100 mg non produce effetti collaterali (Rondanelli, 1995).

2.4.4.5 Interazioni farmacologiche

L'assunzione di vitamina B5, come integratore, è controindicata nei soggetti che assumono levodopa, perché ne annulla l'effetto. Questa interazione non ha luogo se levodopa è associata con carbidopa (Griffith, 1993).

I soggetti che assumono cardioaspirina e coloro che soffrono di emofilia dovrebbero evitare l'integrazione di questa vitamina, perché potrebbe incrementare il tempo di sanguinamento. L'assunzione di vitamina B5 in forti dose inibisce l'assorbimento della vitamina B8.

2.4.5 Vitamina B6

2.4.5.1 Caratteristiche strutturali

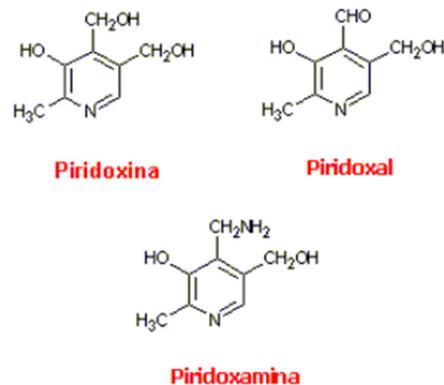


FIGURA 28. Formule chimiche di piridossina, piridossale e piridossamina.

Vitamina B6 è una terminologia generica con cui si indicano tre diversi composti:

piridossina, piridossale e piridossamina e i corrispondenti esteri 5' fosfati, tra cui il più noto è il piridossalfosfato (Fidanza e La Grutta, 1983).

Sono tutti derivati della piridina e si differenziano tra di loro per i diversi gruppi funzionali che si trovano in posizione para rispetto all'atomo di azoto. E' stata scoperta nel 1935 come il fattore in grado di prevenire la pellagra nei ratti e venne denominata vitamina B6 in quanto fu il sesto fattore, appartenente al gruppo B, ad essere descritto.

Le forme della vitamina B6, sono stabili al calore ma vengono decomposte dalla luce e da sostanze ossidanti (Rondanelli, 1995).

E' presente nei prodotti di origine animale e vegetale. Generalmente nei primi vi è una maggior quantità di piridossamina e piridossale fosforilati, mentre nei secondi prevale la piridossina defosforilata. Nei vegetali, tuttavia, vi può anche essere una quota di piridossamina glicosilata che non viene idrolizzata dagli enzimi intestinali e che pertanto è inutilizzabile.

2.4.5.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Le tre forme della vitamina si possono trovare negli alimenti sotto forma di esteri 5'-fosfati, i quali subiscono un processo di idrolisi grazie a specifiche fosfatasi.

Successivamente viene assorbita a livello del digiuno mediante un processo di diffusione passiva.

DISTRIBUZIONE

Dalle cellule dell'epitelio intestinale, la vitamina B6 giunge nel sangue dove si può trovare legata all'albumina, oppure nei globuli rossi, legata all'emoglobina.

Gran parte della vitamina in seguito a fosforilazione viene accumulata nel fegato e da esso viene rilasciata, in forma defosforilata, e ceduta ai tessuti, dove viene riosforilata.

La vitamina B6 si trova anche nel muscolo, legata alla glicogeno fosforilasi, enzima coinvolto nella demolizione del glicogeno a glucosio-1-fosfato.

METABOLISMO

La piridossina viene trasformata in piridossale e/o piridossamina le quali, una volta fosforilate, costituiscono la forma biologicamente attiva della vitamina ed agiscono come coenzimi.

ELIMINAZIONE

La vitamina B6 non immagazzinata viene ossidata, da un'ossidasi dipendente da FAD, ad acido-4-piridossico ed eliminata.

2.4.5.3 Farmacodinamica

Il piridossale-5-fosfato e la piridossamina-5-fosfato sono coinvolte in diverse reazioni, tra cui:

- Transaminazione e decarbossilazione degli amminoacidi.
- Deaminazione ossidativa delle ammine.
- Reazioni di racemizzazione.
- Metabolismo del triptofano, con trasformazione dell'acido xanturenico in acido nicotinico.
- Metabolismo lipidico, con trasformazione dell'acido linoleico in acido arachidonico e formazione degli sfingolipidi, evento importante per la produzione di guaine mieliniche.
- Glicogenolisi, in quanto è il coenzima della glicogeno fosforilasi.
- Sintesi di vari neurotrasmettitori (serotonina, taurina, dopamina, norepinefrina, istamina e acido gamma amino butirrico)
- Diminuzione dell'azione degli ormoni steroidei, per la sua capacità di legarsi ai loro recettori.
- Trasformazione dell'omocisteina in cistatione e successivamente in cisteina, dando origine indirettamente a fenomeni epigenetici di ancora non certa natura.

- Formazione dell'acido δ -amino-levulinico, un precursore dell'eme.
- Modulazione degli ormoni steroidei.
- Formazione di niacina

2.4.5.4 Deficit di vitamina B6

Nell'uomo non è stata descritta una vera e propria malattia da carenza di vitamina B6.

I sintomi, rarissimi, consistono in stomatite, glossite e dermatite seborroica, localizzata intorno agli occhi, al naso ed alla bocca (Rondanelli, 1995).

Nei neonati alimentati con formule commerciali non adeguate, è stata riscontrata una ipovitaminosi, che si manifesta con disturbi del SNC, come convulsioni.

La carenza nel ratto è caratterizzata da dermatite a livello di coda, zampe, ai lati del muso, nelle orecchie e nella coda (Fidanza e La Grutta, 1983) ed è accompagnata da arresto della crescita, edemi, anemia ipocromica e disturbi nervosi.

2.4.5.5 Effetti tossici acuti

Dosi da 200 mg al giorno possono creare dipendenza (Griffith, 1993).

Dosi da 2 a 6g al giorno sono state associate con una neuropatia sensoriale periferica e vanno dunque considerate potenzialmente dannose. Dosi di 200 mg al giorno possono dare dipendenza (Griffith, 1993).

I sintomi di tossicità oltre a neuropatia periferica, includono atassia sensoriale progressiva.

La tossicità della vitamina B6 non è collegata con epato-tossicità.

In associazione con contraccettivi orali può causare depressione (Griffith, 1993).

2.4.5.6 Interazioni farmacologiche

Le ricerche preliminari suggeriscono che la piridossina possa esacerbare la fotosensibilità dell'amiodarone.

L'uso degli estrogeni e dei contraccettivi orali contenenti estrogeni può interferire con il metabolismo della piridossina, riducendone i livelli sierici, ma la necessità di una integrazione della vitamina non è stata accertata.

Farmaci antitubercolari possono aumentare il fabbisogno di vitamina B6.

La piridossina potenzia il metabolismo della levodopa, riducendo i suoi effetti anti-parkinsoniani, ma questo effetto può essere evitato associando carbidopa e levodopa.

La penicillamina può aumentare il fabbisogno di piridossina.

Dati preliminari suggeriscono che la piridossina possa ridurre i livelli plasmatici del fenobarbital, forse perché ne aumenta il metabolismo. I pazienti che assumono fenobarbital dovrebbero evitare alte dosi di piridossina .

La piridossina sembra anche indurre il metabolismo della fenitoina.

La teofillina, usata nei soggetti asmatici, interferisce con il metabolismo della piridossina, ma i risultati degli studi sui supplementi di piridossina in questi pazienti sono inconcludenti.

In corso di terapia con isoniazide sono stati riportati deficit della vitamina B6.

2.4.6 Vitamina B8 o Biotina o Vitamina H

2.4.6.1 Caratteristiche generali

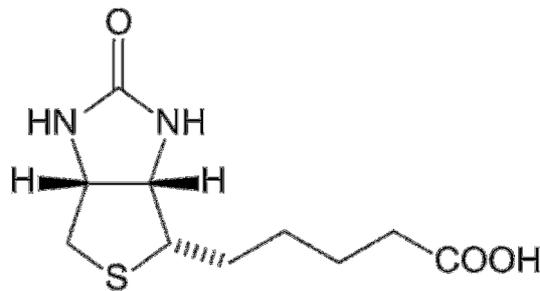


FIGURA 29. Struttura chimica della vitamina B8

La vitamina B8 è costituita da un anello imidazolico e un anello tiofenico condensati; all'anello tiofenico è legato l'acido valerianico.

E' solubile in acqua ed in questo stato è resistente alle basi, agli acidi ed al calore.

Per azione della luce ultravioletta e di forti ossidanti subisce decomposizione.

Fu identificata nel 1931 e si notò che era indispensabile per la corretta crescita dei mammiferi.

In animali nutriti esclusivamente con albume d'uovo crudo o proteine da esso estratte si verificavano alterazioni cutanee e della crescita. Alla base di questo fenomeno c'è il legame tra la biotina e l'avidina, glicoproteina dell'albume d'uovo (Fidanza e La Grutta, 1983). Questa è resistente all'azione proteolitica dell'apparato gastrointestinale, quindi mantenendo legata la vitamina B8, la rende non assorbibile.

Può essere sintetizzata da batteri, in particolar modo quelli intestinali, lieviti, muffe, alghe e alcune piante.

La biotina è presente sia nel regno animale che vegetale; si trova nel latte, nel tuorlo d'uovo, nel fegato, nella carne di pollo, nel pesce di mare, nella lattuga e nelle carote (Fidanza e La Grutta, 1983).

Può essere assunta con gli alimenti in forma libera o legata alle proteine. Nei vegetali soprattutto, la biotina è legata alle proteine, per cui la sua biodisponibilità è minore.

2.4.6.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Si ritiene che il legame tra la biotina e le proteine a cui è legata, come ad esempio la lisina, venga scisso per opera di una biotinidasi, enzima presente nel succo pancreatico.

In questo modo la vitamina B8 viene liberata nel lume intestinale e assorbita a livello dell'ileo e del digiuno da due meccanismi di trasporto:

- Uno attivo, contro gradiente di concentrazione, in cui una molecola di biotina viene scambiata con uno ione Na^+ .
- Uno passivo, per diffusione semplice, che avviene solo in caso di alte concentrazioni di biotina.

DISTRIBUZIONE

Sembra che la biotina circoli a livello plasmatico sia in forma libera che legata a diverse proteine, come l'albumina e α e β globuline.

Non è chiaro se esiste anche una proteina di trasporto specifica.

METABOLISMO

La biotina è il coenzima (coenzima R) di alcune carbossilasi.

Attraverso un legame carboamidico si lega al gruppo amminico di un residuo di lisina della catena polipeptidica degli enzimi carbossilanti, formando la biocitina, che è la forma attiva e rappresenta il gruppo prostetico dell'enzima (Fidanza e La Grutta, 1983).

Nei tessuti dei mammiferi è utilizzata da quattro carbossilasi:

- L'acetil coenzima A carbossilasi per trasformare l'acetil CoA in malonil Coa, importante nella sintesi degli acidi grassi (Fidanza e La Grutta, 1983).
- La metilcrotonil coenzima A carbossilasi, implicata nel catabolismo della leucina.
- La piruvato carbossilasi, per la trasformazione del piruvato in ossalacetato (Fidanza e La Grutta, 1983).
- La propionil coenzima A carbossilasi, per la trasformazione del propionil CoA in metilmalonil CoA (Fidanza e La Grutta, 1983).

La vitamina B8 agisce fissando inizialmente una molecola di CO₂, che poi trasferisce al substrato sotto forma di bicarbonato (HCO³⁻).

La carbossilazione della biotina richiede la presenza di magnesio e di ATP.

ELIMINAZIONE

La biotina assorbita in eccesso viene escreta per via renale, mentre quella non assorbita nell'intestino tenue o quella sintetizzata dalla flora batterica intestinale viene escreta per via fecale.

2.4.6.3 Farmacodinamica

In seguito alle sue numerose funzioni metaboliche, è uniformemente distribuita all'interno dell'organismo. E' richiesta in tutti distretti corporei, ma è particolarmente concentrata nel fegato (Rondanelli, 1995).

Essa è fondamentale per l'ingresso del ciclo di Krebs, per la biosintesi degli acidi grassi e per il metabolismo degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio.

Si è rivelata utile nel trattamento della dermatite seborroica e del morbo di Leiner, una dermatite esfoliante.

Oggi gli integratori a base di biotina sono utilizzati per rinforzare unghie e capelli.

2.4.6.4 Dose raccomandata

Poiché la biotina è presente in molti alimenti e anche i batteri intestinali ne possono produrre alte quantità, non è chiaro quali possono essere i livelli di assunzione raccomandabili.

Ma le diverse fonti indicano un intervallo di sicurezza tra 30 e 300 µg giornalieri (Rondanelli, 1995).

Non si conoscono fenomeni di tossicità da biotina fino a livelli di 10 mg/die

2.4.6.5 Deficit di vitamina B8

Gli stati carenziali di biotina sono estremamente rari (Rondanelli, 1995).

Sono state descritte carenze di questa vitamina in:

- Pazienti nutriti esclusivamente per via parenterale.
- Individui che assumono grandi quantità di uova crude.
- Sindromi da malassorbimento .
- Difetti genetici.

I principali segni da carenza di biotina sono a carico della cute e del Sistema Nervoso Centrale.

Si può avere perdita di capelli e rash squamoso intorno agli occhi, naso,

bocca e zona genitale, ma il sintomo più caratteristico è una dermatite seborroica con infiammazione e desquamazione del cuoio capelluto e della guancia (Fidanza e La Grutta, 1983).

Tra i sintomi neurologici si riporta depressione, letargia, allucinazioni, intorpidimento e formicolio alle estremità.

2.4.6.6 Interazioni farmacologiche

Nei bambini in terapia antibiotica si può avere deficit di biotina in seguito ad alterazione della flora batterica intestinale (Rondanelli, 1995).

Il fumo diminuisce l'assorbimento della biotina (Griffith, 1993).

2.4.7 Vitamina B12 o Cobalamina

2.4.7.1 Caratteristiche strutturali

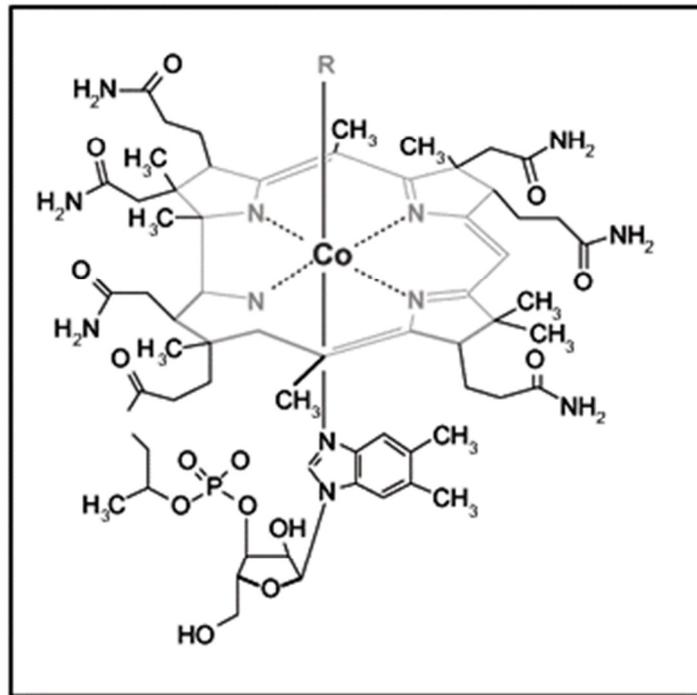


FIGURA 30. Struttura chimica della vitamina B12

E' formata da un nucleo corrinico, costituito da quattro anelli pirrolici ridotti legati insieme e tre ponti metinici, con un atomo di cobalto al centro (Fidanza e La Grutta, 1983).

Il cobalto presenta due legami di coordinazione perpendicolari rispetto al piano. Nel primo lega una molecola di 5,6 dimetilbenzimidazolo, che a sua volta lega un ribosio 3 fosfato. Nel secondo legame possono essere coinvolti diversi gruppi (R= metilico, ossidrilico, cianidrico, 5 deossiadenosile), che distinguono le varie cobalamine.

Nel 1926 si scoprì che nel fegato era presente un fattore capace di curare l'anemia perniciosa e nel 1948 venne isolata e cristallizzata la vitamina B12.

E' una sostanza di colore rosso, cristallina, igroscopica, stabile alla luce e al calore ed altamente solubile in acqua. E' distrutta da basi e acidi forti (Rondanelli, 1995).

Nell'uomo, le forme attive dal punto di vista enzimatico sono la deossiadenosilcobalamina e la metilcobalamina (Fidanza e La Grutta, 1983).

La cianocobalamina e l'idrossocobalamina, disponibili per uso terapeutico ed altre cobalamine presenti nei cibi devono essere trasformate nelle forme attive.

La sorgente primaria di questa vitamina nella dieta è la vitamina B12 derivata da attività microbica nella carne, specialmente nel fegato, nelle uova e nei prodotti caseari; è praticamente assente nei vegetali.

La vitamina B12 a volte è chiamata fattore estrinseco per differenziarla dal fattore intrinseco, una sostanza normalmente secreta dallo stomaco.

2.4.7.2 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

La vitamina B12 in quantità fisiologiche viene assorbita solo dopo che si è complessata con il fattore intrinseco, una glicoproteina secreta dalle cellule parietali della mucosa gastrica (Rondanelli, 1995). Esso lega la vitamina, che si libera dagli alimenti, nello stomaco e nel duodeno e il complesso fattore intrinseco-vitamina B12 viene assorbito dal tratto distale dell'ileo con un sistema di trasporto mediato da un recettore altamente specifico.

Il complesso ha una doppia funzione: serve a proteggere la vitamina dall'assorbimento competitivo della flora batterica intestinale, e il fattore intrinseco dall'azione degli enzimi proteolitici (Rondanelli, 1995).

La dieta americana contiene 5-30 µg di vitamina B12 al giorno, ma in genere ne vengono assorbiti solo 1-5 µg.

DISTRIBUZIONE

Una volta assorbita è trasportata alle diverse cellule del corpo legata ad alcune globuline di trasporto (Rondanelli, 1995).

L'eventuale eccesso di vitamina B12 si accumula nel fegato, come riserva (Rondanelli, 1995).

METABOLISMO

Una volta assunta, la vitamina B12 viene trasformata nelle sue forme attive: la metilcobalamina e la deossiadenosilcobalamina.

La metilcobalamina è coinvolta nella trasformazione dell'omocisteina a metionina catalizzata dall'enzima omocisteina metil transferasi e con l'aiuto del metiltetraidrofolato, che viene trasformato in tetraidrofolato (Fidanza e La Grutta, 1983).

Questo passaggio biochimico collega il metabolismo della vitamina B12 con quello dell'acido folico.

La deossiadenosilcobalamina interviene nell'isomerizzazione del metilmalonil-CoA in succinil-CoA, catalizzata dall'enzima metilmalonil-CoA-mutasi (Fidanza e La Grutta, 1983). Questa conversione permette l'ingresso nel ciclo di Krebs di residui che derivano da aminoacidi a catena ramificata o da acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio (Fidanza e La Grutta, 1983).

La deossiadenosilcobalamina partecipa anche alla sintesi dei 2 desossiribonucleotidi.

Un difetto congenito del metabolismo della cobalamina è causa di una malattia definita acidemia metilmalonica con omocistinuria, caratterizzata da anemia megaloblastica, letargia, ritardo della crescita e dello sviluppo, deficit cognitivo e convulsioni.

ELIMINAZIONE

In condizioni normali, solo tracce della vitamina sono eliminate attraverso le urine e le feci. Quando vengono somministrate per via parenterale dosi molto alte, il legame con le transcobalamine si satura (50-100 µg) e quantità significative sono escrete con l'urina.

2.4.7.3 *Farmacodinamica*

Lo stato di ossidazione dell'atomo di cobalto è determinante per il funzionamento della vitamina B12.

Dallo stato ossidato (trivalente) il cobalto viene ridotto all'interno della cellula da specifiche reduttasi, prima a cobalto bivalente e poi monovalente. In questo stato di ossidazione può accettare legami e formare i coenzimi.

Nell'uomo le reazioni enzimatiche essenziali richiedono la vitamina B12.

Il tetraidrofolato che si forma in seguito al metabolismo della metilcobalamina è importante per la produzione di adeguate quantità di deossitimidilato (dTMP) e purine per la sintesi del DNA nelle cellule in rapida divisione (Rondanelli, 1995).

La deossiadenosilcobalamina interviene nel metabolismo dei glucidi e dei lipidi (Rondanelli, 1995).

2.4.7.4 *Deficit di vitamina B12*

L'anemia perniciosa è una malattia dovuta alla carenza di vitamina B12, determinata dalla mancata sintesi di una glicoproteina detta "fattore intrinseco", necessaria per l'assorbimento della vitamina (Fidanza e La Grutta, 1983).

Carenza nutrizionale è rara, ma si può osservare in soggetti vegetariani dopo molti anni di non assunzione di carne, uova e prodotti caseari.

Negli adulti, specialmente anziani, la deficienza di questa vitamina è relativamente comune. La manifestazione clinica più caratteristica di carenza di cobalamina è l'anemia megaloblastica. In assenza di vitamina B12, non si forma tetraidrofolato, ma si accumula metiltetraidrofolato, evento che viene indicato come “trappola del metilfolato”. L'anemia megaloblastica provocata da carenza di cobalamina e di acido folico può essere parzialmente corretta con l'assunzione di acido folico in dosi elevate. L'acido folico, infatti, può essere ridotto a diidrofolato dall'enzima diidrofolato reduttasi e servire come fonte di tetraidrofolati necessari per la sintesi di purine e dTMP, essenziali per la sintesi di DNA. Nel caso di carenza di vitamina B12 si accumula metilmalonil-CoA, creando manifestazioni neurologiche, che iniziano con parestesie e debolezza dei nervi periferici e progrediscono fino a spasticità, atassia ed altre disfunzioni del sistema nervoso centrale. Le cause più comuni di deficienza di vitamina B12 sono anemia perniziosa, gastrectomia totale o parziale, malattie dell'ileo distale, come sindromi da malassorbimento, malattie infiammatorie dell'intestino o resezioni dell'intestino tenue.

2.4.7.5 Tossicità

Ha un potenziale di tossicità molto basso, anche se assunta in alte dosi. Poiché i dati sulla tossicità della vitamina B12 sono limitati, i consumatori, in particolare le donne in stato di gravidanza, dovrebbero essere prudenti circa l'ingestione di grandi quantità.

2.5 Inositolo

2.5.1 Caratteristiche strutturali

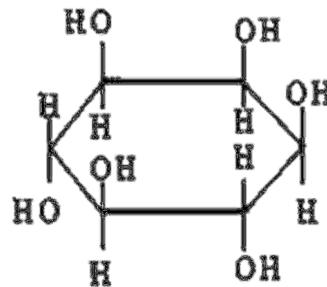


FIGURA 31. Struttura chimica del mio-inositolo

È un poliolo carbociclico esistente in nove possibili forme stereoisomere (scyllo-, L-chiro, D-chiro- muco-, neo-, allo-, epi-, cis-inositolo), di cui la più importante è il mio-inositolo (cis-1,2,3,5-trans-4,6 cicloesanesolo).

La formula molecolare è identica a quella del glucosio, ma la struttura è diversa.

Non è uno zucchero, poiché i monosaccaridi, nella loro forma ciclica, sono emiacetali o emichetali, ma è un alcol ciclico.

È spesso definito come vitamina B7, ma non è una vitamina in quanto può essere sintetizzato dall'organismo.

Le più generose fonti alimentari sono rappresentate dalla crusca, cereali integrali, germe di grano, lievito di birra, agrumi, carni in genere ed, in modo particolare, dal fegato.

In natura l'inositolo si trova comunemente nella sua forma libera, legato a fosfolipidi (fosfolipidi di inositolo) e sotto forma di acido fitico (inositolo esafosfato), un antinutriente che lega il calcio ed il ferro formando complessi insolubili di difficile assorbimento (Baillargeon et al., 2010).

Nei tessuti animali si concentra prevalentemente nei fosfolipidi, mentre in quelli vegetali si presenta sotto forma di fitato.

È il precursore di importanti composti fosforilati di membrana: fosfatidilinositolo-monofosfati, fosfatidilinositolo-bifosfati e fosfatidilinositolo-trifosfato.

Il fosfatidilinositolo (PI) è un fosfolipide nel quale l'inositolo è legato al fosfato ed è la principale forma di inositolo presente nelle cellule dei mammiferi e nelle membrane subcellulari,

rappresentando il 2-12% dei fosfolipidi totali presenti nei tessuti dei mammiferi (Baillargeon et al., 2010).

2.5.2 Sintesi endogena

L'inositolo è attivamente sintetizzato all'interno dell'organismo umano e la quantità prodotta è maggiore rispetto a quella ingerita con la dieta.

I tessuti maggiormente coinvolti sono il fegato ed i reni, ma sembra che anche altri tessuti extrarenali, come testicoli, epididimo, vescicole seminali e alcune parti del cervello contribuiscano alla sua sintesi.

Di tutte le cellule dell'apparato riproduttivo maschile, le cellule del Sertoli hanno i livelli maggiori di enzimi per la sintesi dell'inositolo (Calogero et al., 2012).

Si stima che i reni nell'uomo sintetizzino circa 4 grammi di inositolo al giorno, rispetto al grammo introdotto con il cibo.

Nei mammiferi è sintetizzato a partire dal glucosio 6 fosfato, che viene prima isomerizzato dalla inositolo-3-fosfato sintetasi 1 (ISYNA1) a mioinositolo-1-fosfato, e poi defosforilato dalla mioinositolo 1 fosfatasi (IMPasi1), formando il mioinositolo libero.

2.5.3 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Nei prodotti alimentari di origine vegetale l'inositolo si trova sotto forma di fitato.

Non è ancora chiaro se i fitati siano assorbiti direttamente oppure dopo essere stati trasformati nei polifosfati dell'inositolo grazie all'enzima fitasi (Baillargeon et al., 2010).

Quasi tutto il mioinositolo ingerito (99,8%) viene assorbito dal tratto gastrointestinale, infatti la sua concentrazione plasmatica è circa 30 μmol , con un'emivita di 22 minuti (Clements e Reynertson, 1977).

L'assorbimento dell'inositolo libero, a livello intestinale, avviene mediante un trasporto attivo, dipendente dalla temperatura, dal sodio, sensibile al pH, su base stereospecifica ed inibito dalla florizina.

Il livello di mioinositolo nel cervello aumenta in seguito ad eventi come traumi, edemi e ipersodiemie.

Sebbene molti tessuti animali ed alimenti siano ricchi di fosfolipidi contenenti inositolo, le modalità di digestione e assorbimento del fosfatidil-inositolo (PI) non sono note.

Si ritiene che il latte umano contenga circa 0,6 millimoli di inositolo al 3°-7° mese di lattazione. Un bambino di 6 mesi, che pesa 7,5 Kg e che viene allattato al seno, assume quasi 130 mg di inositolo al giorno (Baillargeon et al., 2010).

DISTRIBUZIONE

L'inositolo circola nel plasma umano libero ad una concentrazione di circa 29 μ mol.

Si trova in maggiori concentrazioni nella tiroide, nei testicoli, nel fegato, milza, ipofisi e rene.

Vas deferens, epididimo, vescicole seminali e prostata hanno concentrazioni di inositolo fino a 28 volte superiori a quelle riscontrabili nel plasma.

E' presente in elevata concentrazione anche nel cervello dei mammiferi.

METABOLISMO

L'inositolo prodotto entra all'interno delle cellule e viene trasformato in fosfatidil inositolo, componente chiave della membrana cellulare e mediatore di tutti i processi metabolici delle piante e degli animali.

L'acido fosfatidico o 1,2-diacilglicerolo-3-fosfato reagisce con citidin-trifosfato (CTP) per formare CDP-diacilglicerolo. Questo cede il diacilglicerolo fosfato sul mioinositolo e si forma il fosfatidil inositolo.

Il fosfatidil inositolo può essere fosforilato con formazione di fosfatidilinositolo-4-fosfato (PIP).

Un'ulteriore fosforilazione (sempre con ATP) porta alla formazione del fosfatidilinositolo-4,5-bifosfato (PIP₂).

Questi composti possono subire diversi destini:

- Un attacco idrolasico porta alla formazione di diacilglicerolo e inositolotrifosfato (IP₃). Il diacilglicerolo può subire fosforilazione rigenerando così il diacilglicerolo fosfato (acido fosfatidico).
L'inositolo IP₃ potrà seguire un processo di defosforilazione generando prima l'inositolo 1,4 difosfato, poi l'inositolo 1 fosfato ed infine il mioinositolo (Bolognani e Volpi, 1998).
- Una seconda via implica la defosforilazione dell'inositolo trifosfato, generando il fosfatidilinositolomonofosfato (PIP) e, successivamente, un'altra defosforilazione idrolasica porta al fosfatidilinositolo (PI).

ELIMINAZIONE

Il rene, oltre a sintetizzare l'inositolo, è l'unico organo che lo catabolizza.

Negli animali, la prima importante tappa del catabolismo dell'inositolo coinvolge la rottura dell'anello per produrre acido-D-glucuronico.

Attraverso successivi passaggi metabolici viene prodotto il D-xilosio-5-fosfato che entra nel ciclo dei pentoso fosfati.

L'inositolo disponibile, quindi, viene convertito in D-glucosio e D-glucuronolattone, oppure completamente ossidato a CO₂ e acqua (Baillargeon et al., 2010).

2.5.4 Farmacodinamica

Il mioinositolo costituisce il sistema di trasduzione del segnale del fosfatidilinositolo, che è coinvolto nella regolazione di numerose funzioni cellulari, compresa la proliferazione cellulare.

Molti studi hanno anche suggerito il ruolo del mioinositolo nella crescita, morfogenesi e citogenesi cellulare, nella struttura delle membrane cellulari e nella sintesi dei lipidi (Baillargeon et al., 2010).

Le azioni biologiche di questa sostanza sono molteplici e, in molti casi, ancora da chiarire.

È coinvolto in un vasto numero di processi biologici:

- Trasduzione del segnale dell'FSH .
- Assemblaggio del citoscheletro.
- Sviluppo del nervo.
- Controllo della concentrazione intracellulare di calcio.
- Mantenimento del potenziale di membrana delle cellule.
- Modulazione dell'attività della serotonina.
- Ripartizione di grassi e riduzione del colesterolo nel sangue.
- Espressione genica.

All'interno delle cellule, questi processi si realizzano per azione della fosfolipasi C (PLC), enzima che scinde il fosfatidilinositolo bifosfato (PIP₂) in diacilglicerolo (DAG) e inositolo trifosfato (IP₃), entrambi secondi messaggeri.

Il DAG attiva la protein-chinasi C (PKC), che fosforila diverse proteine intracellulari.

L'IP₃, invece, si lega ad un recettore sulla membrana del reticolo endoplasmatico, determinando l'attivazione di un canale al calcio e il conseguente rilascio di calcio dai siti di deposito.

I fosfatilinositoli in seguito all'azione catalitica di diverse chinasi vengono trasformati in fosfatidilinositali variamente fosforilati, che agiscono come sito di legame per proteine effettrici, con conseguente regolazione di diversi processi cellulari.

2.5.5 Effetti farmacologici

Sistema Nervoso Centrale

L'inositolo contribuisce alla conduzione degli impulsi nervosi ed esiste una stretta correlazione tra la diminuzione dei livelli di inositolo nei nervi e l'età.

La quantità di inositolo è particolarmente abbondante nel cervello, dove agisce come principale osmoregolatore.

La sua concentrazione è regolata dalla quantità di osmoliti presenti attraverso un sistema di trasporto sodio dipendente.

Diversi studi hanno evidenziato l'efficacia della somministrazione di inositolo nel trattamento di depressione, Alzheimer, attacchi di panico, disordini ossessivo-compulsivi, stress post-traumatico e controllo del dolore.

I diabetici soffrono spesso di una ridotta velocità di conduzione nervosa periferica, sensoriale e motoria, non sempre associata ad una evidente neuropatia. In questi pazienti un'integrazione alimentare con inositolo migliora la conduzione nervosa, riducendone significativamente i sintomi.

Metabolismo lipidico

All'inositolo è attribuita la capacità di ridurre il livello di colesterolo nel sangue.

Infatti, stimola la sintesi endogena di lecitina (fosfatidilcolina) e il metabolismo dei grassi. La lecitina pulisce le pareti delle arterie dai depositi lipidici, che veicola al fegato, dove vengono in parte eliminati attraverso la bile.

L'inositolo ristabilisce l'equilibrio del colesterolo circolante nel sangue e svolge un'azione protettiva a livello del circolo arterioso, dimostrandosi efficace nel caso di ipertensione arteriosa lieve.

Inibendo l'accumulo dei lipidi, ha azione epatoprotettiva nei confronti della steatosi.

Riproduzione

L'inositolo è coinvolto in diversi aspetti della riproduzione: embriogenesi, prevenzione di difetti del tubo neurale e stimolazione della produzione di surfactante a livello polmonare (Calogero et

al., 2012).

A livello del fluido follicolare concentrazioni elevate di mio-inositolo svolgono un ruolo importante nel processo di maturazione follicolare ed embrionale, rappresentando un marker di buona qualità degli ovociti.

Il ruolo fondamentale dell'inositolo nel processo di sviluppo degli ovociti è ormai largamente conosciuto.

E' utilizzato nella sindrome dell'ovaio policistico. Il mio-inositolo ed il D-chiroinositolo hanno dimostrato avere un effetto positivo sulla funzionalità ovarica, ristabilendo un normale ciclo ovarico con una migliore maturazione ovocitaria.

Inoltre, diversi studi hanno evidenziato il ruolo del mio-inositolo nello sviluppo del tubo neurale e vari modelli sperimentali suggeriscono l'ipotesi che l'insorgenza di difetti del tubo neurale (NTD) sia legata ad alterazioni del signaling dell'inositolo (Calogero et al., 2012).

L'inositolo può prevenire la spina bifida del bimbo.

Il 70% dei difetti del tubo neurale (DTN) sono folato dipendenti. Il 100% di questi difetti si previene con la somministrazione di 4-5 mg die di acido folico, mentre il 30% non dipende da deficit nutrizionale di folati.

Su questo 30% sembra avere un ruolo importante la carenza nutrizionale di inositolo, necessario per la chiusura del tubo neurale.

La somministrazione di mio inositolo 1000 mg /di a partire da almeno un mese prima del concepimento fino a due mesi dopo il concepimento in associazione ad acido folico risulta efficace nell'ulteriore riduzione del rischio di DTN.

Questa sostanza può aiutare a prevenire la sindrome da distress respiratorio neonatale.

In seguito a numerosi studi condotti per determinare l'efficacia dell'inositolo sulla maturazione del tessuto polmonare fetale si è giunti alla conclusione che favorisce la maturazione e la formazione dei fosfolipidi surfattanti del tessuto polmonare immaturo.

Spermatogenesi

Il mio-inositolo riduce la percentuale di spermatozoi con basso potenziale di membrana mitocondriale (MMP) e aumenta il numero di quelli con MMP elevato (Calogero et al., 2012).

Questo potenziale è un indice della funzionalità mitocondriale e la sua determinazione rappresenta un test molto sensibile per valutare la qualità spermatica.

La percentuale di cellule con elevati livelli di MMP è più elevata nei soggetti con parametri spermatici normali, rispetto a quelli con parametri alterati.

Inoltre, il numero degli spermatozoi con MMP elevato è strettamente correlato con il numero e la

motilità nemaspermica. Bassi valori di MMP si associano, invece, ad una riduzione della motilità degli spermatozoi (Calogero et al., 2012).

Il mio-inositolo, aumenta il numero di spermatozoi con potenziale di membrana mitocondriale elevato, importanti ai fini della fertilità (Calogero et al., 2012)

2.5.6 Dosaggio e tossicità

L'inositolo è idrosolubile, per cui un'eventuale integrazione è ben tollerata e priva di tossicità.

Le dosi terapeutiche variano da 500 a 1.000 milligrammi al giorno.

In pazienti con neuropatie periferiche causate da diabete sono stati somministrati 500 mg due volte al giorno per due settimane con risultati notevoli.

Non si conoscono effetti tossici da sovradosaggio (Rondanelli, 1995).

2.5.7 Deficit di inositolo

Ricerche eseguite su cellule di lievito private di inositolo hanno evidenziato che i processi metabolici sono inibiti e la maggior parte delle cellule muoiono.

In altri studi, la carenza di inositolo nelle cellule di lievito porta a malformazioni delle pareti delle cellule e all'impossibilità delle cellule figlie di separarsi dalla cellula madre.

Si è anche riscontrata l'inibizione della fermentazione e dell'attività di ossidazione, così come una diminuzione del livello di coenzimi nucleotidici (NAD e FAD).

La sua carenza può causare stitichezza, eczema e anomalie degli occhi, caduta dei capelli.

Una carenza di inositolo può avere effetti negativi sul sistema nervoso dei diabetici che soffrono di neuropatie periferiche (Calogero et al., 2012).

Diete prive di inositolo determinano innalzamento del colesterolo, dei trigliceridi e accumulo epatico di lipidi (steatosi epatica).

Una dieta carente di inositolo in gravidanza e durante l'allattamento produce scarsi livelli di inositolo nei tessuti del neonato e nel latte materno, ed accumulo di elevati livelli di lipidi nel distretto epatico materno.

2.5.8 Interazioni farmacologiche

La caffeina può portare a una carenza di inositolo nell'organismo, poiché ne limita notevolmente l'assorbimento. L'uso di sulfamidici incrementa il fabbisogno di inositolo (Calogero et al., 2012).

2.6 Carnitina

2.6.1 Caratteristiche strutturali

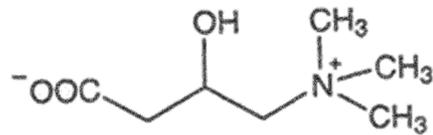


FIGURA 32. Struttura chimica della carnitina

E' un acido carbossilico a catena corta presente nei tessuti animali e in quantità modeste, nelle piante.

Deve il nome all'estratto di carne bovina da cui è stata identificata nel 1905.

Pur essendo strutturalmente simile ad un aminoacido, non partecipa alla sintesi delle proteine.

La presenza di un carbonio chirale nella molecola dà origine a due forme speculari tra loro, ma quella farmacologicamente attiva, e generalmente utilizzata come integratore alimentare, è la L-carnitina.

Il nostro organismo è in grado di sintetizzarla autonomamente, ma viene spesso utilizzata come integratore alimentare, con l'obiettivo di aumentare l'ossidazione delle tessuto adiposo a scopo energetico e dimagrante.

2.6.2 Sintesi endogena

E' sintetizzata a livello epatico e renale a partire da due amminoacidi, lisina e metionina, in presenza di ferro, vitamina C, B1 e B6.

Nell'organismo la carnitina è concentrata soprattutto a livello muscolare (circa il 95%) e cardiaco, ma modeste quantità sono presenti anche nei reni, nel fegato e nei testicoli.

I valori basali di carnitina (L-carnitina) endogena sono correlati al sesso: 50 micromoli/L nei pazienti maschi (57 micromoli/L in caso di obesità); 39 micromoli/L nelle pazienti femmine (46 micromoli/L in caso di obesità) e 25 micromoli/L nel bambino.

L'omeostasi della carnitina è mantenuta dalla sintesi endogena, dall'assorbimento della quota derivante dalla dieta e dal riassorbimento tubulare a livello renale (Vaz e Wanders, 2002).

2.6.3 Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

La sintesi endogena di carnitina non è sufficiente al fabbisogno dell'organismo (Vaz e Wanders, 2002), infatti una quota significativa proviene dall'alimentazione.

La carnitina proveniente dagli alimenti è assorbita attraverso un trasporto attivo e passivo dalla membrana degli enterociti (Rebouche, 2004).

L'assorbimento a livello intestinale e il riassorbimento a livello renale avvengono grazie ad un trasportatore di membrana (OCTN2) appartenente alla sottofamiglia degli OCTN.

La biodisponibilità varia dal 54% all'87% e dipende dal quantitativo di L-carnitina nel pasto (Rebouche, 2004).

L'assorbimento di integratori alimentari in dosi di 0.5-6g avviene principalmente per diffusione passiva, con una biodisponibilità del 14-18% della dose (Rebouche, 2004).

La carnitina non assorbita viene degradata dai microrganismi nell'intestino crasso.

Nel sangue e nei tessuti la carnitina è presente sia come carnitina libera, che sotto forma di esteri di acil-carnitina, di cui il più importante è l'acetil-L-carnitina.

Esperimenti in vitro dimostrano che l'acetil-L-carnitina è parzialmente idrolizzata dagli enterociti durante l'assorbimento (Rebouche, 2004).

In seguito a somministrazione di 2 g/dì di acetil-L-carnitina la sua concentrazione aumenta del 43%, indicando che in parte viene assorbita come tale senza subire idrolisi (Rebouche, 2004).

DISTRIBUZIONE

Attraverso il torrente circolatorio, la carnitina raggiunge i vari tessuti dove viene assorbita con un meccanismo di trasporto attivo.

Buoni livelli ematici si mantengono per circa 9 ore dopo la somministrazione.

In vitro la L-carnitina diffonde passivamente dal circolo materno al circolo fetale e attraversa la placenta per trasporto attivo (Schmidt-Sommerfeld et al., 1985).

METABOLISMO

Circa l'80% della dose somministrata viene metabolizzata dalla flora batterica intestinale a formare trimetilammina (TMA), N-ossido-trimetilammina (TMAO) e gamma-butyrobetaina, successivamente assorbiti ed escreti il primo e il secondo principalmente per via renale e il terzo per via fecale (Rebouche e Chenard, 1991).

Quando l'apporto di carnitina con la dieta è normale, il turnover della carnitina nell'organismo ha una durata compresa fra 38 e 119 ore (Rebouche, 2004).

ELIMINAZIONE

La quota di farmaco che viene eliminata dipende dalla via di somministrazione.

In condizioni normali, il quantitativo di carnitina ingerito con gli alimenti viene quasi completamente riassorbito a livello del tubulo renale (90-99% del carico filtrato, clearance: 1-3 ml/min) (Rebouche, 2004).

Dopo somministrazione endovenosa di una dose di 2 e 6g di L-carnitina, viene escreto con le urine rispettivamente il 70% e l'80% della dose in 24 ore.

Dopo somministrazione orale di 2 e 6g, la quota di carnitina eliminata per via renale è risultata del 16% e del 5% suggerendo un possibile meccanismo di saturazione in base al quale la somministrazione di dosi superiori a 2 g non offrirebbe nessun vantaggio (Bain et al., 2006).

In condizioni di grave insufficienza renale, si può verificare accumulo dei metaboliti della carnitina nel sangue. Questa condizione patologica è riconoscibile anche per via organolettica, con il forte odore di pesce delle urine, del sudore e dell'alito del paziente.

2.6.4 Farmacodinamica

La carnitina nel nostro organismo si lega agli acidi grassi, facilitando il loro passaggio attraverso le membrane dei mitocondri e rendendoli così disponibili per la beta-ossidazione.

L'attivazione degli acidi grassi avviene nel citosol, mentre la loro completa degradazione avviene nel mitocondrio.

Gli acidi grassi attivati si trovano sotto forma di acil-CoA, un acido grasso legato ad una molecola di coenzima A.

Ma un acil-CoA non è in grado di attraversare la membrana mitocondriale a causa della sua porzione acilica. Per poter attraversare la membrana del mitocondrio la porzione acilica deve essere trasferita ad una molecola di carnitina, formando acil-carnitina.

Il trasporto è mediato da una proteina trasportatrice della carnitina che trasferisce l'acil-carnitina nel mitocondrio e contemporaneamente sposta la carnitina libera nella direzione opposta. Questo trasportatore è inibito dal perossido di idrogeno (Tonazzi et al., 2013).

Poiché l'ossidazione dei lipidi produce energia per le cellule, sotto forma di ATP, si è ipotizzato che l'assunzione di carnitina potesse migliorare le prestazioni fisiche.

Durante un esercizio di tipo aerobico la concentrazione plasmatica degli acidi grassi aumenta, forse a causa della saturazione dei mezzi di trasporto mitocondriale degli acidi grassi di cui la carnitina è parte fondamentale.

La carnitina dovrebbe, dunque, migliorare la performance sportiva in condizioni quali la maratona, il ciclismo e il triathlon, in cui è importante risparmiare il glicogeno ed ossidare prevalentemente i grassi.

Infatti, è usata per migliorare le performance in allenamento, in gara e nel recupero atletico anche se le evidenze scientifiche sono contrastanti (Brass, 2004).

La carnitina potrebbe migliorare il metabolismo energetico favorendo la conversione di piruvato in acetil-Coa con minor produzione di lattato a livello muscolare.

Il minor stress muscolare favorirebbe la prestazione sportiva dell'atleta soprattutto nella tolleranza allo sforzo.

La carnitina è particolarmente attiva durante il digiuno, quando la glicemia si abbassa ed i livelli plasmatici di acidi grassi e glucagone aumentano.

L'integrazione con L-carnitina determina aumento del consumo massimo di ossigeno e riduzione del quoziente respiratorio, che indica la stimolazione del metabolismo lipidico.

Dati recenti indicano che svolge un ruolo determinante nella prevenzione del danno cellulare e influisce favorevolmente il recupero in seguito ad uno sforzo fisico.

In campo medico la carnitina viene generalmente somministrata in pazienti con problemi cardiaci. Il cuore, infatti per soddisfare le proprie richieste energetiche consuma prevalentemente acidi grassi.

Diversi studi le hanno attribuito un'azione stimolante sulla contrattilità cardiaca.

La carnitina aumenta la vasodilatazione periferica migliorando il flusso e la distribuzione dell'ossigeno e si è dimostrata utile nel trattamento dei pazienti affetti da claudicatio intermittens.

La carnitina è somministrata a pazienti con deficit di acil-CoA deidrogenasi (MCAD), malattia ereditaria che coinvolge l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo.

L'Acil-CoA deidrogenasi a catena media è un enzima localizzato nella matrice mitocondriale interna che interviene nella prima fase dell'ossidazione degli acidi grassi da 4 a 14 atomi di carbonio e produce un doppio legame tra gli atomi di carbonio in posizione α e β producendo enoil-CoA.

In uno studio condotto da Madsen e collaboratori è stato valutato il tasso di ossidazione degli acidi grassi in pazienti con MCAD ed in pazienti sani, a riposo e durante un esercizio fisico,

prima e dopo la somministrazione di carnitina. L'ossidazione degli acidi grassi a riposo risulta simile nei pazienti e nei soggetti di controllo. Durante l'esercizio fisico l'ossidazione degli acidi grassi aumenta in entrambi i gruppi, ma è due volte maggiore nei soggetti sani rispetto ai pazienti con MCAD. In seguito a somministrazione con L-carnitina i tassi di ossidazione degli acidi grassi rimangono invariati. In conclusione l'uso di carnitina in pazienti con deficit di acil-CoA deidrogenasi non è supportato dai risultati attuali (Madsen et al., 2013).

Secondo un recente studio la L-carnitina ha un ruolo protettivo contro l'aterosclerosi, grazie alla capacità di abbassare i livelli ematici di colesterolo e trigliceridi (Salama et al., 2013).

L'acetil-L-carnitina, ha effetti benefici in pazienti affetti da encefalopatia epatica (Malaguarnera, 2013), complicazione comune della cirrosi epatica causata da un'elevata quantità di ammoniaca. L'ammoniaca in condizioni normali è trasformata in urea dal fegato, ma in assenza della funzionalità epatica resta in circolo, giungendo fino al sistema nervoso centrale, dove svolge azioni tossiche. La sintomatologia include deficit cognitivi, disfunzioni psicomotorie, disturbi della memoria, aumento del tempo di reazione, scarsa concentrazione, disorientamento, coma e, nei casi peggiori, morte.

La somministrazione di acetil-L-carnitina in questi pazienti favorisce il recupero dell'attività neuropsicologica correlata con l'attenzione, la concentrazione, la velocità psicomotoria e la flessibilità mentale, la memoria a breve termine e la capacità di calcolo.

L'acetil-L-carnitina, infatti, induce ureogenesi con conseguente diminuzione dei livelli di ammoniaca nel sangue e nel cervello (Malaguarnera, 2013).

La carnitina nei topi rallenta lo sviluppo del tumore del colon indotto con 1,2 dimetil idrazina (Roscelli et al., 2013).

La L-carnitina, somministrata per via orale, può essere efficace nel ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna nei pazienti narcolettici (Miyagawa et al., 2013).

2.6.5 Deficit di carnitina

Nella pratica clinica, si parla di carenza di carnitina quando la concentrazione plasmatica è inferiore a 2 micromoli/L o quando la concentrazione nei tessuti è minore del 10-20% rispetto al valore normale.

La mancanza di L-carnitina può verificarsi in caso di difetti congeniti di sintesi, di trasporto e di utilizzo della carnitina esogena assunta con gli alimenti di origine animale.

In assenza di carnitina gli acidi grassi non vengono catabolizzati e quindi non sono utilizzabili come fonte di energia. Ciò comporta l'accumulo degli acidi grassi nel citoplasma cellulare e di

acilCoA nel mitocondrio.

Il deficit primario di carnitina è causato dall'assenza completa o parziale del carrier Na⁺-dipendente deputato al passaggio della carnitina attraverso la membrana plasmatica della cellula muscolare, intestinale e renale.

I sintomi sono caratterizzati da livelli plasmatici di carnitina molto bassi, cardiomiopatia dilatativa, miopatia, anemia, elettrocardiogramma anomalo e sono risolvibili con una dose di 3-5 g/dì.

Deficit secondari dipendono da difetti enzimatici a livello del processo di beta-ossidazione degli acidi grassi a lunga catena e sintomi sono in parte sovrapponibili a quelli della sindrome di Reye. Deficit secondari di carnitina possono verificarsi in diverse condizioni patologiche.

In caso di nutrizione parenterale prolungata, di sepsi, ustione, inedia e intervento chirurgico si può verificare una riduzione della carnitina immagazzinata nell'organismo per una riduzione della sintesi o per un aumento della sua escrezione.

In condizioni di stress dell'organismo, si ha aumento della lipolisi e/o del catabolismo proteico per soddisfare un surplus del fabbisogno energetico, determinando un aumento dell'escrezione renale della carnitina che non necessariamente comporta una riduzione dei suoi livelli plasmatici, che possono rimanere costanti, mentre la quantità totale di carnitina immagazzinata diminuisce.

Anche nei nati prematuri, sono riscontrabili livelli inadeguati di carnitina, probabilmente per immaturità del processo di sintesi e riassorbimento renale insufficiente.

Una riduzione dei livelli plasmatici di carnitina è stata osservata in pazienti dializzati.

La carnitina, infatti, è una molecola di piccole dimensioni che non si lega alle proteine plasmatiche e quindi può essere facilmente estratta in caso di emodialisi. Circa il 70% della carnitina presente nel sangue viene persa durante una seduta dialitica. Tra una seduta dialitica e quella successiva, i livelli di carnitina tendono a ritornare al valore predialisi, ma la concentrazione plasmatica media di carnitina risulta minore rispetto ad un individuo sano. In caso di dialisi continua, si ha deficit secondario di carnitina. In questi pazienti l'apporto esogeno di L-carnitina permette di reintegrarne le perdite che avvengono durante la dialisi, riducendo la sintomatologia muscolare (astenia, crampi).

2.6.6 Effetti tossici acuti

Un sovradosaggio può causare nausea, vomito e crampi addominali.

2.6.7 Interazioni farmacologiche

I livelli plasmatici di carnitina diminuiscono in pazienti trattati con sodio valproato, pivmecillina e pivampicillina e in pazienti pediatrici trattati con acido valproico, carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale.

L'escrezione di valproato e pivmecillina avviene in seguito a coniugazione con carnitina (valproil-carnitina, pivaloil-carnitina) con conseguente riduzione della stessa.

Il valproato, inoltre, provoca epatotossicità da danno mitocondriale per inibizione della beta-ossidazione degli acidi grassi.

La carnitina ha effetto antagonista verso gli ormoni tiroidei, ostacolandone il trasporto nel nucleo in alcuni tessuti periferici (epatociti, neuroni, fibroblasti).

In vivo la L-carnitina antagonizza la cardiotoxicità indotta da adriamicina (antibiotico antitumorale).

L'emetina, costituente principale dell'ipocacuana, impiegata soprattutto come emetico in caso di intossicazione da farmaci o avvelenamenti, induce miopatia e deficit di carnitina.

In pazienti oncologici l'associazione di carnitina e interleuchina-2 nel trattamento immunoterapico è risultata efficace nel prevenire gli effetti cardiotoxici associati all'uso della citochina.

La somministrazione orale di isotretinoina per il trattamento di forme gravi di acne può indurre riduzione della concentrazione plasmatica di carnitina e aumento della sua escrezione renale. In questi pazienti si somministra carnitina per mantenere entro i livelli di normalità gli enzimi epatici, i lipidi, la concentrazione di carnitina plasmatica.

La carnitina può peggiorare gli effetti avversi pentilentetrazolo.

Poiché la vitamina C costituisce uno dei cofattori della sintesi endogena di carnitina, una sua carenza potrebbe influenzare negativamente la disponibilità di carnitina.

2.7 Guaranà

2.7.1 Caratteristiche generali

Paullinia cupana, comunemente conosciuta come guaranà è una pianta rampicante, sempreverde, nativa della foresta Amazzonica, appartenente alla famiglia delle Sapindacee. E' stata coltivata per i suoi frutti ricchi di caffeina, utilizzati per gli effetti stimolanti ed afrodisiaci (Vanessa da Costa Miranda et al., 2009).

I semi di guaranà contengono grandi quantità di metilxantine (caffeina, teobromina e teofillina), saponine, polifenoli, specialmente tannini e molti altri composti.

La caffeina contenuta nei semi è maggiore rispetto a qualsiasi altra pianta; circa il doppio di quella contenuta nei chicchi di caffè.

Un grammo di guaranà equivale approssimativamente a 40 mg di caffeina (Finnegan, 2003).

Paullinia cupana era usata nella medicina popolare come stimolante del sistema nervoso centrale, in caso di stress fisico e mentale, come antidiarroico, diuretico e antinevralgico e per aumentare lo stato di veglia.

Un articolo pubblicato da Latham PW sul *British Medical Journal* il 27 Aprile 1872 propone la polvere di guaranà come rimedio per il mal di testa e in varie forme di nevralgie. Con queste indicazioni è entrata in uso prima in Francia e poi in Germania.

Si trova oggi in una vasta gamma di bevande, alimenti, prodotti dietetici, integratori a base di erbe e prodotti farmaceutici, molto popolari tra gli atleti a causa della loro effetto ergogenico.

La quantità di guaranà contenuta nelle bevande energetiche è inferiore rispetto alle dosi previste per fornire benefici terapeutici o per determinare effetti avversi, ma è comunque motivo di preoccupazione poiché aumenta il quantitativo totale di caffeina, senza che questo venga riportato in etichetta.

2.7.2 Farmacocinetica

La farmacocinetica del guaranà è paragonabile a quella della caffeina.

L'unica eccezione sembra essere un più lento assorbimento del guaranà nel tratto gastro intestinale rispetto alla metilxantina, che provoca un effetto più duraturo rispetto alla caffeina proveniente dai chicchi di caffè. Questo effetto potrebbe essere causato dall'insolubilità in acqua del guaranà e dalla presenza di tannini e saponine (Yunusa e Ahmad, 2011).

2.7.3 Farmacodinamica

Il meccanismo di azione del guaranà è strettamente collegato all'elevato contenuto di caffeina.

E' un agente antiossidante, influenza positivamente il metabolismo lipidico, aumenta la perdita di peso ed aumenta il dispendio energetico basale.

Infatti, il suo elevato tenore di caffeina e le proprietà stimolanti la rendono particolarmente interessante nei programmi di dimagrimento, in quanto contribuisce ad aumentare il tasso metabolico e può migliorare la termogenesi.

Ossidazione delle LDL

Alcune indagini sperimentali hanno evidenziato che il consumo di guaranà è associato ad una più bassa incidenza di malattie metaboliche cardiovascolari e che ha effetti positivi sul metabolismo dei lipidi, soprattutto per quanto riguarda le lipoproteine a bassa densità (LDL).

Poiché l'ossidazione delle LDL è un evento importante nello sviluppo dell'aterosclerosi, è stato condotto uno studio in vitro ed in vivo per valutare gli effetti del guaranà sull'ossidazione delle LDL. Da questa indagine è emerso che i soggetti che abitualmente consumano guaranà presentano un'ossidazione inferiore delle LDL, che potrebbe in parte spiegare i suoi effetti protettivi sulle malattie cardiometaboliche (Portella et al., 2013).

Effetti del guaranà sui danni provocati dal cadmio

Il cadmio è un metallo pesante, che aumenta i radicali liberi, causando danni ossidativi cellulari.

In un recente studio è stato iniettato cadmio nei testicoli di ratti maschi adulti. Gli animali trattati con guaranà dopo l'esposizione al cadmio hanno mostrato una riduzione significativa nel danno dei tubuli seminiferi e delle cellule di Leydig, deputate al rilascio di ormoni. In conclusione, il guaranà è risultato efficace nella prevenzione del danno testicolare causato da cadmio (Leite et al., 2013).

Effetti su pazienti con cancro al seno

Il guaranà migliora la fatica in pazienti con cancro al seno sottoposti a chemioterapia sistemica. La fatica in questi pazienti può influenzare negativamente la qualità della vita.

Il guaranà è un'alternativa efficace, poco costosa e non tossica per il trattamento a breve termine della fatica in pazienti con cancro al seno sottoposti a chemioterapia (Oliveira Campos et al., 2011).

2.7.4 Effetti tossici acuti

In grandi quantità, il guaranà è associato con molti degli effetti avversi della caffeina come insonnia, tremori, ansia, palpitazioni, diuresi e iperattività.

Finora il guaranà, anche in alte dosi, non ha dimostrato avere effetti tossici.

E' previsto un aumento nel consumo di integratori contenenti *Paullinia cupana* per contrastare l'obesità ed il sovrappeso, che rappresentano due dei principali fattori di rischio indipendenti per le malattie cardiovascolari.

Evidentemente preoccupato per l'uso diffuso o il potenziale abuso di questa sostanza, il Comitato dell'EMA competente per i prodotti medicinali di origine vegetale (HMPC) ha recentemente lanciato un invito a presentare nuovi dati scientifici sul guaranà.

2.7.5 Interazioni farmacologiche

La somministrazione simultanea di guaranà e amiodarone determina interazione nel tratto gastro-intestinale del ratto, riducendo significativamente la concentrazione massima, la biodisponibilità e il quantitativo di farmaco nei tessuti (Rodrigues et al., 2012). Per tutte le altre interazioni si fa riferimento alla caffeina.

3. Effetti degli EDs sulle prestazioni fisiche

3.1 Somministrazione prima di un esercizio anaerobico

Del Coso e collaboratori hanno sperimentato gli effetti degli EDs su dodici soggetti sani, somministrando ad ognuno una lattina al giorno per tre giorni (2012).

I soggetti avevano un'età media di 30 ± 7 anni e un peso di 69 ± 10 Kg.

Ad ogni soggetto è stata somministrata per tre giorni consecutivi la stessa bevanda, contenente quantitativi differenti di caffeina (1 o 3 mg/Kg) o una priva di caffeina (placebo).

Rispetto al placebo, l'ingestione di 1 mg/Kg e di 3 mg/Kg di caffeina ha determinato un aumento della pressione sistolica e diastolica, della pressione arteriosa media e della frequenza cardiaca (Del Coso et al., 2012).

Nello stesso tempo queste dosi di caffeina non hanno modificato il consumo energetico a riposo, la ventilazione meccanica e il rapporto tra gli scambi respiratori.

TABELLA 3. Variabili metaboliche e cardiovascolari un'ora dopo l'ingestione delle bevande contenenti o meno caffeina (Del Coso et al., 2012).

Valori a riposo	Placebo	1 mg/kg	3 mg/kg
Consumo energetico (cal/min)	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3
Ventilazione meccanica (L/min)	7.7 ± 1.5	8.2 ± 1.5	8.2 ± 1.5
Scambi respiratori	0.84 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.85 ± 0.04
Pressione sistolica (mmHg)	112 ± 12	$119 \pm 10^*$	$118 \pm 19^*$
Pressione diastolica (mmHg)	68 ± 5	$73 \pm 8^*$	$76 \pm 5^*\dagger$
Pressione arteriosa media (mmHg)	82 ± 7	$88 \pm 8^*$	$90 \pm 6^*$
Frequenza cardiaca (battiti/min)	57 ± 7	$59 \pm 8^*$	$61 \pm 8^*\dagger$

*Rispetto a placebo ($P < 0.05$). † Rispetto a 1 mg/kg ($P < 0.05$).

L'ingestione di una bevanda energetica con 1 mg/Kg di caffeina, determina un aumento della pressione arteriosa media di 5 ± 3 mmHg e della frequenza cardiaca di 2 ± 3 battiti al minuto.

L'ingestione di una bevanda energetica con 3 mg/Kg di caffeina, determina un aumento della pressione arteriosa media di 8 ± 2 mmHg e della frequenza cardiaca di 4 ± 3 battiti al minuto.

Nello stesso studio, dopo ogni somministrazione, è stata anche valutata la potenza muscolare nel mezzo squat e nelle distensioni su panca inclinata con bilanciere.

Mentre l'ingestione di 1 mg/Kg di caffeina non modifica la potenza massima durante gli esercizi rispetto al placebo, la somministrazione di 3 mg/Kg aumenta la potenza massima.

E' stato suggerito che i muscoli della parte inferiore del corpo siano più sensibili alla caffeina rispetto a quelli della porzione superiore a causa del loro più basso livello di attivazione (Warren et al., 2010).

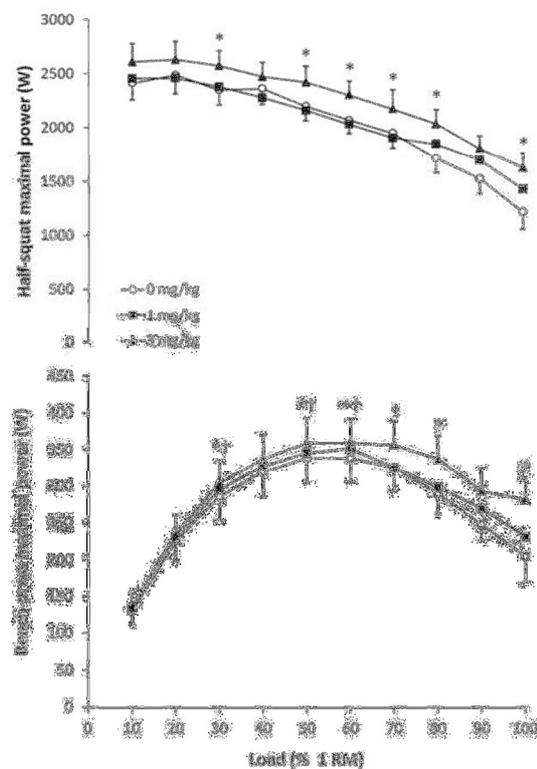


FIGURA 33. Curva da carico della potenza nel mezzo squat e nelle distensioni su panca inclinata con bilanciere un'ora dopo l'ingestione di una bevanda energetica contenente o meno caffeina (Del Coso et al., 2012).

Secondo questo studio, per migliorare le prestazioni muscolari sono necessarie bevande energetiche che contengono almeno 3 mg/Kg di caffeina.

Anche altri studi che hanno comparato basse dosi di caffeina al placebo, avvalorano la tesi secondo cui 1 mg/Kg di caffeina non è sufficiente per migliorare le prestazioni fisiche, mentre sono necessari 2-3 mg/Kg di caffeina per notare dei miglioramenti nelle prestazioni fisiche (Del Coso et al., 2012). Si può concludere che sono necessarie dosi di 3 mg/Kg di caffeina per

aumentare la forza e la massima potenza muscolare.

L'assunzione da parte di giovani adulti sani di una bevanda energetica, contenente 2 mg/Kg di caffeina, aumenta la resistenza muscolare, ma non ha effetti nel Wingate test, che viene utilizzato per misurare la potenza e la capacità anaerobica di un soggetto (Forbes et al., 2008).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, quelli riscontrati con la somministrazione del placebo si possono paragonare a quelli che si hanno in seguito a somministrazione di 1 mg/Kg di caffeina.

Mentre l'ingestione di 3 mg/Kg di caffeina determina dolori addominali, tachicardia, palpitazioni, insonnia e ansia.

TABELLA 4. Effetti collaterali derivanti dall'ingestione di una bevanda energetica contenente o meno caffeina (Del Coso et al., 2012).

Item	Placebo	1 mg/kg	3 mg/kg
Mal di testa	8%	17%	8%
Dolori addominali e intestinali	0%	0%	17%
Indolenzimento muscolare	17%	17%	17%
Aumento dell'energia e dinamismo	17%	8%	58%
Tachicardia e palpitazioni	0%	0%	17%
Insonnia	17%	8%	25%
Aumento della produzione di urina	8%	8%	25%
Aumento dell'ansia	0%	8%	8%

3.2 Somministrazione prima di un esercizio di resistenza

Alford e colleghi hanno studiato gli effetti degli EDs sulla resistenza aerobica in soggetti giovani e sani.

Ad alcuni è stata somministrata una lattina di bevanda energetica contenente 80 mg di caffeina e 26 mg di carboidrati; ad altri una bibita gassata, o addirittura nulla, nei 30 minuti precedenti l'esercizio.

Il trattamento con la bevanda energetica ha determinato significativi miglioramenti nella prestazione aerobica, con un aumento dell'8% rispetto alla bibita gassata e del 14% in più rispetto ai soggetti ai quali non era stata somministrata alcuna bevanda (Alford et al., 2001).

In un altro studio, in seguito alla somministrazione di un ED privo di carboidrati, contenente 2 mg/Kg di caffeina non è stato riscontrato alcun miglioramento durante un esercizio di corsa su tapis-roulant (Candow et al., 2009). Quindi l'energy drink sugar-free non ha influenzato il tempo di esaurimento durante una corsa ad alta intensità.

Al contrario, Walsh e colleghi riportano miglioramenti significativi nel tempo di corsa su tapis-roulant dopo l'ingestione di un ED sugar free. Purtroppo non si conosce la quantità esatta di caffeina contenuta nell'ED utilizzato, ma i giovani ai quali è stato somministrato l'ED privo di carboidrati sono stati in grado di correre il 12,5% più a lungo rispetto ai soggetti trattati con il placebo (Walsh et al., 2010).

L'ingestione di una bevanda energetica contenente 2-3mg/Kg di caffeina riduce anche il tempo necessario per completare una prova a cronometro in bicicletta (Ivy et al., 2009).

In conclusione, un ED contenente circa 2 mg/Kg di caffeina consumato da 10 a 40 minuti prima di un esercizio aerobico migliora le prestazioni dei ciclisti e dei corridori.

Se la bevanda energetica viene somministrata 60 minuti prima dell'esercizio, il periodo potrebbe essere troppo lungo per ottenere dei miglioramenti.

In una partita di calcio simulata, la somministrazione di una bevanda energetica contenente 3 mg/Kg di caffeina, migliora l'altezza del salto, la distanza percorsa ad alta intensità e la capacità di sprint, cioè le attività di spostamento con velocità di partenza approssimativamente uguale a zero e che raggiungono velocità finali vicine al 70% della velocità massima del soggetto (Del Coso et al., 2012).

Sono necessarie ancora molte indagini per rivelare se gli effetti delle bevande contenenti caffeina sono dose-dipendenti sulle prestazioni sportive.

3.3 Effetto sull'umore, tempo di reazione e memoria

Negli anni passati la ricerca ha studiato gli effetti che gli EDs possono avere sui tempi di reazione, sulla concentrazione, sull'attenzione e sulle sensazioni soggettive di energia e vitalità.

Seidl e collaboratori hanno condotto uno studio utilizzando tre ingredienti comuni degli EDs: caffeina, taurina e glucuronolattone.

I ricercatori hanno trovato che il tempo di reazione era significativamente più lungo nei soggetti ai quali era stato somministrato il placebo, mentre era invariato negli altri soggetti. Viceversa, la vitalità, la sensazione di benessere e l'estroversione erano significativamente ridotti nel gruppo che aveva bevuto il placebo, ma non negli altri.

Questi risultati indicano che la miscela di caffeina, taurina e glucuronolattone ha effetti positivi sulle prestazioni mentali e sull'umore, ma non sui tempi di reazione (Seidl et al., 2000).

Scholey ha studiato gli effetti di un ED, contenente principalmente caffeina, glucosio, ginseng e ginkgo biloba, sulle prestazioni cognitive e sull'umore rispetto al placebo. Trenta minuti dopo aver consumato la bevanda, la memoria e la velocità di attenzione sono risultate migliori rispetto al placebo (Scholey e Kennedy, 2004).

Altri ricercatori hanno riferito che nelle bevande gassate, quando la caffeina è associata a carboidrati, rispetto al placebo, si assiste ad un miglioramento delle prestazioni e dell'umore, ma anche ad un mantenimento di questi durante compiti faticosi e cognitivamente impegnativi (Smit et al., 2004).

Nello stesso studio è stato suggerito che, molto probabilmente, è la caffeina l'ingrediente principale che genera questi miglioramenti, mentre i carboidrati giocano un ruolo secondario. Tuttavia, la caffeina e i carboidrati possono agire in modo sinergico (Smit et al., 2004).

La maggior parte degli studi, quindi, segnala miglioramenti dell'umore, della vigilanza e del tempo di reazione.

Anche se l'importanza relativa dei vari ingredienti non è del tutto chiara, l'effetto ergogenico principale sembra essere dovuto alla caffeina e ai carboidrati.

L'associazione di caffeina e taurina non ha alcun effetto sulla memoria a breve termine (Bichler et al., 2006).

3.4 Effetti durante la guida

Una lattina da 250 ml di Red Bull migliora significativamente le prestazioni di guida, riducendo la sonnolenza del conducente durante la guida autostradale per tempi prolungati (Mets et al., 2011).

Gli effetti benefici sembrano essere dovuti alla combinazione degli ingredienti contenuti nella bevanda (Mets et al., 2011), primo tra tutti la caffeina.

Alti dosaggi di caffeina (100-300 mg) hanno dimostrato migliorare le prestazioni di guida, ma è sorprendente come non sia stato ancora esaminato l'effetto di dosaggi inferiori (Mets et al., 2011).

Alcuni studi, comunque, riportano risultati positivi di dosaggi di caffeina inferiori a 75 mg sul tempo di reazione, sulle prestazioni e sull'umore (Mets et al., 2011).

Gli effetti della taurina sulla guida non sono stati studiati, ma la ricerca ha dimostrato che la taurina può alleviare l'affaticamento visivo (Mets et al., 2011).

Le vitamine del gruppo B svolgono un ruolo nel funzionamento cognitivo (Mets et al., 2011), ma i loro effetti sulla guida non sono noti.

Infine nessuna prova scientifica è disponibile sul contributo del glucuronolattone (Mets et al., 2011).

3.5 Effetti sul metabolismo e sulla perdita di peso

Teoricamente, l'ingestione di un ED prima di un esercizio può aumentare il dispendio energetico che, nel tempo, potrebbe promuovere la perdita di peso.

Alcuni studi hanno dimostrato che la caffeina (200-500mg) può aumentare il dispendio energetico acuto (1-24 ore), cronico (28 giorni), il tasso metabolico, la secrezione di catecolamine, gli acidi grassi liberi nel plasma e i livelli di glicerolo (Bloomer et al., 2009; Roberts et al., 2008; Dalbo et al., 2008).

Nell'insieme questi risultati suggeriscono che le proprietà stimolanti della caffeina, contenuta negli energy drinks, possono incrementare il tasso metabolico dell'individuo e quello di lipolisi nel corpo.

Spesso per dimagrire si fa uso di miscele termogeniche, ma è necessario notare che la maggior parte degli ingredienti contenuti in queste miscele (corteccia di salice, sinefrina, calcio, pepe di Cayenna) non si trovano nei comuni EDs (Higgins et al., 2010) e che il quantitativo di caffeina nei primi è generalmente più elevato rispetto ai secondi, venduti per aumentare le prestazioni

atletiche e la vigilanza.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'assunzione di caffeina può aumentare il dispendio energetico a riposo dal 3% al 7%, mentre in altri non è emerso l'effetto termogenico dopo l'assunzione di 1 o 3 mg/Kg di caffeina (Tabella 3).

Ma ciò può essere dovuto al fatto che nell'ultimo caso il dispendio energetico è stato misurato per 15 minuti, mentre le indagini precedenti hanno usufruito di tempi più lunghi, da 150 minuti fino a 24 ore (Del Coso et al., 2012).

E' anche importante notare che il consumo giornaliero di queste bevande ad alto contenuto calorico potrebbe favorire l'aumento di peso, piuttosto che la perdita.

Di conseguenza, sono necessarie ulteriori ricerche per determinare se l'ingestione di EDs a basso contenuto calorico possa influenzare la formazione e/o la perdita di peso.

4. Rischi associati al consumo di EDs

Attualmente vi sono solo pochi studi, a breve e a lungo termine, che hanno valutato gli effetti collaterali degli EDs. Tuttavia, le implicazioni sulla salute in seguito ad un loro eccessivo utilizzo sono numerose, soprattutto per quelli che contengono elevate quantità di caffeina che possono provocare battito cardiaco irregolare, nausea, agitazione, mal di pancia e disidratazione (Griffith, 2008).

4.1 Elevate quantità di zuccheri

Spesso gli sportivi consumano energy drinks prima, durante e dopo l'allenamento, confondendoli con gli sport drinks, ma uno degli effetti negativi dei primi è che contengono elevate quantità di zuccheri.

Questi rallentano la velocità di assorbimento dei nutrienti nel circolo ematico e rallentano anche l'assorbimento dei liquidi, contrastando la reidratazione durante l'esercizio e provocando crampi addominali.

Una lattina da 240 mL di uno sport drink contiene da 2 g a 19 g di carboidrati; mentre un ED (240 mL) può contenere fino a 67 g, cioè il 9-10% dell'intera bevanda (Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness, 2011).

Il contenuto calorico degli sport drinks varia da 10 a 70 Kcal per lattina, mentre negli EDs si arriva fino a 270 Kcal (Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness, 2011).

La somministrazione di grandi quantità di zuccheri può portare ad un fenomeno definito "sugar crash". Inizialmente il livello di zucchero nel sangue aumenta, fornendo molta energia e conferendo all'atleta una sensazione di benessere. In seguito all'aumento dei livelli di zucchero nel sangue le cellule pancreatiche producono insulina. Questo ormone determina l'assorbimento dello zucchero da parte dei tessuti sotto forma di glicogeno ottenuto per metabolizzazione del glucosio, riducendo così i livelli ematici dello zucchero.

Il "crash" è dovuto al rapido aumento ed al successivo declino di zucchero nel sangue che si ha dopo 30-45 minuti, quando i riflessi degli atleti diminuiscono provocando vertigini.

Inoltre si ha riduzione della forza muscolare e conseguente abbassamento della performance.

I diabetici dovrebbero evitare il consumo di EDs con un elevato tasso calorico e semmai consumare le versioni sugar-free (Campbell et al., 2013). Inoltre, un elevato quantitativo di zuccheri favorisce l'obesità giovanile.

4.2 Erosione dello smalto dentale

La maggior parte di queste bevande ha un pH acido, tra 3 e 4. Una conseguenza del consumo eccessivo di EDs è l'erosione dello smalto dentale, dovuto proprio al basso pH.

Inoltre, l'acido citrico spesso presente nelle bevande, è molto erosivo perché il suo effetto sullo smalto continua anche dopo che il pH è stato neutralizzato (Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness, 2011).

4.3 Effetto diuretico

Gli effetti diuretici e natriuretici indotti dalle bevande energetiche sono in gran parte mediati dalla caffeina, mentre la taurina non svolge un ruolo significativo nel bilancio idrico (Riesenhuber et al., 2006).

4.4 Effetti sulla funzione piastrinica ed endoteliale

Il consumo di bevande energetiche è stato collegato con morte cardiaca improvvisa e, più recentemente, con infarto del miocardio. L'infarto del miocardio è strettamente collegato con la disfunzione endoteliale e piastrinica. Il consumo di EDs aumenta l'aggregazione piastrinica e diminuisce la funzione endoteliale in giovani adulti sani (Worthley et al., 2010).

4.5 Reazioni cutanee

Una donna di 33 anni ha manifestato prurito generalizzato, orticaria, dispnea e vertigini 10 minuti dopo l'ingestione di 100 mL di una bevanda energetica contenente taurina (bevanda A). La paziente aveva avuto sintomi simili circa due anni prima, dopo aver consumato una bevanda energetica diversa (bevanda B).

Poiché gli ingredienti comuni alle due bevande erano taurina sintetica e nicotinammide, nei giorni successivi alla paziente sono state somministrate per via orale taurina sintetica, taurina naturale e nicotinammide.

Trenta minuti dopo l'ingestione di 1 mg di taurina sintetica la paziente aveva prurito sul volto e sui palmi delle mani con eritema, mentre non ha riferito alcun sintomo dopo aver ingerito 1.500 mg di taurina naturale e 45 mg di nicotinammide.

Anche se non è stato possibile chiarire il meccanismo di reazione di ipersensibilità, i risultati dei test indicano che i sintomi sono associati con la taurina sintetica.

In letteratura non sono riportati altri casi di anafilassi ad aminoacidi sintetici.

I medici hanno suggerito che le possibili cause dei sintomi fossero gli additivi per la stabilizzazione dell'amminoacido, come solfiti, butilato di idrossianisolo, idrossitoluene butilato ed emulsionante polisorbato.

In precedenza è stato riportato un caso di anafilassi provocata da acido folico sintetico, ma non dai folati alimentari e si è ipotizzato che agisse come un aptene con un meccanismo diverso rispetto ai folati alimentari.

La maggior parte della taurina sintetica contenuta nei prodotti alimentari potrebbe risultare leggermente diversa rispetto a quella naturale a causa dei molteplici metodi di sintesi. Tuttavia, la taurina sintetica non è diversa da quella naturale nella sua struttura molecolare, e la purezza di quella somministrata alla paziente era quasi del 100%. In conclusione, è stato ipotizzato che l'anafilassi nella paziente sia stata provocata da un meccanismo non immunologico o da aptenizzazione (Lee et al., 2013).

4.6 Epatotossicità

Una donna caucasica di 22 anni accusò dolore epigastrico, nausea, vomito e lieve febbre, dopo aver consumato dieci lattine di una bevanda energetica al giorno nelle due settimane precedenti.

Fu ricoverata con diagnosi di epatite acuta e i medici ipotizzarono che l'ingrediente principalmente responsabile per lo sviluppo di epatite fosse la vitamina B3.

Fino ad allora la più piccola dose di niacina riportata in letteratura che determinava epatotossicità era di 1g/dì.

La paziente aveva ingerito 300 mg di niacina al giorno (30 mg x 10 lattine/dì).

Anche se l'ingestione totale di niacina era di 300 mg/dì, inferiore alla quantità prevista per causare tossicità, si sa molto poco circa i profili di tossicità di alcuni degli ingredienti degli EDs o sulle possibili interazioni tra di essi o sui possibili effetti cumulativi.

4.7 Aumento dello stress e peggioramento delle performances scolastiche

Il consumo di EDs tra gli studenti è stato positivamente correlato all'entità dello stress soggettivamente percepito e negativamente correlato al livello delle performances accademiche (Pettit e DeBarr, 2011).

4.8 Rischi in età pediatrica

Il consumo di energy drinks nei bambini e negli adolescenti è molto diffuso e in continuo aumento.

Queste bevande sono controindicate in età pediatrica durante i pasti o l'attività fisica, come sostituti di acqua o latte, poiché aumentano l'apporto calorico giornaliero senza un valore nutrizionale aggiunto.

Poiché gli EDs influenzano negativamente la crescita ottimale, lo sviluppo, la composizione corporea e la salute, il loro utilizzo dovrebbe essere scoraggiato nei bambini.

E' stato dimostrato che la caffeina migliora le prestazioni fisiche negli adulti aumentando la resistenza e la forza, migliorando il tempo di reazione e riducendo la fatica, ma questi effetti sono molto variabili, dose-dipendenti ed inoltre non sono mai stati studiati su bambini e adolescenti (Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness, 2011).

Non si conoscono, infatti, le conseguenze della caffeina sullo sviluppo neuronale, sul sistema cardiovascolare e sul rischio di dipendenza nei bambini.

Nel 2005 l'associazione americana del centro antiveneni ha ricevuto più di 4600 chiamate per problemi riguardanti la caffeina, di cui 2600 interessavano minori di 19 anni (Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness, 2011), tanto che in alcuni Stati si è discusso se limitare la pubblicità e/o la vendita degli energy drinks.

Tra gli ingredienti troviamo anche gli aminoacidi.

E' stato dimostrato che le proteine migliorano il recupero muscolare se ingerite immediatamente dopo l'attività fisica, ma la loro integrazione nei bambini è superflua.

Infatti, la maggior parte dei bambini e degli adolescenti, che segue una dieta equilibrata raggiunge facilmente le dosi di proteine raccomandate (1.2-2.0 g di proteine/Kg), anche se svolge regolarmente attività sportiva (Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness, 2011).

Dopo l'attività fisica, una valida opzione a queste bevande può essere il latte a basso contenuto di grasso, che contiene calcio e vitamina D, particolarmente importanti nella crescita (Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness, 2011).

L'erosione dello smalto dentale nei bambini e negli adolescenti è preoccupante, tanto da essere riscontrata nel 57% degli adolescenti dagli undici ai quattordici anni (Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness, 2011).

Nel 68° Congresso Nazionale di Pediatria tenutosi a Roma nel maggio 2012 è stata sottolineata la pericolosità della diffusione degli energy drinks nella popolazione giovanile.

Ma già nel marzo 2010 il "Sistema di Allerta Precoce e Risposta Rapida" del Dipartimento

Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri aveva divulgato un'allerta circa alcuni casi di intossicazione da bevande energetiche, sottolineando i potenziali rischi per la salute, derivanti dal consumo di bevande energetiche.

A questo proposito è degno di nota il caso di una bambina filippina di 11 anni, da poco tempo in Italia, colpita da un malore durante una gara scolastica di corsa campestre.

La bambina aveva tachicardia, ipotensione e abbondante sudorazione, dovuti, molto probabilmente, al consumo di una lattina (250 mL) di un energy drink circa 20 minuti prima della gara.

4.9 Interazioni

Molti energy drinks contengono ingredienti che possono avere interazioni tra loro, come la taurina con altri aminoacidi o la caffeina con molti estratti vegetali.

La combinazione di caffeina e taurina è stata studiata attraverso studi in doppio cieco su studenti universitari. Negli studenti che hanno ingerito pillole contenenti caffeina e taurina si è verificato un calo significativo della frequenza cardiaca e un aumento della pressione arteriosa media, rispetto a coloro che hanno ingerito il placebo (Bichler et al., 2006).

Dal momento che queste bevande energetiche non sono regolamentate dalla US Food and Drug Administration, così come non lo sono in Italia, le quantità precise degli ingredienti e le interazioni tra essi non sono ancora note (Vivekanandarajah et al., 2011).

Il consumo di energy drinks associato a bevande alcoliche è molto popolare, soprattutto tra i giovani.

Negli Stati Uniti sono disponibili in commercio EDs alcolici in cui la componente alcolica, compresa tra il 6% e il 10% è già contenuta nella preparazione.

In Italia non è ancora possibile acquistare lattine di energy drinks che contengano già una quota alcolica, ma i giovani sono soliti associare bevande energetiche con superalcolici, come jagermeister e cointreau.

Affermano di consumare questi cocktail per socializzare, aumentare l'energia e migliorare il sapore dell'alcol, ma nessuno di loro è consapevole circa la dose massima giornaliera raccomandata di due energy drinks al giorno, né conoscono i danni che possono derivare dal consumo di queste bevande e dalla loro associazione con alcol.

Il consumo combinato di EDs ed alcol è associato ad un più rapido assorbimento dell'alcol a livello del piccolo intestino, correlato all'azione dell'anidride carbonica, generalmente addizionata agli EDs e ad un più rapido svuotamento gastrico (Roberts e Robinson, 2007), che a

loro volta si traducono in un aumento dell'alcolemia.

L'effetto stimolante della caffeina è in grado di mascherare quello depressivo dell'alcol, portando il consumatore a sottovalutare il proprio grado di ebbrezza alcolica (Ministero della Salute, 2012).

Infatti esistono molti studi che dimostrano come il consumo combinato di EDs con alcol comporti un maggior consumo di quest'ultimo (Pennay e Lubman, 2012), associato ad un maggior rischio di dipendenza.

L'associazione bevanda energetica-alcol espone il soggetto ad un maggior rischio di subire abusi sessuali, di cercare assistenza medica con maggior frequenza e di essere passeggero su un'auto guidata in stato di ebbrezza (Ministero della Salute, 2012).

E' stato ipotizzato che anche altri componenti degli EDs siano coinvolti negli effetti dell'associazione con alcol, in particolare la taurina.

La caffeina e l'alcol, inoltre, hanno entrambi effetti diuretici e, se associati, possono provocare maggior rischio di disidratazione.

L'associazione caffeina-alcol può alterare i meccanismi di regolazione del ritmo cardiaco, con conseguente tachicardia e palpitazioni (Ministero della Salute, 2012).

5. Regolamenti e leggi inerenti gli EDs

5.1 Parere della Società Internazionale di Nutrizione dello Sport

Sulla base del riesame della letteratura scientifica e medica inerente la sicurezza e l'efficacia dell'uso delle bevande energetiche, la Società Internazionale di Nutrizione dello Sport (ISSN) ha concluso quanto segue (Campbell et al., 2013):

- Anche se questi composti contengono una serie di nutrienti che hanno la pretesa di incidere sulle prestazioni fisiche e mentali, le principali sostanze con effetto ergogenico sembrano essere i carboidrati e la caffeina.
- Il valore ergogenico della caffeina sulle prestazioni fisiche e mentali è stato ben definito, ma i potenziali benefici degli altri nutrienti sono ancora da determinare.
- Il consumo di un ED, 10-60 minuti prima di un esercizio può migliorare la concentrazione, la vigilanza, l'esercizio anaerobico e la resistenza.
- Poiché gli EDs contengono numerosi ingredienti, questi prodotti meriterebbero ulteriori studi per dimostrare la loro sicurezza ed i potenziali effetti sulle prestazioni fisiche e mentali.
- Ci sono prove limitate che il consumo di EDs a basso contenuto calorico durante l'allenamento e gli esercizi per la perdita di peso, fornisca effetti ergogenici e promuova un'ulteriore perdita di grasso. Tuttavia il consumo di quelli a maggior contenuto calorico può promuovere l'aumento di peso, se l'apporto energetico derivante dal consumo di queste bevande non è considerato come parte dell'apporto giornaliero di energia totale.
- Gli atleti devono considerare l'impatto che l'ingestione di grandi quantità di carboidrati può avere sul metabolismo, sui livelli di glucosio e di insulina nel sangue, così come gli effetti della caffeina e di altri stimolanti sulle abilità motorie.
- I bambini e gli adolescenti dovrebbero consumare le bevande energetiche soltanto con l'approvazione dei genitori, dopo aver considerato le quantità di caffeina, carboidrati e altri nutrienti e dopo un'attenta valutazione degli effetti collaterali.
- L'uso indiscriminato di queste bevande, specialmente se ne viene consumata più di una unità al giorno può causare pericolosi effetti collaterali.

- I diabetici e i soggetti con malattie cardiovascolari, metaboliche, renali, epatiche e disturbi neurologici che assumono farmaci, la cui azione può essere influenzata da cibi ad alto contenuto glicemico, dalla caffeina e da altri stimolanti, dovrebbero evitare l'uso di queste bevande, a meno che non siano approvate dal loro medico.

5.2 Legislazione

La regolamentazione internazionale relativa alla commercializzazione degli EDs mostra delle lacune.

La Food And Drug Administration (FDA) prevede un limite massimo per quanto riguarda la concentrazione di caffeina nei soft drinks (regolamentati come alimenti), pari a 0.02% o 71 mg per 355 mL.

Inoltre, regola l'utilizzo della caffeina come sostanza psicoattiva nelle preparazioni farmacologiche, ma non esistono regole specifiche per quanto riguarda gli EDs.

La quantità di caffeina negli EDs americani è ben superiore al limite dello 0.02% stabilito per i soft drinks e, addirittura, può essere il 150-300% in più rispetto ad una comune cola.

Inoltre, negli Stati Uniti le aziende non sono obbligate a riportare la quantità di caffeina sulle confezioni del prodotto, a differenza della normativa europea che invece lo impone.

I produttori di EDs non si sono mai ritenuti soggetti al rispetto dei limiti imposti per i soft drinks, né a quelli stabiliti per i farmaci, perché affermano che queste bevande sono soggette alla regolamentazione prevista dal Dietary Supplement Health and Education Act del 1994, che classifica i prodotti derivati da fonti vegetali, come integratori alimentari, piuttosto che come farmaci.

La lassità della legislazione americana ha permesso, quindi, che fossero commercializzati EDs ad elevato contenuto di caffeina.

Problema ancora più importante è quello relativo agli EDs alcolici.

Questi prodotti devono riportare il contenuto di alcol in etichetta, ma il loro confezionamento e l'aspetto risultano identici ai corrispondenti prodotti privi di alcol. Inoltre nei negozi della grande distribuzione sono in genere posizionati in reparti diversi da quello degli alcolici, suggerendo indirettamente al consumatore che questi prodotti non lo siano.

Il prezzo di queste bevande alcoliche è contenuto, di poco superiore al prodotto di riferimento analcolico e, comunque, sempre inferiore alla somma di un ED e un super-alcolico acquistati separatamente.

In America dopo diciotto morti sospette, la FDA nel mese di gennaio 2012 ha manifestato la

volontà di affidare a un *panel* di esperti indipendenti la valutazione dei possibili rischi di queste bevande, i limiti di caffeina da consigliare o imporre e le possibili interazioni.

In Canada il contenuto di caffeina per ogni lattina di ED è limitato a 180 mg ed esiste l'obbligo di riportare in etichetta la presenza di sostanze stimolanti, il consumo massimo giornaliero consentito, le avvertenze per quanto riguarda l'ingestione da parte di bambini e donne in stato di gravidanza, i rischi derivanti dal consumo di grandi quantità di EDs e dall'associazione con alcol. Poiché alcuni decessi sono stati attribuiti a un eccessivo consumo di EDs, alcuni governi hanno creato restrizioni all'importazione ed alla vendita di queste bevande.

Paesi come Francia, Turchia, Danimarca, Norvegia, Uruguay e Islanda hanno bandito la vendita degli EDs con elevato contenuto di caffeina e taurina.

In Francia la Red Bull è stata vietata in seguito alla morte di un diciottenne, deceduto durante una partita di basket, dopo averne consumato quattro lattine, ma il divieto è ormai stato revocato.

In Svezia la vendita è concessa esclusivamente alle farmacie come prodotto medicinale.

L'Unione Europea regola l'etichettatura degli EDs imponendo che questa riporti chiaramente che tali bevande sono caratterizzate da "un elevato contenuto di caffeina", in accordo con la Direttiva Europea 2002/67/CE.

Gli Stati Membri hanno una legislazione nazionale che recepisce questa Direttiva.

La presenza di caffeina deve chiaramente figurare sull'etichetta delle bevande che ne contengono più di 150 mg/L.

Questa norma si applica ad alcune bevande analcoliche e alle bevande energetiche, ma non al tè, al caffè, e ai prodotti che ne derivano poiché si suppone che il consumatore sappia che questi prodotti contengono caffeina e che la quantità dipende dal metodo di preparazione.

In Italia non sono in vendita bevande energetiche che presentano già un contenuto alcolico e la concentrazione massima di caffeina è pari a 32 mg/100 mL.

E' obbligatorio specificare in etichetta avvertenze, quali "tenore elevato di caffeina" e "non raccomandato ai bambini, alle donne incinte o alle persone sensibili alla caffeina". L'etichetta non deve vantare effetti positivi e, deve consigliare di evitare la simultanea esposizione ad alcol e tabacco.

Gli integratori alimentari e le bevande energizzanti non sono sottoposti ad alcun controllo per la messa in commercio (Gazzetta Ufficiale n. 101 del 04-05-1998; circolare del 3 aprile 1998, n. 5; Bevande di provenienza comunitaria caratterizzate da elevati tenori di caffeina e di taurina), a differenza di quanto avviene per i farmaci.

Le aziende di bevande energetiche possono pubblicizzarle come bevande energizzanti, per migliorare le prestazioni, aumentare l'attenzione e bruciare le calorie.

6. Conclusioni

La mole di dati disponibili permette di illustrare un quadro dettagliato circa l'utilizzo degli EDs nella popolazione giovanile.

I giovani sono coscienti della capacità delle aziende di pubblicizzare questi prodotti associandoli ad aumento dell'energia e a sport estremi, ma non sono consapevoli degli effetti collaterali che possono provocare, da soli, o in associazione con alcol.

La promozione di queste bevande alimenta il mercato delle illusioni, consolidando l'opinione che qualsiasi problema può essere superato con una bibita, con alcol o con una pillola.

Emerge una realtà complessa nella quale le bevande energetiche conquistano sempre più gli adolescenti e i giovani adulti, ma gli operatori sanitari, in molti casi, non sono informati sui possibili rischi derivanti dal loro uso e abuso.

Il problema non può essere sottovalutato perché più della metà dei giovani italiani ne fa uso e proporzionalmente aumentano i casi in pronto soccorso a causa di un eccessivo consumo.

Considerando anche i limiti della legislazione, è necessario informarsi e intervenire rivolgendosi soprattutto ai giovani con informazioni chiare e comprensibili.

Inoltre, è necessario ostacolare la diffusione anche in Italia di EDs che contengono già una quota alcolica.

7. Bibliografia

- Abebe Worku, Mozaffari Mahmood S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1(3):293–311. [PubMed]
- Alford C, Cox H, Wescott R. The effects of red bull energy drink on human performance and mood. *Amino Acids.* 2001;21(2):139-50. [PubMed]
- Alloisio S, Cugnoli C, Ferroni S, Nobile M. Differential modulation of ATP-induced calcium signalling by A1 and A2 adenosine receptors in cultured cortical astrocytes. *Br J Pharmacol.* 2004;141(6):935-942. [PubMed]
- Attila S, Cakir B. Energy drink consumption in college students and associated factors. *Nutrition.* 2011;27(3):316-322. [PubMed]
- Baillargeon JP, Chiu TYT, Papaleo E, Unfer V. Il mioinositolo nella pratica clinica ostetrica-ginecologica. Verduci Editore. 2010
- Bain MA, Faull R, Milne RW, Evans AM. Oral L-carnitine: metabolite formation and hemodialysis. *Curr Drug Metab.* 2006;7(7):811-6. [PubMed]
- Ballistreri MC, Corradi-Webster CM. Consumption of energy drinks among physical education students. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2008;16 Spec N°: 558-64. [PubMed]
- Bedingfield JB, King DA, Holloway FA. Cocaine and caffeine: conditioned place preference, locomotor activity, and additivity. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;61(3):291-6. [PubMed]
- Berger AJ, Alford K. Cardiac arrest in a young man following excess consumption of caffeinated “energy drinks”. *Med J Aust.* 2009;190(1):41-3. [PubMed]
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev.* 1998;28(3):309-69. [PubMed]
- Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML, Llerena A, Alm C, Bondesson U, Lindstrom L, Rodriguez de la Rubia I, Ramos S, Benitez J. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38(5):471-3. [PubMed]
- Bibb JA, Snyder GL, Nishi A, Yan Z, Meijer L, Fienberg AA, Tsai LH, Kwon YT, Girault JA, Czernik AJ, Haganir RL, Hemmings HC Jr, Nairn AC, Greengard P. Phosphorylation of DARPP-32 by Cdk5 modulates dopamine signalling in neurons. *Nature.* 1999;402(6762):669-71. [PubMed]

- Bichler A, Swenson A, Harris MA. A combination of caffeine and taurine has no effect on short term memory but induces changes in heart rate and mean arterial blood pressure. *Amino Acids*. 2006;31(4):471-6. [PubMed]
- Biggs SN, Smith A, Dorrian J, Reid K, Dawson D, van den Heuvel C, Baulk S. Perception of simulated driving performance after sleep restriction and caffeine. *J Psychosom Res*. 2007;63(6):573-7. [PubMed]
- Blanchard J, Sawers SJA. The absolute bioavailability of caffeine in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1983;24(1):93-8.
- Bloomer RJ, Canale RE, Blankenship MM, Hammond KG, Fisher-Wellman KH, Schilling BK. Effect of the dietary supplement Meltdown on catecholamine secretion, markers of lipolysis, and metabolic rate in men and women: a randomized, placebo controlled, cross-over study. *Lipids Health Dis*. 2009;8:32. [PubMed]
- Bolognani L, Volpi N. *Tavole metaboliche*. Piccin-Nuova Libreria. 1998;91-3.
- Bonci L. "Energy" Drinks: Help, Harm or Hype? *Sports Sci Exch*. 2002;15:1-4.
- Bonnet MH, Arand DL. Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep*. 1992;15(6):526-36. [PubMed]
- Brass EP. Carnitine and sports medicine: use or abuse? *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1033:67-78. [Pub Med]
- Burgstad CM, Besanko LK, Deane AM, Nguyen NQ, Saadat-Gilani K, Davidson G, Burt E, Thomas A, Holloway RH, Chapman MJ, Fraser RJ. Sucrose Malabsorption and Impaired Mucosal Integrity in Enterally Fed Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Observational Study. *Crit Care Med*. 2013. [Pub Med]
- Buxton C, Hagan JE. A survey of energy drinks consumption practices among student - athletes in Ghana: lessons for developing health education intervention programmes. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):9. [PubMed]
- Calogero AE, Condorelli RA, Di Bari F, Vicari, La Vignera S. Effetti del myo-inositolo (andrositol[®] lab) sulla funzione nemaspermica. Verduci Editore. 2012
- Cameron MD, Wen B, Roberts AG, Atkins WM, Campbell AP, Nelson SD. Cooperative binding of acetaminophen and caffeine within the P450 3A4 active site. *Chem Res Toxicol*. 2007;20(10):1434-41.

- Campbell B, Wilborn C, La Bounty P, Taylor L, Nelson MT, Greenwood M, Ziegenfuss TN, Lopez HL, Hoffman JR, Stout JR, Schmitz S, Collins R, Kalman DS, Antonio J, Kreider RB. International Society of Sports Nutrition position stand: energy drinks. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10(1):1. [PubMed]
- Candow DG, Kleisinger AK, Grenier S, Dorsch KD. Effect of sugar-free Red Bull energy drink on high-intensity run time-to-exhaustion in young adults. *J Strength Cond Res.* 2009;23(4):1271-5. [PubMed]
- Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(2):127-53. [Pub Med]
- Cauli O, Morelli M. Caffeine and the dopaminergic system. *Behav Pharmacol.* 2005;16(2):63-77. [Pub Med]
- Cheong SH, Chang KJ. Antidiabetic effect of taurine in cultured rat skeletal 16 myotubes. *Adv Exp Med Biol.* 2013;775:311-20. [PubMed]
- Chesney RW, Han X, Patters AB. Taurine and the renal system. *J Biomed Sci.* 2010;17Suppl 1:S4. [Pub Med]
- Choi KS, Yoo IS, Shin KO, Chung KH. Effects of taurine on cadmium exposure in muscle, gill, and bone tissues of *Carassius auratus*. *Nutr Res Pract.* 2013;7(1):22-5. [PubMed]
- Clements RS Jr., Reynertson R. Myo-Inositol metabolism in diabetes mellitus: effect of insulin treatment. *Diabetes.* 1977; 26(3):215-21. [Pub Med]
- Cohen SM, Laurito CE, Curran MJ. Grand mal seizure in a postpartum patient following intravenous infusion of caffeine sodium benzoate to treat persistent headache. *J Clin Anesth.* 1992;4(1):48-51. [PubMed]
- Committee on Nutrition and the Council on Sports Medicine and Fitness. Sports drinks and energy drinks for children and adolescents: are they appropriate? *Pediatrics.* 2011;127(6):1182-9. [PubMed]
- Comunicato stampa. “L’EFSA adotta un parere su due ingredienti comunemente usati in alcune bevande energetiche”. 12 febbraio, 2009.
- Currell K, Jeukendrup AE. Superior endurance performance with ingestion of multiple transportable carbohydrates. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(2):275-81. [Pub Med]
- Cuttitta CM, Guariglia SR, Idrissi AE, L'amoreaux WJ. Taurine's effects on the neuroendocrine functions of pancreatic β cells. *Adv Exp Med Biol.* 2013;775:299-310. [PubMed]

- Dalbo VJ, Roberts MD, Stout JR, Kerksick CM. Acute effects of ingesting a commercial thermogenic drink on changes in energy expenditure and markers of lipolysis. *J Int Soc Sports Nutr.* 2008;5:6. [PubMed]
- D'Ambrosio SM. Evaluation of the genotoxicity data on caffeine. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1994;19(3):243-81. [PubMed]
- Del Coso J, Salinero JJ, González-Millán C, Abián-Vicén J, Pérez-González B. Dose response effects of a caffeine-containing energy drink on muscle performance: a repeated measures design. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9(1):21 [PubMed].
- Del Coso J, Muñoz-Fernández VE, Muñoz G, Fernández-Elías VE, Ortega JF, Hamouti N, Barbero JC, Muñoz-Guerra J. Effects of a caffeine-containing energy drink on simulated soccer performance. *PLoS One.* 2012;7(2):e31380. [PubMed]
- Dews PB, O'Brien CP, Bergman J. Caffeine: behavioral effects of withdrawal and related issues. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(9):1257-61. [PubMed]
- Dixon AK, Gubitzi AK, Sirinathsinghji DJ, Richardson PJ, Freeman TC. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat. *Br J Pharmacol.* 1996;118(6):1461-8. [PubMed]
- Dratcu L, Grandison A, McKay G, Bamidele A, Vasudevan V. Clozapine-resistant psychosis, smoking, and caffeine: managing the neglected effects of substances that our patients consume every day. *Am J Ther.* 2007;14(3):314-8. [PubMed]
- El Yacoubi M, Ledent C, Ménard JF, Parmentier M, Costentin J, Vaugeois JM. The stimulant effects of caffeine on locomotor behaviour in mice are mediated through its blockade of adenosine A(2A) receptors. *Br J Pharmacol.* 2000;129(7):1465–1473. [PubMed]
- Fidanza A, La Grutta G. *Elementi di fisiologia.* Seconda edizione. UTET, 1983
- Finnegan D. The health effects of stimulantdrinks. *Br Nutr Found Nut Bull.* 2003;28(2):147–55.
- Fischer TW, Hipler UC, Elsner P. Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair follicles in vitro. *Int J Dermatol.* 2007;46(1):27-35. [PubMed]
- Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(7-8):857-872. [PubMed]
- Forbes SC, Candow DG, Little JP, Magnus C, Chilibeck PD. Effect of Red Bull energy drink on repeated Wingate cycle performance and bench-press muscle endurance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008;18(5):542. [Pub Med]

- Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zwartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999;51(1):83-133. [PubMed]
- Fredholm BB, Irenius E, Kull B, Schulte G. Comparison of the potency of adenosine as an agonist at human adenosine receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Biochem Pharmacol.* 2001; 61(4):443–8. [PubMed]
- Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets. *Exp Cell Res.* 2010. [PubMed]
- Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Müller CE. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors-an update. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):1–34. [PubMed]
- Froger N, Jammoul F, Gaucher D, Cadetti L, Lorach H, Degardin J, Pain D, Dubus E, Forster V, Ivkovic I, Simonutti M, Sahel JA, Picaud S. Taurine is a crucial factor to preserve retinal ganglion cell survival. *Adv Exp Med Biol.* 2013;775:69-83. [PubMed]
- Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):578-82. [PubMed]
- Fuxe K, Ferré S, Canals M, Torvinen M, Terasmaa A, Marcellino D, Goldberg SR, Staines W, Jacobsen KX, Lluís C, Woods AS, Agnati LF, Franco R. Adenosine A2A and dopamine D2 heteromeric receptor complexes and their function. *J Mol Neurosci.* 2005;26(2-3):209-20. [PubMed]
- Gasior M, Jaszyna M, Peters J, Goldberg SR. Changes in the ambulatory activity and discriminative stimulus effects of psychostimulant drugs in rats chronically exposed to caffeine: effect of caffeine dose. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295(3):1101-11. [PubMed]
- Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S, Krishna CV, Thompson JP, Routledge PA. Pharmacokinetics of oral taurine in healthy volunteers. *J Amino Acids.* 2010;2010:346237. [PubMed]
- Gillingham RL, Keefe AA, Tikuisis P. Acute caffeine intake before and after fatiguing exercise improves target shooting engagement time. *Aviat Space Environ Med.* 2004;75(10):865-71. [PubMed]
- Goldstein A, Wallace ME. Caffeine dependence in schoolchildren? *Exp Clin Psychopharmacol.* 1997;5(4):388-392. [PubMed]
- Gölgeli A, Ozesmi C, Ozesmi M. The effects of theophylline and caffeine on the isolated rat diaphragm. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam.* 1995;45(2):105-13. [PubMed]

- Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hammam MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, Desai M, Miller M, Hall SD. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(1):89-100. [PubMed]
- Green TA, Schenk S. Dopaminergic mechanism for caffeine-produced cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 26(4): 422-30. [PubMed]
- Griffith D. Energy drinks make caffeine the drug of choice among California youth. *Sacramento Bee.* 2008.
- Griffith HW. Guida complete alle vitamine minerali e integratori alimentary. EDRA, 1993
- Gubler CJ ., 1988. Thiamin. In: Machlin LJ (ed.), *Handbook of vitamins*, Marcel Dekker, New York. 245-98.
- Gupta RC. Taurine analogues and taurine transport: therapeutic advantages. *Adv Exp Med Biol.* 2006;583:449-67.
- Han X, Chesney RW. Mechanism of TauT in protecting against cisplatin-induced kidney injury (AKI). *Adv Exp Med Biol.* 2009;643:105-12. [PubMed]
- Hansen DB, Friis MB, Hoffmann EK, Lambert IH. Downregulation of the taurine transporter TauT during hypo osmotic stress in NIH3T3 mouse fibroblasts. *J Membr Biol.* 2012 Feb;245(2):77-87. [PubMed]
- Hansten PD, Horn JR. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Interactions, Table of Cytochrome P450 Substrates, Inhibitors, Inducers and P-glycoprotein, with Footnotes. In: *The Top 100 Drug Interactions - A guide to Patient Management.* Freeland, WA: H&H Publications; 2007;159-175.
- Hauber W. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog Neurobiol.* 1998;56(5):507-40. [PubMed]
- Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(4):349-56. [PubMed]
- Higgins JP, Tuttle TD, MS, Higgins CL. Energy beverages: content and safety. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(11):1033-41. [PubMed]
- Hoffman JR, Ratamess NA, Ross R, Shanklin M, Kang J, Faigenbaum AD. Effect of a pre-exercise energy supplement on the acute hormonal response to resistance exercise. *J Strength Cond Res.* 2008;22(3):874-82. [Pub Med]
- Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Management of urinary incontinence in women: a scientific review. *JAMA* 2004;291(8):986-95. [PubMed]

- Horger BA, Wellman PJ, Morien A, Davies BT, Schenk S. Caffeine exposure sensitizes rats to the reinforcing effects of cocaine. *Neuroreport*. 1991;2(1):53-6. [PubMed]
- Huang KH, Chang CC, Ho JD, Lu RH, Tsai LH. Role of taurine on acid secretion in the rat stomach. *J Biomed Sci*. 2011;18:11. [PubMed]
- Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Chen JF, Schwarzschild MA, Fredholm BB, Urade Y, Hayaishi O. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nature Neurosci*. 2005;8(7):858-9. [PubMed]
- Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rew*. 1992;72(1):101-63. [PubMed]
- Idrissi AE, Okeke E, Yan X, Sidime F, Neuwirth LS. Taurine regulation of blood pressure and vasoactivity. *Adv Exp Med Biol*. 2013;775:407-25. [PubMed]
- Ivy JL, Kammer L, Ding Z, Wang B, Bernard JR, Liao YH, Hwang J. Improved cycling time-trial performance after ingestion of a caffeine energy drink. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2009;19(1):61-78. [PubMed]
- Iyadurai SJ, Chung SS. New-onset seizures in adults: possible association with consumption of popular energy drinks. *Epilepsy Behav*. 2007;10(3):504-8. [PubMed]
- Jahanfar S, Jaafar SH. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD006965. [PubMed]
- Jeukendrup AE, McLaughlin J. Carbohydrate ingestion during exercise: effects on performance, training adaptations and trainability of the gut. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2011;69:1-12. [Pub Med]
- Jiang Z, Bulley S, Guzzone J, Ripps H, Shen W. The modulatory role of taurine in retinal ganglion cells. *Adv Exp Med Biol*. 2013;775: 53-68. [PubMed]
- Juliano LM, Griffiths RR. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176(1):1-29. [PubMed]
- Kull B, Ferré S, Arslan G, Svenningsson P, Fuxe K, Owman C, Fredholm BB. Reciprocal interactions between adenosine A2A and dopamine D2 receptors in Chinese hamster ovary cells co-transfected with the two receptors. *Biochem Pharmacol*. 1999;58(6):1035-1045. [PubMed]
- Kumari N, Prentice H, Wu JY. Taurine and its neuroprotective role. *Adv Exp Med Biol*. 2013;775:19-27. [PubMed]
- Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J Neurochem*. 2001;79(3):463-84. [PubMed]

- Ledent C, Vaugeois JM, Schiffmann SN, Pedrazzini T, El Yacoubi M, Vanderhaeghen JJ, Costentin J, Heath JK, Vassart G, Parmentier M. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. *Nature*. 1997;388(6643):674-8. [PubMed]
- Lee SE, Lee SY, Jo EJ, Kim MY, Yang MS, Chang YS, Kim SH. A case of taurine-containing drink induced anaphylaxis. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(1):70–3.
- Leite RP, Predes FS, Monteiro JC, Freitas KM, Wada RS, Dolder H. Advantage of Guaraná (*Paullinia cupana* Mart.) supplementation on cadmium-induced damages in testis of adult Wistar rats. *Toxicol Pathol*. 2013;41(1):73-9.
- Lelo A, Birkett DJ, Robson RA, Miners JO. Comparative pharmacokinetics of caffeine and its primary demethylated metabolites paraxanthine, theobromine and theophylline in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22(2):177-82.
- Lieberman HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, Speckman KL, Tulley R. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. *Sea-Air-Land. Psychopharmacology (Berl)*. 2002;164(3):250-61.
- Lindskog M, Svenningsson P, Pozzi L, Kim Y, Fienberg AA, Bibb JA, Fredholm BB, Nairn AC, Greengard P, Fisone G. Involvement of DARPP-32 phosphorylation in the stimulant action of caffeine. *Nature*. 2002; 418(6899):774-8.
- Lorist MM, Tops M. Caffeine, fatigue, and cognition. *Brain Cogn*. 2003;53(1):82-94.
- Mackay DC, Rollins JW. Caffeine and caffeinism. *J R Nav Med Serv*. 1989;75(2):65-7.
- Mäder R, Deutsch H, Siebert GK, Gerbershagen HU, Grünh E, Behl M, Kübler W. Vitamin status of inpatients with chronic cephalgia and dysfunction pain syndrome and effects of a vitamin supplementation. *Int J Vitam Nutr Res*. 1988;58(4):436-41. [Pub Med]
- Madsen KL, Preisler N, Orngreen MC, Andersen SP, Olesen JH, Lund AM, Vissing J. Patients with Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency Have Impaired Oxidation of Fat During Exercise but No Effect of L-Carnitine Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. [PubMed]
- Maish WA, Hampton EM, Whitsett TL, Shepard JP, Lovallo WR. Influence of grapefruit juice on caffeine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacotherapy* 1996;16(6):1046-52. [PubMed]
- Malaguarnera M. Acetyl-L-carnitine in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013. [Pub Med]

- Malinauskas BM, Aeby VG, Overton RF, Carpenter-Aeby T, Barber-Heidal K. A survey of energy drink consumption patterns among college students. *Nutr J.* 2007;6:35. [PubMed]
- Marsh C. A. Metabolism of d-glucuronolactone in mammalian systems. 3. Further studies of d-glucuronolactone dehydrogenase of rat liver. *Biochem J.* 1963;89(1):108–14. [Pub Med]
- McGowan JD, Altman RE, Kanto WP Jr. Neonatal withdrawal symptoms after chronic maternal ingestion of caffeine. *South Med J.* 1988;81(9):1092-4. [PubMed]
- Meltzer Helle Margrete, Fotland Tor Øystein, Alexander Jan, Elind Elisabeth, Hallström Helena, Rye Lam Henrik, Kirsi-Helena Liukkonen, Marta Axelstad Petersen, Solbergdottir and Elisabeth Jona. Risk assessment of caffeine among children and adolescents in the Nordic countries. *Tema Nord* 2008;551.
- Mester R, Toren P, Mizrachi I, Wolmer L, Karni N, Weizman A. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. *Biol Psychiatry* 1995;37(5):348-50. [PubMed]
- Mets MA, Ketzer S, Blom C, van Gerven MH, van Willigenburg, Olivier B, Verster JC. Positive effects of Red Bull® Energy Drink on driving performance during prolonged driving. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214(3):737–45. [PubMed]
- Miller KE. Wired: Energy drinks, jock identity, masculine norms, and risk taking. *J Am Coll Health.* 2008;56(5):481-9. [PubMed]
- Ministero della Salute. Comitato nazionale per la sicurezza alimentare. Energy drinks e bevande alcoliche. Parere n.5/2012.
- Miyagawa T, Kawamura H, Obuchi M, Ikesaki A, Ozaki A, Tokunaga K, Inoue Y, Honda M. Effects of oral L-carnitine administration in narcolepsy patients: a randomized, double-blind, cross-over and placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2013;8(1):e53707. [Pub Med]
- Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol.* 2005;4(12):866-76. [PubMed]
- Oja SS, Saransaari P. Taurine and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013. [PubMed]
- Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FB, Del Giglio A. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med.* 2011;17(6):505-12. [PubMed]
- Oo CY, Burgio DE, Kuhn RC, Desai N, McNamara PJ. Pharmacokinetics of caffeine and its demethylated metabolites in lactation: predictions of milk to serum concentration ratios. *Pharm Res.* 1995;12(2):313-6. [PubMed]
- Paddock R. Energy drinks' effects on student-athletes and implications for athletic departments. *Sport J.* 2008;11(4).

- Palmatier MI, Fung EY, Bevins RA. Effects of chronic caffeine pre-exposure on conditioned and unconditioned psychomotor activity induced by nicotine and amphetamine in rats. *Behav Pharmacol.* 2003;14(3):191-8. [PubMed]
- Pennay A, Lubman DI. Alcohol and energy drinks: a pilot study exploring patterns of consumption, social contexts, benefits and harms. *BMC Res Notes.* 2012;5:369. [PubMed]
- Persad LA. Energy drinks and the neurophysiological impact of caffeine. *Front Neurosci.* 2011;5:116. [PubMed]
- Pettit ML, DeBarr KA. Perceived stress, energy drink consumption, and academic performance among college students. *J Am Coll Health.* 2011;59(5):335-41. [PubMed]
- Pichini S, Palmi I, Marchei E, Pellegrini M, Pacifici R, Zuccaro P. Smart drugs. Dipartimento del Farmaco - Osservatorio Fumo Alcol e Droga - Istituto Superiore di Sanità – Roma 2010.
- Pinna A, Di Chiara G, Wardas J, Morelli M. Blockade of A2a adenosine receptors positively modulates turning behaviour and c-Fos expression induced by D1 agonists in dopamine-denervated rats. *Eur J Neurosci.* 1996;8(6):1176-81. [PubMed]
- Portella RdeL, Barcelos RP, da Rosa EJ, Ribeiro EE, da Cruz IB, Suleiman L, Soares FA. Guarana (*Paullinia cupana* Kunth) effects on LDL oxidation in elderly people: an in vitro and in vivo study. *Lipids Health Dis.* 2013;12(1):12. [Pub Med]
- Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:30-41. [Pub Med]
- Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr.* 1991;121(4):539-46. [PubMed]
- Reynolds G. Phys Ed: Do Energy Drinks Improve Athletic Performance? *The New York Times.* December 8, 2010.
- Riesenhuber A, Boehm M, Posch M, Aufricht C. Diuretic potential of energy drinks. *Amino Acids.* 2006;31(1):81-3. [PubMed]
- Rietveld EC, Broekman MM, Houben JJ, Eskes TK, van Rossum JM. Rapid onset of an increase in caffeine residence time in young women due to oral contraceptive steroids. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26(3): 371-3. [PubMed]
- Roberts C, Robinson SP. Alcohol concentration and carbonation of drinks: the effect on blood alcohol levels. *J Forensic Leg Med.* 2007;14(7):398-405. [PubMed].

- Roberts MD, Taylor LW, Wisnann JA, Wilborn CD, Kreider RB, Willoughby DS. Effects of ingesting JavaFit Energy Extreme functional coffee on aerobic and anaerobic fitness markers in recreationally-active coffee consumers.
- J Int Soc Sports Nutr. 2007;4:25. [PubMed]
- Robson RA. The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. Am J Med. 1992;92(4A):22S-25S. [PubMed]
- Rodrigues M, Alves G, Lourenço N, Falcao A. Herb-Drug Interaction of Paullinia cupana (Guarana) Seed Extract on the Pharmacokinetics of Amiodarone in Rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012; Article ID 428560.
- Rondanelli M. Le vitamine come, quando, perché. Pharmacia, 1995.
- Roscilli G, Marra E, Mori F, Di Napoli A, Mancini R, Serlupi-Crescenzi O, Virmani A, Aurisicchio L, Ciliberto G. Carnitines slow down tumor development of colon cancer in the DMH-chemical carcinogenesis mouse model. J Cell Biochem. 2013. [PubMed]
- Rowan MJ, Bulley S, Purpura LA, Ripps H, Shen W. Taurine regulation of voltage-gated channels in retinal neurons. Adv Exp Med Biol. 2013;775:85-99. [PubMed]
- Salama AF, Kasem SM, Tousson E, Elsisy MK. Protective role of L-carnitine and vitamin E on the testis of atherosclerotic rats. Toxicol Ind Health. 2013. [Pub Med]
- Santora A, Neuwirth LS, L'amoreaux WJ, Idrissi AE. The effects of chronic taurine supplementation on motor learning. Adv Exp Med Biol. 2013;775:177-85. [PubMed]
- Schenk S, Horger B, Snow S. Caffeine preexposure sensitizes rats to the motor activating effects of cocaine. Behav Pharmacol. 1990;1(5):447-51. [PubMed]
- Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Sodha RJ, Prögler M, Novak M, Schneider H. Transfer and metabolism of carnitine and carnitine esters in the in vitro perfused human placenta. Pediatr Res. 1985;19(7):700-6. [PubMed]
- Scholey AB, Kennedy DO. Cognitive and physiological effects of an "energy drink": an evaluation of the whole drink and of glucose, caffeine and herbal flavouring fractions. Psychopharmacology (Berl). 2004;176(3-4):320-30. [PubMed]
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. Neuron. 2002; 36(2):241-263. [PubMed]
- Seidl R, Peyrl A, Nicham R, Hauser E. A taurine and caffeine-containing drink stimulates cognitive performance and well-being. Amino Acids. 2000;19(3-4):635-42. [PubMed]

- Sepkowitz KA. Energy drinks and caffeine-related adverse effects. *JAMA*. 2013;309(3):243-4. [PubMed]
- Shivaraj MC, Marcy G, Low G, Ryu JR, Zhao X, Rosales FJ Goh EL. Taurine induces proliferation of neural stem cells and synapse development in the developing mouse brain. *PLoS One*. 2012;7(8):e42935. [Pub Med]
- Smit HJ, Cotton JR, Hughes SC, Rogers PJ. Mood and cognitive performance effects of "energy" drink constituents: caffeine, glucose and carbonation. *Nutr Neurosci*. 2004;7(3):127-139. [PubMed]
- Smit HJ, Grady ML, Finnegan YE, Hughes SA, Cotton JR, Rogers PJ. Role of familiarity on effects of caffeine- and glucose-containing soft drinks. *Physiol Behav*. 2006;87(2):287-97. [PubMed]
- Solinas M, Ferré S, You ZB, Karcz-Kubicha M, Popoli P, Goldberg SR. Caffeine induces dopamine and glutamate release in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2002;22(15):6321-4 [PubMed]
- Svenningsson P, Hall H, Sedvall G, Fredholm BB. Distribution of adenosine receptors in the postmortem human brain: an extended autoradiographic study. *Synapse*. 1997;27(4):322-35. [PubMed]
- Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;66(1):47-64. [PubMed]
- Tappaz ML. Taurine biosynthetic enzymes and taurine transporter: molecular identification and regulations. *Neurochem Res*. 2004 Jan;29(1):83-96. [PubMed]
- Tonazzi A, Console L, Indiveri C. Inhibition of mitochondrial carnitine/acylcarnitine transporter by H₂O₂: Molecular mechanism and possible implication in pathophysiology. *Chem Biol Interact*. 2013. [PubMed]
- Underwood DA. Which medications should be held before a pharmacologic or exercise stress test? *Cleve Clin J Med*. 2002;69(6):449-50. [PubMed]
- Vanessa da Costa Miranda, Damila Cristina Trufelli, Juliana Santos, Maira Paschoin Campos, Melissa Nobuo, Michele da Costa Miranda, Fernanda Schlinder, Rachel Riechelmann, Auro del Giglio. Effectiveness of Guarana´ (Paullinia cupana) for Prostration Fatigue and Depression: Results of a Pilot Double-Blind Randomized Study. *J Alt Compl Med*. 2009;15(4):431–433.

- Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J.* 2002;361(Pt 3):417-429 [Pub Med]
- Vivekanandarajah A, Ni S, Waked A. Acute hepatitis in a woman following excessive ingestion of an energy drink: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:227. [Pub Med]
- Walsh AL, Gonzalez AM, Ratamess NA, Kang J, Hoffman JR. Improved time to exhaustion following ingestion of the energy drink Amino Impact. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7:14. [PubMed]
- Warren GL, Park ND, Maresca RD, McKibans KI, Millard-Stafford ML. Effect of caffeine ingestion on muscular strength and endurance: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7):1375-87. [PubMed]
- Worthley MI, Prabhu A, De Sciscio P, Schultz C, Sanders P, Willoughby SR. Detrimental effects of energy drink consumption on platelet and endothelial function. *Am J Med* 2010;123(2):184–7.
- Yang SN, Dasgupta S, Lledo PM, Vincent JD, Fuxe K. Reduction of dopamine D2 receptor transduction by activation of adenosine A2a receptors in stably A2a/D2 (long-form) receptor co-transfected mouse fibroblast cell lines: studies on intracellular calcium levels. *Neuroscience.* 1995;68(3):729-36. [PubMed]
- Yazdani M, Ide K, Asadifar M, Gottschalk S, Joseph F Jr, Nakamoto T. Effects of caffeine on the saturated and monounsaturated Fatty acids of the newborn rat cerebellum. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(2):79-83. [PubMed]
- Yunusa I, Ahmad IM. Energy-drinks: composition and health benefits. *Bayero J Pure Appl Sci.* 2011;4(2):186 – 191.
- Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(6):425-38. [PubMed]