

CREMA ANTICELLULITE “SNELLISSIMA” *LIFTY LINE*



KIT ANTICELLULITE

CREMA ANTICELLULITE “SNELLISSIMA” LIFTY LINE

VINCENZO VARLARO

Docente Scuola Internazionale di Medicina Estetica
Fondazione Internazionale Fatebenefratelli - Roma
Dir. Prof. Carlo Alberto Bartoletti

Note di chimica biologica

LA CAFFEINA

La caffeina è una base xantina. Determina un incremento quantitativo della lipasi intradipocitaria agendo in senso inibitorio sull'enzima fosfodiesterasi. La maggioranza degli ormoni che si legano ai recettori di membrana attiva tutta una serie di molecole distinte che agiscono come messaggeri intracellulari o *second messenger*.

I principali *second messenger* sono dei nucleotidi ciclici come il cAMP (adenosina monofosfato ciclico), il cGMP (guanosina monofosfato ciclico). Oltre al cAMP e al cGMP, comunque, altre molecole esplicano, a livello intracellulare, la funzione di secondo messaggero: gli ioni calcio, alcuni derivati dei fosfolipidi come l'inositolotrisfosfato, il diacilglicerolo. I *second messenger* vengono prodotti da effettori intracellulari (enzimi) o vengono liberati dai mitocondri e dal reticolo endoplasmico come nel caso degli ioni calcio.

Gli effettori intracellulari coinvolti nella formazione dei *second messenger* sono diversi:

- l'adenilciclastasi che forma il cAMP a partire dall'ATP;
- la guanilciclastasi che forma il cGMP a partire dal GTP;
- la fosfolipasi C che idrolizza i fosfolipidi con la formazione di diacilglicerolo (DAG) e di 1,4,5-inositolotrisfosfato.

I recettori e gli effettori sono molecole completamente distinte e mobili nella membrana citoplasmatica. Per una corretta trasmissione del segnale recettoriale è necessario un corretto accoppiamento tra il recettore di membrana e l'effettore. Per tale accoppiamento è necessario l'intervento di alcune proteine specifiche: le proteine G (Fig. 1).

Le proteine G appartengono ad una famiglia di proteine altamente omologhe, caratterizzate dalla loro capacità di legare e idrolizzare guanosina trifosfato (GTP). Le proteine G

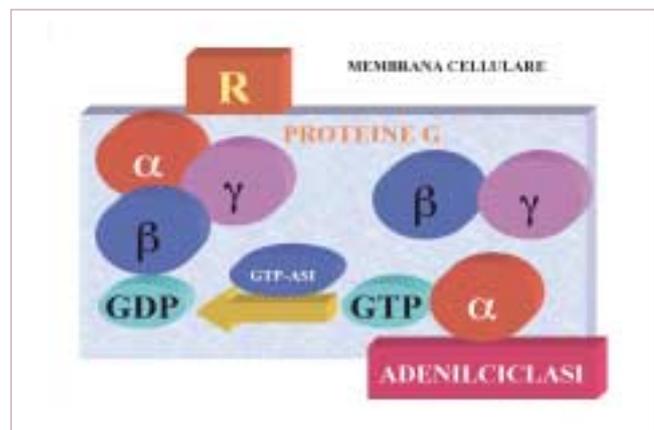


Fig. 1 - Schema della trasduzione del segnale recettoriale da parte delle proteine G e dell'attivazione dell'adenilciclastasi

sono proteine trimeriche costituite da una subunità alfa che differisce da una proteina G all'altra e dalle subunità beta e gamma che sono simili nelle varie proteine G. La subunità alfa lega il GTP mentre il complesso beta-gamma serve da ancoraggio alla membrana citoplasmatica.

L'occupazione del recettore da parte dell'ormone determina lo scambio del guanosina difosfato (GDP) che è legato alla subunità alfa in condizioni di riposo, con il GTP.

Il legame con il GTP determina la scissione della subunità alfa dal dimer beta-gamma. La subunità alfa può, così, attivare la molecola dell'effettore (l'enzima) fino a che l'enzima GTPasi intrinseco alla subunità alfa non idrolizza il GTP a GDP, estinguendo il segnale.

La subunità alfa con il GDP legato, si combina con il dimer beta-gamma a ripristinare la proteina G trimerica inattiva. Gs e Gi sono le proteine G che stimolano e inibiscono l'attività dell'adenilciclastasi modulando i livelli intracellulari del cAMP che rappresenta il prototipo del secondo messaggero. Diversi sono gli ormoni che utilizzano il cAMP come secondo messaggero: l'adrenalina, la corticotropina,

l'ormone paratiroideo, la vasopressina, il Growth Hormone, il TSH, gli ormoni tiroidei FT3, FT4.

Il cAMP attiva la proteinchinasi inattiva che è costituita da quattro subunità, due regolatrici (R_2) e due catalitiche (C_2). Quando le quattro subunità si trovano associate sotto forma di complesso C_2R_2 l'enzima è inattivo. Il cAMP è, però, lo stimolatore allosterico della proteinchinasi e, quando, quattro molecole di cAMP si legano ai loro siti specifici sulle due subunità regolatrici il complesso inattivo C_2R_2 si dissocia liberando le subunità catalitiche enzimaticamente attive ed il complesso R_2 -cAMP $_4$. Il cAMP toglie, quindi, l'inibizione sull'attività della proteinchinasi imposta dal legame con le subunità regolatrici. La proteinchinasi è, quindi, l'enzima chiave del rapporto fra il cAMP e la lipasi intradipocitaria inattiva che viene attivata dai siti attivi delle subunità catalitiche liberate dal freno inibitorio imposto dalle subunità regolatrici. La proteinchinasi è in grado di fosforilare numerosi altri enzimi. Il cAMP ottenuto dall'azione dell'adenilciclasi viene, quindi, metabolizzato dall'enzima fosfodiesterasi ad AMP inattivo (5-adenilato) perdendo, così, quel ruolo chiave nel complesso meccanismo biochimico che entra in gioco nella funzione degli ormoni.

La fosfodiesterasi viene tipicamente inibita dalla caffeina. Per realizzare l'inibizione della fosfodiesterasi, allo scopo di favorire una diminuzione della velocità di demolizione del cAMP e per intensificare e prolungare, quindi, le funzioni del cAMP, si impiega, appunto, la caffeina (Fig. 2).



Fig. 2 - L'aumento del cAMP si traduce, così, nell'attivazione della proteinchinasi e, quindi, in un incremento quantitativo della lipasi intradipocitaria

IL COLEUS FORSKOHLII

Il coleus forskohlii appartiene alla famiglia delle Labiateae. Si tratta di una pianta di origine orientale che cresce spontaneamente nelle zone subtropicali. Il ruolo di droga lo riveste la radice. Nel fitocomplesso della radice è presente

un derivato terpenoide che riveste un ruolo centrale nella farmacodinamica dei medicinali fitoterapici che si ottengono con tale tipo di droga. Tale principio attivo è denominato forskolin (7b-acetoxy-8,13-epossi-1b, 6b, 9a - triidrossilabd-14-en 11-one) (Fig. 3).

Nel fitocomplesso della pianta sono stati isolati altri composti diterpenoidi quali il deacetil-forskolin, il 9-deossi-forskolin, l'1-9 di-deossi-forskolin, l'1-9 di-deossi-7-deacetil-forskolin. Il forskolin favorisce un incremento del cAMP intracellulare. Il forskolin agisce a livello del meccanismo molecolare di membrana dell'adipocita intervenendo nell'attivazione

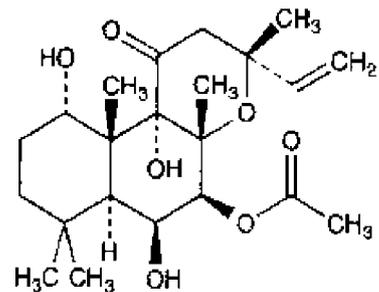


Fig. 3 - Formula di struttura del forskolin

dei recettori β -adrenergici di membrana che attivano le proteine G di membrana (fig. 4).

I recettori e gli effettori sono molecole completamente distinte e mobili nella membrana citoplasmatica. Per una corretta trasmissione del segnale recettoriale è necessa-

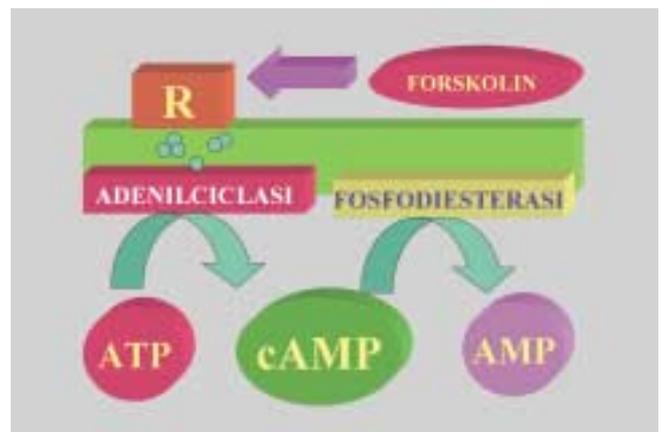


Fig. 4 -

rio un corretto accoppiamento tra il recettore di membrana e l'effettore. Per tale accoppiamento è necessario l'intervento di alcune proteine specifiche: le proteine G (fig. 5).

Sono stati individuati un trasportatore a bassa affinità per i cationi (OCTN1) che trasporta la carnitina attraverso la membrana cellulare all'interno della cellula e un trasportatore sodio-dipendente ad alta affinità (OCTN2) che trasporta la carnitina attraverso la membrana cellulare all'esterno della cellula.

Nell'uomo sono possibili carenze primarie e carenze secondarie di carnitina. Mentre le carenze primarie sono di ordine congenito le carenze secondarie di carnitina sono da relazionare alla insufficienza renale cronica grave. I pazienti affetti da insufficienza renale cronica grave poiché effettuano diete aproteiche vanno incontro ad una contrazione importante dell'introito alimentare in proteine e, di conseguenza, ad una riduzione importante della biodisponibilità aminoacidica per i processi metabolici di ordine anabolico come la biosintesi delle proteine, come la biosintesi della carnitina.

Inoltre i pazienti affetti da insufficienza renale cronica grave non assumendo proteine non introitano carnitina: il patrimonio complessivo in carnitina viene, infatti, acquisito dall'uomo nella misura del 75% con le proteine alimentari.

Il glicerolo che si ottiene dalla idrolisi dei trigliceridi può riversarsi in circolo o essere inserito nello shunt dei monofosfati: il glicerolo non può essere utilizzato nell'adipocita per la biosintesi dei trigliceridi perché l'attività dell'enzima glicerolchinasi è bassa nel citosol adipocitario mentre è elevata nel citosol dell'epatocita dove sono possibili entrambe le vie metaboliche per la biosintesi dei trigliceridi: quella a partire dal glicerolo e quella a partire dall'acil-CoA. Gli acidi grassi ottenuti dalla idrolisi dei trigliceridi intradipocitari possono andare incontro principalmente a due destini:

- passare in circolo come acidi grassi non esterificati (NEFA);
- essere attivati (esterificazione con il CoA-SH endogeno).

Gli acidi grassi attivati (acil-CoA) possono essere:

- ossidati;
- utilizzati per la biosintesi dei trigliceridi.

Nel 1948-49 Eugene Kennedy e Albert Lehninger dimostrarono che l'ossidazione degli acidi grassi avviene esclusivamente nei mitocondri.

Il successivo passo in avanti fu merito di Lynen e collaboratori che scoprirono che l'attivazione degli acidi grassi dipende da ATP implica la loro esterificazione con il gruppo tiolico del CoA-SH e che tutte le tappe enzimatiche che si susseguono nell'ossidazione degli acidi grassi hanno luogo nella forma dei loro esteri con il CoA-SH.

Per essere demolito, quindi, l'acido grasso deve spostarsi dal citosol nei mitocondri (Figg. 8, 9, 10).

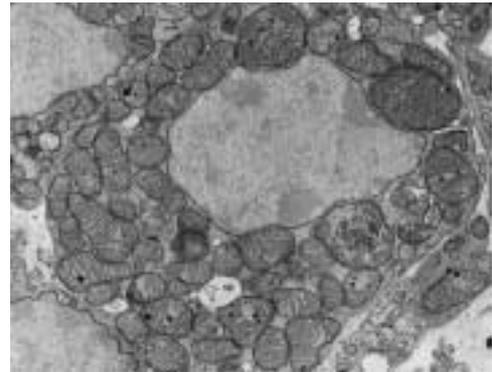


Fig. 8 - Mitocondri

I mitocondri sono degli organuli presenti nel citosol dove esplicano importanti funzioni come quella di produrre ATP.



Fig. 9 - Mitocondrio

I mitocondri sono delle fabbriche di ATP, quindi fabbriche di energia, fabbriche di energia essenziale per la vita. Le cellule adipose uniloculari del tessuto adiposo bianco hanno meno mitocondri di quanti ne hanno le cellule adipose multiloculari del tessuto adiposo bruno (Figg. 10, 11).

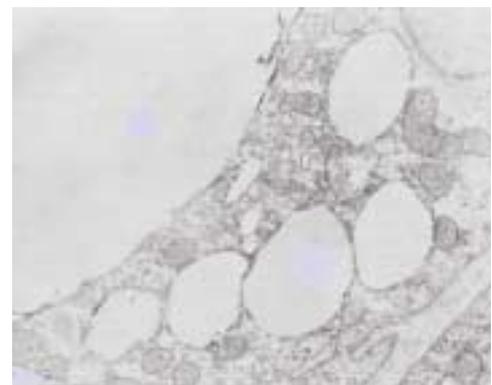


Fig. 10 - Particolare di una cellula adiposa uniloculare di un tessuto adiposo bianco

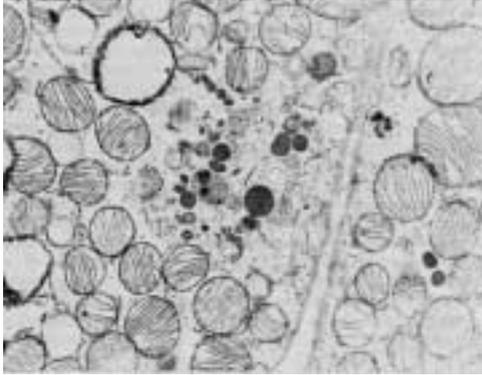


Fig. 11 - Particolare di una cellula adiposa multiloculare di un tessuto adiposo bruno

A livello della membrana mitocondriale esterna avviene l'esterificazione enzimatica dell'acido grasso con il CoA-SH del pool citosolico, a spese dell'ATP. Gli enzimi che catalizzano la formazione degli esteri acil-CoA sono dislocati nella membrana mitocondriale esterna e sono denominati acil-CoA sintetasi o acido grasso tiocinasi o acido grasso CoA ligasi.

Gli esteri acil-CoA non riescono ad attraversare la membrana mitocondriale interna perché la membrana mitocondriale interna è impermeabile ad un tale tipo di molecola. A questo punto se non intervenisse un carrier fisiologico gli acidi grassi esterificati potrebbero essere utilizzati esclusivamente nel citosol per la biosintesi dei trigliceridi. L'ingresso degli acil-CoA nei mitocondri è favorito dalla carnitina (Fig. 12).

L'enzima carnitina aciltransferasi I o carnitina acido grasso transferasi citoplasmatica presente sulla faccia esterna della membrana mitocondriale interna catalizza il trasporto del gruppo acilico dal suo legame tio-estereo con il CoA-SH del pool citosolico ad un legame ossigeno-estereo con il gruppo ossidrilico della carnitina dando luogo alla formazione di acil-carnitina. L'acil-carnitina passa facilmente at-

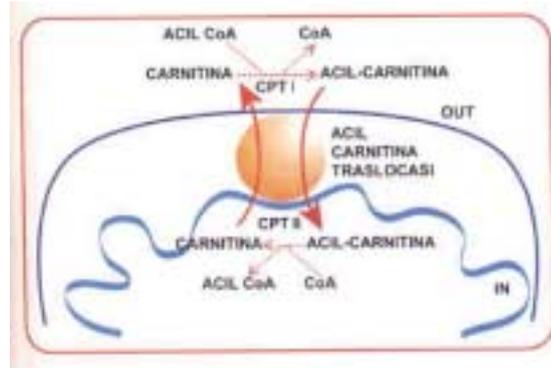


Fig. 13 -

traverso la membrana mitocondriale interna perché trasportata da una traslocasi (Fig. 13).

Una volta pervenuta a livello della membrana mitocondriale interna il gruppo acilico dell'acil-carnitina viene trasferito sul CoA-SH intramitocondriale. Questa reazione è catalizzata dall'enzima carnitina aciltransferasi II o carnitina acido grasso transferasi intramitocondriale.

A livello intramitocondriale il gruppo acilico viene trasferito dalla acil-carnitina al CoA-SH del pool mitocondriale in virtù dell'enzima carnitina aciltransferasi II o carnitina acido grasso transferasi intramitocondriale localizzato sulla superficie interna della membrana mitocondriale interna. L'acil-CoA è, a questo punto, pronto per l'ossidazione della sua componente acido grasso ad opera di tutta una serie di enzimi specifici presenti nella matrice mitocondriale (Fig. 14).

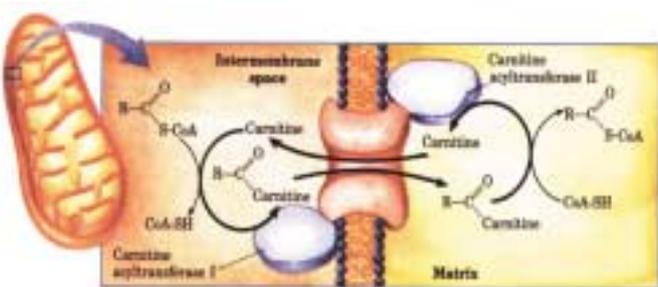


Fig. 12 - Trasferimento, trasporto e ossidazione del gruppo acilico da parte della carnitina

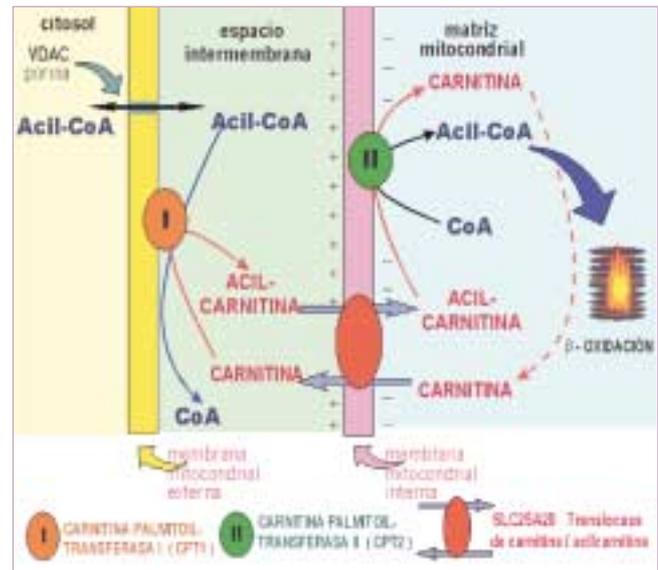


Fig. 14

Tale ossidazione avviene in due fasi principali. Nella prima fase gli acidi grassi subiscono la rimozione ossidativa di successive unità a due atomi di carbonio definite acetil-CoA iniziando dall'estremità carbossilica della catena dell'acido grasso con tutta una serie ripetitiva di passaggi operati da un insieme di enzimi. Insomma si verifica la β -ossidazione. Il risultato finale è la trasformazione dell'acido grasso in frammenti a due atomi di carbonio, cioè in frammenti di acetil-CoA. La formazione di ognuna delle molecole di acetil-CoA richiede la rimozione, per azione di deidrogenasi specifiche, di quattro atomi di idrogeno dall'acido grasso.

Nella seconda fase della ossidazione le molecole di acetil-CoA vengono inserite nel ciclo dell'acido citrico (o ciclo di Krebs o ciclo degli acidi tricarbossilici) per essere ossidate a CO_2 e H_2O . Entrambe le fasi dell'ossidazione degli acidi grassi hanno come risultato un flusso di atomi di idrogeno verso la catena respiratoria dove, con una ionizzazione degli atomi di idrogeno, inizia un flusso di elettroni che caratterizza, lungo la catena respiratoria, tutta una serie di reazioni di ossido-riduzione.

Al flusso di elettroni è accoppiata la fosforilazione ossidativa dell'ADP ad ATP. L'energia fornita da entrambe le fasi dell'ossidazione degli acidi grassi viene, quindi, conservata sotto forma di ATP. Con l'impiego della carnitina si deviano gli acidi grassi attivati (acil-CoA) non verso la biosintesi dei trigliceridi ma verso la loro ossidazione. È stato dimostrato in vitro e negli animali da esperimento che la velocità del trasporto dei gruppi acilici dal citosol nei mitocondri aumenta quanto maggiore è il gradiente citosol-matrice in acil-carnitina e che tale gradiente citosol-matrice in acil-carnitina aumenta in seguito a supplementazioni con carnitina esogena.

Se lasciassimo la carnitina nella routine fisiologica e impiegassimo CoA-SH esogeno gli acil-CoA ottenuti verrebbero utilizzati nel citosol per la biosintesi dei trigliceridi ma non verrebbe incrementato il metabolismo ossidativo degli acil-CoA perché la carnitina continuerebbe a trasportare la sua quota fisiologica di acil-CoA ma non quella ottenuta supplementando CoA-SH esogeno per via mesoterapica.

In situazioni patologiche caratterizzate da deficit primario o secondario di carnitina è significativa la deviazione del rapporto carnitina/CoA-SH a favore del CoA-SH. In tali casi le espressività cliniche che denunciano la deviazione degli acil-CoA verso la biosintesi dei trigliceridi sono costituite da accumuli di grasso all'interno delle masse muscolari. Quindi è essenziale che il rapporto carnitina/CoA-SH sia equilibrato.

Se per realizzare un trattamento lipolitico utilizzassimo il

CoA-SH esogeno renderemmo facilmente inadeguato il rapporto carnitina/CoA-SH. Infatti con la metodica iniettiva mesoterapica è facile saturare i tessuti, a livello distrettuale, in CoA-SH utilizzando dosi modeste di CoA-SH esogeno. Alterare l'equilibrio carnitina/CoA-SH a favore del CoA-SH significa deviare gli acil-CoA verso la biosintesi dei trigliceridi fatto che contrasta nettamente con le aspettative cliniche di un trattamento lipolitico. È questa la ragione per cui non si utilizza il CoA-SH esogeno per via mesoterapica per il trattamento dell'AL in eccesso del sottocutaneo.

Un altro motivo per non utilizzare il CoA-SH esogeno per via mesoterapica è legato al fatto che la cellula adiposa abbonda in tale tipo di coenzima per cui risulterebbe assolutamente facile sbilanciare, a livello intradipocitario, il rapporto carnitina/CoA-SH a favore del CoA-SH. La carnitina svolge un ruolo chiave nel processo catabolico degli acidi grassi. La carnitina è un anello da cui non si può prescindere se si vuole favorire un processo lipolitico. Un aumento del trasporto dei gruppi acilici da parte della carnitina favorisce oltre che l'ossidazione degli acidi grassi anche l'inibizione della biosintesi dei trigliceridi. Infatti la respirazione mitocondriale condizionata dalla maggiore disponibilità di acidi grassi favorita dalla L-carnitina rende elevato il rapporto ATP/ADP.

L'ATP può inibire la glicolisi mediante l'inattivazione della fosfofruttochinasi (enzima allosterico che catalizza la fosforilazione del F-6-P a F-1-6-difosfato) e, così, anche il citrato prodotto in eccesso: il citrato prodotto in eccesso dal ciclo di Krebs può uscire dai mitocondri tramite il sistema del trasporto del citrato presente nella membrana mitocondriale interna e realizzare una inibizione della fosfofruttochinasi. Il citrato prodotto in eccesso agisce da inibitore della fosfofruttochinasi e, di conseguenza, da rallentatore della velocità della glicolisi con, quindi, riduzione del rifornimento in acetil-CoA da parte della glicolisi per il ciclo di Krebs e aumentata stimolazione della idrolisi dei trigliceridi intradipocitari in acidi grassi e glicerolo. Insomma la produzione energetica viene, in tal modo, deviata sul metabolismo lipidico.

Un altro meccanismo che contribuisce ad inibire la velocità delle reazioni glicolitiche è la competizione per l'ADP fra i mitocondri e quegli enzimi della sequenza glicolitica che richiedono ADP come la fosfogliceratochinasi e la piruvatochinasi. Poiché i mitocondri hanno per l'ADP maggiori affinità che non gli enzimi glicolitici, la glicolisi viene rallentata per mancanza di accettore di fosfato. Con il rallentamento della glicolisi viene ridotta la produzione di un metabolita intermedio della sequenza glicolitica: il diidrossiaceton fosfato che è il precursore dell'L-glicerol-3-

fosfato. Il diidrossiaceton fosfato che si forma nel corso della demolizione del glucosio ad opera di un enzima adolasi dal F1-6-difosfato, invece che essere isomerizzato a gliceraldeide-3-fosfato viene ridotto a L-glicerol-3-fosfato dall'enzima glicerol fosfato deidrogenasi in presenza di NADH come donatore di idrogeno.

Oltre che del diidrossiaceton fosfato (e di conseguenza dell'L-glicerol-3-fosfato) vi è anche una ridotta biodisponibilità, nel citosol, di acil-CoA: la carnitina ne stimola il

trasporto nei mitocondri. L'acil-CoA è un altro precursore principale della biosintesi dei trigliceridi che inizia con l'acilazione dei gruppi ossidrilici liberi dell'L-glicerol-3-fosfato da parte, appunto, di due molecole di acil-CoA (reazione catalizzata dall'enzima acil-CoA-glicerol-3-fosfato-aciltransferasi). Quindi viene inibita anche la biosintesi dei trigliceridi intradipocitari perché si riduce la biodisponibilità nel citosol dei due precursori principali: gli acil-CoA e l'L-glicerol-3-fosfato.

LA DIGESTIONE DEI GRASSI ASSUNTI CON LA DIETA

I grassi più comuni che vengono assunti con la dieta sono i trigliceridi. I trigliceridi sono costituiti da un nucleo di glicerolo e da tre acidi grassi.

La digestione dei grassi assunti con la dieta inizia nello stomaco per poi proseguire nell'intestino tenue. La digestione dei grassi assunti con la dieta è operata da enzimi specifici: le lipasi.

Nello stomaco viene digerita solo una piccola quantità dei grassi assunti con la dieta; infatti nello stomaco viene digerita meno del 10% della quota complessiva dei grassi introdotti con la dieta (Fig. 15).

La digestione dei grassi assunti con la dieta che avviene nello stomaco si realizza ad opera di una lipasi linguale che viene prodotta dalle ghiandole linguali della bocca e che viene ingurgitata nello stomaco con la saliva.

Giunti nel duodeno insieme all'acido cloridrico, i grassi stimolano la secrezione della colecistochinina e della secretina, due ormoni che inducono la colecisti ed il pancreas esocrino a riversare nel duodeno rispettivamente la bile ed il succo pancreatico.

Nel tenue viene digerito il 90% della quota

lipidica introdotta con la dieta. La digestione nel tenue si realizza rapidamente soprattutto ad opera della lipasi pancreatica che è presente in grandi quantità e, in minor misura, ad opera della lipasi enterica prodotta dalla mucosa intestinale. Gli effetti della lipasi enterica sono, in effetti, assolutamente trascurabili. I lipidi assunti con la dieta sono principalmente trigliceridi. I trigliceridi assunti con la dieta vengono idrolizzati dalla lipasi in 2-monogliceridi, acidi grassi liberi, piccole quantità di digliceridi. In generale l'idrolisi dei trigliceridi è una reazione chimica altamente reversibile: come si verifica la lipolisi si può verificare la liposintesi. L'accumulo di monogliceridi, di acidi grassi liberi, di digliceridi che si verifica in prossimità dei grassi in via di digestione, per la reversibilità della lipolisi, si traduce solo in misura minima in una utilizzazione di tali residui per il processo di liposintesi. Se tale utilizzazione fosse massiva si verificherebbe il blocco del processo digestivo dei grassi assunti con la dieta nell'area dove la digestione si stesse verificando. Ma l'utilizzazione dei residui della digestione non è massiva. Insomma nonostante la reversibilità della lipolisi, la digestione nell'intestino tenue prosegue normalmente. La digestione nell'intestino tenue prosegue normalmente per l'intervento di un elemento fondamentale: la bile (Fig. 16).

La bile viene prodotta dal fegato ed è costituita da acqua, sali biliari, bilirubina, colesterolo, acidi grassi, lecitina, ioni sodio, ioni

potassio, ioni calcio, ioni cloro, ioni bicarbonato.

Esiste una bile epatica ed una bile colecistica che ha subito il processo di concentrazione nella colecisti con il riassorbimento da parte della mucosa della colecisti di acqua e di elettroliti: eccettuati gli ioni calcio. I sali biliari, la lecitina, il colesterolo, la bilirubina

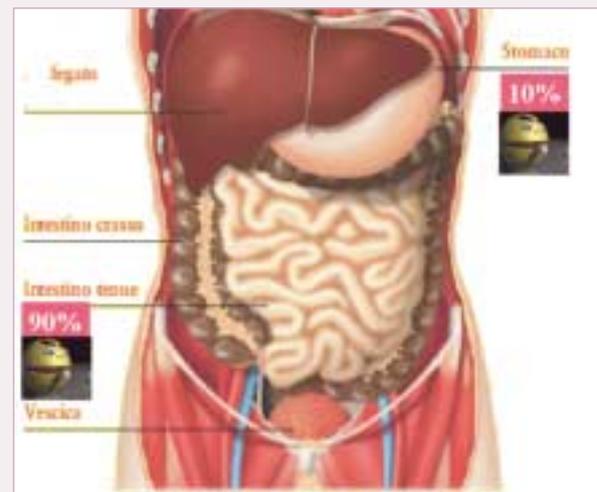


Fig. 15

non vengono riassorbiti e, pertanto, vengono fortemente concentrati nella colecisti.

La bile esplica funzioni essenziali per la digestione dei grassi assunti con la dieta in virtù dei sali biliari e della lecitina: due fosfolipidi (Fig. 17).

I sali biliari e la lecitina sono dei fosfolipidi che esplicano principalmente due funzioni:

- determinano una emulsione dei grassi assunti con la dieta;
- determinano una micellizzazione dei globuli di grasso emulsionati.

L'emulsione dei grassi assunti con la dieta si realizza per la riduzione della tensione superficiale operata dai sali biliari e dalla lecitina.



Fig. 16

na e per le sollecitazioni meccaniche che si verificano sui grassi stessi nel lume intestinale per opera dell'attività peristaltica gastrointestinale. Il risultato è la frammentazione del globulo del grasso in minuti globuli di grasso e la loro dispersione in una soluzione instabile.

I sali biliari e la lecitina sono dei fosfolipidi che hanno una porzione polare altamente solubile nell'acqua (idrofila) ed una porzione apolare (idrofoba), sterolica, fortemente liposolubile (lipofila) (Fig. 18).

La porzione lipofila (apolare) si solubilizza nello strato superficiale della particella di grasso mentre la porzione idrofila (polare) si proietta verso l'esterno (Fig. 19).

Questo effetto riduce fortemente la tensione superficiale del grasso. Le superfici di contatto liquido-liquido, quando uno dei due liqui-

Non basta però soltanto la riduzione della tensione superficiale del grasso per potersi verificare la frantumazione del grasso in piccoli globuli di grasso e la loro dispersione in una soluzione instabile. È importante anche un altro fatto fisico: la sollecitazione meccanica operata dall'attività peristaltica gastrointestinale.

I sali biliari e la lecitina, con la complicità dell'attività peristaltica gastrointestinale, determinano, nell'intestino tenue, la frammentazione del grasso assunto con la dieta in piccoli globuli di grasso e la loro dispersione in una soluzione instabile.

Se in un bicchiere si dispone dell'acqua ed all'acqua si aggiunge dell'olio di oliva quest'ultimo si dispone in superficie (l'olio di oliva è più leggero dell'acqua) e non si miscela con l'acqua in virtù della sua più alta

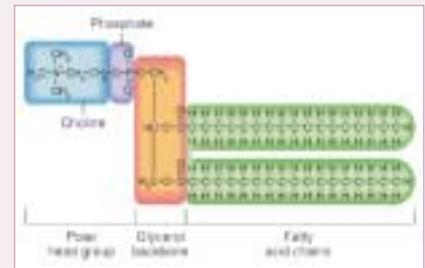


Fig. 18

Quindi i grassi assunti con la dieta una volta emulsionati in piccoli globuli di grasso dispersi in una soluzione instabile, finita l'attività peristaltica gastrointestinale dovrebbero ricomporsi a formare una fase continua. Durante la digestione dei grassi i globuli di grasso emulsionati e dispersi in una soluzione instabile normalmente non si ricompon-

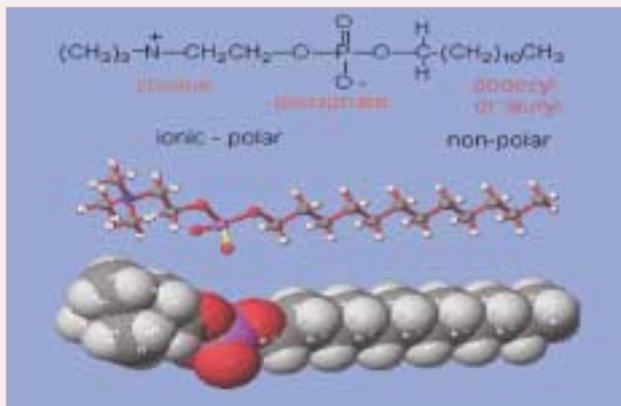


Fig. 17

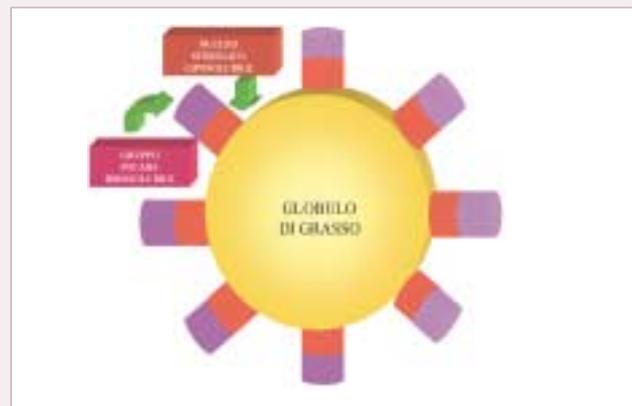


Fig. 19

di non è miscibile, hanno la tendenza a separarsi e il liquido non miscibile tende a diminuire di estensione come se fosse composto da lamine elastiche in tensione. Questa proprietà caratterizza la cosiddetta tensione superficiale.

Una riduzione della tensione superficiale del grasso rappresenta un fatto fisico importante perché contribuisce al verificarsi della emulsione del grasso, cioè alla frantumazione del grasso in piccoli globuli di grasso e alla loro dispersione in una soluzione instabile. Si tratta dello stesso principio di azione di molti detersivi tensioattivi usati per uso domestico per rimuovere l'unto ed il grasso dalle stoviglie (Fig. 20).

tensione superficiale. Insomma l'olio di oliva forma una fase continua sulla superficie dell'acqua. Se si frantuma la fase continua dell'olio di oliva mescolando con un cucchiaino da caffè e si determina una dispersione dell'olio di oliva frammentato in una soluzione quest'ultima sarà una soluzione di tipo instabile, che, cioè, rimane tale fino a quando si mescola con il cucchiaino da caffè. Una volta smesso di mescolare o meglio una volta interrotta l'azione meccanica operata con il cucchiaino da caffè, i frammenti della fase continua dell'olio di oliva dispersi nella soluzione instabile, in pochi secondi, si ricompongono a formare una fase continua.

gono a formare una fase continua per l'intervento dei sali biliari.

I sali biliari agiscono micellizzando i globuli

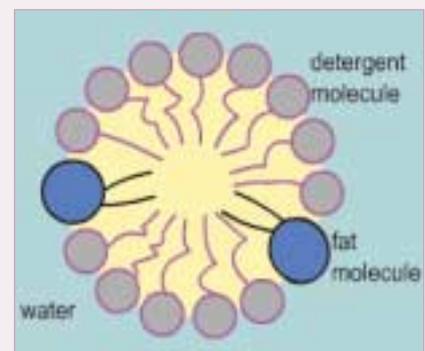


Fig. 20

del grasso dispersi nella soluzione instabile (emulsione instabile). Insomma i sali biliari stabilizzano l'emulsione che da instabile diventa stabile.

LA MICELLIZZAZIONE DEI GLOBULI DI GRASSO DISPERSI IN UNA SOLUZIONE INSTABILE

I sali biliari hanno una porzione polare altamente solubile nell'acqua (idrofila) e una porzione apolare (idrofoba), sterica, fortemente liposolubile (lipofila). La porzione lipofila, apolare, si solubilizza nello strato superficiale del globulo del grasso emulsionato mentre la porzione idrofila, polare, si proietta verso l'esterno. Insomma i sali biliari formano le cosiddette micelle.

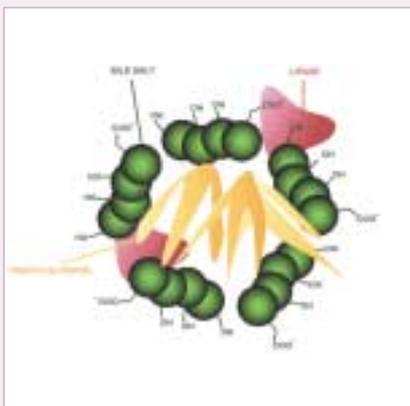


Fig. 21 - Micella

Le micelle formate dai sali biliari hanno l'aspetto di goccioline sferiche di circa 3 nanometri di diametro e sono costituite da 20-40 sali biliari che circondano un core lipidico costituito da trigliceridi e prodotti della digestione dei trigliceridi: 2-monogliceridi, acidi grassi liberi, piccole quote di digliceridi (Fig. 21).

Dato che i gruppi polari dei sali biliari hanno la carica elettrica negativa all'esterno essi consentono all'intera micella di passare in soluzione nell'acqua dei succhi digestivi e di mantenersi in tale stato come una soluzione stabile (Fig. 22, 23, 24).

La micellizzazione dei globuli di grasso ottenuti con l'emulsione operata dai sali biliari,

dalla lecitina e dall'attività peristaltica gastrointestinale trasforma una soluzione instabile (emulsione instabile) in una soluzione stabile (emulsione stabile).

Le micelle hanno una carica elettrica negativa esterna per cui si respingono l'una con l'altra. Le micelle respingendosi l'una con l'altra impediscono al loro core lipidico di confluire a formare una fase continua (Fig. 25).

La micellizzazione dei globuli di grasso ottenuti con l'emulsione operata dai sali biliari, dalla lecitina e dall'attività gastrointestinale è, quindi, un momento importante perché:

- permette di mantenere in una soluzione stabile i globuli di grasso ottenuti con l'emulsione; la micellizzazione, impedendo che i globuli del grasso emulsionato possano tornare a formare una fase continua,

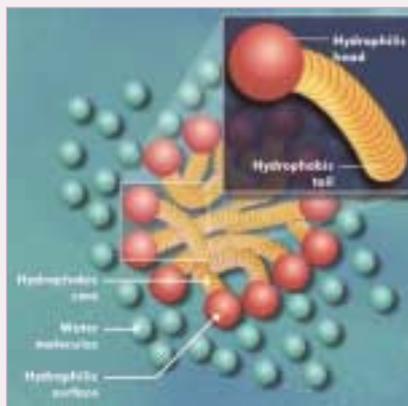


Fig. 22 - Micella

determina, in pratica, la stabilizzazione della emulsione.

- migliora l'azione digestiva della lipasi. L'azione digestiva della lipasi viene favorita sia perché viene conservata la superficie aumentata del grasso verificata con l'emulsione, sia perché la lipasi si può addentrare fino nel core del globulo del grasso emulsionato. La lipasi non potrebbe addentrarsi nel core del globulo del grasso se lo stesso fosse intero. Insomma la micellizzazione dei globuli del grasso emulsionato favorisce la conservazione dell'aumentata superficie del grasso determinata con l'emulsio-

ne operata dai sali biliari, dalla lecitina e dall'attività peristaltica gastrointestinale e favorisce la diffusibilità della lipasi fino al core del globulo del grasso emulsionato. Nel succo pancreatico è presente un coenzima definito colipasi. Tale coenzima perviene nell'intestino con la lipasi prodotta dal pancreas. La colipasi svolge una funzione importante perché permette un buon ancoraggio della lipasi al core lipidico della micella. Insomma la colipasi è un coenzima che ottimizza l'azione digestiva della lipasi.

- permette la rimozione dei prodotti del catabolismo dei trigliceridi (2-monogliceridi, acidi grassi liberi, piccole quote di digliceridi). Durante la digestione dei trigliceridi, i prodotti della digestione: i 2-monogliceridi, gli acidi grassi liberi, i digliceridi, si so-

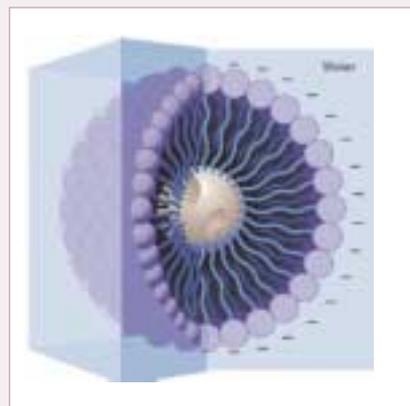


Fig. 23 - Micelle in tridimensione

lubrificano nella porzione lipidica delle micelle, quindi nel core delle micelle e vengono, così, rimossi dalla zona in cui la

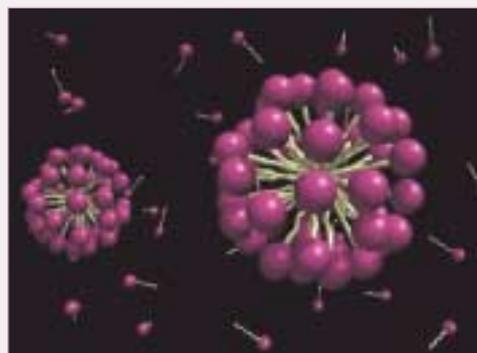


Fig. 24 - Micelle in tridimensione

digestione del grasso si sta svolgendo. Se così non fosse i prodotti residui della digestione dei grassi, per la reversibilità della lipolisi, potrebbero bloccare la digestione del grasso nella zona dove la digestione si sta verificando. Infatti, la lipolisi è un processo metabolico reversibile per cui i residui ottenuti con tale processo catabolico potrebbero essere riutilizzati per un processo anabolico di liposintesi a costituire il grasso che si sta digerendo bloccando, in pratica, il processo di digestione stesso.

- permette di mantenere in soluzione i prodotti del catabolismo dei trigliceridi (2-monogliceridi, piccole quote di digliceridi) disciolti nel core della micella che, così, possono essere ulteriormente semplificati dalla lipasi.
- permette il trasporto dei prodotti del catabolismo dei trigliceridi all'orletto a spazzola delle cellule epiteliali della mucosa inte-

no assorbiti a livello dell'orletto a spazzola delle cellule epiteliali della mucosa intestinale, vengono, a loro volta, assorbiti a livello dell'ileo e, attraverso il circolo portale, introdotti nella circolazione entero-epatica.

Se vengono impediti l'emulsione dei grassi assunti con la dieta e la micellizzazione dei globuli di grasso ottenuti con l'emulsione non aumenta la superficie del grasso per cui l'attività della lipasi è minima. In tali casi viene perduto con le feci fino al 40% del materiale lipidico assunto con la dieta e si potrebbero instaurare fenomeni di carenza nutrizionale, soprattutto fenomeni di carenza di vitamine liposolubili: A, D, E, K.

LA LIPASI

La lipasi è un enzima. Gli enzimi formano un complesso con le molecole del substrato definito complesso enzima-substrato (ES).

ma può iniziare immediatamente il ciclo successivo.

Le fasi del ciclo si possono schematizzare:

- il substrato si combina con eventuali cofattori e con i residui aminoacidici presenti nella zona del sito attivo dell'enzima, nota come sito di legame del substrato, formando un intermedio denominato complesso ES.
- la combinazione con l'enzima attiva il substrato rendendo più reattivi alcuni legami chimici del substrato stesso.
- si verifica un intervento di specifici raggruppamenti chimici presenti nella zona del sito attivo nota come sito catalitico posta in prossimità del substrato e si verifica la trasformazione del substrato nel prodotto della reazione.
- i prodotti della reazione si dissociano dall'enzima (o alla rinfusa o in modo sequenziale) che può, così, andare incontro nuovamente alla fase a.

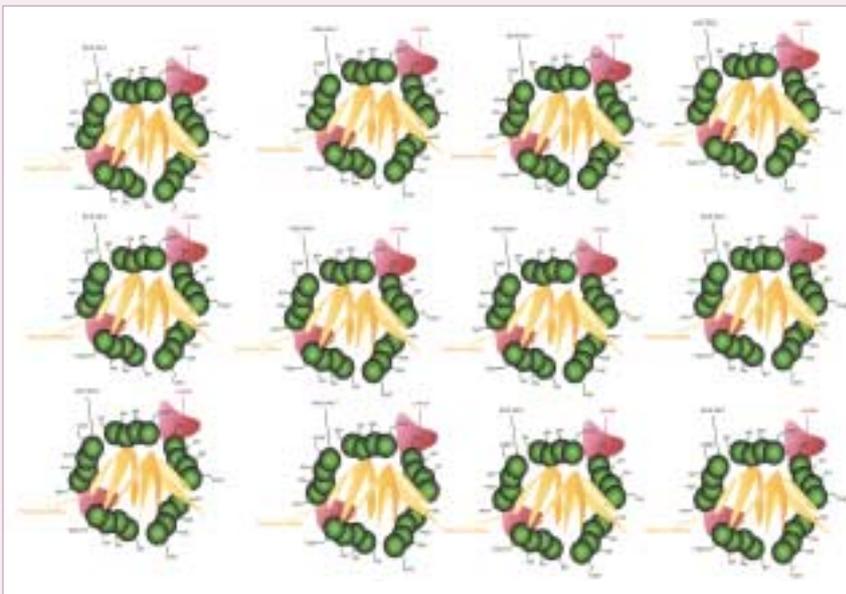


Fig. 25

stinale. Insomma le micelle si comportano come una sorta di carro che trasporta i prodotti della digestione dei grassi fino all'orletto a spazzola delle cellule epiteliali della mucosa intestinale dove, poi, vengono assorbiti.

I sali biliari, una volta liberatisi dei prodotti residui della digestione dei grassi che vengo-

no assorbiti a livello dell'orletto a spazzola delle cellule epiteliali della mucosa intestinale, vengono, a loro volta, assorbiti a livello dell'ileo e, attraverso il circolo portale, introdotti nella circolazione entero-epatica. Se vengono impediti l'emulsione dei grassi assunti con la dieta e la micellizzazione dei globuli di grasso ottenuti con l'emulsione non aumenta la superficie del grasso per cui l'attività della lipasi è minima. In tali casi viene perduto con le feci fino al 40% del materiale lipidico assunto con la dieta e si potrebbero instaurare fenomeni di carenza nutrizionale, soprattutto fenomeni di carenza di vitamine liposolubili: A, D, E, K.

Gli enzimi sono proteine costituite da una catena polipeptidica che si ripiega nelle tre dimensioni. A causa di tale ripiegamento tridimensionale della catena polipeptidica una molecola enzimatica presenta una superficie percorsa da solchi e rilevatezze in cui possono essere riconoscibili fessure e depressioni. Queste caratteristiche topografiche sono specifiche e costanti per ogni tipo di molecola enzimatica. Almeno una delle cavità o depressioni presenti sulla superficie di un enzima ha una forma complementare a quella della molecola del substrato o di una parte di questa contenente specifici raggruppamenti chimici. Questa cavità è detta sito attivo e, più propriamente, sito di legame per il substrato. Emil Fisher nel 1894 formulò una teoria secondo cui il substrato si combina con il sito attivo dell'enzima con lo stesso grado di specificità con cui una chiave entra nella propria serratura (Fig. 25).

Molti enzimi, oltre alla cavità specifica per la combinazione del substrato, possono presentare altre cavità in cui si possono adattare altre molecole che possono partecipare alla reazione catalizzata come i coenzimi, come i cofattori (ad esempio ioni metallici: Ca, Mg, Mn, Zn, Cu).

I coenzimi e i cofattori possono partecipare all'attività di numerosi enzimi rivestendo un ruolo di assoluto primo piano.

La lipasi presenta una cavità specifica per la combinazione con il substrato ed un'altra cavità specifica in cui si può adattare un coenzima: la colipasi (Fig. 27).

L'attività degli enzimi viene influenzata da di-

le. La dipendenza dell'attività enzimatica dalla temperatura ha la forma di una curva a campana (Fig. 28).

La maggior parte del potere catalitico di un enzima è dovuto al legame del substrato con l'enzima. Insomma la formazione di un complesso ES è la prima tappa della catalisi enzimatica e da questa tappa dipende la ve-

si è un enzima, quindi, che ha un'attività superficiale del grasso-dipendente.

Se aumenta la superficie del grasso aumenta l'attività della lipasi, altrimenti niente, l'attività della lipasi rimane al minimo, al di là di quella che è la quantità della lipasi stessa. La disponibilità del substrato ha un significato determinante per l'attività della lipasi che aumenta con l'incremento della disponibilità della superficie del substrato, con l'aumento, cioè, della superficie del grasso. Una volta che il substrato (la superficie del grasso) satura la lipasi non si potrà verificare un ulteriore incremento dell'attività enzimatica per mancanza, appunto, di substrato disponibile e l'attività enzimatica sarà massima.

È facilmente comprensibile l'importanza dei sali biliari e della lecitina nel processo di digestione dei grassi assunti con la dieta visto che il loro ruolo è, appunto, quello di favorire l'emulsione e la micellizzazione di tali grassi. Per la digestione dei trigliceridi presenti nel lume dell'intestino tenue l'enzima di gran lunga più importante è la lipasi pancreatica presente nel succo pancreatico e prodotta in abbondanza dal pancreas esocrino. Per le sue elevate quantità la lipasi pancreatica può digerire in pochi minuti i grassi assunti con la dieta. Ma se non intervenisse la bile la lipasi pancreatica non riuscirebbe a digerire se non quantità minime dei grassi assunti con la dieta.

Una soluzione stabile dei globuli del grasso emulsionato ottimizza gli effetti della lipasi che aumenta la sua attività:

- perché aumenta la superficie del grasso disponibile per la saturazione della lipasi;
- perché aumenta la diffusibilità della lipasi fino nel core del globulo del grasso emulsionato e micellizzato.

Ogni volta che una particella di grasso si dimezza nel suo diametro per effetto della sollecitazione meccanica imposta dall'attività peristaltica gastrointestinale raddoppia la superficie totale del grasso stesso. Nel processo di digestione dei grassi assunti con la dieta, poiché il diametro delle goccioline del grasso emulsionato è inferiore ad 1 micrometro, si può stabilire che con l'emulsione si verifica un aumento di circa mille volte della

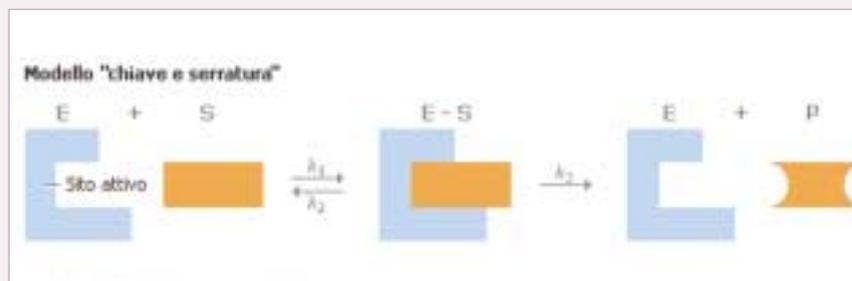


Fig. 26 - La teoria della chiave e della serratura di Emil Fischer

versi fattori: il pH, la temperatura, la concentrazione del substrato. Per la maggior parte degli enzimi esiste un intervallo di valori di pH, in genere abbastanza ristretto, in cui la reazione viene catalizzata con la massima efficienza. Il valore del pH a cui un enzima presenta la massima efficienza catalitica viene detto pH ottimale. Questo valore varia, e

località di una reazione catalizzata. A concentrazioni costanti di enzima la velocità della reazione catalizzata aumenta in modo proporzionale all'aumento della concentrazione del substrato.

Insomma esiste un rapporto di dipendenza tra la velocità della reazione catalizzata e la concentrazione del substrato e tale rapporto

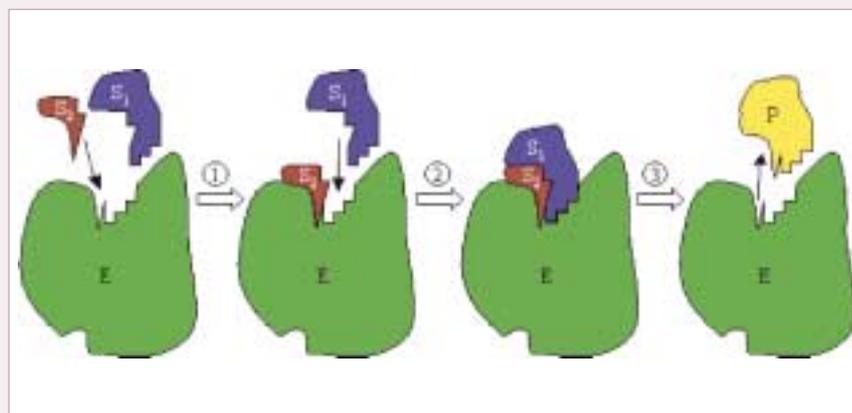


Fig. 27 - E (Lipasi), S1 (Substrato), S2 (Colipasi), P (Prodotto della reazione)

anche di molto, da enzima ad enzima. La temperatura fa aumentare l'attività enzimatica purché la stessa non superi quella corporea (37° C). Gli enzimi sono proteine. Dopo i 37° C inizia la denaturazione proteica. Se si superano i 37° C di temperatura il danno enzimatico può diventare irreversibi-

di dipendenza viene descritto dall'equazione di Michaelis-Menten (Fig. 29).

La dipendenza tra la concentrazione del substrato e la velocità della reazione catalizzata è di tipo iperbolico. La lipasi è un enzima idrosolubile e può attaccare le particelle di grasso soltanto alla loro superficie. La lipa-

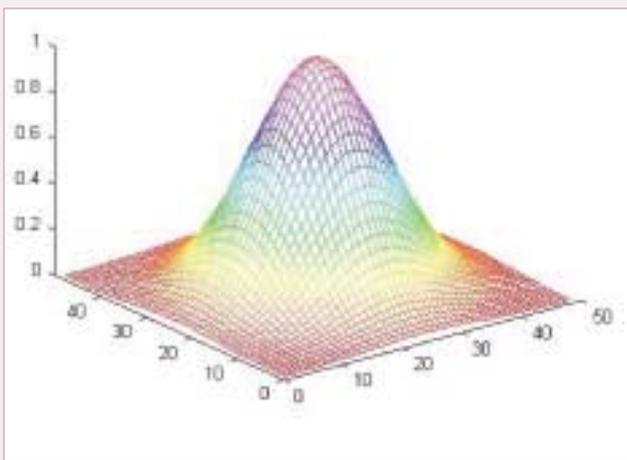


Fig. 28

Principio attivo	Nome commerciale	Dose
Detastrano	Razionale 25 cpr 1 gr	1 cpr 30 minuti prima di pranzo, 1 cpr 30 minuti prima di cena
Detastrano	Dexide cps 500 mg	2 cps 30 minuti prima di pranzo, 2 cps 30 minuti prima di cena
Detastrano	Pulsar bs 1 gr	1 bs 30 minuti prima di pranzo, 1 bs 30 minuti prima di cena
Colestiramina	Questran bs 4 gr	1-2 bs 30 minuti prima di colazione 1-2 bs 30 minuti prima di pranzo 1-2 bs 30 minuti prima di cena

Fig. 30 - Farmaci sequestranti i sali biliari

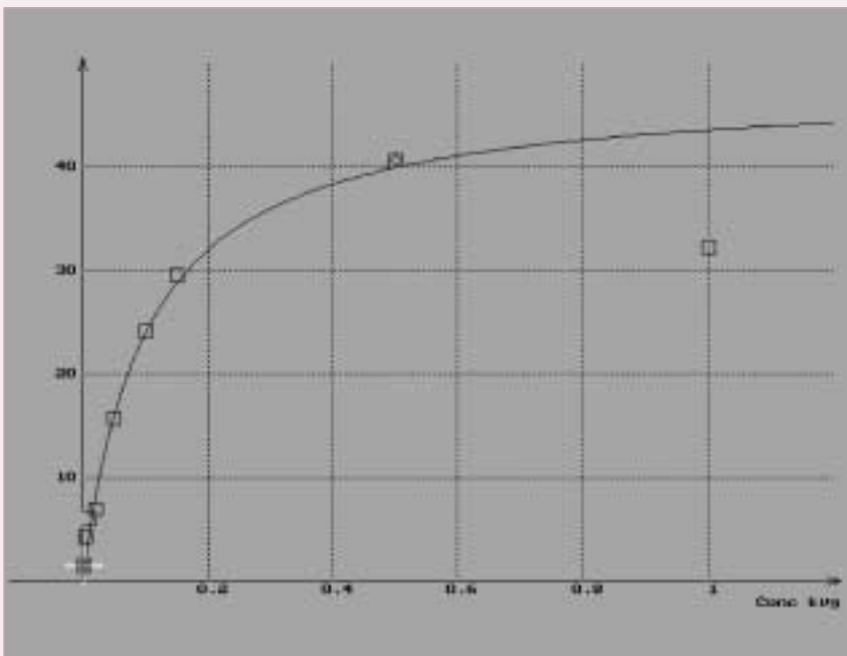


Fig. 29 - Grafico dell'equazione di Michaelis-Menten

superficie totale del grasso. Di conseguenza l'attività della lipasi aumenta di circa mille volte.

L'intervento della bile è determinante nel processo di digestione dei grassi. Se non intervenisse la bile i grassi assunti con la dieta non potrebbero essere digeriti se non in quantità minime da parte della lipasi. Insomma se non intervenisse la bile nel processo di digestione dei grassi assunti con la dieta la lipasi avrebbe un'attività minima.

I FARMACI SEQUESTRANTI I SALI BILIARI

L'emulsione dei grassi assunti con la dieta e la micellizzazione dei globuli di grasso ottenuti con l'emulsione possono essere impediti mediante l'impiego di farmaci che sequestrano i sali biliari (Fig. 30).

Per la digestione dei grassi assunti con la dieta è determinante l'emulsione del grasso e la micellizzazione dei globuli del grasso ottenuti con l'emulsione. Anche se la lipasi

pancreatica viene prodotta in abbondanza dal pancreas esocrino la stessa non potrebbe digerire i grassi se non intervenisse la bile con l'emulsione del grasso e la micellizzazione dei globuli di grasso ottenuti con l'emulsione.

L'attività della lipasi non dipende solo dalla quantità dell'enzima ma anche dalla superficie del grasso e dalla possibilità dell'enzima di potere penetrare all'interno del globulo del grasso.

La lipasi è un enzima idrosolubile per cui non riesce ad addentrarsi nel core del globulo del grasso a meno che lo stesso non venga emulsionato e i globuli di grasso ottenuti con l'emulsione, non vengano micellizzati.

I farmaci che sequestrano i sali biliari inibiscono gli effetti dei sali biliari per cui impediscono l'attività della lipasi. Il globulo del grasso non viene emulsionato o viene emulsionato in percentuali minime e la micellizzazione dei globuli di grasso ottenuti con l'emulsione si verifica anch'essa in percentuali minime per cui non aumenta la superficie del grasso in modo importante e la lipasi non ha la possibilità di penetrare nel core del globulo del grasso rimasto pressoché intero. Insomma il grasso assunto con la dieta non viene digerito dalla lipasi se non in quantità minime per cui viene eliminato in gran parte con le feci: almeno il 40% del grasso assunto con la dieta viene eliminato con le feci.

LA CAFFEINA E IL FORSKOLIN: DUE PRINCIPI ATTIVI CAPACI CON MECCANISMI MOLECOLARI DIVERSI DI FARE INCREMENTARE IL cAMP INTRACELLULARE

La caffeina e il forskolin sono due principi attivi che vengono utilizzati per fare incrementare i livelli intradipocitari di cAMP e, quindi, l'attività della lipasi intradipocitaria. Ma non basta fare incrementare il cAMP intracellulare per fare aumentare l'attività della lipasi intradipocitaria. Infatti affinché possa aumentare l'attività della lipasi intradipocitaria deve aumentare la superficie del grasso disponibile per saturare l'enzima stesso: la lipasi intradipocitaria. Aumentando la superficie del grasso disponibile per saturare l'enzima (la lipasi intradipocitaria) l'attività della lipasi intradipocitaria risulta spiccata.

Per fare aumentare l'attività della lipasi intradipocitaria e, quindi, la lipolisi intradipocitaria, è determinante fare aumentare la superficie del grasso affinché lo stesso possa saturare la lipasi intradipocitaria. Con l'incremento della superficie del grasso intradipocitario aumenta, come insegna l'equazione di Michaelis-Menten, l'attività della lipasi intradipocitaria.

L'attivazione della lipasi intradipocitaria viene stimolata di base, normalmente, a livello sistemico, dagli ormoni lipolitici come ad esempio dagli ormoni tiroidei (FT3, FT4), dal Growth Hormone (GH), dall'adrenalina, per cui non è necessario intervenire farmacologicamente per fare incrementare ulteriormente la quantità della lipasi intradipocitaria.

L'adipocita deriva da una cellula mesenchimale fibroblasto-simile definita lipoblasto o preadipocita. Il lipoblasto comincia gradualmente ad accumulare lipidi sotto forma di molteplici piccole gocce lipidiche che, gradualmente, confluiscono a formare una goccia lipidica unica, centrale, che spinge il nucleo ed il citosol verso la periferia (Fig. 31). Questo tipo istologico viene definito cellula adiposa uniloculare. È il tipo istologico di più frequente riscontro. Oltre al tipo istologico uniloculare è presente un altro tipo istologico: la cellula adiposa multiloculare. La cellula adiposa multiloculare è più piccola del tipo istologico uniloculare e presenta numerose piccole goccioline lipidiche distribuite nel citosol. Tali goccioline lipidiche rimangono isolate per cui il nucleo, in tale tipo istologico multiloculare, ha una dislocazione, in genere, centrale e non periferica.

L'adipocita uniloculare è, quindi, costituito da una goccia lipidica unica e da un nucleo e da un citosol confinati alla periferia (Fig. 32).

La lipasi intradipocitaria si trova nel poco citosol. Quindi è confinata alla periferia dell'adipocita ed ha a disposizione solo una piccola parte della superficie del grasso che caratterizza la cellula adiposa uniloculare. Un suo ulteriore in-

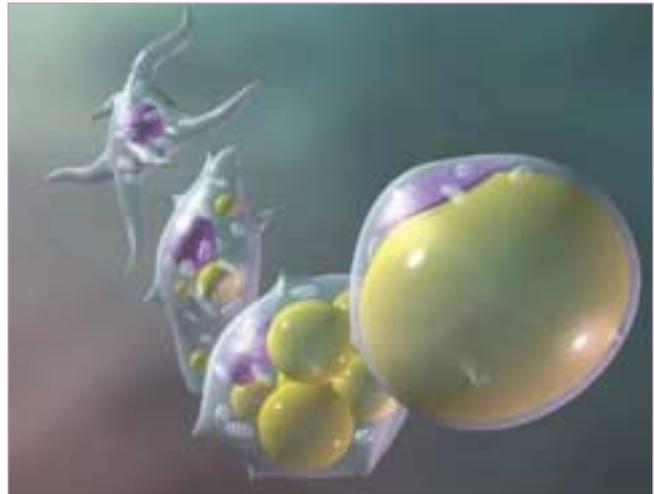


Fig. 31

cremento non significherebbe nulla in termini di incremento dell'attività lipolitica. Inoltre la lipasi intradipocitaria è idrosolubile per cui non ha la capacità di addentrarsi nella goccia lipidica unica. La lipasi intradipocitaria ha la capacità di agire solo a livello della superficie della goccia lipidica e ciò rappresenta un limite importante all'attività lipolitica di tale enzima.

La lipolisi intradipocitaria si realizza più facilmente nella cellula adiposa multiloculare non solo perché tale tipo istologico possiede un numero maggiore di mitocondri ma anche perché le goccioline dei lipidi rimangono isolate. Se le goccioline dei lipidi rimangono isolate è maggiore la superficie del grasso disponibile per saturare la lipasi intradipocitaria ed il grasso può essere, inoltre, meglio digerito dall'enzima (dalla lipasi intradipocitaria) che può, tranquillamente, addentrarsi nelle zone centrali della cellula adipo-



Fig. 32 - Adipociti uniloculari

sa con un conseguente incremento dell'attività enzimatica della lipasi intradipocitaria e, quindi, con un conseguente incremento degli effetti lipolitici.

La lipasi intradipocitaria che si trova nella cellula adiposa uniloculare è un enzima al confino, un enzima prigioniero dello stato istologico che caratterizza un tipo cellulare adiposo uniloculare mentre la lipasi intradipocitaria che si trova in una cellula adiposa multiloculare è un enzima libero, che non ha condizionamenti particolari da parte dello stato istologico che caratterizza un tipo cellulare adiposo multiloculare.

Cosa si può fare per fare digerire all'adipocita uniloculare il grasso che lo caratterizza e che occupa quasi per intero il volume cellulare? Bisogna creare lo status fisiologico di una cellula adiposa multiloculare, bisogna liberare la lipasi intradipocitaria dal suo confino in modo che possa addentrarsi nelle zone centrali della cellula adiposa, bisogna permettere alla lipasi intradipocitaria di potere agire su una superficie del grasso maggiore.

Per procedere nel viaggio concettuale che si sta effettuando e che porterà a delle soluzioni terapeutiche specifiche, è necessario effettuare una trasposizione dei concetti della fisiologia umana che vengono implicati nella digestione dei grassi assunti con la dieta a livello dell'apparato digerente in quella che è la situazione istologica e fisiologica di una cellula adiposa uniloculare.

Per prima cosa bisogna determinare l'emulsione del grasso che costituisce la massa uniloculare e, poi, bisogna determinare la micellizzazione dei globuli di grasso ottenuti con l'emulsione.

In tal modo aumenta la superficie del grasso disponibile per saturare la lipasi intradipocitaria e, quindi, aumenta, di conseguenza, l'attività della lipasi intradipocitaria; inoltre la lipasi intradipocitaria può penetrare fino nelle zone centrali del globulo del grasso. Insomma bisogna determinare a livello del tessuto adiposo dell'AL in eccesso del sottocutaneo un effetto sali biliari simile. Quindi diventa importante utilizzare farmaci che possano realizzare un effetto sali biliari-simile.

Come i sali biliari sono essenziali per digerire i grassi assunti con la dieta così i farmaci che determinano un effetto sali biliari-simile sono essenziali per fare digerire alla lipasi intradipocitaria la goccia lipidica unica che costituisce la cellula adiposa uniloculare dell'AL in eccesso del sottocutaneo.

Digerire la goccia lipidica unica che costituisce la cellula adiposa uniloculare dell'AL in eccesso del sottocutaneo significa, chiaramente, determinare un effetto lipolitico e, quindi, una riduzione in volume della cellula adiposa uniloculare.

LA FOSFATIDILCOLINA

Per la digestione dei trigliceridi assunti con la dieta sono determinanti l'emulsione e la micellizzazione operate dai sali biliari e dalla lecitina presenti nella bile e l'effetto meccanico realizzato dall'attività peristaltica gastrointestinale.

Per realizzare un trattamento lipolitico di una situazione di AL in eccesso del sottocutaneo è importante potere realizzare una emulsione dei trigliceridi intradipocitari ed una micellizzazione dei trigliceridi intradipocitari emulsionati.

La fosfatidilcolina ha la capacità di emulsionare e micellizzare i trigliceridi intradipocitari, insomma ha la capacità di realizzare un effetto sali biliari-simile. L'emulsione dei trigliceridi intradipocitari e la micellizzazione dei trigliceridi intradipocitari emulsionati favoriscono l'attività della lipasi intradipocitaria.

La lipasi intradipocitaria è un enzima che ha un'attività superficie del grasso-dipendente. Se aumenta la superficie del grasso aumenta l'attività della lipasi intradipocitaria. Insomma l'entità del substrato, cioè della superficie del grasso, ha un significato determinante per l'attività della lipasi intradipocitaria che aumenta con l'incremento del substrato, con l'aumento, cioè, della superficie del grasso disponibile per saturare l'enzima stesso: la lipasi intradipocitaria. Un enzima per poter esplicare la sua azione deve potersi combinare con il substrato.

Quindi esiste un rapporto diretto tra disponibilità del substrato e attività enzimatica. Non solo. Con l'emulsione e la micellizzazione dei trigliceridi intradipocitari migliora la diffusibilità della lipasi intradipocitaria stessa perché tale enzima non sarà più confinato nel poco citosol di un adipocita uniloculare ma potrà addentrarsi fino nel core del globulo del grasso emulsionato e micellizzato.

La proprietà della fosfatidilcolina e dei fosfolipidi in genere di emulsionare e di micellizzare i grassi è possibile dimostrarla con una sperimentazione in vitro (Figg. 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46).

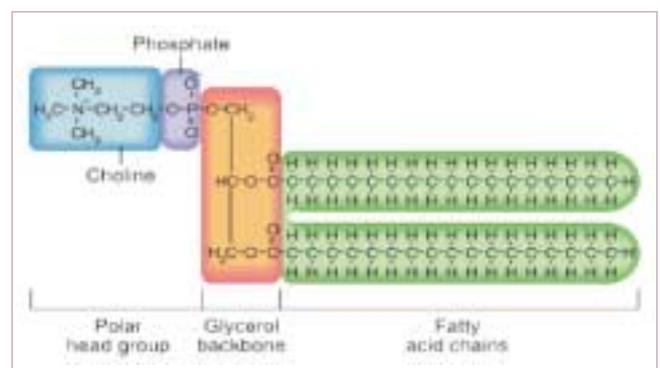


Fig. 33 - Formula di struttura della fosfatidilcolinae

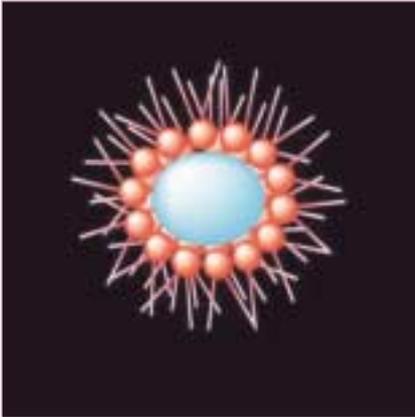


Fig. 34 - Micella

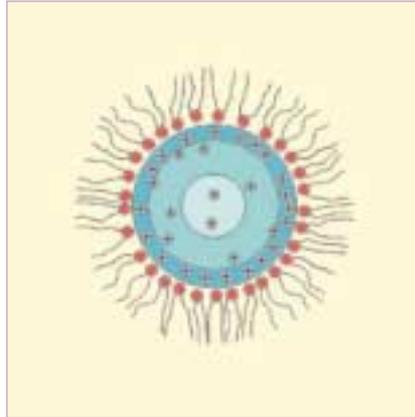


Fig. 35 - Micella

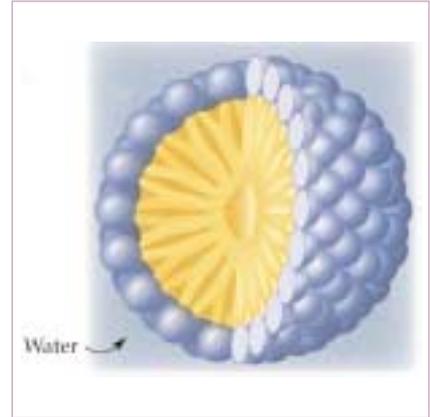


Fig. 36 - Micella in tridimensione

I fosfatidilcolina ha una porzione polare altamente solubile nell'acqua (idrofila) e una porzione apolare (idrofoba), sterolica, fortemente liposolubile (lipofila) (Fig. 33). La porzione lipofila, apolare, si solubilizza nello strato superficiale del globulo del grasso mentre la porzione idrofila, polare, si

proietta verso l'esterno (Figg. 34, 35, 36). Insomma la fosfatidilcolina e i fosfolipidi in genere hanno la capacità di determinare una emulsione dei trigliceridi intradipocitari ed una micellizzazione dei trigliceridi intradipocitari emulsionati con effetti simili a quelli dei sali biliari.

LA SPERIMENTAZIONE IN VITRO
RELATIVA ALLA CAPACITÀ
DEI FOSFOLIPIDI IPOTALAMICI
DI DETERMINARE UNA EMULSIONE
ED UNA MICELLIZZAZIONE
DEI GRASSI DELL'OLIO DI OLIVA

Scopo dello studio

Dimostrare l'efficacia dei fosfolipidi ipotalamici presenti nel preparato commerciale *Liposom forte fiale 28 mg/2ml im ev* nel determinare l'emulsione e la micellizzazione dei grassi di 2 ml di olio di oliva: un li-

quido con una tensione superficiale elevata non miscibile con una soluzione fisiologica.

Materiali

Sono stati utilizzati un bicchiere di vetro, 50 ml di soluzione fisiologica, 2 ml di olio di oliva, due fiale di fosfolipidi ipotalamici (*Liposom forte fiale 28 mg/2 ml im ev*) pari a 56 mg di principio attivo, un cucchiaino da caffè, una siringa da 5 ml.

Una fiala di *Liposom forte fiale 28 mg/2ml im ev* contiene 28 mg di fosfolipidi ipotalamici ed eccipienti: mannitolo, sodio fosfato

bibasico dodecaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, esteri dell'acido p-idrossibenzoico, acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 2 ml.

Metodo

In un bicchiere sono stati disposti 50 ml di soluzione fisiologica (Fig. 37).

Con una siringa sono stati aggiunti nel bicchiere, ai 50 ml di soluzione fisiologica, 2 ml di olio di oliva (Fig. 38). L'olio di oliva ha una tensione superficiale elevata per cui non è miscibile con la soluzione fisiologica e poiché l'olio di oliva è più leggero della soluzione

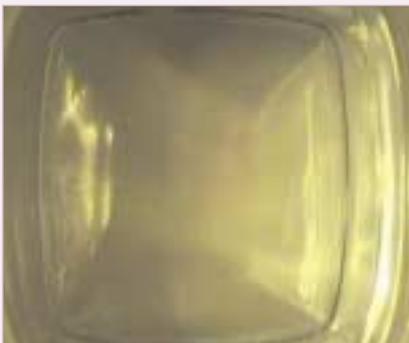


Fig. 37 - Bicchiere di vetro contenente 50 ml di soluzione fisiologica visto dall'alto



Fig. 38



Fig. 39



Fig. 40

ne fisiologica si è disposto in superficie formando una fase continua (Fig. 39).

Con un cucchiaino da caffè, allo scopo di favorire la miscelazione dell'olio di oliva con la soluzione fisiologica, si è provveduto a mescolare i due liquidi non miscibili: l'olio di oliva e la soluzione fisiologica.

Si è verificata una emulsione, una frammentazione della fase continua dell'olio di oliva ed una dispersione dei frammenti ottenuti in



Fig. 41

una soluzione instabile (emulsione instabile) (Figg. 40, 41).

Una volta smesso di mescolare l'olio di oliva emulsionato si è rapidamente (in meno di 30 secondi) ricomposto a formare nuovamente una fase continua in virtù della tensione superficiale elevata che lo caratterizza (Fig. 42).

Quindi sono stati aggiunti ai due liquidi non miscibili (ai 2 ml di olio di oliva e ai 50 ml di

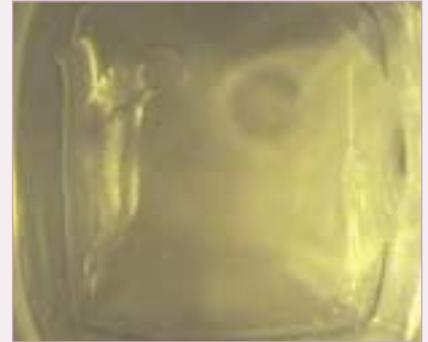


Fig. 42

menti dell'olio di oliva emulsionato, si è verificata, in pratica, una soluzione stabile (emulsione stabile) (Fig. 46).

Risultato

I fosfolipidi ipotalamici presenti nel preparato commerciale *Liposom forte fiale 28 mg/2 ml im ev* hanno determinato l'emulsione e la micellizzazione dei grassi di 2 ml di olio di oliva: un liquido con una tensione superfi-



Fig. 43



Fig. 44

soluzione fisiologica), con una siringa, 2 fiale di fosfolipidi ipotalamici (*Liposom forte fiale 28 mg/2ml im ev*) (Figg. 43, 44).

Con un cucchiaino da caffè, allo scopo di favorire la miscelazione dell'olio di oliva con la soluzione fisiologica, si è provveduto a mescolare i due liquidi non miscibili: l'olio di oliva e la soluzione fisiologica (Fig. 45).

Una volta smesso di mescolare l'olio di oliva emulsionato non si è ricomposto a formare una fase continua.

Si è verificata una micellizzazione dei fram-



Fig. 45

ziale elevata non miscibile con una soluzione fisiologica.



Fig. 46

LA CENTELLA ASIATICA

La Centella asiatica o *Hydrocotyle asiatica* L. appartiene alle Apiaceae. La droga è costituita dalle foglie (Fig. 47).



Fig. 47 - *Centella asiatica*

Il fitocomplesso della droga è costituito da saponine triterpeniche (asiaticoside, acido asiatico, acido madecassico), tannini, zuccheri, sali minerali (Fig. 48).

Secondo la F.U. la droga dissecata deve contenere non meno del 5% di derivati triterpenici totali (asiaticoside C₄₈H₂₈O₁₉; Mr=958; madecassicoside C₄₈H₇₈O₂₀; Mr = 974; acido asiatico C₃₀H₄₈O₅; Mr = 488; acido madecassico C₃₀H₄₈O₆; Mr=504), calcolati come asiaticoside. La frazione triterpenica (asiaticoside, acido asiatico, acido madecassico) è dotata di proprietà modulatrici sullo sviluppo del tessuto connettivo. L'acido asiatico stimola i fibroblasti a produrre collagene: viene favorita l'incorporazione nei fibroblasti della prolina e dell'alanina. Biostimolare i fibroblasti significa ottimizzare i processi anabolici dei fibroblasti in genere, cioè favorire non solo la biosintesi del collagene ma anche quella dei glicosaminoglicani (GAG), dell'elastina. Insomma l'acido asiatico migliora il metabolismo anabolico del connettivo perivascolare con ottimizzazione strutturale e fisiologica del manico perivascolare. Di conseguenza migliora il tono e l'elasticità della parete venosa per cui si riduce la permeabilità endoteliale (diminuzione dei fenomeni di stasi e diapedesi a livello capillare) e aumenta la resistenza della parete venosa.

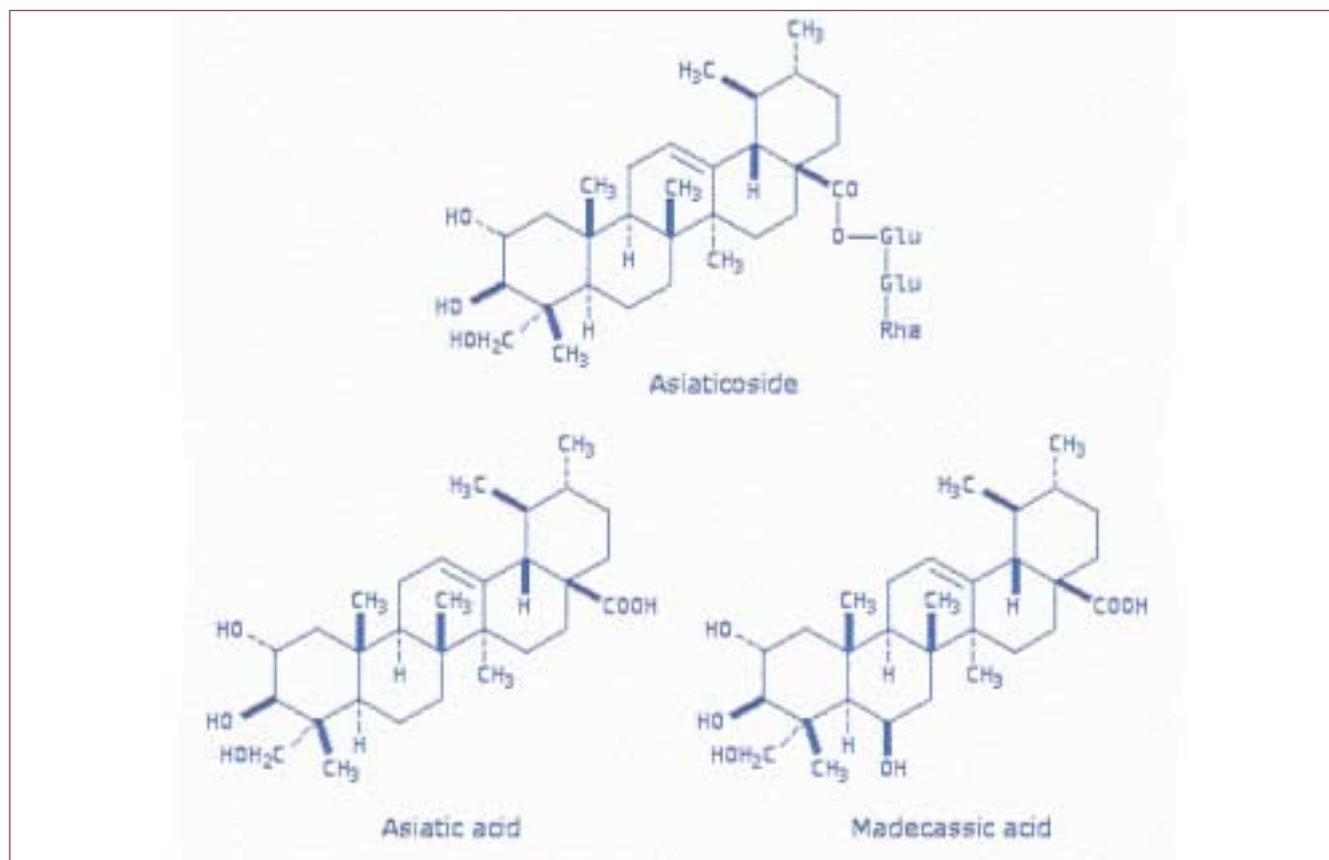


Fig. 48 - *Centella asiatica*

BIBLIOGRAFIA

1. Adamo S., Carinci P., Molinaro M., Siracusa G., Stefanini M., Ziparo E.:
Istologia di V. Monesi, 2002, Piccin Editore, Padova.
2. Guyton & Hall:
Fisiologia Medica, 2003, EdiSES, Napoli.
3. Lehninger Albert L.:
Principi di Biochimica, 1992, Zanichelli Editore, Bologna.
4. Fawcett D. W.:
Bloom & Fawcett Trattato di Istologia, 1996, McGraw-Hill Editore, Milano.
5. Varlaro V., Bartoletti C. A.:
Adiposità localizzata: un trattamento lipolitico per via mesoterapica con aminofillina ed L-carnitina.
Riv. La Medicina Estetica, anno 19 n. 2 aprile-giugno 1995, Editrice Salus Internazionale, Roma.
6. Varlaro V.:
Fitoterapia, 2004. Aeffe Edizioni, Roma.
7. Varlaro V., Bartoletti C. A.:
Razionale di un nuovo trattamento lipolitico per via sottocutanea (intradiposa): emulsiolipolisi. Riv.
La Medicina Estetica, anno 30 n. 2 aprile-giugno 2006, Editrice Salus Internazionale, Roma.