



DIPARTIMENTO DI SCIENZE AGRARIE ALIMENTARI E AMBIENTALI

CORSO DI LAUREA IN: SCIENZE E TECNOLOGIE ALIMENTARI

PRINCIPI ATTIVI NEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI,
LIPOLISI E MIGLIORAMENTO CAPACITÀ DI RESISTENZA:
UNA PANORAMICA SUL LORO MECCANISMO D'AZIONE,
RISULTATI IN AMBITO SPORTIVO E DOSAGGIO

NUTRITION SUPPLEMENTS, LIPOLYSIS AND ENDURANCE
CAPACITY: AN OVERVIEW OF THEIR MECHANISM OF
ACTION, RESULTS IN SPORTS AND DOSAGE

TIPO TESI: compilativa

Studente:
GIACOMO CARPANO

Relatore:
PROF. MICHELE CIANCI

ANNO ACCADEMICO 2020-2021

SOMMARIO

ELENCO DELLE TABELLE.....	5
ELENCO DELLE FIGURE	6
ACRONIMI E ABBREVIAZIONI	7
SCOPO DELLA TESI.....	8
CAPITOLO 1 LIPOLISI ED ATTIVITÀ SPORTIVA	9
1.1 Lipolisi	9
1.2 Lipolisi ed attività sportiva	11
CAPITOLO 2 SOSTANZE NATURALI CHE INTERVENGONO NELLA LIPOLISI	13
2.1 Introduzione	13
2.2 Caffaina.....	13
2.3 Estratto di tè verde (<i>Camellia sinensis</i>)	15
2.4 L-carnitina.....	16
2.5 <i>Garcinia cambogia</i>	18
2.6 Capsaicina.....	20
2.7 Ginseng (<i>Panax ginseng</i>).....	21
2.8 Taurina	22
2.9 Octacosanolo.....	23
CAPITOLO 3 MIGLIORAMENTO DELLE CAPACITÀ DI RESISTENZA E DELLE PERFORMANCE SPORTIVE	25
3.1 Introduzione	25
3.2 Caffaina.....	25
3.3 Estratto di tè verde (<i>Camellia sinensis</i>)	26
3.4 L-carnitina.....	27
3.5 <i>Garcinia cambogia</i>	28
3.6 Capsaicina.....	30
3.7 Ginseng (<i>Panax ginseng</i>).....	32

3.8 Taurina	33
3.9 Octacosanolo.....	34
CAPITOLO 4 DOSAGGIO MASSIMO E POSSIBILI EVENTI AVVERSI.....	36
4.1 Introduzione	36
4.2 Caffaina.....	36
4.3 Estratto di tè verde (<i>Camellia sinensis</i>)	37
4.4 L-carnitina.....	38
4.5 <i>Garcinia cambogia</i>	39
4.6 Capsaicina.....	40
4.7 Ginseng (<i>Panax ginseng</i>).....	41
4.8 Taurina	43
4.9 Octacosanolo.....	44
4.10 Osservazioni.....	45
CAPITOLO 5 CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI FINALI.....	46
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	49

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1: panoramica su alcuni studi riguardanti gli effetti della caffeina sul miglioramento delle performance sportive	26
Tabella 2: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto dell'estratto di tè verde (<i>Camellia sinensis</i>) sul miglioramento delle performance sportive.....	27
Tabella 3: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto della L - carnitina sul miglioramento delle performance sportive	28
Tabella 4: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto della <i>Garcinia cambogia</i> sul miglioramento delle performance sportive	30
Tabella 5: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto della capsaicina sul miglioramento delle performance sportive	31
Tabella 6 : panoramica su alcuni studi effettuati circa l'effetto del <i>Panax ginseng</i> sul miglioramento delle performance sportive	33
Tabella 7 : panoramica su alcuni studi effettuati sull' effetto della taurina sul miglioramento delle performance sportive	34
Tabella 8: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto dell'octacosanolo sul miglioramento delle performance sportive	35
Tabella 9: Caffeina: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi.....	37
Tabella 10: <i>Camellia sinensis</i> : dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi.....	38
Tabella 11: L- carnitina: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi.....	39
Tabella 12: <i>Garcinia cambogia</i> : dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi.....	40
Tabella 13: Capsaicina: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi.....	41
Tabella 14: <i>Panax ginseng</i> : dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi.....	42
Tabella 15: Taurina: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi.....	43
Tabella 16: Octacosanolo: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi.....	45

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1: composizione di un trigliceride	10
Figura 2: digestione dei lipidi	11
Figura 3: molecola di caffeina	14
Figura 4: foglie di <i>Camellia sinensis</i> in lavorazione.....	15
Figura 5: L-carnitina	17
Figura 6: acido idrossicitrico	18
Figura 7: frutto della <i>Garcinia cambogia</i>	19
Figura 8: molecola di capsaicina.....	20
Figura 9: ginsenoside Rg1 ($C_{42}H_{72}O_{14}$).....	21
Figura 10: molecola di taurina	22

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

SIGLA1	FFA: acidi grassi liberi (Free fatty acids)
SIGLA2	HSL: lipasi ormone-sensibile
SIGLA3	SNS: sistema nervoso simpatico
SIGLA4	PKA: proteina chinasi dipendente
SIGLA5	IMTG: trigliceridi intramuscolari
SIGLA6	SNC: Sistema nervoso centrale
SIGLA7	EGCG: epigallocatechina-3-gallato
SIGLA8	AMPK: proteine chinasi amp dipendenti
SIGLA9	MAPK: proteina chinasi attivata da mitogeno
SIGLA10	HCA: acido idrossicitrico
SIGLA11	VO ₂ MAX: massimo consumo di ossigeno
SIGLA12	GTE: estratto di tè verde (green tea extract)
SIGLA13	PPAR α : peroxisome proliferator activated receptors alfa
SIGLA14	CPT-IA: carnitine palmitoyltransferase I deficiency
SIGLA15	QR: quoziente respiratorio
SIGLA16	EFSA: European Food Safety Authority
SIGLA17	WHO: World Health Organization

SCOPO DELLA TESI

Con la presente tesi si elencano, analizzano e si confrontano principi attivi presenti negli alimenti e che compongono integratori alimentari assunti per migliorare le prestazioni sportive. Si studia come queste sostanze agiscano sulla lipolisi, favorendo la perdita di peso e come possano aumentare la capacità di resistenza, con conseguente miglioramento delle capacità di resistenza.

Inizialmente si spiega il concetto di lipolisi dal punto di vista biochimico. Successivamente, come la lipolisi venga attivata durante l'attività sportiva e come possa migliorare la capacità di resistenza.

Di seguito, si prendono in esame diverse sostanze organiche, analizzando la loro formula chimica, quali alimenti le contengono, dove vengono assorbite, il loro meccanismo d'azione e il dosaggio necessario per migliorare la capacità di resistenza nelle prestazioni sportive.

Contestualmente, si effettuano dei confronti tra le varie sostanze: tramite dati di letteratura si evidenzia come esse agiscano sulla lipolisi e se presentano possibili controindicazioni.

Infine, la presente tesi mostra come le diverse sostanze attivino la lipolisi durante l'attività sportiva, migliorando la capacità di resistenza nelle prestazioni sportive.

Capitolo 1

LIPOLISI ED ATTIVITÀ SPORTIVA

1.1 Lipolisi

La Lipolisi (o catabolismo lipidico) è un processo metabolico che prevede l'idrolisi dei trigliceridi (Figura 1) ad una molecola di glicerolo e tre acidi grassi liberi (FFA) ad opera di enzimi catalizzatori definiti lipasi.

Esistono tre tipi di diversi di lipolisi nell'essere umano:

- Lipolisi gastrointestinale: responsabile del catabolismo e assorbimento dei trigliceridi derivanti dalla dieta.
- Lipolisi vascolare: porta all'idrolisi dei trigliceridi associati alle lipoproteine plasmatiche nel letto capillare.
- Lipolisi intracellulare: responsabile della scissione dei trigliceridi immagazzinati nelle gocce lipidiche intracellulari.

Prima dell'azione delle lipasi i trigliceridi (o triacilgliceroli) devono essere convertiti da particelle di grasso macroscopiche in micelle microscopiche disperse. La solubilizzazione viene effettuata dai sali biliari, sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo e rilasciati nell'intestino tenue dopo un pasto ricco in grassi. Questi composti convertono i grassi della dieta in micelle composte da sali biliari e triacilgliceroli. La formazione delle micelle aumenta la frazione di lipidi suscettibile all'azione delle lipasi, che convertiranno i trigliceridi in monogliceridi, digliceridi, acidi grassi e glicerolo (Figura 2).

Gli acidi grassi liberi a catena corta (<10 atomi di C) diffondono rapidamente dal lume intestinale ai capillari venosi dei villi intestinali e raggiungono il fegato, pronti per essere trasportati dove richiesto. Gli acidi grassi a catena lunga (>10 atomi di C) vengono riconvertiti in triacilgliceroli e inseriti in aggregati lipoproteici chiamati chilomicroni.

I chilomicroni penetrano nel lume dei villi intestinali e prendono la via del sistema linfatico, giungendo infine alle cellule adipose e muscolari (David L. Nelson, Michael M. Cox., “*Introduzione alla biochimica di Lehninger*”, ed. 2018).

L’enzima responsabile della mobilizzazione dei trigliceridi dal tessuto adiposo ai tessuti dove gli acidi grassi possono essere ossidati è la lipasi ormone-sensibile (HSL). L’attivazione dell’HSL è dipendente dal sistema nervoso simpatico (SNS), grazie alla secrezione di ormoni quali catecolamine (adrenalina, noradrenalina), somatotropina, tiroxina e glucagone.

Gli ormoni adrenalina e glucagone attivano l’adenilato ciclasi della membrana plasmatica degli adipociti che produce monofosfato ciclico (cAMP), un messaggero intercellulare. Grazie alla proteina chinasi cAMP- dipendente (PKA), vi è l’apertura della gocciolina lipidica, che la renderà accessibile all’azione delle lipasi che agiscono su tri-, di- e monoacilgliceroli, rilasciando FFA e glicerolo.

Gli acidi grassi così rilasciati si legano alla sieroalbumina, capace di legare fino a 10 molecole di acido grasso per volta, e vengono trasportati ai tessuti bersaglio, mentre il glicerolo liberato dalle lipasi viene fosforilato dalla glicerato chinasi e ossidato a diidrossiacetone fosfato, che può prendere la via glicolitica o gluconeogenica.

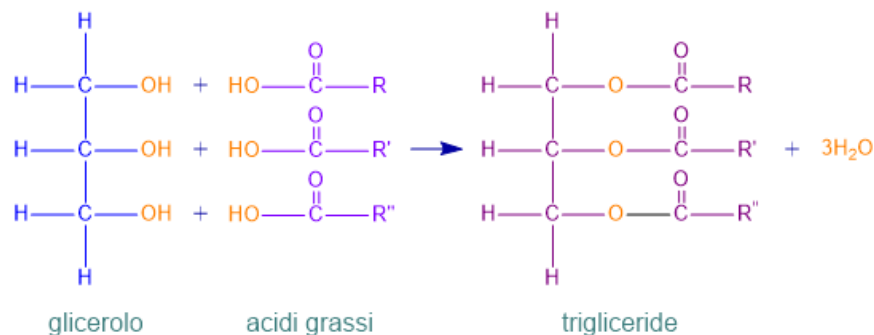


Figura 1: composizione di un trigliceride

(<https://www.gmpe.it/chimica/lipidi>)

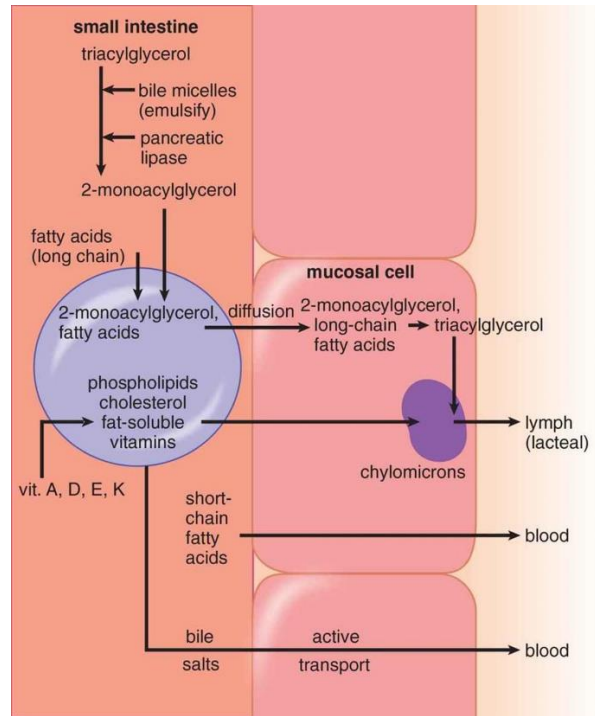


Figura 2: digestione dei lipidi

(https://schoolbag.info/chemistry/mcat_biochemistry/68.html)

1.2 Lipolisi ed attività sportiva

Durante l'attività fisica gli acidi grassi vengono ossidati nei mitocondri all'interno delle fibre muscolari scheletriche da due fonti: il tessuto adiposo e i trigliceridi intramuscolari (IMTG). Il muscolo può ossidare gli acidi grassi con produzione di ATP attraverso la fosforilazione ossidativa sia attingendo dalle proprie scorte interne che dagli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo tramite la β -ossidazione.

Ogni acido grasso per entrare nel mitocondrio per prima cosa deve essere attivato ad Acetil-CoA, cioè si deve legare ad una molecola di CoA. Tale processo è catalizzato da alcuni enzimi chiamati acil-CoA-sintetasi, dei quali ne esistono 3 forme, ognuna di esse adatta al tipo di acido grasso da legare al CoA. In secondo luogo, una volta formatosi Acetil-CoA, lo stesso deve permeare la membrana mitocondriale: ciò richiede l'intervento della carnitina e di un sistema enzimatico chiamato carnitina-palmitoil-transferasi 1 e 2 (CPT1 e CPT2) (Rico-Sanz et al., "Intracellular and extracellular skeletal muscle triglyceride metabolism during alternating intensity exercise in humans"1998).

All'inizio dell'attività aerobica a bassa intensità, i muscoli utilizzano FFA disponibili nel sangue come fonte di energia finché quest'ultimi non riescono a coprire più la domanda da parte dell'organismo. Con l'aumento di intensità nell'attività, all'interno delle 2 ore, i muscoli iniziano ad attingere energia dagli IMTG come ulteriore fonte lipidica, seppur il corpo favorisca l'utilizzo di glucidi. Dopo 2 ore di attività il corpo torna ad utilizzare gli FFA nel sangue.

Con il calare dei lipidi ematici presenti nell'organismo, il corpo si affida ai lipidi depositati nel tessuto adiposo per poter sostenere l'attività, tramite la secrezione di ormoni quali catecolamine, somatotropina e glucagone, che stimolano la lipolisi nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico. La secrezione di tali ormoni attiva la HSL che avvia il trasporto dei trigliceridi, attraverso il flusso ematico, e la loro idrolisi all'interno delle cellule muscolari. Gli acidi grassi vengono captati dal muscolo scheletrico e utilizzati come fonte di ATP, mentre gli acidi grassi che non vengono utilizzati sono trattiene dagli adipociti per formare nuovi trigliceridi attraverso una loro ri-esterificazione (Knechtle et al, "*Fat oxidation in men and women endurance athletes in running and cycling*", 2004).

Uno studio conferma che per un'attività aerobica intorno al 65% del Vo₂ max (massimo consumo di ossigeno: rappresenta il massimo volume di ossigeno consumato nell'unità di tempo in mL per kg e definisce il livello aerobico personale), si ottimizza l'utilizzo degli acidi grassi plasmatici e dei trigliceridi intramuscolari a scopo energetico con un contributo dei lipidi rispetto ai glucidi del 50-54%. Tale contributo decresce all'aumentare dell'intensità di sforzo (la mobilitazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo è troppo lenta per sopperire alla richiesta energetica derivata dall'incremento dell'intensità dell'esercizio fisico). Tale situazione può essere modificata tramite la creazione di adattamenti fisici che permettono nel tempo di aumentare l'utilizzo degli acidi grassi (Romjin et al., "*Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration*", 1993)..

Gli adattamenti fisici possono essere favoriti dall'assunzione di integratori alimentari che, grazie alle sostanze che li compongono e al loro meccanismo di azione, permettono, se assunti nel giusto dosaggio, di favorire l'eliminazione degli acidi grassi e il miglioramento delle performance durante l'allenamento.

Nel successivo capitolo verranno presi in esame diversi composti organici che possiamo trovare naturalmente in molti alimenti che compongono la nostra dieta ma che sono anche alla base di integratori alimentari e che stimolano la lipolisi.

Capitolo 2

SOSTANZE NATURALI CHE INTERVENGONO NELLA LIPOLISI

2.1 Introduzione

Come descritto nel capitolo precedente, la lipolisi può essere stimolata tramite l'utilizzo di diverse sostanze naturali presenti negli alimenti che consumiamo tutti i giorni o che vanno a comporre gli integratori alimentari, largamente utilizzati in ambito sportivo.

Lo studio effettuato da Kim et al. (2016) ha preso in evidenza tali sostanze:

- Caffaina
- Estratto di tè verde (*Camelia sinensis*)
- L- carnitina
- Garcinia cambogia
- Capsaicina
- Ginseng
- Taurina
- Octacosanolo

2.2 Caffaina

La caffeina (1,3,7-trimetilxantina) è un alcaloide naturalmente presente in parti di piante come chicchi di caffè e cacao, foglie di tè, bacche di guaranà, mate e nelle bevande da esse ottenute.

La sua formula bruta è $C_8H_{10}N_4O_2$.



Figura 3: molecola di caffeina

(<https://www.chimica-online.it/composti-organici/caffeina.htm>)

Le quantità di caffeina nelle bevande naturali sono variabili: si può trovare dai 60 ai 250 mg in una tazzina di espresso (60 ml), 40/60 mg in una tazza di tè (220 ml) e 80 mg in una lattina di energy drink (250 ml). Spesso viene citata con i suoi sinonimi guaranina, teina e mateina, seppur chimicamente identificabili nella stessa molecola.

La caffeina è presente nelle cosiddette bevande energetiche o nei prodotti alimentari venduti come prodotti dimagranti e miglioratori delle prestazioni sportive, insieme ad altri ingredienti.

Nell'uomo il consumo di caffeina stimola il SNC e, a dosi moderate, aumenta la lucidità mentale, riducendo la sonnolenza.

La caffeina viene assorbita a livello dello stomaco e dell'intestino tenue in circa 45 minuti, raggiunge la sua concentrazione massima nel sangue in circa 30-90 minuti e il suo effetto dura approssimativamente 4/6 ore (EFSA, "Outcome of a public consultation on the draft Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on the safety of caffeine", 2015).

Questa sostanza riesce ad aumentare l'attività lipolitica inibendo la fosfodiesterasi, l'enzima responsabile della degradazione del cAMP. Normalmente la fosfodiesterasi idrolizza la molecola di cAMP ad AMP, ma dopo l'assunzione di caffeina, la concentrazione di cAMP aumenta, permettendo l'apertura delle gocce lipidiche, rendendola accessibile all'azione delle lipasi che agiscono su tri-, di- e monogliceridi, rilasciando FFA e glicerolo.

L'ingestione di caffeina, inoltre porta all'aumento di circolazione di adrenalina nel sangue, andando ad attivare il sistema nervoso simpatico, favorendo l'ossidazione degli acidi grassi e inibendo la lipogenesi (EFSA, "Outcome of a public consultation on the draft Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on the safety of caffeine", 2015).

2.3 Estratto di tè verde (*Camellia sinensis*)

Il tè verde viene prodotto dalla *Camellia sinensis*, la pianta le cui foglie e germogli vengono utilizzati per produrre il tè: essa appartiene al genere *Camellia*, della famiglia *Theaceae*. Questa pianta ha origini provenienti dal sud-est asiatico ma oggi viene coltivata in tutto il mondo, soprattutto nelle regioni a clima tropicale e subtropicale.

I costituenti principali del tè verde sono i polifenoli, che compongono circa il 35% del peso netto delle foglie, nella forma di flavonoli e flavan-3-oli (o catechine). Quest'ultimi compongono circa il 60/80 % dei polifenoli totali, hanno proprietà antiossidanti e danno il caratteristico colore e sapore del tè verde. Altre componenti del tè verde sono theaflavina, altri fenoli e caffeina (Ahmed S, Stepp J R. "Green tea: the plants, processing, manufacturing and production. In: Preedy V, ed. *Tea in Health and Disease Prevention*." 1st Ed. San Diego, CA: Elsevier; 2013:19-31.) .



Figura 4: foglie di *Camellia sinensis* in lavorazione

(<https://www.greenious.it/camellia-sinensis-pianta-del-te-nel-mondo/>)

La catechina più abbondante presente nel tè verde è l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG). Questa catechina risulta molto importante poiché riesce ad attenuare fenomeni di obesità, attivando il sistema delle proteine chinasi AMP dipendenti (AMPK) quando vi è una forte richiesta energetica, come nell'attività fisica, innescando una serie di risposte mirate a produrre ATP in modo da ripristinarne i livelli e quindi l'omeostasi. In sostanza tutto il glucosio e gli acidi grassi disponibili non vengono stoccati (sottoforma di glicogeno e trigliceridi) ma

vengono utilizzati per permettere ai mitocondri di produrre nuovo ATP per ribilanciare il rapporto AMP/ATP e riportare in “stato di quiete” le cellule (Friedrichsen M et al. – “*Exercise-induced AMPK Activity in Skeletal Muscle: Role in Glucose Uptake and Insulin Sensitivity*” - Mol Cell Endocrinol 2013).

L’estratto di tè verde favorisce la lipolisi in presenza di noradrenalina: cellule in vitro sono state trattate con inibitori della proteina chinasi A (PKA), della proteina chinasi C (PKC), della proteina chinasi G (PKG) o della proteina chinasi attivata da mitogeno (MAPK) per determinare il percorso responsabile. Il trattamento degli adipociti 3T3-L1 con catechine del tè verde ha aumentato il livello di glicerolo e acidi grassi liberi rilasciati nei terreni in presenza, ma non in assenza, di noradrenalina e ha aumentato il livello di proteine lipasi ormone-sensibile (HSL) fosforilato nelle cellule. Le catechine hanno anche aumentato i livelli di mRNA e HSL (Chen, S., Osaki, N., Shimotoyodome, A. – “*Green tea catechins enhance norepinephrine-induced lipolysis via a protein kinase A-dependent*” – Biochem Biophys Res Commun, 2015) .

2.4 L-carnitina

La L-carnitina, o semplicemente Carnitina, è un derivato amminoacidico ottenuto dalla combinazione degli aminoacidi Lisina e Metionina, con formula bruta $C_7H_{15}NO_3$.

È contenuta principalmente negli alimenti di origine animale come la carne e prodotti caseari, ma è possibile trovarla in alimenti di origine vegetale come l’avocado o i semi di soia fermentati. L’alimento che ne contiene maggiormente è la carne di pecora (210 mg/ 100g prodotto), mentre gli asparagi ne contengono <0,1 mg/ 100 g.

L'assorbimento della carnitina avviene soprattutto nell' intestino tenue. Una persona media introduce, attraverso l'alimentazione, circa 60-180 mg di carnitina al giorno (2-12 μ mol di carnitina / die / kg di peso corporeo).

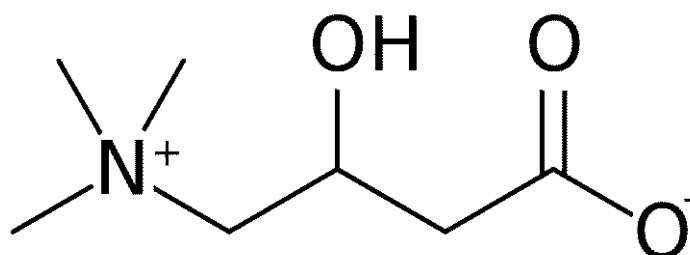


Figura 5: L-carnitina

(<https://it.wikipedia.org/wiki/Carnitina>)

Le diete povere di carnitina hanno scarso effetto sul contenuto totale di carnitina nel corpo, poiché i reni conservano la carnitina in modo molto efficiente.

L'organismo umano è in grado di biosintetizzare spontaneamente questa molecola purché le cellule ricevano un adeguato introito di altri micronutrienti. Difatti, la biosintesi di carnitina è efficace solamente in presenza delle vitamine B3 (Niacina) e B6 (Piridossina) nonché di ferro e vitamina C (Hoppel C. , *"The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism"*, 2003).

Diverse sono le funzioni che svolge nel nostro organismo: la più nota è quella di trasportare gli acidi grassi all'interno dei mitocondri, dove vengono convertiti in energia; a livello della membrana mitocondriale interna infatti è presente un sistema di trasporto della carnitina e di alcuni suoi derivati.

L'attivazione della carnitina si verifica a causa della necessità di ossidare gli acidi grassi indispensabili per la produzione di energia, ad esempio durante un impegno motorio o durante il digiuno.

Gli acidi grassi liberi circolanti, rilasciati dal tessuto adiposo nel sangue, si legano all'albumina sierica (molecola di trasporto) che li trasporta fino al citoplasma delle cellule bersaglio (cuore, muscolo scheletrico e altre cellule tissutali) dove vengono usati come substrato energetico. Per accedere alla matrice mitocondriale, gli acidi grassi a catena lunga (>10 atomi di carbonio) devono essere attivati e successivamente trasportati mediante tre reazioni enzimatiche dello shuttle della carnitina (David L. Nelson, Michael M. Cox., *"Introduzione alla biochimica di Lehninger"*, 2018).

2.5 *Garcinia cambogia*

La *Garcinia Cambogia* è una pianta originaria dell'Indonesia e viene utilizzata da secoli nei paesi asiatici come condimento al posto del limone o del tamarindo.

È conosciuta per il suo alto quantitativo di acido idrossicitrico (HCA, 10- 50% della sostanza) e viene usata come integratore naturale per combattere l'obesità. Questa sostanza, molto rara in natura, può essere trovata in piante del Sud America come *Garcinia cambogia*, *Garcinia indica*, and *Garcinia atroviridis*. Ha la capacità, da sola o unitamente ad altre sostanze, di inibire l'azione della citrato liasi, l'enzima capace di metabolizzare i grassi: così facendo si evita la formazione di nuovi tessuti adiposi, andando a bruciare quelli già presenti

(Onakpoya et al.: “*The Use of Garcinia Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials, in Journal of Obesity*”, 2011) .

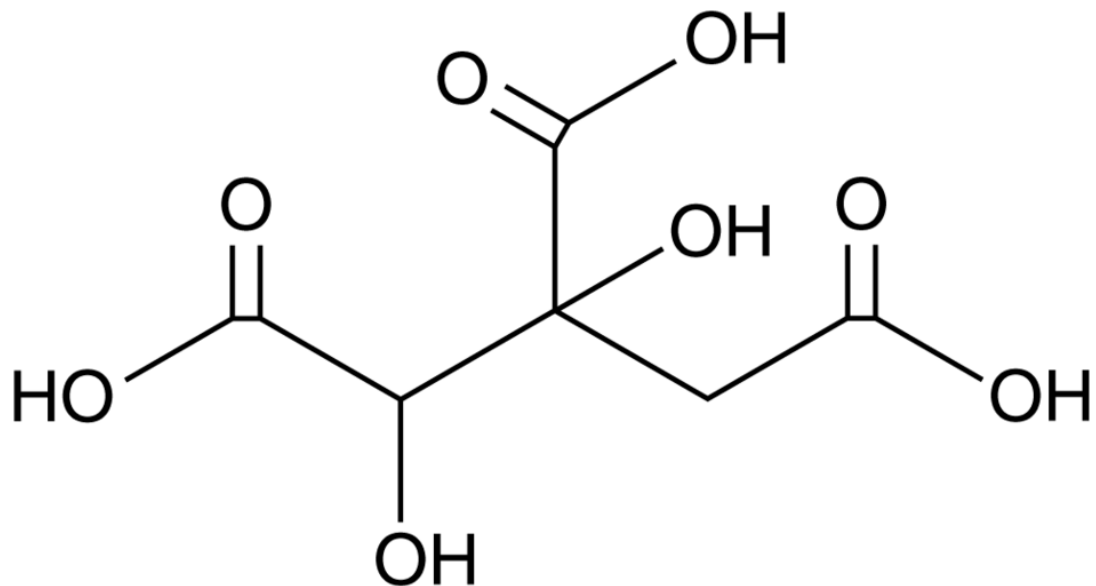


Figura 6: acido idrossicitrico

(<https://www.biomol.com/products/chemicals/biochemicals/hydroxycitric-acid-cay33191-500>)

Ad aiutare in particolare chi sta a dieta, è la parte esterna dei frutti della garcinia, ovvero la buccia. Sembra che proprio nell'epicarpo siano racchiuse le maggiori quantità di HCA, in grado di aiutare il metabolismo dei grassi contribuendo a bruciarli più facilmente ma anche utile a favorire il senso di sazietà. Utilizzando tutti i grassi “mobilizzati” ovvero già presenti

come deposito, la garcinia riesce infatti regolare il senso di appetito. Questo è possibile grazie anche al fatto che questi frutti alzano i livelli della serotonina del cervello.

Data l'azione sui grassi, un'altra potenzialità interessante della garcinia è quella di abbassare i livelli dei trigliceridi e del colesterolo LDL e di innalzare il colesterolo HDL (Semwal RB et al. , *"A comprehensive scientific overview of Garcinia cambogia"*, Fitoterapia, 2015).



Figura 7: frutto della Garcinia cambogia
(<https://www.qualescegliere.it/garcinia-cambogia/>)

2.6 Capsaicina

La capsaicina (8-Methyl-N-vanillil-trans-6-nonenamide) è un alcaloide contenuto nelle piante del genere *Capsicum*, ad esempio il peperoncino piccante, la cui formula bruta è $C_{18}H_{27}NO_3$.

Viene prodotta quasi esclusivamente nella placenta del frutto (86%) e viene secreta dalle piante a scopi di difesa, causando una sensazione di bruciore in tutti i tessuti con cui viene a contatto.

In ambito alimentare viene utilizzata da secoli come spezia, per fornire agli alimenti la sensazione di piccantezza.

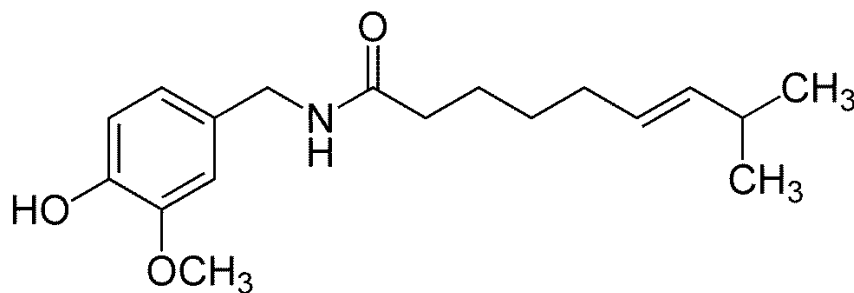


Figura 8: molecola di capsaicina

[\(https://mypepper.it/salute/capsaicina-peperoncino-cosa-e/\)](https://mypepper.it/salute/capsaicina-peperoncino-cosa-e/)

Viene assorbita in parte nello stomaco ma soprattutto nell'intestino tenue circa 1 ora dopo la sua assunzione, mentre la sensazione di bruciore è data dall'abbassamento della soglia di attivazione del TRPV1, un sensore termico presente a livello delle fibre nervose sensoriali, solitamente attivo a $T > 41$ °C. L'attivazione di tale sensore porta ad un flusso verso l'esterno della cellula di Ca, generando uno stimolo dolorifico e alla secrezione di peptidi infiammatori. Questo processo è chiamato Termogenesi (Story GM, Crus-Orengo L, "Feel the burn", in *American Scientist*, vol. 95, n. 4, Luglio–Agosto 2007) .

La capsaicina viene anche utilizzata in ambito medico: la sua capacità analgesica viene sfruttata, in concentrazioni <0.1 % , in cerotti transdermici o in unguenti.

Effetti sull'eliminazione degli acidi grassi sono dovuti dal fatto che, se assunta ad alte dosi, la capsaicina riesca a migliorare la secrezione di catecolamine, gli ormoni responsabili della mobilizzazione del HSL (Hsu CL et al. "Effects of capsaicin on induction of apoptosis and inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells", 2007).

2.7 Ginseng (*Panax ginseng*)

Panax ginseng CA Meyer è una delle piante erbacee perenni più note della medicina tradizionale cinese, i cui utilizzi in ambito fitoterapico risalgono ad oltre 2000 anni fa, meglio nota solamente come Ginseng.

Il nome ginseng deriva dalla parola cinese "rensheng" che significa "uomo", scelta con tutta probabilità per sottolineare la struttura vagamente antropomorfa della radice.

La parte della pianta utilizzata in ambito fitoterapico è costituita appunto dalle radici, formazioni fusiformi di colore giallo paglierino, suddivise in radici secondarie, anticipate da un piccolo rizoma che va a costituire la "testa". Le piante utilizzate a scopo fitoterapico sono quelle le cui radici hanno almeno 4-6 anni di vita al momento della raccolta.

Le proprietà del ginseng asiatico sono da attribuire ad alcune molecole, con struttura ormonosimile, chiamate ginsenosidi appartenenti al gruppo delle saponine triterpeniche. In base alla loro struttura, possono essere classificate in due principali categorie: i derivati del protopanaxadiolo (ad es. Rb1, Rb2, Rc, Rd) e i derivati del protopanaxatriolo (ad es. Rg1, Re, Rf, Rg2, Rh1).

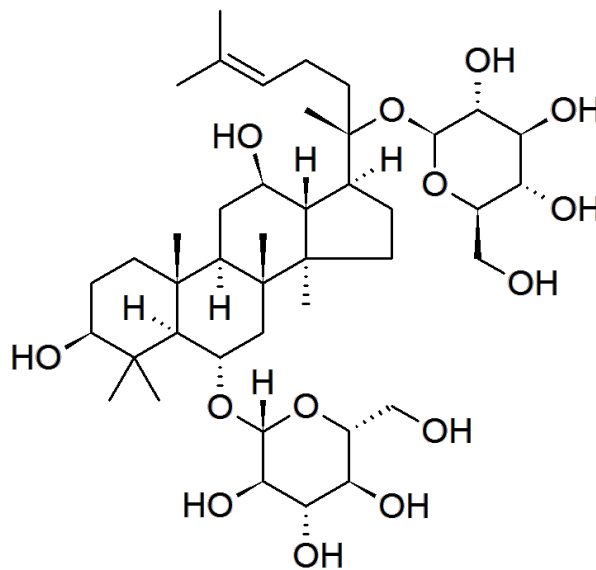


Figura 9: ginsenoside Rg1 (C₄₂H₇₂O₁₄)

<https://en.wikipedia.org/wiki/Ginsenoside>

Nel ginseng bianco i ginsenosidi arrivano a costituire il 2-3% del peso secco, mentre nel ginseng rosso la concentrazione scende all'1%.

Nell'intestino, queste molecole vengono metabolizzate dalla microflora intestinale; da tali processi si ottiene una molecola chiamata M1 (o composto-K), ritenuto il metabolita

farmacologicamente più attivo, capace di ridurre la crescita di cellule tumorali, inibendo l'assunzione di glucosio e permettendo la morte cellulare per apoptosi, ovvero attraverso un processo ordinato e ATP-dipendente .

(Tawab et al, “*Degradation of ginsenosides in humans after oral administration, in Drug metabolism and disposition*”, vol. 31, n. 8, 2003,)

Negli ultimi anni il ginseng è entrato prepotentemente anche nella nostra cultura, grazie alle sue proprietà. Sono molto venduti integratori alimentari al ginseng, utili in ambito sportivo, ma anche prodotti più semplici, come il caffè al ginseng, hanno riscosso un grande successo: essendo più dolce del caffè espresso, anche chi non è un amante del sapore amaro del caffè può berlo senza problemi.

2.8 Taurina

La taurina, anche conosciuta come acido 2-amminoetanosolfonico, è un amminoacido condizionatamente essenziale derivante dalla cisteina, contenente acido sulfonico (SO₃H) al posto del tradizionale gruppo carbossilico (COOH).

La sua scoperta risale ad inizio Novecento, quando venne isolata dalla bile del toro ma è naturalmente presente in alimenti di origine animale come uova e latte, ma anche nei molluschi, mentre è assente nei cibi di origine vegetale.

La formula bruta è C₂H₇NO₃S.

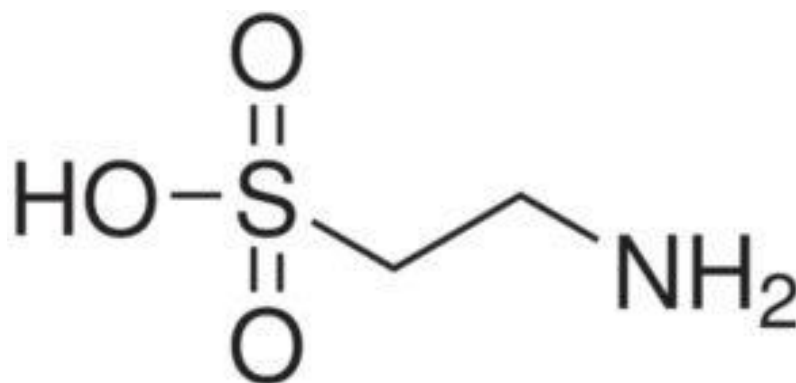


Figura 10: molecola di taurina

(<http://www.tuttoalimenti.com/2017/03/28/la-aurina-conosciamola-meglio/>)

Nell'organismo la taurina viene sintetizzata a livello del fegato a partire dagli aminoacidi cisteina e metionina, solamente in presenza di sufficienti quantità di vitamina B6.

La sintesi avviene nel fegato, tramite la via dell'acido solfinico della cisteina, in cui il gruppo solfidrile viene prima ossidato e poi decarbossilato, formando ipotaurina. Successivamente, l'ipotaurina viene ossidata a taurina, anche se tutt'ora non è chiaro se ciò avviene spontaneamente o per via enzimatica (P Lahdesmaki, *Biosynthesis of taurine peptides in brain cytoplasmic fraction in vitro.*”, in Int J Neuroscience, vol. 37, n. 1-2, 1987).

Il metabolismo della taurina può alterare il metabolismo degli acidi grassi: in uno studio effettuato su cavie è emerso come l'aggiunta di taurina ad un alimento abbia aumentato l'ossidazione degli acidi grassi epatici (Fukuda et al., “*Dietary taurine reduces hepatic secretion of cholesteryl ester and enhances fatty acid oxidation in rats fed a high-cholesterol diet*”, 2011). Questo risultato è dimostrato dal fatto che l'ingestione di taurina permette l'aumento di PPAR α mRNA (Peroxisome Proliferator Activated Receptors Alfa), recettori nucleari coinvolti nella regolazione del metabolismo lipidico, causando un aumento dell'ossidazione dei lipidi attraverso l'espressione del gene CPT-Ia (Carnitine Palmitoyltransferase I Deficiency) (Bonfleur et al., “*Improvement in the expression of hepatic genes involved in fatty acid metabolism in obese rats supplemented with taurine*”, 2015).

Per rispondere alla domanda sempre più crescente in ambito alimentare, la taurina viene prodotta anche attraverso metodi di sintesi industriale attraverso diverse metodologie che prevedono l'amminazione di alcuni acidi quali l'acido isetionico (O.M. Bondareva et al. ,” *Synthesis of taurine*”, in Pharmaceutical Chemistry Journal, vol. 42, n. 3, 2008).

2.9 Octacosanolo

L'octacosanolo è uno degli otto alcoli alifatici a lunga catena, ovvero alcoli grassi, componenti dei policosanoli.

I policosanoli sono sostanze naturali presenti in diverse cere vegetali, dai germi di grano ed in modo particolare nella canna da zucchero, da cui vengono estratti e commercializzati senza obbligo di prescrizione medica.

Una modalità con cui i policosanoli (tra cui l'octacosanolo) vengono estratti sono la saponificazione in alcol. Ad un'aliquota di materia prima (5 g) da cui estrarre i policosanoli vengono aggiunti etanolo e 0.5 g di NaOH e vengono messi in agitazione continua per 8 ore. A questo punto si aggiungono 10 ml di soluzione a base di cloruro di calcio (CaCl₂) e si effettua una filtrazione ad alta temperatura. I filtrati raccolti vengono ricombinati, raffreddati e di nuovo filtrati. I prodotti vengono dissolti con un quantitativo di acetone tre volte superiore preriscaldato a 50° C. La soluzione viene infine filtrata a freddo ed essiccata a temperatura

ambiente (Singh et al., “*Octacosanol extraction, sythesis method and sources: a review*” Carpathian Journal of food science and technology, 2020).

Il Ministero della Salute lo classifica tra "Altri nutrienti e altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico", in particolare nell'elenco "Sostanze senza apporto massimo giornaliero definito".

Il beneficio derivante dal consumo di octacosanolo ed, in generale, dai policosanoli, riguarda l'abbassamento dei livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL e il contemporaneo aumento del colesterolo HDL.

Seppur non siano ben noti i meccanismi d'azione, si ha la certezza che l'octacosanolo riesca a ridurre la produzione dell'enzima HMG-CoA reduttasi, uno degli enzimi fondamentali per la produzione del colesterolo.

Una dose di policosanolo compresa tra 10 e 20 mg al giorno è in grado di abbassare il colesterolo totale tra il 17 e il 21% e il colesterolo LDL tra il 21 e il 29% e di aumentare il colesterolo HDL tra l'8 e il 12% (Gouni-Berthold I. et al., “*Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent*”. Am Heart J 2002).

Infine, il policosanolo riesce ad abbassare anche il livello di trigliceridi di circa il 10% (Gouni-Berthold I. et al. “*Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent*” Am Heart J 2002).

Capitolo 3

MIGLIORAMENTO DELLE CAPACITÀ DI RESISTENZA E DELLE PERFORMANCE SPORTIVE

3.1 Introduzione

In questo capitolo si esaminano, tramite dati di letteratura, il rapporto tra le sostanze analizzate (dal punto di vista chimico) nel precedente capitolo ed il miglioramento delle capacità di resistenza e delle performance sportive.

Riguardo al miglioramento delle capacità di resistenza, si analizzano quali siano i meriti alla base di tale risultato (abbassamento quoziente respiratorio, aumento ossidazione FFA e/o stimolazione sintesi catecolamine, ecc.).

3.2 Caffaina

Le proprietà stimolanti della caffeina hanno attratto fin da subito l'attenzione di atleti professionisti e non.

È stato dimostrato come l'ingestione di caffeina riesca a migliorare le capacità di resistenza attraverso diversi studi svolti su sportivi: 7 runners professionisti hanno dovuto completare 4 esercizi casuali (2 di corsa e 2 di bicicletta) all'85% VO_2 max (massimo volume di ossigeno consumato in un minuto). Alcuni partecipanti hanno assunto, 1 ora prima l'esperimento, un placebo (9 mg/kg pc destrosio) mentre altri hanno assunto caffeina con lo stesso dosaggio. Il gruppo di atleti che aveva assunto caffeina ha mostrato una migliore resistenza in entrambe le discipline (Graham TE, Spriet, "*Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise*", 1991).

Altri studi hanno dimostrato come l'ingestione di caffeina in quantità tra i 5 e i 9 mg/kg causino l'aumento di citrato nel muscolo durante la fase di riposo e un aumento di cAMP durante l'esercizio fisico svolto al 75/80 % VO_2 max. Ciò può essere spiegato dal fatto che la caffeina riesca a favorire l'ossidazione degli acidi grassi invece dei carboidrati, sia a livello muscolare che epatico (Graham TE, Spriet, "*Metabolic, catecholamine and exercise performance responses to various doses of caffeine*" , 1995).

REFERENCE	PARTICIPANTS	DOSE	PROTOCOL	TIMING	KEY RESULTS
Graham, Spriet	7 runners professionisti	9 mg/kg	85% VO ₂ max	1 h prima esercizi	Resistenza migliorata
Graham, Spriet	5 atleti	Da 5 a 9 mg/ kg	75 / 80 % VO ₂ max	Durante fase riposo	Aumento cAMP durante esercizi

Tabella 1: panoramica su alcuni studi riguardanti gli effetti della caffeina sul miglioramento delle performance sportive

3.3 Estratto di tè verde (*Camellia sinensis*)

Vari studi sono stati effettuati sulla *Camellia sinensis* ed, in generale, sulle foglie di tè. Uno dei suddetti studi è stato effettuato su un gruppo di 8 ciclisti di sesso maschile, a cui sono stati somministrate 3 diverse sostanze: un placebo (270 mg di glucosio), caffeina (83mg/ kg pc) e estratto di tè verde (270 mg). Queste sostanze sono state assunte dagli atleti un'ora prima dell'allenamento per 6 giorni. Nell' esperimento i partecipanti hanno svolto una attività di allenamento al 60% del VO₂ max, seguito da una pedalata di 40 km a ritmo volontario. I risultati hanno dimostrato un piccolo miglioramento dell'ossidazione degli acidi grassi e della performance, senza però migliorare le capacità di resistenza (Dean et al. "The effect of EGCG on fat oxidation and endurance performance in male cyclists", *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2009).

Un altro studio ha voluto monitorare l'effetto di un ingente quantitativo di estratto di tè verde sull'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio fisico. Dodici atleti hanno svolto un'attività ciclistica di 30 minuti al 60% del consumo massimo di ossigeno prima e dopo l'assunzione dell'estratto (3 pillole contenenti 890 ± 13 mg/d catechine, 366 ± 5 mg/d EGCG). I risultati hanno mostrato un aumento del 17% di ossidazione degli acidi grassi dopo l'ingestione di GTE (green tea extract) rispetto a coloro che hanno assunto un placebo (Venables et al. , "Green tea extract ingestion, fat oxidatio adn glucose tolerance in healthy humans" 2008).

È stato dimostrato, quindi come un dosaggio che varia dai 200 mg/kg pc agli 800 mg/kg pc per un periodo abbastanza lungo, unito ad un regolare esercizio fisico può migliorare le capacità di resistenza con un aumento dell'ossidazione lipidica.

REFERENCE	PARTICIPANTS	DOSE	PROTOCOL	TIMING	KEY RESULTS
Dean et al.	8 ciclisti	270 mg	60 min 60% VO ₂ max, 60 min ritmo volontario	1 h prima esercizi per 6 giorni	Miglioramento ossidazione FFA, capacità di resistenza stabili
Venables et al.	12 atleti (M)	890 ± 13 mg/d catechine, 366 ± 5 mg/d EGCG	30 min 60% VO ₂ max	Assunzione ad ogni pasto	Aumento del 17% ossidazione FFA

Tabella 1: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto dell'estratto di tè verde (Camellia sinensis) sul miglioramento delle performance sportive

3.4 L-carnitina

Gli studi condotti per valutare un eventuale miglioramento delle capacità di resistenza e delle performance in ambito sportivo sono iniziati negli anni '80: sono stati esaminati gli effetti nell'assunzione di carnitina (1 g in 10 ml di sciroppo, assunto ogni 6 ore per 2 settimane) da parte di 6 podisti. Questi atleti infatti hanno dovuto svolgere 120 minuti di camminata al 65% VO₂ max, i cui risultati hanno evidenziato un miglioramento delle performance del 6% circa, (Marconi et al. , *"Effects of L- Carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes"*, 1985).

Un altro studio ha previsto l'aggiunta di L- carnitina (2g/d per 4 settimane) ad una normale dieta di 10 atleti, sottoponendoli poi ad un test fisico svolto alla massima intensità per valutare il quoziente respiratorio (QR, rapporto tra CO₂ espirata e O₂ inspirato): i risultati hanno evidenziato un abbassamento significativo del QR con un aumento dell'ossidazione dei lipidi (Gorostiaga et al , *"Decrease in respiratory quotient during exercise following L- carnitine supplementation"*, 1989).

Risultati positivi sono stati ottenuti anche da uno studio, in cui 10 calciatori sono stati sottoposti all'assunzione di 3-4 g di L-carnitina 1 ora prima dell'esercizio fisico, che prevedeva

una corsa iniziale a 8 km/h per poi passare a 10 km/h. I risultati hanno evidenziato tempi maggiori di resistenza pari al 10% (Orer et al. , “*The effect of acute L- carnitine supplementation on endurance performance of athletes*”, 2014).

REFERENCE	PARTICIPANTS	DOSE	PROTOCOL	TIMING	KEY RESULTS
Marconi et al.	6 podisti professionisti	4 grammi	120 minuti di camminata al 65% VO ₂ max	1 g in 10 ml sciroppo ogni 6 ore per 2 settimane	Miglioramento capacità di resistenza del 6%
Gorostiaga et al.	10 atleti (M)	2 grammi	45 minuti di pedalata alla massima intensità	2 g/ die per 28 giorni	Abbassamento QR e aumento ossidazione lipidica
Orer & Guzel	26 calciatori	3-4 grammi	Corsa continua a 8 km/h e successivamente a 10 km/h	1 ora prima allenamento	Aumento 10% resistenza

Tabella 2: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto della L - carnitina sul miglioramento delle performance sportive

3.5 *Garcinia cambogia*

L'HCA, acido principale costituente la *Garcinia cambogia*, è considerato un ottimo elemento per la perdita di peso poiché, durante l'esercizio fisico, permette di aumentare l'ossidazione degli acidi grassi, riducendo l'utilizzo di glicogeno presente nel fegato e nei muscoli.

L'ingestione di 10 mg di HCA in cavie ha migliorato il quoziente respiratorio delle stesse, lasciando livelli elevati di glicogeno, a dimostrazione di come l'HCA riesca a favorire l'ossidazione degli acidi grassi (Ishihara et al. , “*Chronic hydroxycitrate administration spares carbohydrate utilization and promotes lipid oxidation during exercise in mice*” , 2000) .

Seppur inizialmente diverse ricerche avessero evidenziato come l'assunzione di HCA non riuscisse a portare benefici nel miglioramento del QR e delle capacità di resistenza, altri studi, oltre a quello già citato precedentemente, hanno dato risposta esattamente contraria.

Sei volontarie non allenate hanno assunto, scelte in maniera casuale, nella loro colazione 250 mg di HCA o un placebo di destrine sempre nella stessa quantità, in capsule da 5 g, per 5 giorni. Successivamente queste volontarie hanno svolto attività di allenamento al 40 % VO₂ max per 1 ora, per poi aumentare lo sforzo al 60% VO₂ max fino all'esaurività. Le volontarie che avevano assunto i 250 mg di HCA hanno riscontrato valori di QR nettamente inferiori, con una capacità di resistenza migliorata (Lim et al. , *“Short term hydroxycitrate ingestion increases fat oxidation during exercise in athletes”*, 2002).

È stato anche dimostrato come l'assunzione in forma orale di HCA migliori la glicogenosintesi nei muscoli scheletrici di persone allenate: otto uomini in ottimo stato di salute hanno svolto attività ciclistica per un'ora al 70-75 % VO₂ max per 7 giorni, assumendo insieme ad una dieta ricca in carboidrati, 500 mg di HCA. I risultati hanno evidenziato un aumento, appunto, della glicogenosintesi, grazie ad un aumento della proteina CD 36 mRNA nei tessuti muscolari (Cheng et al. , *“Oral hydroxycitrate supplementation enhances glycogen synthesis in exercised human skeletal muscle”*, 2012).

In conclusione, nonostante ottimi risultati ottenuti attraverso diversi studi, l'effettiva certezza del miglioramento delle performance sportive grazie all'assunzione dell'HCA proveniente dalla *Garcinia Cambogia* è ancora da confermare.

REFERENCE	PARTICIPANTS	DOSE	PROTOCOL	TIMING	KEY RESULTS
Ishihara et al.	54 cavie (M)	10 mg	Nuoto/ tapis roulant a vel. 15 m/min per 1 h	2 ore prima dell'allenamento per 5 giorni	Il gruppo che assumeva HCA ha mostrato un QR ridotto a fine allenamento.
Lim et al.	6 volontarie non allenate (F)	250 mg	Allenamento al 40% VO ₂ per 60 minuti, successivamente al 60% fino a esaurività	Durante la colazione e 2 ore prima dell'allenamento	QR ridotto e capacità di resistenza migliorata.

Cheng et al.	8 persone allenate	500 mg	60 minuti di bicicletta al 70 – 75 % VO ₂ max	Tutti i giorni insieme ad un pasto ricco di carboidrati	Aumento glicogenosintesi dovuto ad un aumento della proteina CD 36 mRNA
--------------	-----------------------	-----------	--	--	--

Tabella 3: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto della Garcinia cambogia sul miglioramento delle performance sportive

3.6 Capsaicina

Diversi studi hanno dimostrato come la capsaicina riesca ad intervenire sulla lipolisi. È stato dimostrato come l'assunzione di una certa quantità di peperoncino (10 g, 35 mg ca di capsaicina) riesca ad aumentare del 30% circa la spesa energetica, grazie al rilascio di noradrenalina. Un altro esperimento, svolto nello stesso studio, ha dimostrato come con 6 g di peperoncino (18 mg capsaicina) sia possibile notare un aumento nell'attività del sistema nervoso simpatico (SNS) (Yoshioka, M et al. *“Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women”* British Journal of Nutrition, 1998).

Nell'ambito del miglioramento delle capacità di resistenza, è stato dimostrato, attraverso delle cavie, come l'assunzione orale di capsaicina (10 mg/kg pc) 2 ore prima di un esercizio, possa condurre ad un miglioramento delle capacità di resistenza, con una concentrazione di glicogeno nei muscoli maggiore rispetto alle cavie che hanno svolto lo stesso test senza assumere capsaicina. Questo risultato spiega come la capsaicina riesca ad aumentare l'ossidazione di acidi grassi grazie alla secrezione di catecolamine (Kim et al, *“Increase in swimming endurance capacity of mice by capsaicin-induced adrenal catecholamine secretion”*, 1997).

Nonostante quanto riportato dal test precedente, è stato effettuato un test in cui è stato aggiunto ad un alimento un quantitativo di capsaicina pari allo 0.014% , non riportando alcuna correlazione tra capsaicina e aumento di livelli di glicogeno nei muscoli o nel fegato, seppur le capacità di resistenza fossero migliorate (Matsuo et al., *“Capsaicin in diet does not affect glycogen in the liver and skeletal muscle of rats before and after exercise”*, 1996).

In un altro studio 10 persone non allenate hanno assunto 150 mg di capsaicina 1 ora prima di un'attività aerobica, i cui risultati hanno evidenziato un QR minore (0.92 vs 0.94 di inizio

test) e un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi (Shin & Moritani, “*Alterations of autonomic nervous activity and energy metabolism by capsaicin ingestion during aerobic*”, 2007).

REFERENCE	PARTICIPANTS	DOSE	PROTOCOL	TIMING	KEY RESULTS
Yoshioka et al.	10 volontari	6 / 10 g peperoncino (18 / 35 mg capsaicina)		tutti i giorni durante un pasto	Aumento attività SNS
Kim et al.	24 cavie	10 mg / kg peso corporeo	Nuoto fino all'esaustività	1-3 ore prima dei test	Miglioramento nella resistenza durante i test. Incremento adrenalina e glicogeno nel muscolo.
Matsuo et al.	20 cavie	Alimento addizionato con 0.014% capsaicina	60 minuti di corsa a 24 m/min	Tutti i giorni per 1 settimana	Nessuna differenza di concentrazione di glicogeno rispetto ad inizio test
Shin & Moritani	10 persone non allenate	150 mg	30 min esercizio al 50% VO ₂ max	1 ora prima esercizio	Abbassamento QR (0.92 vs 0.94) e aumento ossidazione lipidi

Tabella 4: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto della capsaicina sul miglioramento delle performance sportive

3.7 Ginseng (*Panax ginseng*)

Nel miglioramento delle capacità di resistenza a seguito di assunzione di *Panax ginseng*, diversi test sono stati eseguiti sia su cavie che su atleti.

Awakian et al. hanno esaminato gli effetti dall'assunzione di estratto di ginseng (2 mg/100 g) in delle cavie, per misurarne gli effetti sulle capacità di resistenza. Durante gli esercizi, le cavie che avevano assunto la dose di ginseng mostravano un aumento dell'ossidazione dei FFA e una ridotta concentrazione di acido lattico rispetto alle cavie che non lo avevano assunto (Awakian EV et al. , “ *Effect of Panax ginseng extract on energy metabolism during exercise in rats*, 1984).

Un altro studio, invece, è stato condotto su 10 atleti, i quali hanno assunto 1125 mg/die di ginseng unitamente alla loro dieta, i cui risultati non hanno evidenziato alcuna risposta immunitaria o cambiamenti di concentrazione di insulina, cortisolo e acido lattico a livello ematico (Biondo et al, “*A randomized controlled crossover trial of the effect of ginseng consumption on the immune response to moderate exercise in healthy sedentary men*”, 2008).

Al contrario, Kim et al. hanno dimostrato come l'assunzione di 2 g di estratto di *Panax ginseng* per 3 volte al giorno per un periodo di 8 settimane, porti ad un aumento della resistenza negli esercizi svolti. Una dose minore (1 g/die) ha addirittura migliorato le capacità di recupero post-esercizio (Kim Sh et al , “*Effect of Panax ginseng extract on exercise-induced oxidative stress*”, 2005).

Nonostante questi risultati molto promettenti, altri studi circa il dosaggio di ginseng da utilizzare per migliorare le capacità di resistenza degli atleti, sono da effettuare per averne una assoluta certezza.

REFERENCE	PARTICIPANTS	DOSE	PROTOCOL	TIMING	KEY RESULTS
Awakian et al.	30 cavie	2 mg / 100g	Nuoto 90 minuti	1 ora prima dell'esercizio fisico	Incremento ossidazione FFA e riduzione acido lattico nel muscolo
Biondo et al.	10 atleti (M)	1125 mg	15 min 80% VO ₂ max, 15 min 100% VO ₂ max	3 capsule da 375 mg al giorno per 5 settimane	Nessuna differenza nella concentrazione di acido lattico e

					insulina rispetto ad inizio test
Kim et al.	7 atleti (M)	2 g	Tapis roulant: 2.74 km/h al 10% pendenza, con aumento del 2% di inclinazione ogni 3 minuti	3 volte al giorno per 8 settimane	Aumento resistenza durante l'esercizio. Riduzione tempi di recupero con dose pari a 1g

Tabella 5 : panoramica su alcuni studi effettuati circa l'effetto del Panax ginseng sul miglioramento delle performance sportive

3.8 Taurina

In ambito sportivo, la taurina ha dato fin da subito risultati positivi. Zhang et al. hanno testato gli effetti della taurina su 11 giovani ciclisti: con l'assunzione di 6 g / giorno di taurina (2 g per 3 volte al giorno), le capacità di resistenza sono aumentate, così come è migliorato anche il VO₂ max (Zhang M. et al , “ *Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men*”, 2004) .

Sono stati effettuati anche test incrociati per valutare congiuntamente il miglioramento delle capacità di resistenza e la capacità della taurina di favorire l'ossidazione degli acidi grassi: 11 ciclisti hanno dovuto compiere diversi esercizi al 65% VO₂ max dopo aver assunto una bevanda contenente un placebo o taurina, nelle medesime quantità (1,66g) . I risultati hanno mostrato come gli atleti che avessero assunto taurina abbiano avuto un aumento del 16% nell'ossidazione degli acidi grassi, senza però un effettivo miglioramento nei tempi degli esercizi (Rutherford JA et al, “*The effect of caute taurine ingestion on endurance performance and metabolism in well-trained cyclists*”, 2010).

In conclusione, si può affermare che la taurina riesca a migliorare le capacità di resistenza e le performance sportive ma l'effetto sarebbe migliore solamente negli atleti che svolgono esercizi abbastanza impegnativi. Ulteriori studi per averne certezza sono da effettuare.

REFERENCE	PARTICIPANTS	DOSE	PROTOCOL	TIMING	KEY RESULTS
Zhang et al.	11 ciclisti	6 g	Cyclette fino a esaurività	2 g per 3 volte al giorno per un totale di 7 giorni	Miglioramento VO ₂ max e aumento durata esercizi
Rutherford et al.	11 ciclisti	1,66 g	90 minuti di esercizio al 65% VO ₂ max in periodi da 15 minuti	2 ore prima dell'allenamento	Aumento 16% ossidazione FFA, tempi non migliorati

Tabella 6 : panoramica su alcuni studi effettuati sull' effetto della taurina sul miglioramento delle performance sportive

3.9 Octacosanolo

Pochi studi sono stati effettuati circa il metodo cui l'octacosanolo riesca a migliorare le capacità di resistenza. Uno di questi è stato effettuato su delle cavie: è stata aggiunta una concentrazione pari allo 0.75% di octacosanolo ad una normale dieta per 4 settimane, collegata ad una continua attività fisica. I risultati hanno evidenziato un aumento dell'attività di creatina fosfochinasi nel sangue (44%) e della citrato sintasi nei muscoli (16%). Oltre a ciò, le cavie che hanno ricevuto la dieta con octacosanolo aggiunto, hanno mostrato un aumento delle capacità di resistenza, raggiungendo tempi di esercizio maggiori rispetto alle altre cavie (Kato S et al, "*Octacosanol affects lipid metabolism in rats fed on a high-fat diet*", 1995).

Ciò potrebbe derivare dal fatto che l'octacosanolo riesca a risparmiare le scorte di glicogeno nel muscolo andando ad utilizzare l'ossidazione dei lipidi come fonte di energia. Tali risultati sono stati confermati anche in studi effettuati sull'uomo.

Si può affermare quindi, in base a sufficienti evidenze scientifiche, come l'octacosanolo riesca a migliorare le capacità di resistenza nell'uomo, molto probabilmente grazie ai suoi effetti ergogenici.

REFERENCE	PARTICIPANTS	DOSE	PROTOCOL	TIMING	KEY RESULTS
Kato et al.	20 cavie	Pasto addizionato di 0,75% octacosanolo	Attività fisica base	1 ora prima degli esercizi per 4 settimane	Aumento attività creatina fosfochinasi nel sangue, citrato sintasi nei muscoli e aumentata capacità di resistenza.

Tabella 7: panoramica su alcuni studi riguardanti l'effetto dell'octacosanolo sul miglioramento delle performance sportive

Capitolo 4

DOSAGGIO MASSIMO E POSSIBILI EVENTI AVVERSI

4.1 Introduzione

Dopo aver preso in esame nei capitoli precedenti la composizione chimica di ogni sostanza, visualizzato le modalità d'azione di tali molecole e i loro risultati in ambito sportivo, l'obiettivo di questo capitolo è quello di analizzare, tramite dati di letteratura, il dosaggio massimo di ogni sostanza affinché esse possano agire in maniera adeguata e senza l'insorgenza di eventi avversi. Verranno infine descritte, tramite dati di letteratura, le possibili conseguenze causate da un sovradosaggio di tali sostanze.

4.2 Caffaina

Secondo l'EFSA (European Food Safety Authority) l'assunzione di caffeina fino ai 200 mg (circa 3 mg/kg per un adulto di 70 kg) non crea problemi a livello di sicurezza. Tale quantità di caffeina, inoltre, non desta alcuna preoccupazione, se viene consumata a meno di due ore dallo svolgimento di un esercizio fisico. Non sono però disponibili studi su soggetti a rischio che svolgono un intenso esercizio fisico. (EFSA Journal, "*Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increase in physical performance during short-term high-intensity exercise, increase in endurance performance, increase in endurance capacity and reduction in the rated perceived exertion/effort during exercise pursuant to Article 13 of Regulation (EC) No 1924/2006*", 2011).

Il consumo di caffeina fino a 200 mg, unito al consumo di alcol (0,65 g/kg) non sembra creare problemi a livello di sicurezza e fino a tale concentrazione è improbabile che la caffeina possa mascherare la percezione di ebbrezza dovuta all'alcol.

L'overdose di caffeina può portare ad una sovrastimolazione del sistema nervoso centrale (SNC) e, in casi estremi, può condurre alla morte. L'assunzione eccessiva di caffeina, soprattutto se prolungata, può inoltre seri problemi cardiovascolari quali ipertensione, aumento della pressione, fibrillazione atriale e può condurre alla morte per infarto o ictus. La dose media letale per un uomo dipende dalla sensibilità individuale ma è stimata essere sopra

i 200 mg/kg, circa 80/100 tazzine per un adulto, difficilmente raggiungibili tramite assunzione di caffè, ma più facilmente raggiungibili tramite pillole di caffeina (EFSA, “*Public consultation on a draft Scientific Opinion on the safety of caffeine*”, 2015).

DOSAGGIO MASSIMO CONSIGLIATO	200 mg/ giorno (3 mg/kg).
POSSIBILI EVENTI AVVERSI	Sovrastimolazione SNC, ipertensione, aumento pressione, fibrillazione atriale, infarto, ictus.

Tabella 9: Caffeina: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi

4.3 Estratto di tè verde (*Camellia sinensis*)

I problemi di salute derivanti dal consumo di *Camellia Sinensis* sono legati alle epigallocatechine (EGCG) presenti.

In uno studio effettuato su un campione di 104 volontari, nella maggioranza dei casi (66 su 104) l’assunzione di 400 mg di EGCG, proveniente dall’estratto di tè verde, è stata ben tollerata dal corpo umano, senza l’avvenimento di alcun evento avverso. 38 persone invece hanno manifestato l’insorgenza di eventi quali nausea, diarrea e dolori addominali. Di questi 38, solo in rari casi gli effetti sono stati sviluppati in forma grave (J.Hu et al. “*The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review*”, 2018).

Al fine di ottenere risultati in ambito sportivo, senza particolari controindicazioni, è consigliata l’assunzione di circa 200 mg di catechine pure, evitandone l’assunzione a stomaco vuoto poiché potrebbero causare una potenziale tossicità a livello epatico.

Negli studi effettuati, solo in pochissimi casi si sono verificati fenomeni avversi a livello renale, per cui è lecito affermare che un consumo elevato di estratto di tè verde (fino a 1500 mg/giorno, per un totale di 700 mg/ giorno EGCG) non crea problemi ai reni e al sistema urinario ad un adulto in buone condizioni di salute. I casi registrati di fenomeni avversi dovuti ad un eccessivo consumo di estratto di tè verde ed EGCG sono comunque pochi e legati a persone con problemi renali già presenti (J.Hu et al. “*The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review*”, 2018)

Alla luce di tutti gli studi effettuati, si può affermare che l’estratto di tè verde, proveniente dalla pianta *Camellia sinensis*, consumato nella modalità tradizionale non crea alcun problema a livello di salute per l’uomo. La soglia di sicurezza di assunzione di EGCG è posta a 300-350 mg/ giorno se assunta tal quale, mentre nella preparazione del tè verde può raggiungere i 700

mg/ giorno senza creare alcun pericolo, anche se tale soglia viene comunque difficilmente raggiunta (M. Younes et al, “*Scientific opinion on the safety of green tea catechins*”, EFSA ANS Panel, 2018).

DOSAGGIO MASSIMO CONSIGLIATO	Circa 350 mg/ giorno se assunta tal quale, 700mg/ giorno se assunta in forma diluita
POSSIBILI EVENTI AVVERSI	Nausea, dolori addominali, diarrea, problemi epatici

Tabella 10: Camellia sinensis: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi

4.4 L-carnitina

In generale, viene indicato 1 g/giorno come dosaggio massimo. Nonostante ciò, l’assunzione di L-carnitina in quantità superiori non prevede controindicazioni particolari. In questo caso, si è visto che possono essere assunti fino a 2 g / giorno di carnitina senza alcun problema.

Le preparazioni a base di L-carnitina, assunte oralmente, possono occasionalmente dare bruciore di stomaco o dispepsia.

Va evidenziato che, sebbene molto rari e a seguito di un consumo in dosi elevate, possono manifestarsi casi di ipersensibilità a questa molecola. Non sono dimostrati casi di tossicità legata ad un sovradosaggio di L-carnitina.

Eventi avversi non sono stati riscontrati né in pazienti cardiopatici che hanno consumato abitualmente 6g/giorno di L-carnitina e nemmeno in pazienti con cirrosi epatica che hanno assunto un quantitativo di L-carnitina pari a 1.2 g/ giorno (Iliceto S et al., “*Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata infarto Miocardico (CEDIM) trial.*” J Am Coll Cardiol, 1995) (Hiramatsu et al., “*Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis*”,2019).

L’insorgenza di effetti collaterali può comunque comparire per dosaggi superiori ai 3g/giorno, come nausea, vomito, crampi addominali e diarrea. Particolare attenzione deve invece essere posta da parte di soggetti sofferenti di problematiche inerenti al Sistema Nervoso Centrale. Infatti, data la proprietà neuro-stimolante della molecola è possibile che quest’ultima possa generare disfunzioni al SNC in pazienti predisposti (US Food and Drug Administration; Drugs@FDA. Levocarnitine, 2015).

DOSAGGIO MASSIMO CONSIGLIATO	1000 mg/ giorno, anche se dosaggi maggiori (fino a 3000 mg) generalmente non dà problemi.
POSSIBILI EVENTI AVVERSI	Nausea, vomito, crampi addominali, diarrea. Problemi al SNC in persone che ne sono abitualmente sofferenti.

Tabella 11: L-carnitina: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi

4.5 *Garcinia cambogia*

Il frutto della *Garcinia cambogia* è raro da trovare in commercio, mentre sono più facilmente reperibili integratori quali capsule con estratto di *Garcinia cambogia*. Il dosaggio massimo consigliato di HCA, contenuto nella *Garcinia cambogia* è di 1500 mg/giorno. Studi tossicologici non hanno evidenziato casi di morte causata da una overdose di HCA (Jena BS et al., “*Chemistry and biochemistry of hydroxycitric acid from Garcinia*”, 2002).

La *Garcinia cambogia*, nei suoi componenti, può instaurare associazioni con altri medicinali o con l’organismo: è stato dimostrato come l’assunzione di estratto di *Garcinia cambogia* insieme a erbe aromatiche con funzione ipoglicemizzante può causare un aumento dell’effetto degli agenti contenuti in tali erbe (Wieling PY et al., “*Hydroxycitric acid delays intestinal glucose absorption in rats*”, 2000).

La *Garcinia cambogia* contiene ferro, per cui la sua assunzione può generare reazioni avverse in pazienti anemici (Oluyemi et al., “*Erythropoietic and anti-obesity effects of Garcinia cambogia (bitter kola) in Wistar rats*”, 2007).

Tra i vari elementi componenti la *Garcinia cambogia* vi sono il potassio ed il calcio: particolare attenzione va fatta nelle persone che svolgono cure per pressione alta, aritmia e altri problemi cardiaci, poiché tali elementi possono andare ad alterare l’efficacia delle cure (Karth et al., “*A case report of atrial fibrillation potentially induced by Hydroxycut: a multicomponent dietary weight loss supplement devoid of sympathomimetic amines*”, 2010).

Tra gli effetti indesiderati che si possono verificare in seguito ad un sovradosaggio di *Garcinia cambogia* ci sono mal di testa, secchezza delle fauci, nausea, diarrea e nei casi più gravi, problemi al fegato ed insufficienza renale.

Nel 2009 la Food and Drug Administration (FDA) ha richiamato tutti i prodotti relativi ad una marca poiché potevano causare epatotossicità fatale: tra le sostanze componenti tali

prodotti compariva l'estratto di *Garcinia cambogia*. Ciò è avvenuto a seguito di 23 segnalazioni di eventi avversi, anche gravi, a livello epatico, causando anche la morte di una persona. Da quel momento l'azienda produttrice di tali prodotti ha riformulato la preparazione di tali prodotti, eliminando la *Garcinia cambogia* (Lobb A “*Hepatotoxicity due to Hydroxycut: a case series*”. Am J Gastroenterol., 2009) (Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, “*Hepatotoxicity due to Hydroxycut: a case series*”. Am J Gastroenterol, 2009).

Altri eventi avversi, a livello renale e cardiaco, sono stati registrati dalla FDA da prodotti di tale marca: i casi sono stati però curati mediante corticosteroidi ad alto dosaggio per 24 ore (Allen et al., “*Acute necrotizing eosinophilic myocarditis in a patient taking Garcinia cambogia extract successfully treated with high-dose corticosteroids*”, 2014).

Nonostante questi casi, la correlazione tra la *Garcinia cambogia* e l'insorgenza di problemi renali o cardiaci non è certa, per cui sono necessari ulteriori studi per verificarne la veridicità.

DOSAGGIO MASSIMO CONSIGLIATO	1500 mg/giorno G. cambogia (1500 mg/giorno HCA)
POSSIBILI EVENTI AVVERSI	Mal di testa, secchezza delle fauci, nausea, diarrea, insufficienza renale, problemi cardiaci ed epatotossicità)

Tabella 12: *Garcinia cambogia*: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi

4.6 Capsaicina

L'uso di capsaicina è generalmente considerato sicuro e ben tollerato. Al momento non sono note reazioni avverse frequenti e clinicamente rilevanti, legate all'uso di questa sostanza.

È comunque giusto ricordare la potenziale attività irritante sulle mucose se assunta ad alte dosi. L'uso di capsaicina è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo o a molecole strutturalmente correlate.

I principali effetti avversi che possono comparire con la sovrassunzione della capsaicina sono fenomeni di lieve entità quali prurito localizzato, nausea, vomito, sinusite, bronchite.

Alcuni studi hanno evidenziato possibili controindicazioni nell'assunzione della capsaicina per le persone asmatiche: tali soggetti risulterebbero ipersensibili alla molecola, poiché avrebbero un aumento dell'attività del TRPV1, il recettore sensibile alla capsaicina (Gregor DM et al.,” *Elevation of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Function in the Lateral Habenula Mediates Aversive Behaviors in Alcohol-withdrawn Rats*”, 2019).

Vengono svolti studi sulla tossicità della capsaicina già dagli anni '80, quando vennero studiate le quantità letali della capsaicina, assunta per endovena e per via orale. I risultati hanno evidenziato come la morte da capsaicina avvenga per paralisi respiratoria e che, per una persona di 70 kg servono 3 g di capsaicina pura, impossibili da raggiungere tramite l'alimentazione (T. Glinsukon et al., “*Acute toxicity of capsaicin in several animal species*”, 1980).

Sono state sollevate ipotesi circa la possibilità che la capsaicina, assunta in sovradosaggio, abbia effetti cancerogeni: si può escludere che la sola capsaicina possa favorire lo sviluppo di cellule tumorali, mentre non è ancora noto se l'effetto principale della capsaicina sia cancerogeno o anticancro, per cui sono necessari ulteriori studi (Ann M. Bode & Zigang Dong, “*The two faces of capsaicin*”, 2011).

DOSAGGIO MASSIMO CONSIGLIATO	non esiste un limite giornaliero massimo. La morte può avvenire con l'assunzione di > 3 g.
POSSIBILI EVENTI AVVERSI	Prurito e infiammazione localizzata, vomito, sinusite, nausea, bronchite.

Tabella 13: capsaicina: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi

4.7 Ginseng (*Panax ginseng*)

Il consumo di *Panax ginseng* è considerato sufficientemente sicuro e le segnalazioni di effetti avversi sono pressoché nulle se utilizzato in maniera non abituale. Negli Stati Uniti il numero di fenomeni avversi registrati a seguito di assunzione di prodotti a base di ginseng è estremamente basso e, di questi, solo una piccola percentuale ha dovuto far ricorso all'ospedalizzazione.

Un uso improprio e in sovradosaggio di ginseng può generare sintomi quali ipertensione, diarrea, sfoghi cutanei, insonnia e confusione.

Uno studio effettuato dalla World Health Organization (WHO) su un campione di persone che assumevano ginseng in quantità elevate, ha evidenziato lo scomparire dei sintomi abituali da consumo di ginseng semplicemente riducendone il dosaggio (da 15 g/ giorno a 1.7 g/giorno) (World Health Organization, “*WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol 1*”. 1999).

Con una dichiarazione ufficiale del 2016, l'American Heart Association ha posto il ginseng tra le possibili sostanze che possono causare problemi cardiaci, quali ipo / ipertensione e ictus.

Questo documento ha raccomandato il non utilizzo di nutraceutici, tra i quali i prodotti contenenti ginseng, nella cura dei problemi cardiaci. Tale documentazione però non ha trovato, ad ora, ulteriore riscontro scientifico, per cui altri studi devono essere effettuati (O’Bryant et al., “*Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association*”,2016).

Nei dati raccolti tra 2004 e 2013, è stato notato che il 15.5% dei problemi epatici riscontrati derivavano dall’uso di erbe aromatiche, di cui l’85 % erano componenti di farmaci omeopatici. Nella composizione di tali farmaci a base di erbe naturali, il ginseng era presente come ingrediente nel 22% dei casi (Navarro et al., “*Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. drug-induced liver injury network*”, 2014).

I numerosi studi effettuati non hanno riscontrato alcuna correlazione tra ginseng, mutagenicità e cancro a livello fetale, per cui la sua assunzione durante la gravidanza e nel periodo di allattamento non desta preoccupazioni (Seely et al., “*Safety and efficacy of panax ginseng during pregnancy and lactation*”,2008).

Il dosaggio giornaliero consigliato è di 200 mg al giorno, seppure una sovrassunzione generalmente non crei alcun pericolo e gli effetti collaterali, sopra descritti, sono comunque blandi e non pericolosi (Kiefer & Pantuso., “*Am Fam Physician*”, 2003).

DOSAGGIO MASSIMO CONSIGLIATO	200 mg/ giorno, anche se una sovrassunzione non crea situazione di pericolo
POSSIBILI EVENTI AVVERSI	ipertensione, diarrea, sfoghi cutanei, insonnia e confusione.

Tabella 14: Panax ginseng: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi

4.8 Taurina

La soglia di sicurezza per il consumo di taurina è stata posta a 3 g / giorno. Un consumo maggiore rispetto a quello indicato viene indicato come non pericoloso, anche se non ci sono ancora sufficienti evidenze scientifiche che possano confermarne la sicurezza (Shao A et al., “*Risk assessment for the amino acids taurine, L- glutamine and L- arginine*” Regul Toxicol Pharmacol, 2008).

È stato segnalato, con l’incremento dei consumi di energy drink, un aumento di disturbi renali, spesso imputati alla taurina: in realtà si può affermare che tali problemi possono presentarsi con il consumo di qualsiasi aminoacido e non vi è alcuna stretta correlazione con la taurina. La presenza di taurina negli energy drink è stata ritenuta sicura mentre diverso è il discorso relativo alla sicurezza degli energy drink stessi, spesso ricchi di zuccheri, la cui tendenza al consumo eccessivo è oggetto di preoccupazione (Abebe et al., “*Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies*”, 2011).

Alla taurina sono stati imputati anche disturbi cardiaci, soprattutto a livello tissutale. Anche qui, in realtà non ci sono sufficienti ed affidabili riscontri che possano confermare tale idea. Al contrario, ricerche scientifiche hanno evidenziato il ruolo positivo della taurina nel riparare danni a cellule cardiache (Shao A et al., “ *Risk assessment for the amino acids taurine, L- glutamine and L- arginine*” Regul Toxicol Pharmacol, 2008).

Il quantitativo di taurina negli energy drinks corrisponde allo 0,4% del peso totale del prodotto, equivalenti a 1000 mg per una lattina da 250 ml (RedBull) e 2000 mg per una lattina da 500 ml (Monster). Il quantitativo di taurina in una lattina di energy drink, come appena evidenziato, risulta quindi inferiore rispetto al dosaggio massimo giornaliero consigliato, mentre la quantità di zuccheri presenti negli stessi risulta quasi il doppio.

DOSAGGIO MASSIMO CONSIGLIATO	3000 mg / giorno. Un dosaggio maggiore non sembra comunque creare problemi a livello di salute
POSSIBILI EVENTI AVVERSI	Non registrati. Il problema nell’assunzione della taurina è legato agli energy drinks che molto spesso sono ricchi in zuccheri.

Tabella 7: taurina: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi

4.9 Octacosanolo

L'assunzione di octacosanolo (in generale di policosanoli) risulta ben tollerata dalla maggior parte delle persone. Tuttavia, l'uso di queste sostanze può comportare diversi effetti collaterali, tra cui eruzioni cutanee, emicrania, insonnia o sonnolenza, irritabilità, vertigini, mal di stomaco.

In alcuni studi, atti ad approfondire le proprietà dei policosanoli, sono stati somministrati quantitativi pari a 30 mg/giorno di octacosanolo per 4 settimane, i cui risultati non hanno evidenziato particolari controindicazioni e, i pochi casi di reazione avversa non hanno comportato ospedalizzazioni o un aggravamento delle condizioni di salute (Taylor JC et al., *"Octacosanol in human health"* 2003).

Un dosaggio pari a 10 mg/giorno di octacosanolo sembra riesca a ridurre il quantitativo di colesterolo LDL. In uno studio della durata di 3 anni, è stato appurato come i policosanoli siano sicuri e ben tollerati a dosi fino a 20 mg al giorno, nonostante il preciso meccanismo d'azione dei policosanoli non sia ancora stato compreso. Come agente per il trattamento delle dislipidemie, l'octacosanolo merita una maggiore valutazione. Non ci sono segnalazioni di epatotossicità ma la sicurezza deve ancora essere determinata da una più ampia sorveglianza post somministrazione (Javier L Parra et al., *"Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs"*, 2003).

Nel 2004 è stato eseguito uno studio su 2252 pazienti ospedalieri con età superiore ai 60 anni in un periodo che va dai 6 ai 36 mesi: con l'assunzione di 10 mg in un'unica soluzione di policosanoli (tra cui l'octacosanolo), solo l'1,4 % ha mostrato effetti collaterali rilevanti, con 18 pazienti deceduti durante gli studi. (4 per infarto miocardico, 1 per arresto cardiaco, 2 per aritmia ventricolare, 1 per embolia polmonare, 5 per tumori, 1 per peritonite, 1 per edema polmonare e 1 per disidratazione. 21 pazienti hanno volontariamente interrotto il trattamento prematuramente (0,9%) per effetti collaterali rilevanti. Seppure non vi sia una stretta correlazione tra le patologie conseguite e l'octacosanolo, ulteriori studi dovranno essere svolti (Fernandez S et al., *"A pharmacological surveillance study of the tolerability of policosanol in the elderly population"*, 2004).

L'octacosanolo può essere assunto, seppur in modalità modeste tramite gli alimenti che lo contengono naturalmente come zucchero di canna e prodotti a base di cereali o tramite integratori alimentari specifici. In quest'ultimi la concentrazione massima di octacosanolo che possiamo trovare è di 10 mg a porzione, meno di un terzo della soglia massima, mentre in una bustina di zucchero di canna (5g) il quantitativo di octacosanolo che assumeremo sarà minore di 1 mg, per cui risulta difficile superare la soglia del dosaggio massimo consigliato attraverso l'assunzione di prodotti che contengono naturalmente octacosanolo.

DOSAGGIO MASSIMO CONSIGLIATO	20 mg/ giorno. Un quantitativo maggiore (30 / 50 mg) non risulta comunque essere pericoloso.
POSSIBILI EVENTI AVVERSI	emicrania, insonnia o sonnolenza, irritabilità, vertigini, mal di stomaco. Patologie più gravi che sono emerse non sono comunque correlabili all' octacosanolo.

Tabella 8: octacosanolo: dosaggio massimo consigliato e possibili eventi avversi

4.10 Osservazioni

In questo capitolo è stato possibile constatare come risulti difficile superare il limite di dosaggio delle molecole prese in analisi consumando esclusivamente gli alimenti in cui sono naturalmente presenti. Un consumo eccessivo di tali sostanze può comunque avvenire attraverso l'assunzione, sregolata, di integratori alimentari o prodotti a base di tali molecole, poiché queste possono essere presenti in maniera concentrata.

La presenza delle sostanze negli integratori è comunque al di sotto della soglia limite ed il consumo, se avviene nelle modalità corrette, non risulta dannoso per l'organismo umano.

Tra le sostanze che più destano preoccupazione vi è sicuramente la caffeina: sebbene la soglia di pericolo sia posta a 200 mg/ giorno e difficilmente raggiungibili assumendo solo caffè, tale quantitativo limite può essere raggiunto con un uso combinato di bevande che la contengono (energy drinks, integratori alimentari) o assumendo pillole di caffeina, facilmente reperibili in commercio e molto utilizzate in ambito sportivo.

Inoltre, nella maggior parte delle sostanze prese in analisi, un eventuale superamento del dosaggio giornaliero consigliato non comporta necessariamente problemi a livello di salute, in quanto gli effetti avversi verificatisi non hanno avuto riscontri gravi in normali condizioni di salute.

In conclusione, si può affermare che gli alimenti che naturalmente contengono le sostanze prese in esame sono sicuri, poiché non è possibile superare la soglia massima consentita solamente con la loro assunzione e quindi non mettono a rischio la salute del consumatore.

Capitolo 5

CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI FINALI

Le molecole prese in esame in questa tesi sono comunemente presenti negli integratori alimentari (taurina, caffeina, ginseng) spesso usati nel mondo sportivo, o vengono assunte poiché contenute naturalmente negli alimenti (capsaicina, carnitina, estratto di tè verde, *Garcinia cambogia*, octacosanolo).

Tali molecole riescono ad intervenire nella lipolisi in maniera differente: la caffeina inibisce la fosfodiesterasi, enzima responsabile della degradazione del cAMP, rendendo possibile l'intervento delle lipasi. Oltre a ciò, l'assunzione di caffeina induce un aumento di circolazione di adrenalina nel sangue.

L'EGCG contenuta nella *Camellia sinensis* permette l'attivazione delle AMPK, innescando una serie di risposte mirate a produrre ATP. Gli acidi grassi e il glucosio non vengono immagazzinati, ma vengono utilizzati per produrre energia prontamente disponibile. In presenza di noradrenalina, le catechine della *Camellia sinensis* favoriscono la lipolisi, grazie all'aumento del HSL.

La carnitina agisce sulla lipolisi fungendo da trasportatore di acidi grassi all'interno dei mitocondri: gli acidi grassi a catena lunga, dopo esser stati trasportati all'interno del citoplasma delle cellule bersaglio, vengono trasportati attraverso lo shuttle della carnitina all'interno della matrice mitocondriale, dove verranno idrolizzati.

Nella *Garcinia Cambogia*, è l'HCA contenuto che permette l'eliminazione degli acidi grassi, inibendo l'azione della citrato liasi, enzima responsabile della metabolizzazione degli acidi grassi. Così facendo si evita la formazione di ulteriore tessuto adiposo e si utilizzano esclusivamente come fonte di energia gli acidi grassi già presenti.

La capsaicina, così come altre molecole, agisce sulla lipolisi favorendo la secrezione delle catecolamine, permettendo la mobilizzazione del HSL.

L'octacosanolo, infine, riesce ad agire sugli acidi grassi riducendo la produzione del HMG-CoA reduttasi, un enzima fondamentale per la produzione di colesterolo, riducendo il livello di trigliceridi del 10%.

Oltre a come intervengono nella lipolisi, è stato evidenziato il ruolo delle molecole analizzate nel miglioramento delle capacità di resistenza e delle performance sportive, verificando i risultati ottenuti nei vari studi effettuati per ogni sostanza.

La caffeina ha evidenziato come già con pochi mg assunti prima di un esercizio fisico si riesca a migliorare la resistenza e un aumento del cAMP, con un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi rispetto ai carboidrati.

Per quanto riguarda l'estratto di tè verde (*Camellia sinensis*), è stata dimostrata l'efficacia delle ECGC nel miglioramento dell'ossidazione degli acidi grassi liberi, con un aumento anche del 17%.

Gli studi effettuati sulla L- carnitina hanno evidenziato l'efficacia di quest'ultima nel miglioramento delle capacità di resistenza: gli atleti che avevano assunto L-carnitina hanno dimostrato un abbassamento del QR e un aumento delle capacità di resistenza del 6-10%.

La riduzione del QR è stata visualizzata anche nei trattamenti a base di Garcinia cambogia, collegata contestualmente ad un aumento della glicogenosintesi.

La capsaicina ha dato esiti meno eclatanti rispetto alle altre sostanze, dove sono stati riscontrati un leggero miglioramento del QR e un aumento dell'ossidazione dei lipidi, seppur in maniera non significativa.

Gli studi effettuati sul ginseng hanno riportato un aumento della resistenza a seguito dell'assunzione di questa sostanza e un incremento dell'ossidazione degli acidi grassi, con una riduzione dell'acido lattico nel muscolo.

Come per la *Camellia sinensis*, anche la taurina ha evidenziato un aumento nell'ossidazione degli acidi grassi intorno al 16-17%, con un aumento del VO₂, con conseguente aumento delle capacità di resistenza negli esercizi svolti.

Per l'octacosanolo sono pochi i dati disponibili, però si può affermare come la sua assunzione riesca a far risparmiare le scorte di glicogeno nel muscolo, favorendo l'utilizzo di lipidi come fonte di energia.

In quanto a dosaggi, gli alimenti comunemente assunti contenenti queste sostanze possono essere considerati sicuri poiché i quantitativi presenti al loro interno sono ben al di sotto della loro soglia limite e un sovradosaggio risulta poco probabile. Inoltre, i fenomeni avversi che possono verificarsi da una sovrassunzione di queste sostanze sono generalmente di lieve entità e solo con poca probabilità possono avere decorsi gravi.

In conclusione, possiamo affermare che le molecole e le sostanze analizzate normalmente contenute negli alimenti riescono, attraverso varie vie metaboliche, a favorire l'eliminazione degli acidi grassi e al contempo migliorare le capacità di resistenza in ambito sportivo. Infine, non vi è pressoché alcun pericolo a livello di salute e tali sostanze possono essere consumate tranquillamente, purché nelle corrette modalità.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Abebe W, Mozaffari MS, “*Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies*”, Am J Cardiovasc Dis., 2011 (pag.43.)

Ahmed S, Stepp J R. “*Green tea: the plants, processing, manufacturing and production. In: Preedy V, ed. Tea in Health and Disease Prevention.*” 1st Ed. San Diego, CA: Elsevier; 2013:19-31 (pag.15).

Allen SF, Godley RW, Evron JM, Heider A, Nicklas JM, Thomas MP, “*Acute necrotizing eosinophilic myocarditis in a patient taking Garcinia cambogia extract successfully treated with high-dose corticosteroids*”, 2014 (pag.40).

Awakian EV, Sugimoto RB, Taguchi S, Horvath SM, “*Effect of Panax ginseng extract on energy metabolism during exercise in rats*” ,Planta Med, 1984 (pag.32).

Biondo PD, Obbins SJ, Walsh JD, McCargar LJ, Harber VJ, Field CJ, “*A randomized controlled crossover trial of the effect of ginseng consumption on the immune response to moderate exercise in healthy sedentary men*”, Appl. Physiol Nutr Metab, 2008 (pag.32).

Bode AM & Zigang Dong, “*The two faces of capsaicin*”, 2011 (pag.41).

Bondareva OM, Lopatik DV, Kuvaeva ZI, Vinokurova LG, Markovich MM e Prokopovich IP. ,” *Synthesis of taurine*”, in Pharmaceutical Chemistry Journal, vol. 42, n. 3, 2008 (pag.23).

Bonfleur ML, Borck PC, Ribeiro RA, Caetano LC, Soares GM, Carneiro EM, Balbo SL, “*Improvement in the expression of hepatic genes involved in fatty acid metabolism in obese rats supplemented with taurine*”, Life Sci, 2015 (pag.23).

Chen S., Osaki N., Shimotoyodome, A. – “*Green tea catechins enhance norepinephrine-induced lipolysis via a protein kinase A-dependent*” – *Biochem Biophys Res Commun*, 2015. (pag.16).

Cheng IS, Huang SW, Lu HC, Wu CL, ChuYC, Lee SD, Huang CY, Kuo CH, “*Oral hydroxycitrate supplementation enhances glycogen synthesis in exercised human skeletal muscle*” *Br J Nutr*, 2012 (pag.29).

Dean S., Braakhuls A., Paton C. “*The effect of EGCG on fat oxidation and endurance performance in male cyclists*”, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2009 (pag.26).

EFSA, “*Public consultation on a draft Scientific Opinion on the safety of caffeine*”, 2015 (pag.37).

EFSA, “*Outcome of a public consultation on the draft Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on the safety of caffeine*”, 2015 (pag.14).

EFSA Journal, “*Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increase in physical performance during short-term high-intensity exercise, increase in endurance performance, increase in endurance capacity and reduction in the rated perceived exertion/effort during exercise pursuant to Article 13 of Regulation (EC) No 1924/2006*”, 2011 (pag.36).

Fernandez S, Más R, Gamez R, Diaz A, “*A pharmacological surveillance study of the tolerability of policosanol in the elderly population*”, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2004 (pag.44).

Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, “*Hepatotoxicity due to Hydroxycut: a case series*”. *Am J Gastroenterol*, 2009 (pag.40).

Friedrichsen M, Mortensen B, Pehmøller C, Birk JB, Wojtaszewski JFP– “*Exercise-induced AMPK Activity in Skeletal Muscle: Role in Glucose Uptake and Insulin Sensitivity*” - *Mol Cell Endocrinol* 2013 (pag.16).

Fukuda N, Yoshitama A, Sugita S, Fujita M, Murakami S, “*Dietary taurine reduces hepatic secretion of cholesteryl ester and enhances fatty acid oxidation in rats fed a high-cholesterol diet*”, J Nutr Sci Vitaminol, 2011 (pag.23)

Glinsukon T, Stitmunnaithum V, Toskulkao C, Buranawuti T, Tangkrisanavinont V, “*Acute toxicity of capsaicin in several animal species*”, 1980 (pag.41)

Gorostiaga EM., Maurer CA, Eclache JP, “*Decrease in respiratory quotient during exercise following L-carnitine supplementation*”, Int J Sports Med, 1989 (pag.27).

Gouni-Berthold, Berthold HK, “*Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent*”. Am Heart J 2002 (pag.24).

Graham TE, Spriet LL, “*Metabolic, catecholamine and exercise performance responses to various doses of caffeine*” J Appl Physiol., 1995 (pag.25).

Graham TE, Spriet LL, “*Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise*” J Appl Physiol, 1991 (pag.25).

Gregor DM, Zuo W, Fu r, Bekker A, Ye JH,” *Elevation of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Function in the Lateral Habenula Mediates Aversive Behaviors in Alcohol-withdrawn Rats*”, Anesthesiology, 2019 (pag.40).

Hiramatsu A, Aikata A, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, Daijo K, Osawa M, Teraoka Y, Honda F, Inagaki Y , K Morio, R Morio, H Fujino, T Nakahara, E Murakami, M Yamauchi, T Kawaoka, D Miki, M Tsuge, M Imamura, J Tanaka, K Chayama “*Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis*”,2019 (pag.38).

Hoppel C, “*The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism*”, 2003 (pag.17).

Hsu CL, Yen GC, “*Effects of capsaicin on induction of apoptosis and inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells*”, 2007. (pag.20).

Hu J, Webster D, Cao J, Shao A, “*The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review*”, 2018 (pag.37).

Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, D’Ambrosio G, Boni L, Di Biase M, Biasco G, Hugenholtz PG, Rizzon P, “*Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata infarto Miocardico (CEDIM) trial.*” J Am Coll Cardiol, 1995 (pag.38).

Ishihara K, Oyaziu S, Onuki K, Lim K, Fushiki T, “*Chronic hydroxycitrate administration spares carbohydrate utilization and promotes lipid oxidation during exercise in mice*”, J Nutr, 2000 (pag.28).

Jena BS, Jayaprakasha JK, Singh RP, Sakariah KK, “*Chemistry and biochemistry of hydroxycitric acid from Garcinia*”, 2002 (pag.39).

Karth A, Holoshitz N, Kavinsky CJ, Trohman RG., “*A case report of atrial fibrillation potentially induced by Hydroxycut: a multicomponent dietary weight loss supplement devoid of sympathomimetic amines*” J Pharm Practice, 2010 (pag.39).

Kato S., Karino K, Hasegawa S, Nagasawa J, Nagasaki A, Eguchi M, Ichinose T, Tago K, Okumori H, Hamatami K, “*Octacosanol affects lipid metabolism in rats fed on a high-fat diet*”, 1995 (pag.34).

Kiefer D, Pantuso T, “*Am Fam Physician*”, University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona, 2003 (pag.42).

Kim KM, Kawada T, Ishihara K, Inoue K, Fushiki T, “*Increase in swimming endurance capacity of mice by capsaicin-induced adrenal catecholamine secretion*”, Biosc. Biotechnol Biochem, 1997 (pag.30).

Kim SH, Park KS, Chang MJ, Sung JH, “*Effect of Panax ginseng extract on exercise-induced oxidative stress*”, J Sports Med Phys Fitness, 2005 (pag.32).

Knechtle B, Müller G, Willmann F, Kotteck K, Eser P, Knecht H, “*Fat oxidation in men and women endurance athletes in running and cycling*”, 2004 (pag.12).

Lahdesmaki P, *Biosynthesis of taurine peptides in brain cytoplasmic fraction in vitro.*”, in Int J Neuroscience, vol. 37, n. 1-2, 1987 (pag.23).

Lim K Ryu S, Ohishi Y, Watanabe I, Tomi H, Suh H, Lee WK, Kwon T, “*Short-term hydroxycitrate ingestion increases fat oxidation during exercise in athletes*”, J Nutr Sci Vitaminol, 2002 (pag.29).

Lobb A. “*Hepatotoxicity due to Hydroxycut: a case series*”. Am J Gastroenterol., 2009 (pag.40).

Marconi C., Sassi G., Carpinelli A., Cerretelli P., “*Effects of L- Carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes*”, Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1985 (pag.27).

Matsuo T, Yoshioka M, Suzuki M., “*Capsaicin in diet does not affect glycogen in the liver and skeletal muscle of rats before and after exercise*”, J Nutr. Sci Vitaminol, 1996 (pag.30).

Navarro J, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, Reddy R, Seeff, LB, Serrano J, Sherker, A Stolz, J Talwalkar, M Vega, R Vuppalachchi “*Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. drug-induced liver injury network*”, 2014 (pag.42).

Nelson DL, Cox MM, “*Introduzione alla biochimica di Lehninger*”, ed. 2018. (pag.10-17).

Oluyemi KA, Omotuyi IO, Jimoh OR, Adesanya OA, Saalu CL, Josiah SJ, “*Erythropoietic and anti-obesity effects of Garcinia cambogia (bitter kola) in Wistar rats*”, Biotechnol Appl Biochem, 2007 (pag.39).

Onakpoya, Igho, Hung, Shao Kang, Perry, Rachel, Wider, Barbara e Ernst, Edzard: “*The Use of Garcinia Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight loss Supplement: A Systematic*

Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials, in Journal of Obesity”, 2011 (pag.18).

Orer GE, Guzel NA, “*The effect of acute L- carnitine supplementation on endurance performance of athletes*”, J Strength Cond Res, 2014 (pag.28).

Pagell RL, O’Bryant RL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, Spencer AP , Trupp RJ, Lindenfeld JA, “*Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association*”, American Heart Association Clinical Pharmacology and Heart Failure and Transplantation Committees of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. 2016 (pag.42).

Parra JL, Reddy R, “*Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs*”, Clinics in Liver Disease, 2003 (pag.44).

Rico-Sanz JJ, Hajnal V, Šárka T, Mierisová M, Ala-Korpelav, Bell JD, “*Intracellular and extracellular skeletal muscle triglyceride metabolism during alternating intensity exercise in humans*”, 1998. (pag.11).

Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LF, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, Wolfe RR, “*Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration*”, 1993 (pag.12).

Rutherford JA, Spriet LL, Stellingwerff T, “*The effect of acute taurine ingestion on endurance performance and metabolism in well-trained cyclists*”, Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2010 (pag.33).

Seely D, Dugoua JJ, Perri D, Mills F, Koren G “*Safety and efficacy of panax ginseng during pregnancy and lactation*”, 2008 (pag.42).

Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A., “*A comprehensive scientific overview of Garcinia cambogia*”, Fitoterapia, 2015 (pag.19).

Shao A, Hathcock JN., “*Risk assessment for the amino acids taurine, L- glutamine and L- arginine*” Regul Toxicol Pharmacol, 2008 (pag.43).

Shin KO, Moritani T, “*Alterations of autonomic nervous activity and energy metabolism by capsaicin ingestion during aerobic*”, J Nutr. Sci Vitaminol, 2007 (pag.31).

Singh A.K., Chandra A, Kandpal JB., “*Octacosanol extraction, synthesis method and sources: a review*” Carpathian Journal of food science and technology, 2020 (pag.24).

Story GM, Crus-Orengo L, “*Feel the burn*”, in American Scientist, vol. 95, n. 4, Luglio–Agosto 2007 (pag.20).

Tawab MA, “*Degradation of ginsenosides in humans after oral administration, in Drug metabolism and disposition*”, vol. 31, n. 8, 2003 (pag.21).

Taylor JC, Rapport L, Lockwood GB., “*Octacosanol in human health*” , 2003 (pag.44).

US Food and Drug Administration; Drugs@FDA. Levocarnitine, 2015 (pag.38).

Venables MC, Hulston CJ, Cox HR, Jeukendrup AE, “*Green tea extract ingestion, fat oxidation and glucose tolerance in healthy humans*” AM J Clin Nutr, 2008 (pag.26).

Wieling PY, Wachters_hagedoorn RE, Router B, “*Hydroxycitric acid delays intestinal glucose absorption in rats*”, 2000 (pag.39).

World Health Organization, “*WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol I*”. 1999 (pag.41).

Yoshioka, M, St-Pierre S, Suzuki M, Tremblay A. “*Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women*” British Journal of Nutrition, 1998 (pag.30).

Younes M, Aggett P, “*Scientific opinion on the safety of green tea catechins*”, EFSA ANS Panel, 2018 (pag.38).

Zhang M, Izumi I, Kagamimori S, Sokejima S, Yamagami T, Liu Z, Qi B, “ *Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men*”, 2004 (pag.33).

