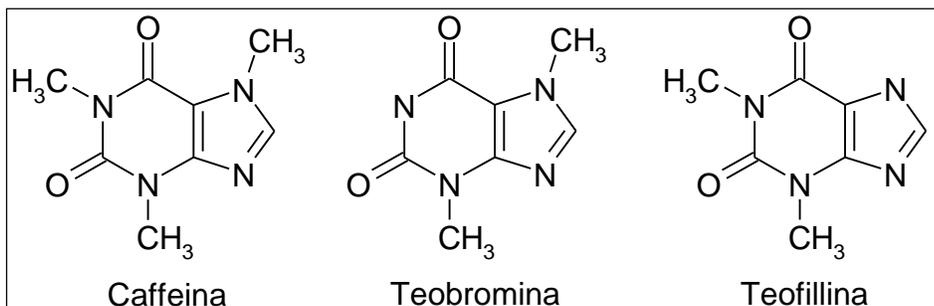


# Caffeina

## Una molecola usata anche in cosmetica Uso Sistemico e Topico

### INTRODUZIONE

La **caffeina** è la sostanza alcaloide contenuta nei chicchi di caffè. E' molto simile alla **teobromina**, la sostanza alcaloide contenuta nel cacao, e alla **teofillina**, l'alcaloide delle



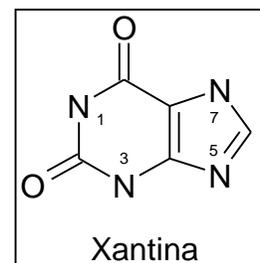
foglie di tè.

Questi tre alcaloidi, molto diffusi nel mondo vegetale, vengono chiamati xantine perché hanno una struttura molecolare che si può pensare derivata dalla **xantina**.

Il termine xantina deriva dal greco *xanthos*, che significa giallo.

La caffeina, la teobromina e la teofillina sono xantine legate a gruppi metilici e quindi vengono denominate metil-xantine. La caffeina è 1,3,7-trimetil-xantina, la teobromina è 3,7-dimetil-xantina, la teofillina è 1,3-dimetil-xantina.

La caffeina è poco solubile in acqua, alcol, etere e acetone. E' molto solubile in cloroformio, acetato di etile e tetraidrofurano. In soluzione acquosa ha pH neutro, i suoi cristalli sono bianchi, inodori, con sapore amaro e hanno punto di fusione tra 234 e 239°C.



### FARMACOCINETICA E METABOLISMO

La caffeina viene ben assorbita per via orale, con un picco plasmatico massimo dopo 120 minuti. Si distribuisce rapidamente su tutti i tessuti, attraversando la barriera emato-encefalica e la placenta. Può essere presente nel latte materno e quindi particolari precauzioni devono essere prese in caso di gravidanza ed allattamento.

L'assunzione di 100 mg di caffeina porta a concentrazioni plasmatiche comprese tra 1,5 e 1,8 µg/ml.

L'eliminazione della caffeina dall'organismo avviene dopo metabolizzazione epatica con produzione di acido 1-metilurico, 1-metilaxantina e 7-metilxantina.

Circa il 10% viene eliminato sempre per via renale come caffeina immodificata. Principale responsabile del metabolismo della caffeina è il pool enzimatico del citocromo p-450 A2 di cui le cellule epatiche sono particolarmente ricche. L'emivita della caffeina è di 2,5 – 4,5 ore nell'adulto, e si prolunga notevolmente nel neonato a causa dell'immatunità del suo sistema enzimatico. Vari fattori possono ancora influenzare l'emivita della molecola, fra tutti lo stato di gravidanza.

Non va dimenticato inoltre che l'assunzione di alcool o farmaci quali contraccettivi, cimetidina, disulfiram e allopurinolo tendono a prolungarla, mentre il fumo la diminuisce poiché accelera il metabolismo epatico.

## MECCANISMO D'AZIONE

Gli effetti della caffeina si manifestano con **azione stimolante sul Sistema Nervoso Centrale**, sull'apparato **cardiovascolare**, sul rilascio delle catecolamine, sulla sintesi acida a livello gastrico e **sul metabolismo** in generale.

L'effetto della caffeina è biologicamente mediato dall'**aumento di AMP ciclico** (adenosina 5'-monofosfato ciclico) con un'azione combinata su due livelli:

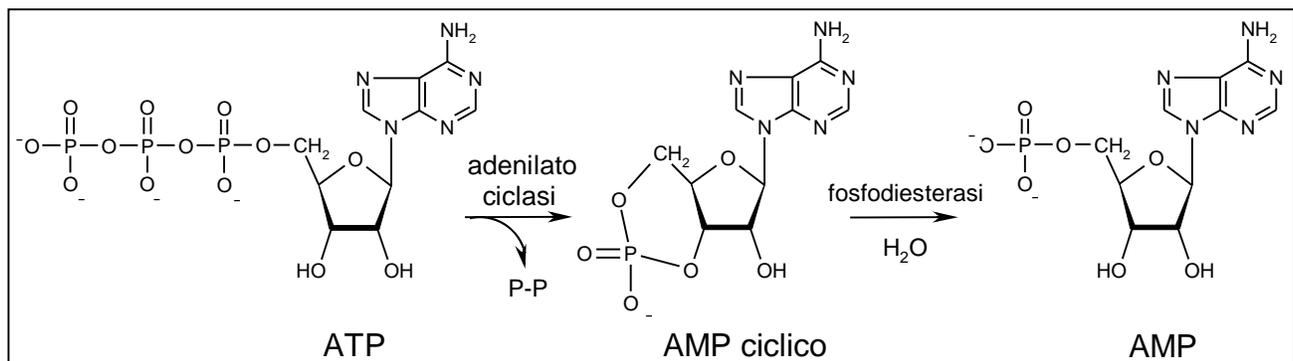
### 1. Aumento della sintesi di AMPc:

la caffeina blocca l'inibitore dell'enzima **adenilato-ciclasi** che trasforma ATP in AMPc

### 2. Rallentamento della degradazione di AMPc:

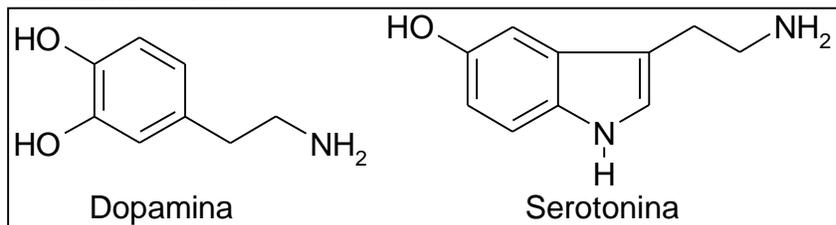
la caffeina inibisce l'enzima **fosfodiesterasi**, che trasforma **AMPciclico** in **AMP**.

Le due reazioni si svolgono in sequenza secondo il seguente schema:



Inoltre, la caffeina interferisce con l'azione di vari neurotrasmettitori quali **serotonina**, **catecolamine**, **dopamina** e alcuni **aminoacidi**.

Gli effetti psicotropi sono controversi poiché dosi minori di 500 mg manifestano sensazioni piacevoli con aumento dello stato di sveglia, di allerta, della capacità di concentrazione e miglioramento generico dell'efficienza fisica e mentale. Al contrario, dosi maggiori inducono agitazione, tremori, nausea, irrequietezza, performance discontinua e diuresi. Questi sono dovuti all'inibizione dei recettori benzodiazepinici da parte della sola caffeina dotata di un grado di lipofilia maggiore dei suoi metabolici e tale da permetterle di attraversare la barriera ematoencefalica più facilmente.



**Sulla muscolatura scheletrica la caffeina ha effetto contrattile**, stimolando il rilascio di Ca<sup>2+</sup> nel reticolo sarcoplasmatico per interazione con i recettori rianodici (R<sub>γ</sub>R1): per questa sua azione è usata nel protocollo europeo per la diagnosi dell'ipertemia maligna, grave sindrome farmacogenetica. La stimolazione di recettori analoghi (R<sub>γ</sub>R2) presenti a livello cardiaco, e la contemporanea inibizione della fosfodiesterasi, giustificano l'**azione cardiostimolante**, che ad alte dosi può causare però aritmie, tachicardia e fibrillazione ventricolare. Caffeina e paraxantina sono in grado influenzare la pressione arteriosa perché aumentano la resistenza vascolare sistemica mediante blocco dei recettori adenosinici con effetto contrattile; per ogni tazza di caffè, la pressione sistolica aumenta di 0.8 mmHg, mentre quella diastolica di 0.5 mmHg. **La caffeina viene impiegata contro l'emicrania** per facilitare l'assorbimento e potenziare l'attività dell'ergotamina, la quale induce vasocostrizione e riduzione del flusso sanguigno

extracranico, coinvolgendo i ricettori serotoninergici. Ulteriore conseguenza del blocco delle azioni della adenosina è l'**effetto antidolorifico**. La caffeina è in grado di ridurre il rilascio di mediatori dolorifici indotto dall'adenosina a livello delle terminazioni nervose ed è capace di attivare le vie noradrenalinergiche, che svolgono azione soppressiva sul dolore, e di stimolare il sistema nervoso riducendo la componente affettiva nell'elaborazione della stimolazione. Infine **la caffeina stimola la secrezione acida a livello gastrico** per azione sui recettori H<sub>2</sub>: per questo motivo essa andrebbe evitata nei soggetti predisposti all'ulcera.

## TOSSICITA' ACUTA E CRONICA

Per quanto concerne la **tossicità acuta** si possono rilevare effetti letali a breve termine, a seguito di assunzioni comprese **tra 1 e 5 g di caffeina**, che sono in grado di indurre concentrazioni plasmatiche superiori a 80 µg/ml. Segni di intossicazione si manifestano con assunzioni attorno ai 250 mg, mentre dosaggi più alti (650 mg), causano la sindrome del "caffeinismo", caratterizzata da ansietà, irrequietezza e disordini nel sonno molto simile allo stato ansioso da stress. Questo tipo di manifestazioni ansiosa comincia a farsi notare già a concentrazioni plasmatiche di 30 µg/ml a seguito di assunzioni di 1 g di caffeina.

**L'assunzione prolungata di quantità moderate di caffeina non ha evidenziato effetti tossici.** Inoltre, pazienti con ipertensione conclamata non hanno dichiarato modificazioni collegabili al consumo di caffè, né sono stati confermati maggiori rischi di infarto al miocardio. La caffeina non risulta influenzare il decorso di gravidanze o il peso del nascituro, né induce malformazioni genetiche. Manifestazioni di **tossicità cronica** possono manifestarsi in caso di consumo protratto di caffè **in associazione al fumo di sigaretta o all'alcool**, dal momento che questi ultimi modulano le caratteristiche farmacocinetiche della caffeina. È pertanto difficile stabilire se gli effetti siano indotti esclusivamente dalla base xantinica o da altri fattori. Non è stata finora dimostrata alcuna relazione con l'insorgenza di tumori al pancreas e al colon, ma anzi è stato ipotizzato un possibile effetto protettivo a livello intestinale. Gli effetti della caffeina sulle vie urinali e sulla mammella sono controversi, dal momento che i dati disponibili non dimostrano una chiara indicazione di casualità con il tumore alla vescica o la malattia fibrocistica della mammella.

## USO COSMETICO

Se in campo farmaceutico la caffeina trova sempre meno spazio per far posto a farmaci più efficaci e selettivi, in cosmesi trova maggior utilizzo come **coadiuvante per il trattamento della cellulite**, date le potenzialità lipolitiche e termogeniche. Per cellulite s'intende il processo sclerotico del tessuto adiposo, che si differenzia dallo stato di obesità localizzata, per la contemporanea presenza di noduli che alterano la struttura del tessuto adiposo. L'inestetismo cellulitico è frequente soprattutto nelle donne e si manifesta in distretti corporei ben definiti (cosce, glutei, fianchi ecc.).

Il **processo cellulitico** origina da alterazioni del microcircolo, con aumento della permeabilità dei capillari situati nel derma e nel lipoderma, che lasciano fuoriuscire plasma in eccesso negli interstizi cellulari generando edema. L'aggravante di questa manifestazione è la concomitante perdita di efficacia del sistema drenante linfatico.

La pressione che questa massa in eccesso esercita sulle cellule ne altera le funzioni, con conseguente disorganizzazione delle strutture tessutali fino alla rottura dell'adipocita. La fuoriuscita del contenuto cellulare o la fusione con cellule vicine stimolano i processi difensivi con conseguente sintesi di collagene fibroso che ingloba cellule adipose in una struttura organizzata ed isolata: il nodulo cellulitico. Il micronodulo, così formato, va incontro ad un processo involutivo causato dalla disidratazione e dal ridotto apporto di

substrati, con conseguente formazione di zone capsulate di dimensioni maggiori, dette macronoduli.

Queste strutture compromettono in modo definitivo la diffusione di nutrienti ed ossigeno, causando accumulo di prodotti catabolici e rifiuti cellulari che portano a degenerazione o sclerosi e senescenza precoce del tessuto.

Le **cause eziologiche della cellulite** sono molteplici. Sicuramente intervengono fattori fisiologici quali il connettivo lasso, l'esistenza di mucopolisaccaridi con tendenza a polimerizzare ed una profonda tendenza alla riduzione degli scambi trofici, causa scatenante dell'intossicazione e dell'invecchiamento cellulare: inoltre l'azione ormonale degli **estrogeni**, che inducono ritenzione idrica e liposintesi, e dei corticosteroidi, che sembrano intervenire nell'eziopatogenesi di questo processo predisponendo l'individuo alla cellulite. Sono coinvolti anche **fattori genetici**.

## MECCANISMO DELL'AZIONE COSMETICA

Dal momento che la cellulite è legata a problemi circolatori, con essudazione di liquidi negli interstizi, isolamento degli adipociti con interruzione degli scambi metabolici, è opportuno intervenire con un'**azione drenante e disintossicante** per districare le fibre collagene che soffocano gli adipociti.

E' a questo proposito che risulta utile l'applicazione cosmetica della caffeina per la sua capacità di stimolare il drenaggio e la rimozione dei liquidi stagnanti (funzione antiedematosa), anche se la principale azione della molecola è quella di **stimolare la mobilizzazione degli acidi grassi nel tessuto adiposo**. L'attività adipolitica e' costante e ciclica nel tessuto normale con ritmo di circa quindici giorni. Essa avviene grazie all'intervento di ormoni quale il glucagone e l'ATCH che stimolano l'adenilato ciclasi a trasformare l'ATP in AMPc, il quale con azione ormono-simile stimola, tramite fosforilazione, l'attivazione della lipasi adipolitica. Questa permette l'idrolisi dei trigliceridi in digliceridi, successivamente scissi in acidi grassi e quindi rimossi.

La caffeina stimola l'attività dell'AMPc inibendo la fosfodiesterasi, enzima che degrada l'AMPc ed impedisce la lipolisi. Per risolvere l'ineffettività è opportuno integrare l'intervento cosmetico con opportuni trattamenti estetici di tipo fisico (massaggi, bendaggi, elettroestetica, pneumoestetica) allo scopo di aumentare l'efficacia dell'applicazione topica.

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

L'utilizzo topico della caffeina in ambito cosmetico è indicato per il **trattamento della cellulite e delle adiposità localizzate** ed è giustificato per gli effetti catabolici sugli adipociti come descritto in precedenza.

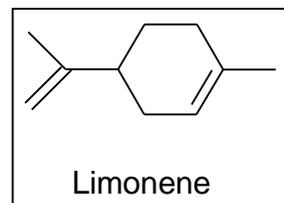
**La cellulite non trova beneficio nell'intervento sistemico**, perché i principi attivi e la basi xantiniche assunte non raggiungono le formazioni nodulari che sono isolate e collocate in distretti scarsamente irrorati.

La caffeina ha caratteristiche ideali per essere assorbita per applicazione topica, grazie ad un buon "HLB" che non consente la diffusione attraverso l'epidermide.

Diverse formulazioni sono state realizzate per migliorare ulteriormente la cinetica di assorbimento inserendo altri principi attivi, tra i quali il **limonene**, oppure ricorrendo all'inserimento della caffeina nei **liposomi**.

L'assorbimento è tale da raggiungere gli adipociti sui quali manifesta le proprie funzioni cataboliche, sottraendosi all'immissione nel letto vasale, non portando a picchi ematici tali da indurre effetti sistemici.

La caffeina risulta perciò sicura per il trattamento cosmetico della liposclerosi.



E' opportuno ricordare che l'assorbimento percutaneo di principi attivi è influenzato dal grado di **idratazione cutanea**: la componente lipidica epidermica costituisce il principale veicolo per la dissoluzione delle sostanze applicate.

Una sua modificazione o riduzione, comune nel processo di invecchiamento cutaneo, può causare una diminuzione dell'assorbimento. Per questo motivo è consigliabile assicurare la nutrizione e l'idratazione cutanea con prodotti contro l'invecchiamento specifici per le zone da trattare, per migliorare l'efficacia del trattamento estetico.

Un particolare recente utilizzo della caffeina ne prevede l'uso come **filtro solare** per le sole radiazioni UVC, grazie all'assorbimento in questa particolare zona dello spettro elettromagnetico.

Il potere schermante su queste radiazioni altamente energetiche, che a lungo andare possono sviluppare neoplasie a carico dell'epidermide, costituisce un fattore di attuale e rinnovato interesse per contrastare gli effetti dannosi causati dall'assotigliamento dello strato di ozono.

Sempre nell'ottica di prevenzione dagli effetti dannosi delle radiazioni ultraviolette, studi in vitro hanno evidenziato che la caffeina per via orale svolge azioni protettive nei confronti dei raggi UVB riducendone la potenzialità cancerogena.