

L'autore dell'articolo Francesco Casillo (foto di Marco Daletti)

PROTEINE E LIPOGENESI

di FRANCESCO CASILLO

Il bilancio energetico non può limitarsi al solo conteggio calorico: attenzione, invece, allo sbilanciamento del rapporto Glucagone-Insulina.

Proteine e lipogenesi, è un accoppiamento che per noi *body-builder* e amanti del *fitness* è avvertito come un'associazione di suoni dal risultato cacofonico.

Quante volte abbiamo sentito dire dal nostro medico di famiglia, dal dietologo, nelle trasmissioni televisive a carattere medico che per stare in forma e decrementare la massa adiposa necessitiamo di sbilanciare in negativo l'equilibrio energetico giornaliero, tramite aumento della spesa energetica quotidiana e/o un introito calorico inferiore alla spesa?

Quante volte abbiamo sentito dire da degne figure professionali (nutrizionisti) che godono di un'ampia influenza demoscopica, che tutti gli eccessi calorici vengono trasformati in trigliceridi ed immagazzinati nel tessuto adiposo sottocutaneo?

E quante altre volte abbiamo sentito (e non digerito) che anche le proteine (se in eccesso) possono dar luogo a biosintesi lipidica, alla stessa stregua di glucidi e lipidi assunti in eccesso per un pari quantitativo calorico?

Ma allora come si spiega l'eccellente definizione muscolare e gli addominali cesellati di *body-builder* agonisti e no, accomunati – seppur con qualche differenza interdietetica – da una netta prevalenza protidica e da un basso regime glucidico, nel loro programma alimentare quotidiano per la definizione?

Ancora, come si spiega l'alta qualità muscolare indotta da una dieta iperpro-

teica, indipendentemente dall'apporto calorico ad essa connesso?

È ovvio che i conti non tornano, perché l'evidenza dei fatti non sostiene la teoria del semplice conteggio matematico calorico quale elemento deterministico della composizione corporea. Questo perché, fondamentalmente, il nostro organismo è molto più sensibile a una "matematica ormonale e biochimica" piuttosto che alla mera matematica algebrica.

Si vuole asserire, ed è anche evidente, che il singolo individuo non può essere considerato alla stessa stregua di una bomba calorimetrica (per la quale 1 grammo di proteine ed 1 grammo di carboidrati non sono differenti, dato che generano – circa – la stessa resa calorica: 4kcal), in quanto questa esula da qualsiasi considerazione di natura squisitamente endocrina e biochimica.

D'altro canto hanno visto bene il dottor Barry Sears con la sua "Enter the Zone", il dottor Mauro Di Pasquale con la sua "The Metabolic Diet" e il dottor Atkins con la sua "Atkins' Diet": **a parità di introito calorico, una dieta iperproteica è più lipolitica e meno lipogenetica della iperglucidica.**

Esperti in materia come Will Brink e lo stesso Mauro Di Pasquale affermano che la molecola proteica è il nutriente meno probabile ad essere convertito in adiposo.

Dunque perché così tanta discrepanza, anche nell'ambito della comunità medica? Per poter far luce sulla fondatezza

che risiede dietro tali affermazioni – nettamente contrastanti tra loro –, ecco che la biochimica è la materia alla quale bisogna fare ricorso.

Dall'analisi biochimica degli eventi biosintetici degli acidi grassi, vedremo come opinioni discordanti abbiano in comune le medesime tappe biochimiche, seppur interpretate diversamente.

Biochimica della biosintesi degli acidi grassi

La biosintesi degli acidi grassi avviene a partire dal suo precursore immediato, l'Acetil CoA, nel citosol delle cellule epatiche, del tessuto adiposo e nella ghiandola mammaria degli animali superiori. L'Acetil CoA, molecola "primer" della sintesi degli acidi grassi, deriva dal catabolismo del glucosio, degli acidi grassi e degli aminoacidi (figura n° 1).

Questa può andare incontro a differenti destini, a seconda delle condizioni di carica energetica cellulare. In condizioni di bassa carica energetica cellulare, viene ossidata all'interno del Ciclo di Krebs per estrarre energia tramite la produzione di GTP e la riduzione di NAD⁺ e FAD⁺ in NADH e FADH, che cederanno i loro elettroni alla catena di trasporto degli elettroni per promuovere i processi della fosforilazione ossidativa (figura n° 2).

Quando invece la carica energetica cellulare è abbondante, i processi di estrazione dell'energia vengono sostituiti

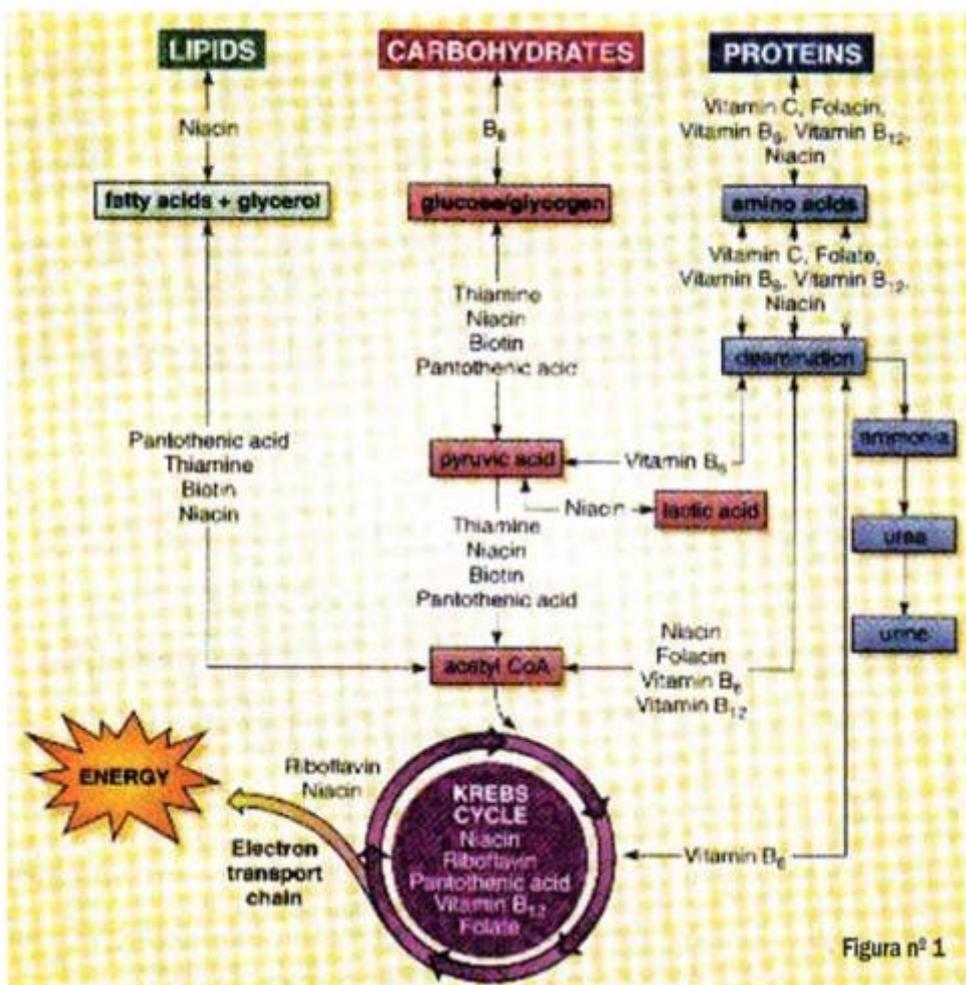


Figura n° 1

dai processi di biosintesi, che implicano quindi (nel caso di biosintesi degli acidi grassi) la non ossidazione dell'Acetil CoA ma il suo utilizzo quale substrato "primer" per la successiva elongazione dell'acido grasso.

Inoltre la presenza di citrato è necessaria affinché la biosintesi dell'acido grasso abbia luogo. La biosintesi si muove verso la formazione dell'Acido Palmitico a 16 atomi di carbonio. La sintesi degli acidi grassi è catalizzata da una serie di enzimi proteici chiamati "complesso dell'acido grasso sintetasi".

Delle otto unità bicarboniose di Acetil CoA necessarie per la sintesi dell'acido Palmitico a 16 atomi di carbonio, soltanto una è fornita dall'Acetil CoA in quanto tale, perché le altre 7 arrivano sotto forma di Malonil CoA.

Il potere riducente per la biosintesi è fornito dal NADPH.

Prima di scendere nel dettaglio dell'analisi biochimica dei fenomeni alla base della sintesi degli acidi grassi, è bene tenere quindi a mente che affinché il processo biosintetico possa avvenire è necessaria la presenza di Acetil CoA, Citrato e NADPH.

Come già detto, i processi biosintetici

degli acidi grassi avvengono nel citosol e quindi implicano che l'Acetil CoA esca dal Ciclo di Krebs che avviene all'interno del mitocondrio.

L'Acetil CoA non è in grado di passare dai mitocondri al citosol (luogo di biosintesi). Ecco che invece il Citrato formatosi nel Ciclo di Krebs (all'interno del mitocondrio) da Acetil CoA e Ossalacetato può passare attraverso la membrana mitocondriale verso il citosol, grazie al sistema di trasporto degli acidi tricarbossilici. Nel citosol, l'Acetil CoA si riforma grazie all'enzima "ATP-citrico liasi" che spezza il Citrato.

In precedenza si è detto che oltre il "primer" (Acetil CoA), indispensabile per dare il via alla biosintesi, le altre 7 unità bicarboniose che completano la sintesi devono arrivare al "complesso dell'acido grasso sintetasi" sotto forma di Malonil CoA. Il Malonil CoA si forma dall'unione di una molecola di Acetil CoA e una molecola di CO_2 . Questa reazione è catalizzata dall'enzima "Acetil CoA Carbossilasi" che contiene la Biotina, la quale a sua volta serve da trasportatore intermedio di una molecola di CO_2 .

L'Acetil CoA Carbossilasi è un enzima

allosterico, la cui reazione catalizzata è la tappa principale che regola o limita la velocità di biosintesi degli acidi grassi. Questo enzima è inattivo in assenza dei suoi modulatori positivi: citrato e isocitrato - ecco quindi che la notevole stimolazione allosterica di questo enzima da parte del citrato spiega perché il citrato stesso sia richiesto per la sintesi degli acidi grassi (figura n° 3).

La breve rassegna degli eventi biochimici fin qui trattati, mette alla luce quindi quali motivazioni stanno alla base della credenza comune che ha sempre indotto la classe medica a sostenere che tutti gli eccessi energetici, indipendentemente dalla ripartizione dei macronutrienti, determinano in eguale modo un accumulo degli eccessi stessi sotto forma di trigliceridi nel tessuto adiposo, poiché il catabolismo di aminoacidi, glucosio, acidi grassi volge verso una comune via: l'Acetil CoA.

Fondamentalmente questo discorso filerebbe senza fare una piega, con l'assenso unanime sul fatto che anche le proteine siano in grado di generare lipogenesi nella stessa misura delle altre macromolecole - se non si tenesse in considerazione la risposta endocrina "insulina-glucagone" indotta dall'assunzione del cibo e l'influenza che "l'out-put ormonale" elicitato ha sul destino delle reazioni biochimiche che mettono capo agli eventi biosintetici.

Vi sono fondamentalmente **4 punti che condizionano gli eventi di lipogenesi** dei quali normalmente non si tiene conto.

1) L'Acetil CoA formatosi dal catabolismo delle forme elementari dei macronutrienti entra nel Ciclo di Krebs reagendo con l'ossalacetato per formare Citrato. Come si è visto in precedenza, il Citrato (per poter innescare i processi di liposintesi) deve uscire dal Ciclo di Krebs (che avviene nei mitocondri) per spostarsi verso il citosol quale luogo di biosintesi. La fuoriuscita del Citrato è indotta dall'Insulina.

Una volta nel citosol, dal citrato si riforma Acetil CoA che agisce da "primer".

Si è visto anche che l'allungamento della catena dell'acido Palmitico è dato dalla formazione di Malonil CoA, prodotto della reazione tra Acetil CoA e CO_2 catalizzata dall'enzima Acetil CoA Carbossilasi.

L'enzima (Acetil CoA carbossilasi) non è stimolato solo dalla presenza del Ci-

PROTEINE E LIPOGENESI

trato ma anche dall'Insulina stessa. Quindi in una dieta dall'assetto ipoglicidico, la risposta insulinica non è la stessa di una dieta normoglicidica (60% glucidi!) di pari calorie; e così pure la fuoriuscita del Citrato e l'attivazione dell'enzima Acetil CoA carbossilasi risultano alterati dalla variazione di concentrazione insulinemica piuttosto che dall'introito calorico di per sé.

Questa considerazione, già vantaggiosa per la scarsa stimolazione insulinica, può essere resa maggiormente favorevole se i carboidrati introdotti derivano da fonti glucidiche a basso indice glicemico. L'assetto ipoglicidico ed il basso indice glicemico fanno conseguire un basso carico glicemico, elemento chiave nella stimolazione dell'increzione insulinica.

Si ricorda che non è tanto l'indice glicemico del carboidrato introdotto il responsabile principale della secrezione insulinica, quanto lo è invece il **carico glicemico** ("Glycemic Load") risultante dal prodotto del quantitativo di glucidi introdotti per volta ed il loro indice glicemico.

2) Ancora, quando la carica energetica cellulare è bassa o nei casi in cui la glicemia risulti bassa per un deficit momentaneo (per esempio, indotto dall'allenamento) o protratto (nel caso di dieta ipoglicidica) si attivano processi di gluconeogenesi. Uno dei substrati utilizzati per produrre glucosio in assenza di una sua assunzione o somministrazione è un intermedio del ciclo degli acidi tricarbossilici: l'Ossalacetato.

I processi di gluconeogenesi si realizzano nel fegato.

Quando l'ossalacetato è utilizzato come precursore del glucosio, viene sottratto al Ciclo di Krebs, impossibilitando l'Acetil CoA (derivato ultimo della degradazione dei nutrienti) ad entrare nello stesso Ciclo ed a reagire con l'Ossalacetato per la successiva formazione di Citrato. Il venir meno di questa reazione (Ossalacetato + Acetil CoA = Citrato) volge non solo verso la minor disponibilità nel citosol della molecola, che dà inizio ai processi di biosintesi, l'Acetil CoA, la quale non potendo entrare nel Ciclo di Krebs va incontro alla formazione di corpi chetonici (che saranno in parte degradati a scopo energetico dal tessuto metabolicamente attivo e in parte espulsi tramite la respirazione e le urine), ma anche alla carenza del citrato nel citosol (che come

precedentemente detto, se presente, agirebbe da modulatore positivo per la stimolazione allosterica dell'enzima che catalizza la formazione di Malonil CoA: l'Acetil CoA carbossilasi).

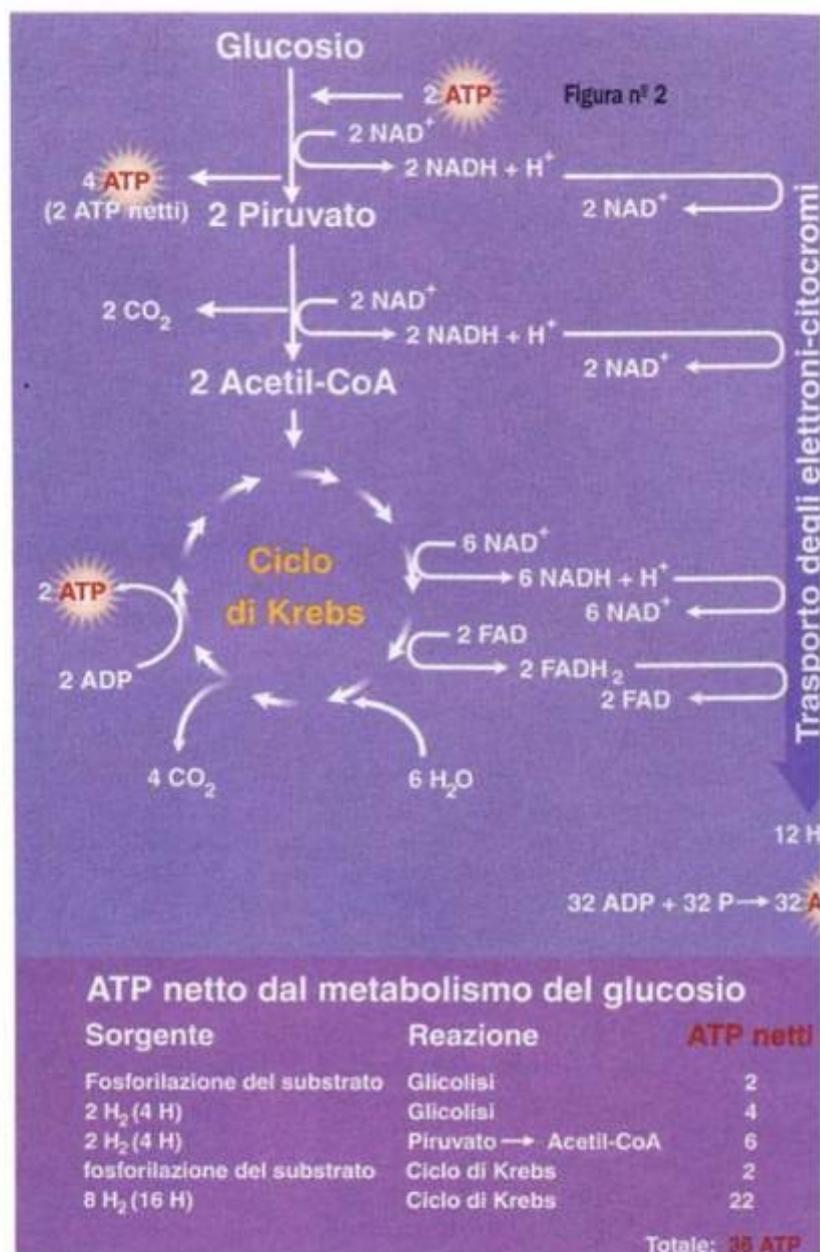
3) Rapporto glucagone-insulina dopo pasto iperproteico. **Dopo un pasto a base di glucidi** aumenta la glicemia e viene liberata l'Insulina, cosicché viene inibita la produzione del Glucagone. **Dopo un pasto proteico**, invece, aumenta l'aminoacidemia, che stimola anch'essa l'increzione insulinemica. Tuttavia, la concentrazione plasmatica del glucosio non può essere mantenuta perché non vi è apporto di glucosio col pasto stesso; di conseguenza, aumenta anche la liberazione di Glucagone nel plasma, cosicché la concentrazione plasmatica di glucosio viene sostenuta dalla glicogenolisi epatica e dalla gluconeogenesi.

Si ricorda che il Glucagone è un ormo-

ne polipeptidico che svolge la sua azione sul fegato - promuovendo glicogenolisi (epatica) - e sul tessuto adiposo - generando lipolisi giustificata anche dal fatto che il catabolismo dei trigliceridi porta alla liberazione di glicerolo, anch'esso substrato importante per i processi gluconeogenesi.

Ecco che quindi la liberazione di Insulina (ormone ipoglicemizzante, glicogenosintetico, lipogenetico) e di Glucagone (ormone iperglicemizzante, glicogenolitico epatico e lipolitico) dipende dalla **qualità degli alimenti ingeriti** e non dal semplicistico conteggio calorico indipendentemente dalla natura della macromolecola assunta.

4) Degradazione ossidativa degli aminoacidi. È noto che gli aminoacidi sono le unità elementari deputate alla costruzione proteica; essi sono inoltre precursori di altre importanti biomolecole co-



me ormoni, purine, pirimidine, porfirine e alcune vitamine. Tuttavia nel caso in cui il loro apporto con la dieta superi la quantità necessaria al normale *turn-over* proteico, vengono utilizzati come fonte energetica.

Per essere utilizzati a scopo energetico, perdono i loro gruppi amminici e i loro scheletri di carbonio subiscono due processi principali: conversione in glucosio nel processo di gluconeogenesi od ossidazione a CO₂ nel ciclo degli acidi tricarbossilici.

La rimozione del gruppo amminico è una tappa fondamentale nel catabolismo dell'aminoacido, e vi sono due vie enzimatiche che portano alla sua rimozione: la transaminazione e la deaminazione ossidativa. Nella **transaminazione** il gruppo amminico è trasferito all'atomo di carbonio di un alfa chetoacido, che è nella maggior parte dei casi l'Acido alfa chetoglutarico, trasformando lo stesso tramite aminazione in Acido l-glutamico.

L'Acido glutammico formato per azione delle transaminasi può subire una rapida deaminazione ossidativa, catalizzata dalla glutammico deidrogenasi, eliminando così come NH₄⁺ i gruppi amminici derivati dagli altri aminoacidi. Per questo processo è necessaria una deidrogenazione, e la Glutammico Deidrogenasi può utilizzare sia NAD⁺ che NADP⁺ come accettore di elettroni, ma preferisce il NAD⁺. Il NADH così formato viene poi ossidato nella catena di trasporto degli elettroni.

Questo è un passaggio importante, perché la preferenza della glutammato deidrogenasi verso il NAD⁺ invece che per il NADP⁺ determina una minore presenza della molecola portatrice di potere riducente (NADPH), essenziale per la formazione e l'allungamento della catena di acido grasso in sintesi.

Con la presente trattazione non si vuole asserire che gli eccessi energetici, anche se di diversa natura, non inducano ugualmente processi di lipogenesi, in quanto la seconda legge della termodinamica è sempre valida; ma si vuole sottolineare che i diversi rapporti tra i macronutrienti nell'ambito dello stesso introito calorico generano risposte differenti, perché sono differenti i "releasing ormonali" indotti dai nutrienti e differente è quindi anche la misura e la modalità con cui gli eccessi in questione sono trasformati in lipidi.

Tali differenze nelle risposte ormonali,

indotte dall'introduzione di molecole di diversa natura, generano ancor più significative modificazioni nella costituzionalistica della composizione corporea – allorché tale discorso lo si riferisca ad un contesto di regime ipocalorico.

Infatti il "Landmark Study" di Kekwick e Pawan ne rappresenta la prova scientifica. Lo studio sottopose un gruppo di pazienti a un regime ipocalorico (1000kcal) iperlipidico. I soggetti decrementarono significativamente il loro peso corporeo. Quando lo stesso gruppo fu sottoposto allo stesso regime ipocalorico ma con assetto iperglucidico non vi fu alcun decremento del peso corporeo (Kekwick A. and G.L. S. Pawan. – "Metabolic study in human obesity with isocaloric diets high in fat, protein or carbohydrate", in "Metabolism", 1957, 6: 447-460).

In conclusione, se il conteggio matematico calorico da un lato ci fornisce informazioni circa il nostro bilancio energetico, lo stesso non è in grado da solo di fornire spiegazioni univoche circa le modificazioni della composizio-

ne corporea. **Non** deve essere preso in considerazione, quindi, come il **solo** fattore chiave determinante, per la pianificazione di un programma alimentare, qualora l'obiettivo ambito sia il **miglioramento della composizione corporea** stessa – che risulta essere sensibilmente più correlato ad uno **sbilanciamento del rapporto glucagone-insulina** (in favore del primo) che non alla mera e sola sommatoria della resa energetica dei nutrienti introdotti.

BIBLIOGRAFIA

Catt K.J. – "An ABC of Endocrinology", London, The Lancet, 1971

Lane M.D., Moss J. e Polakis S.E. – "Acetyl Coenzyme A Carboxylase", Curr. Top. Cell Regul., 8, 139-195, 1974

Lowenstein J.M. – "Citrate and the Conversion of Carbohydrate into Fat", p.61, in Goodwin T.W. (a cura di) – "Metabolic Roles of Citrate", Academic, New York, 1968

Tepperman J. – "Metabolic & Endocrine Physiology", Chicago, Year Book Medical Publishers, 1973

