

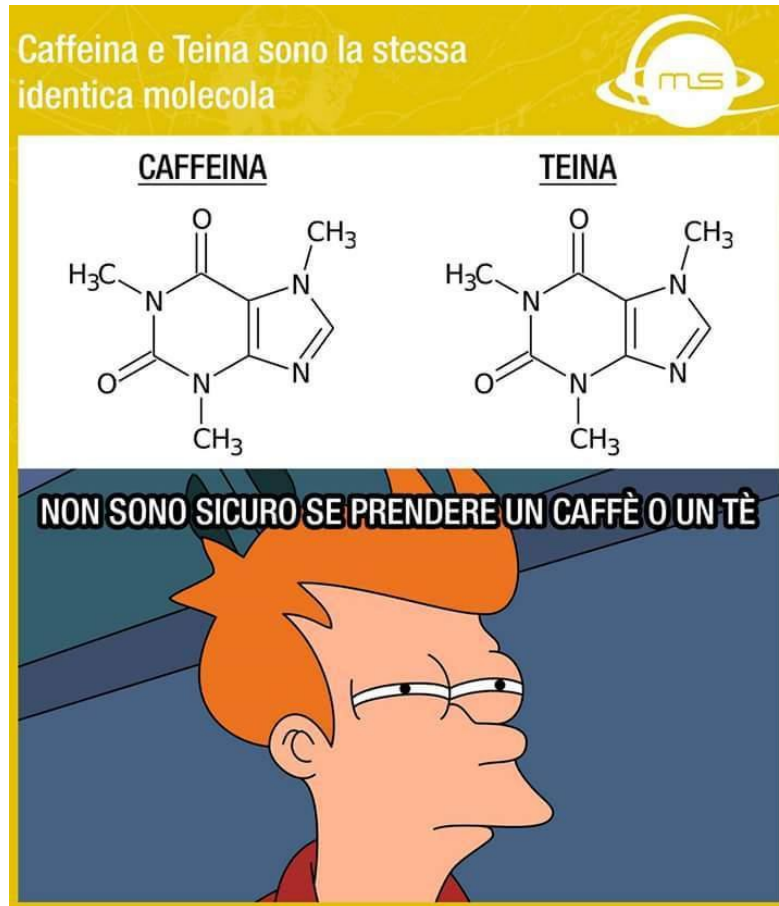
# INTOLLERANZA CAFFEINA

## e

### sua metabolizzazione lenta o veloce

#### IL TEST MOLECOLARE PER IL METABOLISMO DELLA CAFFEINA

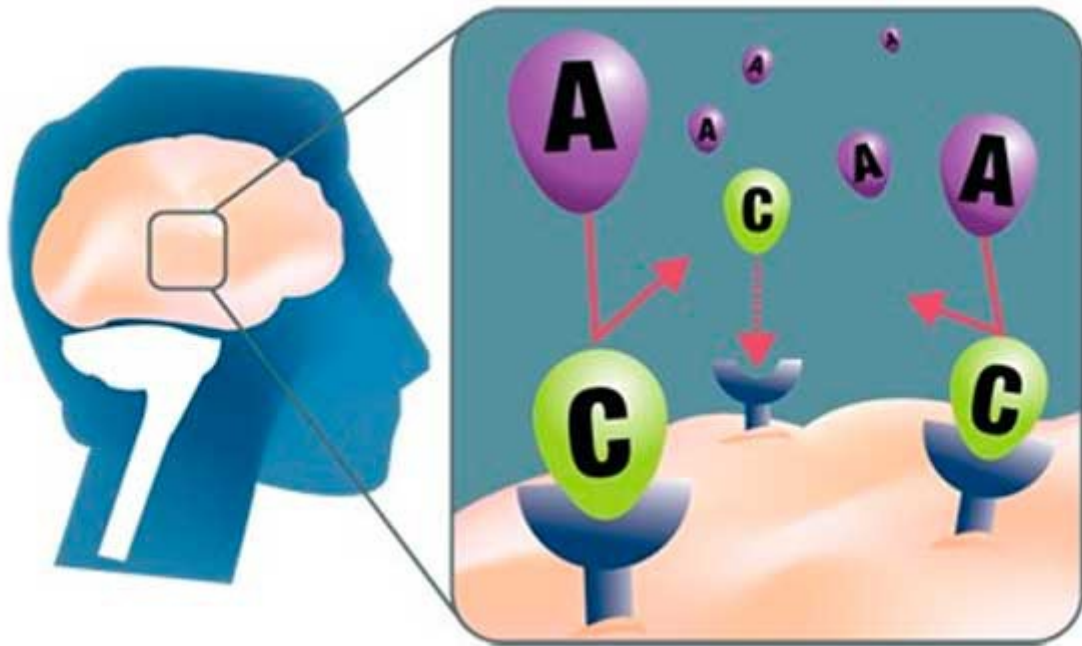
La **caffeina** è una sostanza alcaloide naturale rinomata per la sue **proprietà stimolanti**: viene ingerita prevalentemente sotto forma di caffè, tè, cioccolata in quanto è presente nelle piante del caffè, cacao, tè, cola, guaranà, e mate oltre ovviamente dalle bevande da esse ottenute.



Uno degli effetti più conosciuti della caffeina è la sua capacità di agire come **eccitante** in grado di “ritardare” in maniera temporanea la **sensazione di fatica, di migliorare i riflessi e la capacità di concentrazione e di avere una blanda azione analgesica**. Possiede quindi **proprietà psicotrope** (che alterano il comportamento) e inoltre possiede un **effetto diuretico** (espulsione di liquidi). Il suo utilizzo può favorire diverse attività, dal **migliorare il rendimento sportivo, all’aiutare nella perdita di grasso e in compiti cognitivi**. La sua **conformazione chimica** (è una **1,3,7 trimetilxantina derivata dalla purina**), la rende idonea, anche a concentrazioni molto basse, ad interagire con specifici **recettori biologici** che regolano la funzionalità del sistema **cardiovascolare, endocrino e nervoso**; grazie alla sua azione di **antagonista competitivo** nei confronti dei recettori dell’**adenosina**, la **caffeina, che agisce da vasocostrittore, favorisce il rilascio di due ormoni chiamati adrenalina e noradrenalina**. Queste due catecolamine favoriscono **l’aumento del metabolismo corporeo, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e del numero di atti respiratori** (aumentando così l’ossigenazione del sangue).

Osservando la sua struttura molecolare, la **caffeina** è infatti simile all’**adenosina**, una sostanza chimica che funge da vasodilatatore e che agisce nel cervello come un depressore del sistema

nervoso. In condizioni normali, l'adenosina, che per agire necessita di **recettori (4 in tutto)**, promuove il sonno e sopprime l'eccitazione nervosa. La **caffaina**, essendo un inibitore (antagonista) del rilascio di adenosina, contrasta in questo modo l'insorgenza del **sonno bloccando i recettori di adenosina**.

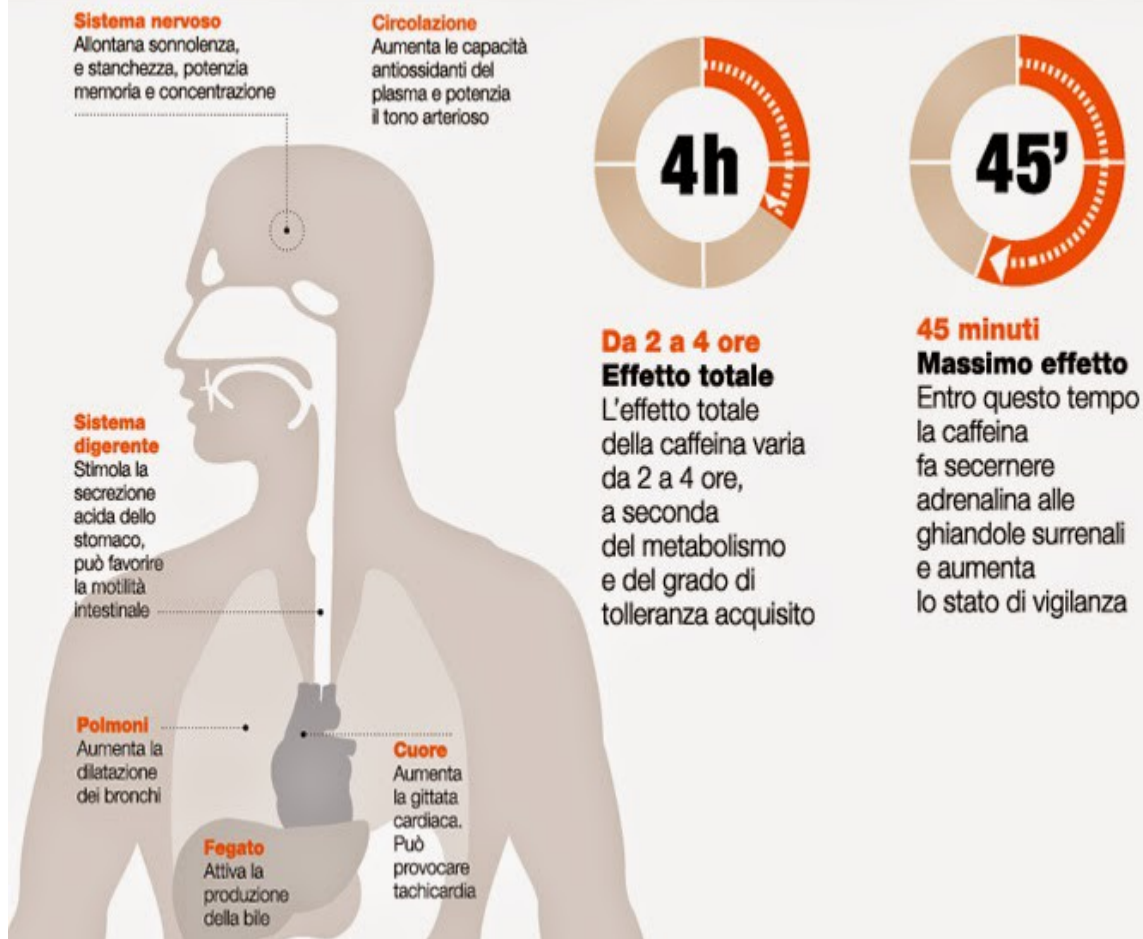


www.hsnstore.it

Effetti della caffeina	
<b>A DOSI MODERATE (4mg/kg al giorno)</b>	<b>AD ALTE DOSI* (&gt; = 10mg/kg al giorno)</b>
Stimola la secrezione gastrica, salivare e biliare; ha quindi un effetto blandamente digestivo.	Specie se presa a digiuno, può causare bruciori ed acidità di stomaco, esofagite e reflusso gastroesofageo.
A piccole dosi rallenta la frequenza cardiaca, provoca dilatazione coronarica e broncodilatazione; può migliorare condizioni allergiche ed asmatiche.	Può causare tachicardia, ipertensione e aritmie.
Migliora l'attività psicomotoria, le prestazioni atletiche, l'umore e la resistenza al sonno e alla fatica.	Ha effetto ansiogeno e provoca tremori, insonnia ed eccitabilità.
Utile coadiuvante nella terapia dell'obesità (effetto anoressizzante e termogeno); blande proprietà diuretiche.	Riducendo l'assorbimento di calcio e ferro, favorisce la comparsa di osteoporosi e quadri anemici.
* Gli effetti negativi peggiorano quando il caffè viene associato ad altre droghe psicoattive come l'alcol o il tabacco.	

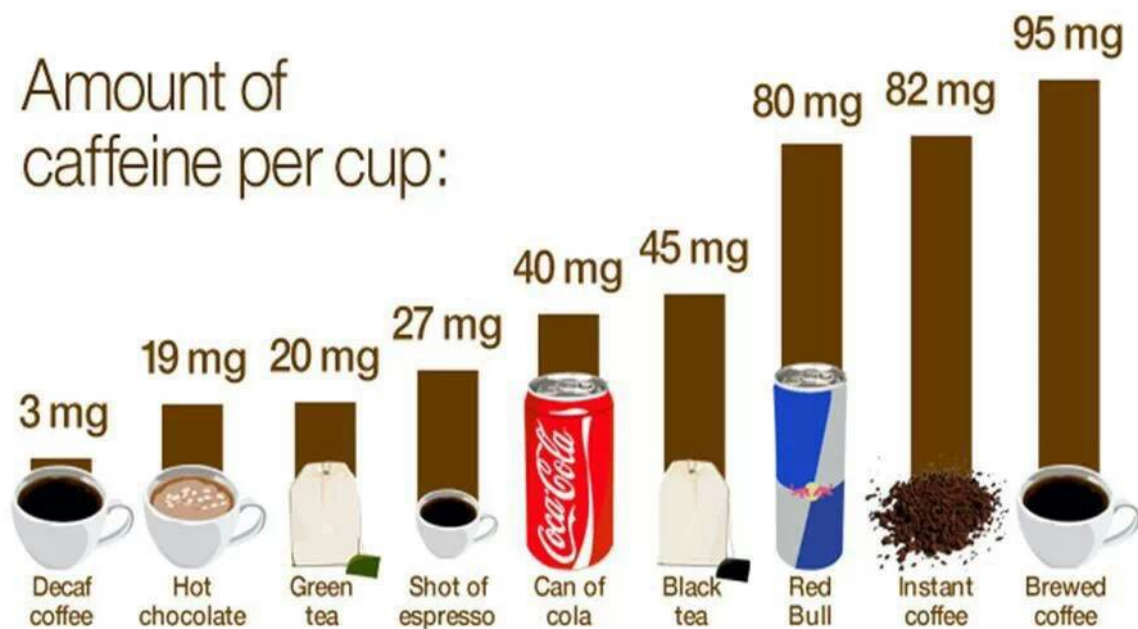
www.facebook.com

## Caffeina effetti sulla salute



[www.repubblica.it](http://www.repubblica.it) Illustrazioni: Paula Simonetti - Visual Desk: Paola Cipriani - Raffaele Aloia

## Amount of caffeine per cup:



[www.vendingnews.it](http://www.vendingnews.it)



### 5 buoni motivi per scegliere il Caffè decaffeinato:

- 1 Contiene solo lo 0,1% di **caffeina**
- 2 Contrasta il **diabete** perchè inibisce l'assorbimento del glucosio
- 3 Non è eccitante e quindi non provoca **insonnia**
- 4 Non aumenta i valori di **colesterolo cattivo**
- 5 E' più digeribile e quindi adatto a chi soffre di **gastriti o reflusso**.



 BENESSERE360.COM

### ■ Quanti caffè bere al giorno? Quanta caffeina?



La soglia massima di caffè è di tre tazzine al giorno: (300 mg caffeina).

Una tazzina di caffè espresso ha in media 80 mg di caffeina.

Una tazzina di caffè decaffeinato contiene circa 10 mg di caffeina

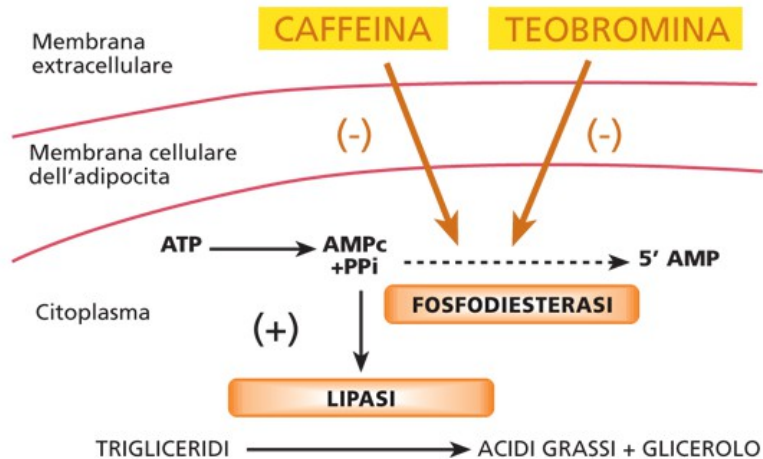
 BENESSERE360.COM

## Il meccanismo.

- ▶ La molecola della caffeina è strutturalmente simile all'adenina e si lega ai recettori del nucleoside sulle membrane cellulari. Si ha quindi un'inibizione competitiva; la caffeina influisce cioè con un processo di regolazione dei nervi mediante scarica del potenziale post sinaptico. Si ha come risultato un aumento dei livelli di epinefrina (adrenalina) e noradrenalina. L'adrenalina stimola quindi il sistema nervoso simpatico e porta ad un aumento del battito cardiaco e dell'afflusso di sangue ai muscoli, ad una diminuzione dell'afflusso di sangue alla pelle ed agli organi interni ed al rilascio di glucosio del fegato.

**NOTA:** L'adenosina è un [nucleoside](#) composto da una molecola di [adenina](#) legata ad un [ribosio](#) attraverso un [legame  \$\beta\$ -N<sub>2</sub>-glicosidico](#). Ha dunque una funzione estremamente importante nella costituzione dell'RNA. L'adenosina riveste un ruolo fondamentale anche nei processi [biochimici](#), come ad esempio nel trasferimento di energia (nel passaggio da [ATP](#) ad [ADP](#)) e nella [trasduzione del segnale](#), attraverso il [cAMP](#)

**Ulteriori funzioni dimostrate dalla [caffaina](#) sono: aumento della sintesi acida a livello gastrico e, se applicata sulla cute tramite cosmetici specifici (creme, gel e patch), risulta utile nel trattamento delle adiposità localizzate.**



Azione della Caffeina e della Teobromina sulla regolazione delle lipolisi

[www.godelicious.it](http://www.godelicious.it)

Come poche altre sostanze inoltre, ha la capacità di passare rapidamente la barriera emato-encefalica, nonché di attraversare la placenta ed essere presente nel latte materno.

Recenti studi nel campo della *diagnosi molecolare* hanno ampliato le conoscenze sulle interazioni di questa straordinaria sostanza mettendo in evidenza un ulteriore e significativo ruolo legato alla caffeina: le persone a **metabolizzazione lenta di caffeina** secondo le **varianti del gene CYP1A2**, risultano associate ad un alto rischio di infarto, rischio che aumenta, anche in base al numero di tazzine consumate.

*"Il pericolo di infarto cresce del 36% nei metabolizzatori lenti che bevono due o tre tazze di caffè al giorno",* concludono i ricercatori, *"e si arriva fino al 64% per i forti consumatori di caffè, ossia coloro che ne consumano quattro o più tazze al dì. E il rischio è doppio se di età inferiore a 59 anni, quadruplo se minori di 50"*. Al contrario, chi ha la versione del gene associata a **rapido metabolismo** della caffeina risulta protetto dal rischio infarto, **sempre che non si abusi di caffè**.

*Inoltre nell'Aprile del 2005 è stato pubblicato uno studio sul Journal of Molecular Human Reproduction, nel quale si metteva in relazione la caffeina con la fertilità e la gravidanza. Questo studio ha dimostrato che le **donne con il gene codificante il metabolismo lento** per caffeina hanno un **rischio maggiore di abortire e di ridurre la fertilità** se consumano da una a tre tazze di caffè al giorno, mentre le **donne a metabolizzazione veloce** non corrono questi rischi pur consumando le stesse quantità di caffè.*

## Genetica

La caffeina è metabolizzata nell'organismo dall'**enzima Citocromo p4501A2 (CYP1A2)**.

Il citocromo **CYP1A2**, uno dei membri della famiglia dei citocromi P-450, è un enzima del fegato *altamente polimorfico* ed è responsabile del metabolismo di molti farmaci attualmente in uso clinico. **CYP1A2** inoltre è coinvolto nell'**attivazione metabolica di alcune amine aromatiche** e quindi espleta un ruolo primario nella *carcinogenesi* da tossine chimiche, come quelle trovate nel **fumo di sigaretta**. Esiste una considerevole variabilità nell'attività metabolica del **CYP1A2** dovuta a fattori genetici, ambientali e ad interazioni tra farmaci.

### Polimorfismi

*Con la genotipizzazione è possibile genotipizzare alleli del gene CYP1A2:*

L'allele **CYP1A2\*1A** del gene determina un'attività enzimatica normale; soggetti omozigoti per questo allele presentano una induzione normale e quindi **metabolizzazione rapida**.

Nell'ambito dell'allele **CYP1A2\*1** sono stati identificati **due importanti polimorfismi** che determinano variazioni funzionali dell'attività enzimatica del **CYP1A2**:

- l'allele **CYP1A2\*1C**, che è il risultato di una mutazione (-3860 G>A) ed è associato a una diminuita attività metabolica rispetto all'allele normale **CYP1A2\*1A**;

- l'allele **CYP1A2\*1F**, che è il risultato di una mutazione (-163 C>A) ed è pure associato ad una diminuita attività metabolica rispetto all'allele normale **CYP1A2\*1A**;

Sono due le varianti del gene che riguardano la metabolizzazione della caffeina nell'organismo. La variante allelica **CYP1A2\*1A** codifica l'enzima che metabolizza la caffeina in **maniera rapida**, mentre l'allele **CYP1A2\*1F** quello a **metabolizzazione lenta**.

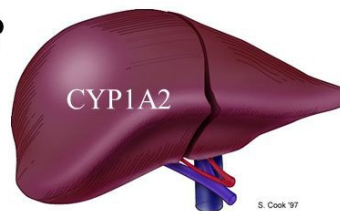
Gli individui che posseggono due copie dell'allele **CYP1A2\*1A** sono **metabolizzatori veloci** della caffeina, mentre le persone che presentano anche solo un allele del **CYP1A2\*1F** sono **metabolizzatori lenti**.

*Gli individui che metabolizzano lentamente la caffeina devono monitorare la dose quotidiana, se la consumano in maniera eccessiva infatti (più di 2 o 3 tazze di caffè o 200 mg di caffeina al giorno) possono avere effetti negativi sul loro organismo incluso un aumentato rischio di infarto.*

Ricordo che il fumo induce CYP1A2 determinando di conseguenza un aumento della concentrazione dell'enzima, causando un incrementato metabolismo di substrati del CYP1A2 con conseguente risposta farmacologia a dosi sub-terapeutiche

## What genes influence caffeine side effects?

CYP1A2  
metabolizes  
caffeine



CYP1A2\*1A = fast metabolizer allele  
CYP1A2\*1F = slow metabolizer allele } 7X difference

\*1F allele (hetero or homozygous), who also consumes caffeine, has  
36% increased risk of heart attack (2-3 cups a day)  
PMID: 16522833

[slideplayer.com/slide/9126750/](http://slideplayer.com/slide/9126750/)

### RIASSUMENDO

La **caffaina** è metabolizzata principalmente nel fegato dal citocromo **P450 1A2 (CYP1A2)** ma dimostra un'ampia variabilità dell'attività enzimatica tra gli individui. I soli fattori genetici possono spiegare il 35-75% delle variazioni osservate nell'attività dell'enzima CYP1A2.

Una **sostituzione A>C in posizione -163, all'interno dell'esone 1 non codificante, nel gene CYP1A2**, diminuisce l'attività dell'enzima, con conseguente compromissione del metabolismo della caffeina.

Così i soggetti portatori del:

- **Genotipo CC o CA sono metabolizzatori "lenti" (o "poveri") della caffeina**
- **mentre gli individui che risultano omozigoti per l'Allele AA sono metabolizzatori "rapidi" (o "veloci") della caffeina.**

### II TEST MOLECOLARE

E' un semplice ed accurato test genetico il quale rileva se il soggetto d'indagine è un **metabolizzatore lento o veloce di caffeina.**

L'esame viene eseguito operando inizialmente una reazione enzimatica di amplificazione del DNA conosciuta come Polymerase Chain Reaction (**PCR**), che consente di amplificare in vitro una specifica regione della molecola, copiandola in varie fasi successive, fino ad ottenerne milioni di copie. In tale maniera viene amplificata la regione codificante e parte della regione intronica per ciascun esone del gene investigato; il controllo della presenza di eventuali polimorfismi viene successivamente effettuato mediante l'impiego di un sequenziatore automatico a tecnologia fluorescente.

Una volta ottenuto il referto sarà possibile monitorare la dose di caffeina assunta giornalmente in modo da mantenersi in salute.

### Chi deve utilizzare il test ?

Tutti i **grandi consumatori di caffè o di bevande**, alimenti contenenti caffeina, chiunque voglia trarre vantaggio dai più recenti studi scientifici che indicano come migliorare sensibilmente lo stile

di vita e mantenersi in buona salute, le **donne con abortività ricorrente o problemi di infertilità** i cui esami specialistici diagnostici a riguardo non hanno rilevato la causa.

## Come monitorare la dose

I dati medi di contenuto di caffeina sono:

- per una tazza o una lattina di tè circa 20-30 mg di caffeina
- per una di cioccolata 10 mg
- per una lattina di Coca-Cola normale,
- Diet o di Pepsi circa 40 mg
- una Red Bull 80 mg.

Il contenuto di caffeina in una tazza di caffè può dipendere da molti fattori, per esempio:

- a) il metodo di preparazione
- b) la miscela usata
- c) la quantità di caffè usata.

Per quanto riguarda la miscela, una miscela *robusta* ha un contenuto 2,5 volte più alto di caffeina di una miscela *arabica*.

### Contenuti di caffeina di alcune bevande o alimenti selezionati :

Prodotto	Quantità	Caffeina (mg)
Espresso	Una tazzina	40
Caffè solubile	Una tazza	95
Caffè "decaffeinato"	Una tazza	5
Caffè americano	100ml	95-125
Caffè fatto con Moka	35-50ml	60-120
Tè Lipton	Una tazza	40
Coca Cola	1 lattina	85
Cacao	100g	100mg
Red Bull	100ml	30mg

slideplayer.it

E' importante ricordarsi poi che la caffeina non si trova solamente nel caffè, ma in molte altre bevande (**TEA** per es.) o prodotti, sempre più frequentemente oggi infatti viene utilizzata in barrette dietetiche e bevande energizzanti, prodotti erboristici analgesici, cosmetici anticellulite, nonché in molti altre specialità farmaceutiche acquistabili senza ricetta medica.



## Rischi/Benefici

Quantità di Caffaina assunta	Rischi/benefici per i metabolizzatori LENTI
1-2 tazze (200 mg)/al giorno	Nessun aumento di rischio per infarto
2-3 tazze (300 mg)/al giorno	Aumento del rischio di infarto del 36%
4 tazze o più /al giorno	Aumento del rischio di infarto del 64%
4 tazze o più /al giorno per persone sotto i 50 anni	Rischio aumentato di 4 volte per infarto
100 mg/al giorno (donne)	Aumento del rischio aborti ricorrenti e di riduzione della fertilità

Caffeina assunta	Rischi/benefici per Metabolizzatori RAPIDI
2-3 tazze (300 mg)/al giorno	Diminuzione del rischio di infarto del 22%
100 mg/al giorno (donne)	Nessun aumento di rischio di abortività

slideplayer.it

**Anche se non si assumono bevande con caffeina, il consumo della sostanza può avvenire tramite cibi o farmaci che la contengono.**

La salute del cuore è un processo complesso, la caffeina è sicuramente una delle tante variabili legate ad un aumento del rischio di infarto. Il cibo che mangiamo, l'attività fisica che svolgiamo e molti altri fattori genetici sono tutti fattori fondamentali; controllati questi, il test aggiunge un valore significativo al suddetto rischio.

## Dose letale di caffeina

La dose letale di caffeina è di 2 grammi al giorno, circa 80-100 tazze al giorno, per un metabolizzatore lento di caffeina, la dose letale di caffeina è più bassa.