



**PiN**PiCK

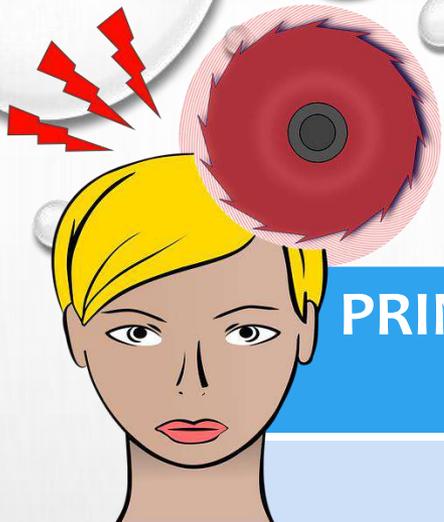
PORTALE INTEGRATORI NUTRACEUTICI  
PER UNA SCELTA CONSAPEVOLE

La cefalea: quale è il ruolo dell'alimentazione e dell'integrazione



La caffeina ed i test genetici  
nel trattamento della Cefalea

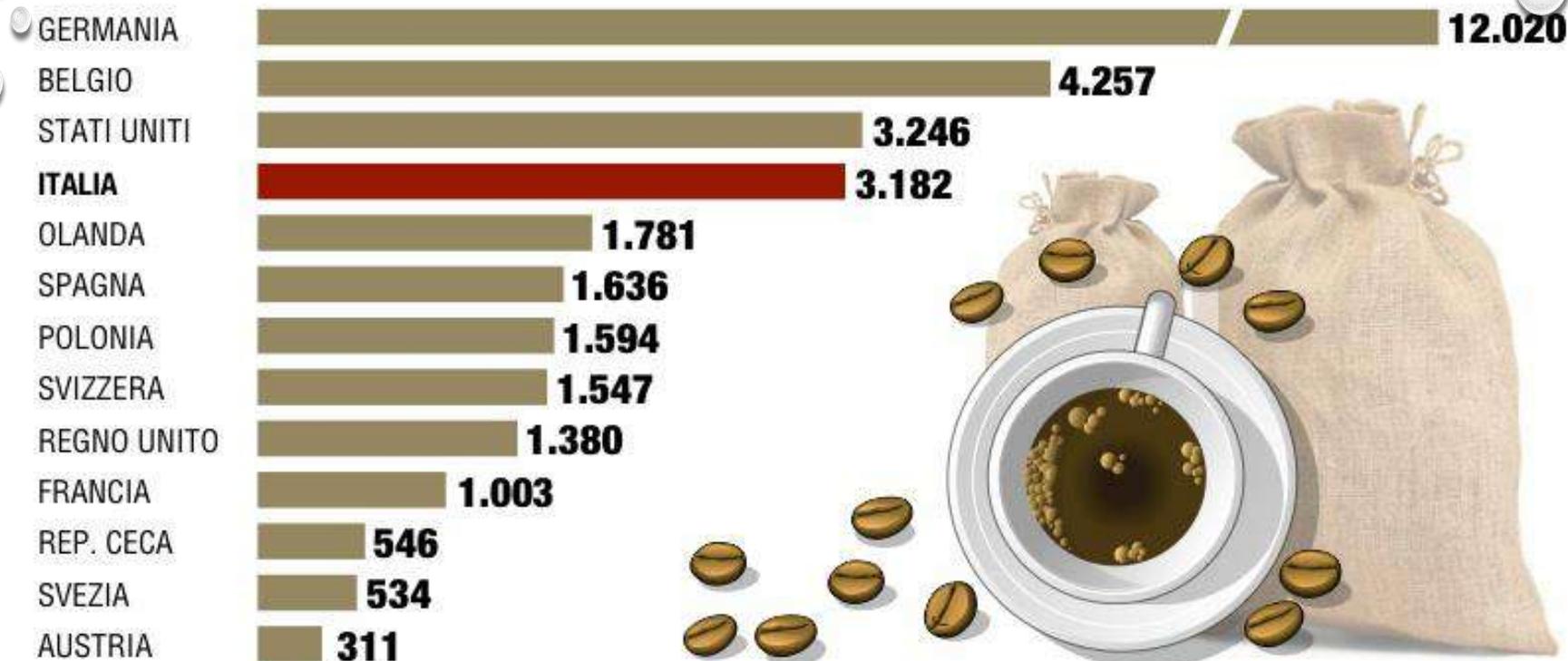
*Dr.ssa Lisa Fiore*  
*Biologo Ricercatore - PhD*



PRINCIPALI FATTORI AMBIENTALI	PRINCIPALI FATTORI DIETETICI
STRESS	ALCOL
AFFATICAMENTO	CIOCCOLATO
DIGIUNO	FORMAGGI
STIMOLI UEDITIVI	CARNI PROCESSATE
STIMOLI VISIVI	FRUTTA A GUSCIO
STIMOLI OLFATTIVI	CONSERVANTI
QUALITA' DEL SONNO	<b>CAFFE'</b>

# LE ESPORTAZIONI DI CAFFÈ

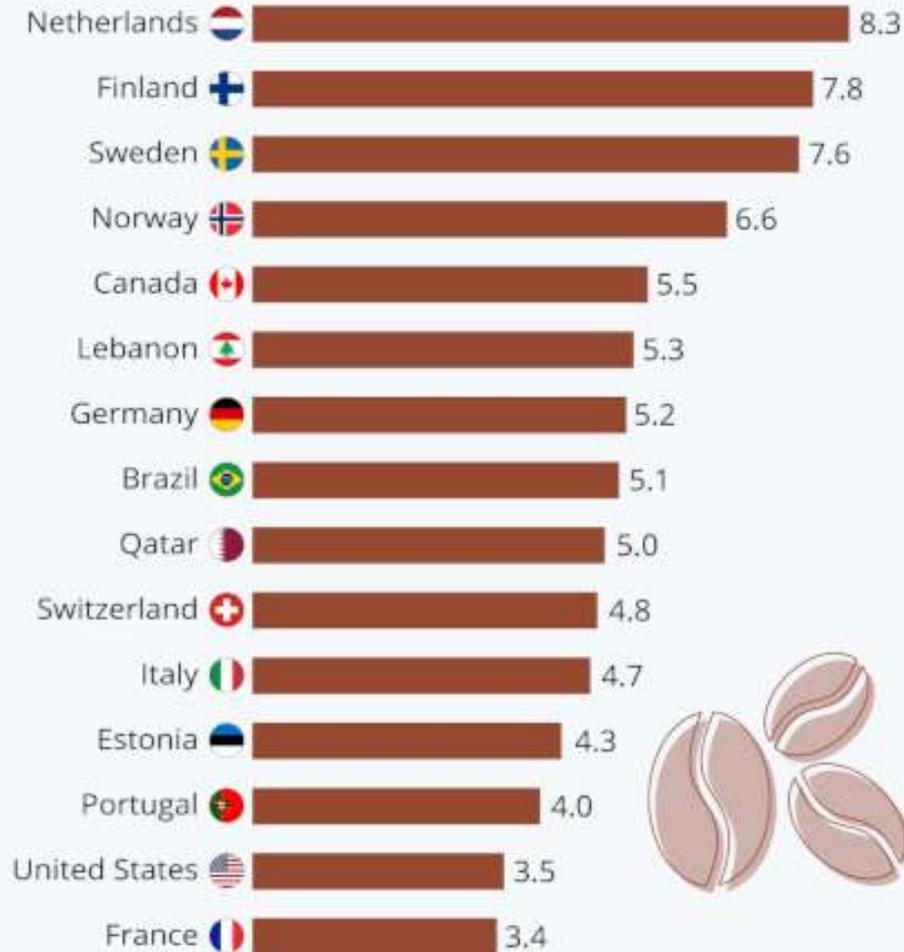
Sacchi da 60 kg



[https://www.repubblica.it/economia/rapporti/osservazioni/italia/mercati/2014/11/17/news/esportazioni\\_di\\_caffè\\_l\\_italia\\_quarta\\_nel\\_mondo-100765467/](https://www.repubblica.it/economia/rapporti/osservazioni/italia/mercati/2014/11/17/news/esportazioni_di_caffè_l_italia_quarta_nel_mondo-100765467/)

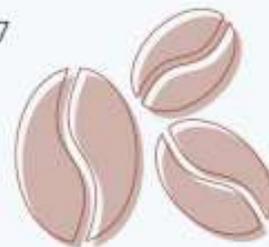
# The Countries Most Addicted to Coffee

Estimated average per capita coffee consumption in selected countries in 2020\* (in kg)



\* Selected countries where per capita consumption exceeds 3kg per year.

Source: Statista Consumer Market Outlook



Dopo l'acqua, Il caffè è la bevanda più diffusa al mondo

## EFFETTI DEL CAFFÈ

EPATICI

GASTRICI

SNC

CARDIOVASCOLARI

Parlando di CAFFEINA dobbiamo considerare tutte le bevande che la contengono in quantità significative e che sono abitualmente consumate  
(TE, BEVANDE ENERGETICHE ....)

Molti effetti sono stati attribuiti alla CAFFEINA, anche se il caffè è una miscela di centinaia di sostanze chimiche farmacologicamente attive come i polifenoli

**ANTAGONISMO  
RECETTORI  
ADENOSINA**

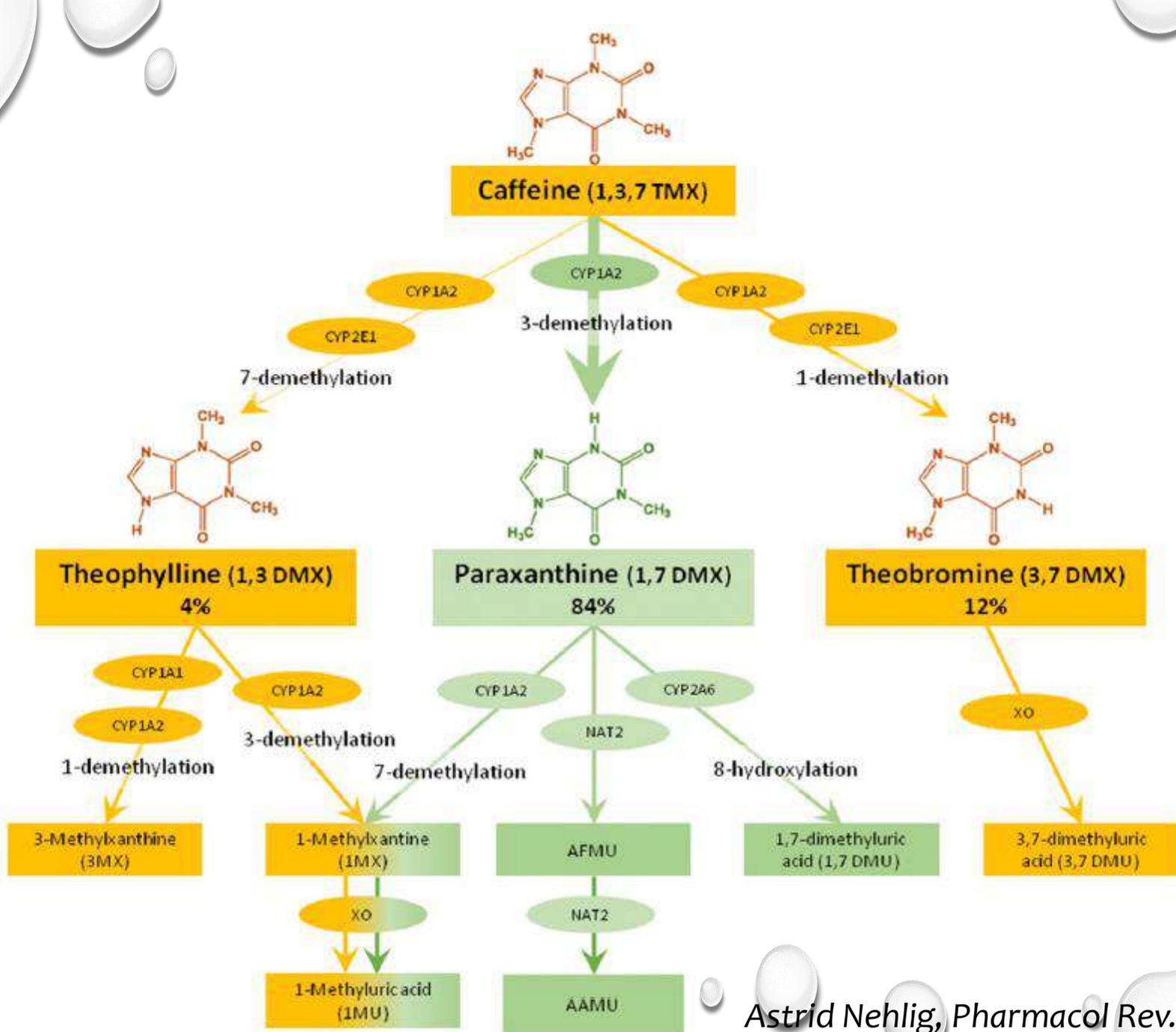
**INIBIZIONE  
FOSFODIESTERASI**

**AUMENTO DEGLI  
EFFETTI DELLE  
CATECOLAMINE**

**↑ cAMP**







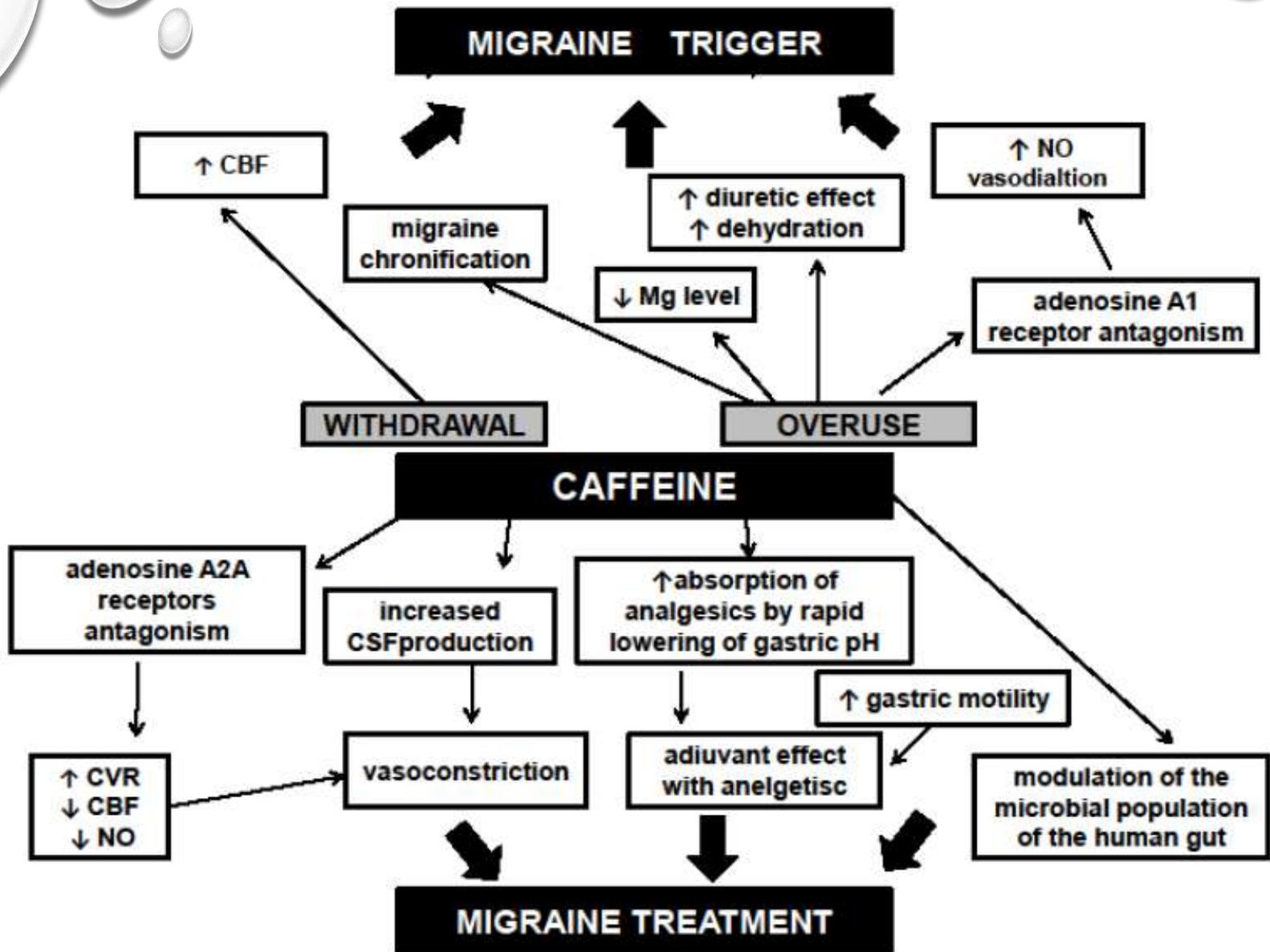
# CAFFEINA E INDUZIONE DELLA CEFALEA

```
graph TD; A[CAFFEINA E INDUZIONE DELLA CEFALEA] --> B[ASSUNZIONE DI CAFFEINA]; A --> C[ASTINENZA DA CAFFEINA]
```

ASSUNZIONE  
DI CAFFEINA

ASTINENZA DA  
CAFFEINA

L'abuso di caffeina è uno dei fattori di rischio della cronicizzazione dell'emicrania e favorisce la trasformazione dell'emicrania episodica nella sua forma cronica

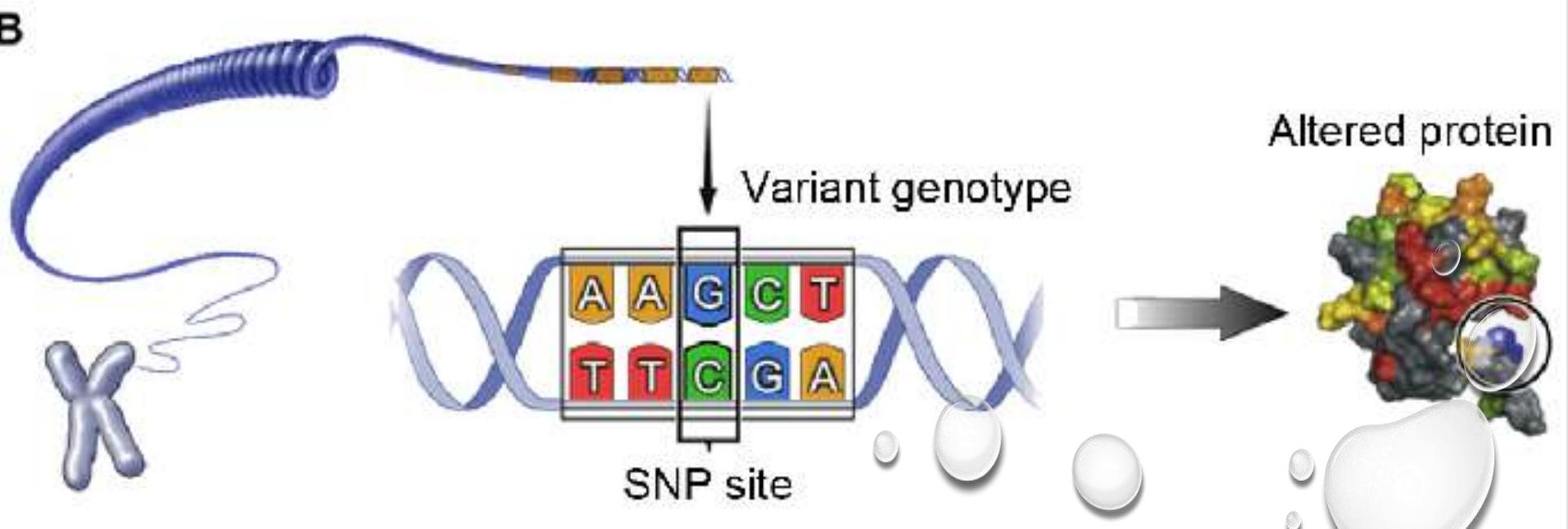
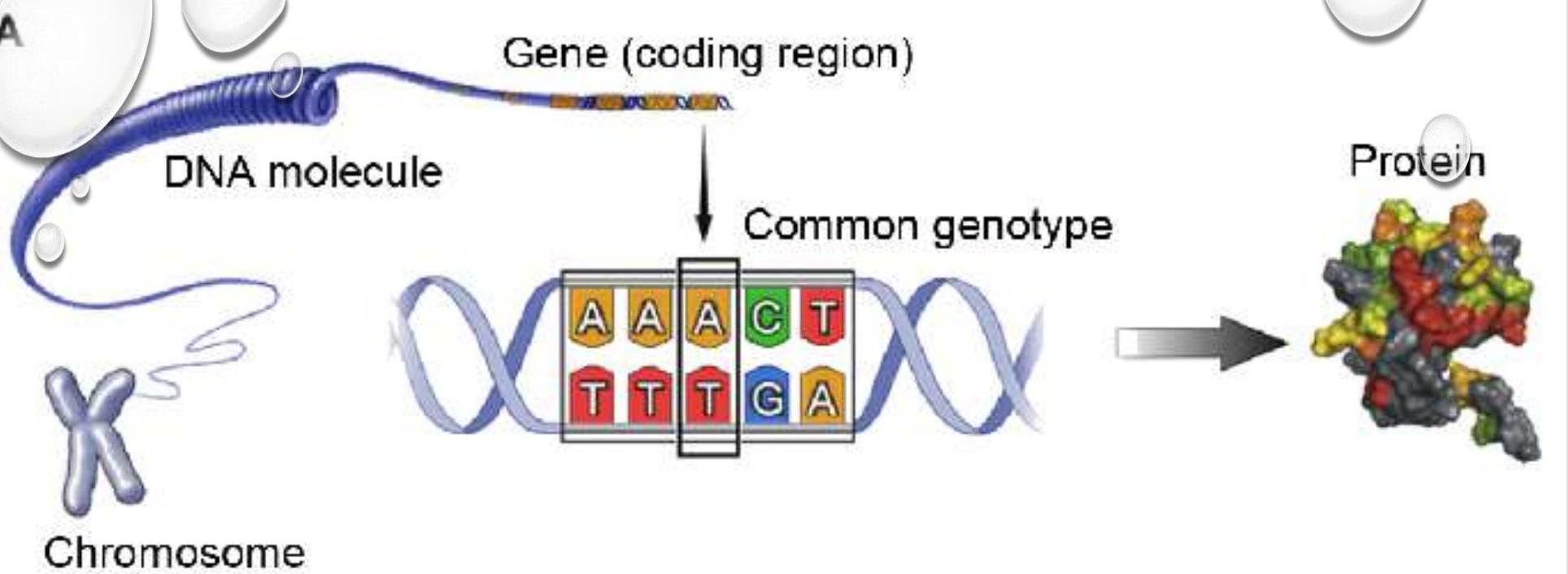




E' NOTO CHE ESISTE UNA NOTEVOLE  
VARIABILITÀ INDIVIDUALE AGLI EFFETTI  
DEL CONSUMO DI CAFFÈ.



QUESTA VARIABILITÀ DIPENDE DA  
DIVERSI FATTORI SOGGETTIVI MA HA  
ANCHE **UNA FORTE COMPONENTE  
GENETICA**



*ADORA2A*

rs5751876	1976 C/T	C/C genotype associated with greater caffeine sensitivity, sleep impairment, and increased beta activity during non-REM sleep (Retey et al. 2007) T/T genotype associated with greater anxiety after caffeine (Alsene et al. 2003; Childs et al. 2008)
rs35320474	2592 T/-	T/T genotype associated with greater anxiety after caffeine (Childs et al. 2008)
rs3032740		

*DRD2*

rs1110976		Associated with greater levels of caffeine-induced anxiety (Childs et al. 2008)
-----------	--	---

*COMT*

rs4680	Nucleotide codon 158: Val/Met	Higher risk of acute myocardial infarction in alleles coding for low activity (Met/Met) (Happonen et al. 2006)
--------	-------------------------------	--



- **ADORA<sub>2</sub>**
- **Recettore A<sub>2A</sub> dell'ADENOSINA**
- La variante genetica 1976 C>T del gene ADORA<sub>2A</sub> è stata correlata alla suscettibilità all'ansia ed ai disturbi del sonno



- **DRD<sub>2</sub>**
- **Recettore D<sub>2</sub> della DOPAMINA**
- Uno SNP nell'introne 6 correla con maggiore suscettibilità all'ansia



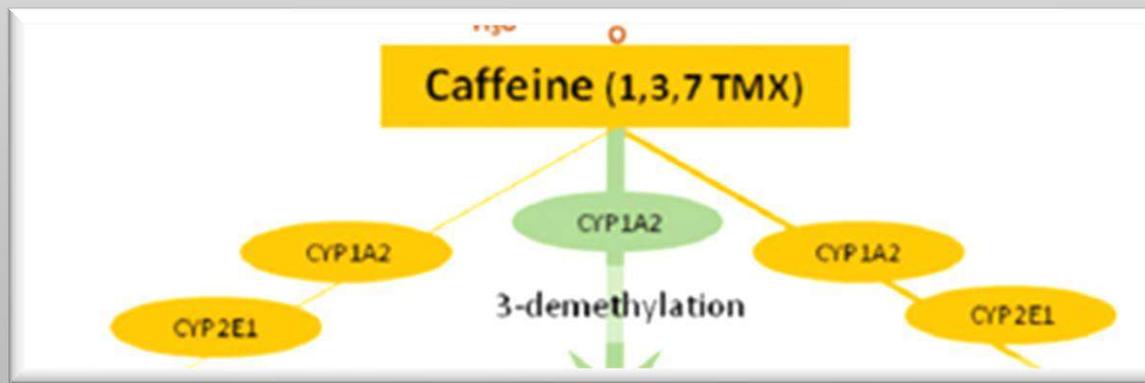
- **COMT**
- **catechol- O – methyltransferase** che catalizza l'inattivazione dell'adrenalina in noradrenalina
- Influenza gli effetti cardiovascolari della caffeina

Protein	Function	Effector	Genetic variant	rs number	Biological effect of genetic variant
CYP1A2	hepatic metabolism	caffeine demethylation	-163 A>C	rs762551	decreased enzyme inducibility → impaired caffeine metabolism
ADORA2A	mental arousal, psychomotor effect mediated by dopaminergic neurons, vasodilation, platelet aggregation	G protein → adenylate cyclase activation → ↑ cAMP	1976 C>T	rs5751876	susceptibility to anxiety and sleep changes
AMPD1	energy metabolism, vasodilation	AMP hydrolase activity (deamination of AMP to IMP)	C34T	rs17602729	reduced activity of the enzyme → increase in adenosine availability for its receptors
ADRA1A	cardiac positive inotropism, vasoconstriction	G protein → ↑ IP3 and DAG → ↑ intracellular Ca <sup>++</sup>	Arg347Cys	rs1048101	no information on cardiovascular effects
ADRA2B	inhibition of neurotransmitters delivery	G protein → adenylate cyclase inhibition → ↓ cAMP	Ins+910Del	rs29000568	reduced desensitization → increased vasoconstriction induced by its activation
ADRB1	cardiac positive inotropism and chronotropism → regulation of cardiac output and heart rate	G protein → adenylate cyclase activation → ↑ cAMP	Arg389Gly	rs1801253	greater activity of adenylate cyclase in vitro after stimulation with isoproterenol
ADRB1	cardiac positive inotropism and chronotropism → regulation of cardiac output and heart rate	G protein → adenylate cyclase activation → ↑ cAMP	Ser49Gly	rs1801252	no functional effects identified
ADRB2	smooth muscle relaxation → vasodilation	G protein → adenylate cyclase activation → ↑ cAMP	Arg16Gly	rs1042713	increased downregulation by the agonist, effect on vascular reactivity
ADRB2	smooth muscle relaxation → vasodilation	G protein → adenylate cyclase activation → ↑ cAMP	Glu27Gln	rs1042714	agonist-induced downregulation, effect on vascular reactivity
ADRB2	smooth muscle relaxation → vasodilation	G protein → adenylate cyclase activation → ↑ cAMP	Thr164Ile	rs1800888	decreased ligand affinity and intensity of stimulation
ADRB3	lipolysis activation	G protein → adenylate cyclase activation → ↑ cAMP	Trp64Arg	rs4994	association with essential hypertension
COMT	catecholamine inactivation	inactivation of adrenaline, noradrenaline, and dopamine	Val158Met	rs4680	the lower rates of catabolism for the Met allele results in higher synaptic dopamine and noradrenaline levels following neurotransmitter release

rs = Reference SNP; ADRA1A =  $\alpha_{1A}$  adrenergic receptor; ADRA2B =  $\alpha_{2B}$  adrenergic receptor; ADRB1 =  $\beta_1$  adrenergic receptor; ADRB2 =  $\beta_2$  adrenergic receptor; ADRB3 =  $\beta_3$  adrenergic receptor; IP3 = inositol trisphosphate.

La caffeina è metabolizzata principalmente dal CYP1A2 (95%)

Una sostituzione A>C in posizione -163 (rs762551) nel gene CYP1A2 riduce l'induzione dell'enzima alterando tutto l'asse metabolico



## *Practical Implications*

Per soggetti con genotipo **ADORA2A TT** o **ADRA2B II** il consumo di quantità di caffeina equivalente a 2 espressi comporta un aumento acuto della BP

Soggetti con genotipo **COMT AA** risultano LENTI METABOLIZZATORI di caffeina e dovrebbero limitarne il consumo ad una quantità equivalente a 2 espressi in quanto si amplificano gli effetti negativi. Gli effetti sono amplificati in soggetti giovani

Soggetti con sostituzione anche di 1 solo allele A/C (quindi sia etero- che omozigoti) in posizione -163 nel gene CYP1A2 dovrebbe astenersi dal bere più di 1 tazza di caffè al giorno

## *Practical Implications*

Chi soffre di emicrania e consuma regolarmente caffeina (e desidera continuare a consumarla) dovrebbe mantenere l'assunzione giornaliera il più costante possibile.

Per chi soffre di emicrania l'assunzione giornaliera di caffeina dovrebbe essere limitata a meno di 200 mg/giorno

Per chi soffre di emicrania l'assunzione giornaliera di caffeina dovrebbe essere limitata a meno di 200 mg/giorno anche nei fine settimana per non incorrere nell'astinenza da caffeina (che amplificherebbe l'emicrania stessa)

Per chi soffre di emicrania e desidera interrompere il consumo di caffeina dovrebbe farlo molto gradatamente

## CONTENUTO DI CAFFEINA



100 – 160 mg a tazza



45 – 65 mg a tazza



200 mg / compressa

## **Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes.**

Guest N<sup>1</sup>, Corey P<sup>2</sup>, Vescovi J<sup>3</sup>, El-Sohemy A<sup>1</sup>.

### ⊖ Author information

1 Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, CANADA.

2 Department of Statistical Sciences, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, CANADA.

3 Faculty of Kinesiology and Physical Education, University of Toronto, Toronto, Ontario, CANADA.

101 ATLETI DI VARIE DISCIPLINE TRATTATI CON:

- placebo
- 2 mg/Kg di CAFFEINA = 140 mg totali circa\*
- 4 mg/Kg di CAFFEINA = 280 mg totali circa\*

\* *Peso medio degli atleti 70 Kg*

TUTTI GLI ATLETI DI QUALUNQUE DISCIPLINA SONO STATI SOTTOPOSTI ALLO STESSO SFORZO PROLUNGATO:

10 KM di pedalata a tempo (misura della velocità)

Gene CYP1A2	Caffeina 2 mg/Kg	Caffeina 4 mg/Kg
Genotipo AA	+ 4,8%	+ 6,8%
Genotipo CA	Come il placebo	Come il placebo
Genotipo CC	- 10%	- 14%

**METABOLIZZATORI  
LENTI**

## The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study.

Rahimi R<sup>1</sup>.

Gene CYP1A2	Consumo di caffè	Consumo di caffè
Genotipo AA	Minor rischio infarto fino a 3 tazze di caffè/die	Minor rischio di infarto fino a 4 tazze di caffè/die
Genotipo CA	Come il placebo	Come il placebo
Genotipo CC	<b>+ 36%</b> rischio infarto fino a 3 tazze di caffè/die	<b>+ 64%</b> rischio infarto con più di 3 tazze di caffè/die

# PER APPROFONDIRE

Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. Astrid Nehlig, Pharmacol Rev. 2018

The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. Magdalena Nowaczewska et al., Nutrients 2020

Prospective Cohort Study of Caffeinated Beverage Intake as a Potential Trigger of Headaches among Migraineurs. Elizabeth Mostofsky et al., Am J Med. 2019

Interindividual Variability in Biomarkers of Cardiometabolic Health after Consumption of Major Plant-Food Bioactive Compounds and the Determinants Involved. Dragan Milenkovic et al., Adv Nutr 2017

Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. Amy Yang et al., Psychopharmacology 2010

Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. Mol. Psychiatry 2015

Moving towards Specific Nutrigenetic Recommendation Algorithms: Caffeine, Genetic Variation and Cardiovascular Risk. De Caterina R. et al., J Nutrigenet Nutrigenom 2016