



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

FACULTATEA DE MEDICINĂ
Catedra de biochimie și biochimie clinică

Teza de licență

Cofeina: implicații metabolice în normă și patologii.

Student: Violeta Lambantu,
grupa M1527

Conducător științific:
Silvia Stratulat,
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar



ACTUALITATEA TEMEI

Cofeina:

▪ Este cel mai consumat psihostimulant la nivel mondial.

Are multiple efecte asupra sistemelor precum ar fi: SNC, cardiovascular, endocrin și gastrointestinal.

Exercită o gamă largă de efecte asupra organismului, atât pozitive, cât și negative.

Impactul asupra sănătății poate fi modificat de factori genetici, vârstă, sex, medicamente și alte expuneri la mediu.



ACTUALITATEA TEMEI

În mod natural ea se conține în peste 60 de specii de cafea, ceai și cacao, dar este și adăugată în băuturi răcoritoare și de asemenea este componentă a unui număr mare de medicamente (analgezice, suplimente dietetice, remedii răceală/gripă).





ACTUALITATEA TEMEI

Which Foods and Beverages Contain Caffeine

Table 1. Caffeine source and amount of caffeine content

ITEM	MILLIGRAMS OF CAFFEINE	
	TYPICAL	RANGE*
Coffee (8 oz. cup) Brewed, drip method	85	65-120
Instant	75	60-85
Decaffeinated	3	2-4
Espresso (1 oz. cup)	40	30-50
Teas (8 oz. cup) Brewed, major U.S. brands	40	20-90
Brewed, imported brands	60	25-110
Instant	28	24-31
Iced	25	9-50
Soft drinks (Cola – 12 oz. serving)	40	30-60
Energy drinks (Approx 250 ml. – 8.3 oz. serving)	80	50-160
Cocoa beverage (8 oz. serving)	6	3-32
Chocolate milk beverage (8 oz. serving)	5	2-7
Solid Milk chocolate (1 oz. serving)	6	1-15
Solid Dark chocolate, semi-sweet (1 oz. serving)	20	5-35
Baker's chocolate (1 oz. serving)	26	26
Chocolate flavored syrup (1 oz. serving)	4	4

*Due to brewing method, plant variety, brand, formulation etc.



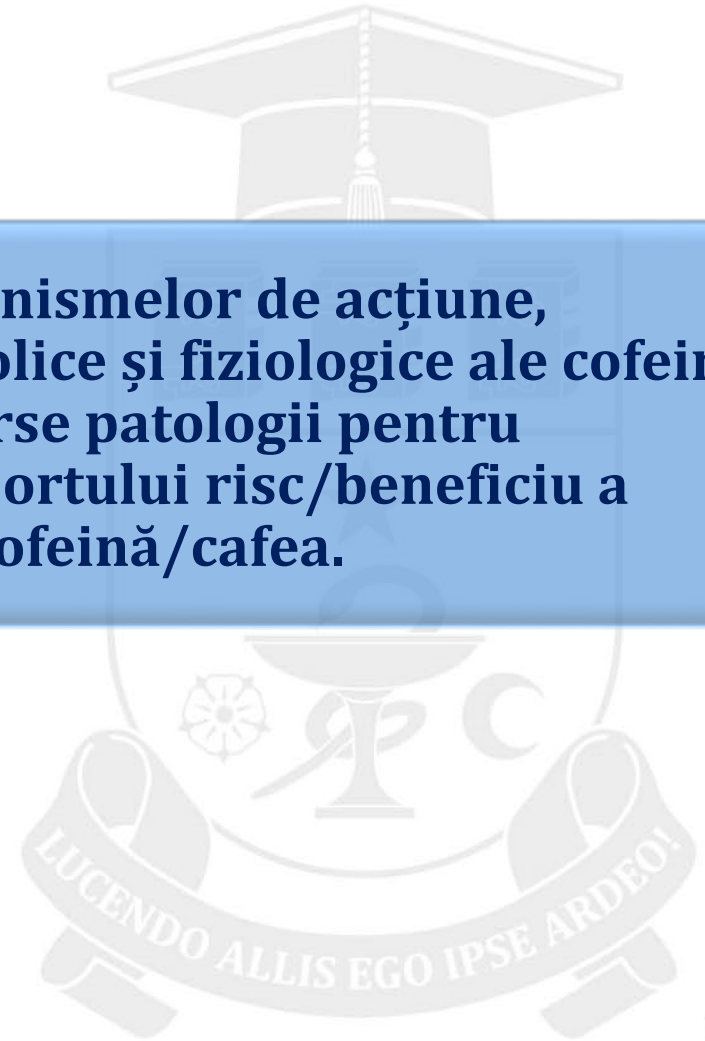
Într-o ceașcă de cafea naturală (espresso) se conțin aprox. 60mg cofeină.





SCOPUL STUDIULUI

Elucidarea mecanismelor de acțiune, efectelor metabolice și fiziologice ale cofeinei în normă și diverse patologii pentru evidențierea raportului risc/beneficiu a consumului de cofeină/cafea.





OBIECTIVELE CERCETĂRII

1

Studierea proprietăților fizico-chimice, metabolizării și mecanismelor de acțiune ale cofeinei.

2

Identificarea efectelor metabolice și fiziologice ale cofeinei.

3

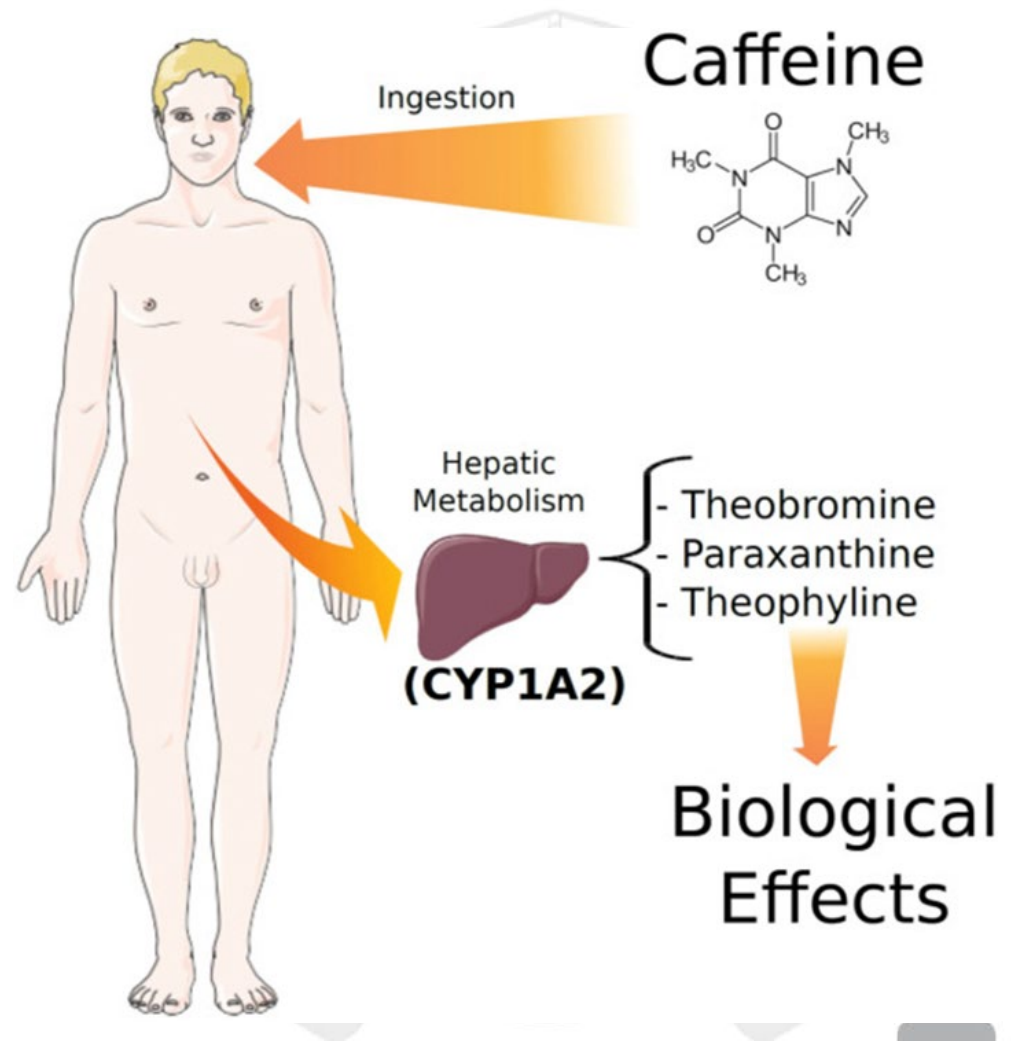
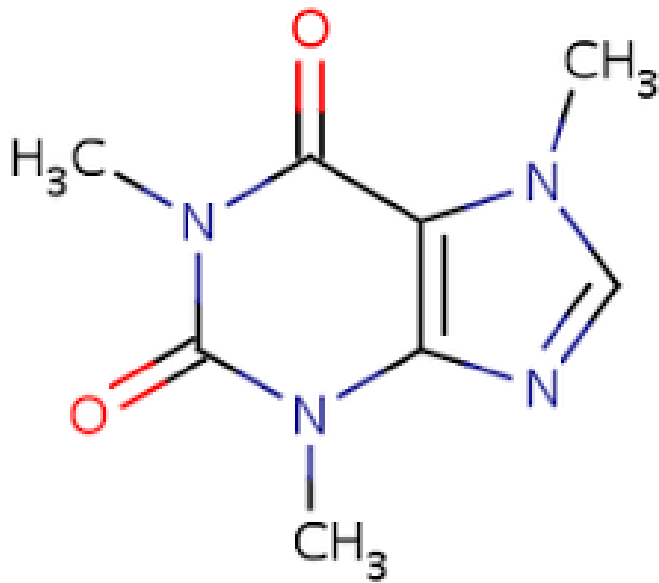
Elucidarea efectelor protectoare și nocive ale cofeinei în diverse patologii.

4

Evidențierea abordărilor terapeutice ale cofeinei și deslușirea perspectivei administrării ei în noi domenii medicale.

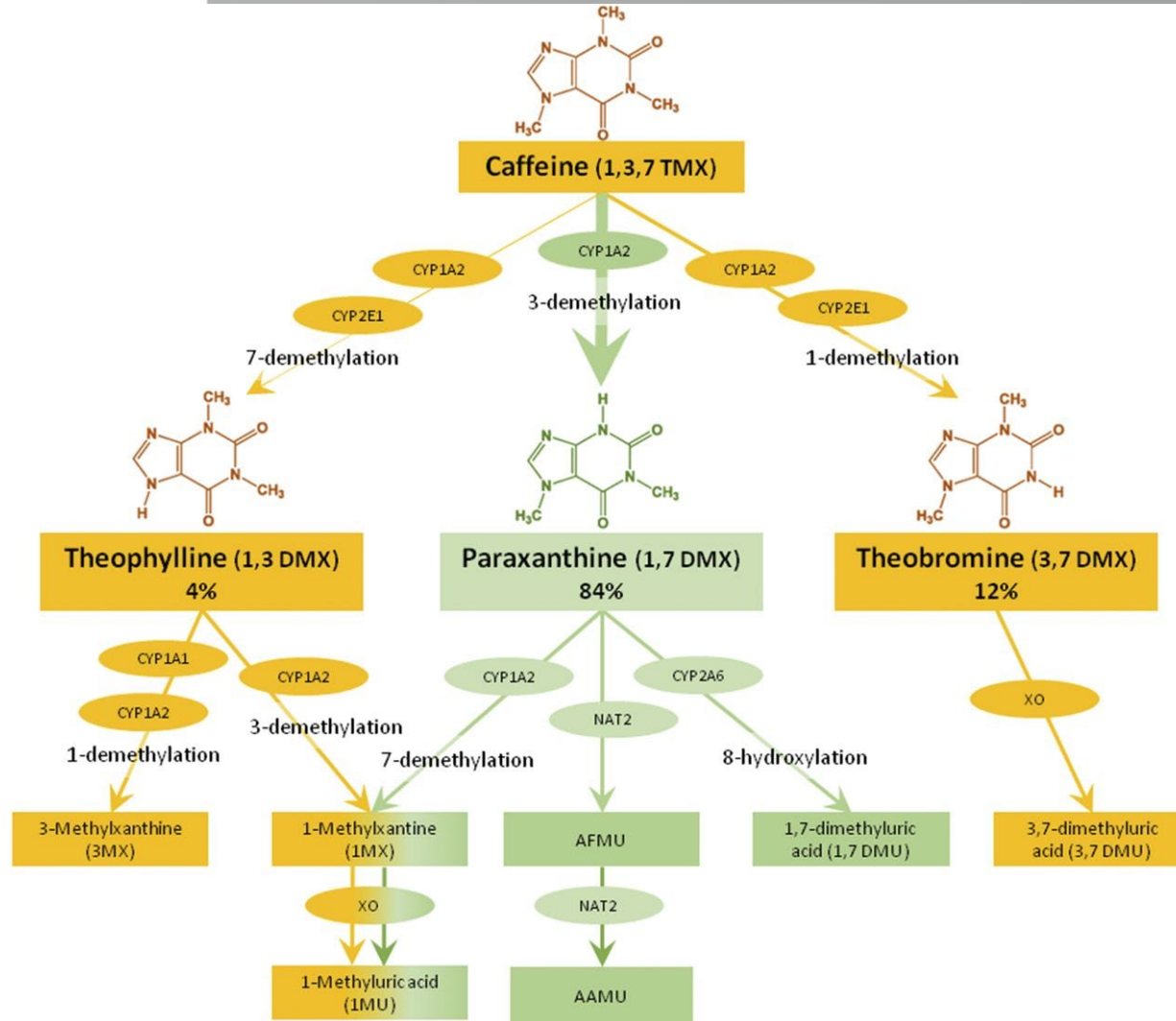


STRUCTURA COFEINEI



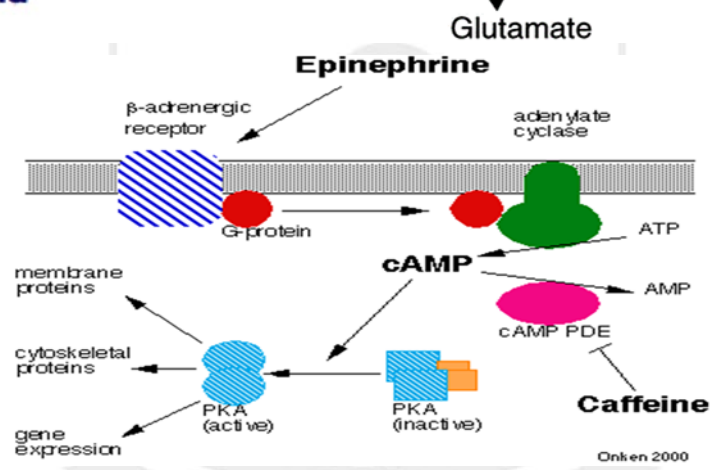
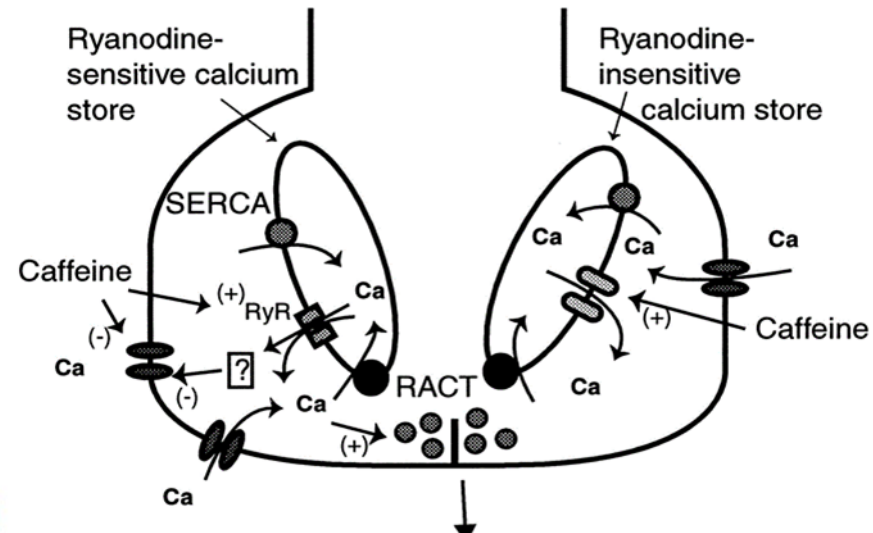
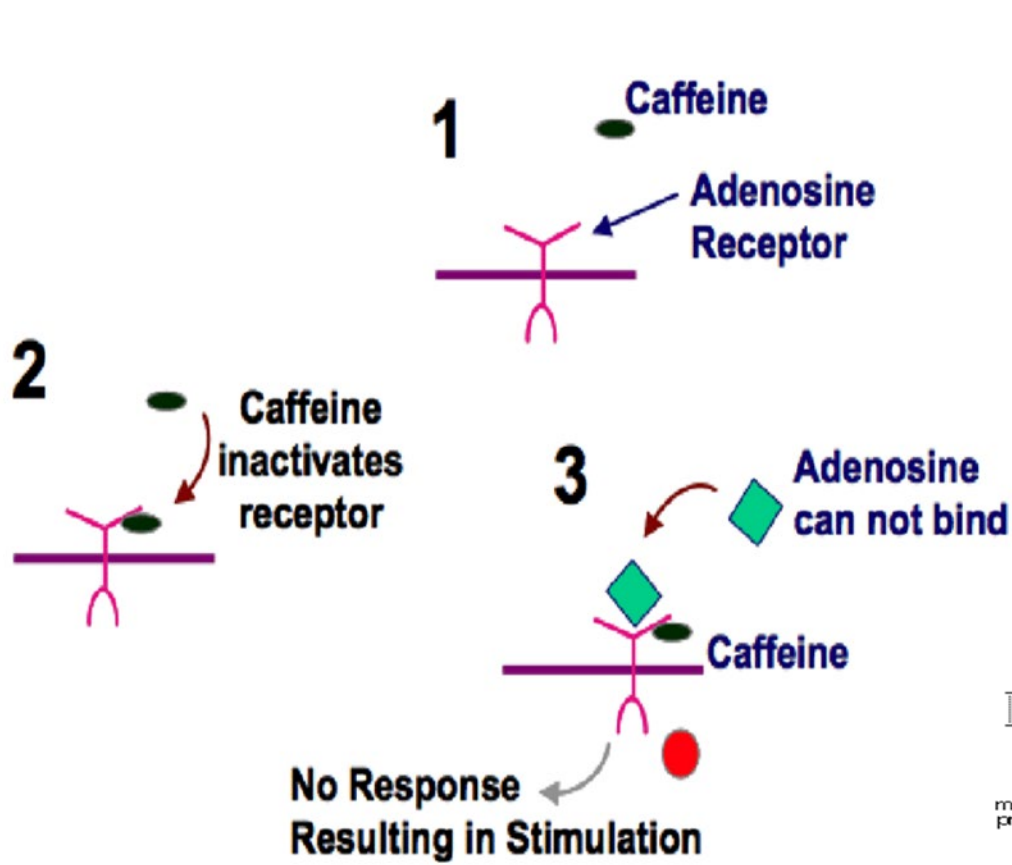


METABOLISMUL COFEINEI (II)





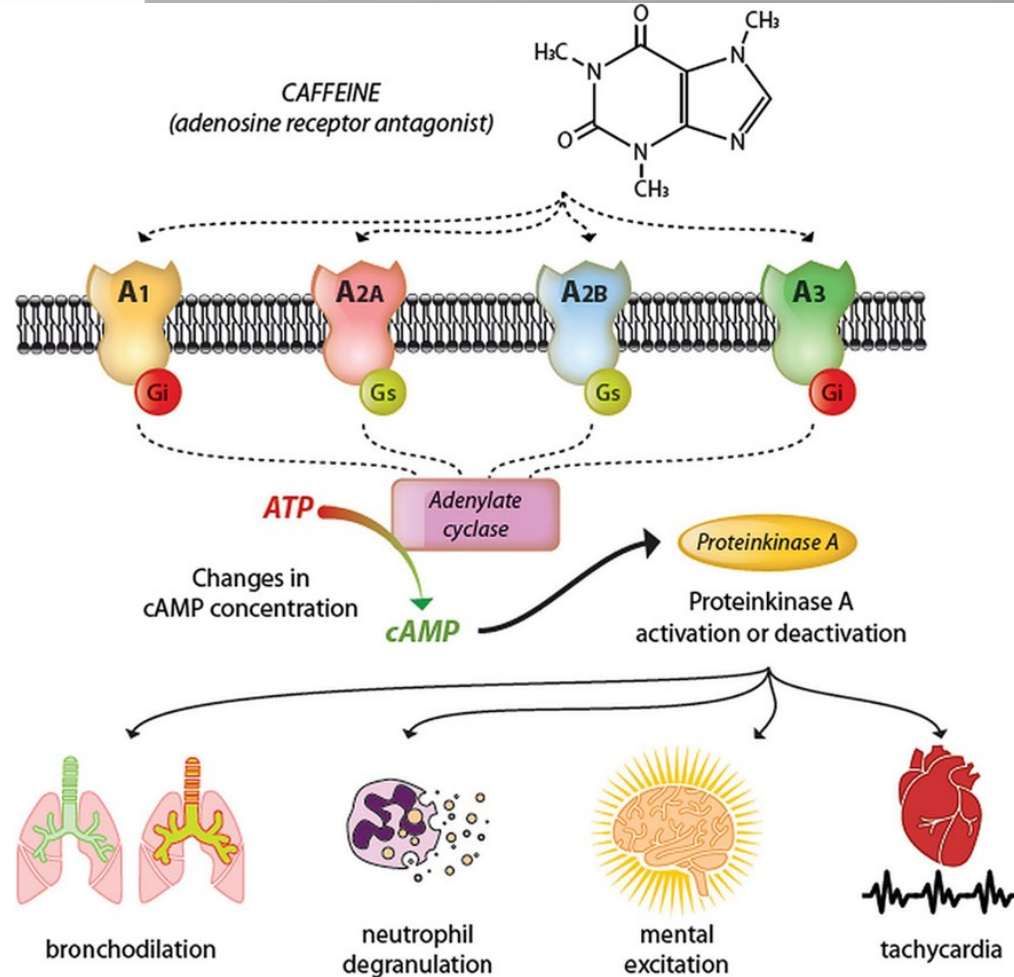
Mecanismele de acțiune



Onken 2000



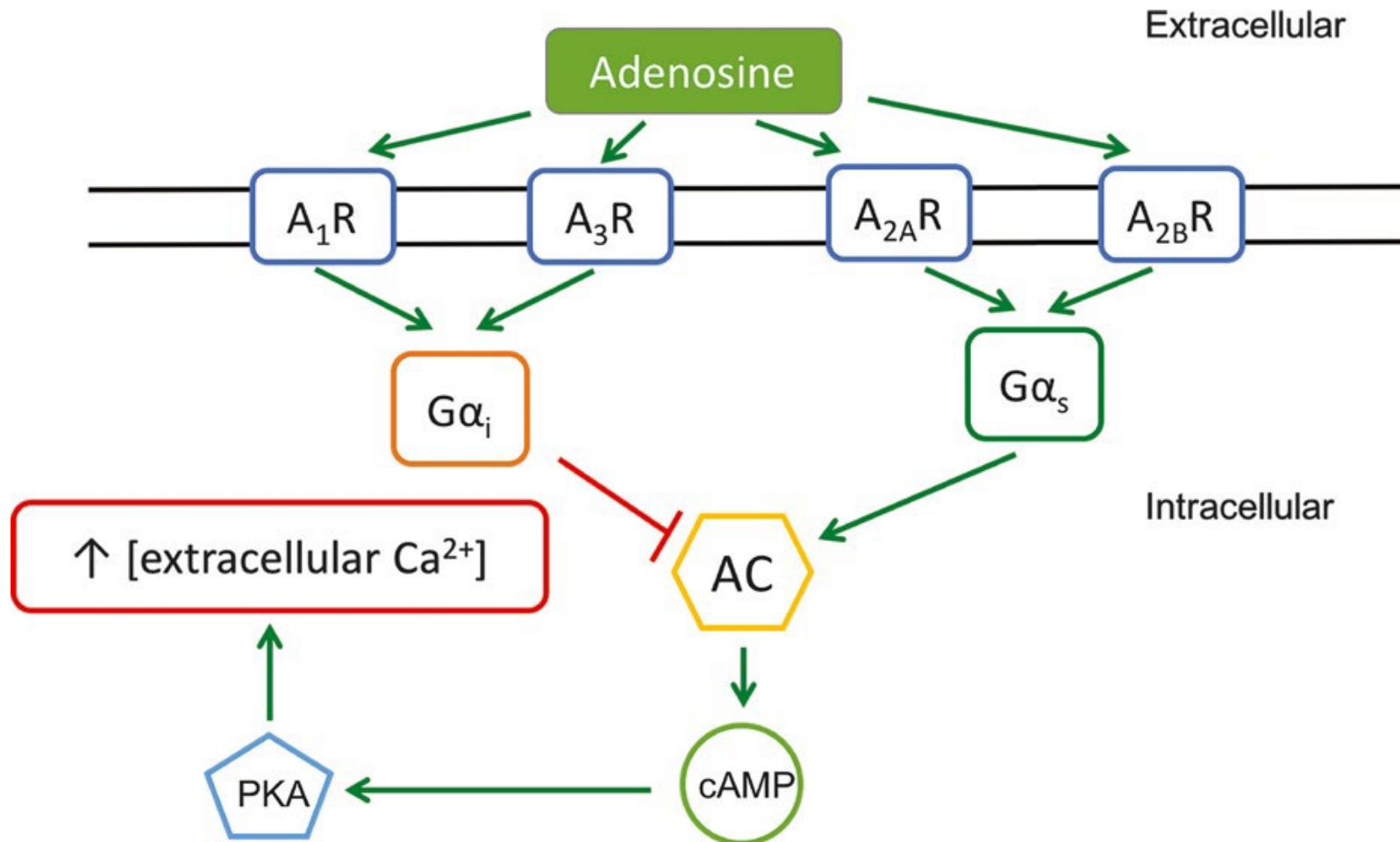
Receptorii adenozinici



Zulli, A., Smith, R.M., Kubatka, P. et al. Caffeine and cardiovascular diseases: critical review of current research. *Eur J Nutr* 55, 1331–1343 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1179-z>



RECEPTORII ADENOZINICI (II)

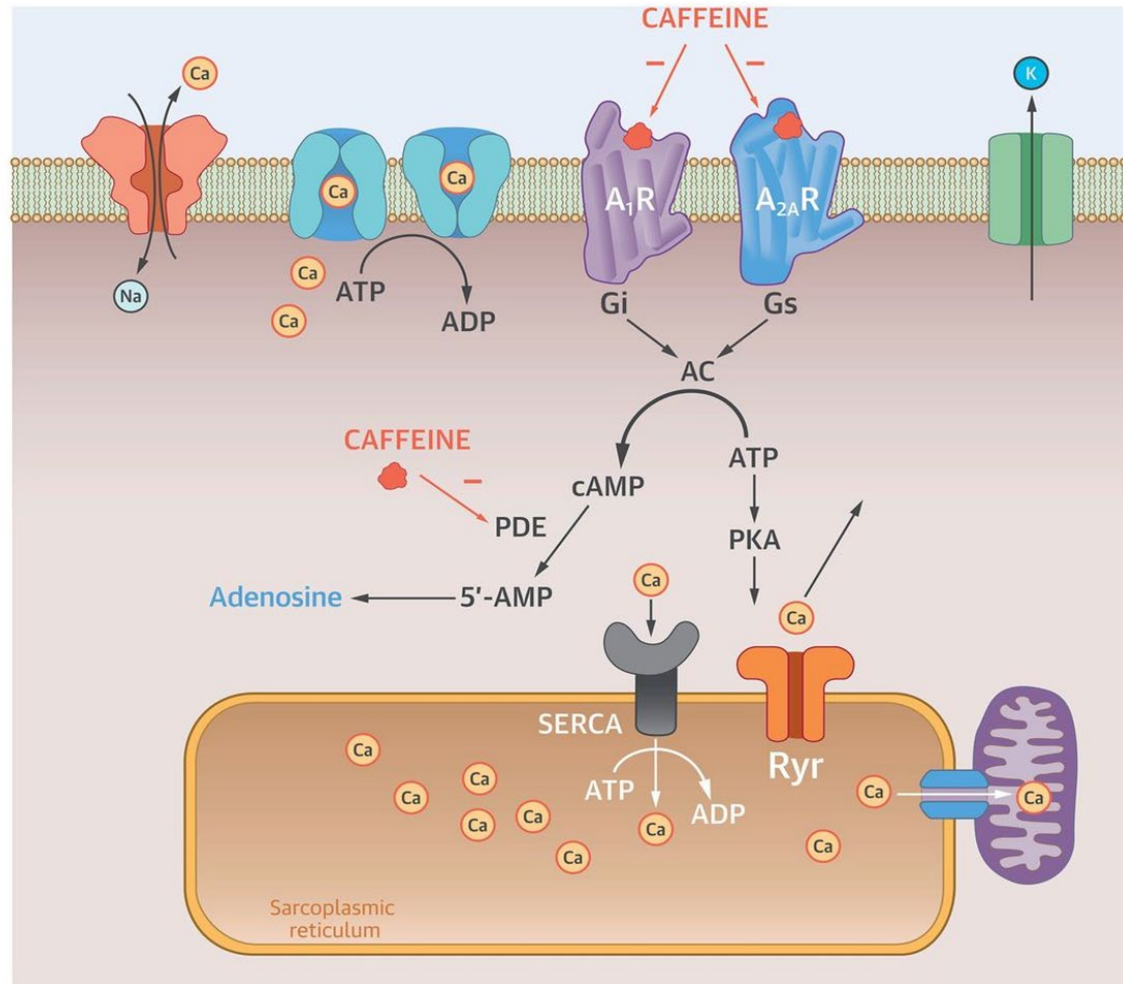


Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23:272–290. <https://doi.org/10.1111/cns.12684>



Efectele cardiometabolice

CENTRAL ILLUSTRATION: Effects of Caffeine at a Cellular Level



Voskoboinik, A. et al. J Am Coll Cardiol EP. 2018;4(4):425-32.

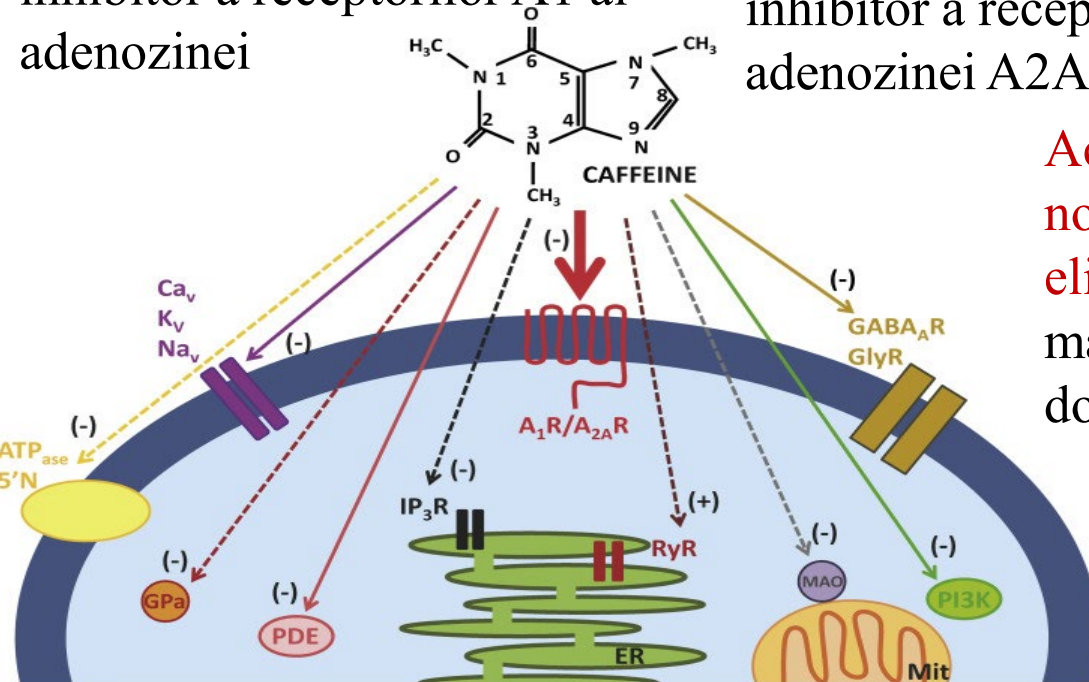


EFECTELE COFEINEI ASUPRA SNC

Activarea psihomotorie a cofeinei se datorează efectului inhibitor a receptorilor A1 ai adenozinei

Intensifică activitatea psihică - efectului inhibitor a receptorilor adenozinei A2A -

Starea de neliniște, alertă și excitare se induce prin Inhibiția receptorilor GABA



Activează neuronii norepinefrinici și stimulează eliberarea de dopamină în manieră dependentă de doză.

Stimulează eliberarea de glutamat, cel mai abundent din punct de vedere cantitativ mediator activator al SNC (circa 40% din tot stocul de mediatori este pe contul glutamatului).

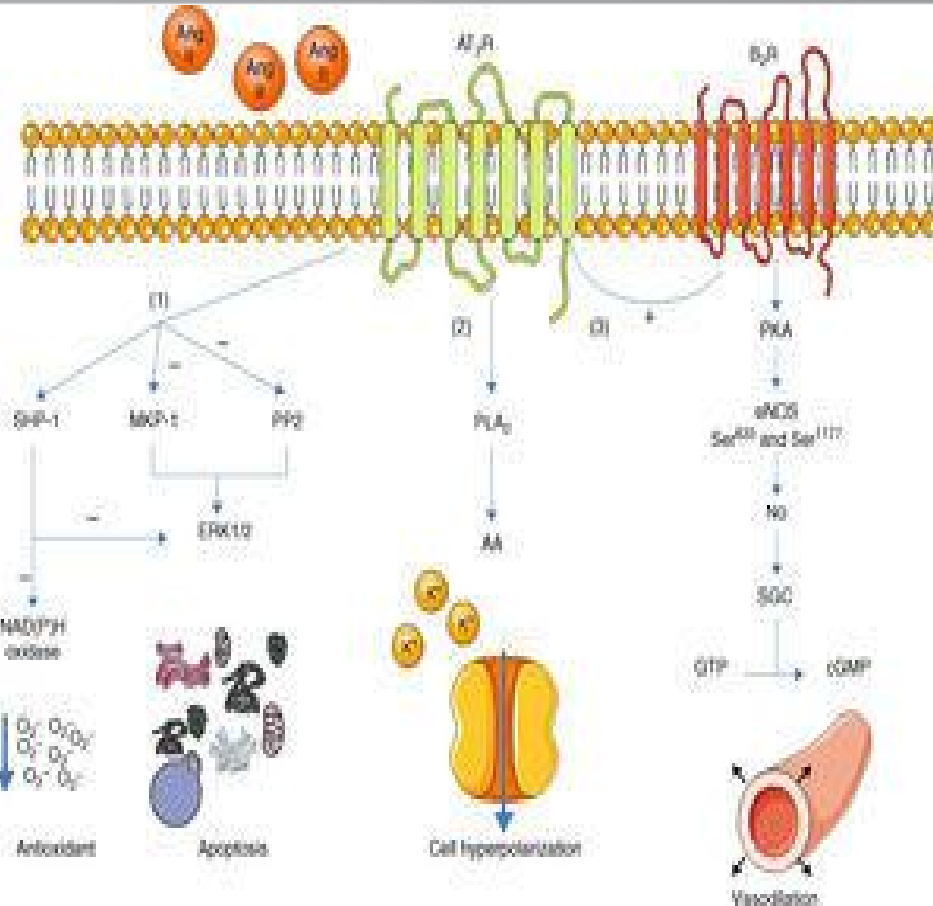
Mobilizarea calciului în neuron din rezervele intracelulare, fapt ce conduce la activarea metabolică și funcțională a neuronilor - **stimularea funcției cognitive, memoria, agerimea**)



EFECTELE COFEINEI ASUPRA SCV

Cofeina crește nivelul angiotensinei II (Ang II) și a catecolaminelor (prioritar al epinefrinei), fapt ce rezultă în:

- **constricția vaselor rezistive și elevarea tensiunii arteriale** sub acțiunea Ang II;
 - **creșterea contracției cardiace**, precum și a **frecvenței contracțiilor cardiace (FCC)** – efectul epinefrinei, mediat prin receptorii beta1-adrenergici expresați pe cardiomiocite și pe celulele din nodul sino-atrial (*pace-maker-ul* 1).
- Creșterea contracției cardiace** este și rezultatul activării de cofeină a receptorilor **rayodinei** de pe membrana reticulului sarcoplasmic, care asigură o eliberare mai mare a ionilor de Ca^{2+} din acest depozit în sistola cardiacă.

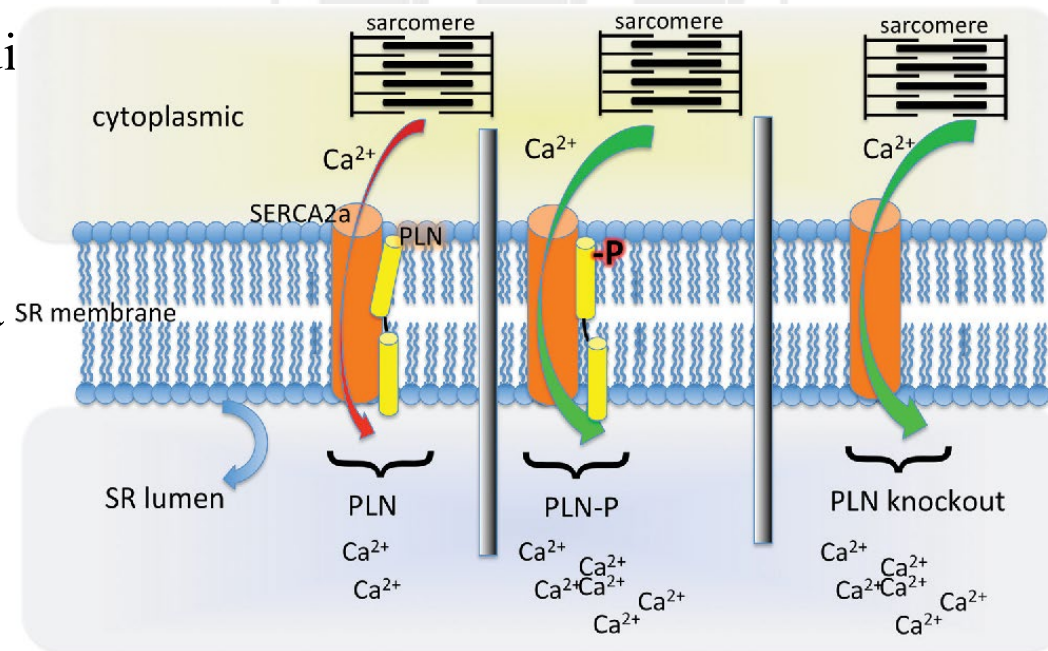




EFECTELE COFEINEI ASUPRA SCV

Creșterea frecvenței contracțiilor cardiace de cofeină poate fi și independent de efectul epinefrinei asupra nodului sino-atrial, dată fiind capacitatea cofeinei de a potența procesul de fosforilare a **fosfolambanului**.

Fosfolambanul este o glicoproteină în cardiomiocit, care controlează activitatea pompei de Ca a reticulului sarcoplasmic (SERCA2a): în fosforilare fosfolambanul nu inhibă SERCA2a, iar în defosforilare – invers. Deci, dacă cofeina facilitează fosforilarea fosfolambanului, atunci SERCA2a este activată și drept rezultat se intensifică *turnover*-ul calciului în ciclul sistolă-diastolă, care reprezintă condiția necesară de creștere a FCC.

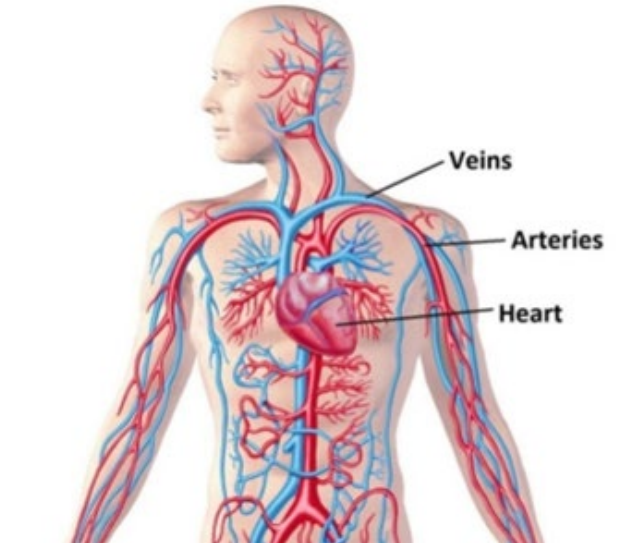




EFECTELE COFEINEI ASUPRA SCV

Prin antagonizarea receptorilor A_{2a} (receptorii canalelor de potasiu dependente de ATP – **K_{ATP} receptors**), expresați pe **miocitele netede vasculare**, determinând **vasoconstricție**.

Creșterea tonusului vascular și a tensiunii arteriale sub acțiunea cofeinei (în special la administrarea îndelungată) este determinată și de remodelarea morfo-funcțională a peretelui vascular, manifestată prin creșterea rigidității vasculare (fenomen echivalent reducerii complianței vasculare sau elasticității vasculare).



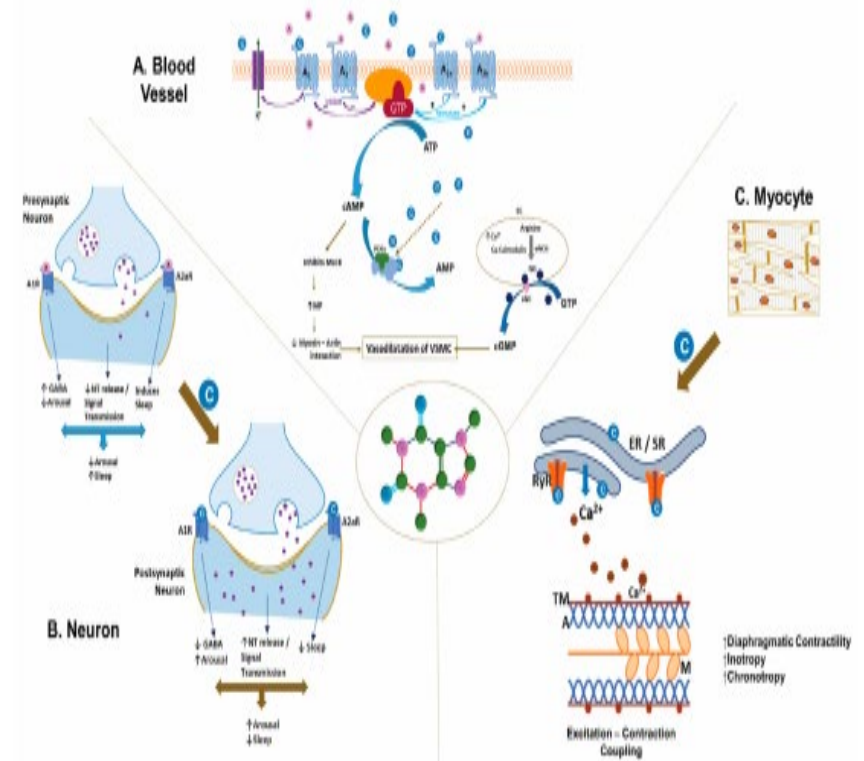
Acest fenomen se datorează, în primul rând, creșterii nivelului Ang II, care va conduce la hipertrofia mediei musculare a arterelor rezistive (arterele cu musculatură netedă bine dezvoltată)

Totodată, Ang II crește producția de aldosteron, care va activa fibroblastele din peretele vascular, determinând sinteza exagerată de collagen fibrilar de tip I și tip III. Excesul de collagen este o cauza importantă privind majorarea rigidității peretelui vascular.



EFECTELE COFEINEI ASUPRA SCV

Localizarea în țesuturi	Mecanisme	Efecte
Arterele coronare	Blochează receptorul A2a	Vasodilatare
Arterele pulmonare Microcirculație	Blochează receptorul A1 Blochează receptorul A2b	Vasoconstricție Vasodilatare
Mezenteric		Vasodilatare
Aorta	Blochează receptorul A2b	Vasodilatare
Rinichi: Circulația generală Arteriiole aferente	Blochează receptorul A2a Blochează receptorul A1	Vasodilatare Vasoconstricție





Efectele fiziologice ale cofeinei

Aparatul respirator

- crește amplitudinea și frecvența respiratorie (prin stimularea centrului respirator bulbar)
- bronhodilatație;

Aparatul renal

efect diuretic (datorită efectului cardiostimulant, vasodilatator și spazmolitic (majorării AMPc în urma inhibiției fosfodiesterazei și potențării acțiunii dopaminei) se ameliorează hemodinamica sistemică și renală cu mărirea fluxului renal și filtrației). Ca consecință crește volumul urinei primare și vitezei ei prin tubii renali ce duce la micșorarea absorbției apei și sarurilor

Aparatul digestiv

- stimulează secreția gastrică (HCL și pepsina)
- acțiune ulcerigenă, la doze mari

Mușchii striati

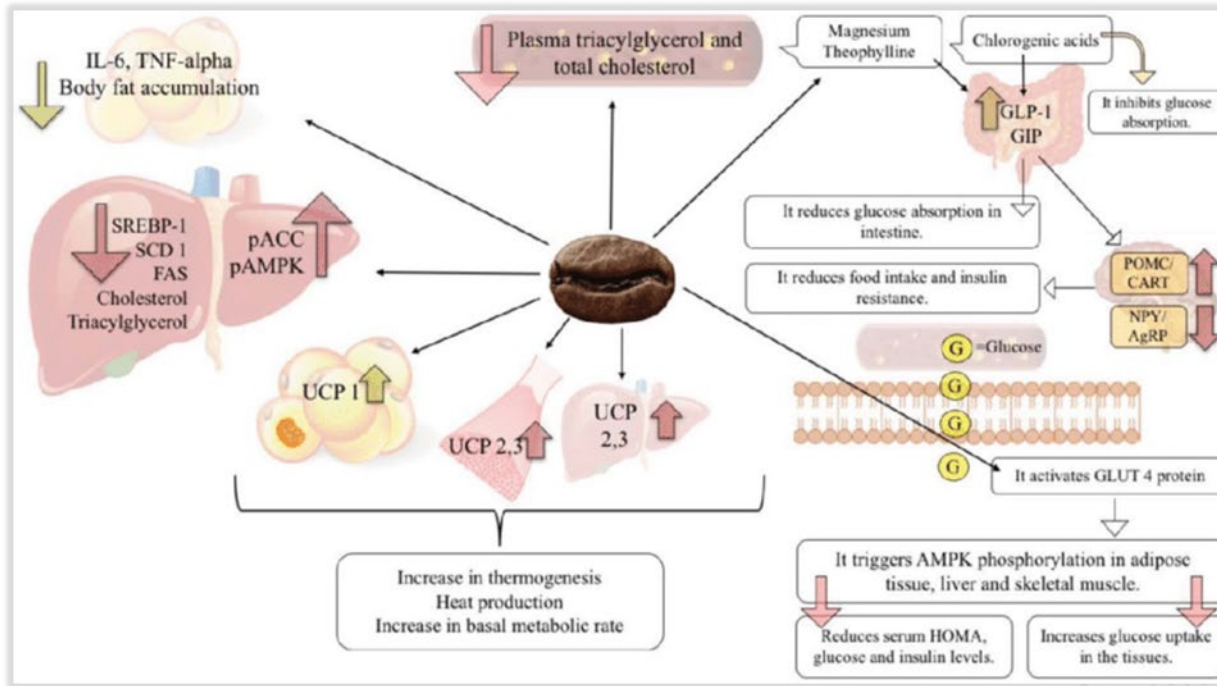
- stimulare, cu creșterea capacității efort fizic prin efect central
- stimularea pînă la rigiditate, la doze mari (efect periferic musculotrop)

Efecte metabolice

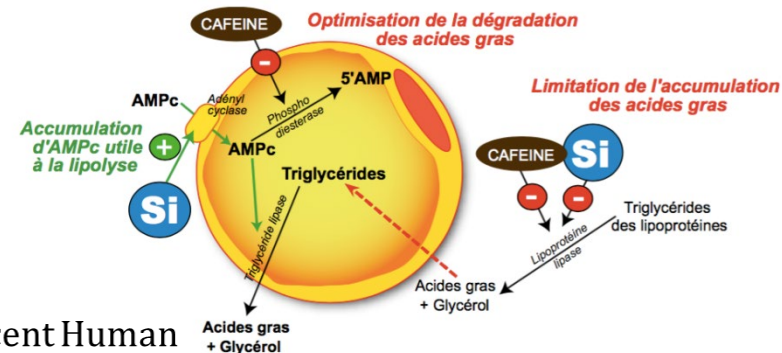
- crește metabolismul bazal (10-25%)
- crește temperatura corpului cu 1- 1,5 C



EFECTE METABOLICE

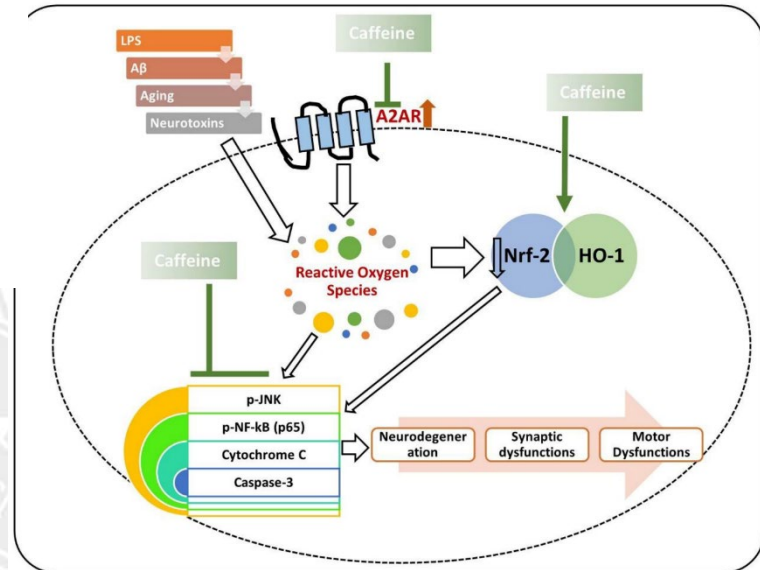
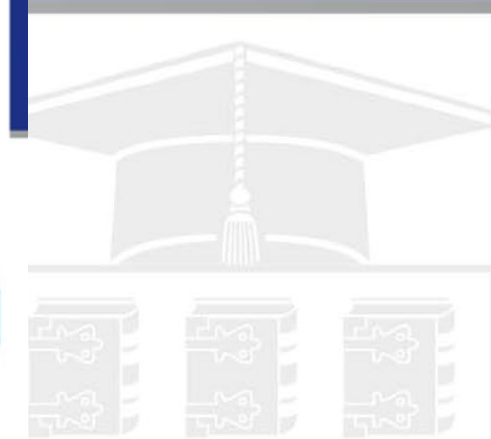
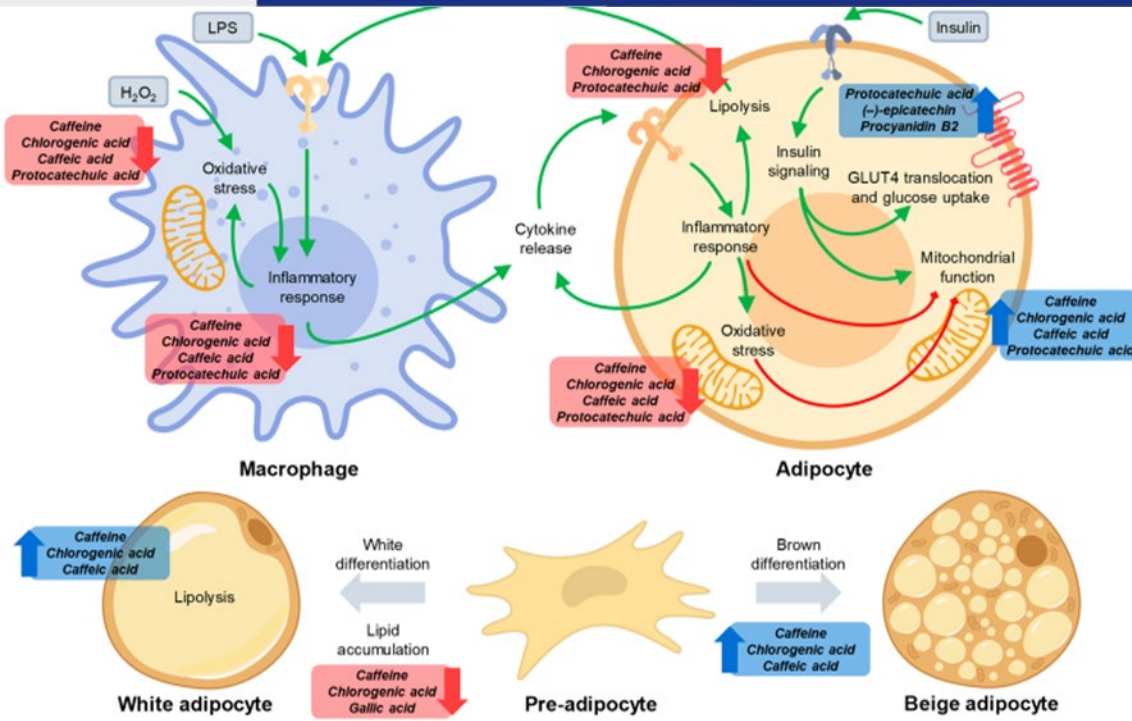


1. inhibă lipogeneza
2. crește lipoliza în țesutul adipos
3. sporește glicogenoliza în ficat
4. mărește expresia GLUT 4





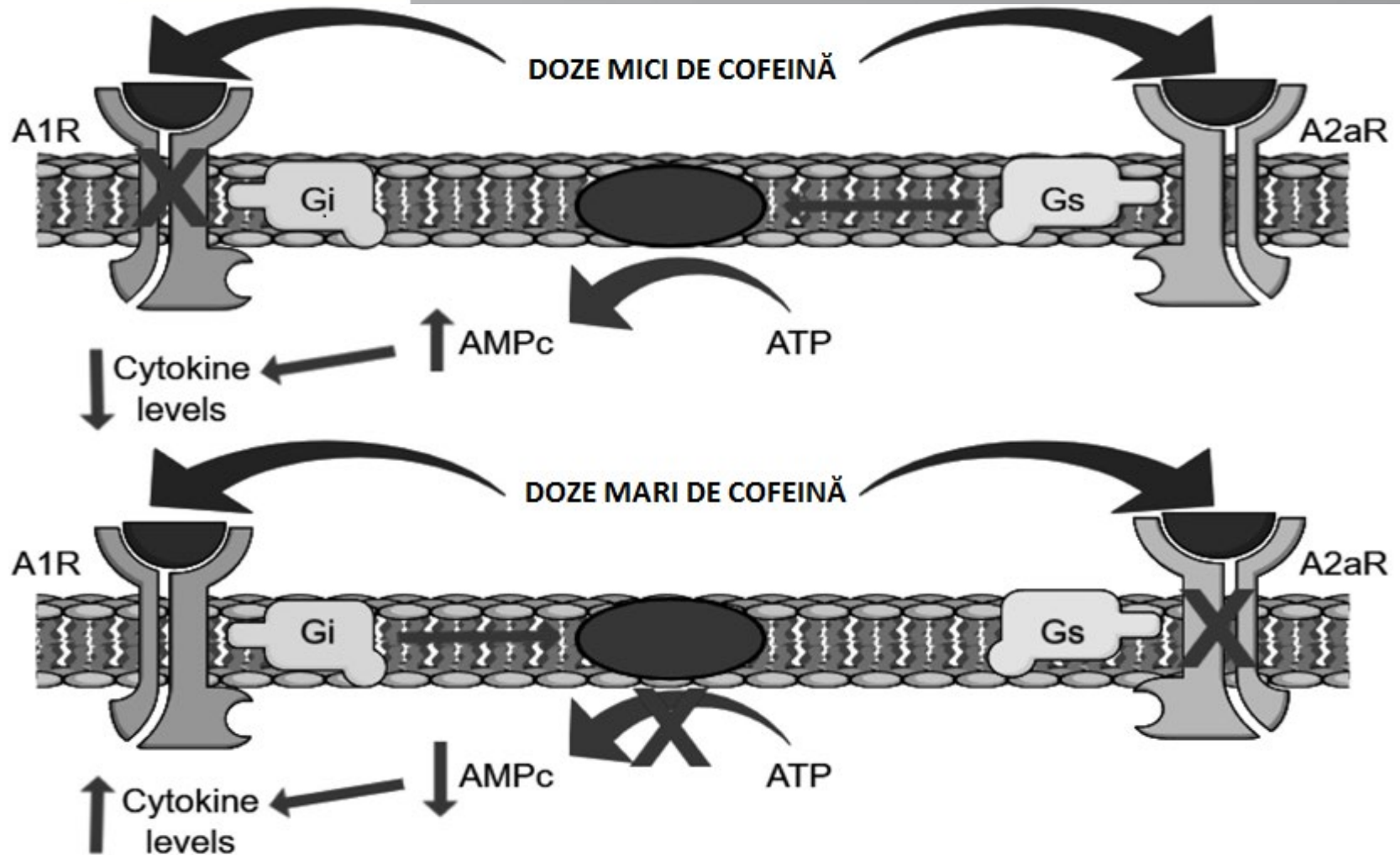
EFFECTE METABOLICE



Wouk J, Weber VM, Eltchechem CL, Almeida P, Martins JCL, Malfatti CR, Osiecki R. Mechanisms and biological effects of Caffeine on substrate metabolism homeostasis: A systematic review. J App Pharm Sci, 2017; 7 (06): 215-221.



EFECTELE METABOLICE ALE COFEINEI



Hwang JH, Kim KJ, Ryu SJ, Lee BY. Caffeine prevents LPS-induced inflammatory responses in RAW264.7 cells and zebrafish. *Chem Biol Interact.* 2016;248:1-7.



Cofeina și boala Parkinson

Cofeina fiind un antagonist adenosinergic, acționează ca un agonist dopaminergic în sistemul nervos central, efect studiat în studii preclinice.

Studiile epidemiologice arată că persoanele care nu beau cafea sau alte băuturi cu cofeină prezintă un risc mai mare de boală, sugerând că cofeina poate avea un efect protector.

Cofeina administrată în doza echivalentă cu trei cești de cafea pe zi nu a îmbunătățit simptomele motorii la pacienții cu boala Parkinson într-un nou studiu controlat randomizat.



Cofeina și boala Alzheimer

• Unele studii au demonstrat un rol protectiv pentru declinul cognitiv legat de vîrsta, preponderent la femei.

• Susceptibilitatea la boala Alzheimer pare sa fie legată de expresia genei NAT2, cu efect crescut de acetilare, implicată în metabolismul cofeinei.



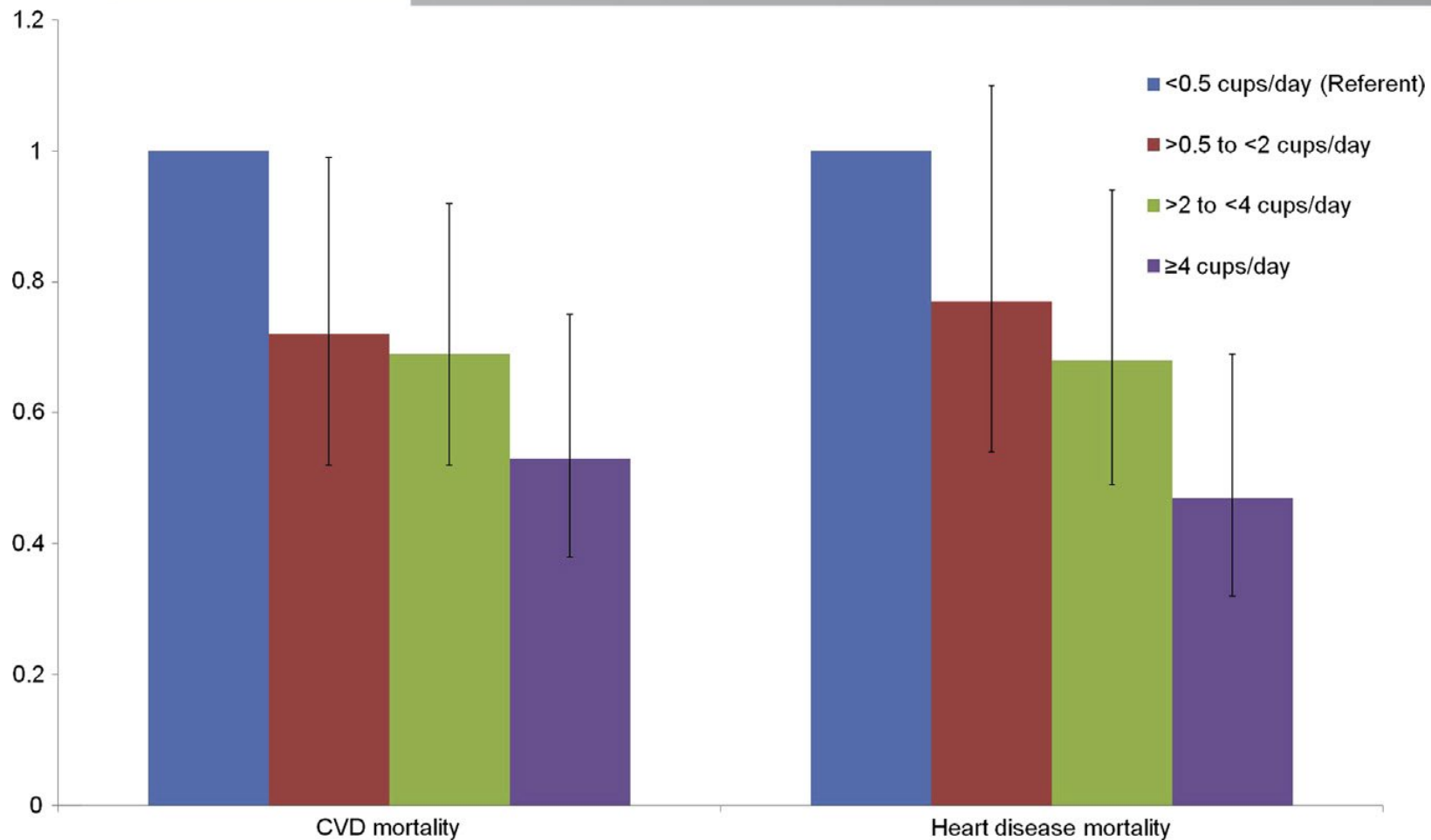
Cofeina și patologia hepatică

- **Cafeina atenuază progresia fibrozei hepatice prin inhibarea aderenței și activării celulelor hepatice stelate.**

- **O revizuire sistematică a constatat că pacienții cu boli hepatice cronice care consumă cafea prezintă un risc scăzut de progresie la ciroză, o rată mai scăzută a mortalității și o rată mai mică de dezvoltare a carcinomului hepatocelular.**



Boli cardiovasculare

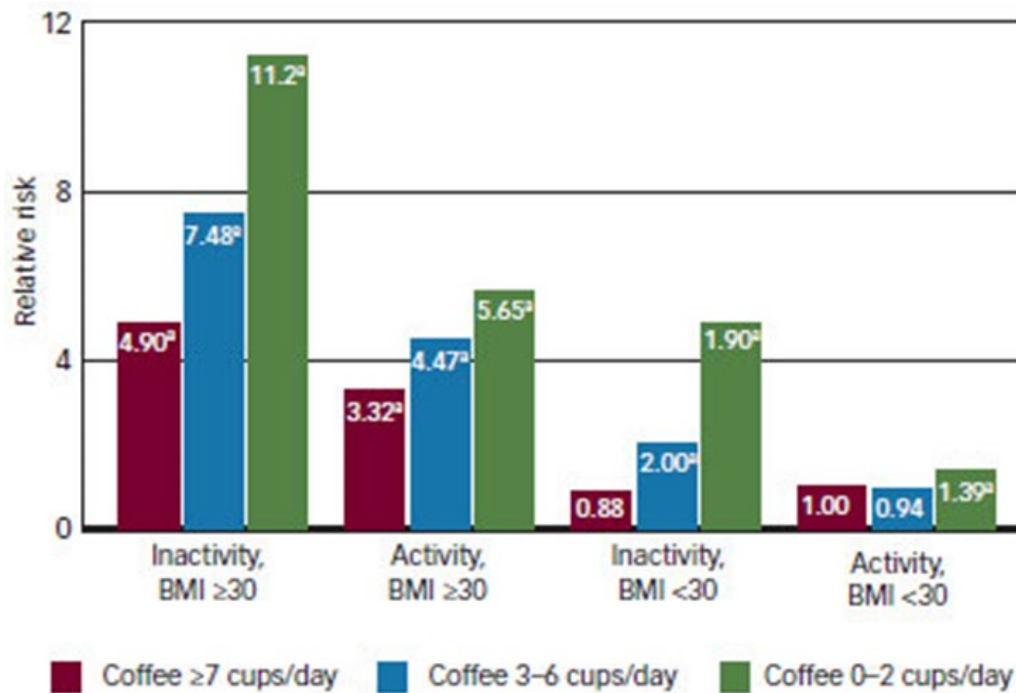


Gerasimos Siasos, Dimitris Tousoulis, Christodoulos Stefanadis Effects of Habitual Coffee Consumption on Vascular Function Journal of the American College of Cardiology, Volume 63, Issue 6, 18 February 2014, Pages 606-607



Diabet zaharat tip 2

Figure 1: Relative Risk of Type 2 Diabetes According to Coffee Consumption, Body Mass Index and Physical Activity

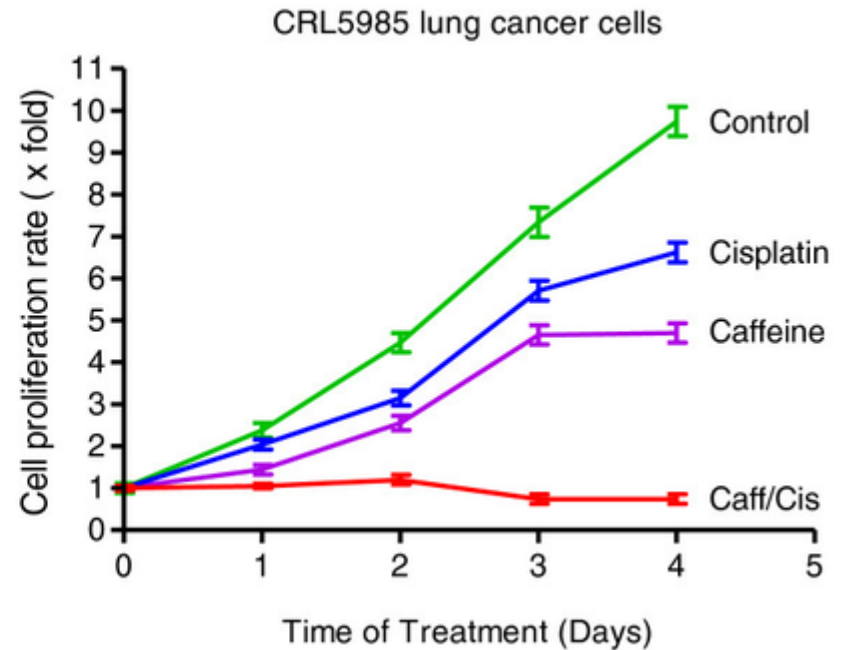
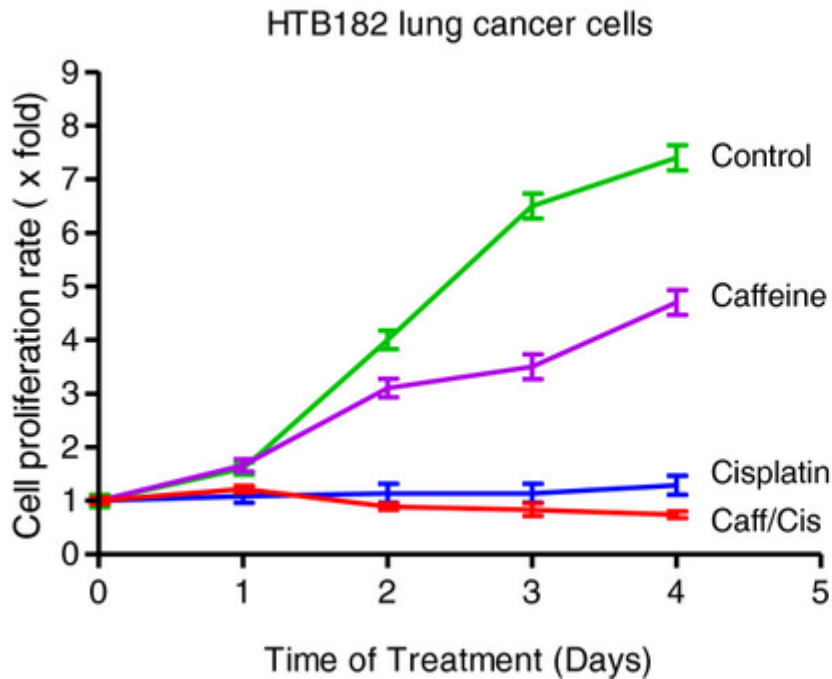


^aSignificantly different from reference group; $p < 0.05$. Source: Hu et al., 2006.⁷

Jiang, X., Zhang, D. & Jiang, W. Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 53, 25-38 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0603-x>



Cancerul

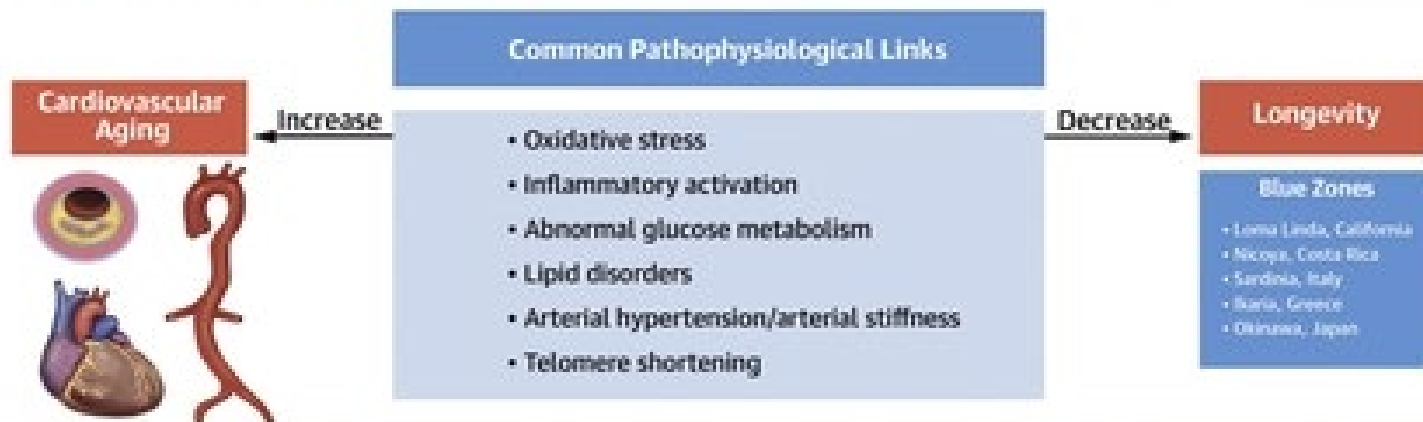


The effect of caffeine on cisplatin-induced apoptosis of lung cancer cells
Gan Wang, Vanitha Bhoopalan, David Wang, Le Wang, Xiaoxin Xu Exp Hematol Oncol.
2015; 4: 5. Published online 2015 Feb 11. doi: 10.1186/2162-3619-4-5
PMCID: PMC4417201



Longevitatea vieții

CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiovascular Aging and Longevity



Delay of CV Aging May Promote Longevity

Modifiable Factors

- Mediterranean diet
- Low calorie intake
- Exercise
- Smoking cessation
- Drugs with anti-inflammatory and calorie restriction-mimetic properties

Non-Modifiable Factors

- Favorable genetic background

Modifiable/ Non-Modifiable Factors

- Favorable environmental conditions

Pietri, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(2):189-204.



Tratamentul cu cafeină

Cafeina nu creează depozite energetice,
înlătură doar senzația de oboseală.



Combinatii cu acid
acetilsalicilic, paracetamol
și/sau codeină fosforică.



Combinatii cu
ergotamină





Utilizări terapeutice

Apnea la nou-născuți

Cefalee, migrenă, cefalee post puncție lombară combinate cu aspirină

Astmul cardiac și astmul bronșic (teofilină)

Inhibitor al apetitului





Risc/beneficiu

Beneficiu	Risc
50-300 mg si/sau non-senzitivi	> 400 mg pentru adulti >200 mg pentru gravide >100 mg pentru adolescenti (12-18 ani) >2.5 mg pentru copii <12 ani -sensibili la cofeina
vigilență crescută, energie și capacitate de concentrare	anxietate, neliniște, insomnie și tahicardie.
Nu crește riscul de aritmii la pacienții cu insuficiența cardiacă cronică.	Sindromul de sevraj tranzitor
Efect antifibrotic în ficat	Sindromul hiperadrenergic
Eficiența în cefalee tensională și migrenă în asociere cu AINS	Efect hipercolesterolemic (depinde de modul de preparare).
Efect antioxidant	



CONCLUZII

1

Cofeina reprezintă o metilxantină care acționează în celulele corpului prin diferite mecanisme de acțiune și asupra unei game largi de ținte moleculare. Aceasta intervine ca antagonist al receptorilor adenozinici, inhibitor al enzimelor fosfodiesterazei, și sensibilizator al canalelor de eliberare a calciului

2

Metabolizarea cofeinei are loc în ficat sub acțiunea izoenzimelor citocromului microsomal hepatic P450 (CYP1A2 și CYP2C9). Metabolismul cofeinei este afectat de mulți factori endogeni și exogeni, cum ar fi determinanții genetici, vârsta, sexul, sarcina, dieta, stilul de viață, fumatul, factorii de mediu, medicamentele și unele patologii.



CONCLUZII

3

Implicarea cofeinei în neurotransmisie este urmată de direcționarea unor căi de semnalizare intracelulară. Datorită atât blocării efectelor inhibitoare ale adenozei prin receptorii săi, cât și a enzimelor monoaminooxidazei, acetilcolinesterazei cofeina poate determina indirect efecte secundare pe multe clase de neurotransmițători. La rândul său, aceasta va influența un număr mare de funcții fiziologice diferite

4

Cofeina este implicată în reglarea homeostaziei metabolismului glucidic și lipidic; (activează lipoliza în țesutul adipos; glicogenoliza în țesutul muscular și activează expresia genică a GLUT4. Administrarea cronică a cofeinei reduce nivelurile de citokine proinflamatorii, inhibă SRO și activează enzimele sistemului antioxidant



CONCLUZII

5

Studiile epidemiologice au relevat că cofeina poate încetini declinul cognitiv legat de vârstă, reduce riscul unor tulburări neurologice, metabolice, cardiovasculare și poate promova longevitatea. Cu toate acestea, vor fi necesare studii suplimentare, cu accent pe neurobiologie, pentru a elucidă potențialul efect abuziv asupra consumului de cofeină, riscurile și beneficiile acesteia.

6

Inclus în categoria stimulentele corticale (psihostimulente) cofeina exercită un efect stimulator pe scoarța cerebrală ,stimulează centrul respirator, centrul vasomotor, centrul vagal ; potențează efectele analgezice ale unor medicamente. O gamă de efecte atribuite cofeinei printre care enumerăm efectele antiinflamatoare, anti-apoptotice, antioxidante sunt indispensabile în descoperirea de noi remedii farmaceutice și prevenirii bolilor cum sunt diabetul zaharat tip 2, cancerul, boala Parkinson și Alzheimer, incurabile la moment



BIBLIOGRAFIE

1. Kaster MP, Machado NJ, Silva HB, et al. Caffeine acts through neuronal adenosine A_{2A} receptors to prevent mood and memory dysfunction triggered by chronic stress. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112:201423088
2. Fill M, Copell JA. Ryanodine receptor calcium release channels. *Physiol Rev.* 2002;82:893-922
3. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2009;147(S1):S252-S257.
4. Jane V. Higdon & Balz Frei (2006) Coffee and Health: A Review of Recent Human Research, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46:2, 101-123
5. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23:272–290.
<https://doi.org/10.1111/cns.12684>



ANEXA 1



INTERCONF
Scientific Publishing Center

12 hours
of correspondence
research work



Certificate of Participation

We are honored to present this certificate to

Lambantu Violeta

for participation in the III International Scientific and Practical Conference
GLOBAL AND REGIONAL ASPECTS OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT
held on May 4-5, 2021 in Copenhagen, Denmark.

and for publishing a scientific article:

**PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL
METABOLIC IMPLICATIONS OF
CAFFEINE**



ANEXA 2

GLOBAL AND REGIONAL ASPECTS OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT

Lambartu Violeta

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Stratulat Silvia [Scientific advisor]

MD, PhD, Associate professor, Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL METABOLIC IMPLICATIONS OF CAFFEINE

Introduction. Caffeine is one of the most widely consumed substances in the world as it is contained in beverages such as tea, coffee, energy drinks and some drugs. Its consumption has been related to several beneficial effects on human body health including antioxidant, anti-inflammatory, cellular redox in addition to those well-known – arousal, alertness, improved mood, the release of catecholamines, etc. The mechanisms by which caffeine acts in systemic metabolism are deficiently recognized, although it is supposed to be the ability of caffeine to inhibit adenosine receptors in the central nervous system. High consumption of caffeine is related to low incidence of numerous pathologies like Parkinson and Alzheimer diseases, type 2 diabetes mellitus, obesity, cardiovascular diseases, immune system diseases and cancer.

Keywords: caffeine, methylxanthine, metabolic effects of caffeine.

The purpose of the study was to identify caffeine's mechanisms of action and its physiological and pathological metabolic effects in order to identify the factors which influence the risk/benefit ratio in caffeine consumption.

Materials and methods. We conducted a literature review of data on potential effects of caffeine published from 2015 to January 2021. The latest findings and research on the mechanisms of action and effects of caffeine have been analyzed and synthesized, using the descriptors "caffeine", "metabolic effects of caffeine" and "methylxanthine".

Results. Caffeine is a widely consumed methylxanthine throughout the world. According to literature data, the caffeine increases the energetic metabolism throughout the brain, decreases cerebral blood flow, activates norepinephrine neurons, the antagonism on adenosine receptors, as well as inhibition of



SCIENTIFIC COLLECTION «INTERCONF» | № 54

cyclooxygenase activity at some sites, determines antinociceptive effects. In addition, caffeine has been shown to release calcium from intracellular storage pools, however in high concentrations. There is some evidence that caffeine may also be a histamine receptor antagonist.

We find out that caffeine intake, absorption, metabolism and physiologic and functional effects are influenced by a large variety of exogenous and endogenous factors, such as age, sex, hormonal status, diet, smoking, exposure to drugs and genetic background. Some studies suggested that the regular coffee consumption of 3-5 cups/day, which is a moderate consumption, can reduce risk of type 2 diabetes mellitus, Alzheimer's, Parkinson's and cardiovascular diseases.

Conclusions. The diversity of research published in this topic highlights the variety of the effects of caffeine on human functioning, while further studies are needed to understand the complex mechanisms of each effect of caffeine on body tissues, including the factors that may influence them.