



Viti i VI-të i Botimit, Nr.2,  
Dhjetor 2015

# KAFEINA, GJENOTIPET E CYP1A2 DHE RREZIKU I INFARKTIT TË MIOKARDIT

Suela Zeneli\*, Aida Dama\*

\* Departamenti i Farmacisë, Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Albanian University, Tiranë

Adresë kontakti: [SuelaZeneli65@Yahoo.com](mailto:SuelaZeneli65@Yahoo.com)

## Përmbledhje

**Qëllimi:** Infarkti i Miokardit është një nga patologjitë me rrezik për jetën. Qëllimi i këtij studimi është njohja e lidhjes mes konsumit të kafes me sëmundjet kardiovaskulare.

**Metodat:** Studimi është realizuar duke grumbulluar informacione nga farmacitë e rrjetit të hapur në Tiranë, në Q.S.U.T. “Nënë Tereza” dhe në Durrës. Për çdo pacient u morën të dhëna mbi moshën, profesionin, përdorimin e kafesë, duhanit, pijeve energjike, aktivitetin fizik dhe historinë familjare. Të dhënat janë përpunuar në mënyrë statistikore. Janë marrë edhe mostra - rast – kontroll për të përcaktuar në mënyrë eksperimentale lidhjen mes konsumit të kafesë, gjenotipeve të CYP1A2 me rrezikun për IM.

**Rezultate, Konkluzione:** Incidenca për sëmundje të H.T. dhe rreziku për MI rritet me përdorimin e kafesë tek personat që janë homozigotë për variantin 1F të kafeinës.

**Fjalë çelës:** *Gjenotip, CYP1A2, 1F, infarkt miokardi, metabolizëm.*

## CAFFEINE, CYP1A2 GENOTYPE, AND RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION

### Abstract

**Purpose:** Myocardial infarction is one of the life-threatening pathologies. The aim of this study is the recognition of the link between coffee consumption and tobacco smoke with cardiovascular diseases.

**Methods:** The study was conducted by collecting information from open network pharmacies in Shkoder, in QSUT “Mother Teresa” and in Durrës. For each patient was collected data on age, occupation, use of coffee, energetic drinks, physical activity and family history. The data is processed statistically. There is also taken sample - case - control to determine experimentally the relationship between consumption of coffee and the CYP1A2 genotypes with the risk for IM.

**Results, Conclusions:** The incidence for HT illness and the risk for MI increase with the use of coffee, cigarettes on persons who are homozigote for the variant 1F of caffeine.

**Key words:** *Genotype, CYP1A2, 1F, Myocardial Infarction, Metabolism.*

## Hyrje

Kafeina është një alkaloid, i njohur si 1,3,7-trimethylxantine, e cila gjendet në bimë të caktuara, sidomos *Camelia sinensis*, *Coffea sp.*, *Theobroma kakao L.* dhe pije të rrjedhura prej tyre. Nga pikëpamja biokimike ajo është konsideruar antagonist e receptorëve A1 dhe A2 të adenosinës, frenues i fosfodiesterazës, nxitëse

e sistemit nervor qendror me ndikim në sistemin kardiovaskular dhe prodhon diurezë (1).

### Metabolizmi i kafeinës

Kafeina metabolizohet pothuajse tërësisht, dhe vetëm 3% ose më pak ekskretohet e pandryshuar në urinë. Në fakt, rruga kryesore e metabolizmit të kafeinës në njerëz (70-80%) është 3 nitrogjen demetilimi - (3-N-demetilimi) për të prodhuar paraxantine, i njohur si 1,7-dimethylxantine ose 17X(2). Ky metabolim kryhet nga citokromi P450 (CYP1A2) në mëlçi.

#### Faktorët që ndikojnë në përgjigjen kardiovaskulare të kësaj substance janë:

Sasia, frekuenca, metabolizmi hepatic, reagime të veçanta të secilit individ nga kafeina. Çaji, kafeja, pijet e lehta, çokollata, medikamentet, janë burimi kryesor nga ne marrim kafeinën. Të rriturit mbi moshën 25 vjeç kanë një konsumim të kafeinës të llogaritur prej rreth 2.4 mg/kg/ditë. Kafeja është burimi i kafeinës dhe rrezik në sëmundjet kardiovaskulare. Marrja e kafes rrit presionin sistolik dhe diastolik të gjakut për shkak të efektit të kafeinës si bllokuese e receptorëve të adenosinës të etiketuar A1, A2A, A2B dhe A3. Kafeja gjithashtu ka një efekt në rritjen e kolesterolit e cila duket të jetë e lidhur me diterpenet të pranishëm në kafë të zier, dhe kjo mund të kontribuojë në rrezikun e sëmundjeve kardiovaskulare (SKV) lidhur me konsumin e kafes së pafiltruar. Konsumi i kafes është i lidhur me përqendrimin e lartë plazmatik të homocysteinës e cila mund të rrisë rrezikun e SKV.

### Lidhja e polimorfizmave të CYP1A2 me kafeinën dhe sëmundjet CV si dhe rreziku për MI

CYP1A2 është anëtar i superfamiljes së enzimave të citokromit P450. Proteinat e citokromit P450 janë monooxygenasa të cilat nxisin shumë veprime të përfshira në metabolizmin e barnave dhe sintezën e kolesterolit, steroideve dhe disalipideve. Citokromi P450 CYP1A2, është një nga tre pjesëtarët e familjes CYP1 tek njerëzit. Ajo është shprehur kryesisht në mëlçi dhe në nivelet më të ulëta në zorrë, pankreas, mushkëri dhe në tru.

### Vendndodhja dhe struktura

Të tre gjenet, pjesëtarë të familjes CYP1A (CYP1A1, CYP1A2 DHE CYP1B1) ndodhen në kromozomin 15.



**Figura 1.** Paraqitja skematike e strukturës së genit CYP1A2

Në figurën 1 është paraqitur struktura e CYP1A2. Siç e shohim ai ka 7 ekzone dhe 6 introne dhe një gjatësi prej 7.7 kb. Ekzoni i parë ka një gjatësi prej 55 bp dhe është një ekzon jokodues ndërsa ekzonet e tjera 2, 3, 4, 5, 6 dhe 7 janë ekzone koduese që do të kodojnë m-ARN dhe si rezultat proteinën përkatëse (7). Dy nga polimorfizmat që konsiderohen më frekvente janë variantet 3860G > A (CYP1A2\* 1C) dhe -163C > A (CYP1A2\* 1F) të lokalizuara në intronin 1. Varianti CYP1A2 \* 1A është përcaktuar si tipi i egër. Varianti F metabolizon me shpejt ndërsa C me ngadalë (8). Në këtë mënyrë, përcaktimi i gjenotipeve bën

të mundur klasifikimin në tre grupe të pacientëve me: *Aktivitet të reduktuar (ulur)*: janë individë që shfaqin një mutacion në të dy alelet e gjenit, pra i kanë të dy alelet e gjenit CYP1A2 jofunksionalë (janë \*1C -\*1C) ose kanë një alel funksional dhe tjetrin e kanë jofunksional (\*1A-\*1C). *Hiperaktivitet*: Individë të tillë kanë një ose të dy alelet normale CYP1A2\*1A. *Aktivitet normal*: janë individë që kanë një aktivitet metabolik normal në prani të një induktori. Zakonisht kanë të dy alelet normale (\*1A - \*1A). Janë realizuar studime të ndryshme për të përcaktuar nëse gjenotipet CYP1A2 modifikojnë lidhjen ndërmjet konsumit të kafesë dhe rrezikut të MI akut dhe është zbuluar se konsumimi i kafesë shoqërohet me një rritje të rrezikut të infarktit të miokardit (MI) ndërmjet individëve që janë homozigotë për variantin \*1F të kafeinës duke treguar se kafeina luan një rol të rëndësishëm në këtë lidhje. Këta individë e metabolizojnë në mënyrë të ngadalë kafeinën prandaj duhet të kenë në mbikëqyrje dozën ditore të saj. Nëse e konsumojnë në mënyrë të tepërt (2 apo 3 kafe në ditë) mund të kenë efekt negative në organizmin përfshirë edhe riskun për një atak kardiak të mundshëm (9). Në Evropë nga 10-30 % e popullsisë është intolerante ndaj saj. “Rreziku i infarktit rritet me 36% në organizmat që e metabolizojnë ngadalë kafeinën dhe arrin në 64% për konsumatorët e fortë të kafeinës”, theksojnë studiuesit. Ndërsa përsa i përket individëve të cilët e metabolizojnë shpejt kafeinën, rezultojnë të jenë të mbrojtur ndaj infarktit(10).

## Materiali dhe Metodrat

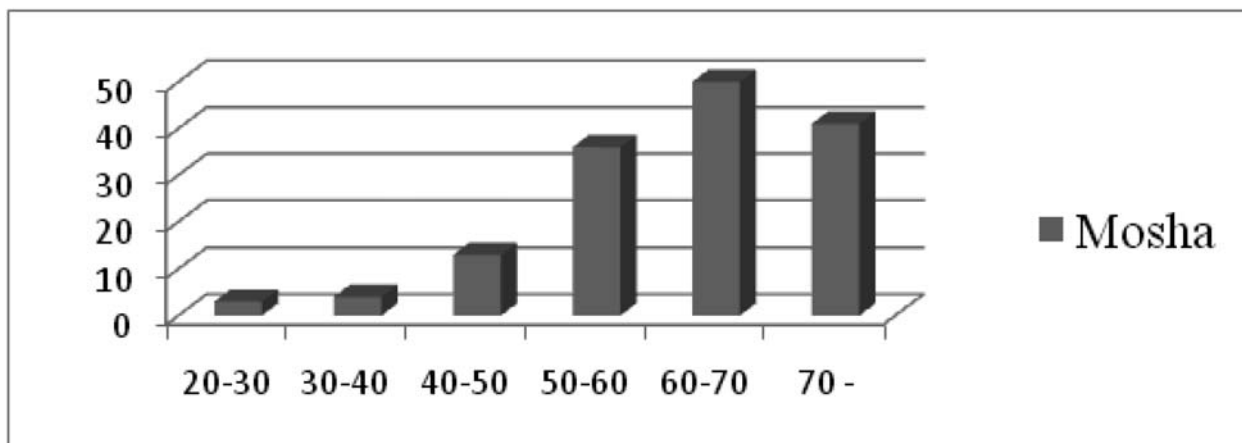
Në këtë studim janë përfshirë pacientë që vuanin me sëmundje kardiovaskulare dhe persona që kishin kaluar Infarkt miokardi jo fatal. Pacientët merrnin mjekimet në farmaci të rrethit të Durrësit, Tiranës dhe trajtoheshin në Q.S.U.T. “Nënë Tereza” për SCV dhe MI.

Periudha kohore e realizimit të studimit është 13 Prill 2015-30 Maj 2015. Në totalin prej 147 pacientësh me sëmundje kardiovaskulare kemi përcaktuar pyetësorin sipas moshës, qyteteve, gjinisë, mënyrës së përdorimit të ushqimeve, konsumimit të kafesë, sasisë së kafesë të konsumuar në ditë, konsumimit të cigareve, medikamenteve të përdorura. Të dhënat janë përpunuar në mënyrë statistikore për vërtetimin e lidhjes midis sëmundjeve kardiovaskulare dhe kafeinës. Për arritjen e përfundimeve statistikore është përdorur testi i HI katrorit. Për të përcaktuar praninë e varianteve CYP1A2 \*1A(wild type) dhe atij CYP1A2 \*1F (metabolizues i ngadalshëm) është përdorur një mostër prej 18 individësh të zgjedhur rastësisht, të cilët kanë kryer analiza gjaku në laboratorin e kërkimeve molekulare «Genoma». Në 18 individët e zgjedhur rastësisht është bërë ekstraktimi i ADN-së përmes aplikimit të metodës PCR-RFLP për identifikimin e variantit gjenetik \*1A dhe \*1F. 26 pacientëve nga 147 pacientët e marrë në studim, të cilët kanë kaluar një infarkt të miokardit i është marrë 5 ml gjak në tuba me EDTA për të analizuar gjenotipizimin e CYP1A2. Edhe për këta pacientë është duke përfunduar ekstraktimi i ADN-së përmes aplikimit të metodës PCR-RFLP për identifikimin e variantit gjenetik \*1A dhe \*1F.

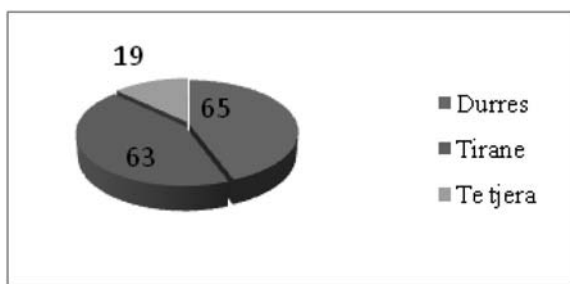
## Rezultate

Nga pyetësori për 147 rastet, meshkuj janë 54% ndërsa femra 46%, mosha varion nga 20-70 vjeç e sipër, nga këta 60-70 vjeç zë përqindjen më të lartë. Rastet më të shumta janë nga qyteti i Durrësit 65 raste, 63 nga Tirana dhe 19 nga qytete të tjera të Shqipërisë. Në grafikët e mëposhtëm paraqitet shpërndarja sipas qyteteve, gjinisë dhe moshës e rasteve të marra në studim.

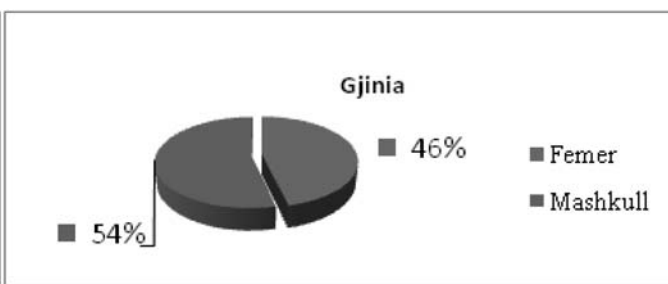
Kafeina, gjenotipet e cyp1a2 dhe rreziku i infarktit të miokardit



Grafiku nr. 1 Shpërndarja sipas moshës

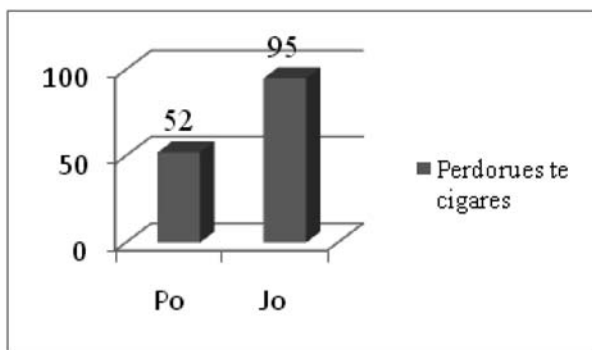


Grafiku nr. 2 Shpërndarja sipas qyteteve

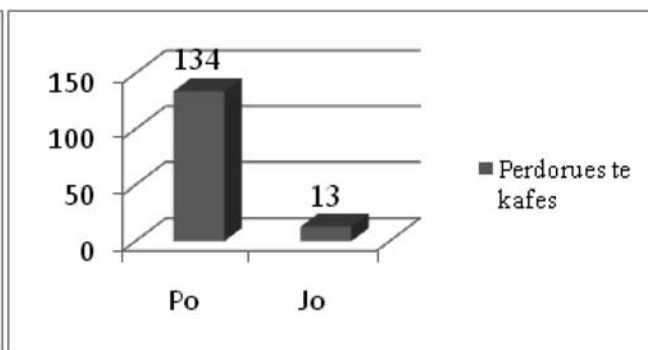


Grafiku nr. 3 Shpërndarja sipas gjinisë

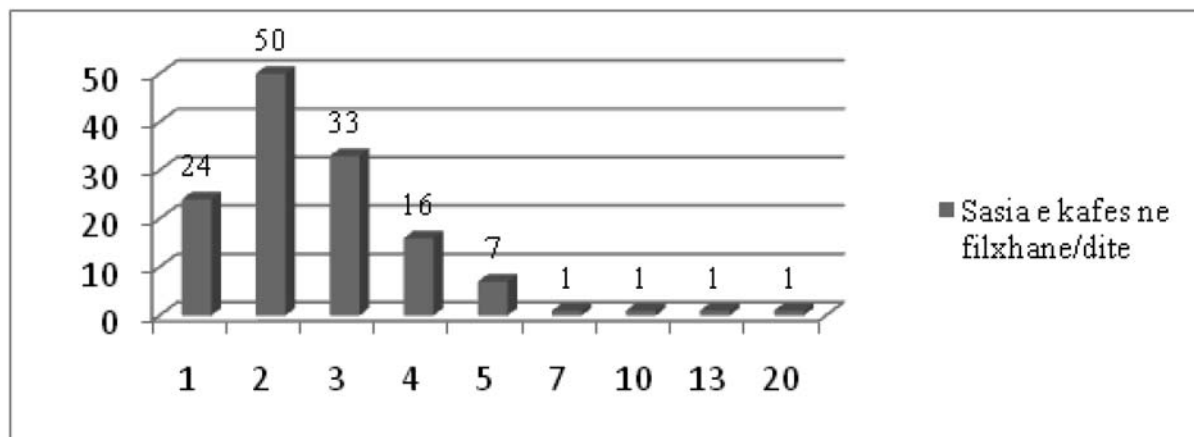
Në studimin tonë 95 pacientë janë jo përdorues të cigares dhe 13 jo përdorues të kafesë ndërsa 52 persona janë konsumues të cigares dhe 134 janë përdorues të kafesë. 50 persona janë përdorues të 2 kafeve në ditë dhe në grafikun përkatës tregohet numri i personave që konsumojnë nga 1 deri 20 kafe në ditë.



Grafiku nr. 4 Përdorues të cigares

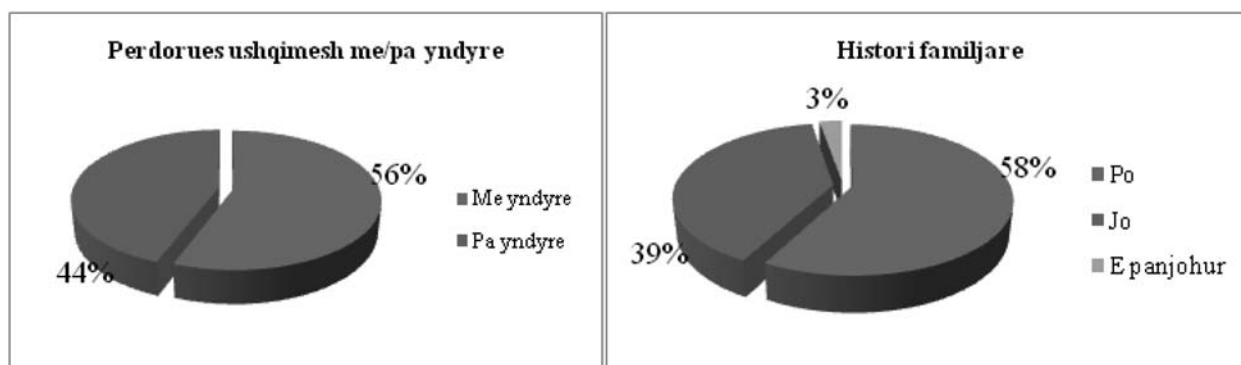


Grafiku nr. 5 Përdorues të kafesë

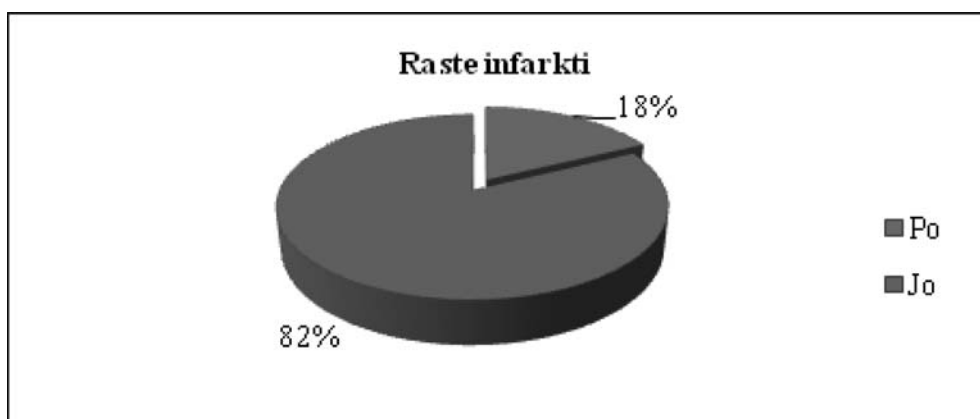


**Grafiku nr. 5** Shpërndarja sipas numrit të filxhan/kafe në ditë

Sipas historive familjare 58% të pacientëve kishin histori familjare me sëmundje kardiovaskulare ndërsa 39% nuk kishin, sipas mënyrës së përdorimit të ushqimeve me dhe pa yndyrë 56% ishin konsumues të ushqimeve me yndyrë ndërsa 44% ishin konsumues të ushqimeve pa yndyrë dhe 18% të rasteve kishin kaluar MI jofatal.

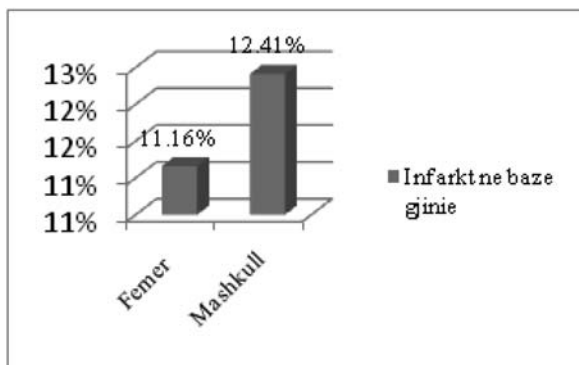


**Grafiku nr. 6** Shpërndarja sipas përdorimit të ushqimeve dhe historive familjare

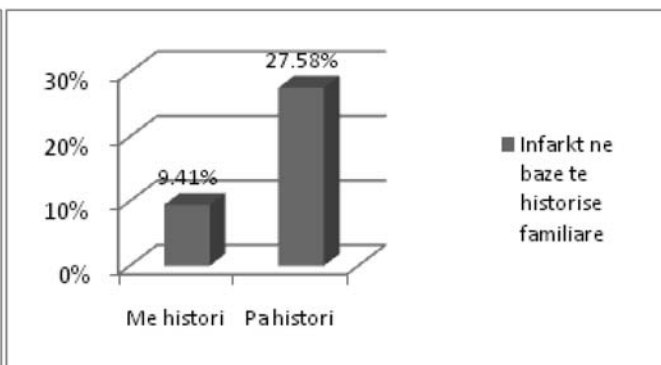


**Grafiku nr. 7** Rastet e infarktut në përqindje

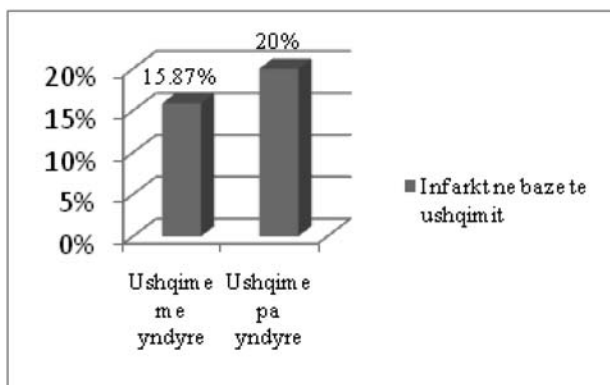
Nga gjithë rastet e marra në studim 18% kishin kaluar MI jofatal. Nga këta raste përqindja më e madhe 12.41% ishin meshkuj. Përqindja më e madhe 27.58% ishin rastet pa histori familjare dhe 20% e rasteve ishin e atyre që kishin konsumuar ushqime pa yndyrë. Moshë më e prekur nga MI ishte 70 vjeç e sipër rreth 31.7%, ndërsa 30.7% ishin moshat nga 40-50 vjeç. Konsumuesit e kafesë ishin 18.6% ndërsa ata që nuk konsumonin kafe 7.6%. Sipas numrit të filxhan/kafe të konsumuara në ditë përdoruesit e 13 dhe 20 kafeve në ditë kishin kaluar MI.



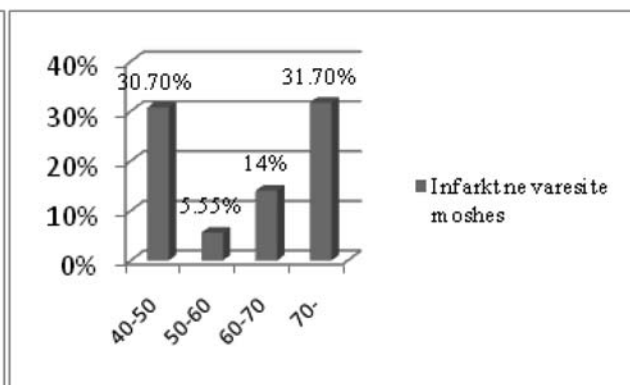
Grafiku nr. 8



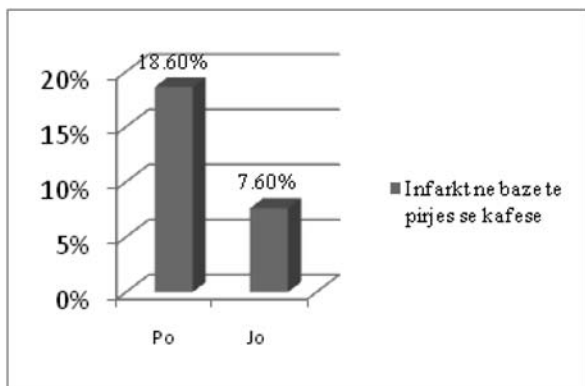
Grafiku nr. 9



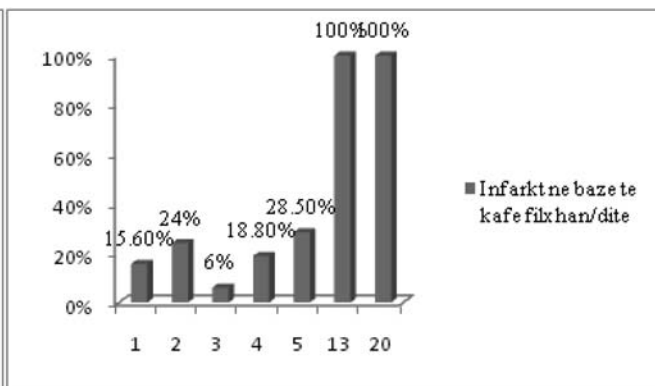
Grafiku nr. 10



Grafiku nr. 11



Grafiku nr. 12



Grafiku nr. 13

Për të krahasuar dy proporcione, në rastin tonë SCV me marrjen e kafeinës kemi përdorur testin e HI-KATRORIT.

Sëmundje kardiovaskulare	Konsumi i kafeinës në mg/ditë								Total
	0	%	1-200	%	201-400	%	> 400	%	
Femër	6	8.60%	37	52.90%	25	35.70%	2	2.90%	70
Mashkull	7	8.30%	36	42.90%	29	34.50%	12	14.30%	84
Totali	13	8.40%	73	47.40%	54	35.06%	14	9.09%	154

Nga përpunimi i të dhënave të tabelës rezulton se frekuenca e gjetur nga ana jonë në një kampion të vogël prej 18 individësh popullsi e shëndetshme është CYP1A2\*1F 17% dhe CYP1A2\*1A me vlerë 83%. Për numrin e vogël të kampionit të analizuar, frekuenca e alelit \*1F në popullatën shqiptare mund të luhatet nga 5% deri në 30% (d.s. 0,062 dhe intervali i besimit 95%).

Rezultatet për 26 pacientët e marrë në studim që kishin kaluar infarkt miokardi duke pasur parasysh kohën që kërkon ekstraktimi i ADN-së janë në fazën e aplikimit të metodës PCR-RFLP për identifikimin e variantit gjenetik \*1A dhe \*1F.

## Diskutim

Nga analiza e të dhënave dhe nga krahasimi i tyre, studimi ynë konkludon se sëmundjet kardiovaskulare janë të lidhura me sasinë në mg të kafeinës të konsumuar në ditë. Duke qenë se shumica e pacientëve ishin konsumues të kafesë evidentohet se përdorimi i kafesë në raport me të gjithë faktorët e tjerë është predominues. Përdorimi i ekspresit për sasinë 100 mg të kafeinës duke ju referuar literaturave të huaja (11) e rrit riskun për SCV. U evidentua se në raport me femrat, meshkujt kanë predispozitë më të lartë për tu prekur nga infarkti i miokardit. Kjo duket e lidhur dhe me konsumimin në mg kafeinë në ditë në një sasi deri 2gr. në ditë. Duke qenë se kafeina metabolohet nga CYP1A 2, gjenotipet e CYP1A2 modifikojnë lidhjen ndërmjet konsumit të kafesë dhe rrezikut të MI akut dhe është zbuluar se konsumimi i kafesë shoqërohet me një rritje të rrezikut të infarktimit të miokardit (MI) ndërmjet individëve që janë homozigotë për variantin \*1F të kafeinës duke treguar se kafeina luan një rol të rëndësishëm në këtë lidhje. Këta individë e metabolizojnë në mënyrë të ngadaltë kafeinën prandaj duhet të kenë në mbikëqyrje dozën ditore të saj. Frekuenca e gjetur nga ana jonë në një kampion të vogël prej 18 individësh ka rezultuar CYP1A2\*1F 17% dhe CYP1A2\*1A me vlerë 83%. Varianti \*1F shfaq frekuenca të konsiderueshme në popullsitë evropiane (Gjermani 33.3%, Itali 32%, Suedi 28.6%, Turqi 27%) dhe frekuenca e gjetur nga ana jonë i afrohet këtyre popullatave.

## Përfundime

Marrja e kafeinës duhet të bëhet me kujdes në personat të cilët vuajnë me sëmundjet kardiovaskulare. Duke pasur parasysh që meshkujt preken më shumë nga infarkti i miokardit duhet të kenë parasysh sasinë në mg të kafeinës që konsumojnë në ditë. Personat të cilët janë homozigotë për faktorin F të CYP1A2 nuk duhet të konsumojnë më shumë se 80 mg kafeinë në ditë. Varianti \*1F është studiuar në shumë popullsi të botës dhe shfaq frekuencë të konsiderueshme në popullsitë evropiane. Ky variant është i pranishëm në popullatën shqiptare dhe duke pasur parasysh faktin që ky gjenotip ka lidhje me nivelin e metabolizmit të barnave të cilat janë substrate për këtë gjen, me infarktimit akut të miokardit, me osteoporozën, kancerin dhe sëmundje të tjera është e këshillueshme që të njihen gjenotipet e këtij gjeni së paku ndërmjet individëve që trajtohen me barna që metabolizohen nga CYP1A2.

**Referenca**

1. Cammack, R., Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology - Revised Edition. Oxford University Press; 2006; 493–498.
2. Kot, M. & Daniel, W.A., Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(6):789-797.
3. R. Viani, “The composition of coffee”, in *Caffeine, Coffee and Health*, S. Garatini, Ed. Raven Press, New York, NY, USA ; 1993; 17–41.
4. L. Missiaen, J. B. Parys, H. De Smedt, B. Himpens, and R. Casteels, “Inhibition of inositol trisphosphate-induced calcium release by caffeine is prevented by ATP”, *Biochemical Journal*, 1994; 300:1; 81–84.
5. C. Martin, C. Dacquet, C. Mironneau, and J. Mironneau, “Caffeine-induced inhibition of calcium channel current in cultured smooth muscle cells from pregnant rat myometrium”, *British Journal of Pharmacology*, 1989; 98; 2; 493–498.
6. V. Ralevic and G. Burnstock. “Receptors for purines and pyrimidines”, *Pharmacological Reviews*; 1998; 50: 3; 413–492.
7. Kathrin Klein, Stefan Einter, Miia Turpeinen, Matthias Scheeb, Ulrich M. Zanger, Pathway-Targeted Pharmacogenomics of CYP1A2 in Human Liver. 2010; 493–498.
8. Gunes, A., Dahl, M., Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. 2008; 625–637.
9. Marilyn, C., Cornelis., Ahmed El-Sohemy., Edmond K. Kabagambe., Hannia Campos, Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction. 2006; 1135-1141.
10. Cornelis, M. C., El-Sohemy, A., Campos, H., Genetic polymorphism of CYP1A2 increases the risk of myocardial infarction. 2004; 41:758–762.
11. Caffeine-and-Activation-Theory-Effects-on-Health-and-Behavior-Smith; 2007; 493–498.



# SHKENCAT SHOQERORE

# SEKSIONI 2

