

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY OF TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT II – MICROSCOPIC MORPHOLOGY
UNIVERSITY CLINIC OF MEDICAL GENETICS**

LAURA CLAUDIA POPA



**UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

SUMMARY

Ph.D. THESIS Ph.D.

**ROLE OF CYP1A1 AND CYP1A2 GENE
POLYMORPHISMS IN CAFFEINE METABOLISM:
IMPLICATIONS FOR METABOLIC SYNDROME
RISK**

Scientific Coordinator:
PROF. DR. NICOLETA IOANA ANDREESCU

**Timișoara
2026**

Introduction

Caffeine, one of the most widely consumed psychoactive substances worldwide, is currently undergoing a scientific re-evaluation. Interest has shifted from its immediate stimulant effects toward the molecular mechanisms linking its metabolism to individual genetic variability and emerging cardiometabolic risks. This thesis investigates the role of CYP1A1 and CYP1A2 gene polymorphisms in caffeine metabolism and their potential as molecular biomarkers of metabolic syndrome (MetS).

Caffeine is ubiquitous in the human diet, being consumed daily by most adults in various forms such as coffee, tea, or energy drinks. After ingestion, it is almost completely absorbed and primarily metabolized in the liver, mainly through the CYP1A2 enzyme. This well-defined metabolic pathway makes caffeine an ideal model for pharmacogenetic studies. Its metabolism leads to the formation of three main metabolites, each exerting distinct physiological effects. Individual genetic variability significantly influences the rate of this transformation, explaining the different responses observed following the same caffeine dose.

Metabolic syndrome, characterized by central obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension, represents a major public health issue. In Romania, its prevalence is high, affecting nearly 40% of the adult population, with alarming rates of obesity and abdominal adiposity. This epidemiological burden highlights the need for early biomarkers capable of identifying risk before the onset of irreversible vascular complications.

The cytochrome P450 enzyme family plays a central role in xenobiotic metabolism, and CYP1A1 and CYP1A2 are particularly notable due to their high inducibility and marked genetic variability. Polymorphisms such as rs1048943 (CYP1A1) and rs762551 (CYP1A2) modify enzymatic activity, leading to significant differences in caffeine clearance. As a result, fast metabolizers eliminate caffeine two to three times more rapidly than slow metabolizers, which may influence key processes involved in MetS, including insulin resistance and blood pressure regulation.

The modern concept of a biomarker extends beyond the simple identification of a biological variable, encompassing diagnostic, predictive, and monitoring functions. In the context of MetS, traditional markers appear relatively late in disease progression. In contrast, CYP1A1/2 polymorphisms may offer an early perspective on individual susceptibility, facilitating personalized preventive interventions.

The relationship between coffee consumption and metabolic risk is complex and seemingly contradictory. Studies report protective, neutral, or even

adverse effects depending on the population. This variability becomes clearer when individuals are stratified genetically. Fast metabolizers appear to benefit more from the antioxidant effects of coffee, whereas slow metabolizers may experience adverse effects such as tachycardia or glycemic disturbances, particularly at higher intake levels.

Caffeine metabolism is also influenced by environmental factors. Smoking induces enzymatic activity and accelerates metabolism, whereas estrogens inhibit it. Diet further contributes to this variability, with certain foods either stimulating or inhibiting enzyme activity. Consequently, the genotype-phenotype relationship is dynamic and continuously shaped by lifestyle factors.

Although CYP1A2 is the primary enzyme involved, CYP1A1 also plays an important role in generating pro-inflammatory metabolites and amplifying oxidative stress, particularly in tissues directly exposed to toxins. The coexistence of high-activity genetic variants may therefore define a higher metabolic risk profile.

The integration of CYP1A1/2 genotyping does not replace classical biomarkers but complements them, providing mechanistic insight into metabolic profiles and guiding therapeutic strategies. For example, in a slow metabolizer with high caffeine intake, interventions may include reducing caffeine consumption or optimizing antioxidant intake.

This thesis has four main objectives: to determine the distribution of CYP1A2 genotypes in a Romanian population, to evaluate the relationship between caffeine metabolism rate and MetS parameters, and to analyze gene-environment interactions and their impact on inflammatory and oxidative stress markers.

General section

Caffeine is one of the most widely used bioactive substances globally, integrated into daily dietary habits as well as pharmaceutical and nutritional products. Its relevance extends beyond its classical stimulant effect, being involved in complex physiological processes related to energy metabolism, cardiovascular function, and glucose homeostasis.

Following ingestion, caffeine is rapidly absorbed and widely distributed throughout the body, including the central nervous system. Hepatic metabolism leads to the formation of active metabolites, paraxanthine, theobromine, and theophylline, each contributing differently to its overall biological effects. Elimination occurs mainly via renal excretion of metabolites.

Caffeine's physiological effects are primarily mediated through antagonism of adenosine receptors, resulting in increased neuronal activity and

neurotransmitter release. At the central nervous system level, this leads to increased alertness, improved cognitive performance, and reduced fatigue. However, these effects are dose-dependent and may become adverse at higher intake levels.

Cardiovascular effects include transient increases in blood pressure and heart rate, particularly in non-habitual consumers. From a metabolic perspective, caffeine stimulates lipolysis and increases energy expenditure. Nevertheless, its effects on glucose metabolism are complex, as acute intake may reduce insulin sensitivity, whereas chronic coffee consumption is often associated with a lower risk of type 2 diabetes.

A key factor in interpreting caffeine's effects is interindividual variability in its metabolism. Although metabolic pathways are well characterized, processing speed varies significantly between individuals due to genetic and environmental influences. Consequently, the response to caffeine is highly individualized.

Metabolic syndrome provides a relevant clinical framework for studying these interactions. It is defined by a cluster of metabolic abnormalities that significantly increase cardiovascular and diabetic risk. Its prevalence continues to rise, reflecting modern lifestyle changes.

Pathophysiologically, MetS is driven by three interconnected mechanisms: insulin resistance, chronic inflammation, and oxidative stress. These processes interact in a self-sustaining cycle that promotes disease progression.

In addition to environmental factors, genetic and epigenetic mechanisms contribute to individual susceptibility. MetS is a polygenic condition influenced by multiple genetic variants, while epigenetic regulation further modulates gene expression.

Molecular biomarkers play a critical role in early detection and monitoring. Unlike traditional markers, molecular indicators can identify subclinical changes, offering a more proactive approach to disease management. Caffeine interacts with energy metabolism by increasing lipid mobilization and energy expenditure. However, its metabolic effects are heterogeneous and dependent on individual characteristics and lifestyle factors.

Special section

Metabolic syndrome is often diagnosed late, when metabolic dysfunction is already established, while caffeine metabolism provides valuable insight into individual biological variability. Differences in caffeine metabolism, influenced by

genetic variability, may reflect susceptibility to key mechanisms underlying metabolic syndrome, such as insulin resistance and chronic inflammation.

This thesis aims to evaluate how genetic variation influences caffeine metabolism and its relationship with metabolic syndrome in a Romanian population. The study focuses on three main directions: describing genetic distribution, analyzing the relationship between caffeine metabolism and metabolic parameters, and exploring gene–environment interactions (diet, smoking, coffee consumption) in relation to inflammatory and oxidative stress markers.

By integrating pharmacogenetics with metabolic and nutritional factors, this research highlights the potential of caffeine metabolism as a tool for understanding individual metabolic risk and supports the development of personalized preventive strategies.

In Study 1, the role of the CYP1A2 enzyme, the main determinant of caffeine metabolism, as well as the influence of the rs762551 polymorphism, is analyzed. The study is based on observations from the literature suggesting that coffee consumption is often associated with a reduced risk of type 2 diabetes, although some data indicate variable effects depending on intake levels. The main objective was to identify possible correlations between CYP1A2 genetic variability, coffee consumption, and type 2 diabetes. For this purpose, 358 participants were included (218 with T2DM and 140 controls), and genotyping was performed using qPCR techniques. The results showed that diabetic patients consumed more coffee on average than those in the control group. In addition, individuals with the AA genotype, considered rapid metabolizers, although less frequent, exhibited the highest coffee consumption as well as the highest glucose and cholesterol levels. Furthermore, a significant correlation was observed between coffee consumption and glucose levels in both the diabetic and control groups. The study suggests that there is an interdependence between genetically determined caffeine metabolism and metabolic parameters, indicating that caffeine levels, glycemia, and cholesterol are proportionally correlated, regardless of the presence of type 2 diabetes.

In Study 2, the focus is on the interaction between caffeine metabolism, genetic variability, and micronutrient status in patients with metabolic syndrome. More specifically, the study investigates how CYP1A2 genetic variants, together with vitamin B12 and folate levels, relate to metabolic parameters, with the aim of defining a novel biomarker axis with potential relevance for personalized interventions. This cross-sectional observational study, conducted on 356 adults with metabolic syndrome, showed that individuals with the AA genotype and moderate coffee consumption (1–2 cups/day) had significantly higher levels of

folate and vitamin B12, associated with more favorable BMI and triglyceride values. Importantly, the interaction between genotype and coffee consumption proved significant for both micronutrient status and metabolic parameters, particularly in this subgroup. The results suggest that the relationship between caffeine metabolism and B-vitamin status may represent a clinically relevant biomarker axis, supporting the role of personalized nutritional strategies in the management of metabolic syndrome.

In Study 3, the relationship between caffeine consumption and metabolic parameters is analyzed in the context of genetic variability and pharmacological treatment. The study is based on the premise that metabolic responses to caffeine are not uniform but are influenced both by the rate of metabolism and by the use of lipid-lowering or antidiabetic therapies. The objective was to evaluate how daily caffeine intake correlates with cholesterol and glucose levels depending on genotype and associated treatment. The analysis was performed on 358 participants, using multivariable regression models to assess both direct effects and interactions between caffeine, genotype, and medication. The results showed that caffeine intake was independently associated with increased cholesterol levels, with a more pronounced effect in rapid metabolizers who were not receiving statin therapy. In contrast, statin treatment significantly attenuated this effect. Regarding glycemia, the relationship with caffeine varied depending on metabolic profile and treatment: in slow metabolizers without antidiabetic therapy, a positive correlation between caffeine and glucose was observed, whereas in rapid metabolizers receiving antidiabetic treatment, this relationship became inverse. No significant associations were identified in heterozygous individuals. Overall, the study demonstrates that the metabolic effects of caffeine depend on the interaction between individual profile and pharmacological treatment. These findings support the importance of a personalized approach, in which caffeine consumption recommendations are adapted to each patient's metabolic and therapeutic characteristics.

Final conclusions and personal contributions

Caffeine metabolism and metabolic risk cannot be understood as uniform processes, as the physiological response varies according to individual characteristics and clinical context. The findings of this work demonstrate that the effects of caffeine on glycemia and lipid profile become relevant only when analyzed in relation to biological variability and factors such as pharmacological treatment and nutritional status. This perspective explains, to a large extent, the heterogeneity of results reported in the literature and suggests that generalized recommendations regarding coffee consumption are insufficient.

A central aspect highlighted in this thesis is that the metabolic response to caffeine is shaped by multiple interacting factors, particularly the interplay between diet, treatment, and individual biological characteristics. Consequently, the effects of caffeine are not constant: in certain situations, it may be associated with increased cholesterol or glucose levels, while in other contexts, especially under appropriate treatment, these effects may be attenuated or even reversed. At the same time, micronutrient status, particularly vitamin B12 and folate levels, emerges as an important component intersecting with caffeine metabolism and influencing metabolic parameters such as adiposity and triglycerides.

Overall, the results support the existence of a complex interaction between genetic factors, diet, and pharmacological treatment, which collectively shape individual metabolic responses. From this perspective, caffeine consumption should not be evaluated in isolation, but rather integrated within a broader clinical and biological framework.

The clinical implications are evident: recommendations regarding coffee intake should be individualized, taking into account metabolic profile, ongoing treatment, and nutritional status. A uniform approach may not only be ineffective but may also obscure clinically relevant differences between patients.

This work therefore proposes a shift toward precision nutrition, in which common daily exposures, such as caffeine intake, are interpreted in relation to individual characteristics. Although the findings are limited by the cross-sectional design and the need for more objective exposure assessments, they open important directions for future research and for the integration of these concepts into clinical practice.

In conclusion, caffeine should not be regarded solely as a common stimulant, but as a relevant metabolic factor, whose proper interpretation, within an individualized context, may contribute to the assessment and prevention of metabolic risk.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR
BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL II – MORFOLOGIE MICROSCOPICĂ
CLINICA UNIVERSITARĂ DE GENETICĂ MEDICALĂ**

LAURA CLAUDIA POPA



**UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**Rolul polimorfismelor genei CYP1A2 în
metabolismul cofeinei: Implicații pentru riscul de
sindrom metabolic**

Conducător Științific

PROF. DR. NICOLETA IOANA ANDREESCU

**Timișoara
2026**

Introducere

Cofeina, una dintre cele mai consumate substanțe psihoactive la nivel global, este în prezent reevaluată din perspectivă științifică, interesul mutându-se de la efectele sale stimulante imediate către mecanismele moleculare care leagă metabolismul acesteia de variabilitatea genetică individuală și de riscurile cardio-metabolice emergente. Această lucrare investighează rolul polimorfismelor genelor CYP1A1 și CYP1A2 în metabolismul cofeinei și potențialul lor ca biomarkeri moleculari ai sindromului metabolic (MetS).

Cofeina este omniprezentă în dietă, fiind consumată zilnic de majoritatea populației adulte, sub diverse forme, precum cafea, ceai sau băuturi energizante. După ingestie, aceasta este absorbită aproape complet și metabolizată hepatic, în principal prin intermediul enzimei CYP1A2. Această cale metabolică bine definită face din cofeină un model ideal pentru studiile de farmacogenetică. Metabolizarea sa conduce la formarea a trei metaboliți principali fiecare având efecte fiziologice distincte. Variabilitatea genetică individuală influențează semnificativ rata acestei transformări, explicând răspunsurile diferite la aceeași doză de cofeină.

Sindromul metabolic, caracterizat prin obezitate centrală, dislipidemie, hiperglicemie și hipertensiune, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. În România, prevalența este ridicată, afectând aproape 40% din populația adultă, cu rate alarmante de obezitate și obezitate abdominală. Această povară epidemiologică subliniază necesitatea identificării unor biomarkeri precoci, capabili să detecteze riscul înainte de apariția complicațiilor vasculare ireversibile.

Familia enzimelor citocromului P450 joacă un rol central în metabolizarea xenobioticelor, iar CYP1A1 și CYP1A2 se remarcă prin inducibilitatea lor crescută și variabilitatea genetică pronunțată. Polimorfismele rs1048943 (CYP1A1) și rs762551 (CYP1A2) modifică activitatea enzimatică, determinând diferențe semnificative în clearance-ul cofeinei. Astfel, metabolizatorii rapizi elimină cofeina de două-trei ori mai repede decât cei lenți, ceea ce poate influența procesele implicate în dezvoltarea MetS, precum rezistența la insulină sau reglarea tensiunii arteriale.

Conceptul modern de biomarker depășește simpla identificare a unei variabile biologice, incluzând roluri diagnostice, predictive și de monitorizare. În cazul MetS, markerii clasici apar relativ târziu în evoluția bolii. În schimb, polimorfismele CYP1A1/2 pot oferi o perspectivă precocă asupra susceptibilității individuale, facilitând intervenții preventive personalizate.

Relația dintre consumul de cafea și riscul metabolic este complexă și aparent contradictorie. Studiile arată efecte protectoare, neutre sau chiar negative, în funcție de populație. Această variabilitate devine mai clară atunci când indivizii sunt stratificați genetic. Metabolizatorii rapizi beneficiază mai mult de efectele antioxidante ale cafelei, în timp ce metabolizatorii lenți pot prezenta efecte adverse, precum tahicardie sau alterări glicemice, mai ales la consumuri ridicate.

Metabolismul cofeinei este influențat și de factori de mediu. Fumatul induce activitatea enzimatică și accelerează metabolizarea, în timp ce estrogenii o inhibă. Dieta contribuie, de asemenea, la această variabilitate, anumite alimente stimulând sau inhibând enzimele implicate. Astfel, relația genotip-fenotip este dinamică și influențată continuu de stilul de viață.

Deși CYP1A2 este principala enzimă implicată, CYP1A1 are un rol important în generarea de metaboliți proinflamatori și în amplificarea stresului oxidativ, mai ales în țesuturi expuse direct la toxine. Coexistența unor variante genetice cu activitate crescută poate defini un profil de risc metabolic accentuat.

Integrarea genotipării CYP1A1/2 nu înlocuiește markerii clasici, ci îi completează, oferind o explicație mecanistică pentru anumite profile metabolice și orientând strategiile terapeutice. De exemplu, la un metabolizator lent cu consum ridicat de cofeină, intervențiile pot include reducerea aportului sau optimizarea dietei antioxidante.

Această teză are patru obiective principale: determinarea distribuției genotipurilor CYP1A2 într-o populație românească, evaluarea relației dintre rata de metabolizare a cofeinei și parametrii MetS, analiza interacțiunilor gene-mediu și impactul acestora asupra markerilor inflamatori și de stres oxidativ.

Partea generală

Cofeina reprezintă una dintre cele mai utilizate substanțe bioactive la nivel global, fiind integrată atât în obiceiurile alimentare zilnice, cât și în numeroase produse farmaceutice și nutriționale. Importanța sa depășește efectul stimulant clasic, fiind implicată într-o serie de procese fiziologice complexe, cu relevanță asupra metabolismului energetic, funcției cardiovasculare și homeostaziei glucidice.

După ingestie, cofeina este rapid absorbită la nivel intestinal, atingând concentrații plasmatice maxime într-un interval scurt de timp. Distribuția sa este extensivă, având capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică și placentă, ceea ce explică efectele sale sistemice. Metabolizarea are loc predominant la nivel hepatic, unde este transformată în metaboliți activi, paraxantină, teobromină și teofilină, fiecare contribuind diferit la efectele

biologice generale. Eliminarea se realizează în principal pe cale renală, sub formă de metaboliți.

Efectele fiziologice ale cofeinei sunt în mare parte mediate prin antagonizarea receptorilor adenozinici, ceea ce determină creșterea activității neuronale și eliberarea de neurotransmițători. La nivelul sistemului nervos central, aceasta se traduce prin creșterea vigilenței, îmbunătățirea performanței cognitive și reducerea oboselii. Totuși, aceste efecte sunt dependente de doză și de sensibilitatea individuală, putând deveni adverse la consumuri crescute, prin apariția anxietății, insomniei sau iritabilității.

La nivel cardiovascular, cofeina poate produce creșteri tranzitorii ale tensiunii arteriale și frecvenței cardiace, în special la consumatorii ocazionali. În ceea ce privește metabolismul energetic, aceasta stimulează lipoliza și crește consumul energetic prin activarea sistemului nervos simpatic. În același timp, efectele asupra metabolismului glucidic sunt complexe: deși administrarea acută poate reduce sensibilitatea la insulină, consumul cronic de cafea este frecvent asociat cu un risc redus de diabet zaharat tip 2, sugerând implicarea altor compuși bioactivi.

Un element esențial în interpretarea efectelor cofeinei este variabilitatea interindividuală a metabolismului său. Deși mecanismele metabolice sunt bine caracterizate, viteza de procesare diferă semnificativ între indivizi. Această variabilitate este influențată de factori genetici, dar și de factori de mediu precum fumatul, dieta, statusul hormonal sau administrarea anumitor medicamente. Astfel, răspunsul la cofeină devine un fenomen individualizat, dependent de interacțiunea dintre factori biologici și comportamentali. Sindromul metabolic constituie un model clinic major pentru studiul acestor interacțiuni. Acesta este definit prin asocierea mai multor anomalii metabolice — obezitate abdominală, dislipidemie, hiperglicemie și hipertensiune — care cresc semnificativ riscul cardiovascular și diabetogen. Prevalența sa este în continuă creștere, reflectând modificările stilului de viață modern, caracterizat prin sedentarism și alimentație hipercalorică.

Din punct de vedere patofiziologic, sindromul metabolic este dominat de trei mecanisme interdependente: rezistența la insulină, inflamația cronică și stresul oxidativ. Rezistența la insulină reprezintă evenimentul central, determinând alterări ale metabolismului glucidic și lipidic. Creșterea acizilor grași liberi și acumularea de trigliceride contribuie la disfuncția metabolică și la dezvoltarea steatozei hepatice.

Inflamația cronică de grad scăzut, generată în principal de țesutul adipos visceral, amplifică aceste procese. Adipocitele și celulele imune infiltrate secretă citokine proinflamatorii care afectează semnalizarea insulinică și funcția

endotelială. În paralel, stresul oxidativ, rezultat din dezechilibrul dintre producția de specii reactive de oxigen și mecanismele antioxidante, contribuie la deteriorarea celulară și la progresia bolii. Aceste mecanisme formează un cerc vicios care întreține și agravează disfuncția metabolică.

Pe lângă factorii de mediu, susceptibilitatea la sindrom metabolic este influențată și de factori genetici și epigenetici. Boala are un caracter poligenic, fiind determinată de interacțiunea mai multor variante genetice implicate în metabolismul glucidic, lipidic și în funcția adipocitelor. În același timp, mecanismele epigenetice, sensibile la influențele mediului, pot modula expresia genică și pot contribui la „programarea” metabolică, inclusiv în perioada prenatală.

În acest context, biomarkerii metabolici și moleculari joacă un rol esențial în identificarea precoce și monitorizarea sindromului metabolic. Markerii tradiționali, precum glicemia, lipidele sau tensiunea arterială, reflectă stadii avansate ale bolii. În schimb, biomarkerii moleculari, precum indicatorii rezistenței la insulină, markerii inflamatori sau cei de stres oxidativ, pot evidenția modificări subclinice. De asemenea, noi direcții de cercetare includ biomarkeri lipidici avansați, microARN-uri și metaboliți implicați în procesele oxidative și inflamatorii.

Interacțiunea dintre cofeină și metabolismul energetic este deosebit de relevantă în acest context. Cofeina stimulează mobilizarea acizilor grași și crește consumul energetic, contribuind la reglarea masei corporale. Cu toate acestea, efectele sale asupra metabolismului glucidic și asupra riscului metabolic sunt heterogene și dependente de caracteristicile individuale. Consumul de cafea este asociat frecvent cu beneficii metabolice, dar aceste efecte pot fi modulate de factori precum dieta, statusul nutrițional și obiceiurile de viață.

În plus, cofeina poate interacționa cu alte căi metabolice, inclusiv cu metabolismul micronutrienților, influențând procese precum stresul oxidativ și inflamația. Astfel, impactul său asupra sănătății nu trebuie analizat izolat, ci în cadrul unui context metabolic complex și individualizat.

Partea speciala

Sindromul metabolic este adesea diagnosticat tardiv, atunci când disfuncția metabolică este deja instalată, în timp ce metabolismul cofeinei oferă informații valoroase despre variabilitatea biologică individuală. Diferențele în metabolismul cofeinei, influențate de variabilitatea genetică, pot reflecta susceptibilitatea la mecanismele cheie implicate în sindromul metabolic, precum rezistența la insulină și inflamația cronică.

Această teză își propune să evalueze modul în care variația genetică influențează metabolismul cofeinei și relația acestuia cu sindromul metabolic într-o populație românească. Studiul se concentrează pe trei direcții principale: descrierea distribuției genetice, analiza relației dintre metabolismul cofeinei și parametrii metabolici, precum și explorarea interacțiunilor gene–mediu (dietă, fumat, consum de cafea) în raport cu markerii inflamatori și de stres oxidativ.

Prin integrarea farmacogeneticii cu factorii metabolici și nutriționali, această cercetare evidențiază potențialul metabolismului cofeinei ca instrument pentru înțelegerea riscului metabolic individual și susține dezvoltarea unor strategii preventive personalizate.

În Studiul 1 este analizat rolul enzimei CYP1A2, principalul determinant al metabolismului cofeinei, precum și influența polimorfismului rs762551 asupra acestui proces. Studiul pornește de la observațiile din literatură conform cărora consumul de cafea este frecvent asociat cu un risc redus de diabet zaharat de tip 2, deși există și date care sugerează efecte diferite în funcție de nivelul consumului. Obiectivul principal a fost identificarea unor posibile corelații între variabilitatea genetică a CYP1A2, consumul de cafea și diabetul zaharat de tip 2. În acest scop, au fost incluși 358 de participanți (218 cu T2DM și 140 martori), iar genotiparea a fost realizată prin tehnica qPCR. Rezultatele au arătat că pacienții cu diabet consumau, în medie, mai multă cafea decât cei din grupul de control. De asemenea, indivizii cu genotip AA, considerați metabolizatori rapizi, deși mai puțin frecvenți, au prezentat cel mai mare consum de cafea, dar și cele mai ridicate valori ale glicemiei și colesterolului. În plus, s-a evidențiat o corelație semnificativă între consumul de cafea și nivelul glicemiei, atât în grupul diabetic, cât și în cel de control. Studiul sugerează că există o interdependență între metabolismul cofeinei, determinat genetic, și parametrii metabolici, indicând faptul că nivelurile de cofeină, glicemia și colesterolul sunt corelate în mod proporțional, independent de prezența diabetului zaharat de tip 2.

În Studiul 2, accentul este pus pe interacțiunea dintre metabolismul cofeinei, variabilitatea genetică și statusul micronutrienților la pacienții cu sindrom metabolic. Mai exact, studiul investighează modul în care variantele genetice CYP1A2, împreună cu nivelurile de vitamina B12 și folat, se corelează cu parametrii metabolici, cu scopul de a defini un nou ax de biomarkeri cu relevanță pentru intervenții personalizate. Acest studiu observațional transversal, realizat pe 356 de adulți cu sindrom metabolic, a arătat că indivizii cu genotip AA și un consum moderat de cafea (1–2 cești/zi) prezentau niveluri semnificativ mai ridicate de folat și vitamina B12, asociate cu valori mai favorabile ale IMC-ului și trigliceridelor. Important, interacțiunea dintre genotip și consumul de cafea s-a dovedit semnificativă atât pentru statusul

micronutrienților, cât și pentru parametrii metabolici, în special în acest subgrup. Rezultatele sugerează că relația dintre metabolismul cofeinei și statusul vitaminelor din complexul B poate reprezenta un ax de biomarkeri cu relevanță clinică, susținând rolul strategiilor nutriționale personalizate în managementul sindromului metabolic.

În Studiul 3 este analizată relația dintre consumul de cofeină și parametrii metabolici, în contextul variabilității genetice și al tratamentului medicamentos. Studiul pornește de la ideea că răspunsul metabolic la cofeină nu este uniform, ci este influențat atât de rata de metabolizare, cât și de utilizarea terapiei hipolipemiante sau antidiabetice.

Obiectivul a fost de a evalua modul în care aportul zilnic de cofeină se corelează cu nivelul colesterolului și al glicemiei, în funcție de genotip și de tratamentul asociat. Analiza a fost realizată pe 358 de participanți, utilizând modele de regresie multivariată pentru a testa atât efectele directe, cât și interacțiunile dintre cofeină, genotip și medicație.

Rezultatele au arătat că aportul de cofeină a fost asociat independent cu creșterea nivelului colesterolului, efectul fiind mai pronunțat la metabolizatorii rapizi care nu urmau tratament cu statine. În schimb, administrarea statinelor a redus semnificativ acest efect. În ceea ce privește glicemia, relația cu cofeina a variat în funcție de profilul metabolic și de tratament: la metabolizatorii lenți fără terapie antidiabetică s-a observat o corelație pozitivă între cofeină și glicemie, în timp ce la metabolizatorii rapizi aflați sub tratament antidiabetic, această relație a devenit inversă. Pentru heterozigoți nu au fost identificate asocieri relevante.

În ansamblu, studiul demonstrează că efectele metabolice ale cofeinei sunt dependente de interacțiunea dintre profilul individual și tratamentul medicamentos. Aceste rezultate susțin importanța unei abordări personalizate, în care recomandările privind consumul de cofeină sunt adaptate în funcție de particularitățile metabolice și terapeutice ale fiecărui pacient.

Concluzii finale si contribuții personale

Metabolismul cofeinei și riscul metabolic nu pot fi înțelese ca procese uniforme, deoarece răspunsul organismului diferă în funcție de particularitățile individuale și de contextul clinic. Rezultatele acestei lucrări arată că efectele cofeinei asupra glicemiei și profilului lipidic devin relevante doar atunci când sunt analizate în raport cu variabilitatea biologică și cu factori precum tratamentul medicamentos sau statusul nutrițional. Această perspectivă explică, în mare măsură, heterogenitatea rezultatelor raportate în literatura de specialitate și sugerează că recomandările generale privind consumul de cafea sunt insuficiente.

Un aspect central evidențiat este faptul că răspunsul metabolic la cofeină este influențat de interacțiuni multiple, în special între dietă, tratament și particularitățile individuale. Astfel, efectele cofeinei nu sunt constante: în anumite situații, aceasta poate fi asociată cu valori crescute ale colesterolului sau glicemiei, în timp ce în alte contexte, în special sub tratament adecvat, aceste efecte pot fi diminuate sau chiar inversate. În același timp, statusul micronutrienților, în special nivelurile de vitamina B12 și folat, apare ca un element important care se intersectează cu metabolismul cofeinei și poate influența parametrii metabolici, precum adipositatea sau trigliceridele.

În ansamblu, rezultatele susțin existența unei interacțiuni complexe între factori genetici, dietă și tratament medicamentos, care modelează răspunsul metabolic individual. Din această perspectivă, consumul de cofeină nu poate fi evaluat izolat, ci trebuie integrat într-un context clinic și biologic mai larg.

Implicațiile clinice sunt evidente: recomandările privind consumul de cafea ar trebui adaptate individual, ținând cont de profilul metabolic, de tratamentul urmat și de statusul nutrițional. Abordarea uniformă nu doar că poate fi ineficientă, dar poate ascunde diferențe relevante între pacienți.

Această lucrare propune astfel o schimbare de paradigmă către o nutriție de precizie, în care expuneri cotidiene, precum consumul de cofeină, sunt interpretate în funcție de caracteristicile individuale. Deși rezultatele sunt limitate de designul transversal și de necesitatea unor evaluări mai obiective ale expunerii, ele deschid direcții importante pentru cercetări viitoare și pentru integrarea acestor concepte în practica clinică.

În concluzie, cofeina nu este doar un stimulant obișnuit, ci un factor metabolic relevant, a cărui interpretare corectă, în context individualizat, poate contribui la evaluarea și prevenția riscului metabolic.