



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA**

TESI DI LAUREA

La caffeina: distribuzione, chimica e farmacologia

RELATORE: Prof.ssa Raffaella Filippini

LAUREANDA: Giulia Stoppa

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

## INDICE

1 INTRODUZIONE .....	4
1.1 LA CAFFEINA NELLA STORIA .....	4
<i>Le origini arabe del caffè</i> .....	5
<i>Le origini asiatiche del tè</i> .....	6
<i>Le origini americane del cacao</i> .....	7
1.2 LA CAFFEINA NEL REGNO VEGETALE .....	8
1.3 CAFFEINA: CHIMICA, BIOSINTESI E MECCANISMO D'AZIONE .....	14
<i>Chimica</i> .....	14
<i>Biosintesi della caffeina</i> .....	16
<i>Meccanismo d'azione</i> .....	19
<i>Teoria della mobilità del calcio</i> .....	19
2 EFFETTI DELLA CAFFEINA SULL'ORGANISMO UMANO .....	23
2.1 LA CAFFEINA E IL SISTEMA RESPIRATORIO .....	23
<i>Studi</i> .....	24
2.2 LA CAFFEINA, I BAMBINI E I GIOVANI ADULTI .....	26
2.3 GLI EFFETTI DELLA CAFFEINA SUL RENE .....	28
<i>Effetti del consumo di caffeina sui calcoli renali</i> .....	29
2.4 EFFETTI ANALGESICI DELLA CAFFEINA NEL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA .....	30
<i>Effetti della caffeina sul dolore e sulla cefalea non emicranica</i> .....	31
2.5 EFFETTI DELLA CAFFEINA SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE .....	32
<i>Caffeina e ipertensione</i> .....	33
<i>Caffeina e aritmie</i> .....	35
<i>Effetti del caffè sul diabete mellito di tipo 2</i> .....	36
2.6 EFFETTI DELLA CAFFEINA SUL SISTEMA GASTROINTESTINALE .....	39
<i>Caffè e tratto gastrointestinale: focus sulla funzione motoria</i> .....	40
2.7 LA CAFFEINA E LA PERDITA DI PESO .....	42
2.8 LA CAFFEINA, L'ESERCIZIO E LA PRESTAZIONE ATLETICA .....	44
2.9 LA CAFFEINA NELLA DONNA IN GRAVIDANZA .....	46
<i>Studi</i> .....	47
3 EFFETTI DELLA CAFFEINA SUL SISTEMA NERVOSO .....	48
3.1 CAFFEINA NEL SOSTEGNO DI MEMORIA E ATTENZIONE .....	48
<i>Caffeina e memoria</i> .....	49

<i>Caffeina e attenzione</i> .....	50
3.2 INTERFERENZE DELLA CAFFEINA NEL SONNO.....	51
3.3 CAFFEINA, IRRITABILITÀ E ANSIA.....	52
<i>Caffeina, depressione e aggressività</i> .....	53
3.4 “CHIPPIE”: FENOMENO DELLA DIPENDENZA DA CAFFEINA.....	53
4 CAFFEINA: DIPENDENZA E TOSSICITA’.....	55
4.1 DIPENDENZA FISICA E ASTINENZA.....	55
<i>Sindrome da dipendenza clinica</i> .....	56
5 SOMMINISTRAZIONE DI CAFFEINA IN FORME ALTERNATIVE.....	58
<i>Barrette e gel a base di caffeina</i> .....	58
<i>Gomme da masticare a base di caffeina</i> .....	59
<i>Caffeina in forma di collutorio</i> .....	59
<i>Bevande energetiche con caffeina</i> .....	60
<i>Spray nasali e per bocca a base di caffeina</i> .....	60
6 CURIOSITÀ.....	62
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	65

## **1 INTRODUZIONE**

### **1.1 LA CAFFEINA NELLA STORIA**

Nonostante le piante caffeinate siano state usate per i loro effetti farmacologici fin dai tempi antichissimi, non fu prima dell'inizio del XIX secolo, quando si diffuse l'interesse per la chimica delle piante, che la caffeina fu isolata e denominata. La scoperta fu fatta nel 1819 da un giovane medico, Friedlieb Ferdinand Runge, a seguito di un incontro con il settantenne Johann Wolfgang Goethe, barone dell'impero germanico.

Benché la fama di Goethe nel corso della sua vita poggiasse anzitutto sul suo genio poetico, negli anni della maturità egli divenne un curioso e abile scienziato dilettante, dedito ad un'ampia gamma di studi empirici che comprendeva l'ottica, la farmacia, la chimica, la botanica, la mineralogia e la meteorologia. Sappiamo che la caffeina e l'alcool avevano animato i suoi slanci giovanili e che, dal 1779, al compimento del suo trentesimo anno, Goethe decise di condurre una vita più sobria e di dimezzare il consumo di queste sostanze. Al tempo del suo incontro con Goethe, Runge aveva venticinque anni e studiava sotto la guida del grande chimico Johann Wolfgang Döbereiner (1780-1849), la cui importante opera teorica contribuì allo sviluppo della tavola periodica. Fu Döbereiner a citare la brillante figura di Runge, il giovane studente chiamato "Veleno" per le sue indagini chimiche sulle sostanze tossiche. Affascinato da Runge, Goethe chiese che il dotato studente gli facesse visita. A seguito del loro incontro, quando Runge si alzò per congedarsi, l'anziano poeta si sporse dallo scrittoio con in mano una piccola scatola di semi di raro caffè moca arabo, richiedendo al suo ospite di analizzare il contenuto. Quest'ultimo tornò al suo laboratorio e in pochi mesi riuscì ad estrarre e purificare la caffeina. Non fu l'unico però ad occuparsi di questa sostanza: tra gli altri scienziati, si ricordi M. Jobst, il quale scoprì che la teina contenuta nel tè era identica alla caffeina; si comprese così che gli effetti energetici e vitalizzanti del caffè e del tè erano dovuti alla stessa molecola. Nel 1813 la caffeina fu isolata dal mate (una pianta sud americana) e nel 1865 dai semi di cola. Il 22 luglio 1869, inoltre, il *Daily News* di Londra riportò che "da 120 libbre di caffè

era possibile estrarre una dose di caffeina della misura di un piattino da colazione". Fu dunque a seguito dell'incontro tra uno scienziato e un poeta che la caffeina fu rivelata per la prima volta al mondo: un'origine curiosamente simbolica, se si considera come il vasto panorama della storia di questa droga attraversi così tanto i mondi disparati della scienza e della cultura [1].

#### *Le origini arabe del caffè*

Malgrado l'arbusto del caffè cresca allo stato selvatico ovunque sui rilievi dell'Africa non vi è tuttavia alcuna prova certa del fatto che il caffè fosse noto o usato nel mondo antico, romano, medio-orientale o africano. Benché storici europei e arabi riferiscano di leggendari resoconti africani o citino perdute testimonianze scritte risalenti almeno al VI secolo, i documenti giunti fino a noi fanno risalire inconfutabilmente il consumo del caffè e la conoscenza della sua pianta non prima della metà del XV secolo.

La conoscenza in Arabia della pianta del caffè e dell'azione stimolante del chicco di caffè è documentata fin dal tempo del medico e astronomo Rhazes, la cui opera sembra offrirne una prima testimonianza scritta. La ragione di questa attribuzione deve ricondursi al significato che, al tempo di Rhazes, avevano le parole arabe "bunn" e "buncham": queste parole si riferivano l'una alla bacca di caffè e l'altra alla bevanda. Rhazes, in un suo perduto manuale, descrive la natura e gli effetti di questa sostanza; tuttavia il più antico documento ancora esistente che faccia riferimento al "buncham" è il classico e monumentale trattato "Il canone di medicina" scritto da Avicenna (980 - 1037) al volgere del XI secolo. La quinta e ultima parte del suo libro è una farmacopea, un manuale per la composizione e la preparazione dei medicinali che elenca più di 760 droghe e che comprende appunto la voce "buncham".

Come ricordato all'inizio, anche se nessuno possiede una prova certa che le tribù arabe o africane facessero uso di caffè nell'antichità, la diffusione massiccia sia del caffè selvatico che della pianta coltivata e il suo uso presso gli indigeni moderni, testimoniato dagli europei fin dal XVII secolo, lasciano supporre che la caffeina possa essere stata assunta ben prima della sua storia documentata. Una tradizione attendibile riporta che in Africa, prima del X secolo, veniva fermentato un vino dalla polpa delle bacche di caffè mature.

Alcuni dicono che nel XI secolo l'usanza di bollire i semi di caffè acerbi insieme alla buccia per trarne una bevanda era ormai consolidata in Etiopia.

Noi non conosciamo tutti i dettagli delle antiche preparazioni arabe del caffè; l'informazione più rilevante è che, quando i mercanti arabi portarono con sé il caffè dall'Africa per piantarlo nelle loro terre, essi ricavarono dalla bacca del caffè due diverse bevande caffeinate. La prima era il "kisher", una bevanda simile al tè ottenuta facendo bollire le bucce essiccate dal frutto e che, secondo tutte le testimonianze, non aveva affatto il sapore del caffè, ma piuttosto di un tè aromatizzato e speziato. La seconda era il "bounya", il cui nome deriva da "bunn" (il termine etiope per indicare le bacche del caffè): una bevanda densa ricavata dalle bacche frantumate e pestate. Forse veniva bevuta non filtrata e, secondo una pratica durata secoli, ingoiata con tutti i suoi sedimenti: una bevanda che potremmo con buona approssimazione definire "fango".

L'infusione fu l'ultimo traguardo, databile solo al XVIII secolo. Il caffè in polvere veniva chiuso in un sacchetto di tessuto che veniva poi adagiato in un recipiente. Su di esso si versava acqua calda. Tuttavia, la bollitura rimase ancora per molti anni il metodo preferito.

#### *Le origini asiatiche del tè*



Figura 1: tavolette di tè cinese pressato (TerzaLuna.com)

Troviamo invece la prima allusione nella letteratura cinese a quella capacità del tè, che oggi sappiamo essere dovuta alla caffeina, di migliorare le prestazioni della mente, nello "Shin Lun" di Hua Tuo (m. 220 a.C.). In questo libro il famoso medico e chirurgo, a cui si attribuisce la scoperta

dell'anestesia, insegnava che il consumo di tè migliorava l'attenzione e la concentrazione, un

chiaro riferimento a quelli che oggi conosciamo come i principali effetti psicoattivi della caffeina. La consapevolezza dell'efficacia della caffeina come eccitante dell'umore fu dimostrata anche da Liu Kun, governatore di Yan Chou e condottiero, quando scrisse a suo nipote pregandolo di mandargli del "vero tè" per lenire la sua depressione. Ancora, nel 59 a.C., nello Szechuan, Wang Bao (scrittore cinese) scrisse il primo libro conosciuto che desse istruzioni per l'acquisto e la preparazione del tè. Il volume fu una pietra miliare nella storia

del tè, in quanto dalla sua pubblicazione il tè divenne una parte importante della dieta, pur rimanendo una droga.

Le forme del tè che più si diffusero furono le tavolette e la polvere. Per preparare il tè in tavolette o tortine, le foglie venivano pestate, modellate e premute in una forma, per poi metterle ad asciugare sospese sopra un fuoco di legna o di carbone. Quando erano pronte, le tavolette venivano sistemate dentro le ceste che pendevano dagli estremi di un'asta per essere consegnate in ogni angolo della nazione. Nei tempi più antichi le tortine di foglie pressate venivano masticate, più tardi invece bollite con cipolla, zenzero, giuggiola, buccia d'arancia, drupe di sanguinella e menta peperita, oppure con riso, spezie e latte. [2]

Dopo la dinastia T'ang l'uso delle tavolette di tè conobbe un rapido declino. Tuttavia, nel corso del XVIII secolo le tavolette di tè cinesi divennero le favorite dei russi che ne importarono tonnellate. Durante la dinastia Sung (960 – 1279), la tavoletta fu soppiantata da un tè in polvere che veniva mescolato con acqua calda e agitato fino a produrre una schiuma.

Fuori dalla Cina, tra i popoli orientali si distinguevano diversi usi della caffeina contenuta nella pianta del tè. Nell'antico Siam, le foglie di tè, già esposte al vapore, venivano arrotolate in pallottole e consumate insieme al grasso di maiale salato, olio, aglio e pesce essiccato. In Birmania, invece, veniva preparato il "letpet", un'insalata di tè in salamoia, facendo bollire le foglie di tè selvatico, spingendole in un pollone cavo di bambù e seppellendole per mesi: venivano infine dissotterrate e servite come un piatto prelibato in occasioni importanti.

#### *Le origini americane del cacao*

Recenti scoperte archeologiche rivelano che gli Olmechi (1500-400 a.C.), una delle più antiche civiltà americane fiorita nelle fertili pianure costiere messicane secoli prima dell'arrivo dei Maya, raccoglievano le cabosse di cacao per trarne la cioccolata. Essi furono quasi certamente i primi a coltivare la pianta.

Poco è noto sugli Olmechi; lo stesso nome gli fu dato più tardi dai loro discendenti. Gli antichi Maya (1000 a.C.-250 d.C.) furono dunque il secondo popolo a coltivare il cacao, cominciando nella penisola dello Yucatan. Le piantagioni di cacao, che si diffusero in tutti i loro domini, resero i Maya

particolarmente ricchi. Dopo la fine dell'era dei Maya, nel IX secolo d.C. la cioccolata fu bevuta dai Toltechi, che fiorirono tra il X e il XII secolo, e dagli Aztechi, la cui ascesa iniziò nel XII secolo. Fu da mani Azteche che fu servita la prima cioccolata ai conquistatori spagnoli all'inizio del XVI secolo.

Come i musulmani avevano trovato nel caffè un sostituto del vino, gli Aztechi apprezzarono la cioccolata anzitutto perché offriva loro un'alternativa alla bevanda indigena, l'"octili", il frutto fermentato dell'agave. La cioccolata venne inizialmente considerata come una bevanda consumata tipicamente tra gli aristocratici aztechi, che ne vietarono l'uso alla gente comune inclusi i sacerdoti. Data l'utilità della caffeina nei rigori di una spedizione militare, i nobili aztechi fecero un'eccezione per i soldati in azione e per i "pochta": la classe ereditaria di avventurieri e mercanti che attraversavano l'America centrale per trasportare dalle regioni più lontane nella capitale beni esotici, necessari per esaltare il re e la corte.

La più antica descrizione di una preparazione della cioccolata appare su un vaso maya di età tardo-classica (VIII secolo), conservato al Princeton Art Museum. Il vaso ritrae una donna mentre versa la cioccolata da una giara più piccola in una più grande, un passaggio inteso a isolare la schiuma, considerata forse a quel tempo la parte migliore della bevanda. Studi recenti ipotizzano che la cioccolata azteca, normalmente bevuta fredda, veniva preparata coi semi essiccati al sole e fermentati nelle loro cabosse. I semi venivano poi frantumati, tostati in pentole di terracotta e ridotti in polvere in una pietra concava, detta "metate". Si ritiene che venissero aggiunte vaniglia e varie spezie ed erbe, talvolta anche farina di granoturco per mitigare il sapore amaro. La pasta che ne risultava veniva modellata in cialde o tortine che poi venivano lasciate fuori all'ombra, a raffreddarsi e indurirsi. Una volta pronte, venivano sgretolate, mescolate ad acqua calda ed agitate con forza [1].

## **1.2 LA CAFFEINA NEL REGNO VEGETALE**

La caffeina, chiamata talora "teina", "guaranina" o "mateina" dai nomi delle altre piante in cui è contenuta, è presente nelle noci, nelle bacche, nei semi, nelle cabosse, nei baccelli, nelle foglie e nelle cortecce di dozzine di varietà vegetali. Ma perché queste piante hanno sviluppato la capacità di produrla? La



risposta è che la caffeina procura alle piante una protezione in quanto uccide batteri e funghi dannosi, e rende sterili alcuni insetti distruttivi. Poiché con il passare degli anni la caffeina permea il terreno circostante, essa può anche inibire la crescita di erbacce che potrebbero soffocare le piante



Figura 2: *Coffea arabica*  
(l'erboristeria: erbario online)

*C. arabica* è un arbusto sempreverde alto oltre 12 metri allo stato spontaneo, caratterizzato da foglie lanceolate, ovali, opposte, carnose e lucide, lunghe circa una decina di centimetri.

I fiori sono bianchi, tubulosi e assai numerosi, presentanti un intenso profumo simile a quello del gelsomino. Per quanto riguarda il frutto, questo è una drupa caratterizzata da una colorazione rossa a maturità (esistono varietà che producono frutti di colorazione gialla o arancio), che racchiude un mesocarpo morbido e fibroso spesso circa 1 millimetro, all'interno del quale si trovano uno strato di pectine e un endocarpo sottile. I semi, infine, sono due, piatti da un lato e convessi dall'altro, solcati longitudinalmente e racchiusi in una pellicola argentea definita *silverskin*.

*C. arabica* è una pianta originaria dell'Etiopia e del Sudan, ma ampiamente coltivata in piantagioni in varie parti del mondo, principalmente nei terreni di collina o di montagna.

Le principali operazioni colturali prevedono la potatura (effettuata per mantenere basse le piante e per regolare il numero di fiori/frutti), la pulizia del terreno, la concimazione, i trattamenti fitosanitari adeguati (in particolare per il controllo di *Hemileia vastatrix*: un fungo che attacca le foglie e che negli ultimi anni sta minacciando molte piantagioni in Sudamerica). Le successive fasi di raccolta e post - raccolta hanno una rilevante importanza per la qualità del caffè. La raccolta è complessa in virtù della presenza simultanea sulla pianta di frutti maturi e frutti a diversi stadi di maturazione che influenza considerevolmente le caratteristiche organolettiche e fitochimiche del caffè, sia verde che tostato. I frutti possono essere raccolti a mano, uno a uno, con un grande costo di manodopera ma con un prodotto di alta qualità, oppure meccanicamente scuotendo i rami o pettinandoli con appositi attrezzi che strappano sia i frutti maturi sia quelli acerbi. In questo caso costi e qualità

risultano invertiti. I frutti devono poi essere trattati entro quattro o sei ore dalla raccolta per evitare fermentazioni della polpa, che possono coinvolgere anche i semi. Il post raccolta ha luogo in più fasi condotte nel paese di produzione: dapprima occorre separare il seme dalla polpa mediante un processo di raschiatura meccanica in acqua; successivamente i semi vengono lasciati fermentare per circa 24 – 36 ore per poter rimuovere completamente, sempre con acqua corrente, la porzione di mucillagine che rimane attaccata al seme. Il caffè così “lavato” viene fatto seccare al sole, su piattaforme in cemento fino a raggiungere il 12% di umidità, in genere dopo alcuni giorni durante i quali è costantemente rivoltato. Il caffè secco presenta ancora il tegumento esterno (silverskin) che viene eliminato meccanicamente.

Al termine di tali passaggi si ha il cosiddetto “caffè verde” pronto all’esportazione. Una volta giunto nei paesi di consumo il caffè viene sottoposto a tostatura, che ha caratteristiche differenti in funzione delle qualità organolettiche predilette da ciascun mercato. Oltre all’uso per la preparazione della bevanda, al caffè sono ascritte azioni stimolanti – eccitanti, diuretiche ed ipertensive (la droga tradizionale è costituita dai semi, anche se recentemente sono apparsi prodotti ottenuti dagli scarti della lavorazione primaria come buccia e polpa del frutto). Ad oggi, quindi, l’importanza commerciale del caffè è enorme: si stima che oltre 100 milioni di persone dipendano dalla sua economia e le sole esportazioni dai paesi di produzione verso quelli di consumo hanno superato i 15 miliardi di dollari nel 2010. Oltre all’ovvia disponibilità del caffè per uso alimentare (in grani, macinato, liofilizzato, decaffeinato), il comparto salutistico ha visto apparire numerosi estratti e integratori a base di caffè verde. [3]

Oltre a *C. arabica*, troviamo altre specie vegetali contenenti caffeina. Tra queste ricordiamo le seguenti:

- *Camellia sinensis*
- *Theobroma cacao*
- *Cola acuminata*
- *Paullinia cupana*



Figura 3: *Camellia sinensis* (iStock images, erbario)

*Camellia sinensis* è un piccolo arbusto sempreverde che nelle zone d'origine (India settentrionale, Tibet e Cina) raggiunge i 4-6 m. Generalmente molto ramificato, presenta foglie lucide, ellittico-lanceolate, piccole e coriacee, e finemente seghettate ai margini. I fiori, semplici e di piccole dimensioni, sono bianco crema, pentameri e dialipetali costituiti da numerosi stami color giallo-oro. Possono essere solitari o in gruppi di 2-3 all'ascella delle foglie. Per quanto riguarda il frutto, questo è una piccola cassula trilobata, liscia e arrotondata contenente 3 semi. Il fusto è molto duro e compatto, avvolto da una corteccia grigia e ruvida. Questo arbusto può crescere sia in un clima mediterraneo che in uno tropicale, tuttavia fiorisce soltanto in aree caratterizzate da moderate precipitazioni [3]. *C. sinensis* comprende diverse sottospecie e per questo, in natura, l'impollinazione incrociata del tè rende incerto l'esito di ogni riproduzione sessuale, in quanto determina una mescolanza genetica. Il solo modo per riprodurre esattamente un arbusto prevede una tecnica detta "propagginazione", in cui un ramo flessibile della pianta (propaggine) viene curvato fino al terreno e indotto così a produrre radici e a generare una nuova pianta destinata a distaccarsi dalla pianta madre. Benché questo metodo consenta effettivamente di clonare piante superiori, è alquanto costoso e per questo molti coltivatori preferiscono seminare nuove piante nei vivai. Dopo tre anni di attente cure, le piante raggiungono la piena maturità e sono pronte per il primo raccolto. La potatura è fondamentale in quanto stimola la crescita di nuove foglioline con le quali preparare il tè e rende più agevole la raccolta manuale delle foglie più giovani, che garantiscono una migliore qualità del tè [1].



Figura 4: *Theobroma cacao*  
(l'erboristeria: erbario online)

Della pianta del cacao, *Theobroma cacao*, si utilizzano invece i semi tostati che, successivamente, vengono macinati per ottenere la polvere amara del cacao. Benché il genere *Theobroma* sia endemico nell'America centrale e meridionale, esso viene coltivato in varie parti del mondo eccetto nelle aree centrali e orientali dell'Africa, dove il terreno povero e il clima arido rendono la sua coltivazione impossibile. *T. cacao* è un albero sempreverde che sviluppa una ramificazione modesta in grado di raggiungere grandi altezze. Gli alberi di cacao cominciano a produrre frutti dopo quattro o cinque anni dal trapianto, raggiungono la piena maturità dopo dieci anni e spesso continuano a produrre cabosse per oltre sessant'anni. Più volte nel corso dell'anno gli alberi di cacao producono nuove foglie e, dopo due o tre anni, ciascun albero produce più di diecimila piccoli fiori inodori, costituiti da 5 petali che poggiano su un calice clavato, dai quali origineranno le cabosse mature. Le tecniche di raccolta e di essiccazione dei semi sono rimaste pressoché invariate nel corso del tempo. Ogni cabossa viene tagliata dalla pianta facendo attenzione a non danneggiare i fiori sottostanti. Dopo un paio di giorni, queste vengono spaccate, generalmente a mano e vengono scartati i gusci, mentre i semi freschi e la polpa vengono lasciati fermentare e, successivamente, lasciati essiccare al sole (oggi si utilizzano appositi essiccatori per velocizzare il processo). È dopo l'essiccazione che i semi acquisiscono il loro tipico sapore ricco e intenso. Così come il caffè, anche il cacao ha effetti stimolanti che sembrano essere il risultato di effetti congiunti e forse sinergici di caffeina e teobromina. La polvere di cacao contiene in media circa il 2% di teobromina e lo 0,2% di caffeina [1].



Figura 5: *Cola acuminata* (Fitonews)

La caffeina si ricava anche dalle noci di cola, presente nelle due varietà *Cola acuminata* e *Cola nitida*. Queste sono piante arboree sempreverdi native dell'Africa occidentale tropicale. Vengono ampiamente coltivate in Sud America e sono state introdotte anche in India e in Cina. Dagli alberi di cola si ricavano queste noci oblunghe e marroni, che vengono

raccolte a mano ed essiccate al sole per poi essere impiegate come ingredienti di medicine e bibite.



Figura 6: *Paullinia cupana* (erbeofficinali.org)

Le noci di cola hanno un sapore aromatico e aspro, vengono solitamente masticate dai lavoratori africani e da altri nativi per alleviare la fame e la fatica. Oltre a un'ampia dose di caffeina, le noci di cola contengono il glucoside colanina: uno zucchero della frutta che forse contribuisce al loro effetto energetico [4]. Infine, una consistente dose di caffeina la si

ritrova anche in *Paullinia cupana* (**Guaranà**), una pianta legnosa rampicante della famiglia delle Sapindaceae, nativa del bacino fluviale del Rio delle Amazzoni. Possiede foglie alterne imparipennate e piccoli fiori bianchi raggruppati in infiorescenze. Il frutto è una piccola capsula, contenente da uno a quattro semi circondati da cotiledoni di colore rosso. [5].

I semi di guaranà vengono tostati e macerati per farne una bevanda stimolante popolare in Sud America. Ha un sapore amaro e astringente e un leggero odore di caffè. Il contenuto di caffeina di questi semi è quasi tre volte superiore a quello dei semi di caffè, a parità di peso. Data l'alta concentrazione del principio attivo nel guaranà, esso fu usato a partire dal XIX secolo in preparazioni medicinali [6].

Per farne il tè, i semi di guaranà vengono spolpati, ripuliti e macinati in polvere, che a sua volta viene impastata con acqua e modellata in forme cilindriche. Questi bastoncini vengono lasciati essiccare al sole o su un fuoco

Commento [S1]: nome latino, anche in figura

basso, finché non diventano molto duri e di color ruggine. Grattugiando questi bastoncini, detti talvolta “pani di guaranà” o “cacao brasiliano”, si ricava un mezzo cucchiaino di polvere che viene disciolto con zucchero in acqua bollente. Così preparata, questa bevanda nota come “tè brasiliano”, contiene più caffeina dello stesso caffè. Ad oggi il guaranà viene anche edulcorato e imbottigliato come una bibita gassata, simile negli effetti e in parte nel sapore alle bibite di cola più diffuse [4].

Oltre alle piante appena ricordate, troviamo altre specie vegetali contenenti caffeina, tra le quali *Ilex paraguariensis* (appartenente alla famiglia delle Aquifoliaceae) da cui si ricava il Mate, e *Cassia angustifolia* o *Cassia acutifolia* (appartenente alla famiglia delle Leguminosae), tuttavia le concentrazioni della sostanza in queste ultime sono inferiori rispetto alle precedenti.

### 1.3 CAFFEINA: CHIMICA, BIOSINTESI E MECCANISMO D'AZIONE

#### Chimica

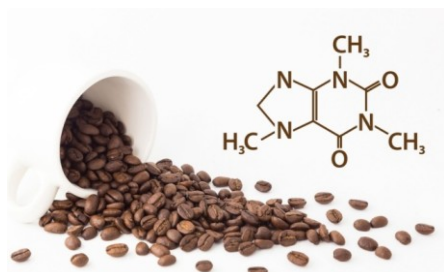


Figura 7: struttura molecolare della caffeina (focuzyn.com)

La caffeina (o 1,3,7 - trimetilxantina) è un composto chimico costituito da carbonio, idrogeno, azoto e ossigeno disposti su uno scheletro a due anelli.

A temperatura ambiente la caffeina, inodore e leggermente amara, consiste in una polvere bianca e soffice simile a

maizena, oppure di cristalli prismatici lunghi, flessibili e setosi. Essa è moderatamente solubile in acqua a temperatura corporea ma ampiamente solubile in acqua calda. La formula bruta della caffeina è  $C_8H_{10}N_4O_2$ .

Questa appartiene al gruppo degli alcaloidi purinici, detti talvolta xantine metilate o semplicemente xantine, il quale include anche teofillina, teobromina e paraxantina. Tutte e tre sono varianti chimiche della caffeina e sono prodotti primari del suo metabolismo.

Poiché la caffeina è solubile in acqua e attraversa facilmente tutte le membrane cellulari, essa viene rapidamente e completamente assorbita a livello di stomaco e intestino per poi fluire nel sistema sanguigno che la distribuisce in tutti gli organi, ed esplicare la propria azione farmacologica.

Gli effetti stimolanti della caffeina dipendono largamente dalla sua capacità di raggiungere il sistema nervoso centrale. Questa infiltrazione è possibile solo attraversando la barriera ematoencefalica, un meccanismo di difesa che protegge il sistema nervoso centrale dall'esposizione biologica o chimica, impedendo che grosse molecole, come virus, possano irrompere nel cervello o nel fluido che lo avvolge. La massima concentrazione di caffeina nel sangue viene raggiunta normalmente entro un'ora dalla sua assunzione. Tuttavia è importante ricordare che la concentrazione di caffeina in circolo è in funzione non soltanto della quantità di caffeina assunta, ma anche del peso corporeo della persona.

Successivamente la caffeina arriva a livello epatico e qui viene metabolizzata, ovvero convertita in prodotti secondari, che sono infine eliminati nell'urina. Più del 98% della caffeina assunta viene convertita in questo modo, lasciando che il resto attraversi immutato il sistema. La biotrasformazione della caffeina è complessa in quanto produce più di una dozzina di diversi metaboliti e lo studio di queste trasformazioni negli esseri umani è stato impedito dal fatto che i processi metabolici mostrano, nel caso della caffeina, una notevole varietà tra le diverse specie. Tuttavia negli ultimi due decenni, tecniche sofisticate in grado di identificare i componenti della molecola della caffeina, di distinguerli da composti molto simili e di tracciare il percorso della caffeina nel corpo, hanno disegnato l'albero metabolico umano con accuratezza notevole. Questi studi dettagliati rivelano che il fegato espleta la biotrasformazione della caffeina principalmente in due modi:

1 - la caffeina, trimetilxantina, può essere demetilata in dimetilxantine e monometilxantine se privata di uno o due dei suoi gruppi metilici;

2 - la caffeina può essere ossidata e convertita in acidi urici. Questo significa che viene aggiunto un atomo di ossigeno alla molecola di partenza.

Solitamente predomina il primo di questi due processi, con il risultato che i principali metaboliti della caffeina ritrovati nel sistema sanguigno sono la paraxantina (84%), teobromina (12%) e teofillina (4%) [7].

Questi processi metabolici sono catalizzati dal complesso enzimatico epatico *citocromo P450 (CYP 450)*, ed in particolare dall'enzima CYP 1A2 la cui attività può essere influenzata da fattori endogeni come polimorfismi genetici, o da fattori esogeni come fumo, assunzione di droghe e dieta. Il fumo, per esempio, provoca l'induzione di CYP1A2 che vede un aumento della propria attività metabolica [8]

La caffeina entra ed esce rapidamente dal nostro corpo: la stessa elevata solubilità in acqua che facilita la sua distribuzione nel corpo infatti, ne accelera anche l'espulsione riducendone così l'emivita (in media 3,5 ore in un adulto sano), che può essere influenzata però da fattori diversi. Le donne ad esempio metabolizzano la caffeina a una velocità superiore del 25% rispetto agli uomini. Inoltre, essendo metabolizzata dal fegato, la presenza di disfunzioni epatiche porterà ad una riduzione della velocità di eliminazione della caffeina. Anche i neonati sono drammaticamente meno capaci degli adulti di metabolizzare la caffeina, probabilmente perché il loro fegato non è ancora in grado di produrre gli enzimi necessari [9].

#### *Biosintesi della caffeina*

I moderni studi sperimentali sulla via biosintetica della caffeina sono stati avviati da diversi ricercatori intorno agli anni '70. Questi hanno reso possibile l'identificazione di una via principale anche se, negli anni '90, sono state proposte vie biosintetiche alternative.



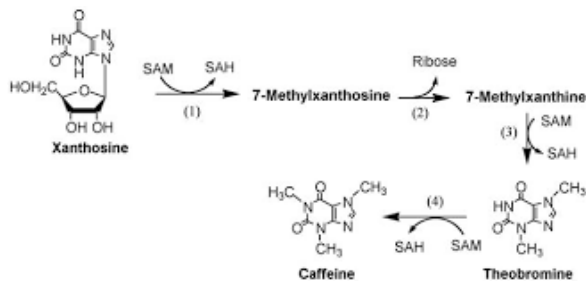


Figura 8: biosintesi della caffeina attraverso la via della xantosina [10].

La via principale è quella della xantosina e prevede la conversione della stessa dapprima in 7-metilxantosina e successivamente, grazie all'enzima

N-metilxantina nucleosidasi, in 7-metilxantina. Da questa si forma la teobromina per arrivare infine alla caffeina (la xantosina è un nucleoside purinico prodotto dalla degradazione di nucleotidi purinici).

Il primo enzima di metilazione, la xantosina N-metiltransferasi, che catalizza la formazione della 7-metilxantosina, è stato originariamente identificato grazie a studi effettuati sulle foglie di tè e, successivamente, sono stati clonati i geni che codificano per l'enzima appena ricordato, i quali hanno portato ad ottenere una proteina ricombinante (denominata 7-metilxantina sintasi) che mostra un'attività specifica per la xantosina. I dati disponibili suggeriscono quindi che la xantosina (ma non l'XMP) sia l'accettore di un gruppo metilico nelle piante di caffè. La conversione della 7-metilxantosina in 7-metilxantina sembra poi essere catalizzata da una specifica N-metilnucleosidasi. La specificità del substrato di questo enzima è piuttosto ampia e un'elevata attività è stata riscontrata con diversi nucleosidi monometil purinici.

La conversione della 7-metilxantina in caffeina comprende due reazioni di metilazione. Le attività di SAM: 7-metilxantina N-metiltransferasi e di SAM: teobromina N-metiltransferasi, che catalizzano rispettivamente il secondo e il terzo passaggio di metilazione nella via principale, sono state identificate per la prima volta in estratti grezzi di foglie di tè da alcuni ricercatori (1975) che hanno dimostrato che i due enzimi sono influenzati in modo simile da ioni metallici ed inibitori [10]. Da allora, l'attività N-metiltransferasica è stata rilevata in estratti acellulari preparati da frutti immaturi e da colture in sospensione di *Coffea arabica*. In seguito, è stata confermata l'attività di questi enzimi nelle foglie di tè, ed è stato affermato che questa era massima nelle foglie molto giovani in espansione, ma assente nelle foglie completamente sviluppate.

La purificazione delle N-metiltransferasi è stata tentata da diversi ricercatori sfruttando diverse tecniche come la cromatografia a scambio ionico, o la gel-filtrazione. Tuttavia, la purificazione è stata molto difficile a causa dell'instabilità dell'enzima nell'estratto, tanto che fino al 1999 non è stata ottenuta nessuna preparazione omogenea di questo enzima. Successivamente, una N-metiltransferasi isolata da giovani foglie di tè è stata purificata fino ad un'apparente omogeneità. La proteina ha mostrato un'ampia specificità di substrato e ha permesso la catalizzazione della seconda e della terza metilazione della via biosintetica della caffeina. La singola N-metiltransferasi così ottenuta è stata indicata dagli autori come *caffeina sintasi* (CS).

Il tasso di biosintesi della caffeina sembra quindi essere regolato principalmente dall'induzione e dalla repressione della 7-metilxantina sintasi e dalla caffeina sintasi o, in alcuni casi, dalla teobromina sintasi. La regolazione dell'attività di questi enzimi è dovuta principalmente al rapporto SAM/SAH: al momento della donazione del gruppo metilico alle molecole accettrici, SAM (S-adenosil metionina) viene convertito in SAH (S-adenosil omocisteina). Poiché SAH è un potente inibitore delle metiltransferasi (compresa la caffeina sintasi) la rimozione di SAH da parte di SAH idrolasi è essenziale per il continuo funzionamento delle N-metiltransferasi nella biosintesi della caffeina. La reazione della SAH idrolasi è reversibile e l'equilibrio è fortemente a favore della sintesi di SAH da adenosina a omocisteina. La rimozione dell'adenosina e dell'omocisteina è quindi essenziale per l'idrolisi efficace di SAH; ciò avviene attraverso il metabolismo dell'omocisteina a metionina, che viene ulteriormente convertita in SAM per completare il ciclo di rigenerazione di SAM [10].

### Meccanismo d'azione

Per quanto riguarda la sua attività farmacologica, le tre maggiori teorie che sono state recentemente formulate per spiegare il meccanismo d'azione della caffeina e di altre metilxantine sono:

- La teoria della mobilità del calcio, ovvero la traslocazione del calcio intracellulare;
- La teoria dell'inibizione delle fosfodiesterasi, ovvero l'aumento indotto di AMP ciclico (cAMP) dovuto all'inibizione della fosfodiesterasi;
- La teoria del blocco competitivo dei recettori dell'adenosina.

### Teoria della mobilità del calcio

La teoria della mobilità del calcio considera la caffeina un agente inotropo positivo, ovvero una droga che accresce la forza di contrazione del muscolo cardiaco, aumentando così la gittata cardiaca. Gli agenti con azione inotropica possono influenzare la risposta del corpo ai neurotrasmettitori agendo sulla produzione di neuro mediatori, come l'adenosin 3,5-monofosfato ciclico, che

indirettamente intensifica l'afflusso di ioni calcio nelle cellule, aumentando così la forza di contrazione del muscolo cardiaco. Sembra però che la caffeina induca questi effetti solo a un livello di dosaggio tossico, da dieci a cento volte più alto di quelli normalmente contenuti nel caffè, nel tè, nei

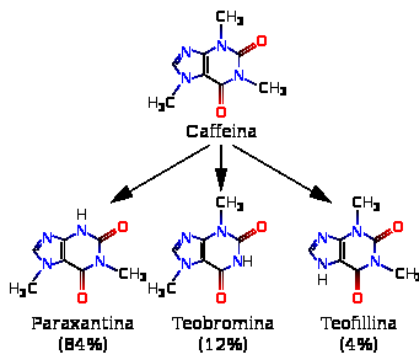


Figura 9: struttura molecolare dei prodotti del metabolismo della caffeina [7]

medicinali o nei *soft drink*. È dunque praticamente impossibile che la traslocazione del calcio serva a spiegare gli effetti della caffeina assunta per via alimentare.

### *Teoria dell'inibizione della fosfodiesterasi: il ciclo di rilascio di energia del cAMP*

Il corpo umano accumula l'energia nei muscoli in forma di zuccheri detti "glicogeni". Quando si ha bisogno di energia (per compiere uno sforzo fisico, ad esempio), il glicogeno viene subito rilasciato e bruciato come carburante. Alla fine degli anni cinquanta alcuni ricercatori hanno scoperto che un ormone, detto adenosinmonofosfato ciclico (cAMP) e che coordina l'azione nel sistema nervoso di numerosi neurotrasmettitori e ormoni tra i quali adrenalina e noradrenalina, gioca un ruolo centrale nella regolazione del metabolismo dei glicogeni. È stato poi dimostrato che la caffeina, poiché accresce la persistenza del cAMP, attraverso un altro processo che prevede l'inibizione di un altro ormone, la fosfodiesterasi, la quale si occupa della conversione del cAMP in eccesso in AMP, prolunga o inibisce l'effetto dell'adrenalina e dunque migliora la capacità del corpo di bruciare glicogeni.

Tuttavia l'effetto della caffeina sul cAMP è modesto, persino in concentrazioni molto superiori a quelle tipiche nel plasma. Pertanto, come l'ipotesi del calcio intracellulare, anche il meccanismo dell'inibizione della fosfodiesterasi non aiuta a spiegare gli effetti della caffeina osservati a livelli medi di assunzione.

### *La teoria più recente: il blocco dell'adenosina*

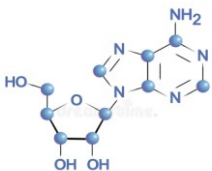


Figura 10: struttura molecolare dell'adenosina (iStock images)

Perché un neurotrasmettitore sia efficace, deve raggiungere i recettori designati a comunicarne l'impulso al sistema nervoso. Qualsiasi sostanza che blocchi questa trasmissione riduce o vanifica la funzione

del neurotrasmettitore o neuromodulatore coinvolto.

L'adenosina è un neuromodulatore con proprietà rilassanti, narcotiche e anticonvulsive, in grado di indurre ipotensione, bradicardia e vasodilatazione. Riduce inoltre la minzione e le secrezioni gastriche. Nel cervello l'adenosina riduce il tasso di metabolismo delle cellule nervose, inibendo il rilascio di altri neurotrasmettitori che controllano l'eccitabilità e la reattività dei neuroni centrali. Secondo la teoria più recente sul meccanismo d'azione della caffeina, essa agisce come un antagonista competitivo dei recettori adenosinici: realizza cioè i suoi effetti stimolanti bloccando la ricezione e dunque l'azione dell'adenosina. Questa teoria sostiene

che la caffeina, inibendo l'azione dell'adenosina, produca una serie di effetti opposti a quelli del neuromodulatore, un meccanismo che spiegherebbe il potere della caffeina di favorire la respirazione, la minzione e le secrezioni gastriche [9].

Una valutazione definitiva di questa teoria sul meccanismo d'azione della caffeina è resa complicata dalla varietà di recettori adenosinici e dalle loro diverse funzioni nei diversi tessuti. Tuttavia, poiché con un'assunzione media di caffeina per via alimentare i livelli di caffeina sono ritenuti troppo bassi per attivare meccanismi diversi, l'antagonismo recettoriale sembra il meccanismo che meglio giustifica gli effetti di questa sostanza. Questo effetto è potenziato dall'azione analoga che la caffeina svolge, in caso venga assunta in quantitativi di maggior rilievo, sui recettori GABA A del neurotrasmettitore GABA (acido  $\gamma$ -ammino butirrico), altra molecola inibitrice della trasmissione nervosa; questo, oltre a potenziamento cognitivo, induce anche ansia, irrequietezza, tremori e malessere generale.

Un paradosso che emerge quando tentiamo di spiegare gli effetti della caffeina insistendo soltanto sul suo ruolo antagonista dell'adenosina, è il fatto che questo meccanismo d'azione non può spiegare l'insorgere di tolleranza e dipendenza fisica. Eppure la tolleranza, ovvero la crescente "resistenza" alla droga che costringe i consumatori di caffeina ad aumentare progressivamente la loro dose per conservarne gli effetti stimolanti, viene comunemente sperimentata dai bevitori abituali di caffè. Anche la dipendenza, che si definisce come l'insorgenza di una sindrome da astinenza dopo un'improvvisa cessazione del consumo, sembra essere un fatto comune. Tuttavia, il fatto che la caffeina incrementi del 10%-20% il numero di recettori cerebrali dell'adenosina ha motivato l'ipotesi che questo incremento possa essere il meccanismo che induce i sintomi da astinenza. Sfortunatamente permangono alcune incongruenze che inducono gli scienziati a credere che questa spiegazione sia quantomeno incompleta, in quanto non spiega esaurientemente lo sviluppo della tolleranza. La tolleranza alla caffeina può raggiungere un livello tale da rendere inefficace qualsiasi dose: per quanto alto possa essere il dosaggio ingerito, la caffeina non è più in grado di riprodurre nel consumatore gli effetti precedenti.

In breve, se il meccanismo d'azione della caffeina è spiegabile nei termini di un blocco competitivo dell'adenosina, potremmo attenderci sintomi di astinenza dopo la cessazione dell'uso, ma non avremmo alcuna spiegazione per lo sviluppo della tolleranza. Problemi di questo tipo mostrano quanta strada la scienza abbia ancora da fare per spiegare i segreti della caffeina. Fortunatamente oggi è possibile individuare gli effetti della caffeina sulla salute dell'uomo attraverso studi che non richiedono una conoscenza dettagliata dei suoi meccanismi fondamentali [1].

## **2 EFFETTI DELLA CAFFEINA SULL'ORGANISMO UMANO**

### **2.1 LA CAFFEINA E IL SISTEMA RESPIRATORIO**

Tra i disturbi del respiro, il più comune è l'asma. Dal punto di vista fisiopatologico, l'asma è caratterizzata dalla diminuzione del diametro delle vie aeree per contrazione della muscolatura liscia, congestione vascolare, edema della parete bronchiale e secrezione densa. La sintomatologia dell'asma è costituita da dispnea, tosse e respiro sibilante: quest'ultimo in particolare è considerato essenziale per effettuare una diagnosi.

L'ipotesi più accreditata per spiegare la patogenesi dell'asma è che questa malattia derivi da un persistente stato infiammatorio acuto delle vie aeree provocato da stimoli di diversa natura: allergenici, farmacologici, ambientali, occupazionali (per esposizione a sostanze quali polveri vegetali, prodotti chimici, sali di metalli, ecc.), infettivi, correlati all'esercizio fisico e psichici.

L'allontanamento dell'agente causale dall'ambiente di vita di un asmatico allergico è la terapia di maggior successo, mentre la desensibilizzazione (o immunoterapia) con estratti di allergeni sospetti ha ottenuto un'approvazione generale, ma gli studi controllati sono pochi e la sua reale efficacia non sembra effettivamente provata.

I farmaci attualmente disponibili per la terapia antiasmatica possono essere suddivisi in due classi principali: farmaci che inibiscono le contrazioni della muscolatura liscia, ovvero farmaci "ad azione immediata", e farmaci che prevengono e/o fanno regredire l'infiammazione, ovvero farmaci "a lunga durata d'azione" [11].

Nella prima classe di farmaci, quelli che agiscono nell'immediato, ritroviamo anche le metilxantine, la famiglia di sostanze alla quale appartiene la caffeina, il cui principale effetto sulla respirazione è un incremento del ritmo respiratorio dato dal rilassamento del tessuto bronchiale, e quindi ad una broncodilatazione dovuta da un antagonismo competitivo della molecola della caffeina verso i recettori adenosinici.

Come precedentemente ricordato, l'adenosina è un neuromodulatore in grado di indurre ipotensione, bradicardia, vasodilatazione e broncocostrizione.

Legandosi ai recettori adenosinici, la caffeina blocca la ricezione e dunque l'azione dell'adenosina, producendo una serie di effetti opposti a quelli del neuromodulatore (aumento della pressione arteriosa, aumento del ritmo cardiaco, vasocostrizione e broncodilatazione). In funzione del suo meccanismo d'azione, la caffeina è anche un farmaco di prima scelta per il trattamento dell'apnea primaria nel neonato prematuro. Più precisamente, ad oggi si trova in commercio una specialità medicinale a base di caffeina citrato (10 fiale da 1 ml contenenti 20 mg di caffeina citrato, pari a 10 mg di caffeina) somministrabile per via orale attraverso un sondino naso - gastrico o endovenosa. In soluzione acquosa il farmaco si dissocia rapidamente e la comparsa d'azione avviene entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione endovenosa; dopo somministrazione orale invece, il picco delle concentrazioni plasmatiche si raggiunge tra 30 minuti e 2 ore [12].

Il metabolismo della caffeina nei neonati prematuri è molto limitato a causa dell'imaturità dei loro sistemi enzimatici epatici e la maggior parte del farmaco viene eliminata immodificata attraverso le urine. Per l'imaturità della funzione renale, nei lattanti l'eliminazione è molto più lenta di quanto non lo sia negli adulti e l'emivita è di circa 3-4 giorni. Per quanto riguarda la durata del trattamento, nella pratica clinica viene determinata in base alla risposta del paziente; solitamente si raccomanda di sospendere la somministrazione di caffeina quando il neonato non ha presentato per 5-7 giorni un attacco importante di apnea.

### *Studi*

In uno studio controllato, in doppio cieco, 85 neonati con 6 o più episodi di apnea al giorno sono stati randomizzati a placebo o ad una dose endovenosa di attacco di 20 mg/kg di caffeina citrato, seguita, dopo circa 24 ore, da una dose quotidiana di mantenimento di 5 mg per via endovenosa od orale (tramite sondino naso-gastrico) per 10 giorni [13].

Il protocollo consentiva il ricorso ad una terapia di salvataggio con caffeina citrato nei neonati in cui l'apnea fosse rimasta incontrollata. La caffeina si è dimostrata significativamente più efficace del placebo nei prematuri con riduzione di almeno il 50% degli episodi di apnea (69% vs 37%) o completamente senza apnea (24% vs 0%) in un periodo di 7-10 giorni. La



somministrazione di caffeina come terapia di salvataggio si è resa necessaria nel 31% dei prematuri del gruppo caffeina e nel 43% nel gruppo di controllo.

Un altro studio, controllato, randomizzato, più recente e molto più ampio, il CAP (Caffeine for Apnea of Prematurity), ha valutato l'efficacia e la sicurezza della caffeina in 2.006 prematuri con misure di esito secondarie a breve termine e misure di esito primarie a lungo termine [14].

I neonati, dal peso compreso tra i 500 e i 1.250 g, sono stati trattati con caffeina citrato (20 mg/kg come dose di attacco seguita da una dose di mantenimento di 5 mg/kg/die per via orale o endovenosa) o con placebo sino ad eliminazione dell'apnea. Il periodo medio di trattamento è stato di 37 giorni. A breve termine la caffeina ha ridotto in modo significativo l'incidenza di displasia broncopolmonare, definita come fabbisogno supplementare di ossigeno, dal 47% al 36% (gruppo di controllo) senza differenze in termini di mortalità, enterite necrotizzante, crescita e segni di danno cerebrale rispetto al placebo. A lungo termine (18-21 mesi di età dei neonati), l'end point primario, comprendente morte o sopravvivenza con grave disabilità (paralisi cerebrale, ritardo cognitivo, sordità o cecità) è stato osservato nel 40,2% dei neonati trattati con caffeina e nel 46,2% di quelli trattati con placebo. A determinare la superiorità statisticamente significativa della caffeina nei confronti del placebo è stata la sua maggiore efficacia nel ridurre l'incidenza di due componenti della disabilità neurologica, la paralisi cerebrale (4,4% vs 7,3%) e il ritardo cognitivo (33,8% vs 38,3%), mentre non sono emerse differenze tra i due gruppi nella incidenza di morte, sordità o cecità [14]

## **2.2 LA CAFFEINA, I BAMBINI E I GIOVANI ADULTI**

È un dato ormai acquisito che l'esposizione alla caffeina per tanti inizia molto presto. Nonostante i bambini e gli adolescenti ingeriscano normalmente meno caffeina rispetto alla gran parte degli adulti, la loro esposizione, in termini di livelli di concentrazione nel sangue, può risultare più alta in quanto la concentrazione di caffeina nel corpo è in funzione del peso corporeo.

Uno studio effettuato nel 1991 determinò che i ragazzi tra i 5 e i 18 anni presentano un'assunzione media appena inferiore ai 40 mg (pressappoco mezza tazza di caffè). Benché questo valore equivalga più o meno al contenuto di una tipica tazza di caffè, occorre ricordare che l'esposizione degli infanti è molto più alta di quella degli adulti, a ragione dell'imaturità dei processi metabolici e di un peso corporeo di gran lunga inferiore [15].

Molto spesso l'esposizione di bambini alla caffeina deriva dalla somministrazione di medicinali anche a base naturale.

Spesso si ritiene che una sostanza di uso comune tra i bambini debba essere sicura per la loro salute; purtroppo non sempre è vero. Uno studio più recente effettuato su seicento bambini di Long Island in età prescolare ravvisò una correlazione positiva tra il consumo di caffeina e le testimonianze dei genitori di un'energia e un'iperattività incontrollabili, oltre che impulsività, mal di testa, irrequietezza. Poiché questi sintomi vengono normalmente associati al disordine da deficit dell'attenzione (ADHD), il dottor Mitchell Schare della Hofstra University, che ha condotto la ricerca, ipotizza che molte diagnosi di ADHD siano in realtà errate e che i problemi riscontrati debbano invece ricondursi all'assunzione di caffeina [16].

Un secondo studio, pubblicato nel 1994 nel "Journal of Child and Adolescent Psychiatry", ha coinvolto bambini con età compresa tra gli 8 e i 12 anni, ed ha ribadito che, nonostante la caffeina possa aumentare l'attenzione ai dettagli e l'abilità manuale dei bambini, essa aumenta anche la loro ansietà. Il ricercatore conclude dicendosi preoccupato in quanto la caffeina, molto usata anche tra i bambini più piccoli, presenta su questi ultimi degli effetti ancora non sufficientemente studiati. Poiché la caffeina, oltre a trovarsi nel caffè e nel tè caldo, è presente anche in diverse bibite gassate, nel tè freddo e nella cioccolata calda, bevande preferite da bambini e ragazzi, il paradosso della "droga più studiata ma meno conosciuta" emerge in maniera più critica in relazione alla scarsa conoscenza dei suoi effetti sui più giovani [16].

## Quanta caffeina c'è in...

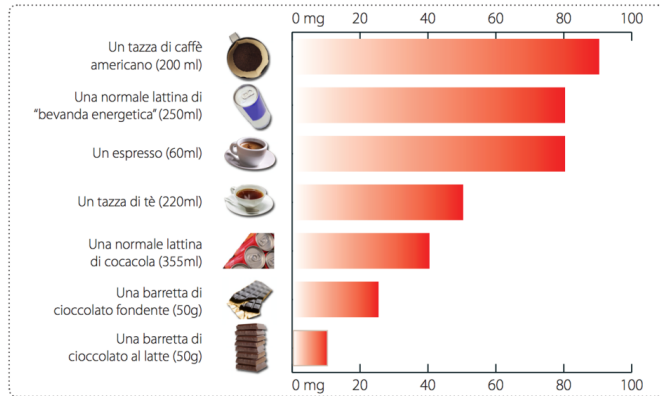


Figura 11: contenuto di caffeina negli alimenti (IFM-integratori food and medicine)

Non si dimentichi che la caffeina, oltre che essere contenuta nelle bevande e nei drink appena ricordati, è ampiamente utilizzata come ingrediente in molti farmaci da banco o dispensabili su prescrizione medica che risultano essere un'altra importante fonte di questa sostanza sia per gli adulti, che per i ragazzi o bambini. Il National Center for Drugs and Biologics della FDA (Food and Drug Administration) elenca più di mille prodotti da banco che includono la caffeina tra i loro ingredienti. Questi rientrano in quattro gruppi principali: analgesici, rimedi contro il raffreddore, inibitori dell'appetito e diuretici. Inoltre la caffeina è il solo ingrediente attivo di numerosi prodotti che aiutano a mantenere uno stato di veglia e attenzione, come il *Vivarin* (200 mg di principio attivo per pillola), e il *NoDoz* (100 mg di principio attivo per pillola) [1].

### **2.3 GLI EFFETTI DELLA CAFFEINA SUL RENE**

Tra le altre azioni farmacologiche la caffeina presenta un lieve effetto diuretico dato dall'inibizione del riassorbimento di liquidi lungo i tubuli renali prossimali, viene dunque utilizzata per trattare la calcolosi renale. Questa è una malattia comune causata dalla deposizione di cristalli chimici (come ossalato di calcio, fosfato di calcio, ecc.), all'interno del rene. Ad oggi è possibile la rimozione dei calcoli mediante procedure chirurgiche, tuttavia il costo dell'operazione è molto superiore rispetto al costo della prevenzione considerando anche l'alto tasso di recidiva. Una delle semplici strategie per prevenire la formazione dei calcoli renali è un'idratazione sufficiente e una maggiore assunzione di acqua durante l'arco della giornata per aumentare la produzione urinaria. È importante ricordare che il rischio di calcoli renali può essere ridotto da alcuni, ma non da tutti i tipi di liquidi che vengono assunti per aumentare il volume delle urine. Inoltre, è stato riconosciuto che le bevande ricche di caffeina (contenenti ossalato) possono aumentare l'escrezione urinaria di calcio. Tuttavia, numerosi studi hanno riportato l'associazione tra il consumo di caffeina e un minor rischio di calcolosi renale. Inoltre, un recente studio *in vitro* ha mostrato una riduzione dell'adesione dei cristalli di ossalato di calcio sulle cellule epiteliali tubulari renali trattate con caffeina.

Il rene è un organo vitale che svolge un ruolo cruciale nella regolazione dell'omeostasi dell'acqua e degli elettroliti, e nell'eliminazione dei prodotti di scarto. I sottoprodotti circolanti del metabolismo vengono eliminati dal rene sotto forma di urina. Il volume delle urine dipende da un equilibrio tra velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e velocità di riassorbimento tubulare, che possono essere entrambe influenzate da diversi fattori, inclusi stimoli intrinseci ed estrinseci (ad esempio assunzione di liquidi o di alcune sostanze). I composti della famiglia delle metilxantine (cioè la caffeina e i suoi metaboliti) sono stati riconosciuti come sostanze diuretiche che aumentano la produzione di urina attraverso il potenziamento della GFR, la riduzione del riassorbimento tubulare o entrambi. Il meccanismo che porta alla produzione di questi effetti è legato, ancora una volta, al legame competitivo della caffeina con i recettori A1 dell'adenosina. Oltre alla sua azione diuretica, la caffeina ha anche una proprietà natriuretica perché l'aumento del flusso urinario indotto dalla caffeina è correlato all'aumentata escrezione urinaria di soluti (in particolare

di sodio e cloro). Inoltre, uno studio recente ha riportato un insieme di proteine urinarie che risultano alterate dopo l'assunzione di caffeina: i dati sul proteoma hanno mostrato la diminuzione dell'escrezione urinaria di chininogeno, che può causare un aumento della chinina intrarenale che, a sua volta, promuove la vasodilatazione renale. La vasodilatazione intrarenale migliora così il flusso sanguigno glomerulare, la GFR e la produzione di urina.

D'altra parte, come antagonista del recettore dell'adenosina, la caffeina può inibire l'attività del neuromodulatore sulle cellule iuxtaglomerulari, con conseguente promozione della secrezione di renina. Pertanto, alcune indagini hanno mostrato risultati contraddittori perché la secrezione della renina, un ormone prodotto dal rene che è il responsabile della conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina, può portare a vasocostrizione e riassorbimento tubulare attivando il rilascio dell'ormone antidiuretico (anche noto come vasopressina). Tuttavia, questi ultimi effetti contraddittori sono stati riscontrati solo in quantitativi elevati di renina, e non in condizioni fisiologiche.

#### *Effetti del consumo di caffeina sui calcoli renali*

Sebbene gli effetti della caffeina sui reni siano stati ampiamente studiati, la sua influenza sulla calcolosi renale sembra essere trascurata. L'evidenza sul fatto che la caffeina prevenga o promuova la malattia dei calcoli renali è recentemente diventata più chiara grazie ad alcuni studi che si sono concentrati sulla rilevanza del tipo di bevande e sostanze consumate (comprese quelle contenenti caffeina), in associazione con l'incidenza dei calcoli renali. Nel 1996 sono stati riportati i primi dati di coorte recuperati dall'Health Professionals Follow - Up Study (HPFS) su 45.298 partecipanti maschi che non avevano una storia di calcoli renali. I risultati hanno dimostrato che la caffeina riduce di circa il 10% l'incidenza dei calcoli.

Un altro studio di coorte effettuato nel 1998, simile al precedente, ha coinvolto 81.083 partecipanti di sesso femminile, e ha nuovamente riportato un rischio inferiore del 10% di formazione di calcoli renali nei partecipanti che hanno assunto caffeina [17]. Il meccanismo che porta ad una riduzione della comparsa di calcolosi renale è stato meglio definito nel 2016, grazie ad uno studio in cui è stato dimostrato che la caffeina riduce l'adesione dei cristalli di ossido di calcio sulla superficie apicale delle cellule epiteliali tubulari renali

mediante la traslocazione di una proteina legante questi cristalli, l'annexina A1, dalle membrane apicali al citoplasma. [17]

#### **2.4 EFFETTI ANALGESICI DELLA CAFFEINA NEL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA**

L'emicrania è una delle malattie più comuni al mondo, caratterizzata da attacchi ricorrenti, tipicamente unilaterali e pulsanti di forti mal di testa della durata che va dalle 4 alle 72 ore, con sintomi di accompagnamento tra cui fotofobia, fonofobia, nausea e vomito. Per molti anni la caffeina è stata collegata all'emicrania da un lato come fattore scatenante e dall'altro come cura. Poiché la caffeina, come ricordato più volte, è una delle sostanze quotidianamente più consumate, è bene capire se questa può essere utile nel trattamento dell'emicrania o se si debba considerare come un fattore peggiorativo andando a considerare, innanzitutto, l'effetto che questa ha sul flusso sanguigno cerebrale.

L'effetto della caffeina sul flusso sanguigno e sulle arterie rimane controverso. Da un lato ci sono prove che dimostrano che la caffeina possa diminuire la produzione di ossido nitrico (NO, responsabile della vasodilatazione) dalle cellule endoteliali e, dall'altro, numerosi studi hanno mostrato un aumento della produzione di NO dopo la somministrazione della stessa caffeina. Altri studi hanno poi permesso di attribuire alla caffeina un aumento e miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente, suggerendo però che questa non abbia alcun effetto sulla muscolatura liscia vascolare. La ragione di questo effetto ambiguo, chiamato da Higashi il "paradosso del caffè", potrebbe essere una diversa azione della caffeina sull'endotelio e sulla muscolatura liscia. È noto, e già ricordato più volte, che la caffeina sia un antagonista del recettore dell'adenosina: un neuromodulatore che, attraverso il legame con il recettore A2A, stimola la produzione di ossido nitrico con ulteriore vasodilatazione, mentre attraverso il legame con il recettore A1 ne diminuisce il rilascio portando a vasocostrizione. Pertanto, l'attività della caffeina sui recettori adenosinici può variare a seconda della quantità di caffeina assunta e del sottotipo recettoriale a cui la caffeina va a legarsi.

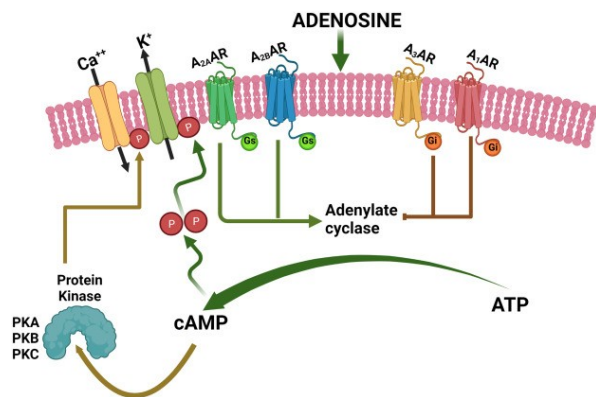


Figura 12: meccanismi di trasduzione dei sottotipi recettoriali adenosinici (science direct)

### *Effetti della caffeina sul dolore e sulla cefalea non emicranica*

È stato provato che la caffeina possa ridurre la sensazione di dolore. Gli effetti antinocicettivi della caffeina possono essere spiegati da un'inibizione dell'attività della cicloossigenasi (enzima responsabile della sintesi delle prostaglandine: ormoni endogeni deputati alla regolazione di numerosi fenomeni biologici, tra i quali spiccano l'infiammazione, la sensibilità dolorifica, la febbre) e, ancora una volta, dall'antagonismo sul recettore dell'adenosina. La caffeina agisce non solo bloccando questi recettori a livello centrale, ma anche bloccando i recettori periferici a livello delle afferenze sensoriali. Numerosi studi hanno poi dimostrato che la caffeina, combinata con una dose standard di analgesici, ha portato ad un aumento della percentuale di individui con un livello soddisfacente di sollievo dal dolore. Più precisamente, in combinazione con paracetamolo o aspirina, la caffeina ha ridotto la quantità di analgesico necessaria per raggiungere lo stesso effetto di circa il 40%.

La caffeina e gli analgesici contenenti caffeina, quindi, possono essere utilizzati e possono considerarsi efficaci nel trattamento di diverse tipologie di mal di testa primari e secondari (nei primari il mal di testa stesso rappresenta il problema principale, mentre nei secondari questo è causato da un'altra condizione che innesca il dolore) [18].

Come inizialmente ricordato, la caffeina può essere considerata non solo una cura per quanto riguarda l'emicrania, ma anche un fattore scatenante [19]. Il principale meccanismo che può renderla tale prevede l'induzione, da parte della droga, della perdita urinaria di magnesio, probabilmente riducendone il

riassorbimento. Poiché il magnesio influenza la conduzione neuromuscolare e la trasmissione nervosa, la caffeina, diminuendo l'assorbimento di magnesio, può indurre il mal di testa. In sintesi, un possibile fattore scatenante si può considerare la disidratazione.

Inoltre, va ricordato che gli analgesici contenenti caffeina sono sicuri ed efficaci nel trattamento degli attacchi di emicrania, ma il loro consumo dovrebbe essere limitato a due giorni durante la settimana per evitare mal di testa da uso eccessivo di farmaci: un abuso della sostanza può portare a tolleranza e, di conseguenza, provocare una sindrome di astinenza al momento dell'interruzione dell'assunzione, portando ad un aumento del dolore e ad una cronicizzazione dell'emicrania [20].

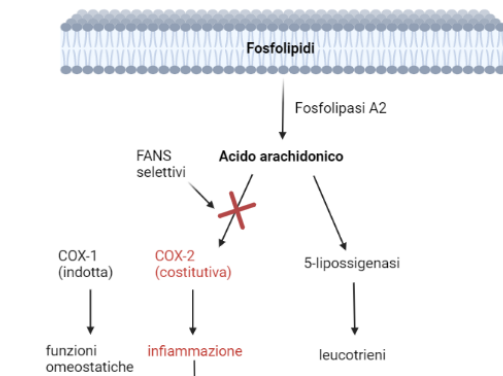


Figura 13: azione dei FANS sull'enzima COX-2 (BioRender)

## 2.5 EFFETTI DELLA CAFFEINA SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

A causa delle sue proprietà "stimolanti", medici e pazienti sono cauti riguardo all'assunzione di caffeina, in particolare in presenza di malattie cardiovascolari. Tuttavia, le linee guida segnalano una riduzione del rischio di diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari e altre patologie come cancro dell'endometrio e melanoma, legato al consumo di 3-5 tazzine di caffè al giorno [21].

Possiamo quindi fornire una rassegna concisa di studi ed informazioni chiave per analizzare l'interazione tra vari prodotti contenenti caffeina e un ampio spettro di condizioni cardiovascolari.



### Caffeina e ipertensione

Si stima che nel caffè ci siano oltre 1000 composti chimici. La composizione del caffè dipende da diversi fattori, tra i quali il tipo di caffè, il metodo di produzione e il metodo di preparazione. In ogni caso, tra i composti più comuni nel caffè troviamo caffeina, acido clorogenico, trigonellina, kaweoilo e cafestolo. Composti meno abbondanti invece includono mannosio, melanoidine, flavonoidi e tocoferoli. Poiché è probabile che non tutti i composti chimici presenti nel caffè siano stati identificati e che i meccanismi d'azione della maggior parte dei composti individuati non siano ancora del tutto chiariti, le proprietà biologiche del caffè sono attualmente attribuite agli effetti dei principali composti descritti, nonché i più abbondanti.




Characteristics	Type of coffee		
	<i>Coffea arabica</i>	<i>Coffea canephora</i>	<i>Coffea liberica</i>
The main place of cultivation	Brazil, Central America and Africa	Vietnam, Brazil, Indonesia and Africa	Malaysia, some regions of the Philippines and Africa (Liberia)
Bean			
Participation in the global coffee market	64%	35%	1%
The aroma of the coffee	++	+++	+
<b>Mean concentration of biological components [g/100g]</b>			
Caffeine	1.61	2.26	1.23
Water	8-12	8-12	11
Protein	9.8	9.5	14
Sucrose + reducing sugars	8.1	4.4	8
Polysaccharides	49.8	54.4	42
Lipids	16.2	10	12
Chlorogenic acid	6.5	10	7
Minerals	4.2	4.4	4

Figura 14: concentrazione delle principali componenti del caffè [21]

Per quanto riguarda la caffeina, questa può aumentare o diminuire la pressione arteriosa antagonizzando i recettori dell'adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub>, alterando così la resistenza periferica totale, la diuresi e la frequenza cardiaca.

Tuttavia, il consumo regolare di 2-3 tazze di caffè al giorno, così come il consumo di qualsiasi altro prodotto (drink, farmaci...) contenente una moderata quantità di caffeina, porta allo sviluppo di tolleranza. Questa tolleranza spiega la mancanza di un significativo effetto pressorio della caffeina nelle persone che la assumono abitualmente.

Considerando altri composti presenti nel caffè, come acido clorogenico, trigonellina, melanoidine e acido ferulico, vediamo che questi hanno effetti antipertensivi dovuti alla riduzione dell'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina, dalla protezione dei vasi sanguigni dallo stress ossidativo e dall'aumento della biodisponibilità dell'ossido nitrico.

In particolare, gli effetti dati dalla caffeina sulla pressione arteriosa sono stati esaminati in numerosi studi e meta-analisi, i cui risultati hanno confermato il fatto che il consumo abituale di una moderata quantità di caffeina non aumenta il rischio di ipertensione nella maggior parte delle persone, specialmente nelle donne e nei non fumatori; al contrario, il consumo non abituale ed occasionale di caffeina è associato ad un aumento pressorio e innalzamento del rischio di ipertensione arteriosa.

La meta-analisi di Mesas et al. [22] per esempio, ha analizzato gli effetti di una singola ingestione di 200-300 mg di caffeina (5 studi) e del consumo abituale di caffè (6 studi) sul rischio di pressione arteriosa e CVD (cardiovascular disease) in pazienti con ipertensione arteriosa. L'ingestione di 200-300 mg di caffeina ha aumentato la pressione sistolica di 8,14 mm Hg e la pressione diastolica di 7,5 mm Hg. La durata dell'effetto dato dalla sostanza è durato almeno 3 ore. Gli studi sull'effetto a lungo termine (2 settimane) del consumo di caffeina invece non hanno dimostrato alcun aumento pressorio, né aumento del rischio di CVD.

Occorre sottolineare però un'importante limitazione degli studi riguardo all'impatto della caffeina sulla salute umana, ovvero la mancanza di informazioni sul tipo di caffè assunto dai partecipanti (tipo, miscela, paese di origine, metodo di preparazione ...). È stato infatti riscontrato che il consumo

di caffè bollito aumentava la concentrazione sierica di colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL) e apolipoproteina B; questo effetto non è stato riscontrato in persone che hanno consumato caffè filtrato.

Un'altra limitazione significativa è la mancanza di dettagli sullo spettro dei fattori di rischio CVD nei partecipanti allo studio. Inoltre, la mancanza di informazioni sull'influenza della dieta dei partecipanti, nonché sui polimorfismi di molti geni che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo dei componenti biochimici del caffè. Questi polimorfismi possono differire tra le diverse etnie dei partecipanti allo studio i quali possono mostrare una differente sensibilità alla caffeina e, di conseguenza, manifestare diversi effetti in seguito alla sua assunzione [22].

#### *Caffeina e aritmie*

È stato ipotizzato che la caffeina, oltre a migliorare le prestazioni cognitive e agire sulla frequenza cardiaca, possa contribuire allo sviluppo di aritmie.

Per aritmia si intende un'alterazione della regolarità o della frequenza del battito cardiaco che vengono generate da un'anomalia di formazione o di conduzione dell'impulso elettrico. Normalmente il cuore è in grado di generare un impulso elettrico e trasmetterlo in modo sequenziale e coordinato ad atri e ventricoli, integrando l'attivazione delle singole cellule miocardiche per produrre una contrazione efficiente. Il naturale "pacemaker" cardiaco (dove cioè si genera l'impulso) è localizzato nel nodo seno-atriale (SA), che si trova alla giunzione tra atrio destro e vena cava superiore. L'impulso elettrico quindi attraversa e depolarizza l'atrio diffondendosi tra le cellule miocardiche dell'atrio destro e poi di quello sinistro. Le aritmie possono quindi derivare da un'alterazione della formazione dell'impulso, e quindi da un'alterazione dell'automaticità del nodo seno-atriale (normalmente data da un aumento del tono simpatico mediato dai recettori adrenergici di tipo  $\beta$ , o da una diminuzione del tono parasimpatico mediato da recettori muscarinici), o da un'alterazione della propagazione dell'impulso, le cui cause sono spesso da ricercare in fenomeni ischemici per le alterazioni elettrolitiche intracellulari che si verificano durante la fase acuta o per i postumi cicatriziali che si determinano nel corso dei fenomeni di riparo (fibrosi, calcificazione) [23]. Tuttavia, anche l'assunzione di farmaci o di alcune sostanze può influire sulla conduzione dell'impulso [24].

La caffeina, per esempio, presenta una serie di effetti sull'attivazione simpatica, sul traffico intracellulare del calcio e sui recettori dell'adenosina [25].

Questa infatti può aumentare la frequenza cardiaca attraverso i suoi effetti simpaticomimetici, ed aumentare la concentrazione di calcio citosolico bloccando la ricaptazione del calcio nel reticolo sarcoplasmatico (mantenendo alto livello di cAMP nei miocardiociti causa l'attivazione dei canali del calcio con conseguente ingresso di ulteriore calcio nella cellula, responsabile degli effetti inotropi positivi). L'aumento del calcio intracellulare porta ad una crescita del potenziale d'azione e crea le condizioni per l'induzione di aritmie atriali.

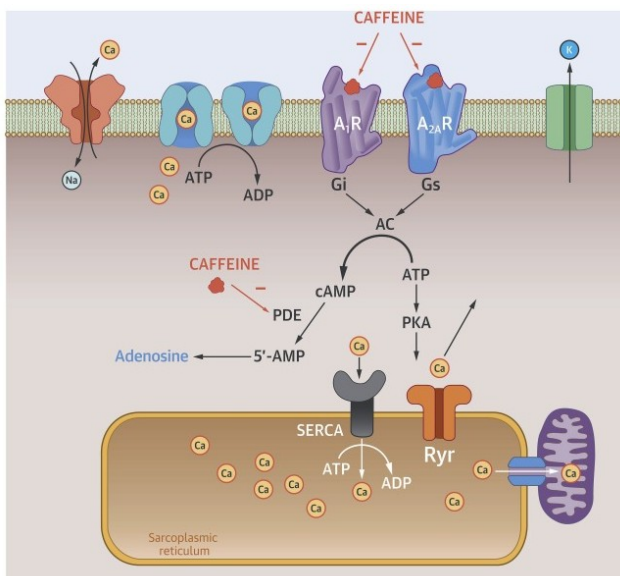


Figura 15: effetti della caffeina a livello cellulare [25]

Tuttavia, sempre per via dello sviluppo di tolleranza nei confronti della droga, è stata riscontrata una riduzione dei casi di comparsa di fibrillazione atriale nei soggetti che assumevano abitualmente caffeina [26].

### *Effetti del caffè sul diabete mellito di tipo 2*

Il diabete mellito è una malattia cronica che porta ad un insieme di complicanze quali iperglicemia, dislipidemia, insulino-resistenza, alterato funzionamento delle cellule  $\beta$  pancreatiche e alterazioni nella secrezione di insulina, con conseguente innalzamento dei livelli di glucosio nel sangue. È

considerata una delle principali patologie potenzialmente letali, in particolare nei paesi in via di sviluppo nonostante ad oggi vi siano varie strategie che permettono il trattamento del diabete mellito, prima fra tutte la modifica dello stile di vita del paziente, oltre all'utilizzo di farmaci e integratori alimentari.

In particolare, diverse componenti del caffè sembrano apportare benefici per quanto riguarda la sintomatologia del diabete mellito di tipo2 (T2DM) influenzando la concentrazione di glucosio ematico ed alterando la secrezione di insulina.

Sono stati condotti vari studi epidemiologici per indagare gli effetti ipoglicemizzanti del caffè sul T2DM. Dal primo studio è emerso che l'aumento del consumo di caffè riduceva i livelli plasmatici di glucosio; questi risultati sono stati successivamente confermati da un secondo studio condotto su una popolazione giapponese. Si è quindi concluso che esiste un'associazione inversa tra consumo di caffè e rischio di diabete T2DM.

Sulla base di questi risultati è stato condotto un altro importante studio il quale ha dimostrato che gli effetti protettivi del caffè non dipendevano esclusivamente dall'assunzione di caffeina in quanto l'associazione era più forte con il caffè decaffeinato [27].

Inoltre, è stato riscontrato che la somministrazione a breve termine di caffè può compromettere la resistenza all'insulina (riducendone la sensibilità) e la tolleranza al glucosio bloccando gli effetti del recettore dell'adenosina A1 relativo all'assorbimento di glucosio nei muscoli scheletrici; al contrario, una somministrazione di caffè abituale (a lungo termine) può modulare le secrezioni di ormoni gastrointestinali che contribuiscono al mantenimento della normale tolleranza al glucosio e al miglioramento della sensibilità all'insulina.

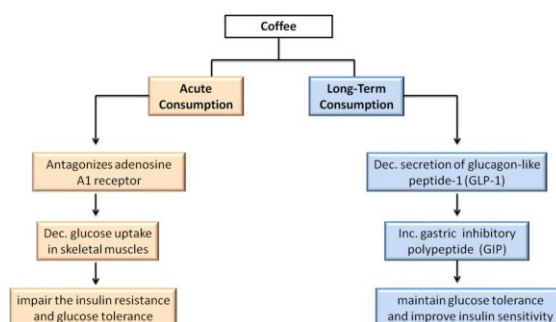


Figura 16: effetti a breve e lungo termine della caffeina sulla tolleranza al glucosio e sulla sensibilità all'insulina [27]

Poiché il T2DM è correlato ed influenzato dall'attivazione di varie citochine e chemochine pro-infiammatorie, la soppressione di questi marcatori con un agente adatto avente proprietà antinfiammatorie può bloccare o migliorare lo stato infiammatorio tipico di questa patologia. Il caffè contiene una complessa miscela di componenti diversi dalla caffeina come acido clorogenico, cafestolo e kaweolo (diterpeni), e trigonellina (alcaloide piridinico), aventi forti proprietà antinfiammatorie. Tutte queste componenti, che vengono assorbite dopo l'assunzione, hanno effetti diversi su diversi biomarcatori pro-infiammatori e antinfiammatori del T2DM. In particolare il consumo abituale di caffè e, di conseguenza, di tutte le sue componenti appena ricordate, può ridurre significativamente i livelli dei biomarcatori pro-infiammatori come interleuchina (IL)-1  $\beta$ , IL-6, il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$ , la proteina C reattiva, la molecola di adesione endoteliale-leucocitaria 1, e IL-18. Allo stesso modo, l'assunzione regolare di caffè porta ad un aumento significativo dei livelli di biomarcatori antinfiammatori come adiponectina, IL-4 e IL-10.

Un altro importante effetto è dato dall'inibizione, in seguito al consumo di caffè, della produzione epatica di glucosio. L'enzima glucosio-6-fosfatasi, situata principalmente nel fegato, regola i livelli di glucosio nel sangue idrolizzando il glucosio-6-fosfato in glucosio e fosfato. Livelli anormali di questo enzima possono aumentare i livelli plasmatici di glucosio attraverso una maggiore produzione di glucosio epatico. Il CGA (composto fenolico presente nel caffè), si assorbe rapidamente nell'intestino ed ha dimostrato di essere un potente inibitore della glucosio-6-fosfatasi, riducendo i livelli di glucosio plasmatico ed epatico e, di conseguenza, riducendo i sintomi dannosi dell'iperglicemia.

È stato infine dimostrato che questi composti fenolici sono in grado di agire sull'assorbimento e sul metabolismo del glucosio.

Normalmente, il trasportatore del glucosio GLUT4 regola l'assorbimento dello stesso glucosio nei tessuti periferici trasferendo il glucosio alle cellule. Le principali componenti del caffè sono quindi in grado di stimolare significativamente l'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina attraverso l'attivazione di GLUT4, del recettore dell'insulina o di entrambi. L'assunzione di caffè, inoltre, modula i peptidi gastrointestinali GIP (polipeptide inibitorio gastrico) e il GLP-1 (glucagone-like peptide-1): ormoni

secreti in risposta all'assorbimento del glucosio e in grado di ridurre lo stesso assorbimento.

Per quanto riguarda il metabolismo del glucosio, questo è regolato ancora una volta dal CGA principalmente, e dagli altri composti fenolici presenti nel caffè i quali antagonizzano gli effetti negativi della caffeina sul metabolismo del glucosio aumentando la sensibilità all'insulina nei tessuti periferici, riducendo la resistenza all'insulina e il livello di glucosio plasmatico a digiuno [28].

## ***2.6 EFFETTI DELLA CAFFEINA SUL SISTEMA GASTROINTESTINALE***

Il tratto gastrointestinale è funzionalmente connesso con il cervello (asse intestino-cervello) tuttavia, mentre gli effetti del caffè e delle sue componenti sul cervello sono stati ampiamente studiati, quelli sull'asse intestino-cervello hanno ricevuto relativamente poca attenzione.

Da anni si studiano gli effetti del caffè sul tratto gastrointestinale per comprenderne le ipotetiche proprietà stimolanti, inibitorie e i suoi meccanismi d'azione mediante studi epidemiologici. Questi lavori si sono concentrati principalmente sulle malattie neoplastiche con risultati contrastanti, sebbene ci siano prove che suggeriscono che il caffè possa essere associato a un minor rischio di alcuni tipi di tumore. In effetti, è stato riscontrato l'effetto protettivo del caffè sui tumori del fegato e della mammella; al contrario, il caffè sembra aumentare il rischio di sviluppo di cancro ai polmoni, mentre l'associazione del caffè con altri tumori (come quelli del pancreas, vescica, ovaie, prostata) è controversa e ancora incerta. Per quanto riguarda i tumori dell'apparato digerente, la maggior parte delle meta-analisi ha rivelato una modesta associazione inversa tra consumo di caffè e cancro del colon-retto (CRC).

Inoltre, un recente studio osservazionale prospettico che ha incluso 1171 pazienti, la maggior parte dei quali affetti da CRC metastatico, ha mostrato un aumento della sopravvivenza fino a 8 mesi per coloro che consumavano quattro (o più) tazzine di caffè al giorno. Le differenze legate all'etnia o al sesso non sono state in questo caso rilevanti [29].

Gli esiti di questi studi, tuttavia, sono da considerarsi incerti in quanto altri ricercatori non hanno individuato prove riguardanti gli effetti protettivi del caffè. Ancora oggi sono in corso indagini che mirano a chiarire quale sia

l'effettivo ruolo del caffè per quanto riguarda le neoplasie a livello del tratto digerente e a dare una risposta agli interrogativi che, inevitabilmente, sorgono conseguentemente all'analisi di risultati così contrastanti tra loro.

*Caffè e tratto gastrointestinale: focus sulla funzione motoria*

La muscolatura liscia è la principale responsabile della motilità gastrointestinale ed è costituita da due strati: lo strato circolare (interno e più spesso) e lo strato longitudinale (esterno e più sottile). Tra gli strati muscolari interno ed esterno si trova il plesso mienterico, la parte del sistema nervoso enterico direttamente responsabile della funzione motoria gastrointestinale [30]. Nel plesso mienterico diverse sottopopolazioni di neuroni partecipano alla generazione dei diversi pattern motori, come il riflesso peristaltico, ovvero il pattern motorio di base che permette al contenuto luminale di progredire distalmente grazie alla contrazione e al rilassamento del muscolo circolare.

Inoltre, l'innervazione estrinseca del sistema nervoso autonomo nonché gli ormoni secreti all'interno della parete intestinale (es. cellule enterocromaffini EC, cellule L, ecc ...) o che raggiungono la parete intestinale attraverso il flusso sanguigno da diverse ghiandole endocrine estrinseche, sono classicamente riconosciuti come importanti modulatori della funzione motoria del tratto gastrointestinale. Infine, le cellule immunitarie e il microbiota possono produrre e rilasciare rispettivamente mediatori e metaboliti in grado di alterare notevolmente la motilità.

Nonostante gli effetti del caffè sulla funzione motoria gastrointestinale siano stati poco valutati, è stato dimostrato che il caffè riduce la pressione dello sfintere esofageo inferiore e stimola la secrezione gastrica (ma non lo svuotamento gastrico). Entrambi gli effetti possono causare o aggravare il bruciore allo stomaco, uno dei principali sintomi attribuiti al consumo di caffè [31]. Quando il cibo arriva nello stomaco, le ghiandole gastriche secernono acido cloridrico ed enzimi (come pepsina, chimosina e lipasi che avviano la digestione di carboidrati, proteine e lipidi). La caffeina stimola la secrezione e la produzione di gastrina e acido cloridrico attraverso la sua azione antagonista sui recettori adenosinici (l'adenosina, un importante neuromodulatore, contribuisce normalmente all'inibizione della secrezione acida gastrica). Tuttavia, nessuno degli studi successivi ha riportato influenze, da parte della caffeina, sulla rapidità di svuotamento dello stomaco (solo uno



studio ha riportato che l'intervallo di svuotamento gastrico è stato ridotto a 154 minuti nei soggetti trattati con caffeina rispetto ai 182 minuti per la condizione di controllo, ma non si hanno ulteriori dati significativi per poterlo affermare) [32].

## 2.7 LA CAFFEINA E LA PERDITA DI PESO

Oggi è assai diffusa la ricerca di “pillole anti-grasso”, ovvero di sostanze chimiche sicure, farmacologicamente attive, che chiunque possa ingerire per “eliminare” il grasso in eccesso. Molti stimolanti, anzitutto quelli potenti come le anfetamine e la cocaina, possono sopprimere l’appetito e aumentare tassi metabolici; in altre parole, possono bruciare grassi più velocemente del normale. Il problema di queste sostanze sta nel fatto che il loro uso non è sicuro e che, anche ignorando i rischi, la capacità, almeno della cocaina, di ridurre l’appetito sembra svanire quando si insista nell’uso.

Un’ampia gamma di derivati dell’anfetamina è stata legalmente prescritta per decenni, ma è raro che oggi, come avveniva un tempo, vengano prescritti come trattamenti contro l’obesità o aiuti per perdere peso. Per riempire il vuoto lasciato dalla loro rimozione, i cultori della medicina naturale hanno immesso nel mercato una miriade di prodotti miracolosi che promettono di “bruciare il grasso” o di “accelerare il metabolismo”. Nonostante la pubblicizzazione di questi prodotti, spesso non si ripone molta fiducia in essi; tuttavia, alcune sostanze potrebbero essere davvero in grado di aiutare il metabolismo in tal senso, e tra queste la caffeina.

Il dottor John William Daly, uno dei più stimati ricercatori nel campo della farmacologia della caffeina, in un suo articolo del 1993 (*The Mechanism of Action of Caffeine*) afferma che, oltre ai suoi effetti sui sistemi cardiovascolare, respiratorio, renale e nervoso centrale, la caffeina agisce anche sul tessuto adiposo stimolando la lipolisi, ovvero aumentando il catabolismo del grasso.

Inoltre, la caffeina blocca in parte l’effetto dell’adenosina e dei suoi analoghi (neurotrasmettitori che inibiscono la lipolisi). In altre parole, la caffeina consente al corpo di bruciare il grasso più rapidamente aiutando così a perdere peso [33]. Vi sono alcune prove cliniche di questo effetto: studi sull’attività fisica condotti sotto condizioni controllate dimostrano una maggiore perdita di peso se l’esercizio è preceduto da una dose molto elevata di caffeina. La caffeina aumenta il livello degli acidi grassi in circolazione (i cosiddetti “acidi grassi liberi”) rilasciati dal tessuto adiposo.

È stato rilevato infatti che, una o due ore dopo l’assunzione di caffeina, aumenti la loro ossidazione per sviluppare energia favorendo la demolizione ossidativa del grasso.

La caffeina è stata usata per anni da corridori e maratoneti, in quanto migliorava le loro prestazioni, stimolando il metabolismo degli acidi grassi.

Inoltre, oggi si discute molto riguardo alla capacità della caffeina e di altri stimolanti, come anfetamina e cocaina, di sopprimere l'appetito. Rimane quindi la questione pratica: può essere la caffeina un valido aiuto per perdere peso, e in caso affermativo in quali condizioni e a quale grado concorrerà con l'esercizio e la dieta nella lotta ai chili in eccesso? Sono stati effettuati diversi studi al riguardo che ci hanno portati alle conclusioni seguenti: gli effetti della caffeina sulla produzione di energia, sulla resistenza e sul metabolismo dei grassi variano enormemente in relazione a diversi fattori tra i quali la complessità del sistema umano, i diversi modi in cui la caffeina viene consumata, il tempo trascorso tra l'assunzione della caffeina e l'esercizio, la durata dell'esercizio stesso, le condizioni fisiche del soggetto, la sua tolleranza alla caffeina e quali muscoli vengono coinvolti nell'esercizio. Sono importanti anche gli effetti psicogeni, ovvero quegli effetti che portano a non percepire la stanchezza dopo aver ingerito la caffeina e a prolungare lo sforzo.

Sono quindi necessari studi più accurati per comprendere pienamente l'incidenza di questi fattori; nel frattempo, c'è sufficiente evidenza del fatto che la caffeina può perlomeno aiutare a mantenere uno sforzo per un tempo più lungo e a bruciare più rapidamente i grassi.

Troviamo in commercio a tale scopo diversi prodotti a base di caffeina, solitamente associata ad altre sostanze e vitamine e in diverse formulazioni farmaceutiche. Tra questi, ad esempio, ricordiamo un integratore in forma di compresse (caffeine TABS, Yamamoto Nutrition) contenenti 200 mg di caffeina in associazione alla vitamina B1 (tiamina cloridrato) che contribuisce al normale metabolismo energetico favorendo il processo di conversione del glucosio in energia.

Si consiglia di assumere una compressa al giorno, sconsigliando l'uso del prodotto a donne in gravidanza e bambini (queste indicazioni si possono estendere anche agli altri prodotti a base di caffeina).

## **2.8 LA CAFFEINA, L'ESERCIZIO E LA PRESTAZIONE ATLETICA**

Vi è la convinzione diffusa tra molti atleti e sportivi che la caffeina migliori la prestazione in termini di resistenza e produzione di energia: si pensa cioè che assumere caffeina aiuti ad eccellere nell'attività atletica.

L'eccessiva fiducia in questo potere della caffeina ha spinto, nel 1962, l'International Olympic Committee (IOC) a restringere l'uso della caffeina da parte dei partecipanti ai giochi a una concentrazione nelle urine di 15 mg/litro. Tuttavia alcuni atleti hanno avanzato proteste per il fatto che, in ragione delle ampie variazioni del metabolismo della caffeina tra i diversi individui, è quasi avvenuto che alcuni di loro risultassero positivi al test anti-doping per averne assunti solo 350 mg. Poiché i valori superiori al livello consentito vengono considerati prova di un tentativo deliberato di dopare l'atleta, uno studio del 1988 tentò di determinare quanta caffeina occorra per mettere fuori gara un atleta. Furono somministrate a nove soggetti sani diverse quantità di caffeina (in forma di the, caffè, soft drinks, integratori) in un arco di 15 minuti. Benché le dosi variassero fino a 1000 mg (l'equivalente di dieci tazze di caffè) in nessun caso i livelli urinari, dopo tre ore dall'ingestione, superavano i 14 mg/litro. Si riscontrò inoltre che il 75-90% della caffeina ingerita era espulsa con l'urina e che le concentrazioni osservate erano indipendenti dal veicolo alimentare o dalla formulazione somministrata. Si concluse dunque che era impossibile risultare positivi al test anti-doping dopo un consumo normale di bevande caffeinate: chi fosse risultato positivo doveva esservi ricorso intenzionalmente e a dosi elevate per migliorare la sua prestazione.

La teoria fondamentale che sorregge l'ipotesi che la caffeina possa migliorare le prestazioni atletiche poggia su tre asserzioni. La prima è la sua abilità di accrescere l'efficienza con cui il corpo brucia i grassi. Questa è considerata la principale azione della caffeina come fattore ergogenico e come sostanza in grado di aumentare la resistenza alla fatica. L'accresciuta mobilità degli acidi grassi liberi (FFA) rallenta l'esaurimento del glicogeno, in quanto incoraggia i muscoli ad utilizzare come carburante i grassi, mentre il glicogeno risparmiato rinvia lo sfinimento soprattutto negli esercizi ad alta intensità (negli esercizi ad intensità inferiore, al di sotto della soglia anaerobica, questi effetti sono meno avvertiti).

La seconda considerazione verte sulla capacità della caffeina di ridurre il tasso di consumo del glicogeno: essa cioè aumenta l'efficienza con cui il corpo brucia gli zuccheri. Poiché il glicogeno è una fonte primaria di energia per l'esercizio, quando esso è stato esaurito subentra lo sfinimento e l'intensità dell'esercizio deve essere ridotta. L'effetto di risparmio del glicogeno è più grande nei primi quindici minuti di esercizio, durante i quali l'impiego del glicogeno si riduce del 50%. Per fare ciò, la caffeina va ad inibire l'enzima glicogeno-fosforilasi mediante inibizione allosterica legandosi al suo sito catalitico (tra i due residui aromatici Phe285 e Tyr613) [7]. Il glicogeno risparmiato rimane disponibile per gli stadi più tardi dell'esercizio, col risultato che l'atleta può continuare più a lungo prima che subentri lo sfinimento.

La terza considerazione sottolinea il potere della caffeina di ridurre il tasso di percezione dello sforzo (RPE), ovvero in senso di affaticamento. Alcuni studi hanno mostrato che quando si chiede agli atleti di stimare quanto duramente stiano lavorando, alcuni riportano un affaticamento assai inferiore dopo aver assunto caffeina.

Quindi, bramosi di sostanze che migliorino la loro prestazione, molti ricorrono a composti da banco che contengono caffeina in associazione con efedrina. Ne è un esempio il "Formula One": un preparato che vede la combinazione di Ma Huang (nome cinese dell'Efedra) e noce di cola. Questa associazione è stata successivamente proibita da un'ordinanza dell'FDA, che mette al bando tutti quei prodotti che combinino caffeina ed efedrina in quanto possono causare gravi complicazioni o morte in chi li consuma. Non dobbiamo inoltre trascurare le limitazioni della prestazione atletica arrecate dalla caffeina, che compensano i suoi vantaggi. Ad esempio, aumentando le secrezioni gastriche la caffeina può causare disturbi allo stomaco e dunque interferire sulla prestazione; ma soprattutto, essendo un diuretico, può indurre un'eccessiva minzione che può portare alla disidratazione, un serio problema per gli atleti in quanto l'affaticamento indotto dalla disidratazione è inizialmente indistinguibile da quello provocato dallo sforzo. Un'eccessiva minzione può inoltre causare una perdita di vitamine e minerali, essenziali per una prestazione atletica.

Alla luce di queste considerazioni, gli atleti dovrebbero valutare il rischio che la disidratazione o i problemi intestinali compensino durante la prestazione i benefici iniziali della caffeina [1].

## **2.9 LA CAFFEINA NELLA DONNA IN GRAVIDANZA**

Sebbene il consumo di caffeina negli adulti abbia effetti benefici sulle malattie neurologiche, cardiovascolari, e sul diabete di tipo 2, è stato documentato che l'assunzione di caffeina durante la gravidanza aumenta il rischio di fallimento della gravidanza stessa o complicazioni gestazionali per via di meccanismi che stanno ora iniziando a rivelarsi. È importante sottolineare che gli effetti dell'esposizione alla caffeina sulle prestazioni riproduttive variano notevolmente da individuo a individuo e sono dipendenti da varianti genetiche, fattori epigenetici e input ambientali che predispongono la sensibilità individuale.

Durante la gravidanza, il tasso metabolico della caffeina nelle madri è significativamente ridotto, specialmente dopo il primo trimestre, e l'emivita della caffeina aumenta da 2,5-4,5 ore a circa 15 ore verso la fine della gravidanza. Inoltre, la caffeina è sufficientemente lipofila da trasferirsi liberamente attraverso tutte le membrane biologiche, compresa la barriera emato-placentare, mentre né il feto né la placenta presentano enzimi per il suo metabolismo. La caffeina assorbita dalle madri può accumularsi anche a livello dei fluidi uterini ed incidere sullo sviluppo embrionale generando patologie a esordio nell'età adulta.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il consumo di caffeina durante la gravidanza era associato ad un ritardo della crescita intrauterina, basso peso alla nascita, subfertilità e aborto spontaneo. In precedenza era stato identificato un dosaggio considerato "sicuro" per la salute gestazionale pari o inferiore ai 300 mg. Tuttavia questo è stato rivalutato sulla base di ulteriori prove le quali hanno dimostrato che anche dosi giornaliere inferiori a questi 300 mg possono contribuire all'aumento del rischio di fallimento della gravidanza [34].

### *Studi*

Studi effettuati sui roditori ci hanno permesso di concludere che l'esposizione alla caffeina negli stessi roditori provoca effetti avversi analoghi a quelli che possono comparire nella donna in gravidanza.

Nello studio che si andrà a descrivere, i dosaggi di caffeina utilizzati nei roditori sono pari a circa 240 ml di caffè consumati nell'uomo. I topi esposti ad elevati dosaggi di caffeina una settimana prima e durante l'intero periodo gestazionale, sono andati incontro ad un ritardo del concepimento, una diminuzione del peso corporeo materno e basso peso alla nascita. È importante sottolineare che studi recenti hanno ulteriormente rivelato che una breve esposizione alla caffeina durante l'inizio della gravidanza o nel periodo pre-concepimento, può indurre un'ondata di effetti avversi durante l'intera gravidanza. Ad alcuni ratti femmina per esempio, è stato somministrato un quantitativo di caffeina equivalente a sei tazzine di caffè nell'uomo per 4 giorni consecutivi prima del concepimento: questi hanno dimostrato una fertilità ridotta a causa della compromissione dell'impianto embrionale.

L'interruzione dell'impianto dell'embrione è stato riscontrato anche quando i topi sono stati trattati con un dosaggio equivalente a nove tazzine di caffè, o a due tazzine di caffè negli esseri umani durante il pre-impianto [35].

Queste informazioni spingono medici e pazienti a scoraggiare il consumo di caffeina prima dell'impianto dell'embrione, ma anche durante il periodo di gravidanza, ed il consiglio quindi rimane quello di limitare l'assunzione di caffè o bevande caffeinate, e non utilizzare integratori alimentari o prodotti a base di caffeina.

### **3 EFFETTI DELLA CAFFEINA SUL SISTEMA NERVOSO**

#### **3.1 CAFFEINA NEL SOSTEGNO DI MEMORIA E ATTENZIONE**

Come dimostrano l'esperienza comune e i dati scientifici, la caffeina è una sostanza rara e portentosa che migliora, in sicurezza, molte funzioni della mente quali l'attenzione, la memoria, l'apprendimento e l'abilità cognitiva.

Nel 1933 un ricercatore studiò l'impatto della caffeina sulla risoluzione di oltre 250 mosse di scacchi, riscontrando miglioramenti apprezzabili dopo l'assunzione di essa. Questo dato fu ripreso da una campagna pubblicitaria degli anni Sessanta che definiva il caffè "la bevanda per pensare". Tuttavia si è incerti su quale sia la natura di questo miglioramento e, tutt'ora, alcune persone sono convinte di non poter pensare lucidamente senza caffeina, mentre altri lamentano che li rende nervosi e inclini all'errore.

Naturalmente nel corso del tempo numerosi scienziati hanno tentato di scoprire il segreto della capacità della caffeina di migliorare l'elaborazione cerebrale delle informazioni. Esistono ad oggi due ipotesi complementari ricavate da dati sperimentali. La prima ipotesi, nota come "teoria energetica non specifica" attribuisce il miglioramento delle funzioni mentali operato dalla caffeina a un generico effetto energetico. La seconda ipotesi, detta "teoria cognitiva specifica" attribuisce questi miglioramenti ad effetti specifici sul cervello e sull'attività neurale. Infine, è stata formulata una teoria cognitivo-energetica che combina le altre due, e che può offrire la più completa e meglio integrata spiegazione del fenomeno. Sfortunatamente, pur dopo la formulazione di quest'ultima teoria, la comunità scientifica è ancora lontana dal trovare una spiegazione esaustiva degli effetti, ancora confusi, della caffeina sulle prestazioni umane. Ad esempio, la caffeina è parsa lesiva di alcuni fattori dell'intelligenza cognitiva, pur migliorando la velocità di alcune reazioni: sembra quindi che questa sostanza consenta ad un soggetto di lavorare più rapidamente, ma con minore accuratezza.



### *Caffeina e memoria*

Negli ultimi anni, oltre a studiare gli effetti della caffeina sulle attività mentali complesse come il ragionamento e l'apprendimento, i ricercatori hanno dedicato una crescente attenzione ai suoi effetti sulla memoria primaria a breve termine. Si è osservato come la caffeina migliori l'esecuzione di esercizi che richiedano di ricordare poche informazioni, mentre danneggia o lascia invariata l'esecuzione di compiti che richiedano di ricordare una più grande quantità di dati. Particolarmente significativo è stato uno studio effettuato nel 1974 dal quale è emerso un miglioramento delle prestazioni dopo l'uso di caffeina solo quando i partecipanti sapevano di averla ingerita, arrivando ad ipotizzare quindi un effetto placebo.

Inoltre, milioni di studenti si affidano alla caffeina per aumentare il loro tempo di studio senza tener conto dei suoi possibili effetti dannosi quando assunta in grandi quantità.

Non solo la memoria a breve termine, ma anche quella a lungo termine sembra essere influenzata dall'assunzione di caffeina. Infatti, una recente scoperta del professor Menachem Segal, esperto di neuromodulatori cerebrali, suggerisce che la caffeina possa provocare mutamenti delle cellule cerebrali responsabili della memoria secondaria a lungo termine; in uno studio precedente, Segal aveva scoperto che l'aumento della quantità di calcio assorbita dalle cellule cerebrali è uno dei modi in cui si alimenta la memoria a lungo termine [36]. Poiché la caffeina aumenta la capacità di queste cellule di metabolizzare il calcio, Segal si è dedicato allo studio di un'immissione diretta di caffeina nell'ippocampo, un'area del cervello critica per l'apprendimento e la memoria a lungo termine, per verificare se, come conseguenza, aumentasse il livello di calcio nelle cellule. L'esito dell'esperimento ha confermato questa ipotesi, provando dunque che la caffeina aumenta il livello di calcio nelle cellule cerebrali. Ma Segal ha osservato anche un altro fenomeno: la caffeina induce i rami dendritici, ovvero le ramificazioni delle cellule nervose che consentono loro di creare l'una con l'altra interazioni sinaptiche, a crescere ulteriormente e determina persino lo sviluppo di nuovi rami [36]. Benché non sia disponibile nessun dato sperimentale diretto sugli effetti reali della caffeina sulla memoria a lungo termine, i neuroscienziati hanno a lungo creduto che un miglioramento della struttura connettiva debba di fatto comportare un miglioramento contestuale della memoria a lungo termine e

dell'apprendimento. Se gli studi futuri proveranno questa connessione, sarà confermata l'idea che la caffeina sia la sola sostanza conosciuta in grado di migliorare le funzioni cerebrali alterando la struttura fisica del cervello [1].

### *Caffeina e attenzione*

Ad oggi, in pochi contesterebbero il fatto che la caffeina aiuti a rimanere svegli e vigili durante il giorno. Nel 1990, questo fenomeno fu indagato per la prima volta in maniera sistematica in condizioni controllate e misurato con tecniche sofisticate: per due giorni di seguito il ricercatore Zwyghuizen-Doorenbos e i suoi colleghi somministrarono per via orale 250 mg di caffeina alle 9 del mattino e alle 13 [37]. Misurando ripetutamente alcuni parametri oggettivi della veglia e dell'attenzione, conclusero che la caffeina effettivamente aiuta a rimanere svegli e vigili. Più sorprendentemente, coloro ai quali era stata somministrata la caffeina continuavano a mostrare un'accentuata vigilanza rispetto al gruppo che aveva invece ingerito il placebo persino al terzo giorno dell'esperimento, quando a tutti i partecipanti fu somministrato il placebo.

In realtà, recensendo questo studio, gli studiosi conclusero che questo perdurante effetto deve ritenersi psicologico piuttosto che farmacologico, dato lo sviluppo di reazioni condizionate a determinati stimoli (ad esempio l'offerta di un caffè) che erano stati associati alla caffeina nei due giorni precedenti. In altre parole, se noi pensiamo di bere una sostanza che contenga caffeina, ci "riattiviamo" come se l'avessimo realmente bevuta in quanto siamo convinti che quell'effetto debba verificarsi [1].

### **3.2 INTERFERENZE DELLA CAFFEINA NEL SONNO**

È da lungo tempo riconosciuto che le bevande ricche di caffeina, così come gli integratori, se da un lato aiutano a stare svegli, dall'altro interferiscono con il sonno notturno. Il più comune disturbo del sonno associato alla caffeina è l'insonnia, benché siano stati lamentati casi di ipersonnia (eccesso del sonno) connessi al suo utilizzo. Tra gli stessi ricercatori è generalmente accettato che la caffeina sia una causa comune di disturbo del sonno (più o meno accentuato anche a seconda del dosaggio assunto).

Malgrado le notevoli variazioni nella quantità di sonno necessaria alla gente, che oscilla dalle tre alle dodici ore, con una media compresa tra le sette e le nove ore, alcune osservazioni generali sono possibili.

Ad esempio, gli scienziati dividono il sonno tra il sonno senza sogni e quello durante il quale sogniamo. Quest'ultimo viene definito anche "REM", un acronimo che sta per "Rapid Eye Movement", in quanto durante il sogno tendiamo a seguire l'azione con lo sguardo. Il sonno non-REM dura normalmente un'ora o poco più prima di entrare nella fase REM, che dura circa trenta minuti ed iniziare un ciclo che, nel corso della notte, alterna dalle 4 alle 6 volte le due fasi REM e non-REM.

Il sonno non-REM, che è il prevalente, è caratterizzato da ridotti ritmi cardiaci e respiratori, mentre il sonno REM è caratterizzato da una profonda distensione muscolare accompagnata da ritmi cardiaci e respiratori accresciuti o irregolari, e da una profonda attività onirica.

Gli effetti della caffeina sul sonno dipendono, come ricordato poco fa, da una varietà di fattori quali il dosaggio, la tolleranza alla caffeina, la sensibilità individuale alla droga, il tempo intercorso tra l'assunzione di caffeina e il tentativo di prendere sonno e l'assunzione di altre sostanze psicoattive.

Esistono studi che confermano l'esperienza comune secondo cui il consumo serale di dosi acute di caffeina ritarda l'addormentamento e determina una cattiva qualità del sonno. Quindi la caffeina non interferisce solo con l'addormentamento: può anche determinare alterazioni del sonno non-REM (ad esempio riducendo le fasi più profonde del sonno e allungando le fasi più leggere) e di alcune caratteristiche del sonno REM.

Inoltre, alla caffeina viene attribuita la capacità di aumento della tensione muscolare e irrequietezza; queste possono essere le cause dei frequenti risvegli.

Ricordiamo che essendo varia la quantità di sonno necessaria a soggetti diversi, variano anche gli effetti della caffeina sul sonno di ciascuno. In particolare, altri studi sull'addormentamento ritardato e su una più povera qualità del sonno analizzati con criteri oggettivi, come ad esempio un elettroencefalogramma (EEG), hanno confermato l'esistenza di questa variazione, detta *variazione intersoggettiva*, e hanno documentato un'analogia ampia variazione dei suoi effetti sullo stesso soggetto in notti diverse (*variazione intrasoggettiva*). Questi studi hanno anche dimostrato che i disturbi del sonno dovuti alla caffeina sono più probabili in consumatori non regolari della sostanza che in quelli regolari, e che una concomitante tolleranza alla caffeina riduce la sua capacità di incidere sul sonno.

### **3.3 CAFFEINA, IRRITABILITÀ E ANSIA**

L'ansia è uno dei disordini psicologici più diffusi negli Stati Uniti e, in casi gravi, può sfociare in ricorrenti attacchi di panico, i cui sintomi includono un aumento del ritmo cardiaco, palpitazioni, nervosismo, irritabilità, sudorazione e affanno. La caffeina è generalmente riconosciuta dai ricercatori come una sostanza ansiogena.

La base farmacologica di questo effetto rimane incerta, tuttavia si pensa che un meccanismo coinvolto sia il processo attraverso cui la caffeina blocca i recettori adenosinici, interferendo con quei sistemi che altrimenti avrebbero ridotto l'ansia (era stato ipotizzato anche un blocco dei recettori di benzodiazepine ed endorfina, ma a livelli normali di consumo di caffeina questa attività ha un rilievo ininfluente). Un altro meccanismo potrebbe essere dato dall'interferenza della caffeina con il sistema noradrenergico tale da aumentare il rilascio di adrenalina [38]. L'adrenalina, l'ormone secreto dalle ghiandole surrenali in risposta all'eccitamento, allo stress o alla paura, determina un battito cardiaco più rapido e forte e un respiro più veloce e profondo; può inoltre indurre un senso d'ansia. Alcuni sostengono che la caffeina in combinazione con uno scompenso emotivo determini un rilascio

maggiore di adrenalina di quanto indurrebbe il solo scompenso emotivo, ipotizzando che essa, se non può causare ansia, può certamente aggravarla.

Nel 1971 R. Lynn, uno stimato ricercatore britannico, condusse uno studio sulla relazione tra le caratteristiche e i comportamenti personali e i disordini fisici e psicologici. Osservando che popoli di nazioni diverse soffrivano di differenti livelli d'ansia, Lynn ipotizzò che in quei paesi dove il livello di ansia era alto, la gente usasse consumare meno caffeina per evitare di esasperare con essa il problema. La teoria fu confermata dai dati. In quei paesi in cui il consumo di caffeina era basso, l'ansia era relativamente più alta e viceversa.

È stato quindi dimostrato che i soggetti con disordini da panico presentano livelli più bassi di consumo di caffeina e che gli attacchi di panico possono essere indotti in soggetti normali esposti ad elevate dosi di caffeina.

#### *Caffeina, depressione e aggressività*

È stato dunque dimostrato che persone particolarmente ansiose riducono spontaneamente il loro consumo di caffeina per evitare i suoi effetti ansiogeni e l'aggravarsi della loro condizione [38].

Alla stessa maniera si è ipotizzato che alcuni soggetti depressi aumentino il consumo di caffeina per moltiplicare i suoi effetti euforici e stimolanti [39].

Gli studi in questo campo rimangono inconcludenti. Un esempio di questa ambiguità è dato da un'indagine condotta nel 1983 dal Tromsø Heart Study [40] su quasi 150.000 persone, che riscontrò correlazioni significative nelle donne (ma non negli uomini) tra un alto consumo di caffè e la depressione. Tuttavia poiché questa correlazione vacilla quando si prendono in considerazione anche altri fattori ed abitudini dei partecipanti (es. fumatori/non fumatori, fonte da cui si assume la caffeina ...) è difficile trarre qualsiasi conclusione [1].

### **3.4 "CHIPPIE": FENOMENO DELLA DIPENDENZA DA CAFFEINA**

Una delle circostanze che caratterizza le droghe che inducono dipendenza fisica è il fatto che un'improvvisa cessazione del loro uso determina uno stato

di indolenza, di inefficienza e avvilitamento. Lo studioso Jack James sospetta che una dipendenza fisica da caffeina quasi universale e tuttavia trascurata potrebbe aver compromesso i risultati di numerosi studi sugli effetti psicomotori conferiti dalla droga. In effetti, se molti assumono caffeina quasi ogni giorno (attraverso bevande o integratori, principalmente), allora quando uno scienziato seleziona un campione di soggetti e continua a somministrare caffeina solo ad una parte di questi, coloro che invece assumono il placebo mostreranno, in gradi diversi, i classici sintomi dell'astinenza dalla sostanza e per questo renderanno meno degli altri.

In altre parole, James ipotizza che la maggior parte della gente sia affetta da ciò che i consumatori di eroina chiamano "chippie", ovvero una lieve assuefazione di cui si è normalmente inconsapevoli, ma che rende inquieti quando privati della droga. Se James ha ragione, tutti i presunti miglioramenti operati dalla caffeina nelle prestazioni psicomotorie o cognitive non sarebbero che l'effetto di aver rimediato ad un inconsapevole *chippie* da caffeina, quel bisogno oscuro di caffeina che assopisce il consumatore abituale dopo un'improvvisa interruzione dell'uso.

Il solo modo per evitare che una dipendenza da caffeina quasi universale possa invalidare gli studi sperimentali è assicurarsi che i soggetti analizzati si siano distaccati dalla droga da almeno una o due settimane [1].

## **4 CAFFEINA: DIPENDENZA E TOSSICITA'**

### **4.1 DIPENDENZA FISICA E ASTINENZA**

Già nel 1893 un ricercatore, N. Bridge, riferì di un numero di pazienti che presentavano una varietà di sintomi che egli attribuiva all'uso di tè o caffè, concludendo che l'eliminazione della caffeina dalla dieta avrebbe loro giovato [41]. Tuttavia egli avvertì che una interruzione improvvisa del consumo della sostanza comportava il rischio di sviluppare gravi emicranie: il principale e più riscontrato sintomo associato all'astinenza da caffeina insieme alla sonnolenza, ridotta capacità di concentrazione, irritabilità, minore socievolezza e rigidità muscolare. Successivi studi confermarono quanto era stato concluso da Bridge: nel 1986 infatti, in uno studio più dettagliato, fu fornito un quadro più dettagliato della sintomatologia da astinenza. Esso rilevò inoltre che l'astinenza da caffeina inizia tra le 12 e le 24 ore dopo l'interruzione dell'uso di essa. Come stato detto per tante altre conseguenze dell'uso di caffeina, vi è comunque una considerevole variabilità da persona a persona e persino per una stessa persona, degli effetti, della durata e della gravità dell'astinenza.

La stima migliore dell'incidenza dei sintomi di astinenza da caffeina fu fornita da uno studio in doppio-cieco del 1992 condotto in laboratorio su più di 60 adulti con un consumo giornaliero di caffeina basso - moderato (in media 253 mg al giorno). Più del 50% dei soggetti che non assunsero caffeina sviluppò emicranie moderate o gravi, circa il 10% sintomi associati all'ansietà e alla depressione e un altro 10% livelli elevati di affaticamento. Il 15% circa fece ricorso a farmaci analgesici contro i disturbi causati dall'astinenza [42].

*Quali sono le cause di questi sintomi?*

L'astinenza da caffeina è probabilmente causata dalla cessazione dell'antagonismo dei recettori adenosinici, che è il principale meccanismo d'azione farmacologico della caffeina.

Quando l'uso della caffeina cessa, cessa anche soppressione dell'adenosina e dunque è naturale che chi si astiene dalla caffeina debba sperimentare indolenza, torpore, difficoltà di concentrazione e depressione.

Inoltre, l'uso della caffeina può aver causato un aumento compensatore del numero dei recettori adenosinici, in quanto l'organismo può aver tentato di ripristinare il livello di adenosina antecedente al consumo di caffeina.

Dunque i sintomi di astinenza possono essere in parte spiegati con una minore attività del sistema nervoso centrale e un maggior flusso ematico nel cervello associato ad una accresciuta attività adenosinica [43].

Il complesso dei sintomi dell'astinenza da caffeina ricorda inevitabilmente quella che si può definire la "febbre del drogato", ovvero il complesso di sintomi generici da astinenza comuni a molte droghe che inducono dipendenza (come per esempio eroina e altri oppiacei, o barbiturici); anche se generalmente queste ultime generano situazioni di maggiore gravità rispetto alla caffeina, la progressione dei sintomi è sostanzialmente identica.

Infine, è importante ricordare che, poiché molte condizioni mediche generali possono presentare sintomi simili a quelli di un'astinenza, è necessario, per diagnosticarla con sicurezza, escludere sistematicamente ogni altra spiegazione di quei sintomi, quali ad esempio infezioni virali o dei seni paranasali, cefalee tensive, sindromi da astinenza legate ad altre droghe (anfetamine, cocaina...).

#### *Sindrome da dipendenza clinica*

L'opinione di psicologi e medici è molto diversa riguardo alla necessità di definire la caffeina una "droga da dipendenza", ovvero un agente che induce una sindrome da dipendenza chimica come l'eroina, la cocaina o la nicotina.

L'opinione prevalente, supportata da numerosi studiosi, cita prove sperimentali che evidenziano questa sindrome da dipendenza clinica da caffeina simile a quella data dalle altre sostanze, ma in forma più lieve [44].

Un'altra minoranza di esperti, invece, basandosi su modesti e transitori scompensi prodotti dall'astinenza da caffeina, sostiene l'esatto contrario ritenendo quindi che la caffeina non abbia nulla in comune con le altre pericolose droghe psicoattive. L'opinione più convincente ad oggi sembrerebbe la fusione delle due. Da un lato non vi è alcun dubbio che la caffeina presenti, come la cocaina, tutte le caratteristiche di una droga in grado di indurre a dipendenza: determina stati soggettivi di euforia, energia e fiducia in sé stessi e dimostra un effetto "rinforzante" (la capacità di un agente farmacologico di incoraggiare un consumo continuo). Dall'altro, è chiaro che gli effetti soggettivi della caffeina, gli effetti rinforzanti e i sintomi di astinenza sono di gran lunga meno pronunciati rispetto alle altre droghe.



In conclusione quindi, si ritiene oggi che la caffeina sia perfettamente in grado di portare ad una condizione di tolleranza verso la sostanza e a una sindrome da dipendenza clinica, producendo però effetti decisamente meno marcati rispetto a quelli delle droghe psicoattive precedentemente citate [45].

Non meno importante è considerare la quantità di caffeina assunta in quanto, citando una celebre frase di Paracelso, noto medico e alchimista svizzero vissuto nel periodo Rinascimentale, “è la dose a fare il veleno”.

La stessa caffeina (apparentemente innocua) se assunta in eccesso può uccidere. Il valore generalmente accettato per una dose letale è di circa 10 grammi per un adulto medio, pressappoco l'equivalente di cento tazzine di caffè. In termini più clinici, l'LD-50 (dose letale per il 50% della popolazione) della caffeina è stimata in 10 grammi per somministrazione orale.

Sintomi tossici acuti emergono dopo l'ingestione di almeno 50 mg/kg (livelli non facilmente raggiungibili per via alimentare), mentre a dosi inferiori possiamo avere la comparsa di sintomi tossici più lievi.

Il ricercatore Jack James cita forse il primo caso documentato di avvelenamento da caffeina risalente al 1883, e un secondo risalente al 1959. Quest'ultimo caso in particolare riguarda una donna di 35 anni alla quale, dopo il ricovero in ospedale in stato di shock da insulina, fu iniettata per errore una soluzione di caffeina anziché di glucosio: scossa da convulsioni morì per arresto cardiaco. Indagini successive stabilirono che le erano stati iniettati 3,2 grammi di caffeina, determinando una concentrazione nel siero pari a 57 mg/kg. Non fu l'unico caso di avvelenamento dato dall'assunzione di un quantitativo elevato di caffeina seppure uno dei più noti, e molti dei casi mortali successivi furono anch'essi il risultato di somministrazioni accidentali di caffeina da parte del personale sanitario [1].

## ***5 SOMMINISTRAZIONE DI CAFFEINA IN FORME ALTERNATIVE***

La caffeina è una droga socialmente accettabile che è stata usata per molti anni come fattore ergogenico o potenziatore delle prestazioni nei circoli atletici. È un metodo tutt'ora legale per migliorare le prestazioni nelle sessioni di allenamento e nelle competizioni atletiche e l'approccio contemporaneo consiste nell'utilizzare basse dosi di caffeina che sono tuttavia sufficienti per esercitare effetti ergogenici attraverso le interazioni con il SNC e hanno effetti minimi sulle risposte fisiologiche all'esercizio e sugli effetti collaterali correlati alla caffeina. La via tradizionale di somministrazione di caffeina nella ricerca e negli ambienti sportivi è stata quella orale, attraverso l'ingestione di compresse o capsule, o semplicemente attraverso il consumo di una tazza di caffè. La caffeina è ora disponibile anche in gel, barrette, gomme da masticare, pastiglie e bevande energetiche che possono influenzare la velocità con cui la caffeina viene assorbita a livello intestinale. Ci sono inoltre prove recenti che dimostrano che il risciacquo della bocca con caffeina (attraverso un collutorio a base della stessa sostanza) può attivare sensori nella cavità orale con connessioni dirette al cervello che potrebbero, in definitiva, influenzare le prestazioni atletiche. Infine, i produttori suggeriscono anche che la somministrazione di caffeina per mezzo di spray nasali e aerosol possa fornire una via diretta per l'assorbimento nei polmoni, sebbene nessuna ricerca abbia esaminato questa possibilità.

### *Barrette e gel a base di caffeina*

Nell'ultimo decennio, pochi studi hanno esplorato i potenziali effetti ergogenici di barrette e gel contenenti caffeina. Ad oggi, si ricorda in particolare un solo studio in cui sono stati testati gli effetti di dosi ripetute di barrette energetiche contenenti caffeina sulle prestazioni ciclistiche e una batteria di test cognitivi in 24 uomini addestrati. I risultati hanno riportato che l'integrazione con barrette contenenti caffeina ha migliorato le prestazioni (sia fisiche che cognitive) dei soggetti coinvolti.

Per quanto riguarda i gel, anche in questo caso pochi studi hanno analizzato il loro effetto sulle prestazioni atletiche.

Possiamo menzionare, per esempio, lo studio condotto da Scott et al. [46], i quali hanno osservato che l'ingestione di un CHO (soluzione di elettroliti di carboidrati) e di un gel di caffeina (100 mg) 10 minuti prima di un'attività di canottaggio di 2000 m, migliorava significativamente le prestazioni rispetto a un gel di solo CHO in 13 atleti analizzati [46]. In questi studi è mancato però il calcolo della concentrazione plasmatica di caffeina, sebbene si potesse presumere che gli aumenti avrebbero imitato i risultati delle compresse di caffeina e del consumo di caffè. Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche in quest'area poiché le barrette e i gel caffeinati sono fonti chiave di caffeina per gli atleti durante l'allenamento e la competizione. Inoltre, attualmente non sono presenti lavori che abbiano esaminato e coinvolto soggetti femminili.

#### *Gomme da masticare a base di caffeina*

Gli studi hanno dimostrato la capacità della caffeina di agire ed aumentare lo stato di vigilanza, l'umore e le prestazioni sportive e cognitive. Tuttavia, deve trascorrere un tempo pari a 20 – 30 minuti prima che quantità significative di caffeina lascino l'intestino, raggiungano il sangue e agiscano sul SNC.

Pertanto, in contesti militari in cui è importante ripristinare la vigilanza e le prestazioni il più rapidamente possibile, è stato ipotizzato che l'erogazione di caffeina in una gomma da masticare possa accelerare la velocità di erogazione della caffeina nel sangue mediante assorbimento attraverso la mucosa buccale (è stato dimostrato che l'assorbimento di farmaci diversi dalla caffeina sia più rapido attraverso la cavità buccale, per via dell'ampia vascolarizzazione che si ha in questa regione). Inoltre, l'assorbimento attraverso la cavità buccale evita il metabolismo di primo passaggio che può verificarsi nell'intestino. Pertanto, qualsiasi aumento del tasso di assorbimento della caffeina con le gomme potrebbe portare ad una più rapida comparsa dell'effetto biologico di questa sostanza nel corpo.

#### *Caffeina in forma di collutorio*

Il risciacquo della bocca con la caffeina è una forma relativamente nuova di integrazione di caffeina. Questa modalità ha guadagnato terreno insieme all'interesse emergente associato agli effetti ergogenici del risciacquo della bocca con CHO. Ad oggi il meccanismo d'azione considerato prevede l'attivazione, da parte della caffeina, di cellule recettoriali del gusto amaro

localizzate negli epitelii orofaringei. L'attivazione di questi recettori del gusto amaro potrebbe portare, a sua volta, ad una attivazione delle vie neurali gustative e, infine, ad una stimolazione delle regioni del cervello associate all'elaborazione delle informazioni e alla ricompensa. Queste stesse regioni si attivano quando ai partecipanti viene somministrato un collutorio CHO (soluzione di elettroliti di carboidrati).

#### *Bevande energetiche con caffeina*

Sebbene le bevande energetiche non siano generalmente progettate per l'uso durante le attività sportive, vengono spesso utilizzate prima, durante e dopo l'attività fisica. I principi attivi generalmente contenuti in questo tipo di bevande consistono in alti livelli di CHO (circa il 10-12%) e moderati livelli di caffeina (circa 80 mg di caffeina/250 ml).

La letteratura attuale non supporta gli effetti ergogenici della supplementazione di caffeina somministrata sotto forma di bevande energetiche. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che esaminino l'efficacia dei singoli componenti delle bevande energetiche contenenti caffeina sulle prestazioni.

#### *Spray nasali e per bocca a base di caffeina*

Gli spray nasali e per bocca contenenti caffeina sono l'ultimo metodo alternativo di integrazione della caffeina. È stato riportato che la somministrazione nasale di farmaci può influenzare il cervello attraverso diversi meccanismi. In primo luogo, è possibile che parte del farmaco entri nella circolazione sistemica, raggiungendo infine il cervello e attraversando la barriera ematoencefalica. L'epitelio nasale è una membrana estremamente permeabile che consente alle molecole con una massa inferiore a 1000 Da di accedere rapidamente al cervello attraverso il flusso sanguigno. Le molecole di caffeina potrebbero facilmente attraversare l'epitelio nasale e infine influenzare il SNC attraverso la somministrazione di spray nasale poiché hanno un basso peso molecolare di 194 Da [47].

In secondo luogo, il farmaco può essere trasportato direttamente dalla cavità nasale al liquido cerebrospinale e al tessuto cerebrale attraverso il trasporto assonale intracellulare attraverso le vie neurali olfattive e del

trigemino. Questo metodo di trasporto richiede che piccole molecole viaggino lungo gli assoni che si estendono dall'epitelio nasale al cervello, ma non ci sono informazioni sul decorso temporale di questo fenomeno [48]. In terzo luogo, è stato dimostrato che nella cavità nasale sono presenti recettori del gusto amaro, simili a quelli che si trovano nella bocca. È possibile che gli spray nasali a base di caffeina vadano ad attivare i recettori del gusto amaro situati nella cavità nasale, che formano connessioni con il nervo trigemino e, infine, stimolano le regioni del cervello associate alla ricompensa e all'elaborazione delle informazioni [49].

Infine, gli aerosol potrebbero fornire caffeina direttamente ai polmoni dove ci si aspetterebbe l'assorbimento nel sangue, fornendo così caffeina direttamente al cuore. Tuttavia, i meccanismi esatti non sono attualmente stabiliti [50].

## 6 CURIOSITÀ



Figura 17: prima bottiglia di "Coca Cola" immessa in commercio (almanacco.eu)

Come è stato più volte ricordato, la caffeina è contenuta in diverse specie vegetali e può essere assunta per mezzo di integratori, farmaci, alimenti, bevande; è doveroso a tal proposito fare una distinzione per quanto riguarda le bevande caffeinate.

Il caffè e il tè, i principali veicoli della caffeina, differiscono almeno in un aspetto importante dai soft drinks (per i quali la caffeina è un additivo): il caffè e il tè sono prevalentemente

bevande per adulti, mentre i soft drinks sono sempre più consumati da ragazzi e bambini, persino dai più piccoli.

Tra tutte le bevande di cui si sta parlando, la più nota e consumata, anche in giovanissima età, è la Coca Cola, considerata come il progenitore di tutti i soft drinks caffeinati in commercio.

La nascita della Coca Cola risale al 1886 e si deve al Dr. John Pemberton, un farmacista della Georgia (Atlanta). L'inventore formulò uno sciroppo a base di alcool, noci di cola e foglie di coca: un "vino" di coca e cola pubblicizzato per le sue proprietà antidolorifiche, antidepressive e afrodisiache. Questo era il frutto di una ricerca dello stesso Pemberton di un prodotto utile alla disintossicazione dalla morfina. Il farmacista, avendo partecipato alla guerra di secessione americana riportando gravi ferite, fu curato dai dolori con la morfina diventandone dipendente. Alla fine questa bevanda, nata grazie alle conoscenze di medicina e farmacologia dell'inventore, ebbe molto successo e mostrò altri effetti sull'organismo pur non risolvendo il suo problema di dipendenza. Nel 1886, quando in Atlanta fu emanata una legge che proibiva la produzione, l'acquisto o la vendita di alcool, Pemberton fu costretto a modificare la formulazione del suo vino (che era stato denominato *French wine Coca*). Con l'aiuto di un collega farmacista eliminò l'alcool ed aggiunse allo sciroppo di cola e coca dell'acqua gassata; si ottenne così la prima versione della Coca Cola che, nel corso degli anni, è andata incontro a modifiche fino ad arrivare alla versione che tutt'ora viene consumata e apprezzata dal pubblico [51].

## **CONCLUSIONI**

La caffeina è stata fin dai tempi più antichi una delle sostanze più apprezzate e consumate dall'uomo. Inizialmente le piante caffeinate venivano coltivate ed utilizzate principalmente per ottenere bevande che, successivamente, venivano aromatizzate e gradite per via del loro sapore.

A partire dal XIX secolo, in seguito allo studio e all'isolamento della molecola da parte di Runge, sono stati individuati i meccanismi d'azione e le proprietà che hanno permesso a questa sostanza di rivestire un ruolo fondamentale in ambito farmacologico e di essere utilizzata in specialità medicinali da sola o in associazione ad altri principi attivi, andando ad agire in diversi distretti del nostro organismo.

Ad oggi sappiamo che il consumo di caffeina (in forma di bevanda, farmaco o drink) si conferma un'abitudine condivisa da molti e priva di ricadute negative per la salute della maggioranza della popolazione adulta; numerosi infatti sono gli studi che nel corso degli anni sono stati effettuati sulla caffeina e che hanno permesso un'evoluzione continua della sua conoscenza. Tutt'ora la caffeina viene sempre più utilizzata, come ricordato in precedenza, anche in forme alternative (gel, gomme, barrette...) e, considerando i benefici che questa è in grado di apportare, il suo successo non può che aumentare nel corso del tempo.

“La caffeina ha giocato un ruolo nella medicina, nella religione, nella pittura, nella poesia, nella cultura, nell'amore e nella vita e nella morte.

Ha avuto un rilievo negli accordi, nei conflitti e negli scambi di merci e conoscenze che costituiscono la storia delle relazioni internazionali.

Ed è anche un agente energetico e quasi indispensabile nelle vite individuali nella grande maggioranza delle persone; la caffeina può indurre ozio e operosità: nei caffè alimenta l'ozio, quello fertile delle conversazioni di arte, politica o impegno sociale, o quello inutile o perfino dannoso del gioco e del pettegolezzo; nei luoghi di lavoro invece stimola la mente e il corpo e accresce la resistenza alla fatica, la puntualità, l'attenzione; in uno studio sprigiona l'immaginazione e l'energia creativa dell'artista. E, se usata con prudenza, realizza tutto questo con poco o nessun danno.

Di nessun'altra droga o agente noto all'uomo potremmo dire lo stesso”.

(Bennett A, Weinberg e Bonnie KB (2002) Caffaina; storia, cultura e scienza della sostanza più famosa del mondo, "Epilogo: un brindisi al futuro", Donzelli editore, Italia).

**Commento [S2]:** sistemare



## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] Bennett A, Weinberg e Bonnie KB (2002) *Caffeina; storia, cultura e scienza della sostanza più famosa del mondo*. Donzelli editore, Italia.
- [2] Okakura K (1964) *The book of tea*. Dover Publication, New York.
- [3] Poli F, (2019) *Biologia farmaceutica; biologia vegetale, botanica farmaceutica, fitochimica*, Ed. Pearson, Italia.
- [4] Encyclopaedia Britannica, (1990) "Angiosperms" 13:722-723.
- [5] Grieve M (1974) *A modern herbal*, Hafner Press, New York.
- [6] Walsh JM (1982) *Coffe: Its history, classification and description; Tea: Its history and mystery*. Henry T. Coates and Company, Philadelphia.
- [7] Rucci S, Bonuccelli A, Angelini A, Negro M, Marzatico F (2011) *Caffeina: alleata o nemica?*, *Rivista della società italiana di medicina generale* 5:1-3.
- [8] Faudone G, Arifi S, Merk D (2021), *The medical chemistry of caffeine*, *J. Med. Chem.* 11:7156-7178.
- [9] Garattini S (1993) *Caffeine, coffee and health*, Raven Press, New York.
- [10] Ashihara H, Suzuki T (2004) *Distribution and biosynthesis of caffeine in plants*, *Frontiers in Bioscience* 9:1864-1876.
- [11] Capasso F, Grandolini G, Izzo A (2006) *Fitoterapia, impiego razionale delle droghe vegetali, "piante medicinali e sistema respiratorio"*, ed. Springer, Italia.
- [12] Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA (2000) *Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study*, *Pharmacotherapy* 6:644-652.
- [13] Peyona. *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)*
- [14] Schmidt B, Roberts R, Davis P, Doyle W, the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group, (2007) *Long-term effects of caffeine therapy for apnea prematurity*, *New England J. Med.* 357:1893-1902.
- [15] Barone J, Roberts H (1984) *Human consumption of caffeine*, ed. Springer, Berlin.

- [16] Wasowicz L (1995) Iced tea and crazy kids, UPI science writer.
- [17] Peerapen P, Thongboonkerd V (2018) Caffeine in Kidney Stone Disease: Risk or Benefit?, *Adv Nutr*.4:419-424.
- [18] <https://www.paginemediche.it/benessere/cura-e-automedicazione>
- [19] Higashi Y (2019) Coffee and endothelial function: a coffee paradox?, *Nutrients* 9:2104.
- [20] Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W (2020) The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment, *Nutrients* 8:2259.
- [21] Surma S, Oparil S (2021) Caffè e ipertensione arteriosa, *Curr Hypertens Rep.* 7:23-38.
- [22] Mesas A, Leon-Muñoz L, Rodriguez F, Lopez-Garcia E (2011) The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis, *J Clin Nutr.* 4:1113-1126.
- [23] Celotti F (2012) *Patologia generale e fisiopatologia*, ed. Edises, Italia.
- [24] Brice CF, Smith AP (2002) Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption, *Psychopharmacology (Berl)* 2:188-192.
- [25] Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM (2018) Effects of caffeine at a cellular level, *JACC Clin Electrophysiol* 4:425-432.
- [26] Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM (2018) Caffeine and Arrhythmias, *JACC Clin Electrophysiol* 4:425-432.
- [27] Pereira MA, Parker ED, Folsom AR (2006) Consumo di caffè e rischio di diabete mellito di tipo 2: uno studio prospettico di 11 anni su 28.812 donne in postmenopausa, *Arch Intern Med* 12:1311.
- [28] Akash MS, Rehman K, Chen S (2014) Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus, *Nutrition* 8:755-763.
- [29] Mackintosh C, Yuan C, Ou F, Zhang S, Niedzwiecki D, Chang I W, O'Neil BH, Mullen BC, Lenz HJ, Blanke CD, Venook AP, Mayer RJ, Fuchs CS, Innocenti F, Nixon AB, Goldberg RM, O'Reilly EM, Meyerhardt JA, Ng K (2020) Association of Coffee Intake with Survival in Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer, *JAMA Oncol.* 11:1713-1721.

- [30] Furness JB (2006) *The Enteric Nervous System*. Blackwell Publishing, Oxford.
- [31] Iriondo-DeHond A, Uranga JA, Del Castillo MD, Abalo R (2020) Effects of Coffee and Its Components on the Gastrointestinal Tract and the Brain-Gut Axis, *Nutrients* 1:88-89.
- [32] Nehlig A (2022) Effects of Coffee on the Gastro-Intestinal Tract: A Narrative Review and Literature Update. *Nutrient* 2:399 .
- [33] James JE (1991) *Caffeine and health*, Harcourt Brace Jovanovich, London.
- [34] Qian J, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y (2020) Impatti della caffeina durante la gravidanza, *Tendenze Metabolismo endocrino* 3:218-227.
- [35] Qian J, Zhang Y, Qu Y, Zhang L, Shi J, Zhang X, Liu S, Kim BH, Hwang SJ, Zhou T, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y (2018) Il consumo di caffeina durante la gravidanza precoce altera il trasporto dell'embrione oviduttale, lo sviluppo embrionale e la ricettività uterina nei topi, *Biol. Reprod.* 6:1266-1275.
- [36] Korkotian E, Segal M (1999) Release of calcium from stores alters the morphology of dendritic spines in cultured hippocampal neurons, *Proc Natl Acad Sci* 21:12068-72.
- [37] Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs T A, Lipschutz L, Timms V, Roth T (1990) Effects of caffeine on alertness, *Psychopharmacology* 1:36-39.
- [38] Lee MA (1985) Anxiety and caffeine consumption in people with anxiety disorders, *Psychiatry Research* 3:211-217.
- [39] Neil JF (1978) Caffeinism complicating hypersomnic depressive syndromes, *comprehensive psychiatry* 2:183-193.
- [40] Thelle DS, Arnesen E, Førde O (1983) The Tromsø heart study, Does coffee raise serum cholesterol?, *N Engl J. Med.* 24:1454-1457.
- [41] Bridge N (1893) Coffee drinking as a frequent cause of disease, *Trans Assoc Am Physicians* 8:281-288.
- [42] Griffiths RR, Bigelow GE, Liebson IA, O'Keffe M, O'Leary D, Russ N (1986) human coffee drinking: manipulation of concentration and caffeine dose, *Journal of the experimental analysis of behavior* 2:133-148.

[43] Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR (1992) Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption, *NEJM* 327:1109-1114.

[44] Strain EC, Mumford GK, Silverman K, Griffiths RR (1994) Caffeine dependence syndrome: evidence from case histories and experimental evaluations, *JAMA* 13:1043-1048.

[45] Griffiths RR, Lamb RJ, Ator NA, Roache JD, Brady JV (1985) Relative abuse liability of Triazolam: experimental assessment in animals and humans, *Neuroscience and Biobehavioral reviews* 1:133-151.

[46] Scott AT, O'Leary T, Walker S (2015) Improvement of 2000-m rowing performance with caffeinated carbohydrate-gel ingestion. *Int J Sports Physiol Perform* 4:464-468.

[47] De Pauw K, Roelands B, Van Cutsem J, Marusic U, Torbeyns T, Meeusen R (2017) Electro-physiological changes in the brain induced by caffeine or glucose nasal spray. *Psychopharmacology* 1:53-62.

[48] Pardeshi CV, Belgamwar VS (2013) Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting, *Expert Opin Drug Deliv.* 7:957-972.

[49] Finger TE, Böttger B, Hansen A (2003) Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration, *Proc Natl Acad Sci* 15:8981-8986.

[50] Wickham KA, Spriet LL (2018) Administration of Caffeine in Alternate Forms, *Sports Med* 1:79-91.

[51] <https://metropolitanmagazine.it/john-pemberton/>