

CYP1A2 (Sitokrom P450 1A2) Genotiplerine (AA, AC, CC) Göre Kafein Metabolizma Hızlarının Atletik Performansa Etkileri

Sibel TETİK DÜNDAR 

DOI: <https://doi.org/10.38021asbid.1199261>

ORJİNAL ARAŞTIRMA

Erzincan Binali
Yıldırım Üniversitesi,
Spor Bilimleri
Fakültesi,
Erzincan/Türkiye

Öz

Kafein, psikoaktif etkileri nedeniyle uyarıcı olarak birçok insanın tercihi halini almıştır. Farklı türevleri ile birçok alan ve amaçla kullanılan kafein, egzersiz üzerindeki etkileri ile de spor bilimciler tarafından yakından takip edilmektedir. Yine, uzun yıllardır araştırılan bir konu olarak kafein ve genotip ilişkisi, ülkemiz için azınlıkta ve yeni sayılabilir. Bu çalışma, karaciğerde kafein metabolizmasından sorumlu Sitokrom P450 1A2 enzimini kodlayan CYP1A2 genotiplerine göre, kafein metabolizma hızlarının performansa etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışma, derleme türünde, konu ile yakından ilgili çalışmaların araştırılması, incelenmesi ve sonuçların yorumlanması oluşturulmuştur. İlgili araştırma sonuçlarına yoğun olarak, ulusal tıp kütüphanesi temelinde bilimsel araştırmalar içeren PubMed.gov sitesinden ulaşım sağlanmıştır. Kafein üzerine yapılan çalışmalarda, alım zamanı, dozu, egzersiz tipi gibi parametrelerde daha net ifadeler görülürken, sonuçların genotip ile olan ilişkisi ve nedeni ile ilgili henüz tam anlamıyla net ifadeler oluşmamıştır. Çünkü, kafein ile genotip ilişkisinde olumlu sonuçlar gösteren çalışmaların oranı kadar olumsuz sonuçlar gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu da çelişkiye neden olmaktadır. Şu anda, mevcut veriler, hangi genotipin kafein takviyesinden en fazla faydayı görebileceğini belirtmek için yetersiz gibi görünmektedir. AA homozigotlarının varlığını gösteren bazı kanıtlar olsa da zayıftır. Bu nedenle, CYP1A2 genotipini belirlemek için yapılan genetik testler şu anda yeterli sonuçlara ulaşma olanağı vermediğinden gerekli olup olmadığının tartışmaya açık olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Cyp1a2, Kafein, Genotip, Atletik Performans, Egzersiz

Sorumlu Yazar:
Sibel TETİK
DÜNDAR
s_tetik55@hotmail.com

The Effects of Caffeine Metabolism Velocity on Athletic Performance According To CYP1A2 (Citocrome P450 1A2) Genotypes (AA, AC, CC)

Abstract

Times Caffeine has become the choice of many people as a stimulant due to its psychoactive effects. Caffeine, which is used in many fields and purposes with its different derivatives, is closely followed by sports scientists with its effects on exercise. Again, as a subject that has been researched for many years, the relationship between caffeine and genotype can be considered a minority and new for our country. This study was carried out to examine the effect of caffeine metabolism rates on performance according to CYP1A2 genotypes encoding the Cytochrome P450 1A2 enzyme responsible for caffeine metabolism in the liver. The study was formed in the type of compilation, researching and examining the studies closely related to the subject and interpreting the results. The relevant research results were accessed from the PubMed.gov site, which contains scientific research on the basis of the national medical library. In studies on caffeine, clearer expressions were observed in parameters such as intake time, dose, and exercise type, but there was no clear statement yet about the relationship between the results and the genotype and the reason. Because there are studies showing negative results as well as a ratio of studies showing positive results in the relationship between caffeine and genotype. This causes a contradiction. Currently, the available data appear to be insufficient to indicate which genotype may see the most benefit from caffeine supplementation. There is some evidence for the existence of AA homozygotes, but it is weak. Therefore, it is controversial whether genetic testing to determine the CYP1A2 genotype is necessary, as it currently does not provide sufficient results.

Keywords: Cyp1a2, Caffeine, Genotype, Athletic Performance, Exercise

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:
04.11.2022

Kabul Tarihi:
08.12.2022

Online Yayın Tarihi:
23.12.2022

Giriş

Genetiğin, sporcu performansının temelini oluşturan en önemli parametre olduğu düşünülmektedir. Spor bilimleri alanında her zaman merak edilen öznel bir durum olarak yerini almıştır.

Yaklaşık 200 genetik polimorfizmin (iki veya daha fazla farklı fenotipin aynı tür popülasyonunda bulunması) sporda performans özelliklerini etkilediği bilinmektedir. Bununla birlikte genotip ve kafein ilişkisi de kafeinin biyoyararlılığı bakımından, performansı etkileyen ve pek bilinmeyen örüntü olarak düşünülür. Kafein, küresel olarak vardiyalı çalışanlar, askeri personel, sporcular ve yorgunluğun üstesinden gelmesi veya mesleki faaliyetlerini tamamlama kapasitelerini uzatması gereken kişiler tarafından tercih edilmektedir (Burke, 2008).

Kafeinin ergojenik özellikleri, oldukça uzun zaman önce ifade edilmiştir (Rivers ve Webber, 1907). Birçok insanın kafein alımından beklentisi, yorgunluğu azaltma ve uyanıklığı artırma yönündedir (McLellan vd., 2016).

Kafeinin egzersiz ve bilişsel performans üzerindeki faydalı etkileri bilinmektedir. Fakat bazı bireylerde olumlu bir etkinin olmadığı da rapor edilmiştir. Bu durum, kafein etkisinin bireye göre farklılık gösterdiği yönünde yorumlara neden olmaktadır (Ganio vd., 2009; Grgic vd., 2018, 2019; Jenkins ve vd., 2008; McLellan vd., 2016; Southward vd., 2018).

Spor bilimlerinde kafeine olan ilgi, performans artırıcı etkileri nedeniyle yoğunlaşmıştır. Elbette, kafein etkisinin her yönüyle incelenmesi ve bilinmesi, potansiyel etkisini anlamak yönünden daha önemlidir. Örneğin, kafein kullanımının sporcularda kaygıyı potansiyel olarak yükselttiği bildirilmiştir (Charney vd., 1985).

Burada bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerekli olabilir. Bazı bireylerin, bazı yarışmalardan önce uyarılmada bir artışa ihtiyacı olabilir ve kafein bunu başarmanın etkili bir yolu olabilir. Farklı bir açıdan bakıldığında ise, yarışma öncesi kafein tüketimi, performansı sınırlayıcı hale gelerek, kaygı düzeyini artırabilir (Barry vd., 2005).

Bu çalışma, karaciğerde kafein metabolizmasından sorumlu Sitokrom P450 1A2 enzimini kodlayan CYP1A2 genotiplerine göre, kafein metabolizma hızlarının performansa etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Kafeinin Psikoaktif, Genotipik ve Egzersiz Üzerindeki Etkileri

Kafein, uykuya dalma süresini uzatırken, kaliteli uykuyu etkileyebilmektedir. Araştırmalarda; yatmadan önceki 4-6 saate kadar alınan 400mg kafeinin, uyku kalitesini bozduğu, uykuya dalma

süresini uzattığı ve uykuda kalınan süreyi azalttığı bildirilmiştir (Drake vd., 2013; Dunican vd., 2018). Loureiro ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada, kafeinin kas glikojen geri kazanımı üzerindeki etkilerini incelemişler ve çelişkili veriler ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Bu nedenle, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu rapor etmişlerdir (Loureiro vd., 2018). Kafein, dünyada en çok tüketilen psikoaktif ilaçlardan biri olarak görülür (Mitchell vd., 2014). Kafein, genel popülasyonun yanı sıra egzersiz performansı üzerindeki ergojenik etkileri nedeniyle sporcular tarafından da yaygın olarak kullanılmaktadır (Del Coso vd., 2011). Kafein etkisi; doz, yöntem, zamanlama, antrenman düzeyi, incelenen performans ölçütlerine göre değişebilir (Burke, 2008; McLellan vd., 2016). Yapılan araştırmalar, genetik polimorfizmlerin bireyin kafeine tepkisini de etkilediğini göstermektedir (Cornelis vd., 2006; Palatini vd., 2009; Retey vd., 2007). Mekanik olarak kafein, güçlü bir adenosin reseptör antagonistidir. Merkezi sinir sistemindeki (MSS) adenosin hareketlerini bloke eder ve böylece yorgunluk hissini azaltır. Aynı zamanda, egzersiz sırasında uyarılmayı ve egzersiz yapma isteğini artırır (Meeusen vd., 2013).

Spesifik olarak, yalnızca karaciğerde bulunan ve kafein metabolizmasından sorumlu olan birincil enzim Sitokrom P450 1A2'dir. Bu enzimi DNA'da kodlayan ise CYP1A2 genidir. Gendeki bir polimorfizm; paraksantin, teobromin ve teofilin metabolitlerini takiben artmakta ve kafeinin klirens (maddeden temizlenen plazma hacmi) oranlarını değiştirebilmektedir. Bu biyokimyasal bileşiklerin görünümündeki ve kaybolmasındaki değişiklikler; akut kafein takviyesinin ardından gösterilen fizyolojik, metabolik ve egzersiz etkisine de yansiyabilir ((Begas vd., 2007; Barreto vd., 2021).

Kafeinin 95%'inden fazlası, CYP1A2 geni tarafından kodlanan CYP1A2 enzimi tarafından metabolize edilir (Womack vd., 2012). -163A>C (rs762551) tek nükleotid polimorfizminin (SNP), CYP1A2 enzim indüklenmesini ve aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir (Womack vd., 2012; Ghotbi vd., 2007; Djordjevic vd., 2008). Adenosin A2A reseptörünü kodlayan ADORA2A genindeki rs5751876 tek nükleotid polimorfizmi (SNP), kafeine karşı yüksek (TT genotipi) veya düşük (CT veya CC genotipi) duyarlılığı olan bireyleri sınıflandırmak için kullanılmıştır. Bu durum, kısmen değişimin sebebinin açıklayabilir (Nehlig, 2018).

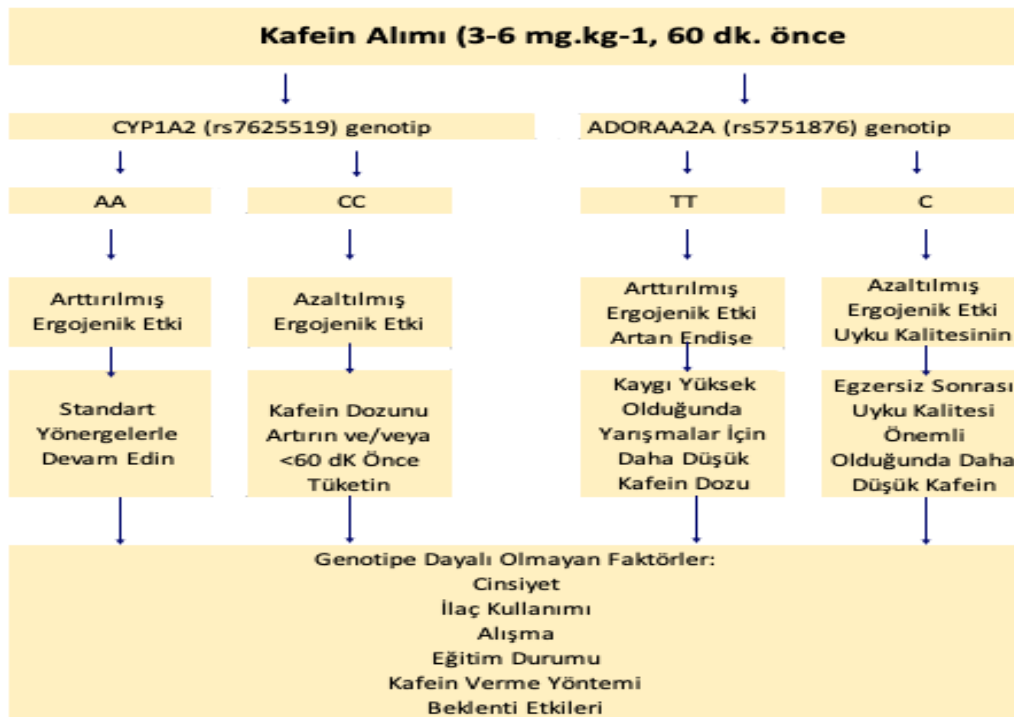
rs762551'de AA genotipine sahip bireyler; genellikle "hızlı kafein metabolizörleri" olarak sınıflandırılırken, C alleli taşıyıcıları (AC/CC genotipleri) kafein klirensi daha yavaş olma eğilimindedir. Bu nedenle genellikle "yavaş kafein metabolizörleri" olarak sınıflandırılır (Sachse vd., 1999).

AA genotipine sahip bireylerde kafeinin aerobik dayanıklılık üzerindeki ergojenik etkilerinin, C alleli taşıyıcılarına kıyasla önemli ölçüde daha fazla olduğu bildirilmiştir (Womack vd., 2012; Guest vd., 2018).

CYP1A2 geni, 15. Kromozom üzerinde bulunur ve yaklaşık 7.8 kilobaz uzunluğundadır. Bugüne kadar, CYP1A2 geninin 5' yan bölgesinde ve intron 1'de tanımlanmış, 30'dan fazla alel (belirli bir özelliğin kalıtsal faktörü) vardır (Koonrunsesomboon vd., 2018). Bireyleri kafeinin "hızlı" veya "yavaş" metabolizörleri olarak sınıflandırmak için kullanılmıştır.

AC veya CC genotipi (yavaş metabolize edenler) olan bireylerde; kafeinli kahve tüketimi arttıkça miyokard enfarktüsü (Cornelis vd., 2006), hipertansiyon (Palatini vd., 2009) ve prediyabet (Palatini vd., 2015) riskinin yükseldiği rapor edilmiştir. AA genotipi olanlarda böyle bir risk gösterilmemiştir.

Ek olarak birkaç çalışma, kafein metabolizma hızının spor performansı üzerinde etkileri olabileceğini göstermiştir, fakat bulguların belirsiz olduğu da eklenmiştir (Womack vd., 2012; Salinero vd., 2017; Pataky vd., 2016).



Şekil 1. Kafein alımı kararlarını etkileyen genetik ve genetik olmayan faktörler (Pickering ve Kiely, 2018).

Kafein metabolizmasındaki bu genetik farklılıklar, bir bireyin kafein takviyesinden, performans avantajı elde etme olasılığını belirlemede önemli bir anahtar olarak görülmektedir. Fakat mevcut fikirler, kanıtlarla çelişkili görünmektedir (Barreto vd., 2021).

Mevcut kanıtlara dayanarak, kafein alımı; kas dayanıklılığı, kas gücü ve hız gibi egzersiz performansının farklı bileşenleri için ergojenik olabilir (Grgic vd., 2020). Bu etkiler, literatürde iyi tasarlanmış ve tekrar edilmiş olarak çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır (Grgic vd., 2020).

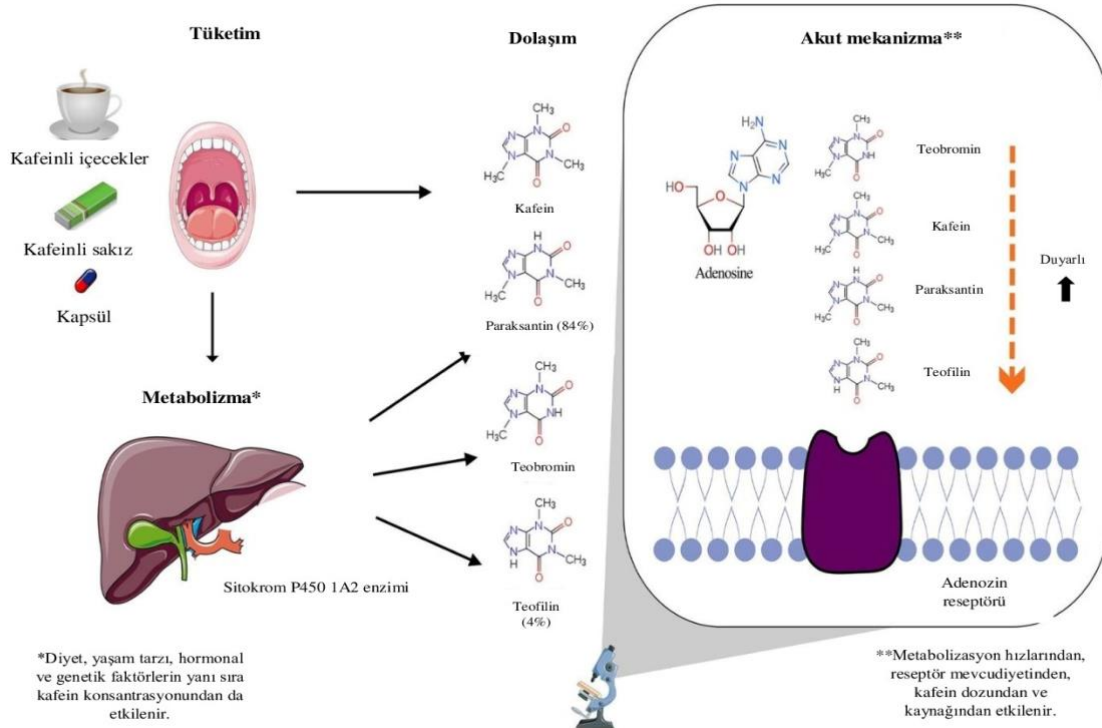
Bununla birlikte, kafein alımına verilen yanıt herkes için aynı değil, bireye göre farklılık göstermektedir. Bazılarında, akut kafein alımı sonrası performans artışı görülürken, bazılarında, hiçbir etki olmadığı görülmektedir. Bazı kişilerde ise performansta düşüşler olduğu belirtilmektedir (Sabol vd., 2019). Bu noktada, kafein üzerinde birçok araştırma yapılmış fakat sonuçlar tutarlılık göstermemektedir.

Kafein, MSS'deki adenosin reseptörlerinin antagonizması yoluyla ortaya çıkan birincil fizyolojik etkileri sayesinde önemli ve popüler bir ergojenik destek olarak görülür. Kafein, odaklanmayı artıran, ağrı algısını düşüren, performansı artırmada destekleyici faktör olan fizyolojik etkiler oluşturur. Kafein metabolizmasından sorumlu CYP1A2 gen polimorfizmi, akut etki göstermede kilit olarak düşünülür. Fakat bu etkiye ilişkin literatür tartışmalı bir noktadadır. Çalışmaların büyük çoğunluğu, CYP1A2 genotipleri arasında kafeine verilen yanıtlarda herhangi bir fark olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, konuya ilişkin aydınlatma için mekanik ve uygulamalı olarak yapılan daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (Barreto vd., 2021).

Genetik polimorfizm ile dayanıklılık ve güç egzersizlerine dayalı yapılan araştırmaların son zamanlarda arttığı da bilinmektedir (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015; Ahmetov vd., 2022). Fakat bu araştırmalarda, örneklem gruplarının az olması nedeniyle kafa karışıklığına neden olmaktadır. Bununla birlikte, örneklem gruplarının kategorize edilmesi, ölçülen performans parametreleri, sporcu ya da sporcu olmayanların kendi arasındaki genotip incelemesi de sonuçlarla ilgili yetersizlik kuşkusu yaratabilmektedir (Delgado vd., 2019, Delgado vd., 2020; Delgado vd., 2021).

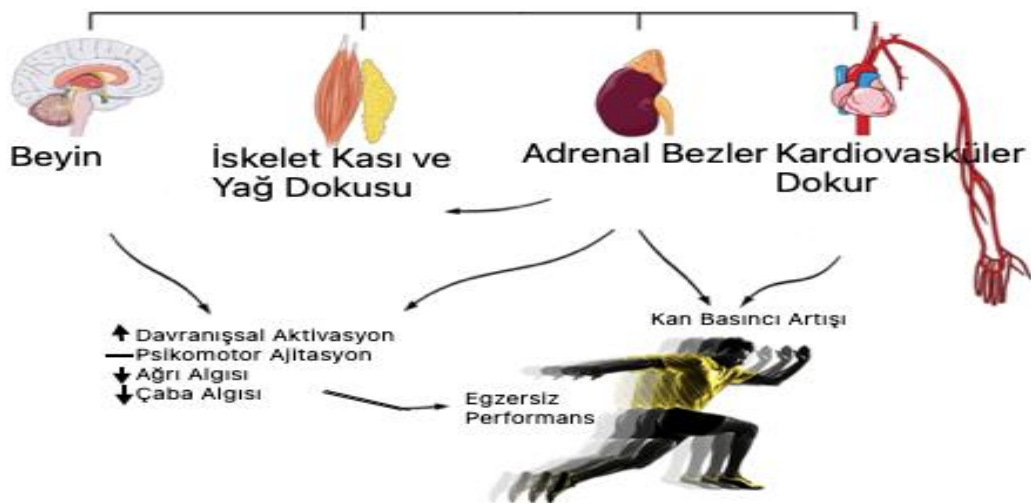
Kafeinin performans üzerindeki etkisine, MSS'deki A2A reseptörlerine olan etkinin aracılık ettiği düşünülür. Bu etkinin de odaklanma ve egzersiz sırasındaki ağrı algısını azaltmada kendini gösterdiği belirtilmiştir (Davis vd., 2003).

Kafein alımıyla indüklenen katekolaminlerin salınımında artış görülür. Bu da “savaş ya da kaç” tepkisi oluşturur. Dolaşımdaki glikoz ve kardiyak kanda artış meydana gelir. Bu artışların, performansı artırmada etkili olduğu düşünülür (Davis vd., 2003). Yine kafein alımıyla, egzersiz sırasında beta-endorfin salınımı daha da artar. Bunun da egzersize karşı yüksek toleransa yol açtığı bildirilmiştir (Nehlig vd., 1992).



Şekil 2. Kafein alındığında gastrointestinal mukoza yoluyla emilerek ya da doğrudan kan dolaşımına taşınır (Barreto vd., 2021).

Kafein, egzersiz sırasında substrat kullanımını, enerji sistemlerinin katkısını, lipolizi artırabilir (Beaudoin ve Graham, 2011). Aynı zamanda insüline bağlı glikoz alımını azaltabilir (Han ve Bonen, 1998). Bu tür etkilerin oluşması, dayanıklılık egzersizleri sırasında, yağ oksidasyonunu artırırken, kas glikojenini yedekleyebilir, iş yükünü daha uzun süre sürdürmeyi sağlayabilir (Ruiz-Moreno vd., 2021; Tarnopolsky vd., 1989). Fakat, kafein alımı sonrası, dayanıklılık egzersizlerinde glikojen tasarrufu ile ilgili artan göstergeler her çalışmada sunulmamıştır (Laurent vd., 2000).



Şekil 3. Kafeinin etki mekanizması ve performansa etkisi (Barreto vd., 2021).

Farklı egzersiz protokollerinde, kafein alımının anaerobik enerji katkısını sürekli olarak artırdığı rapor edilmiştir (Silva-Cavalcante vd., 2013; Santos Rde vd., 2013; Lopes-Silva vd., 2015). Kafein ile artan anaerobik kapasite, egzersiz boyunca görülen hiperbolik güç-zaman ilişkisini de etkileyebilir. Bu etki, güç çıktılarının kritik güçten daha yüksek tutulmasına (Vinetti vd., 2019) ve egzersiz toleransının daha da artmasına yol açar (Hill, 1925; Poole vd., 2016).

Araştırma Raporları

Sporcuların hangi genotipe uygun oldukları ve kafein \times genotip ilişkisi ile ilgili yapılan çalışma sonuçları aşağıda rapor edilmiştir. Raporda, çoğunluk olarak güncel araştırmalara ve sadece genotip, kafein \times genotip ilişkisini açıklayan literatür sonuçlarına dikkat çekilmiştir. PubMed gibi bilimsel araştırma ve dergi veri tabanlarından, 1995, 2003, 2009, 2013, 2016, 2019 yıllarına ait 1'er araştırma, 2018 yılına ait 3 araştırma, 2020 yılına ait 5 araştırma, 2021 yılına ait 2 araştırma sonucu incelenmiştir.

Algarin ve ark. (2016),

- Rekreatif çalışan Kadın ve Erkek (n:20)
- <300mg/gün, egzersiz uygulamasına başlamadan önce sakız çiğneyerek 255mg kafein tüketimi
- AA genotip n:11, AC/CC genotip n:9
- VO_{2max}'ın 75% ile 15 dakikalık bisiklet, 10 dakikalık dinlenme ve 15 dakikalık bisiklet süresi denemesi
- Kafeinin ana etkisi ve kafein \times genotip etkileşimi yok.

Carswell ve ark. (2020),

- Sağlık amaçlı çalışan Kadın ve Erkek (n:18)
- 13 kişi 0-150mg/gün, 2 kişi 151-300mg/gün, 3 kişi >300mg/gün, egzersiz seansına başlamadan 70 dakika önce kapsüllerde tüketilen 3mg/kg kafein
- AA genotip n:10, AC/CC genotip n:8
- 15 dakikalık bisiklet süresi denemesi
- Kafeinin ana etkisi var, ancak kafein \times genotip etkileşimi yok.

Davenport ve ark. (2020),

- Antrenmanlı Kadın ve Erkek Bisikletçiler (n:13)
- \geq 50mg/gün egzersizden 35 dakika önce bir içecek tüketilen 200mg kafein, 30 dakikalık steady-state döngüsünden önce, 15 dakikalık bisiklet süresi denemesinden hemen önce
- AA genotip n:7, AC genotip n:6
- 30 dakikalık steady-state döngüsünden sonra 15 dakikalık bisiklet süresi denemesi

- Egzersiz seansının başlamasından 35 dakika önce kafein alındığında kafeinin ana etkisi var, ancak kafein × genotip etkileşimi yok.

Giersch ve ark. (2018),

- Rekreatyoneel-antrenmanlı Erkek Bisikletçiler (n:20)
- 8 kişi 93±111mg/gün, 12 kişi 92±137mg/gün, egzersiz seansına başlamadan 60 dakika önce kapsüllerde tüketilen 6 mg/kg kafein
- AA genotip n:8, AC/CC genotip n:12
- 3 km'lik bisiklet süresi denemesi
- Kafeinin ana etkisi var, ancak kafein × genotip etkileşimi yok.

Grgic ve ark. (2020),

- Kuvvet antrenmanlı Erkekler (n:22)
- 13 kişi 133±123mg/gün, 9 kişi 117±68mg/gün, egzersiz seansına başlamadan 60 dakika önce kapsüllerde tüketilen 3mg/kg kafein
- AA genotip n:13, AC/CC genotip n:9
- Bench presste maksimalin 90%'ı hedeflenerek 25%, 50%, 75% yükler kullanılmıştır.
- Hareket hızı, güç çıktıkları, kassal dayanıklılık, çift bacak dikey sıçrama gücü, 30s Wingate anaerobik güç testi ölçümleri yapılmıştır.
- Tüm egzersiz testlerinde kafeinin ana etkisi var, ancak kafein × genotip etkileşimi yok.

Muñoz ve ark. (2020),

- Profesyonel Kadın ve Erkek Hentbolcular (n:31)
- 60±25mg/gün, egzersiz seansına başlamadan 60 dakika önce kapsüllerde tüketilen 3mg/kg kafein
- AA genotip n:14, AC/CC genotip n:17
- Çift bacak dikey sıçrama, sürat-hız testi, değiştirilmiş çeviklik t testi, izometrik kavrama gücü, 7m'den top atışı, kaleci ile 7m'den top atışı, 9m'den top atışı, kaleci ile 9m'den top atışı
- Kafeinin, çift bacak gergin sıçrama yüksekliği, sürat hızı testindeki süre ve 9m'den top fırlatma hızı için ana etkisi var, ancak kafein × genotip etkileşimi yok.
- Değiştirilmiş çeviklik t testini tamamlama süresi için kafeinin ana etkisi yok.
- İzometrik tutuş gücü, bir kaleci ile 7m'den top atış hızı, bir kaleci ile 9m'den top atış hızı ve kafein × genotip etkileşimi yok.
- 7m'den top atış hızı için kafeinin ana etkisi yok, ancak kafein × genotip etkileşimi var.
- AA genotipine sahip katılımcıların kafein alımını takiben performansı artış görülürken, AC/CC genotipine sahip olanlarda herhangi bir etki görülmemiştir.

Rahimi ve ark. (2019),

- Kuvvet antrenmanlı Erkekler (n:30)
- 70mg/gün, egzersiz seansına başlamadan 60 dakika önce kapsüllerde tüketilen 3mg/kg kafein
- AA genotip n:14, AC/CC genotip n:16
- 1RM'nin 85% ile, yetmezliğe ulaşıncaya kadar 3 set yapılan bench press, leg press, seated row ve shoulder press
- Kafeinin ana etkisi ve kafein × genotip etkileşimi var.
- AA genotipine sahip sporcuların kafein alımını takiben egzersiz performanslarının iyileştiği görülürken, AC/CC genotipine sahip sporcularda herhangi bir etki görülmemiştir.

Spineli ve ark. (2020),

- Rekabetçi spor yapan Erkekler (n:100)
- 49 kişi 42±39mg/gün, 42 kişi 59±45mg/gün, 9 kişi 33mg/gün, egzersiz seansına başlamadan 60 dakika önce kapsüllerde tüketilen 6mg/kg kafein
- AA genotip n:49, AC genotip n:42, CC genotip n:9
- Çift bacak dikey sıçrama, ani sıçrama, çeviklik testi, izometrik kavrama gücü, şınav, mekik ve Yo-Yo aralıklı toparlanma testi
- Kafeinin, şınav ve mekik tekrarları, Yo-Yo testinde kapsanan mesafe için ana etkisi var, ancak kafein × genotip etkileşimi yok.
- Kafeinin, çeviklik testi, çift bacak dikey sıçrama yüksekliği, ani sıçrama yüksekliği için ana etkisi var, kafein × genotip etkileşimi yok.

Puente ve ark. (2018),

- Elit basketbolcular (n:19)
- Egzersiz seansına başlamadan 60 dakika önce alınan 3mg/kg kafein
- AA genotip n:10, AC/CC genotip n:9
- Dikey sıçrama, yön değiştirme ve yön değiştirme ve hızlanma testi (CODAT), simüle edilmiş basketbol maçı
- Dikey sıçrama yüksekliği için kafeinin ana etkisi var, ancak kafein × genotip etkileşimi yok.
- CODAT, toplu veya topsuz sprint süresi için kafeinin ana etkisi ve kafein × genotip etkileşimi yok.

Guest ve ark. (2018),

- Dayanıklılık, güç ve karma sporlardan gelen sporcular (n:101)
- Test bataryasından 25 dk önce 2mg/kg-4mg/kg kafein alımı

- AA genotip n:49, AC genotip n:44, CC genotip n:8
- 10km zamana karşı bisiklet testi
- AA genotipine sahip katılımcıların kafein alımını takiben (hem 2mg/kg hem de 4mg/kg) performansında iyileşme görülürken, aynı zamanda kafein × genotip etkileşimi belirlenmiştir.
- AC genotipine sahip sporcularda herhangi bir etki görülmemiştir.
- CC genotipine sahip sporcularda, 2mg/kg kafein alımı sonrası herhangi bir etki görülmezken, 4mg/kg kafein alımı sonrası performansın olumsuz yönde etkilendiği belirlendi.

CYP1A2 kafein metabolizmasını etkilemektedir. Katekolamin salınımını, kan basıncını ve lipolizi artırarak, kafeine benzer fizyolojik etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Benowitz vd., 1995). Bu nedenle, kafeini daha hızlı metabolize eden bireylerde adenozin reseptörlerini antagonize etme kapasitesinin daha yüksek olması beklenir. Yine paraksantin konsantrasyonunda daha hızlı artış ve takiben daha fazla katekolamin salınım indüklenmesi beklenir (Davis vd., 2003). Bu durumda, daha fazla anaerobik enerji katkısı (Santos Rde vd., 2013) veya yağ oksidasyonu (Ruiz-Moreno vd., 2021) görülebilir.

Ayrıca, arteriyel ve venöz duvarların, düz kas hücreleri üzerindeki adenozin reseptörlerinin uzun süreli antagonizmi, egzersiz için zararlı olabilir. Egzersize bağlı gelişen miyokardiyal kan akışında azalmaya (vazodilatasyonu azaltarak) neden olabilir (Namdar vd., 2009). Bu durum, kafein metabolizörlerinin neden yüksek oranda yavaş metabolize edildiğini açıklayabilir.

14 çalışmada, akut kafein alımı yapılmış, CYP1A2 genotipi ve egzersiz performansı arasındaki etkileşim araştırılmıştır. Toplam 249 kişi AA genotipi (48,3%), CC homozigotu içeren 30 kişi (5,8%), C-allel taşıyıcısı 262 kişi (50,9%), bunlardan 17'si (3,3%) AC heterozigotlarından ayrı olarak analiz edilmiştir. Çalışma sonuçlarından hareketle, kafeinin ergojenik faydalarının, CYP1A2 enzimidaki genotipik modifikasyonlardan etkilendiği belirtilmiştir. Farklı olarak, kafein alımı, CYP1A2 genotipi ve egzersiz arasındaki etkileşimi araştırılan 29 çalışmada genotipin etkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Barreto vd., 2021).

Sonuç

CYP1A2 polimorfizminin egzersiz üzerindeki etkileri konusunda fizyolojik, metabolik ve biyokimyasal verilerin yeterli olmaması, bireyler arası kafein alımı ve performansa etkisi açısından net yargılara ulaşılmasına engeldir. Yani, kafeinin etkili olabileceği düşünülen egzersizlerde ortaya çıkan sonuçların farklı olmasını açıklayabilecek mekanizmanın yetersiz olduğu düşünülmektedir.

Kafein üzerine yapılan çalışmalarda, alım zamanı, dozu, egzersiz tipi gibi parametrelerde daha net ifadeler görülürken, sonuçların genotip ile olan ilişkisi ve nedeni ile ilgili henüz tam anlamıyla

net ifadeler oluşmamıştır. Çünkü, kafein ile genotip ilişkisinde olumlu sonuçlar gösteren çalışmaların oranı kadar olumsuz sonuçlar gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu da çelişkiye neden olmaktadır.

Şu anda, mevcut veriler, hangi genotipin kafein takviyesinden en fazla faydayı görebileceğini belirtmek için yetersiz gibi görünmektedir. AA homozigotlarının varlığını gösteren bazı kanıtlar olsa da zayıftır. Bu nedenle, CYP1A2 genotipini belirlemek için yapılan genetik testler şu anda yeterli sonuçlara ulaşma olanağı vermediğinden gerekli olup olmadığının tartışmaya açık olduğu düşünülmektedir.

Kaynakça

- Ahmetov, I. I., ve Fedotovskaya O. N. (2015). Current progress in sports genomics. *Adv Clin Chem*, 70, 247–314.
- Ahmetov, I. I., Hall, E. C. R., Semenova, E. A., Pranckevičienė, E., ve Ginevičienė, V. (2022). Advances in sports genomics. In: *Advances in clinical chemistry. Elsevier*, 107, 215-263.
- Algrain, H. A., Thomas, R. M., Carrillo, A. E., Ryan, E. J., Kim, C. H., Robert, B., Lettan, I. I., ve Ryan, E. J. (2016). The effects of a polymorphism in the cytochrome P450 CYP1A2 gene on performance enhancement with caffeine in recreational cyclists. *J Caffeine Res*, 6, 34-39.
- Barreto, G., Grecco, B., Merola, P., Reis, C. E. G., Gualano, B., Saunders, B. (2021). Novel insights on caffeine supplementation, CYP1A2 genotype, physiological responses and exercise performance. *European Journal of Applied Physiology*, 121, 749-769.
- Barry, R. J., Rushby, J. A., Wallace, M. J., Clarke, A. R., Johnstone, S. J., ve Zlojutro, I. (2005). Caffeine effects on resting-state arousal. *Clin Neurophysiol*, 116(11), 2693-700.
- Beaudoin, M. S., ve Graham, T. E. (2011). Methylxanthines and human health: epidemiological and experimental evidence. *Handb Exp Pharmacol*, 200, 509-548.
- Begas, E., Kouvaras, E., Tsakalof, A., Papakosta, S., Asproдини, E. K. (2007). In vivo evaluation of CYP1A2, CYP2A6, NAT-2 and xanthine oxidase activities in a Greek population sample by the RP-HPLC monitoring of caffeine metabolic ratios. *Biomed Chromatogr*, 21(2), 190-200.
- Benowitz, N. L., Jacob, P., Mayan, H., ve Denaro, C. (1995). Sympathomimetic effects of paraxanthine and caffeine in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 58(6), 684-691.
- Burke, L. M. (2008). Caffeine and sports performance. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33, 1319-1334.
- Carswell, A. T., Howland, K., Martinez-Gonzalez, B., Baron, P., ve Davison, G. (2020). The effect of caffeine on cognitive performance is influenced by CYP1A2 but not ADORA2A genotype, yet neither genotype affects exercise performance in healthy adults. *Eur J Appl Physiol*, 120, 1495-1508.
- Charney, D. S., Heninger, G. R., ve Jatlow, P. I. (1985). Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 42(3), 233-43.
- Cornelis, M. C., El-Sohemy, A., Kabagambe, E. K., ve Hannia Campos, H. (2006). Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 295(10), 1135-41.
- Davenport, A. D., Jameson, T. S. O., Kilroe, S. P., Monteyne, A. J., Pavis, G. F., Wall, B. T., Dirks, M. L., Alamdari, N., Mikus, C. R., ve Stephens, F. B. (2020). A randomised, placebo-controlled, crossover study investigating the optimal timing of a caffeine-containing supplement for exercise performance. *Sports Med Open*, 6(1), 17.
- Davis, J. M., Zhao, Z., Stock, H. S., Mehl, K. A., Buggy, J., ve Hand, G. A. (2003) Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(2), R399-404.
- Del Coso, J., Munoz, G., ve Munoz-Guerra, J. (2011). Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. *Appl Physiol Nutr Metab*, 36, 555-561.
- Djordjevic, N., Ghotbi, R., Bertilsson, L., Jankovic, S., ve Aklillu, E. (2008). Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption in Serbs and Swedes. *Eur J Clin Pharmacol*, 64(4), 381-5.

- Drake, C., Roehrs, T., Shambroom, J., ve Roth, T. (2013). Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *J Clin Sleep Med*, 9(11), 1195-200.
- Dunican, I. C., Higgins, C. C., Jones, M. J., Clarke, M. W., Murray, K., Dawson, B., John A Caldwell, J. A., Halson, S. L., ve Eastwood, P. R. (2018). Caffeine use in a Super Rugby game and its relationship to post-game sleep. *Eur J Sport Sci*, 18(4), 513-23.
- Ganio, M. S., Klau, J. F., Casa, D. J., Armstrong, L. E., ve Maresh, C. M. (2009). Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. *J Strength Cond Res*, 23, 315-324.
- Ghotbi, R., Christensen, M., Roh, HR., Ingelman-Sundberg, M., Aklillu, E., ve Leif Bertilsson, L. (2007). Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol*, 63(6), 537-46.
- Giersch, G. E. W., Boyett, J. C., Hargens, T. A., Luden, N. D., Saunders, M. J., Daley, H., Hughey, C. A., El-Sohemy, A., ve Womack, C. J. (2018). The effect of the CYP1A2-163 C>A polymorphism on caffeine metabolism and subsequent cycling performance. *J Caffeine Adenosine Res*, 8, 65-70.
- Grgic, J., Grgic, I., Pickering, C., Schoenfeld, B. J., Bishop, D. J., ve Pedisic, Z. (2020). Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance-an umbrella review of 21 published meta-analyses. *Br J Sports Med*, 54, 681-688.
- Grgic, J., Pickering, C., Bishop, D. J., Schoenfeld, B. J., Mikulic, P., ve Pedisic, Z. (2020). CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. *J Int Soc Sports Nutr*, 17, 21.
- Grgic, J., Mikulic, P., Schoenfeld, B. J., Bishop, D. J., ve Pedisic, Z. (2019). The influence of caffeine supplementation on resistance exercise: a review. *Sports Med*, 49, 17-30.
- Grgic, J., Trexler, E. T., Lazinica, B., ve Pedisic, Z. (2018). Effects of caffeine intake on muscle strength and power: a systematic review and meta-analysis. *J Int Soc Sports Nutr*, 15, 11.
- Guest, N., Corey, P., Vescovi, J., ve El-Sohemy, A. (2018). Caffeine, CYP1A2 genotype, and endurance performance in athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 50(8), 1570-8.
- Han, X. X., ve Bonen, A. (1998). Epinephrine translocates GLUT-4 but inhibits insulin-stimulated glucose transport in rat muscle. *Am J Physiol*, 274(4), E700-707.
- Hill, A. V. (1925). The physiological basis of athletic records1. *Nature*, 116(2919), 544-548.
- Jenkins, N. T., Trilk, J. L., Singhal, A., O'Connor, P. J., ve Cureton, K. J. (2008). Ergogenic effects of low doses of caffeine on cycling performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 18, 328-342.
- Koonrunsesomboon, N., Khatsri, R., Wongchompoo, P., ve Teekachunhatean, S. (2018). The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal*, 18(6), 760-768.
- Laurent, D., Schneider, K. E., Prusaczyk, W. K., Franklin, C., Vogel, S. M., Krssak, M., Petersen, K. F., Goforth, H. W., ve Shulman, G. I. (2000). Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(6), 2170-2175.
- Lopes-Silva, J. P., Silva Santos, J. F., Branco, B. H., Abad, C. C., Oliveira, L. F., Loturco, I., ve Franchini, E. (2015). Caffeine ingestion increases estimated glycolytic metabolism during taekwondo combat simulation but does not improve performance or parasympathetic reactivation. *PLoS ONE*, 10(11), e0142078.
- Loureiro, L. M., Reis, C. E., ve da Costa, T. H. (2018). Effects of coffee components on muscle glycogen recovery: a systematic review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 28(3), 284-93.
- McLellan, T. M., Caldwell, J. A., ve Lieberman, H. R. (2016). A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev*, 71, 294-312.
- Meeusen, R., Roelands, B., ve Spriet, L. L. (2013). Caffeine, exercise and the brain. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 76, 1-12.
- Mitchell, D. C., Knight, C. A., Hockenberry, J., Teplansky, R., ve Hartman, T. J. (2014). Beverage caffeine intakes in the U.S. *Food Chem Toxicol*, 63, 136-142.
- Muñoz, A., López-Samanes, Á., Aguilar-Navarro, M., Varillas-Delgado, D., Rivilla-García, J., Moreno-Pérez, V., ve Del Coso, J. (2020). Effects of CYP1A2 and ADORA2A genotypes on the ergogenic response to caffeine in professional handball players. *Genes*, 11(8), 933.

- Namdar, M., Schepis, T., Koepfli, P., Gaemperli, O., Siegrist, P. T., Grathwohl, R., Valenta, I., Delaloye, R., Klainguti, M., Wyss, C. A., Lüscher, T. F., ve Kaufmann, P. A. (2009). Caffeine impairs myocardial blood flow response to physical exercise in patients with coronary artery disease as well as in age-matched controls. *PLoS ONE*, 4(5), e5665.
- Nehlig, A. (2018). Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol Rev*, 70, 384-411.
- Nehlig, A., Daval, J. L., Debry, G. (1992). Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Brain Res Rev*, 17(2), 139-170.
- Palatini, P., Benetti, E., Mos, L., Garavelli, G., Mazzer, A., Cozzio, S., Fania, C., ve Casiglia, E. (2015). Association of coffee consumption and CYP1A2 polymorphism with risk of impaired fasting glucose in hypertensive patients. *Eur J Epidemiol*, 30(3), 209-17.
- Palatini, P., Ceolotto, G., Ragazzo, F., Dorigatti, F., Saladini, F., Papparella, I., Mos, L., Zanata, G., ve Massimo Santonastaso, M. (2009). CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *J Hypertens*, 27(8), 1594-601.
- Pataky, M.W., Womack, C. J., Saunders, M. J., Goffe, J. L., D'Lugos, A. C., El-Sohemy, A., ve Luden, N. D. (2016). Caffeine and 3-km cycling performance: Effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. *Scand J Med Sci Sports*, 26(6), 613-9.
- Pickering, C., ve Kiely, J. (2018). Are the current guidelines on caffeine use in sport optimal for everyone? Inter-individual variation in caffeine ergogenicity, and a move towards personalised sports nutrition. *Sports Med*, 48(1), 7-16.
- Poole, D. C., Burnley, M., Vanhatalo, A., Rossiter, H. B., ve Jones, A. M. (2016). Critical power: an important fatigue threshold in exercise physiology. *Med Sci Sports Exerc*, 48(11), 2320-2334.
- Puente, C., Abian-Vicen, J., Del Coso, J., Lara, B., ve Salinero, J. J. (2018). The CYP1A2 -163C>A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance. *PLoS ONE*, 13(4), e0195943.
- Rahimi, R. (2019). The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Ir J Med Sci*, 188, 337-345.
- Retey, J. V., Adam, M., Khatami, R., Luhmann, U. F., Jung, H. H., Berger, W., ve Landolt, H. P. (2007). A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Ther*, 81, 692-698.
- Rivers, W. H., ve Webber, H. N. (1907). The action of caffeine on the capacity for muscular work. *J Physiol*, 36, 33-47.
- Ruiz-Moreno, C., Gutierrez-Hellin, J., Amaro-Gahete, F. J., Gonzalez-Garcia, J., Giraldez-Costas, V., Perez-Garcia, V., ve Del Coso, J. (2021). Caffeine increases whole-body fat oxidation during 1 h of cycling at Fatmax. *Eur J Nutr*. 60(4), 2077-2085.
- Sabol, F., Grgic, J., ve Mikulic, P. (2019). The effects of 3 different doses of caffeine on jumping and throwing performance: a randomized, double-blind, crossover study. *Int J Sports Physiol Perform*, 14, 1170-1177.
- Sachse, C., Brockmüller, J., Bauer, S., ve Roots, I. (1999). Functional significance of a C → a polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*, 47, 445-9.
- Salinero, J. J., Lara, B., Ruiz-Vicente, D., Areces, F., Puente-Torres, C., Gallo-Salazar, C., Pascual, T., ve Coso, J. D. (2017). CYP1A2 genotype variations do not modify the benefits and drawbacks of caffeine during exercise: A pilot study. *Nutrients*, 9(3), 269.
- Santos Rde, A., Kiss, M. A., Silva-Cavalcante, M. D., Correia-Oliveira, C. R., Bertuzzi, R., Bishop, D. J., ve Lima-Silva, A. E. (2013). Caffeine alters anaerobic distribution and pacing during a 4000-m cycling time trial. *PLoS ONE*, 8(9), e75399.
- Silva-Cavalcante, M. D., Correia-Oliveira, C. R., Santos, R. A., Lopes-Silva, J. P., Lima, H. M., Bertuzzi, R., Duarte, M., Bishop, D. J., ve Lima-Silva, A. E. (2013). Caffeine increases anaerobic work and restores cycling performance following a protocol designed to lower endogenous carbohydrate availability. *PLoS ONE*, 8(8), e72025.
- Southward, K., Rutherford-Markwick, K. J., ve Ali, A. (2018). The effect of acute caffeine ingestion on endurance performance: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 48, 1913-1928.

- Spineli, H., Pinto, M. P., Dos Santos, B. P., Lima-Silva, A. E., Bertuzzi, R., Gitaí, D. L. G., ve de Araujo, G. G. (2020). Caffeine improves various aspects of athletic performance in adolescents independent of their 163 C>A CYP1A2 genotypes. *Scand J Med Sci Sports*, 30(10), 1869-1877.
- Tarnopolsky, M. A., Atkinson, S. A., MacDougall, J. D., Sale, D. G., ve Sutton, J. R. (1989). Physiological responses to caffeine during endurance running in habitual caffeine users. *Med Sci Sports Exerc*, 21(4), 418-424.
- Varillas Delgado, D., Telleria Orriols, J. J., Monge Martin, D., ve Del Coso, J. (2020). Genotype scores in energy and iron-metabolising genes are higher in elite endurance athletes than in nonathlete controls. *Appl Physiol Nutr Metab*, 45(11), 1225-1231.
- Varillas Delgado, D., Telleria Orriols, J. J., ve Saborido, C. M. (2019). Liver-metabolizing genes and their relationship to the performance of elite Spanish male endurance athletes; a prospective transversal study. *Sports Med Open*, 5(1), 50.
- Varillas-Delgado, D., Telleria Orriols, J. J., ve Del Coso, J. (2021). Genetic profile in genes associated with cardiorespiratory fitness in elite spanish male endurance athletes. *Genes*, 12(8), 1230.
- Vinetti, G., Taboni, A., Bruseghini, P., Camelio, S., D'Elia, M., Fagoni, N., Moia, C., ve Ferretti, G. (2019). Experimental validation of the 3-parameter critical power model in cycling. *Eur J Appl Physiol*, 119(4), 941-949.
- Womack, C. J., Saunders, M. J., Bechtel, M. K., Bolton, D. J., Martin, M., Luden, N. D., Dunham, W., ve Hancock, M. (2012). The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr*, 9(1), 7.



Bu eser [Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) ile lisanslanmıştır.