

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΘΕΜΑ: «Επίδραση Της Πρόσληψης Καφεΐνης Στην Ισορροπία Υγρών»



ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΑΒΟΥΡΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΚΑΒΟΥΡΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
ΣΥΝΤΩΣΗΣ ΛΑΜΠΡΟΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ**

**ΜΟΥΡΟΥΤΗ ΝΙΚΗ
ΑΜ: 20620**

ΑΘΗΝΑ 2010

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον κ. Κάβουρα για το ενδιαφέρον θέμα που μου ανέθεσε, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε καθ'όλη τη διάρκεια του έτους.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τους εθελοντές χωρίς τους οποίους δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί αυτή η μελέτη.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς, τον αδερφό μου αλλά και όλους τους ανθρώπους του φιλικού μου περιβάλλοντος, για την αμέριστη στήριξη και αγάπη τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καφεΐνη, μαζί με τη θεοφυλλίνη και τη θεοβρωμίνη, αποτελούν τις μεθυλοξανθίνες, μια χημικά καθορισμένη ομάδα ουσιών που ανήκουν στα αλκαλοειδή. Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να δρα η καφεΐνη είναι η μετατόπιση του εξωκυττάριου ασβεστίου, η αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) που προκαλούνται από την αναστολή της φωσφοδιεστεράσης και ο αποκλεισμός των υποδοχέων της αδενοσίνης. Έτσι προκαλούνται διάφορες δράσεις σε πολλά συστήματα του οργανισμού, όπως το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ακόμη παρατηρείται η επίδραση της σε μεταβολικές δράσεις του οργανισμού, επίδραση στην αθλητική απόδοση και αντοχή και φυσικά διουρητική δράση. Στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκε η διουρητική αυτή δράση της καφεΐνης. Στη μελέτη συμμετείχαν 9 εθελοντές (5 άνδρες και 4 γυναίκες) με μέσο όρο ηλικίας $24,9 \pm 7,6$ έτη. Στα άτομα αυτά χορηγήθηκαν νερό, 3 mg και 6mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους με τη μορφή καφέ σε τρεις διαφορετικές συνεδρίες. Στη συνέχεια συλλέχθηκαν οι παραγόμενες ποσότητες ούρων και προσδιορίστηκε το ειδικό βάρος (USG) και το χρώμα στα 60, 120 και 180 min από τη στιγμή της χορήγησης του ποτού. Όσον αφορά τις παραγόμενες ποσότητες ούρων παρατηρήσαμε τα εξής: στα 180 min οι παραγόμενες ποσότητες ούρων ήταν 276 ± 157 mL, 468 ± 443 mL και 553 ± 380 mL για το νερό, τα 3 mg και τα 6 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους, αντίστοιχα. Επιπλέον, την ίδια χρονική στιγμή (180 min), το ειδικό βάρος των ούρων (USG) ήταν 1,021, 1,019 και 1,014 μετά τη χορήγηση του νερού, των 3 mg και των 6 mg/kg σωματικού βάρους, αντίστοιχα. Τέλος, όσον αφορά το χρώμα, στα 180 min και πάλι, παρατηρήσαμε τις τιμές 5 για το νερό και τα 3 mg καφεΐνης και 4 για τα 6 mg καφεΐνης. Στο ειδικό βάρος (USG) αλλά και στο χρώμα των ούρων, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν δε φάνηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές. Στην περίπτωση του παραγόμενου όγκου ούρων, η αλληλεπίδραση χρόνου-καφεΐνης δε φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,499$). Επιπλέον η επίδραση της καφεΐνης δε φάνηκε να προκαλεί διαφορετικό βαθμό διούρησης ($p>0,05$). Συμπερασματικά λοιπόν, η πρόσληψη καφεΐνης 3 ή 6 mg/kg σωματικού βάρους δε φάνηκε να έχει διουρητική δράση.

2.Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΑΦΕΪΝΟΥΧΩΝ ΡΟΦΗΜΑΤΩΝ	5
3.ΠΗΓΕΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	7
3.1 ΕΙΔΗ ΚΑΦΕ.....	9
3.2 ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΙΔΩΝ ΣΕ ΚΑΦΕΪΝΗ.....	10
4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ.....	11
4.1 ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	11
4.1.1 Βιοσύνθεση της Καφεΐνης στα Φυτά.....	11
4.1.2 Καταβολισμός της καφεΐνης στον άνθρωπο.....	14
4.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	15
4.2.1 Φαρμακοκινητική και Φαρμακολογικές Επιδράσεις της Καφεΐνης.....	15
4.2.2 Καφεΐνη. Εξάρτηση και Ανοχή	20
4.2.3 Τοξικότητα και Απαγόρευση.....	22
4.2.4 Καφεΐνη, Αδενοσίνη και υποδοχείς της Αδενοσίνης.....	22
5. ΝΕΡΟ, ΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ.....	24
6. ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΥΔΑΤΩΣΗΣ	25
6.1 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ	25
6.2 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	26
6.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΥΡΩΝ	27
6.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΙΟΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΕΜΠΕΔΗΣΗΣ	28
6.5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ, ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ, ΟΡΘΟΣΤΑΤΙΚΗ ΑΝΟΧΗ	29
7. ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ: ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΛΟΣΗ	29
7.1 ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΝΟΗΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	32
7.2 ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΆΣΚΗΣΗ, ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΑΠΟΛΟΣΗ, ΑΝΤΟΧΗ.....	33
7.3 ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	34
7.4 ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	34
7.5 ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	35
8. ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΥΓΡΩΝ	38
9. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	42
9.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ	42
9.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	42
9.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	43
10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	44
11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	50

2.Η Ιστορία της Κατανάλωσης Καφεϊνούχων Ροφημάτων

Η κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη, όπως τσάι, καφές και κακάο χρονολογείται τουλάχιστον 1000 χρόνια στην Ανατολή. Όσον αφορά τον καφέ πιο συγκεκριμένα, η ανακάλυψη του περιτριγυρίζεται από μύθους και θρύλους που φαίνεται να προέρχονται από την Υεμένη και τη Νότια Αιθιοπία (περιοχή Caffa). Ένας από τους επικρατείς περιλαμβάνει έναν Άραβα βοσκό, γύρω στο 850 μΧ να εντυπωσιάζεται από τη ζωντάνια που έδειχναν οι κατσίκες του οι οποίες μασούσαν τους καρπούς από ένα γειτονικό δέντρο στο οποίο δεν είχε δώσει προσοχή. Έτσι η πρώτη χρήση του καφέ μάλλον μιμούνταν τη χρήση των ζώων. Πιο συγκεκριμένα ο βοσκός απευθύνθηκε στο γειτονικό μοναστήρι και ο ηγούμενος εκεί αφού δοκίμασε τους καρπούς, φτιάχνοντας ένα ρόφημα, είδε ότι είχαν τη δυνατότητα να τον κρατούν ξύπνιο. Έτσι άρχισαν να χρησιμοποιούν τους καρπούς αυτούς με τη μορφή του ροφήματος, προκειμένου να παραμένουν ξύπνιοι στις αγρυπνίες. Γύρω στο 1000 μΧ , ή και νωρίτερα, οι καρποί καφέ άρχισαν να καβουρδίζονται και να συνθλίβονται για τη δημιουργία ροφήματος. Από το σημείο αυτό έως την καλλιέργεια δέντρων καφέ μεσολάβησε λίγος χρόνος και οι Άραβες μεγαλέμποροι εξήγαγαν τους σπόρους μέσω θαλάσσης από το λιμάνι της Υεμένης. Ο καφές γρήγορα έγινε απαραίτητο ρόφημα για τους Μουσουλμάνους στους οποίους ήταν απαγορευμένο το αλκοόλ και διάφορα καφενεύα άρχισαν να ανοίγουν στις πόλεις του Ισλαμικού κόσμου. Ανάλογα εξελίχθηκαν τα πράγματα και στην Ευρώπη. Η Βενετία, η οποία ήταν εμπλεκόμενη και στο εμπόριο μπαχαρικών, γνώρισε τον καφέ κατά τον 15^ο αιώνα και τα πρώτα καφενεύα καθιερώθηκαν γύρω στα μέσα του 16^{ου} αιώνα. Το 1660 η πρώτη αποστολή με καφέ από την Αλεξάνδρεια έφτασε στη Μασσαλία και το πρώτο καφενεύο άνοιξε εκεί το 1670. Για ένα μικρό χρονικό διάστημα μάλιστα η Μασσαλία προμήθευε όλη την Ευρώπη με καφέ. Επιπλέον φτάνοντας ο καφές στη Γαλλία η κατανάλωση του εξαπλώθηκε γρήγορα και στην Ελβετία. Τα πρώτα καφενεύα άνοιξαν στην Οξφόρδη, στην Αγγλία το 1650, στο Λονδίνο το 1652, και στο Αμβούργο στη Γερμανία το 1677. Επίσης πολλά καφενεύα συστάθηκαν στη βόρεια Αμερική κατά το 18^ο αιώνα, περίοδο κατά την οποία γνώρισαν μεγάλη επιτυχία και στη Ιταλία. Εκεί υπήρξαν για παράδειγμα 206 καφέ στη Βενετία και άλλα πολλά στη Ρώμη, τη Φλωρεντία, το Τορίνο και τη Νάπολη. Στα χρόνια που ακολούθησαν η καλλιέργεια και η κατανάλωση καφέ εξαπλώθηκε σε έναν μεγάλο αριθμό χωρών όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1. **(1, 2)**

Σήμερα ο καφές είναι μια μεγάλη επιχείρηση με παγκόσμια κατανάλωση περίπου 3,6 εκατομμύρια τόνους τη δεκαετία του 1990. Η Ευρώπη καταναλώνει τον περισσότερο καφέ και ακολουθούν η Νότια και η Κεντρική Αμερική. Στη Βρετανία, οι πωλήσεις καφέ αυξήθηκαν κατά 32% μεταξύ των ετών 1992 και 1997, ξεπερνώντας το τσάι το 1993. Κατά μέσο όρο στη Βρετανία καταναλώνονται καθημερινά 3 φλιτζάνια τσάι και λιγότερο από 2 φλιτζάνια καφέ,

συγκρινόμενα με τα 8-9 φλιτζάνια καφέ που πίνουν στη Σκανδιναβία και τα 4 που πίνουν στις ΗΠΑ. (3)

Το τσάι είναι ένα ρόφημα που φτιάχνεται από τα φύλλα και τα άνθη του θάμνου *Camellia sinensis* και είναι το πιο σημαντικό, από άποψη πολιτισμική και οικονομική μη αλκοολούχο ρόφημα στον κόσμο. Περιγράφηκε πρώτη φορά το 350 πΧ από τον Κιου Ρ'ο ως ένα πολύτιμο αγαθό της αρχαίας Κίνας. Οι Βουδιστές μοναχοί έπιναν τσάι για να τους «κρατά» τις ατελείωτες ώρες του στοχασμού. Από την Κίνα το τσάι έφτασε στην Ιαπωνία όπου έγινε ένα αναπόσπαστο κομμάτι του Ιαπωνικού τρόπου ζωής. Το τσάι ήταν άγνωστο στους Ευρωπαίους μέχρι το 1550 και η εισαγωγή του ξεκίνησε στις αρχές του 17^{ου} αιώνα διαμέσου της “English East India Company”.

Η καλλιέργεια του για εμπορικούς λόγους ξεκίνησε το 1826 στην Ιάβα από τους Ολλανδούς και το 1836 στην Ινδία από τους Άγγλους. (4)

Πίνακας 1:Σύντομη αναφορά των κατά προσέγγιση χρονολογιών της εξάπλωσης της καλλιέργειας του καφέ

Ημερομηνίες	Μέση Ανατολή	Ευρώπη	Ασία	Ινδονησία	Αμερική	Αφρική	Ωκεανία
575? 850? 1555?	Αιθιοπία Υεμένη Περσία Τουρκία Ομάν						
1600? 1616 1658 1696 1706		Ολλανδία	Ινδία Κεϋλάνη	Ιάβα Σουμάτρα Μπαλί Τιμόρ			
1714 1715		Γαλλία			Σάντο Ντομίνγκο	Reunion Island	
1718					Σουρινάμ Γαλλική Γουιάνα		
1723					Μαρτινίκα Βραζιλία Γουαδελούπη Τζαμάικα		
1727 1730 1740 1748 1750 1779 1784				Φιλιππίνες	Κούβα Γουατεμάλα Κόστα Ρίκα Βενεζουέλα		

1790					Μεξικό		
1825					Ελ		Χαβάη
1852					Σαλβαντόρ		
1878							
1880						Ακτή Ελεφαντοστού	
1887			Tonkin				
1896							
1901						Αν. Αφρική	

Όσον αφορά το κακάο η επιστημονική ονομασία των δέντρων (*Theobroma cacao*) υποδεικνύει ότι έχαιρε βαθιάς εκτίμησης αφού σήμαινε τροφή των θεών στα Ελληνικά. Προέρχεται από την Κεντρική Αμερική και οι σπόροι του είναι πλούσιοι σε θεοβρωμίνη και καφεΐνη. Οι Μάγια και οι Αζτέκοι, αναγνώρισαν το “chocolate” σαν τροφή των θεών με αφροδισιακές ιδιότητες. Όταν ο Hernan Cortes εισέβαλε στην Αμερική, κατέκτησε το βασίλειο Montezuma των Αζτέκων και πήρε το κακάο. Το κακάο εισήχθη στην Ευρώπη σαν ένα αναζωογονητικό και θεωρητικά αφροδισιακό ρόφημα, και μέχρι το 1700 υπήρχαν 2000 «chocolate houses» μόνο στο Λονδίνο.

(4)

3. Πηγές Καφεΐνης

Ως αλκαλοειδή (alkaloids) ορίζεται μια ομάδα χημικών ενώσεων που συναντώνται στα φυτά και έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό ότι τα περισσότερα περιέχουν αζωτούχες ετεροκυκλικές βασικές ενώσεις με αλκαλική αντίδραση και έντονες φυσιολογικές δράσεις. Τα αλκαλοειδή ταξινομούνται ανάλογα με τη χημική τους προέλευση ή με τη χημική τους σύνθεση. Σήμερα είναι γνωστά πάνω από 3000 αλκαλοειδή, 500 από τα οποία είναι παράγωγα του ινδολίου ενώ άλλα περιέχουν δακτυλίους της κινολίνης, της κινολιζίνης, της ισοκινολίνης και του ημιδαζολίου της πυριδίνης και της ξανθίνης κ.α. Οι μεθυλοξανθίνες αντιπροσωπεύουν μια χημικά καθορισμένη ομάδα ουσιών που ανήκουν στα αλκαλοειδή. Συχνά αναφέρονται και ως αλκαλοειδή της πουρίνης, αφού αυτή αποτελεί τη μητρική τους ετεροκυκλική ένωση. Η δομή τους ολοκληρώνεται με μία ξανθίνη που προκύπτει από την αρχική πουρίνη. Η κατηγορία των μεθυλοξανθινών περιλαμβάνει την καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη), τη θεοφυλλίνη (1,3-διμεθυλοξανθίνη) και τη θεοβρωμίνη (3,7-διμεθυλοξανθίνη). Οι μεθυλοξανθίνες είναι άχρωμες και άοσμες ουσίες, οι οποίες έχουν μια ελαφριά πικρή γεύση. Είναι ευδιάλυτες σε μεγάλο βαθμό στο βραστό νερό, πράγμα πολύ σημαντικό για την απομόνωσή τους πριν την αναλυτική τους ταυτοποίηση. Επειδή είναι UV-ενεργές δηλαδή απορροφούν την UV ακτινοβολία, λόγω των πολλών ελεύθερων ζευγαριών ηλεκτρονίων που έχουν, η ιδιότητα τους αυτή χρησιμοποιείται για

την αναλυτική τους ανίχνευση και ταυτοποίηση. Οι μεθυλοξανθίνες είναι τόσο χημικά σταθερές που δε μπορούν να μεταποιηθούν σε συνθήκες κανονικής διαδικασίας μαγειρέματος. **(5, 6)**

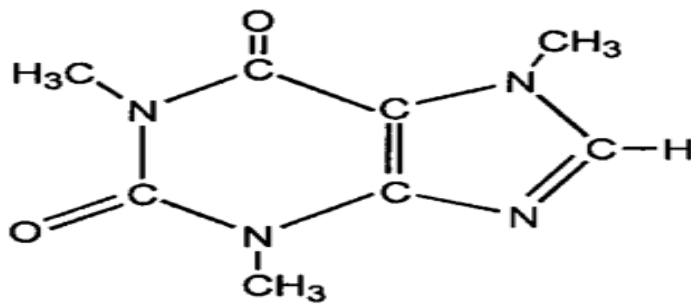
Η καφεΐνη είναι το κύριο φαρμακολογικά ενεργό συστατικό του καφέ και η ιστορία αναφέρει ότι έχει καταναλωθεί, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο, ήδη από την Παλαιολιθική εποχή. **(7)** Από την ανακάλυψη της χημικής της δομής το 1895, έχει γίνει ένα από τα συστατικά που έχουν μελετηθεί εκτενώς. Η χημική δομή της καφεΐνης (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη) φαίνεται στο σχήμα 1. Είναι ένα μέλος από μία ομάδα φυτικών αλκαλοειδών που υπάρχουν φυσικά στα φύλλα, στους σπόρους και τους καρπούς περισσότερων από 60 ειδών του φυτικού βασιλείου (1, 3, 7, 8), όπως ο καφές (Coffee Arabica), το τσάι (Thea sinensis), το κακάο (Theobroma cocoa) και η κόλα (Cola nitida) και είναι έτσι παρόν στα ροφήματα που φτιάχνονται από αυτά τα φυτά, όπως επίσης και στη σοκολάτα. Υπάρχει σε ποικίλα αναψυκτικά τα οποία έχουν αρωματιστεί με εκχυλίσματα από τον καρπό κόλα, όμως η καφεΐνη επίσης, ως μεμονωμένη ουσία, προστίθεται σε ορισμένα ποτά, ειδικά στα λεγόμενα «ενεργειακά ποτά» τα οποία φαίνεται να έχουν ένα διεγερτικό αποτέλεσμα. **(3)** Τέλος συναντάται και σε άλλα φυτά εκτός από τον καφέ, το τσάι, το κακάο και την κόλα, όπως το γκουαρανά, ενώ ταυτόχρονα παρόμοιες φαρμακολογικά δραστικές ενώσεις έχουν απομονωθεί από φύλλα αγκινάρας (Cyanara scolymus). **(5)**

Διαλύεται πολύ εύκολα σε νερό που βράζει, όπου μετατρέπεται σε κρύσταλλο

Αν υπάρχει καφεΐνη ως συγκεκριμένη προσθήκη σε ένα τρόφιμο ή ρόφημα, για να συμμορφώνεται με την Ευρωπαϊκή νομοθεσία για τις ετικέτες τροφίμων θα πρέπει να αναγράφεται στη λίστα των συστατικών, όμως η καφεΐνη που υπάρχει από τη φύση σε ένα τρόφιμο δεν αναγράφεται στις ετικέτες αυτές. **(3)**

Η καφεΐνη επίσης αποτελεί συστατικό πολλών φαρμάκων, όπως τα αναλγητικά, στα οποία χρησιμοποιείται για να επαυξήσει τη δράση καταστολής πόνου, καθώς και σε σκευάσματα για το κρυολόγημα και τη γρίπη και σε βοηθήματα διατροφής. Επιπλέον, η καφεΐνη, μαζί με μια άλλη διμεθυλοξανθίνη, τη θεοφυλλίνη, έχουν βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νεογνικής άπνοιας. **(3)**

Η ποσότητα της καφεΐνης σε ένα ρόφημα ποικίλει πάρα πολύ και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν το μέγεθος του φλιτζανιού και το πόσο «βαρύ» είναι το παρασκεύασμα, το οποίο εξαρτάται με τη σειρά του από το πόσο λεπτή επεξεργασία έχει δεχτεί ο καφές και από τη μέθοδο προετοιμασίας του, για παράδειγμα εάν είναι φίλτρου, espresso, καφετιέρας ή στιγμιαίος, και από την ποικιλία και το χαρμάνι του καφέ επίσης. Όσον αφορά το τσάι, η ποικιλία και η μίξη επίσης επηρεάζει το περιεχόμενο σε καφεΐνη. **(3)** Τέλος και στα προϊόντα που περιέχουν κακάο έχει παρατηρηθεί ανάλογη μεταβλητότητα με άλλα καφεϊνούχα προϊόντα, όσον αφορά την περιεκτικότητά τους σε καφεΐνη.



Caffeine

Σχήμα 1: Η δομή της καφεΐνης (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη)

3.1 Είδη Καφέ

Παρότι υπάρχουν περίπου 50 διαφορετικά είδη καφέ, μόνο δύο χρησιμοποιούνται για παγκόσμια εμπορική καλλιέργεια: οι ποικιλίες *Coffea arabica* (arabicas) και *Coffea canephora* (robustas). Η σύσταση του καφέ είναι σύνθετη και εξαρτάται από τα είδη και την ποικιλία του πράσινου καφέ καθώς και από τον εμπορικό και τον εγχώριο χειρισμό του. Ο καφές περιέχει περισσότερα από δύο χιλιάδες διαφορετικά συστατικά, μερικά σε ελάχιστες ποσότητες, όπως υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες και άλλες νιτρογενείς ουσίες, αξιόλογα ποσά καφεΐνης, μετάλλων, αξιόλογα ποσά καλίου, μερικές βιταμίνες του συμπλέγματος Β, ποικίλα οξέα τα οποία επηρεάζουν τις οργανοληπτικές ιδιότητες του παρασκευασμένου καφέ, και πάνω από 700 πτητικά συστατικά, πολλά από τα οποία επίσης επηρεάζουν το άρωμα και το χρώμα του.

Δύο σημαντικές καινοτομίες του 20^{ου} αιώνα είναι η δημιουργία του στιγμιαίου καφέ και του καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ). Ο στιγμιαίος καφές φτιάχνεται με ψεκασμό ή πάγωμα για ξήρανση του καφέ ώστε να απομακρυνθεί το νερό, οπότε δημιουργείται μια σκόνη ή κόκκοι που μπορούν να ανασυγκροτηθούν. Από την άλλη όσον αφορά το ντεκαφεϊνέ, οι εμπορικές διαδικασίες απομάκρυνσης της καφεΐνης βασίζονται στην απομάκρυνση με νερό, διοξείδιο του άνθρακα ή οργανικούς διαλύτες. Σήμερα οι κατασκευαστές καφέ χρησιμοποιούν είτε τη μέθοδο με το νερό είτε με το διοξείδιο του άνθρακα, ενώ οι οργανικοί διαλύτες χρησιμοποιούνται λιγότερο από ότι στο παρελθόν. Οι τύποι των διαλυτών αυτών ορίζονται από την Ευρωπαϊκή νομοθεσία και περιλαμβάνουν το διχλωρομεθάνιο και το οξικό αιθύλιο, το οποίο είναι φυσικό συστατικό των φρούτων και άλλων τροφίμων. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή νομοθεσία, τα επίπεδα υπολείμματος του διχλωρομεθανίου θα πρέπει να είναι λιγότερα από 2 ppm. Όλες οι μέθοδοι αφαιρούν περίπου το 97-98% της καφεΐνης στο στάδιο επεξεργασίας του πράσινου καρπού, πριν το καβούρδισμα, και έτσι δεν επηρεάζεται η ανάπτυξη του αρώματος. (3)

3.2 Σύσταση ειδών σε καφεΐνη

Η πραγματική ποσότητα της καφεΐνης που περιέχεται σε ένα ποτό είναι εξαιρετικά μεταβλητή και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν το μέγεθος του φλιτζανιού και την ισχύ της επεξεργασίας, η οποία και εξαρτάται από το πόσο καλά έχει αλεσθεί ο καφές αλλά και τη μέθοδο της επεξεργασίας. Εάν για παράδειγμα είναι φίλτρου, espresso, καφές από μηχανή ή στιγμιαίος. Μάλιστα, επειδή οι κόκκοι της ποικιλίας *Coffea arabica* περιέχουν περίπου τη μισή ποσότητα καφεΐνης σε σχέση με τους κόκκους της ποικιλίας *Coffea canephora*, η περιεκτικότητα ενός ποτού σε καφεΐνη φαίνεται να επηρεάζεται εκτός των άλλων από την ποικιλία αλλά και το μείγμα του καφέ. Άλλοι παράγοντες είναι η γεωγραφική περιοχή και το κλίμα.

Πίνακας 2: Σύσταση διαφόρων ειδών σε καφεΐνη

Προϊόν	Ποσότητα	Περιεκτικότητα σε καφεΐνη(mg)
Καφές		
Βραστός	220 ml	135
Στιγμιαίος	220 ml	95
Καφές Βιενουά	220 ml	90
Φίλτρου, ιταλικός	220 ml	60-65
Βιενουάζ σοκολατούχος καφές	220 ml	26
Ντεκαφεϊνέ	220 ml	5
Τσάι		
Με λεμόνι και τζίνσεγκ	450 ml	100
Σε φύλλα ή φακελάκια	220 ml	50
Κρύο, χωρίς ζάχαρη	220 ml	25-45
Ευρωπαϊκό	220 ml	35-40
Πράσινο	220 ml	30
Στιγμιαίο	220 ml	15
Σοκολάτα		
Κακάο ή ζεστή σοκολάτα	200 ml	5
Σοκολάτα πικρή	40 γρ.	31
Σοκολατάκια με καφέ	2 κομμάτια	6
Αναψυκτικά		
Αναψυκτικό τύπου cola light	330 ml	47
Αναψυκτικό τύπου cola με καφεΐνη	330 ml	37-45
Αναψυκτικό τύπου cola χωρίς καφεΐνη	330 ml	0

Μόρτογλου Τ. και Μόρτογλου Κ. Διατροφή από το σήμερα για το αύριο. Τόμος II

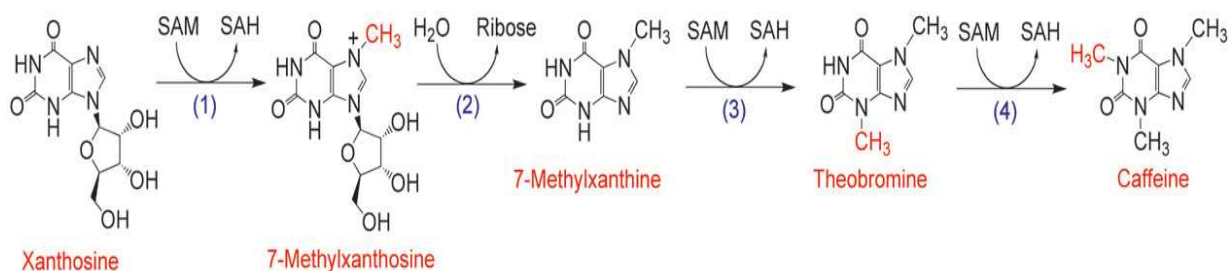
Επιπρόσθετα φαίνεται ότι τα ροφήματα που παρασκευάζονται στο σπίτι είναι γενικά χαμηλότερης περιεκτικότητας σε καφεΐνη, ενώ επιπλέον η αραίωση τους με κρέμα και άλλα πρόσθετα προκαλεί μια σημαντική μείωση στην ποσότητα της περιεχόμενης καφεΐνης. Στο τσάι η ποικιλία και το μείγμα μπορεί επίσης να επηρεάσουν την περιεκτικότητα σε καφεΐνη. (3, 5, 9)

4. Φυσιολογικές Δράσεις και Ιδιότητες της Καφεΐνης

4.1 Βιοχημεία και Μεταβολισμός της Καφεΐνης

4.1.1 Βιοσύνθεση της Καφεΐνης στα Φυτά

Η κύρια οδός βιοσύνθεσης της καφεΐνης είναι μία ακολουθία 4 βημάτων που αποτελείται από 3 μεθυλίωσεις και μία αντίδραση στην οποία εμπλέκεται μία νουκλεοσιδάση (σχήμα 2). Ο ξανθινικός σκελετός της καφεΐνης προέρχεται από νουκλεοτίδια πουρίνης. Το αρχικό βήμα στη βιοσύνθεση της είναι η μεθυλίωση της ξανθοσίνης από μία N-μεθυλοτρανσφεράση εξαρτώμενη από την S-αδενόσυλο-L-μεθειονίνη (SAM). Προστιθέμενες σε πειράματα με ραδιοσημασμένες πρόδρομες ουσίες, οι ιδιαιτερότητες του υποστρώματος των μητρικών αλλά και των ανασυνδυασμένων N-μεθυλοτρανσφερασών, συνιστούν ότι το βασικό μονοπάτι για την καφεΐνη είναι: ξανθοσίνη → 7-μεθυλοξανθοσίνη → 7-μεθυλοξανθίνη → θεοβρωμίνη → καφεΐνη (σχήμα 2). Παρόλο που οι πληροφορίες προέρχονται κατά κύριο λόγο από τον καφέ (*Coffea arabica*) και το τσάι (*Camellia sinensis*), τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το μονοπάτι είναι στην ουσία το ίδιο και σε άλλα φυτά προερχόμενα από νουκλεοτίδια πουρίνης, όπως το κακάο (*Theobroma cacao*). (10, 11)



Σχήμα 2: Το κύριο μονοπάτι βιοσύνθεσης της καφεΐνης από την ξανθοσίνη: (1) συνθετάση της 7-μεθυλοξανθοσίνης (N-μεθυλοτρανσφεράση της ξανθοσίνης), (2) N-μεθυλονουκλεοσιδάση, (3) συνθετάση της θεοβρωμίνης (N-μεθυλοτρανσφεράση της μονομεθυλοξανθίνης), (4) συνθετάση της καφεΐνης (N-μεθυλοτρανσφεράση της διμεθυλοξανθίνης). Αρκετές N-μεθυλοτρανσφεράσες με διαφορετικές ιδιαιτερότητες στο υπόστρωμα τους συνεισφέρουν στη μετατροπή της ξανθοσίνης σε καφεΐνη. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ότι τα βήματα 1 και 2 καταλύονται από τη N-μεθυλοτρανσφεράση της ξανθοσίνης. SAM, S-αδενόσυλο-L-μεθειονίνη και SAH, S-αδενόσυλο-L-ομοκυστεΐνη

Βιοσύνθεση της καφεΐνης από την ξανθοσίνη:

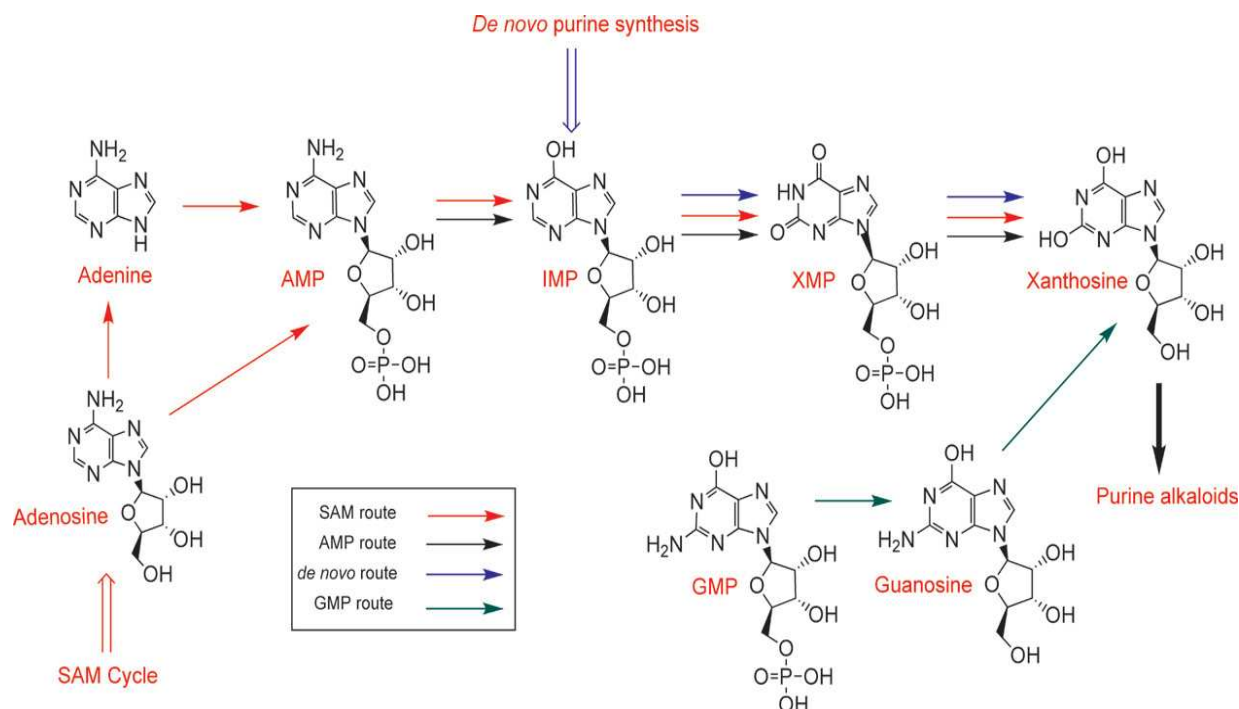
Το πρώτο βήμα του βιοσυνθετικού μονοπατιού της καφεΐνης από την ξανθοσίνη είναι η μετατροπή της ξανθοσίνης σε 7-μεθυλοξανθοσίνη (σχήμα 2). Η αντίδραση αυτή καταλύεται από τη συνθετάση της 7-μεθυλοξανθοσίνης (7 N-μεθυλοτρανσφεράση της ξανθοσίνης). Τα γονίδια που κωδικοποιούν τη συνθετάση της 7-μεθυλοξανθοσίνης, CmXRS1 και CaXMT1 απομονώθηκαν από το είδος *C.arabica*. **(11)**

Το δεύτερο βήμα περιλαμβάνει μία νουκλεοσιδάση η οποία καταλύει την υδρόλυση της 7-μεθυλοξανθοσίνης. Αν και η N-μεθυλονουκλεοσιδάση υπέστη εν μέρει απομόνωση από φύλλα τσαγιού από τον Negishi και την ομάδα του το 1988, η απομόνωση του φυσικού ενζύμου καθώς και του DNA που κωδικοποιεί το ένζυμο δεν έχει ακόμη επιτευχθεί. **(11)**

Τα τελευταία δύο βήματα σύνθεσης της καφεΐνης καταλύονται και αυτά από N-μεθυλοτρανσφεράση εξαρτώμενη από την S-αδενόσυλο-L-μεθειονίνη (SAM), αλλά αυτό το ένζυμο είναι διαφορετικό από τη N-μεθυλοτρανσφεράση που καταλύει το πρώτο βήμα του μονοπατιού. Συγκεκριμένα το ένζυμο αυτό, που έχει το όνομα συνθετάση της καφεΐνης, καταλύει τη μετατροπή της 7-μεθυλοξανθίνης σε καφεΐνη, δια μέσου της θεοβρωμίνης (σχήμα 2). Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη συνθετάση αυτή, κλωνοποιήθηκε από «νεαρά» φύλλα τσαγιού από τον Kato και τους συνεργάτες του το 2000. Από τότε έχει παρατηρηθεί μία πληθώρα γονιδίων που κωδικοποιούν N-μεθυλοτρανσφεράσες και εμφανίζουν ιδιαιτερότητες ως προς το υπόστρωμα τους. **(11)**

Προέλευση της ξανθοσίνης για τη βιοσύνθεση της καφεΐνης:

Η ξανθοσίνη, το αρχικό υπόστρωμα της σύνθεσης πουρινικών αλκαλοειδών, προέρχεται από τουλάχιστον τέσσερα διαφορετικά μονοπάτια: τη de novo σύνθεση πουρινών (μονοπάτι de novo), τα μονοπάτια αποδόμησης των νουκλεοτιδίων αδενίνης (μονοπάτι AMP) και γουανίνης (μονοπάτι GMP) και τον κύκλο της S-αδενόσυλο-L-μεθειονίνης (κύκλος SAM) (σχήμα 3).



Σχήμα 3: Τα πουρινικά αλκαλοειδή προέρχονται από την ξανθοσίνη η οποία προκύπτει μέσα από τουλάχιστον 4 διαφορετικά μονοπάτια: την αδενοσίνη που απελευθερώνεται από τον κύκλο SAM (μονοπάτι SAM), το IMP προερχόμενο από τη de novo σύνθεση των πουρινών (μονοπάτι de novo), τα κυτταρικά αποθέματα νουκλεοτιδίων αδενίνης (μονοπάτι AMP) και τα αποθέματα νουκλεοτιδίων γουανίνης (μονοπάτι GMP).

Η de novo σύνθεση των πουρινικών νουκλεοτιδίων, γίνεται από μη πουρινικές πρόδρομες ουσίες όπως CO₂, 10-φορμυλοτετραϋδροφολικό οξύ και τα αμινοξέα γλυκίνη, γλουταμίνη και aspartate. Η χρησιμότητα του IMP, που προκύπτει από το μονοπάτι της de novo βιοσύνθεσης των πουρινών, φάνηκε για πρώτη φορά σε «νεαρά» φύλλα τσαγιού. Σε αυτή την περίπτωση η ξανθοσίνη προκύπτει από το εξής μονοπάτι: IMP → XMP → ξανθοσίνη. Η αφυδρογονάση του IMP και η 5-νουκλεοτιδάση καταλύουν αυτές τις αντιδράσεις. Επιπλέον η ξανθοσίνη που είναι απαραίτητη για τη βιοσύνθεση της καφεΐνης, παράγεται από νουκλεοτιδία γουανίνης μέσα από το μονοπάτι GMP → γουανοσίνη → ξανθοσίνη. Τέλος, μία ποσότητα της ξανθοσίνης παράγεται από τα αποθέματα νουκλεοτιδίων αδενίνης και γουανίνης όπως αυτά προκύπτουν από τα μονοπάτια της de novo βιοσύνθεσης αλλά και αυτά της «διάσωσης». Υπάρχουν αρκετά πιθανά μονοπάτια για τη σύνθεση της ξανθοσίνης από το AMP, αλλά το μονοπάτι που φαίνεται να κυριαρχεί είναι το εξής: AMP → IMP → XMP → ξανθοσίνη. Και τα τρία ένζυμα που εμπλέκονται σε αυτή τη μετατροπή, deaminase του AMP, αφυδρογονάση του IMP και 5-νουκλεοτιδάση, έχουν ανιχνευθεί σε φύλλα τσαγιού. (10-12)

Αρκετές μελέτες, που αφορούν τη βιοσύνθεση της καφεΐνης, έχουν χρησιμοποιήσει ραδιοσημασμένες βάσεις πουρίνης και νουκλεοτιδία. Κι αυτό διότι πιστεύεται ότι στην

πλειοψηφία τους τα εξωγενή νουκλεοτίδια πουρίνης υδρολύονται γρήγορα από τους φυτικούς ιστούς σχηματίζοντας νουκλεοτίδια και/ή βάσεις πουρίνης που στη συνέχεια χρησιμοποιούνται σε μονοπάτια που έμμεσα οδηγούν στην ξανθοσίνη. Οι περισσότερες από τις πουρινικές ενώσεις, όπως αδενίνη, αδενοσίνη, ινoσίνη, υποξανθίνη και γουανίνη, μετατρέπονται στα αντίστοιχα νουκλεοτίδια τους από ένζυμα που συχνά εμφανίζουν έντονη δραστηριότητα στα φυτικά κύτταρα. Τα νουκλεοτίδια αυτά που προκύπτουν, εισέρχονται στη συνέχεια στο μονοπάτι βιοσύνθεσης των πουρινικών αλκαλοειδών. Στην περίπτωση της γουανοσίνης, εκείνη μπορεί να μετατραπεί αμέσως σε ξανθοσίνη και να χρησιμοποιηθεί για τη βιοσύνθεση της καφεΐνης. **(11)**

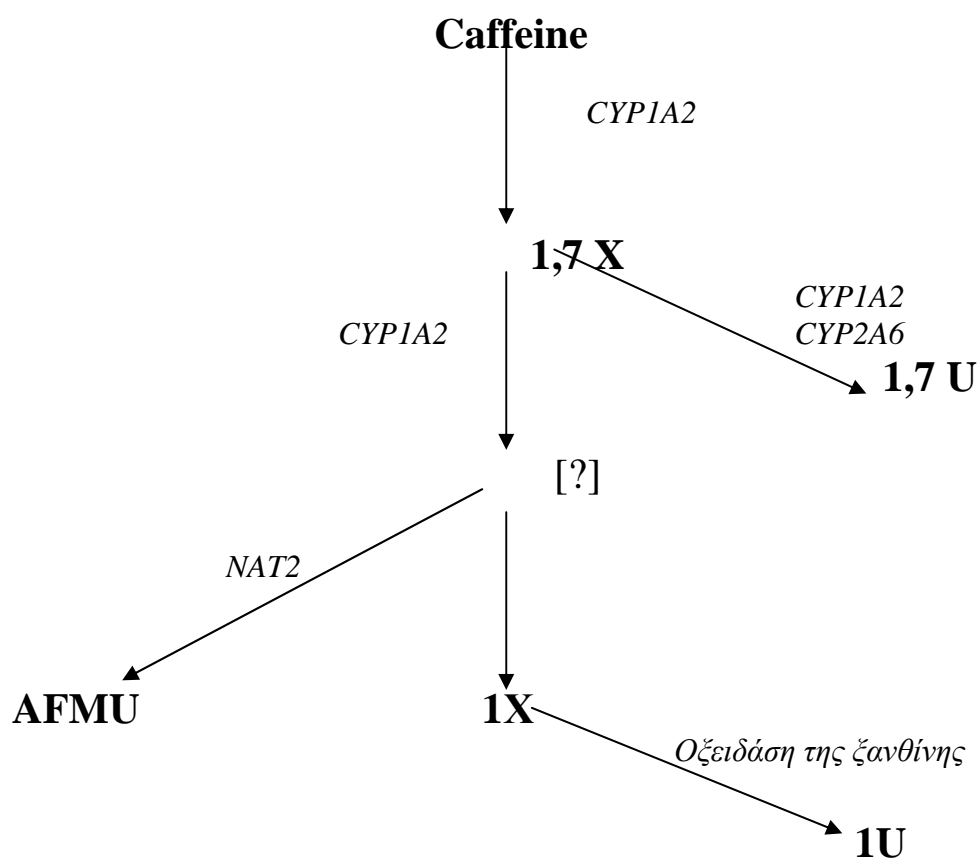
Η S-αδενόσυλο-L-μεθειονίνη (SAM) λειτουργεί ως δότης μεθυλομάδων για τις τρεις αντιδράσεις μεθυλίωσης που λαμβάνουν χώρα στο μονοπάτι βιοσύνθεσης της καφεΐνης. Στη συνέχεια της διαδικασίας μετατρέπεται στην S-αδενόσυλο-L-ομοκυστεΐνη (SAH) που με τη σειρά της υδρολύεται σε ομοκυστεΐνη και αδενοσίνη. Η ομοκυστεΐνη ανακυκλώνεται μέσα από τον κύκλο της SAM συμβάλλοντας έτσι στην αναπλήρωση των επιπέδων της (SAM) ενώ η αδενοσίνη απελευθερώνεται από τον κύκλο. Η αδενοσίνη αυτή μετατρέπεται σε AMP άμεσα και/ή έμμεσα μέσω της αδενίνης. Ακολούθως το AMP δίνει ξανθοσίνη η οποία χρησιμοποιείται για τη βιοσύνθεση της καφεΐνης. Από τη στιγμή που 3 μόρια SAH παράγονται δια μέσου του κύκλου της SAM για κάθε μόριο καφεΐνης που συντίθεται, θεωρητικά αυτό το μονοπάτι μπορεί να αποτελέσει τη μοναδική πηγή τόσο για τον πουρινικό σκελετό όσο και για τις μεθυλομάδες που απαιτούνται για τη σύνθεση της καφεΐνης σε «νεαρά» φύλλα τσαγιού. **(10-12)**

4.1.2 Καταβολισμός της καφεΐνης στον άνθρωπο

Στον άνθρωπο η πορεία καταβολισμού της καφεΐνης έχει ως εξής (σχήμα 4): Η καφεΐνη με τη βοήθεια του ενζύμου CYP1A2 (κυτόχρωμα P4501A2) μετατρέπεται σε 1,7-διμεθυλοξανθίνη. Αυτή με τη σειρά της μπορεί να ακολουθήσει δύο πορείες: α. Να μετατραπεί με τη βοήθεια των ενζύμων CYP1A2 και CYP2A6 σε 1,7-διμέθυλοουρικό ή β. Να μετατραπεί με τη βοήθεια του πρώτου ενζύμου σε ένα άγνωστο ενδιάμεσο. Το άγνωστο αυτό ενδιάμεσο με τη σειρά του μπορεί να ακολουθήσει τις εξής 2 πορείες: α. Να μετατραπεί με τη βοήθεια του ενζύμου NAT2 (N-ακετυλοτρανσφεράση2) σε 5-ακετυλάμινο-6-φορμυλάμινο-3-μεθυλοουρακυλικό ή β. Να μετατραπεί σε 1-μεθυλοξανθίνη, η οποία μέσω της οξειδάσης της ξανθίνης μετατρέπεται σε 1-μεθυλοουρικό. **(13)** Το 1-μεθυλοουρικό είναι ένας από τους κύριους μεταβολίτες της καφεΐνης που αποβάλλονται από τα ούρα.

Σχήμα 4: Απλοποιημένη απεικόνιση του μεταβολισμού της καφεΐνης στους ανθρώπους, που δείχνει τη δημιουργία των μεταβολιτών. Τα ένζυμα απεικονίζονται με πλάγια γράμματα.

CYP1A2=κυτόχρωμα P4501A2, NAT2=N-ακετυλοτρανσφεράση 2, 1,7X=1,7 διμεθυλοξανθίνη, 1,7 U=1,7 διμεθυλοουρικό, AFMU= 5-ακετυλάμινο-6- φορμυλάμινο-3-μεθυλουρακυλικό, 1X=1-μεθυλοξανθίνη, 1U=1-μεθυλοουρικό, [?] αντιπροσωπεύει έναν άγνωστο μεταβολίτη



4.2 Φυσιολογικές Δράσεις της Καφεΐνης

4.2.1 Φαρμακοκινητική και Φαρμακολογικές Επιδράσεις της Καφεΐνης

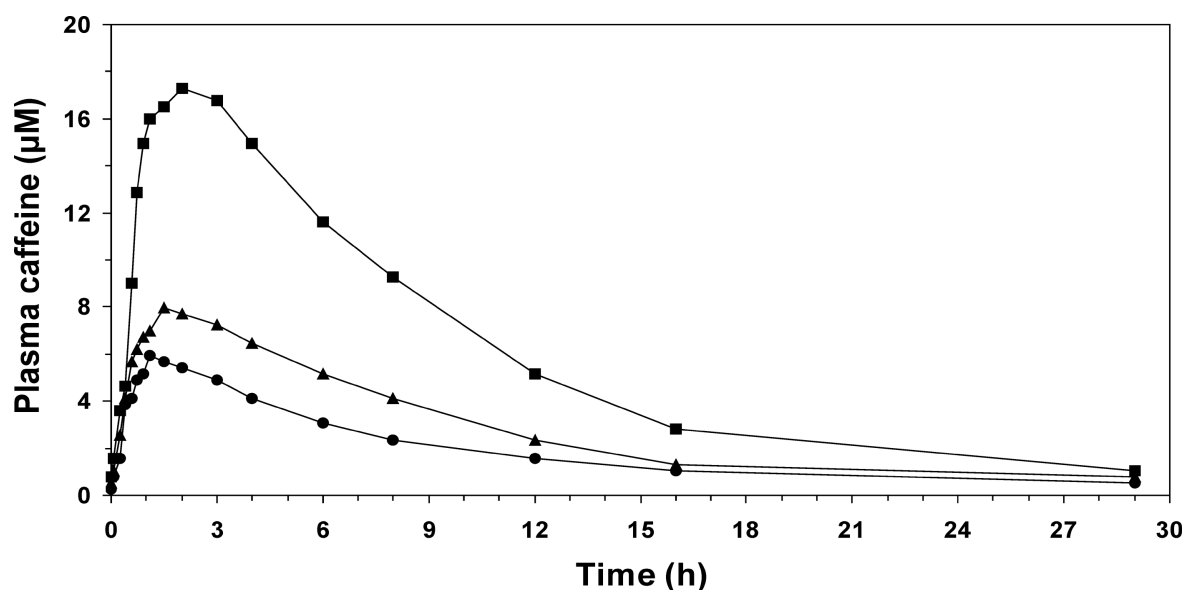
Απορρόφηση:

Η καφεΐνη απορροφάται γρήγορα και πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα. (1, 14, 15)

Προκαλεί γαστρική κένωση, διεγείροντας τόσο το υποβλεννογόνιο όσο και το μύοεντερικό νευρικό πλέγμα, η οποία ακολουθείται από άμεση απορρόφηση της καφεΐνης από το στομάχι. Η απορρόφηση ολοκληρώνεται σε περίπου μία ώρα μετά την κατανάλωσή της και φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη τουλάχιστον για ποσότητες που καταναλώνονται συνήθως από τον άνθρωπο, δηλαδή μέχρι 10mg/kg σωματικού βάρους. Ωστόσο, η απορρόφηση της καφεΐνης επηρεάζεται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του χορηγούμενου σκευάσματος, συμπεριλαμβανομένου του pH, του όγκου αλλά και της σύνθεσης του. Για παράδειγμα, η απορρόφηση της καφεΐνης είναι ταχύτερη από μία τσίχλα από ότι από μία κάψουλα, από μία κάψουλα παρά από τον καφέ, την κόλα ή τη σοκολάτα και τέλος από τον καφέ και το τσάι από ότι από την κόλα. (15)

Κατανομή:

Με μέτρια κατανάλωση καφεΐνης, δηλαδή 5-6 φλιτζάνια καφέ την ημέρα, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μένουν κάτω από τα 100 μ M και είναι συνήθως περίπου 50 μ M. Επίσης έχει εκτιμηθεί ότι μία δόση 1mg/kg σωματικού βάρους (που θεωρείται ισοδύναμη με ένα φλιτζάνι καφέ) οδηγεί σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των 5 έως 10 μ M. Στον άνθρωπο, η κατανάλωση καφεΐνης από του στόματος έχει ως αποτέλεσμα την ίδια φαρμακοκινητική με την ενδοφλέβια χορήγηση της (15) Η μέγιστη συγκέντρωση της στο πλάσμα επιτυγχάνεται 30-60 λεπτά μετά την κατανάλωση της (με εύρος 15-120 λεπτά ανάλογα με την χορηγούμενη ποσότητα) και σε 2,2 ώρες στα ούρα (με εύρος 1-3 ώρες) (1, 8, 14, 15) Σε μελέτη όπου πραγματοποιήθηκε από του στόματος χορήγηση καφεΐνης σε φυσιολογικές δόσεις, οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα φάνηκαν να αυξάνονται αρχικά με έναν συγκεκριμένο τρόπο, ανάλογα και με τη χορηγούμενη ποσότητα, και στη συνέχεια να ακολουθούν καθοδική πορεία (σχήμα 5). Μία γραμμική σχέση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης καφεΐνης και της μέγιστης συγκέντρωσης της στο πλάσμα έχει παρατηρηθεί σε από του στόματος δόσεις που κυμαίνονται από 1 έως 10mg/kg σωματικού βάρους. Παρόλα αυτά έχει παρατηρηθεί και μία σημαντική διακύμανση των επιπέδων της στο πλάσμα, μεταξύ των επιμέρους ατόμων, σε χρονική διάρκεια 3 ωρών μετά την από του στόματος χορήγηση της σε άτομα που βρίσκονταν σε ηρεμία. Τέλος, η αύξηση στη μέγιστη συγκέντρωση καφεΐνης στο πλάσμα έχει αναφερθεί ως αποτέλεσμα της άσκησης σε σύγκριση με την κατάσταση ηρεμίας, αλλά σε γενικές γραμμές η φυσική δραστηριότητα δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της καφεΐνης. (15)



Σχήμα 5: Συγκέντρωση της καφεΐνης στο πλάσμα, καθ'όλη τη διάρκεια της ημέρας, μετά την από του στόματος χορήγησή της σε διαφορετικές δόσεις. Τρεις ομάδες (12 ατόμων η κάθε μία, n=12) μη καπνιστών, υγιών ανδρών, που φυσιολογικά κατανάλωναν λιγότερο από 300 mg καφεΐνης την ημέρα, έλαβαν ταμπλέτες που περιείχαν 50 (●), 100 (▲) ή 200 (■) mg καφεΐνης

μετά από τρεις ώρες νηστείας και ανάπαυσης. Οι δόσεις αυτές αντιστοιχούν σε 0.67, 1.32 και 2.65 mg/kg σωματικού βάρους αντίστοιχα (ο υπολογισμός έγινε διαιρώντας τη συνολική δόση με το μέσο όρο βάρους της ομάδας). Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν πριν από τη χορήγηση της καφεΐνης σε 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 90 λεπτά και μετά τη χορήγηση σε 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 και 29 ώρες.

Η καφεΐνη είναι λιπόφιλη ουσία με αποτέλεσμα να περνάει όλες τις μεμβράνες του σώματος, όπως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα, και να κατανέμεται σε όλους τους ιστούς του. **(1, 8, 15)** Στον άνθρωπο, αραιώνει το ολικό νερό σώματος και επιτυγχάνει έναν σταθερό όγκο κατανομής μεταξύ 500 και 800mL/kg σωματικού βάρους, που είναι ανεξάρτητος από τη χορηγούμενη δόση όταν αυτή φτάνει τα 250 mg. Ωστόσο φαίνεται να αυξάνεται ελαφρώς με την αύξηση της χορηγούμενης δόσης. **(15)**

Οι συγκεντρώσεις της καφεΐνης στο εξωκυττάριο υγρό (ECF) του υποδόριου λιπώδους ιστού (πιθανότατα και άλλων περιφερικών ιστών) δε διαφέρουν σε γενικές γραμμές από εκείνες στο πλάσμα. Πράγματι μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι οι συγκεντρώσεις της καφεΐνης στο εξωκυττάριο υγρό συγκεκριμένων ιστών (εγκέφαλος, λιπώδης ιστός, ήπαρ, μύες) είναι σχεδόν ταυτόσημες με αυτές του αίματος. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της καφεΐνης στο πλάσμα και το εξωκυττάριο υγρό δεν ταυτίζονται τόσο πολύ στον άνθρωπο, γεγονός που μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη διαφορετική περιεκτικότητα του πλάσματος και του εξωκυτταρίου υγρού σε αλβουμίνη ($ECF < \text{πλάσμα}$) και ταυτόχρονα στα διαφορετικά επίπεδα πρωτεΐνης. **(15)**

Μεταβολισμός:

Η καφεΐνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και πιο συγκεκριμένα στο ηπατικό κυτόχρωμα P4501A2 με τη βοήθεια του ενζύμου CYP1A2. **(1, 8, 15)** Μάλιστα έχουν ανιχνευτεί τουλάχιστον 25 μεταβολίτες της και η παραξανθίνη (paraxanthine) αποτελεί περισσότερο από το 80% αυτών. **(8)** Αν και το κύριο σημείο μεταβολισμού της είναι το ήπαρ, φαίνεται ότι ο εγκέφαλος και οι νεφροί συμμετέχουν επίσης, σε μικρότερο βαθμό. **(14)** Ο καταβολισμός της στον ανθρώπινο οργανισμό περιγράφηκε παραπάνω (σχήμα 4).

Απέκκριση:

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της καφεΐνης για την απομάκρυνση της από το πλάσμα και για δόσεις μικρότερες από 10mg/kg σωματικού βάρους κυμαίνεται από 2.5 έως 10 ώρες στον άνθρωπο, και ο ρυθμός κάθαρσης του πλάσματος είναι περίπου 1 με 3ml/kg/min. Υψηλότερες δόσεις καφεΐνης, επαναλαμβανόμενη δοσολογία ή συνήθης πρόσληψη της παρατείνουν ωστόσο το χρόνο ημίσειας ζωής της και μειώνουν την κάθαρση, κάτι που ισχύει όχι μόνο για την καφεΐνη αλλά και για τους μεταβολίτες της. **(15)**

Όσον αφορά τις παραμέτρους «απομάκρυνσης» της καφεΐνης (χρόνος ημίσειας ζωής, κάθαρση) παρατηρείται μεγάλη ποικιλία. Φυσιολογικά, ο χρόνος ημίσειας ζωής της καφεΐνης και η κάθαρση της από το πλάσμα καθορίζονται κυρίως από τη δραστηριότητα του ηπατικού ενζύμου CYP1A2, με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν αλλάζει. Επαγόμενη δραστηριότητα του ενζύμου μπορεί γενικά να οδηγήσει σε αυξημένη κάθαρση, μειωμένο χρόνο ημίσειας ζωής και ταυτόχρονα μειωμένη συγκέντρωση στο πλάσμα, ενώ η καταστολή της δραστηριότητας του ενζύμου θα προκαλέσει αμοιβαίες αλλαγές στην φαρμακοκινητική της καφεΐνης. Ένας μεγάλος αριθμός περιβαλλοντικών αλλά και παραγόντων που αφορούν τον τρόπο ζωής μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP1A2, παρεμβαίνοντας έτσι στη φαρμακοκινητική της καφεΐνης. Χαρακτηριστικά αναφέρονται η ηλικία, το φύλο, η εγκυμοσύνη, η άσκηση, το αλκοόλ, ο καφές, το τσιγάρο, τα φάρμακα, η παχυσαρκία, τα φλαβονοειδή και άλλα. **(15)**

Το τσιγάρο για παράδειγμα, αυξάνει τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP1A2, και σαν αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις της καφεΐνης στο πλάσμα για τακτικούς καπνιστές, είναι περίπου 50-70% χαμηλότερες από ότι σε μη καπνιστές, σε οποιοδήποτε επίπεδο πρόσληψης της καφεΐνης. Από την άλλη, η διακοπή του καπνίσματος έχει φανεί ότι οδηγεί σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης καφεΐνης στο πλάσμα μέσα σε 12 εβδομάδες, για τα ίδια επίπεδα πρόσληψης της. Αυτή η αντίδραση διαρκεί έως και 6 μήνες παρά τη μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας καφεΐνης κατά 25%, αντανακλώντας ξεκάθαρα μία επιβράδυνση του μεταβολισμού της καφεΐνης (μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου CYP1A2). **(8, 15)**

Η αποβολή της καφεΐνης μέσω των ούρων αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 5% της χορηγούμενης δόσης. Η καφεΐνη επαναρροφάται εκτεταμένα από τα νεφρικά σωληνάκια, ενώ μόνο το 0,5-3% αποβάλλεται ως έχει στα ούρα. Αν και η νεφρική της κάθαρση εξαρτάται ιδιαίτερα από την ροή των ούρων, η ουρική της συγκέντρωση είναι ανεξάρτητη από τη ροή αυτή ή το pH, ενώ τα μέγιστα επίπεδα καφεΐνης στα ούρα συνήθως φτάνουν μέσα σε 1-3 ώρες μετά την κατάποση. Παρ'όλα αυτά σύγχρονες χρωματογραφικές τεχνικές μπορούν να προσδιορίσουν και να ποσοτικοποιήσουν την καφεΐνη και περίπου 15 από τους μεταβολίτες της στα ούρα, ακόμη και για 3-5 ώρες μετά την κατάποση. Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι συγκεντρώσεις της καφεΐνης στα ούρα δεν επηρεάζονται από τη μετέπειτα σωματική δραστηριότητα, εξαιτίας της μείωσης τόσο του όγκου των ούρων όσο και της ποσότητας της καφεΐνης που αποβάλλεται. Παρόμοια, η χρήση διουρητικών αυξάνει και τις δύο αυτές παραμέτρους, και συνεπώς δεν επηρεάζει τα επίπεδα της καφεΐνης στα ούρα. Ωστόσο, η διάρκεια της άσκησης μπορεί να έμμεσα να έχει αντίκτυπο στις συγκεντρώσεις της καφεΐνης στα ούρα, επιμηκύνοντας ή συντομεύοντας το χρονικό διάστημα μεταξύ κατάποσης της καφεΐνης και της λήψης των ούρων. **(15)**

Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να δρα η καφεΐνη είναι η μετατόπιση του εξωκυττάρου ασβεστίου, η αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) που προκαλούνται από την αναστολή της φωσφοδιεστεράσης και ο αποκλεισμός των υποδοχέων της αδενοσίνης. (8)

Έτσι προκαλούνται διάφορες δράσεις σε πολλά συστήματα του οργανισμού:

Καρδιαγγειακό σύστημα: Οι υψηλές δόσεις φαίνεται να αυξάνουν τον καρδιακό ρυθμό και σε κάποιες περιπτώσεις να προκαλούν αρρυθμίες. (16, 17) Παρόλα αυτά, τα ευρήματα των ερευνών είναι στις περισσότερες περιπτώσεις αντικρουόμενα.

Μεταβολικές δράσεις: Οι δράσεις της καφεΐνης στις ανθρώπινες μεταβολικές οδούς φαίνεται να είναι πολύ σημαντικές. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι η καφεΐνη διεγείρει τη λιπόλυση και την εξοικονόμηση γλυκογόνου στον ανθρώπινο οργανισμό, αυξάνοντας παράλληλα την κατανάλωση οξυγόνου. Επιπλέον, η έκκριση της κορτιζόλης, της β-ενδορφίνης αλλά και των κατεχολαμινών φαίνεται να αυξάνονται με την πρόσληψη της. (16, 17)

Αναπνευστικό σύστημα: Η καφεΐνη φαίνεται ότι αυξάνει την αναπνευστική συχνότητα (16, 17)

Κεντρικό νευρικό σύστημα: Η καφεΐνη επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα διεγείροντας την έκκριση της σεροτονίνης στον εγκεφαλικό φλοιό, ενισχύοντας τη δράση του συμπαθητικού συστήματος και μειώνοντας τη δραστηριότητα των ανασταλτικών νευρώνων, ως αποτέλεσμα της δέσμευσης των υποδοχέων της αδενοσίνης. Ο μηχανισμός αυτός επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη νοητική λειτουργία του ατόμου καθώς και τη διάθεσή του. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι ανάλογα με τη χρονική στιγμή, τη χορηγούμενη δόση αλλά και την εξοικείωση με την καφεΐνη, οι θετικές επιπτώσεις της πρόσληψης της περιλαμβάνουν μειωμένη κούραση, αυξημένη νοητική εγρήγορση και βελτίωση της διάθεσης όσον αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον, η καφεΐνη φαίνεται να ενισχύει τη συγκέντρωση, την οπτική επαγρύπνηση λειτουργώντας παράλληλα θετικά για την κόπωση (μετά από άσκηση, δουλειά ή μία παρατεταμένη περίοδο χωρίς ύπνο), με έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο. (3, 17, 18) Τέλος, η καφεΐνη φαίνεται ότι προσφέρει ανακούφιση στον πόνο. (16, 18) Συγκεκριμένα, κάνει τα αναλγητικά για τους πονοκεφάλους περισσότερο αποτελεσματικά κατά 40%, βοηθώντας το σώμα να τα απορροφήσει πιο γρήγορα. Μάλιστα πολλά από τα αναλγητικά για τους πονοκεφάλους περιέχουν και τα ίδια καφεΐνη. Χρησιμοποιείται επίσης μαζί με την εργοταμίνη για τη θεραπεία της ημικρανίας καθώς και για να ξεπεραστεί η υπνηλία που προκαλείται από τα αντισταμινικά. (18)

Εκτός αυτού, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες εξετάζουν την επίδραση που μπορεί να έχει η καφεΐνη γενικά στη νοητική λειτουργία και την άνοια και ειδικότερα στη νόσο Αλτσχάιμερ. Αν και τα αποτελέσματα τους δεν ταυτίζονται πλήρως, ωστόσο η πλειοψηφία αυτών υποστηρίζει

τις ευεργετικές ιδιότητες της καφεΐνης ενάντια στην «πτώση» της νοητικής λειτουργίας, την άνοια και το Αλτσχάιμερ. Μάλιστα, σύμφωνα με τη μελέτη CAIDE, η κατανάλωση 3-5 φλιτζανιών καφέ την ημέρα στη μέση ηλικία, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και Αλτσχάιμερ στα γηρατειά κατά 65%. **(19)**

Άσκηση-Αθλητική Απόδοση-Αντοχή: Ο μηχανισμός μέσω του οποίου παρατηρείται βελτίωση της απόδοσης και της αντοχής κατά τη διάρκεια της άσκησης σχετίζεται με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Η διέγερση του από την καφεΐνη επιδρά σε πολλά μεταβολικά μονοπάτια, βελτιώνοντας την απόδοση και την αντοχή κατά τη διάρκεια της άσκησης. Μέχρι πρόσφατα, ο μηχανισμός για τη βελτίωση της απόδοσης και της αντοχής κατά τη διάρκεια της άσκησης φαίνεται ότι ήταν η λιπόλυση του λιπώδους ιστού και των ενδοκυτταρικών τριγλυκεριδίων, αλλά και η εξοικονόμηση των υδατανθράκων (μέσω της ικανότητας της καφεΐνης για γλυκογονογένεση), για μεταγενέστερη χρήση κατά τη διάρκεια άσκησης αντοχής. Πρόσφατα ωστόσο, ο Davis και οι συνεργάτες του, πρότειναν έναν μηχανισμό μέσω του οποίου η καφεΐνη καθυστερεί την κόπωση, επιδρώντας φυσικά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, μηχανισμός που φαίνεται να κερδίζει έδαφος. **(17)** Οι παραπάνω μηχανισμοί φαίνεται να ενεργοποιούνται κυρίως όταν αναφερόμαστε σε άσκηση παρατεταμένης διάρκειας και χαμηλής έντασης. **(1, 8, 14, 15)** Πιο συγκεκριμένα, η επίδραση της καφεΐνης φαίνεται να αυξάνεται όσο η διάρκεια της άσκησης ξεπερνά τα 30 λεπτά. **(14)** Η συνιστώμενη ποσότητα που φαίνεται να μπορεί να ενισχύσει την απόδοση και την αντοχή είναι κατά κανόνα 3-6 mg/kg σωματικού βάρους. **(8, 20)** Βέβαια θα πρέπει εδώ να επισημανθεί ότι αυτή η δράση της καφεΐνης φαίνεται να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η χορηγούμενη ποσότητα, το είδος της άσκησης, ο χρόνος έγχυσης, το επίπεδο προπόνησης του ατόμου, αλλά και η σχέση που έχει από πριν με την καφεΐνη. **(14, 21)**

Ωστόσο όσον αφορά την άσκηση μικρής διάρκειας και υψηλής έντασης, φαίνεται από αντίστοιχες μελέτες ότι η πρόσληψη καφεΐνης δεν επιδρά ευεργετικά ή τουλάχιστον όχι στον ίδιο βαθμό με την άσκηση μεγαλύτερης διάρκειας. **(1, 8, 15)** Αυτό πιθανότατα οφείλεται σε μία αύξηση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα και στη μείωση του ενδοκυτταρικού pH. **(17)**

Όσον αφορά την επίδραση της καφεΐνης στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών θα υπάρξει εκτενέστερη αναφορά σε επόμενο κεφάλαιο.

4.2.2 Καφεΐνη. Εξάρτηση και Ανοχή

Πολλές φορές έχει λεχθεί ότι η κατανάλωση «καφεϊνούχου» καφέ σε τακτική βάση μπορεί να δημιουργήσει σε ένα βαθμό εξάρτηση ή συνήθεια. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι τακτικοί καταναλωτές σταδιακά αυξάνουν την ποσότητα του καφέ που καταναλώνουν ή ότι

παρουσιάζουν σημάδια πτώσης στην κοινωνική τους συμπεριφορά, τα οποία κανονικά σχετίζονται με μια κλασική εξάρτηση από ναρκωτικά. Ο Αμερικανικός Ψυχιατρικός Σύλλογος (1987) δεν αναγνωρίζει την εξάρτηση ή την κατάχρηση καφεΐνης ως διαγνωστικές κατηγορίες διαταραχής της χρήσης της ουσίας και η Διεθνής Κατάταξη Ασθενειών (1980) δεν περιλαμβάνει την καφεΐνη στα ναρκωτικά εξάρτησης ή κατάχρησης. Η ύπαρξη στερητικών φαινομένων στην καφεΐνη έχει δημιουργήσει συνεχείς, αλλά άλυτες, διαμάχες σχετικά με το εάν η καφεΐνική εξάρτηση θα πρέπει να αναγνωριστεί ως κλινικό σύμπτωμα. **(3)**Μια ξαφνική ελάττωση ή ολική αποχή των τακτικών καταναλωτών καφεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε ήπια στερητικά συμπτώματα, όπως ο πονοκέφαλος και ο λήθαργος (lethargy) σε μια μειοψηφία ανθρώπων, συμπτώματα τα οποία ξεκινούν 12-16 ώρες μετά την κατανάλωση της καφεΐνης και μπορεί να επιμένουν μέχρι και για 1 εβδομάδα. **(3, 22)**Ωστόσο στους περισσότερους ανθρώπους δεν παρουσιάζονται παρενέργειες. Παρόλα αυτά, αν για κάποιο λόγο είναι αναγκαία η μείωση της πρόσληψης καφεϊνούχων ροφημάτων, συμβουλεύεται η σταδιακή μείωση σε έναν αριθμό ημερών.

Η καφεΐνη σύμφωνα με το US Code of Federal Regulations, είναι ουσία που εξυπηρετεί πολλούς σκοπούς και κατατάσσεται στις ουσίες “GAS” (Generally Recognized As Safe). Η Επιστημονική Επιτροπή Τροφίμων της Ευρωπαϊκής Ένωσης δημοσίευσε μία θέση το 1983, η οποία συμπέρανε ότι, μετά από κατανόηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων και τις δοθείσες κανονικές ποσότητες κατανάλωσης, δεν αναγνωρίστηκε καμία καρκινογόνος, τερατογόνος, ή μεταλλαξιογόνος επίδραση στους ανθρώπους. Από την άλλη, θεωρήθηκε ότι εφόσον υπήρχαν αντιφατικά στοιχεία που αφορούσαν την κατανάλωση καφεΐνης και την εμφάνιση καρκίνου, περαιτέρω έρευνες θα έπρεπε να διεξαχθούν. **(22)**

Η ανοχή στην καφεΐνη (δηλ. μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης) προκύπτει από την επαναλαμβανόμενη έκθεση σε αυτή και ιδιαίτερα σε μεγάλες ποσότητες. Έχει συσχετιστεί με αυξημένη δραστηριότητα των υποδοχέων της αδενοσίνης και μείωση στη δραστηριότητα των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Μικρότερες δόσεις καφεΐνης είναι καλύτερα ανεκτές από «μη καταναλωτές» που μπορεί να εμφανίσουν πλήρη ανοχή σε 5 ή 6 μέρες από την κατανάλωση μέτριας ποσότητας καφεΐνης. Εάν οι δόσεις είναι μεγάλες και αργά μέσα στην ημέρα, μπορεί να προκαλέσουν νευρικότητα, άγχος, τρέμουλο, μυϊκούς σπασμούς, πονοκέφαλο, αϋπνία και αίσθημα παλμών. **(17, 18)**

4.2.3 Τοξικότητα και Απαγόρευση

Η καφεΐνη αποτελεί φάρμακο που είναι διαθέσιμο στο κοινό χωρίς να χρειάζεται ιατρική συνταγή. Μετά τη λήψη θεραπευτικών δόσεων 50-200 mg επιδρά ως ανταγωνιστής του υποδοχέα της αδενοσίνης. Αυτό οδηγεί σε μια φυσιολογική διέγερση και αποτελέσματα όπως η ελάττωση της κούρασης, η αύξηση της φυσιολογικής ικανότητας και η αύξηση της ικανότητας συγκέντρωσης. Ένα κανονικό φλιτζάνι καφέ περιέχει κατά μέσο όρο 80 mg καφεΐνη και η κατανάλωση της ποσότητας αυτής αναλογεί σε συγκέντρωση στο πλάσμα έως και 2 mg/L. Η κατανάλωση μιας ταμπλέτας που περιέχει 200 mg καφεΐνη οδηγεί σε συγκέντρωση αυτής στο πλάσμα έως και 10 mg/L. Τιμές άνω των 15 mg/L μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα τοξικότητας και άνω των 80 mg/L θεωρούνται θανατηφόρα μετά από πρόκληση κωματώδους κατάστασης. Έπειτα από λήψη από του στόματος 1 γρ καφεΐνης, μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα τοξικότητας ενώ η λήψη άνω των 3 γρ μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Η υπερβολική δόση μπορεί να προκαλέσει τα παρακάτω συμπτώματα: διέγερση του αναπνευστικού κέντρου, ταχυκαρδία, αρρυθμίες και τρόμο. Παρόλα αυτά οι θάνατοι που οφείλονται σε υπερβολική δόση καφεΐνης είναι σπάνιοι στη βιβλιογραφία. (23)

Από την άποψη του διεθνούς ανταγωνισμού, η χρήση καφεΐνης στο παρελθόν είχε απαγορευθεί από τη Διεθνή Ολυμπιακή Επιτροπή. Αυτό άλλαξε από την 1^η Ιανουαρίου του 2004, όταν η ΔΟΕ την απομάκρυνε από τη λίστα των απαγορευμένων ουσιών. Ωστόσο, υπάρχει ένα όριο το οποίο έχει θέσει η ΔΟΕ και είναι αυτό των 12 μg/mL. Όπως προαναφέρθηκε η πιο κοινή μέθοδος που χρησιμοποιείται όσον αφορά τον έλεγχο για την καφεΐνη είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων της στα ούρα. Μία δόση λοιπόν των 100 mg καφεΐνης (που ισοδυναμεί με ένα φλιτζάνι καφέ) οδηγεί σε μία συγκέντρωση στα ούρα της τάξης των 1.5 mg/mL. Έτσι λοιπόν χρειάζεται κάποιος να προσλάβει γύρω στα 800 mg καφεΐνης (περίπου 8 φλιτζάνια καφέ) σε μικρό χρονικό διάστημα για να πλησιάσει το νόμιμο όριο που έχει θέσει η ΔΟΕ. (1)

4.2.4 Καφεΐνη, Αδενοσίνη και υποδοχείς της Αδενοσίνης

Η αδενοσίνη είναι ένα κυτταρικό συστατικό του οποίου τα ενδοκυτταρικά επίπεδα ρυθμίζονται από την ισορροπία πολλών ενζύμων. Σχηματίζεται από τη δράση μιας εκλεκτικής AMP 5'-νουκλεοσιδάσης και ο ρυθμός σχηματισμού της μέσω αυτής της πορείας ελέγχεται κυρίως από την ποσότητα του AMP. Έτσι ο σημαντικός καθοριστικός παράγοντας του ρυθμού δημιουργίας αδενοσίνης μέσω αυτής της πορείας είναι οι σχετικοί ρυθμοί διάσπασης και σύνθεσης ATP, οι οποίοι με τη σειρά τους καθορίζονται από το ρυθμό χρησιμοποίησης της ενέργειας και της διαθεσιμότητας του μεταβολικού υποστρώματος. (24)

Για την απομάκρυνση της αδενοσίνης υπάρχουν 2 κύρια ένζυμα, η κινάση της αδενοσίνης και η απαμινάση της αδενοσίνης. Άλλο ένζυμο είναι η υδρολάση της S-αδενοσυλ-ομοκουστεΐνης. Το ένζυμο αυτό ορίζει την ισορροπία μεταξύ της S-αδενοσυλ-ομοκουστεΐνης και της αδενοσίνης και L-ομοκουστεΐνης ξεχωριστά. Όταν τα επίπεδα του αμινοξέος είναι χαμηλά, το ένζυμο λειτουργεί προς τη δημιουργία αδενοσίνης. Αντίθετα όταν τα επίπεδα είναι αυξημένα, τότε παγιδεύει την αδενοσίνη που σχηματίζεται από τη διάσπαση του AMP μέσα στο κύτταρο με τη μορφή S-αδενοσυλ-ομοκουστεΐνης. **(24)**

Η αδενοσίνη βρίσκεται διάχυτη σε όλα τα κύτταρα, με τους υποδοχείς της να κατανέμονται σε όλα τα κύτταρα του εγκεφάλου. Οποιαδήποτε ανισορροπία σε αυτό το σύστημα κατανομής, μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές δυσλειτουργίες-ασθένειες. Η αδενοσίνη έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τις νευρωνικές συνάψεις μέσα από δύο διαδικασίες που χαρακτηρίζονται ως “tuning” και “fine-tuning”. Στην πρώτη περίπτωση, η αδενοσίνη ενεργοποιώντας τους υποδοχείς της, ελέγχει για παράδειγμα την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών, παρεμβαίνοντας στην απελευθέρωση του ασβεστίου ή σε άλλους μηχανισμούς που σχετίζονται με την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών. Στη δεύτερη περίπτωση, αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς σχετικά με άλλες ρυθμίσεις του νευρικού συστήματος. Για να επιτελέσει τις λειτουργίες της αυτές, η αδενοσίνη προσδένεται σε ειδικούς υποδοχείς τους λεγόμενους υποδοχείς της αδενοσίνης. Στον άνθρωπο, όπως και σε άλλα θηλαστικά, υπάρχουν τέσσερις τύποι υποδοχέων αδενοσίνης και είναι οι εξής: A1, A_{2A}, A_{2B}, και A3. Οι A3 επηρεάζονται ελάχιστα από τις μεθυλοξανθίνες. Οι A_{2B} χρειάζονται πολύ μεγάλες ποσότητες αδενοσίνης για να ενεργοποιηθούν οπότε δε μπορούν να ερμηνεύσουν τις δράσεις της καφεΐνης. Οι A1 και A_{2A} παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη συγγένεια με την αδενοσίνη και έχουν μερικώς αντίθετη δράση σε κυτταρικό επίπεδο αφού ο πρώτος αναστέλλει την αδενοσυλ-κυκλάση ενώ ο δεύτερος την ενεργοποιεί. **(15, 18, 25)**

Η καφεΐνη προκαλεί τις περισσότερες από τις βιολογικές της επιδράσεις λειτουργώντας ως ανταγωνιστής όλων των τύπων των υποδοχέων της αδενοσίνης, και επιδρώντας, όπως και η αδενοσίνη, σε νευρώνες και κύτταρα όλων των περιοχών του εγκεφάλου. Έτσι μέσα από αυτό τον ανταγωνισμό επηρεάζει λειτουργίες που σχετίζονται με τον εγκέφαλο όπως ο ύπνος, η νόηση, η μάθηση και η μνήμη και τροποποιεί λειτουργίες και ασθένειες του εγκεφάλου: Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, Huntington’s disease, επιληψία, πόνος/ημικρανία, κατάθλιψη, σχιζοφρένια. **(18)**

Οι θεραπευτικές ή όχι επιδράσεις της καφεΐνης διαφέρουν ανάλογα με το εάν η κατανάλωση της είναι χρόνια ή όχι. Για παράδειγμα η χρόνια κατανάλωση καφεΐνης, που αυξάνει τη συγκέντρωση της αδενοσίνης στο πλάσμα, μπορεί να είναι νευροπροστατευτική. Επίσης αυτός ο χρόνιος ανταγωνισμός των υποδοχέων της αδενοσίνης μπορεί να επηρεάσει τη νόηση και την κινητική δραστηριότητα του οργανισμού. **(18)** Ακόμη ο αριθμός των A1 υποδοχέων αδενοσίνης

φαίνεται ότι αυξάνει μετά από μακροχρόνια θεραπεία με καφεΐνη. Αυτό το αποτέλεσμα φαίνεται ότι οφείλεται σε μπλοκάρισμα ενός κατασταλτικού μηχανισμού ο οποίος ενεργοποιείται από την ενδογενή αδενosίνη που δρα ως αγωνιστής. Τα παραπάνω δεν ισχύουν για τους A2 υποδοχείς λόγω έλλειψης του κατασταλτικού μηχανισμού. **(15, 18, 24)**

5. Νερό, Υδάτωση και λόγοι αξιολόγησης της

Το νερό είναι το κυριότερο συστατικό του ανθρώπινου οργανισμού και είναι απαραίτητο για την κυτταρική ομοιόσταση και ζωή. Αποτελεί το διαλύτη για τις

βιοχημικές αντιδράσεις και έχει μοναδικές φυσικές ιδιότητες έτσι ώστε να απορροφά τη μεταβολική θερμότητα στο εσωτερικό του σώματος. Είναι επίσης απαραίτητο για

τη διατήρηση του αγγειακού όγκου και χρησιμεύει ως μέσο μεταφοράς στο εσωτερικό του σώματος, παρέχοντας θρεπτικά συστατικά και απομακρύνοντας απόβλητα. Ακόμη η κυτταρική ενυδάτωση έχει προταθεί ως μια σημαντική ένδειξη για τον έλεγχο του κυτταρικού μεταβολισμού και την έκφραση των γονιδίων. **(26, 27)** Αποτελεί το 63% της συνολικής μάζας σώματος και το 80 με 84% των νεφρών, των πνευμόνων και των μυϊκών ιστών. Το νερό πρέπει να καταναλώνεται από τον άνθρωπο γιατί η ποσότητα του που χάνεται από το μεταβολισμό υπερβαίνει αυτή που παράγεται στο σώμα. Το γεγονός αυτό αλλά και οι ακόλουθες παρατηρήσεις τονίζουν τη σημασία της ακριβούς και αξιόπιστης αξιολόγησης των επιπέδων υδάτωσης του ανθρώπινου οργανισμού:

1. Το ανθρώπινο σώμα χάνει συνέχεια νερό από τους πνεύμονες, το δέρμα και τους νεφρούς.
2. Ακόμη και όταν ο οργανισμός είναι ενυδατωμένος τα υγρά κυκλοφορούν μέσα και έξω από τα κύτταρα.
3. Η επίπονη εργασία, η άσκηση ή το περιβαλλοντικό θερμικό στρες μπορεί να αυξήσουν τις απώλειες μέσω ιδρώτα σε τέτοιο σημείο ώστε οι ημερήσιες ανάγκες σε νερό να αυξηθούν 2-6 φορές πάνω από το συνηθισμένο σε ήπιο περιβάλλον (δηλαδή μέχρι 15 L/ημέρα)
4. Πολλές ασθένειες διαταράσσουν την ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών στιγμιαία ή χρόνια.

5. Ανεπαρκής ή υπερβολική πρόσληψη νερού διαταράσσει τον κυτταρικό όγκο και επηρεάζει μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών όπως ο μεταβολισμός, η μεταφορά, η απελευθέρωση ορμονών, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και ο κυτταρικός θάνατος.
6. Κάποια άτομα καταναλώνουν τόσο μεγάλη ποσότητα υγρών, με αποτέλεσμα να αραιώνεται το ολικό νερό σώματος αφύσικα, και να προκαλείται η λεγόμενη “water intoxication hyponatremia” δηλαδή οφειλόμενη σε υπερβολική πρόσληψη νερού.
7. Η συνολική ποσότητα νερού στο ανθρώπινο σώμα ποικίλει κατά τη διάρκεια της ζωής, από την παιδική ηλικία στην εφηβεία και από την ενηλικίωση στα γηρατειά.
8. Η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης του νατρίου ή της πρωτεΐνης, αυξάνει τις απαιτήσεις σε νερό για τη διατήρηση της ωσμωτικής ισορροπίας.
9. Η ήπια αφυδάτωση, της τάξης του 1% ή 2% της μάζας σώματος, μπορεί να μειώσει την απόδοση κατά τη διάρκεια της άσκησης, τη νοητική λειτουργία και την ετοιμότητα. (28)

6. Δείκτες Εκτίμησης των Επιπέδων Υδάτωσης

Πολλοί δείκτες έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των επιπέδων υδάτωσης, συμπεριλαμβανομένου του σωματικού βάρους, αιματολογικών, ουρικών, καρδιακών δεικτών και της Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (BIA).

6.1 Αλλαγές στο Σωματικό Βάρος

Οι αλλαγές στο σωματικό βάρος έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον προσδιορισμό οξέων αλλαγών του επιπέδου υδάτωσης, και ιδιαίτερα για την αξιολόγηση της αφυδάτωσης ως αποτέλεσμα του θερμικού στρες, με ή χωρίς φυσική δραστηριότητα, σε μικρό χρονικό διάστημα λίγων ωρών. Σε αυτή την περίπτωση, επειδή ένα σημαντικό ποσοστό της ποσότητας του νερού που χάνεται οφείλεται στη δερματική απώλεια μέσω του ιδρώτα ή στη νεφρική απώλεια νερού μέσω των ούρων, υποτίθεται ότι το ειδικό βάρος του ιδρώτα και το ειδικό βάρος των ούρων (USG) είναι περίπου 1.0, έτσι ώστε σε κάθε ml ιδρώτα ή ούρων που αποβάλλεται, να αντιστοιχεί μία αλλαγή στο βάρος της τάξης του 1 γραμμαρίου (1 g). (29, 30) Σε αρκετές μελέτες, η αξιολόγηση του επιπέδου υδάτωσης, στηρίζεται στις μεταβολές του σωματικού βάρους επί αρκετές ώρες, συμπεριλαμβανομένου και του ύπνου. Ένα βασικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου, είναι ότι οι μετρήσεις μπορεί να μεταβληθούν από παράγοντες όπως η γαστρική κένωση και η κατανάλωση φαγητού και υγρών. Επιπλέον, η αξιολόγηση του επιπέδου υδάτωσης με αυτή τη μέθοδο, απαιτεί και γνώση του βάρους του ατόμου αρχικά, δηλαδή πριν την αλλαγή στο επίπεδο υδάτωσης. Ωστόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί, σε συνδυασμό με

άλλους δείκτες, ιδιαίτερα σε άτομα που δεν παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις στο βάρος τους. (29)

6.2 Αιματολογικοί Δείκτες

Η μέτρηση παραμέτρων που αφορούν το αίμα έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αξιολόγηση των επιπέδων υδάτωσης. Οι αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη φαίνεται να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σα δείκτες του επιπέδου υδάτωσης, αλλά στην πραγματικότητα αυτές οι αλλαγές αντιπροσωπεύουν αλλαγές στον όγκο του πλάσματος και όχι στο ολικό νερό σώματος (TBW). (29) Εφόσον οι αρχικές τιμές των δύο αυτών παραμέτρων είναι γνωστές, τότε η μεταβολή στον όγκο του πλάσματος μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη μαθηματική εξίσωση:

$$\% \Delta PV = \left(\frac{Hbc}{Hbi} \times \frac{1 - Hcti}{1 - Hctc} - 1 \right) \times 100$$

Όπου το c αναφέρεται στο αρχικό δείγμα αίματος, το i στο δείγμα αίματος σε οποιαδήποτε άλλη χρονική στιγμή, PV είναι ο όγκος του πλάσματος, Hb είναι η αιμοσφαιρίνη και Hct είναι ο αιματοκρίτης.

Η μέθοδος αυτή θεωρείται αξιόπιστη, λαμβάνοντας υπόψη μας ότι οι αρχικές τιμές είναι διαθέσιμες και έγκυρες. (29, 30) Ωστόσο οι τιμές αυτές μπορούν να επηρεαστούν από αρκετούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η χρήση ενός αιμοστατικού περιδέσμου για την έλξη του αίματος έχει φανεί να προκαλεί αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη, ενώ και η όρθια στάση για 20 λεπτά, μπορεί επίσης να αλλάξει σημαντικά τις τιμές της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, προκαλώντας κατά συνέπεια αλλαγές στον όγκο του πλάσματος. (29)

Η ωσμωτικότητα του πλάσματος και η συγκέντρωση του νατρίου έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του επιπέδου υδάτωσης, κυρίως γιατί υπολογίζονται εύκολα και αναλύονται γρήγορα. Κατά την αφυδάτωση, ιδιαίτερα την υπερτονική που προκύπτει από την ανεπαρκή πρόσληψη υγρών, τόσο η ωσμωτικότητα όσο και η συγκέντρωση του νατρίου στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Μάλιστα αποτελούν και τα πιο ισχυρά σήματα για την αύξηση της αγγειοπρεσίνης (AVP) στο πλάσμα, ορμόνη που είναι η βασικότερη υπεύθυνη για τον έλεγχο της ισορροπίας των υγρών. Οι μετρήσεις ορμονών όπως είναι η αγγειοπρεσίνη, η ρενίνη και η αλδοστερόνη, προσφέρουν επίσης σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ενυδάτωση. Για παράδειγμα η αγγειοπρεσίνη αυξάνεται γραμμικά με την αφυδάτωση, και αυτά τα αυξημένα της

επίπεδα προκαλούν αντιδιουρητική δράση στους νεφρούς, με αποτέλεσμα τη γρήγορη και σημαντική μείωση της αποβαλλόμενης ποσότητας ούρων, αλλά και την ταυτόχρονη αύξηση της ωσμωτικότητας και του ειδικού τους βάρους (USG). (29)

6.3 Δείκτες ούρων

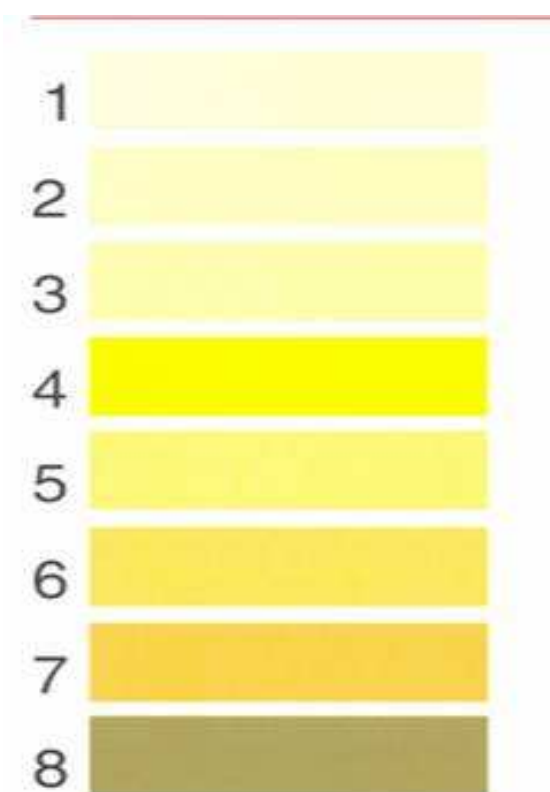
Η συλλογή δείγματος ούρων έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της κατάστασης υδάτωσης. Πιο συγκεκριμένα, η μέτρηση της ωσμωτικότητας των ούρων έχει μελετηθεί τελευταία εκτενώς, ως ένας πιθανός δείκτης του επιπέδου υδάτωσης. Μάλιστα σε μελέτες όπου λαμβάνει χώρα περιορισμός υγρών, η ωσμωτικότητα των ούρων έχει φτάσει σε τιμές υψηλότερες των 900 mosm/kg σωματικού βάρους, στα πρώτα ούρα της ημέρας, σε άτομα αφυδατωμένα κατά 1,9% του σωματικού τους βάρους. (30)

Όσον αφορά τώρα το χρώμα των ούρων, μπορεί και αυτό να αποτελέσει έναν δείκτη του επιπέδου υδάτωσης. Όταν αποβάλλονται μεγάλες ποσότητες ούρων, τότε αυτά είναι αραιά και οι διαλυτές ουσίες απεκκρίνονται σε μεγάλο όγκο. Αυτό γενικά δίνει ένα πολύ ανοιχτό χρώμα στα ούρα. Όταν αντίθετα αποβάλλονται μικρές ποσότητες ούρων, αυτά συμπυκνώνονται, και οι διαλυτές ουσίες εκκρίνονται σε μικρό όγκο. Αυτό κατά συνέπεια τους δίνει ένα σκούρο χρώμα, υποδηλώνοντας αφυδάτωση. (30)

Το 1994, ο Armstrong και οι συνεργάτες του, διεξάγοντας μία μελέτη, δημιούργησαν μια κλίμακα 8 επιπέδων προκειμένου να ανιχνεύσουν εάν όντως το επίπεδο υδάτωσης μπορεί να προσδιορισθεί μέσω των ούρων. Αυτή περιελάμβανε χρώματα που κυμαίνονταν από ένα χλωμό κίτρινο μέχρι ένα καστανωπό πράσινο, όπως φαίνεται παρακάτω:

Κλίμακα αξιολόγησης του χρώματος των ούρων

(Armstrong et al., 1994)



Ολοκληρώνοντας τη μελέτη κατέληξαν στο ότι το χρώμα των ούρων είναι ένας αρκετά καλός δείκτης του επιπέδου υδάτωσης που απλά δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις που απαιτείται εξαιρετικά μεγάλη ακρίβεια. Επιπλέον κατέληξαν στο ότι το χρώμα των ούρων ήταν ως δείκτης το ίδιο αποτελεσματικός (ή και καλύτερος) με το ειδικό βάρος των ούρων (USG), την ωσμωτικότητα των ούρων, τον όγκο των ούρων, την ωσμωτικότητα του πλάσματος, τη συγκέντρωση νατρίου στο πλάσμα και την ολική πρωτεΐνη πλάσματος. (29)

Συνοπτικά, στηριζόμενοι σε αρκετές μελέτες που ακολούθησαν αυτή του Armstrong, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι δείκτες ούρων συμβάλλουν στην αξιολόγηση του επιπέδου υδάτωσης με αρκετά μεγάλη ακρίβεια, στην περίπτωση ύπαρξης ήπιας αφυδάτωσης, αλλά ωστόσο υπάρχουν και κάποιες καταστάσεις που μπορούν να τους «αλλάξουν» ανεξάρτητα από το επίπεδο υδάτωσης. Οι καταστάσεις αυτές περιλαμβάνουν τη γρήγορη επανυδάτωση, την κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης, την ενδοφλέβια χορήγηση ουσιών, την ύπαρξη σοβαρής ασθένειας αλλά και τη σοβαρή αφυδάτωση. (29)

6.4 Ανάλυση Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης

Η ανάλυση Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (BIA) είναι μία μη παρεμβατική, γρήγορη, ακριβής και πρακτική μέθοδος για την αξιολόγηση του ολικού νερού σώματος (TBW) σε υγιή άτομα σε κατάσταση ηρεμίας. Ωστόσο φαίνεται ότι δε μπορεί να δώσει ακριβείς εκτιμήσεις για τους

όγκους των επιμέρους υγρών διαμερισμάτων. Παρόλο λοιπόν που ίσως πρόκειται για μία υποσχόμενη τεχνική σχετικά με την αξιολόγηση των επιπέδων υδάτωσης, απαιτείται περαιτέρω μελέτη προτού να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση αλλαγών στο νερό του σώματος. (29, 30)

6.5 Αρτηριακή πίεση, Καρδιακός ρυθμός, Ορθοστατική Ανοχή

Έχει διαπιστωθεί ότι η αφυδάτωση από μόνη της αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό σε ανάπαυση και κατά τη διάρκεια εντατικής άσκησης. Η αφυδάτωση φαίνεται επίσης να προκαλεί έλλειψη ορθοστατικής ανοχής, ενώ η πρόσληψη νερού σε αφυδατωμένα άτομα φαίνεται να βελτιώνει τις επιδόσεις σε ορθοστατική δοκιμασία ανοχής. Στην πραγματικότητα, οι απαντήσεις της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού σε ταχείες αλλαγές της στάσης του σώματος μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην παροχή πρόσθετων πληροφοριών για την εκτίμηση των επιπέδων υδάτωσης, αν και δεν είναι σε θέση να εντοπίζουν αλλαγές στα επίπεδα υγρών, ανεξάρτητα από άλλους δείκτες. (29)

7. Αφυδάτωση: Υγεία και Απόδοση

Αφυδάτωση ονομάζεται το αρνητικό ισοζύγιο υγρών του οργανισμού που προκύπτει από:

- α) αυξημένες απώλειες υγρών: από το γαστρεντερικό (έμετοι, διαρροϊκές κενώσεις), από τους νεφρούς (σακχαρώδης διαβήτης, άποιος διαβήτης, χορήγηση διουρητικών) ή άδηλες απώλειες (εφίδρωση, πυρετός, ταχύπνοια, αυξημένη θερμοκρασία περιβάλλοντος, εκτεταμένα εγκαύματα)
- β) μειωμένη πρόσληψη υγρών: στοματίτιδα, φαρυγγίτιδα, ανορεξία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης
- γ) μετακίνηση υγρών: ασκίτης, συλλογές, τριχοειδικές απώλειες όπως σε εγκαύματα, σηψαιμία

Διακρίνεται ανάλογα με την τιμή του νατρίου στον ορό του αίματος σε:

1. Ισοτονική ή ισονατρίαμική (Na^+ ορού 130-150 mEq/l)
2. Υποτονική ή υπονατρίαμική (Na^+ <130 mEq/l)
3. Υπερτονική ή υπερνατρίαμική (Na^+ >150 mEq/l)

1. Ισοτονική αφυδάτωση

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή αφυδάτωσης (τα 2/3 του συνόλου των αφυδατώσεων). Χαρακτηρίζεται από ίση απώλεια νερού και ηλεκτρολυτών από τον εξωκυττάριο χώρο και συνεπώς δε συνοδεύεται από ανακατανομή των υγρών. **(29)**

2. Υποτονική αφυδάτωση

Χαρακτηρίζεται αναλογικά από μεγαλύτερη απώλεια Na⁺ σε σχέση με το νερό. Λόγω της μείωσης της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου μετακινείται νερό από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο για την επίτευξη ωσμωτικής ισορροπίας. Οι ενδοκυττάριες απώλειες είναι αναλογικά μικρότερες και το νερό που έχει απωλεσθεί προέρχεται αποκλειστικά από τον εξωκυττάριο χώρο. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου που οδηγεί σε εκδηλώσεις υποογκαιμίας και σε παράλληλη υπερυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων. Η κλινική εικόνα και η συμπτωματολογία είναι σαφώς βαρύτερη σε σύγκριση με το βαθμό της αφυδάτωσης, η μη έγκαιρη δε και σωστή αντιμετώπισή της μπορεί να οδηγήσει σε υποογκαιμικό shock. Σε βαριά υποτονική αφυδάτωση εμφανίζονται εκδηλώσεις και από το ΚΝΣ (υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια). **(29)**

3. Υπερτονική αφυδάτωση

Η υπερτονική αφυδάτωση χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη απώλεια νερού σε σχέση με αυτή του Na⁺. Η απώλεια υπότονων υγρών από τον εξωκυττάριο χώρο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου συγκριτικά με αυτή του ενδοκυττάριου και τη μετακίνηση νερού από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Η διαταραχή αυτή αντιμετωπίζεται αρχικά από τον οργανισμό με την παραγωγή ιδιογενών ωσμωλών από Na⁺, με σκοπό την αύξηση της ωσμωτικότητας του ενδοκυττάριου χώρου και την αποφυγή της συρρίκνωσης των εγκεφαλικών κυττάρων. Η συνέχιση όμως της υποτονικής απώλειας υγρών «καταλήγει» σε αφυδάτωση των κυττάρων. Στην υπερτονική αφυδάτωση η ελάττωση του εξωκυττάριου χώρου δεν είναι τόσο μεγάλη, με αποτέλεσμα να μην είναι εμφανή τα κλινικά σημεία της αφυδάτωσης και ο βαθμός της αφυδάτωσης υποεκτιμάται. Παράλληλα, η συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων προβάλλει κλινικά με συμπτωματολογία από το ΚΝΣ (ευερεθιστότητα, λήθαργος, σπασμοί). Ταχύπνοια και πυρετός παρατηρούνται συχνά. Η υπερτονική αποτελεί τη βαρύτερη μορφή αφυδάτωσης με τη μεγαλύτερη θνητότητα (10-16%). Σε βαριά υπερτονική αφυδάτωση μπορεί να παρατηρηθεί εγκεφαλική αιμορραγία, αγγειακές θρομβώσεις, αιμόλυση, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και ραβδομύλυση. Στον πίνακα 3 αναγράφονται τα αίτια της υποτονικής και της υπερτονικής αφυδάτωσης. Η αφυδάτωση χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή βαριά, όταν η απώλεια υγρών επί τοις % του βάρους σώματος, πριν από τη νόσο, είναι 5%, 6-10% ή >10-15% αντίστοιχα. **(29)**

Πίνακας 3: Αίτια Υποτονικής-Υπερτονικής Αφυδάτωσης

ΥΠΟΤΟΝΙΚΗ

Αυξημένες απώλειες Na⁺

Διάρροια, έμετοι
Γαστρο, ειλεο, κολοστομία
Νεφρική σωληναριακή οξέωση
Νεφροπάθεια με απώλεια άλατος
Χορήγηση διουρητικών
Ωσμωτική διούρηση
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Υπο και ψευδοϋπο-αλδοστερονισμός
Ινοκυστική νόσος
Εγκαύματα
Θερμοπληξία

Μειωμένη πρόσληψη Na⁺

Λανθασμένη αντιμετώπιση αφυδάτωσης
με χορήγηση αποκλειστικά υποτόνων
υγρών (νερού)

Μετακίνηση Na⁺ στον 3ο χώρο

(αύξηση συνολικού Na⁺ & ύδατος)
Υπεζωκοτική συλλογή
Ασκίτης
Παγκρεατίτιδα

ΥΠΕΡΤΟΝΙΚΗ

Δηλητηρίαση με Na⁺

Λήψη αποκλειστικά υγρών αυξημένης
περιεκτικότητας σε νάτριο (μη σωστή
αραίωση γάλακτος, πυκνά ηλεκτρολυτικά
διαλύματα)
Κατάποση θαλασσινού νερού
Münchhausen by proxy

Μειωμένη πρόσληψη ύδατος

Βλάβη κέντρου της δίψας (ιστιοκυττάρωση
κρανιοεγκεφαλική κάκωση, υδροκέφαλος)
Ανεπαρκής χορήγηση, έλλειψη ύδατος

Αυξημένη απώλεια υγρών χαμηλών σε Na⁺

Άποιος διαβήτης (κεντρικός ή νεφρογενής)
Γαστρεντερίτιδα (με μεγαλύτερη
απώλεια ύδατος)
Νεφρική ανεπάρκεια
Ωσμωτική διούρηση
Υπερπυρεξία, ταχύπνοια

Τα πρώτα σημάδια της αφυδάτωσης περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόυραση, έλλειψη όρεξης, εξάψεις, δυσκολία αντοχής στη ζέστη, ζάλη, ξηροστομία και ξηροφθαλμία, αίσθημα καύσου στο στομάχι και σκουρόχρωμα ούρα με δυσάρεστη οσμή. Τα συμπτώματα πιο προχωρημένης και σοβαρής αφυδάτωσης περιλαμβάνουν δυσκολία κατάποσης, αδεξιότητα, ζαρωμένο δέρμα, επίπονη ούρηση, μούδιασμα, μυϊκούς σπασμούς και παραλήρημα. (28)

Ο εργαστηριακός έλεγχος κρίνεται απαραίτητος κυρίως στη μέτρια και στη βαριά αφυδάτωση. Καθορίζει τον τύπο, το βαθμό αλλά πιθανά και το αίτιο της αφυδάτωσης και περιλαμβάνει τον προσδιορισμό:

Στο αίμα: γενική αίματος, ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα Na⁺, K και διττανθρακικά), κρεατινίνη (μπορεί να είναι αυξημένη στην αφυδάτωση), άζωτο ουρίας αίματος (BUN- μπορεί να είναι αυξημένο στην αφυδάτωση) αλλά και άλλες μετρήσεις (για παράδειγμα γλυκόζη αίματος έτσι ώστε να γίνει έλεγχος για την ύπαρξη διαβήτη ως αιτία της αφυδάτωσης)

Στα ούρα: ειδικό βάρος ούρων (USG-αυξημένες τιμές του υποδηλώνουν αφυδάτωση), ωσμωτικότητα ούρων. (29, 30)

Όσον αφορά τη θεραπεία της αφυδάτωσης, η κατανάλωση υγρών συνήθως είναι επαρκής για την ήπια μορφή της. Πιο συγκεκριμένα προτιμάται η κατανάλωση μικρών ποσοτήτων υγρών

ανά τακτά χρονικά διαστήματα (χρησιμοποιώντας κουταλάκι του γλυκού ή σύριγγα για τα παιδιά ή τα βρέφη). Η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και η νοσηλεία μπορεί να κριθούν απαραίτητες στην περίπτωση μέτριας ή σοβαρής αφυδάτωσης όπου ο γιατρός θα κλιθεί να ανιχνεύσει και να θεραπεύσει το αίτιο της. (29, 30)

7.1 Αφυδάτωση και Νοητική Λειτουργία

Οι κλινικές συνέπειες της σοβαρής αφυδάτωσης στις γνωστικές λειτουργίες τονίζουν τη σημασία διατήρησης της βέλτιστης κατάστασης υδάτωσης. Οι συνέπειες αυτές είναι συνήθως το αποτέλεσμα υποογκαιμίας και επακόλουθης εγκεφαλικής υποαιμάτωσης. Πιο συγκεκριμένα, ως συνέπειες της σοβαρής αφυδάτωσης παρατηρούμε τα εξής: Ενδοκυτταρικά αυξάνεται η συγκέντρωση των κυτοκινών ενώ εξωκυτταρικά παρατηρείται ανισοροπία όσον αφορά τους ηλεκτρολύτες και ουραιμία λόγω οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Επίσης προκύπτει ενδαγγειακή μείωση του όγκου και εξαιτίας αυτής καρδιακή ισχαιμία, εγκεφαλική υποαιμάτωση και θρομβοεμβολικές διαταραχές. Όλα τα παραπάνω, σε αυτή την περίπτωση της σοβαρής αφυδάτωσης, οδηγούν σε νοητικές δυσλειτουργίες. Αντίθετα τι ακριβώς συμβαίνει όσον αφορά τις γνωστικές λειτουργίες στην περίπτωση της ήπιας αφυδάτωσης δεν έχει ακόμη μελετηθεί πλήρως. (31)

Οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της αφυδάτωσης στη νοητική λειτουργία έχουν χρησιμοποιήσει το συνδυασμό της έκθεσης σε θερμότητα και σε ελεγχόμενη άσκηση. Αναπόφευκτα υπάρχουν περιορισμοί σε αυτή τη διαδικασία. Η έκθεση στη ζέστη αλλά και η άσκηση από μόνες τους, θα επηρεάζουν πάντα τη νοητική λειτουργία και τη διάθεση. Οι ερευνητές λοιπόν συνήθως προσπαθούν να ελέγξουν αυτή την επιρροή. Ωστόσο αυτό προϋποθέτει ότι τα αποτελέσματα έκθεσης σε θερμότητα και άσκηση θα είναι ανεξάρτητα των αποτελεσμάτων του επιπέδου υδάτωσης. Κι αυτό διότι ο συνδυασμός τέτοιων παραγόντων θα έχει πολύπλοκα μη-γραμμικά αποτελέσματα στη νοητική λειτουργία. Για παράδειγμα, εάν η αφυδάτωση συμπληρώνει τα αποτελέσματα της θερμότητας και της άσκησης, τότε θα φανεί ότι έχει μεγαλύτερη επίδραση στη νοητική λειτουργία από ότι θα είχε εάν αποτελούσε το μόνο συστατικό. Οι μελέτες λοιπόν που χρησιμοποιούν τη θερμότητα και την άσκηση για την πρόκληση αφυδάτωσης δε μπορούν να θεωρηθούν ως μελέτες «καθαρής» αφυδάτωσης. (32)

Μία από τις πιο καλά οργανωμένες τέτοιου είδους μελέτες έλαβε χώρα σε 11 υγιείς άνδρες ηλικίας 20-25 ετών (Gopinathan et al., 1988). Οι άνδρες αυτοί υποβλήθηκαν σε άσκηση σε θερμό περιβάλλον με αποτέλεσμα να προκληθεί αφυδάτωση σε ποσοστό 1, 2, 3 και 4% του συνολικού σωματικού βάρους. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η προσοχή, η ικανότητα εντοπισμού και η βραχυπρόθεσμη μνήμη, είχαν επηρεαστεί όταν η αφυδάτωση ήταν 2% ή

περισσότερο. Σε μία άλλη μελέτη (Cian et al., 2001) οι αρνητικές επιδράσεις της αφυδάτωσης στην πνευματική λειτουργία προέκυψαν ανεξάρτητα από το εάν αυτή είχε προκληθεί εξαιτίας της έκθεσης στη ζέστη ή ως αποτέλεσμα της αφυδάτωσης. Τέλος σε μία προηγούμενη που πραγματοποιήθηκε από την ίδια ομάδα (Cian et al., 2000), η αφυδάτωση που είχε προκληθεί από την άσκηση οδήγησε σε μία μεγαλύτερη μείωση στη μακροπρόθεσμη μνήμη, ενώ η μείωση στις άλλες λειτουργίες ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από το πώς είχε προέλθει η αφυδάτωση. **(27, 32)** Συμπερασματικά λοιπόν, με βάση τα παραπάνω δεδομένα θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι η αφυδάτωση σε ποσοστό 2% ή περισσότερο μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των πνευματικών ικανοτήτων, αν και όπως προαναφέρθηκε θα ήταν χρήσιμο να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες «καθαρής» αφυδάτωσης.

7.2 Αφυδάτωση και Άσκηση, Αθλητική απόδοση, Αντοχή

Οι απώλειες σωματικού νερού φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά την αερόβια άσκηση (Sawka 1992., Sawka and Coyle 1999.). Η απώλεια λοιπόν υγρών αλλά και η μείωση της επίδοσης σχετίζονται με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος, το σκοπό της άσκησης και πιθανότατα τα ατομικά χαρακτηριστικά του ατόμου (σωματική ικανότητα, επίπεδο εγκλιματισμού, αντοχή στην αφυδάτωση). Σε όσες μελέτες πραγματοποιήθηκαν από το 1958 έως και το 1998 σχετικά με το πώς η αφυδάτωση επιδρά στη μέγιστη αερόβια ισχύ αλλά και στην ικανότητα σωματικής εργασίας (δηλαδή, πόση αερόβιου τύπου άσκηση θα μπορούσε να ολοκληρωθεί σε δεδομένες συνθήκες) παρατηρήθηκαν τα εξής: Σε εύκρατο κλίμα, η μέγιστη αερόβια ισχύς δεν παρουσίασε μείωση σε επίπεδα αφυδάτωσης μικρότερα του 3% του συνολικού σωματικού βάρους. Αντίθετα όταν το κλίμα ήταν ζεστό, αφυδάτωση 2% οδηγούσε σε μεγάλες μειώσεις. Από την άλλη, η ικανότητα σωματικής εργασίας παρουσίασε μείωση σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, με τη μείωση αυτή να είναι μεγαλύτερη στις περιπτώσεις ταυτόχρονης ύπαρξης θερμικού στρες. Η επίδραση παραγόντων όπως η αρχική αερόβια ισχύς του κάθε ατόμου, το επίπεδο προπόνησης αλλά και ο εγκλιματισμός του, στο ποσοστό μείωσης της αερόβιας απόδοσης λόγω της αφυδάτωσης, δεν έχει οριοθετηθεί. **(27)**

Όπως αναλύεται από τον Cheuvront και τους συνεργάτες του (2003), οι μελέτες που εξετάζουν την απόδοση σε εύκρατο κλίμα (20-21 °C) κατά τη διάρκεια άσκησης αντοχής που διαρκεί λιγότερο από 90 λεπτά, αναφέρουν ότι η αφυδάτωση της τάξης του 1-2% έχει στατιστικά μη σημαντική επίδραση στην απόδοση (Robinson et al., 1995; McConell et al., 1999; Bachle et al., 2001). Από την άλλη, η αφυδάτωση που ξεπερνά το 2%, η οποία γενικά προκύπτει κατά τη

διάρκεια άσκησης που διαρκεί περισσότερο από 90 λεπτά, φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην απόδοση άσκησης αντοχής σε αντίστοιχο κλίμα (Cheuvront et al., 2003). Επιπλέον, σε ζεστό περιβάλλον (31-32 °C), ο ρυθμός εφίδρωσης είναι υψηλότερος και έτσι 60 λεπτά έντονης άσκησης τυπικά ευνοούν την εμφάνιση αφυδάτωσης της τάξης περίπου του 2%. Η απόδοση σε αυτή την περίπτωση έχει φανεί να επηρεάζεται μέσα από δύο μελέτες, τόσο του Below et al. (1995) όσο και του Walsh et al. (1994) με την αφυδάτωση να φτάνει το 2% και 1,8% αντίστοιχα. (33)

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι το σωματικό έλλειμμα νερού μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την αναερόβια άσκηση, ενώ από την άλλη δε φαίνεται να παρουσιάζει καμία επίδραση στη μυϊκή δύναμη. (27)

7.3 Αφυδάτωση και Καρδιαγγειακή Λειτουργία

Η αφυδάτωση αυξάνει την καρδιακή συχνότητα σε κατάσταση ηρεμίας όταν το άτομο κάθεται ή είναι ξαπλωμένο σε ήπιο κλίμα. Επιπλέον η αφυδάτωση δυσκολεύει τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την έκθεση σε διάφορες καταστάσεις. Ακόμη φαίνεται να προκαλεί λιποθυμία σε άτομα ευαίσθητα όταν αυτά σκύψουν.

Οι επιδράσεις της αφυδάτωσης στην απάντηση του καρδιαγγειακού συστήματος κατά την άσκηση έχουν επίσης μελετηθεί. Η αφυδάτωση μπορεί να αυξήσει τον καρδιακό ρυθμό ανάλογα και με το βαθμό στον οποίο υπάρχει έλλειψη υγρών. Η υποογκαιμία που προκαλείται εξαιτίας της μειώνει την κεντρική φλεβική πίεση και την πλήρωση της καρδιάς απαιτώντας έτσι την αντισταθμιστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης με την ύπαρξη θερμικού στρες σε μικρό βαθμό, η αφυδάτωση προκαλεί αύξηση στον καρδιακό ρυθμό και συνήθως καμία αλλαγή στην καρδιακή παροχή συγκρινόμενη με την περίπτωση του καλά ενυδατωμένου ατόμου. Ωστόσο, το θερμικό στρες, σε μέτριο ή υψηλό βαθμό, και η αφυδάτωση έχουν αθροιστική επίδραση στην αύξηση της καρδιακής έντασης. (27)

7.4 Αφυδάτωση και Λοιμώξεις του Ουροποιητικού συστήματος

Τα δεδομένα όσον αφορά το εάν η αφυδάτωση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων του ουροποιητικού είναι αμφιλεγόμενα. Το 1987 ο Remis και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, όπου μελετήθηκε η πιθανή επίδραση συμπεριφοριστικών παραγόντων στον κίνδυνο εμφάνισης ουρολοιμώξεων. Εκεί, συμμετείχαν συνολικά 43 γυναίκες ορισμένες εκ των οποίων είχαν ιστορικό ουρολοιμώξεων ενώ οι

υπόλοιπες αποτέλεσαν την ομάδα control. Εν τέλει δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας εμφάνισης ουρολοίμωξης και του καταναλισκόμενου όγκου υγρών.

Αντίθετα άλλες μελέτες έδειξαν μία επίδραση της υδάτωσης στην ευαισθησία εμφάνισης ουρολοίμωξης. Το 1989, ο Pitt, συνέκρινε την πρόσληψη υγρών 107 ενήλικων ανδρών και γυναικών που είχαν συμπτώματα ουρολοίμωξης με εκείνη ενός control group, χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο καταγραφής. Η μέση πρόσληψη υγρών της «προσβεβλημένης» ομάδας ήταν 2 ποτήρια/ημέρα συγκρινόμενη με τα 4 ποτήρια/ημέρα του control group. Επίσης το 1997 οι Nygaard και Linder, μελέτησαν την επίδραση του εκούσιου περιορισμού της πρόσληψης υγρών στη δουλειά σε σχέση με την ουρολοίμωξη, σε 791 δασκάλες. Οι δασκάλες με τον εκούσιο περιορισμό υγρών κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες υγρών και είχαν 2.21 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ουρολοίμωξη από τις δασκάλες που δεν περιόριζαν την πρόσληψή τους σε υγρά. Παρόλο που δε μπορούμε να θεωρήσουμε ότι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού προκύπτουν ως αποτέλεσμα της αφυδάτωσης, η επαρκής υδάτωση μπορεί να συνεισφέρει στην πρόληψη τέτοιου είδους λοιμώξεων στον άνθρωπο. (34)

7.5 Αφυδάτωση και Χρόνια Νοσήματα

Νεφρολιθίαση-Χολολιθίαση:

Η αυξημένη πρόσληψη υγρών έχει βρεθεί να σχετίζεται αντίστροφα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρολιθίασης, ενώ ταυτόχρονα έχει προταθεί, εδώ και καιρό, ως μέσο πρόληψης επανεμφάνισης της νεφρολιθίασης. Πιο συγκεκριμένα, ως αποτέλεσμα του αυξημένου όγκου των ούρων, η συγκέντρωση των ούρων σε ασβέστιο, οξαλικά, φώσφορο και ουρικό οξύ μειώνεται, μειώνοντας παράλληλα τον κορεσμό τους σε άλατα των στοιχείων αυτών, γεγονός θετικό αφού αυτά τα άλατα ευθύνονται για το σχηματισμό των λίθων αυτών. (27)

Υπάρχουν μέχρι στιγμής αρκετές μελέτες παρατήρησης που υποδεικνύουν ότι η αυξημένη πρόσληψη υγρών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρολιθίασης και πολλές ακόμη που έχουν διεξαχθεί σε άτομα που ήδη αντιμετώπισαν νεφρολιθίαση, με στόχο την πρόληψη επανεμφάνισής της. Ωστόσο υπάρχει μόνο μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη. Η μελέτη αυτή αποτελούνταν από 199 ασθενείς που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Μετά το πρώτο επεισόδιο εμφάνισης νεφρολιθίασης, στη μία ομάδα δόθηκαν οδηγίες για αύξηση της πρόσληψης υγρών σε τέτοιο βαθμό, έτσι ώστε η αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων να φτάνει τα 2 L χωρίς ωστόσο να λαμβάνει χώρα καμία άλλη διαιτητική αλλαγή. Στην άλλη ομάδα δεν υπήρξε καμία παρέμβαση. Στα 5 χρόνια του follow-up που ακολούθησε, οι ασθενείς από την ομάδα παρέμβασης είχαν μεγαλύτερο όγκο αποβαλλόμενων ούρων (2.1-2.6 vs 1.0-1.2), μικρότερο

ποσοστό επανεμφάνισης (12 vs 27%) και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα να μεσολαβεί μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών εμφάνισης της νεφρολιθίασης (39 vs 25 μήνες). Συμπερασματικά λοιπόν, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα που περιλαμβάνουν μόλις μία κλινική μελέτη, παρατηρείται ότι η αυξημένη συνολική κατανάλωση νερού, μπορεί να αποτελέσει μία αποτελεσματική θεραπεία για την πρόληψη επανεμφάνισης της νεφρολιθίασης. Ωστόσο τα δεδομένα δε μπορούν να θεωρηθούν επαρκή έτσι ώστε να καταλήξουμε στη θέσπιση συγκεκριμένων απαιτήσεων σε νερό με στόχο την πρόληψη της νεφρολιθίασης. (35)

Όσον αφορά τη χολολιθίαση, χωρίς να έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες και πόσο μάλλον κλινικές, η κατανάλωση νερού έχει φανεί να ευνοεί το «άδειασμα» της χοληδόχου κύστης, και έτσι μία αυξημένη ημερήσια πρόσληψη του θα μπορούσε να αποτρέψει τη δημιουργία χολόλιθων. (35)

Καρκίνος της Ουροδόχου κύστης και του Παχέος εντέρου:

Η αυξημένη πρόσληψη υγρών έχει θεωρηθεί ως μία πιθανή «διαιτητική» μέθοδος μείωσης του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Οι μελέτες έχουν εστιάσει στην πρόσληψη υγρών ως αποτέλεσμα της θεωρίας που υποστηρίζει ότι η ανάπτυξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σχετίζεται με τη διάρκεια έκθεσης του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης στις καρκινογόνες ουσίες, καθώς και με την περιεκτικότητα των ούρων σε αυτές. Οι περισσότερες καρκινογόνες ουσίες φαίνεται να ασκούν την επίδραση τους στην ουροδόχο κύστη, ερχόμενες σε άμεση επαφή με αυτή κατά τη διάρκεια της απέκκρισής τους στα ούρα. Η αυξημένη πρόσληψη υγρών λοιπόν, θεωρητικά, μικραίνει αυτό το χρόνο έκθεσης, μειώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο της μεταγενέστερης ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης, μέσω αραίωσης των μεταβολιτών και αύξησης της συχνότητας ούρησης. Η μεγαλύτερη μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα και καλείται να απαντήσει το παραπάνω ερώτημα είναι η Health Professionals' Follow-up Study στην οποία μελετήθηκαν 48.000 άνδρες για 10 χρόνια. Η μελέτη κατέληξε σε μία αντίστροφη συσχέτιση της κατανάλωσης υγρών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που εμφάνισαν την υψηλότερη κατανάλωση υγρών (2531 ml/ημέρα) είχαν περίπου 50% λιγότερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωσαν τη μικρότερη ποσότητα υγρών (1290 ml/ημέρα) (Michaud et al, 1999a).

Από την άλλη, μελέτες έχουν υποδείξει θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση συγκεκριμένων ποτών (π.χ. καφές) και την επίπτωση εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Άλλες πάλι έχουν δείξει ότι η κατανάλωση οποιονδήποτε υγρών, συμπεριλαμβανομένου και του νερού της βρύσης, οδήγησε σε αυξημένη επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, ενώ άλλες έχουν ισχυριστεί ότι η πρόσληψη υγρών δεν έχει καμία επίδραση στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είτε θετική είτε αρνητική. (36) Συμπερασματικά

λοιπόν, τα δεδομένα όσον αφορά την πρόσληψη υγρών σε σχέση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης παραμένουν αμφιλεγόμενα. (27, 35-37)

Όσον αφορά τον καρκίνο του παχέος εντέρου, πρόκειται για τον τρίτο πιο συχνά εμφανίσιμο καρκίνο στους άνδρες (μετά των πνευμόνων και του προστάτη) και το δεύτερο στις γυναίκες (μετά τον καρκίνο του μαστού) (Schottenfel and Fraumeni, 1996). Ωστόσο και εδώ τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Κάποιες μελέτες έχουν προτείνει έναν προστατευτικό ρόλο της κατανάλωσης υγρών απέναντι στον καρκίνο του παχέος εντέρου (Shannon et al., 1996, Tang et al. 1999, Slattery et al. 1999) αλλά τα στοιχεία ακόμη παραμένουν ασαφή. (37)

Δυσκοιλιότητα:

Η ανεπαρκής πρόσληψη υγρών ή η εκτεταμένη απώλεια από διάρροια, εμετό ή εμπύρετη νόσο, μπορεί να οδηγήσουν σε «σκλήρυνση» του γαστρεντερικού σωλήνα, και έχει παρατηρηθεί ότι αποτελούν σημαντική αιτία δυσκοιλιότητας, ιδιαίτερα για τα παιδιά (Leung et al. 1996). Έτσι η αυξημένη κατανάλωση υγρών προτείνεται συχνά σε παιδιά, ενήλικες αλλά και ηλικιωμένους. Η σύσταση όμως αυτή έχει παραμείνει κατά κύριο λόγο ως κατάλοιπο της παράδοσης, αν και η επίδραση της πρόσληψης υγρών στη δυσκοιλιότητα δεν έχει μελετηθεί αλλά ούτε και κατανοηθεί πλήρως. Πιο συγκεκριμένα, μόλις μία μελέτη έχει φανερώσει σχέση μεταξύ του περιορισμού της κατανάλωσης υγρών και της χρόνιας δυσκοιλιότητας (Young et al. 1998) ενώ δεν έχουν υπάρξει άλλες που να υποδεικνύουν ότι η αυξημένη πρόσληψη υγρών είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της χρόνιας δυσκοιλιότητας σε ενυδατωμένα άτομα. (38)

Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας:

Η πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας είναι μια κοινή καρδιακή βαλβιδοπάθεια που πλήττει τις γυναίκες πιο συχνά από τους άνδρες. Οι επιπτώσεις της αφυδάτωσης στην πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας (MVP) έχουν μελετηθεί προκειμένου να αξιολογηθεί εάν η αφυδάτωση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο για τη διάγνωσή της. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1994 από τον Aufderheide και τους συνεργάτες του παρατηρήθηκε ότι η πρόπτωση ή συμπτώματα σχετικά με αυτή «παρακινήθηκαν» από την ήπια αφυδάτωση και στη συνέχεια έπαψαν να υπάρχουν ως αποτέλεσμα της επανυδάτωσης. Έτσι προτάθηκε ότι θα πρέπει να ελέγχεται το επίπεδο υδάτωσης ενός ατόμου με πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας ή στην περίπτωση που παρουσιάζει πόνο στο στήθος ή αίσθημα παλμών. (27, 39)

Θρόμβωση:

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί σχετικά με την επίδραση της πρόσληψης υγρών σε παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν την εμφάνιση θρόμβων. Σε μία μελέτη, έγινε σύγκριση του νερού και ενός ποτού που περιείχε ηλεκτρολύτες και υδατάνθρακες, έτσι ώστε να αξιολογηθεί ποιο από τα

δύο θα διατηρούσε το επίπεδο υδάτωσης και θα μείωνε το ιξώδες του αίματος κατά τη διάρκεια μιας πτήσης 9 ωρών (Hamada et al., 2002). 40 υγιείς άνδρες (μέσης ηλικίας 23 ετών) έλαβαν 1.3 L νερού ή ποτού σε 5 δόσεις κατά τη διάρκεια της πτήσης. Συγκρινόμενοι με αυτούς που είχαν καταναλώσει νερό, οι άνδρες που κατανάλωσαν το ποτό πήραν περισσότερο βάρος, είχαν μικρότερη παραγωγή ούρων και επιπλέον εμφάνισαν βελτιωμένο καθαρό ισοζύγιο υγρών. Ακόμη εμφάνισαν μικρότερο ιξώδες στο αίμα. Στηριζόμενοι λοιπόν σε αυτή τη μία μελέτη, φαίνεται ότι σε πολύωρες πτήσεις, η ταυτόχρονη κατανάλωση υγρών και διαλυτών, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική για τη διατήρηση του επιπέδου υδάτωσης και να μειώνει το ιξώδες του αίματος καλύτερα από το ότι το σκέτο νερό. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να επικυρωθεί αυτή η επίδραση. (27)

8. Καφεΐνη και Ισορροπία Υγρών

Τα διουρητικά είναι ουσίες που παρακινούν την παραγωγή ούρων μέσω των νεφρών. Το νερό, ο χυμός μούρων και το αλκοόλ είναι ήπια διουρητικά. Η καφεΐνη (στον καφέ, το τσάι και κάποια ποτά), παρακινεί την αυξημένη απομάκρυνση νατρίου και νερού. Η διουρητική αυτή επίδραση της καφεΐνης σε κατάσταση ηρεμίας προέκυψε από έρευνες που έγιναν πολύ νωρίς, τόσο σε κουνέλια όσο και ανθρώπους και που δημοσιεύθηκαν το 1924 και το 1928 αντίστοιχα. Οι μηχανισμοί βέβαια μέσω των οποίων η άμεση χορήγηση καφεΐνης παρακινεί τη διούρηση δεν έχουν προσδιορισθεί πλήρως. Θεωρητικά, ο ανταγωνισμός των υποδοχέων της αδενοσίνης (οι A_1 και A_{2A} υποδοχείς εμπλέκονται σε πολλές λειτουργίες που αφορούν τους νεφρούς), αλλαγές στη νεφρική αιματική ροή ή αλλαγές στην έκκριση ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορεί να εμπλέκονται. (40)

Η επιστημονική και ιατρική βιβλιογραφία περιέχει μικρό αριθμό μελετών σχετικά με την επίδραση ποτών που περιέχουν καφεΐνη στην ισορροπία υγρών. Οι περισσότερες των μελετών που έχουν λάβει χώρα μέχρι στιγμής χρησιμοποιούν την καφεΐνη αυτούσια παρακολουθώντας την επίδρασή της στην ισορροπία υγρών. Από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα, αυτές που έχουν υποστηρίξει ότι η καφεΐνη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της διουρητικής της δράσης είναι του Robertson et al (1978), Passmore et al (1978) και Neuhauser-Berthold et al (1997) μαζί με τις πρώτες μελέτες των Eddy και Downs που πραγματοποιήθηκαν το 1928. (41)

Οι τελευταίοι το 1928 χρησιμοποίησαν μόλις 3 άτομα στη μελέτη τους, και παρόλο που οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν για όλα τα άτομα, αυξάνοντας σε κάποιο βαθμό την αξιοπιστία των ευρημάτων, ωστόσο οι δόσεις καφεΐνης που χρησιμοποίησαν ήταν προσαρμοσμένες στη μάζα

σώματος των συμμετεχόντων, κάτι που σπάνια συναντάται στις πρόσφατες μελέτες. Η διούρηση αξιολογήθηκε από την παραγωγή ούρων, σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά τη χορήγηση της δόσης-δοκιμής ανάλογα με το «κανονικό» επίπεδο διούρησης κάθε εξεταζόμενου και για κάθε έναν από αυτούς προσδιορίστηκε η ελάχιστη χορηγούμενη ποσότητα καφεΐνης που είχε διουρητική δράση. Η μέση ελάχιστη χορηγούμενη δόση ήταν 1.12 mg/kg μάζας σώματος όταν οι εξεταζόμενοι ήταν συνηθισμένοι στην καφεΐνη και 0.48 mg/kg μάζας σώματος μετά από μια περίοδο αποχής τη χρήση καφεΐνης. **(41)**

Οι Neuhauser-Berthold et al (1997), μελέτησαν την αντίδραση 12 νέων εξεταζομένων (6 άνδρες, 6 γυναίκες) και έδειξαν ότι η χορήγηση 642 mg καφεΐνης οδήγησε σε μία αύξηση ($P < 0.001$) της παραγόμενης ποσότητας ούρων κατά 753 mL, συγκρίνοντας την παρέμβαση με μία αντίστοιχη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η ίδια ποσότητα νερού. Η μελέτη αυτή ωστόσο δεν προσφέρει ισχυρές αποδείξεις έτσι ώστε να υποστηρίξουμε ότι άτομα που καταναλώνουν συχνά τσάι, καφέ και cola θα έπρεπε να μειώσουν την πρόσληψη τους εξαιτίας του φόβου εμφάνισης αφυδάτωσης. Κι αυτό διότι αφενός τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη κατανάλωναν τακτικά καφέ (2-4 ποτήρια/ημέρα) και απλά είχαν υποστεί μία «στέρηση» για 6 ημέρες πριν τη μέτρηση και αφετέρου, διότι η δόση της καφεΐνης ήταν αρκετά υψηλή παρά την κατανομή της σε ολόκληρη την ημέρα. **(41)**

Οι Robertson et al. (1978) μελέτησαν 9 νεαρά ενήλικα άτομα ανάμεσά τους και γυναίκες. Όλοι τους κατανάλωναν καφέ και έτσι τους ζητήθηκε να μην καταναλώσουν τσάι, καφέ ή cola για 3 εβδομάδες πριν τη μελέτη. Η καφεΐνη και το placebo χορηγήθηκαν μετά από ολονύχτια νηστεία και ακολούθησε συλλογή ούρων για 3 ώρες. Παρατηρήθηκε αύξηση στην ποσότητα των αποβαλλόμενων ούρων από 366 σε 469 στην ομάδα με την καφεΐνη, μαζί με μία αυξημένη αποβολή νατρίου μέσω των ούρων. Δεδομένης της μεγάλης διακύμανσης που παρατηρείται στην αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων φυσιολογικά αλλά και ως απάντηση στην καφεΐνη, η μικρή διακύμανση εδώ προκαλεί έκπληξη. **(41)**

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, οι Dorfman και Jarvik (1970) δε βρήκαν στοιχεία για τη διουρητική επίδραση 300 mg καφεΐνης σε 10 υγιείς νεαρούς εθελοντές. Οι εθελοντές κατανάλωσαν καφεΐνη ή placebo πριν τη βραδινή ξεκούραση και συνέλεξαν τα παραγόμενα ούρα καθ' όλη τη διάρκεια των επόμενων 8 ωρών. Ο μέσος όγκος των ούρων ήταν 337 και 386 mL για την ομάδα με το placebo και την καφεΐνη αντίστοιχα αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. **(41)**

Άλλες μελέτες επίσης έχουν υποστηρίξει ότι οι μικρές δόσεις καφεΐνης φαίνεται να παρουσιάζουν μικρή διουρητική δράση. Σε μία από τις αρκετές μελέτες που ερευνήθηκε η δοσοεξαρτώμενη αυτή σχέση, οι Passmore et al. (1987) εξέτασαν την επίδραση στην αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων και ένα σύνολο σχετικών φυσιολογικών μεταβλητών μετά τη

χορήγηση καφεΐνης σε δόσεις των 45, 90, 180 και 360 mg. Οι συμμετέχοντες ήταν 8 υγιείς νέοι άνδρες. Όλοι τους ήταν συχνοί «χρήστες» καφεΐνης, και η πρόσληψη ήταν στανταρισμένη στα 240 mg/ημέρα, για 5 ημέρες πριν από κάθε ημέρα μελέτης. Τις τελευταίες 24 ώρες μάλιστα πριν από τη μέτρηση απαιτούνταν πλήρης αποχή από φαγητά και ποτά που περιείχαν καφεΐνη ή άλλες μεθυλοξανθίνες. Για 4 ώρες μετά τη χορήγηση της καφεΐνης γινόταν συλλογή ούρων, κατά τη διάρκεια των οποίων χορηγούνταν 100 mL νερού σε ωριαία διαστήματα. Στην υψηλότερη δόση καφεΐνης (360 mg), η αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων στο χρονικό σημείο της 3^{ης} ώρας ήταν μεγαλύτερη από ότι στην περίπτωση του placebo, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί καμία άλλη σημαντική διαφορά. **(41)**

Ο Gandjean et al. (2000) υιοθέτησε μια πειραματική διαδικασία που είχε ως σκοπό να μοιάζει περισσότερο με τις καθημερινές συνθήκες ζωής. Σε 4 ξεχωριστές περιπτώσεις, 18 υγιείς ενήλικες άνδρες είτε σκέτο νερό είτε μαζί με έναν συνδυασμό διαφορετικών ποτών που περιείχαν καφεΐνη, με τη συνολική πρόσληψη υγρών για κάθε εξεταζόμενο να βρίσκεται εντός των αποδεκτών ορίων. Σε κάθε περίπτωση λάμβανε χώρα μία 24ωρη συλλογή ούρων. Τελικά δεν υπήρξε καμία διαφορά στην αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων όταν χορηγήθηκε νερό (1424 mL/24ωρο), χαμηλή δόση (114 mg) καφεΐνης (1424 mL) και υψηλή δόση (253 mg) καφεΐνης (1575 mL). Οι ερευνητές λοιπόν κατέληξαν στο ότι το η παροχή συμβουλών προς τον κόσμο για να «αγνοήσει» τα καφεϊνούχα ποτά, πιθανότατα λόγω της διουρητικής τους δράσης, δεν τεκμηριώνεται από τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. **(41)**

Τα δεδομένα που συγκεντρώνονται στον Πίνακα 4 μας οδηγούν στο εξής συμπέρασμα: η καφεΐνη φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσει διουρητική δράση όταν χορηγείται σε δόσεις των 300 mg ή παραπάνω αλλά όχι όταν χορηγείται σε ποσότητες των 250 mg ή λιγότερο. Η αλήθεια είναι ότι υπάρχει κάποια επικάλυψη των αποτελεσμάτων αλλά αυτή μπορεί να αποδοθεί στις διαφορές μεταξύ των πειραματικών συνθηκών, συμπεριλαμβανομένης της μάζας σώματος των συμμετεχόντων, την εξοικειώσή τους με την καφεΐνη αλλά και την περίοδο αποχής τους από την καφεΐνη πριν να λάβουν χώρα οι μετρήσεις.

Πίνακας 4: Επίδραση της χορήγησης καφεΐνης στη ροή των ούρων *

Caffeine dose (mg)	Diuretic effect	Reference
642	Yes	Neuhauser-Berthold <i>et al.</i> (1997)
586	Yes	Wemple <i>et al.</i> (1996)
360	Yes	Passmore <i>et al.</i> (1987)
250	Yes	Nussberger <i>et al.</i> (1990) [†]
250	Yes	Robertson <i>et al.</i> (1978)
300	No	Dorfman & Jarvik (1970)
253	No	Grandjean <i>et al.</i> (2000)
180	No	Passmore <i>et al.</i> (1987)
114	No	Grandjean <i>et al.</i> (2000)
90	No	Passmore <i>et al.</i> (1987)
45	No	Passmore <i>et al.</i> (1987)

*Η μελέτη των Eddy and Downs (1928) εξαιρέθηκε λόγω της ανεπάρκειας του δείγματος (n=3)

+Υπάρχουν κάποιες ανακρίβειες όσον αφορά τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται από τους Nussberger *et al.* (1990) και έτσι τα αποτελέσματα ίσως θα έπρεπε να αγνοηθούν.

Υπάρχουν επίσης ερωτήματα όσον αφορά την αξιοπιστία των μετρήσεων σχετικά με τη συνήθη κατανάλωση μεθυλοξανθινών από πλευράς των εξεταζομένων, μιας και γενικά στηρίζονται στα λεγόμενα των ιδίων, αλλά και όσον αφορά το επίπεδο συμμόρφωσης τους σχετικά με τις οδηγίες για αποχή από την καφεΐνη πριν τις μελέτες. Τέλος ακόμη και το επίπεδο της υδάτωσης των εξεταζομένων τη στιγμή της κατανάλωσης της καφεΐνης θα μπορούσε να επηρεάζει τα τελικά αποτελέσματα, αλλά κάτι τέτοιο δεν έχει ληφθεί υπόψη στην πλειοψηφία των μελετών που έχουν δημοσιευθεί.

Η πιο πρόσφατη μελέτη σχετικά με τη διουρητική δράση της καφεΐνης πραγματοποιήθηκε το 2005 από τον Armstrong *et al.* Σε αυτή συμμετείχαν 59 υγιείς άνδρες οι οποίοι τις πρώτες 3 ημέρες, στη φάση προσαρμογής, κατανάλωσαν καφεΐνη σε ποσότητα 3 mg/kg σωματικού βάρους. Στη συνέχεια, από την 7^η έως και την 11^η ημέρα (φάση θεραπείας), κατανάλωσαν είτε 0 mg (n=20), 3 mg (n=20) ή 6 mg (n=19) καφεΐνης σε κάψουλες με καμία άλλη πρόσληψη διαιτητικής καφεΐνης. Οι ακόλουθες μεταβλητές παρέμειναν αμετάβλητες (P>0.05) μετά τη χορήγηση των διαφορετικών δόσεων καφεΐνης την 1^η, 3^η, 6^η, 9^η και 11^η ημέρα, και εντός των φυσιολογικών ορίων: μάζα σώματος, ωσμωτικότητα ούρων ειδικό βάρος, χρώμα και 24ωρη συλλογή ούρων, 24ωρη αποβολή νατρίου και καλίου, 24ωρη συγκέντρωση κρεατινίνης, άζωτο ουρίας αίματος, συγκεντρώσεις νατρίου και καλίου στον ορό, ωσμωτικότητα ορού, αιματοκρίτης και ολική πρωτεΐνη πλάσματος. Επομένως οι διαφορετικές δόσεις καφεΐνης που

χορηγήθηκαν δεν παρουσίασαν καμία επίδραση όσον αφορά τη διαταραχή της ισορροπίας υγρών και την αφυδάτωση. (40)

Συμπερασματικά λοιπόν, λαμβάνοντας υπόψη μας τόσο παλαιότερες μελέτες όσο και την πιο πρόσφατη η οποία μάλιστα υπερτερεί όλων αφού δεν περιορίζεται στην 24ωρη επίδραση της κατανάλωσης καφεΐνης αλλά χρησιμοποιεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (11 ημέρες), παρατηρούμε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δε μπορούν να υποστηρίξουν τη διουρητική δράση της καφεΐνης με αποδείξεις και επομένως τη διαταραχή της ισορροπίας υγρών του ανθρώπινου οργανισμού. Η δράση αυτή φαίνεται ότι μπορεί να εμφανιστεί κατά κύριο λόγο σε υψηλές δόσεις χορήγησής της (300 mg και περισσότερο) και με την προϋπόθεση πάντα ότι οι μελέτες είναι όσο το δυνατόν καλύτερα σχεδιασμένες. Προς το παρόν λοιπόν χρειάζονται περισσότερα δεδομένα προκειμένου να καταλήξουμε στο ότι όντως η καφεΐνη έχει διουρητική δράση επηρεάζοντας έτσι την ισορροπία υγρών του ανθρώπινου οργανισμού.

9. Μεθοδολογία

9.1 Σχεδιασμός

Η μελέτη περιελάμβανε τη μέτρηση δεικτών στα ούρα, ατόμων του γενικού πληθυσμού και διεξήχθη στο Εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου. Τα στοιχεία της παρούσας μελέτης συλλέχτηκαν κατά τη χρονική περίοδο Φεβρουάριος 2010-Ιούνιος 2010

Κάθε εθελοντής επισκέφτηκε το χώρο του εργαστηρίου 3 φορές και για χρονικό διάστημα 3,5 ωρών. Πρόκειται για μία μελέτη διπλά-τυφλή, διασταυρούμενη και τυχαιοποιημένη στην οποία χρησιμοποιήθηκε καφεΐνη και νερό ως placebo.

9.2 Περιγραφή Δείγματος

Η μελέτη, όπως προαναφέρθηκε, περιελάμβανε δείγμα ατόμων του γενικού πληθυσμού. Συγκεκριμένα το δείγμα αποτελείται από 9 άτομα (n=9), 5 άνδρες και 4 γυναίκες, ηλικίας 19-43 ετών. Παρακάτω, στον πίνακα 5 παρατίθενται τα ανθρωπομετρικά δεδομένα του δείγματος. Τα κριτήρια που έπρεπε να πληρεί το σύνολο των συμμετεχόντων και όντως ίσχυαν στη συγκεκριμένη περίπτωση ήταν τα εξής: μη καπνιστές, απουσία μεταβολικού, νεφρικού ή άλλου νοσήματος που να σχετίζεται με το ουροποιητικό σύστημα, αποχή από την κατανάλωση φαρμάκων όπως διουρητικά ή εφαρμογή θεραπείας που να επηρεάζει το μεταβολισμό της καφεΐνης, όχι επαγγελματική ενασχόληση με τον αθλητισμό ή συστηματική άσκηση (>3

φορές/εβδομάδα) και τέλος συστηματική κατανάλωση καφέ (1-2 ποτήρια/ημέρα) ή άλλων ποτών και τροφίμων που να περιέχουν καφεΐνη (πχ τσάι, σοκολάτα).

Πίνακας 5: Ανθρωπομετρικά δεδομένα δείγματος

Μέγεθος Δείγματος	Ηλικία (έτη) MO (\pm TA)	Βάρος (kg) MO (\pm TA)	Ύψος (m) MO (\pm TA)
9	24,9 \pm 7,6	67,9 \pm 15,3	1,73 \pm 0,1

9.3 Πειραματικό Πρωτόκολλο

Όπως προαναφέρθηκε, η μελέτη περιελάμβανε 3 συνεδρίες, μεταξύ των οποίων θα έπρεπε να μεσολαβούν τουλάχιστον 5 ημέρες. Οι εθελοντές προσέρχονταν στο εργαστήριο έπειτα από 12ωρη νηστεία και απέχοντας από την κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης όλο το προηγούμενο 24ωρο. Ωστόσο είχαν τη δυνατότητα να καταναλώνουν ελεύθερα νερό. Επιπλέον, την προηγούμενη μέρα της 1^{ης} συνεδρίας είχαν καταγράψει αναλυτικά τη διαιτητική τους πρόσληψη, την οποία και ακολούθησαν ακριβώς τις αμέσως προηγούμενες μέρες των 2 επόμενων συνεδριών.

Κάθε μία συνεδρία ξεκινούσε στις 9:00 και ολοκληρωνόταν όπως προαναφέρθηκε 3,5 ώρες μετά. Να επισημάνουμε ότι στην πρώτη συνεδρία, και μόνο, έλαβε χώρα μέτρηση του βάρους και του ύψους των εθελοντών. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με τον ηλεκτρονικό ζυγό/αναστημόμετρο Seca (με ακρίβεια 100 g Vogel and Halke Hamburg, made in Germany).

Η πειραματική διαδικασία ξεκινούσε με τον εθελοντή να καταναλώνει πρωινό, έχοντας στη διάθεση του 5 min, το οποίο αποτελούνταν από μία φέτα ψωμί του τοστ, 5 g βούτυρο, 10 g ζάχαρη και 200 mL ενός ροφήματος που περιείχε την καφεΐνη. Να επισημανθεί ότι η ζάχαρη μπορούσε να καταναλωθεί είτε μέσα στο ρόφημα είτε μαζί με το ψωμί.

Όσον αφορά την κατανάλωση της καφεΐνης στο ρόφημα η ποσότητα της διέφερε μεταξύ των τριών συνεδριών. Πιο συγκεκριμένα το ρόφημα παρασκευαζόταν λαμβάνοντας υπόψη μας ότι 1 g στιγμιαίου καφέ αντιστοιχεί σε 38,33 mg καφεΐνης, και οι ποσότητες που χορηγούνταν ήταν 3 και 6 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους του εθελοντή για κάθε μία από τις 2 συνεδρίες και νερό στην 3^η συνεδρία.

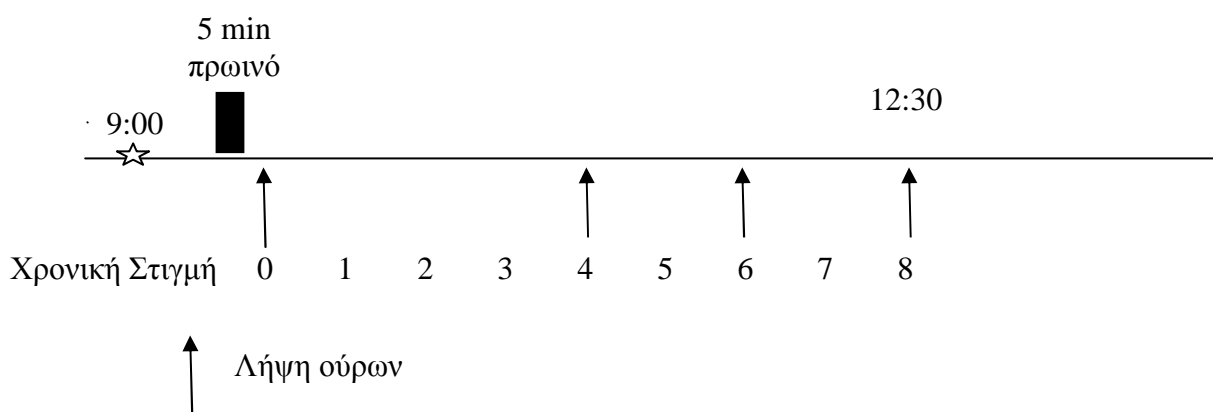
Στη συνέχεια, αμέσως μετά την κατανάλωση του πρωινού ξεκινούσε η μέτρηση του χρόνου με τη χρονική αυτή στιγμή να αποτελεί τη χρονική στιγμή 0. Εκεί λάμβανε χώρα και η πρώτη

συλλογή ούρων, χωρίς να συμμετέχει όμως στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Συνολικά συλλογή ούρων πραγματοποιούνται στις χρονικές στιγμές 0, 4, 6 και 8, δηλαδή την 1^η, 2^η και 3^η ώρα των μετρήσεων (λαμβάνοντας υπόψη ότι η τιμή τη χρονική στιγμή 0 δε συμμετέχει στην εξαγωγή αποτελεσμάτων) . Έπειτα μετρούνταν ο όγκος των συλλεγόμενων ούρων, το ειδικό βάρος τους και προσδιοριζόταν και το χρώμα τους.

Για τη μέτρηση του ειδικού βάρους χρησιμοποιήθηκε το ειδικό διαθλασίμετρο χειρός Atago (hand-held Clinical Refractometer, Master Sur-Na, Made in Japan) πάνω στο οποίο με ειδική πιπέτα τοποθετούνταν σταγόνες του δείγματος, δίνοντας έτσι την ένδειξη για την τιμή του ειδικού βάρους. Ο προσδιορισμός του χρώματος πραγματοποιήθηκε ανακατεύοντας κάθε δείγμα (ουροσυλλέκτη) πολύ καλά με μια πιπέτα και τοποθετώντας το δίπλα στη χρωματική κλίμακα ούρων του Armstrong et al (1994), σε ένα καλά φωτισμένο δωμάτιο. Να επισημανθεί ότι το χρώμα των ούρων προσδιορίστηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης από τον ίδιο επιστημονικό συνεργάτη, προκειμένου να περιοριστούν τυχόν διαφορές, λόγω διαφορετικού αξιολογητή.

Στο σχήμα 6 περιγράφεται σχηματικά η πειραματική διαδικασία.

Σχήμα 6: Σχηματική αναπαράσταση πειραματικού πρωτοκόλλου



Χρόνος (ώρες)	-0,5	-0,25	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3
Χρονική Στιγμή	☆	0	1	2	3	4	5	6	7	8

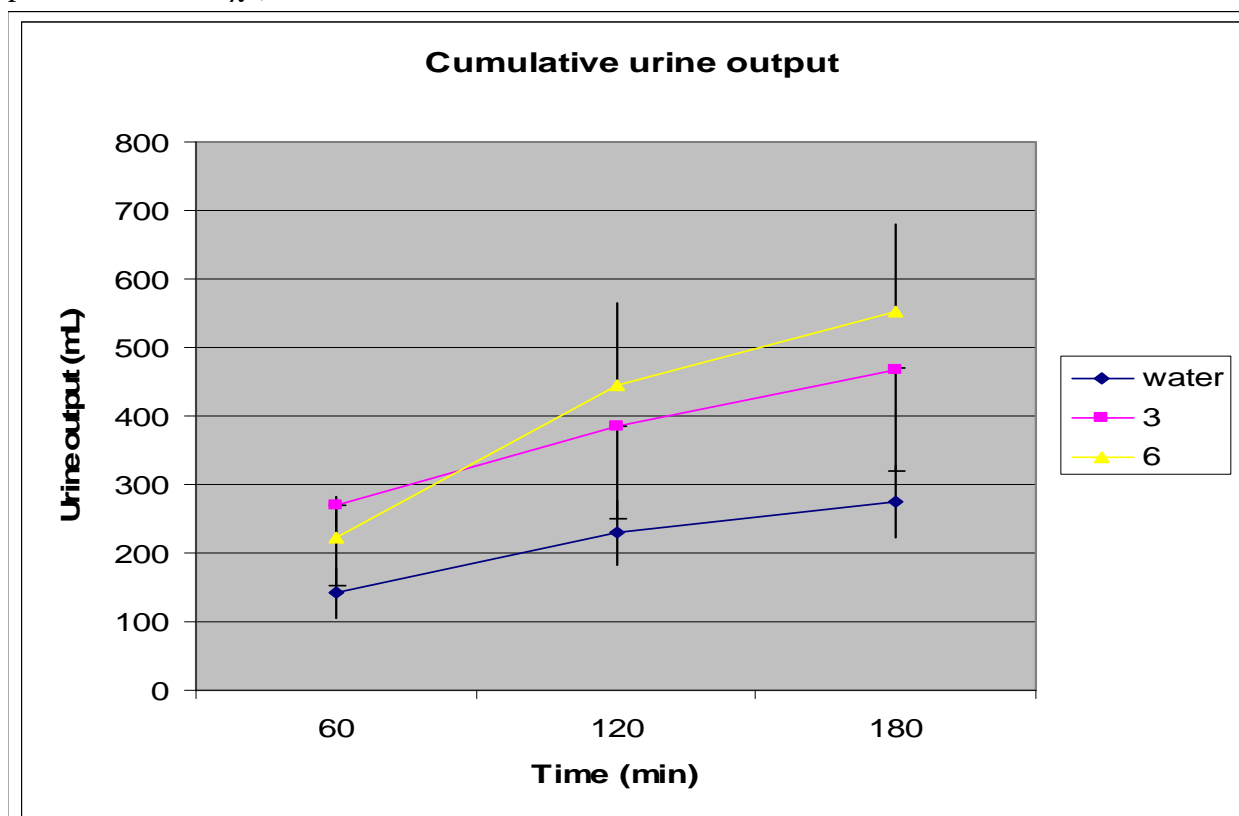
10. Αποτελέσματα

Αρχικά παρατίθεται ο συνοπτικός πίνακας με τους μέσους όρους των παραγόμενων ποσοτήτων ούρων, τις τυπικές αποκλίσεις και το αντίστοιχο γράφημα.

Πίνακας 6: Μεταβολή της παραγόμενης ποσότητας ούρων κατά τις 3 διαδοχικές δειγματοληψίες για τις 3 διαφορετικές περιπτώσεις της παρέμβασης.

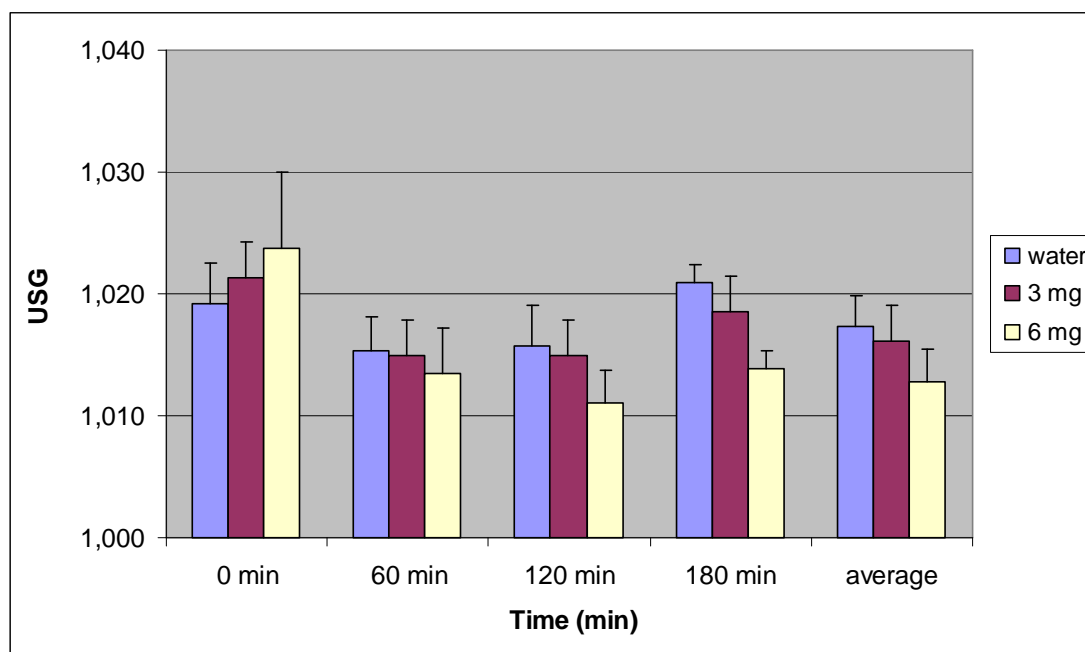
	60 min	120 min	180 min
Water	142 ± 111	231 ± 143	276 ± 157
3 mg/kg σωμ. βάρους	270 ± 356	385 ± 404	468 ± 443
6 mg/kg σωμ. βάρους	223 ± 175	446 ± 354	553 ± 380

Με βάση τον παραπάνω πίνακα αλλά και το γράφημα που ακολουθεί, η παραγόμενη ποσότητα ούρων φαίνεται να αυξάνεται τόσο κατά τη χορήγηση της ίδιας ποσότητας με το πέρας του χρόνου, όσο και κατά τις ίδιες χρονικές στιγμές, περνώντας από το νερό στα 3 και 6 mg καφεΐνης. Ωστόσο η διαχρονική αυτή τάση στη χορήγηση της καφεΐνης δεν επιβεβαιώνεται από τη στατιστική ανάλυση αφού η αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου και καφεΐνης δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,499 >0,05$). Όσον αφορά την κυρίως επίδραση της καφεΐνης στις παραγόμενες ποσότητες ούρων, ούτε εκεί φαίνεται οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές. ($p=0,762$, $p=0,313$ και $p=1$ για water-3 mg, water-6 mg και 3 mg-6 mg αντίστοιχα). Τέλος όσον αφορά την κυρίως επίδραση του χρόνου φαίνεται ότι μεταξύ των 60 min και 120 min οι διαφορές στις παραγόμενες ποσότητες ούρων δεν είναι στατιστικά σημαντικές ($p=0,383$). Αντίθετα, οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ 60 min και 180 min αλλά και αυτές που παρατηρούνται μεταξύ 120 min και 180 min είναι στατιστικά σημαντικές ($p=0,013$ και $p=0,046$ αντίστοιχα).



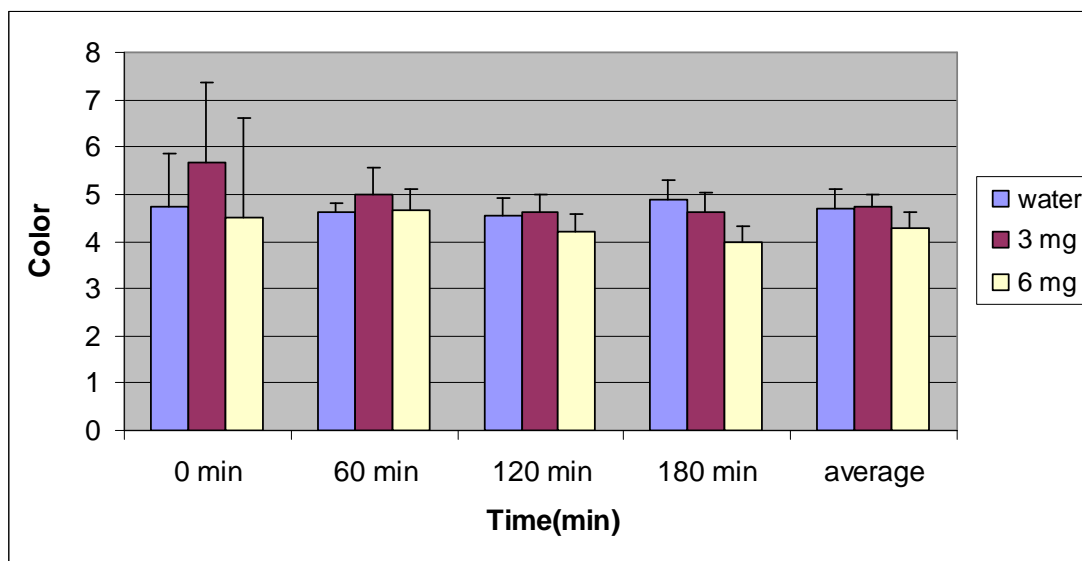
Γράφημα 1: Αθροιστική παραγωγή ούρων

Περνώντας στο ειδικό βάρος των ούρων (USG), αρχικά μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι και στις 3 φάσεις της παρέμβασης οι εθελοντές ξεκίνησαν όντας αφυδατωμένοι. Μάλιστα είναι φανερό ότι το επίπεδο αφυδάτωσης τους ήταν υψηλότερο πριν τη χορήγηση των 3 mg καφεΐνης σε σχέση με τη χορήγηση του νερού (1,021 έναντι 1,019) και ακόμη υψηλότερο πριν τη χορήγηση των 6 mg σε σχέση με τις 2 προηγούμενες περιπτώσεις (1,024 έναντι 1,021 και 1,019). Μετά την κατανάλωση της χορηγούμενης καφεΐνης μπορούμε να συμπεράνουμε τα εξής: στην περίπτωση των 3 mg καφεΐνης, παρατηρούνται παρόμοιες τιμές ειδικού βάρους ούρων στα 60 min και 120 min και ελαφρώς αυξημένες τιμές στα 180 min. Από την άλλη, στην περίπτωση των 6 mg καφεΐνης, η αύξηση αυτή του ειδικού βάρους ούρων είναι εμφανής μόνο μεταξύ των 60 και 180 min. Ωστόσο η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων αυτών δε φανερώνει στατιστικά σημαντική σχέση στην αλληλεπίδραση της καφεΐνης με το χρόνο για τη μεταβλητή αυτή ($p=0,660$). Επιπλέον και οι μεταβολές που παρατηρούνται στο ειδικό βάρος των ούρων είτε μεταξύ των διαφορετικών ποσοτήτων είτε στις διαφορετικές χρονικές στιγμές, ξεχωριστά δε φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικές.



Γράφημα 2: Μεταβολή του ειδικού βάρους ούρων (USG) στις 3 διαδοχικές χρονικές στιγμές (συμπεριλαμβάνεται η χρονική στιγμή έναρξης και ο μέσος όρος) για τις 3 διαφορετικές περιπτώσεις της παρέμβασης.

Τέλος όσον αφορά το χρώμα των ούρων, παρατηρούμε και με τη βοήθεια αυτής της μεταβλητής ότι οι εθελοντές ξεκίνησαν όντας αφυδατωμένοι. Πιο συγκεκριμένα στην περίπτωση χορήγησης νερού αλλά και των 6 mg καφεΐνης το χρώμα αντιστοιχεί στο 5 της κλίμακας αξιολόγησης του Armstrong et al., (1994) ενώ στην περίπτωση των 3 mg καφεΐνης η αφυδάτωση ήταν λίγο μεγαλύτερη με το χρώμα να αντιστοιχεί στο 6. Στη συνέχεια, όπως φαίνεται από το γράφημα 3, το χρώμα παραμένει σταθερό μέχρι το τέλος στην περίπτωση του νερού και όσον αφορά τα 3 mg καφεΐνης μειώνεται κατά μία μονάδα, παραμένοντας και αυτό σταθερό μέχρι το τέλος. Στα 6 mg καφεΐνης αυτή η πτώση στην κλίμακα κατά μία μονάδα είναι εμφανής στα 120 min. Έπειτα από στατιστική ανάλυση και αυτών των δεδομένων η αλληλεπίδραση της καφεΐνης με το χρόνο δεν παρουσιάζει στατιστική σημαντικότητα για τη μεταβλητή αυτή ($p=0,771$). Και οι οποιεσδήποτε παρατηρούμενες μεταβολές όμως στο χρώμα, είτε με το πέρασ του χρόνου είτε λόγω της διαφορετικής χορηγούμενης ποσότητας, δε φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικές.



Γράφημα 3: : Μεταβολή του χρώματος των ούρων στις 3 διαδοχικές χρονικές στιγμές (συμπεριλαμβάνεται η χρονική στιγμή έναρξης και ο μέσος όρος) για τις 3 περιπτώσεις της παρέμβασης.

11. Συζήτηση

Η διουρητική δράση της καφεΐνης και κατά συνέπεια η επίδραση της στη ισορροπία υγρών θεωρείται μία από τις φυσιολογικές της επιδράσεις χωρίς ωστόσο η υπόθεση αυτή να υποστηρίζεται τόσο έντονα από τις μελέτες που υπάρχουν μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία. Συνολικά, μέχρι σήμερα λίγες μελέτες έχουν υποστηρίξει την αποφυγή κατανάλωσης καφεΐνης λόγω της διουρητικής της δράσης και της επίδρασης της στην ισορροπία υγρών.

Από αυτές η πρώτη πραγματοποιήθηκε το 1928 από τους Eddy και Downs, χωρίς όμως να μπορούμε να λάβουμε υπόψη τα αποτελέσματά της, αφού απευθυνόταν μόλις σε 3 άτομα και οι χορηγούμενες ποσότητες ήταν μόλις 1.12 και 0.48 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους. Αντίστοιχα και η μελέτη του Nussberger et al., (1990) δε λαμβάνεται υπόψη εξαιτίας του ότι υπάρχουν ανακρίβειες ως προς τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε. Η πιο πρόσφατη όλων, από τους Neuhauser-Berthold et al (1997), ανέδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της παραγόμενης ποσότητας ούρων μετά τη χορήγηση 642 mg καφεΐνης. Ωστόσο δε μπορεί να αποτελέσει ισχυρή απόδειξη για την επίδραση της καφεΐνης στην ισορροπία υγρών μιας και η χορηγούμενη ποσότητα θεωρείται εξαιρετικά υψηλή.

Από την άλλη υπάρχουν και μελέτες, ξεκινώντας από το 1970 και με πιο πρόσφατη το 2005, που φανερώνουν τη μη ύπαρξη σχέσης μεταξύ της χορήγησης καφεΐνης και της διουρητικής της δράσης. Η πιο πρόσφατη μάλιστα όλων, Armstrong et al., (2005), θεωρείται ότι υπερτερεί όλων μιας και δε στηρίχτηκε στην 24ωρη επίδραση της καφεΐνης στην ισορροπία υγρών, αλλά συμπεριέλαβε δεδομένα από συνολικά 11 ημέρες. Επιπλέον το μέγεθος του δείγματος ήταν αρκετά μεγάλο (n=59) και οι ποσότητες που χορηγήθηκαν παρουσίαζαν διαβαθμίσεις (0,3 και 6mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους). Παράλληλα έλαβαν χώρα μετρήσεις σε 10 διαφορετικούς δείκτες εκτίμησης του επιπέδου υδάτωσης, χωρίς όμως να προκύψει ότι η χορήγηση των διαφορετικών δόσεων καφεΐνης άσκησε επίδραση στην ισορροπία υγρών των εθελοντών.

Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε ότι στην πλειοψηφία τους, οι μελέτες που μέχρι σήμερα έχουν αναδείξει σχέση μεταξύ της πρόσληψης καφεΐνης και της ισορροπίας υγρών περιλαμβάνουν μεθοδολογικές ελλείψεις, μικρό αριθμό συμμετεχόντων και έχουν οδηγηθεί σε αυτή τη σχέση κυρίως μετά την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης (300 mg και περισσότερο). Αντίθετα, συμπεριλαμβανομένης και της πρόσφατης που φαίνεται να υπερτερεί όλων, όταν ο μεθοδολογικός σχεδιασμός είναι προσεγμένος, το δείγμα είναι επαρκές και οι ποσότητες που καταναλώνονται θεωρούνται φυσιολογικές, δε φαίνεται να υπάρχουν να αποδείξεις σχετικά με τη διουρητική δράση της καφεΐνης και την επίδραση της στην αφυδάτωση.

Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από τη μελέτη που πραγματοποιήσαμε παραπάνω, μην έχοντας έτσι τη δυνατότητα να υποστηρίξουμε τη διουρητική δράση της καφεΐνης. Ωστόσο θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας και τους περιορισμούς που υπήρξαν όπως το μικρό μέγεθος του δείγματος (n=9), το αρχικό επίπεδο αφυδάτωσης των εθελοντών που ήταν αρκετά υψηλό αλλά και τις ποσότητες καφεΐνης που χορηγήθηκαν. Επιπλέον χρειάζεται να λάβουμε υπόψη μας την απουσία κάποιων τιμών όσον αφορά το ειδικό βάρος αλλά και το χρώμα των ούρων, καθώς και την υποκειμενική αξιολόγηση του χρώματος που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Τέλος και η συμμόρφωση των εθελοντών με τις απαιτήσεις της μελέτης αλλά και οποιαδήποτε

σφάλματα κατά τη μεθοδολογική διαδικασία από πλευράς των ερευνητών χρειάζεται να ληφθούν υπόψη.

Κλείνοντας υπάρχει ανάγκη περισσότερης έρευνας, όπως φαίνεται και από την παραπάνω μελέτη αλλά και από τη βιβλιογραφία, σχετικά με τη διουρητική δράση της καφεΐνης και την επίδραση της στην ισορροπία υγρών, δίνοντας έμφαση στο σωστό μεθοδολογικό σχεδιασμό, το επαρκές μέγεθος του δείγματος, αλλά και τις ποσότητες της χορηγούμενης καφεΐνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keisler BD, Armsey TD, 2nd. Caffeine as an ergogenic aid. *Curr Sports Med Rep* 2006;5:215-9.
2. Coffee and health. Paris, 1994.
3. Gay J. Caffeine, coffee and health. *Nutrition & Food Science* 1998 6:314–319.
4. Wink MFRaM. ALKALOIDS Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications, 1998.
5. Gaham DM. Caffeine--its identity, dietary sources, intake and biological effects. *Nutr Rev* 1978;36:97-102.
6. Spiller GA. Caffeine, 1998.
7. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996;34:119-29.
8. Paluska SA. Caffeine and exercise. *Curr Sports Med Rep* 2003;2:213-9.
9. Gilbert RM, Marshman JA, Schwieder M, Berg R. Caffeine content of beverages as consumed. *Can Med Assoc J* 1976;114:205-8.
10. Ashihara H, Crozier A. Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. *Trends Plant Sci* 2001;6:407-13.
11. Ashihara H, Sano H, Crozier A. Caffeine and related purine alkaloids: biosynthesis, catabolism, function and genetic engineering. *Phytochemistry* 2008;69:841-56.
12. Koshiishi C, Kato A, Yama S, Crozier A, Ashihara H. A new caffeine biosynthetic pathway in tea leaves: utilisation of adenosine released from the S-adenosyl-L-methionine cycle. *FEBS Lett* 2001;499:50-4.
13. Signorello LB, Nordmark A, Ganath F, et al. Caffeine metabolism and the risk of spontaneous abortion of normal karyotype fetuses. *Obstet Gynecol* 2001;98:1059-66.
14. Armstrong LE. Caffeine, body fluid-electrolyte balance, and exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2002;12:189-206.
15. Magkos F, Kavouras SA. Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45:535-62.
16. Armstrong LE, Casa DJ, Maresh CM, Ganio MS. Caffeine, fluid-electrolyte balance, temperature regulation, and exercise-heat tolerance. *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35:135-40.
17. Sokmen B, Armstrong LE, Kraemer WJ, et al. Caffeine use in sports: considerations for the athlete. *J Strength Cond Res* 2008;22:978-86.
18. Ribeiro JA, Sebastiao AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*;20 Suppl 1:S3-15.
19. Marjo H. Eskelinen and Miia Kivipelto. Caffeine as a Protective Factor in Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*.
20. Burke LM. Caffeine and sports performance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:1319-34.
21. Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, Armstrong LE, Maresh CM. Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. *J Strength Cond Res* 2009;23:315-24.
22. James JE. Caffeine, health and commercial interests. *Addiction* 1994;89:1595-9.
23. B. Riesselmann FR, S. Roscher, V. Schneider. Fatal caffeine intoxication. *Forensic Science International* 1999;103 S 49–S 52.
24. Fredholm BB. Astra Award Lecture. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol* 1995;76:93-101.
25. Daly JW, Fredholm BB. Caffeine--an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:199-206.
26. Kleiner SM. Water: an essential but overlooked nutrient. *J Am Diet Assoc* 1999;99:200-6.
27. Sciences. NAO, ed. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. United States of America., 2004.

28. Armstrong LE. Hydration assessment techniques. *Nutr Rev* 2005;63:S40-54.
29. Kavouras SA. Assessing hydration status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:519-24.
30. Shirreffs SM. Markers of hydration status. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 2:S6-9.
31. Wilson MM, Morley JE. Impaired cognitive function and mental performance in mild dehydration. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 2:S24-9.
32. Hydration and cognition-a critical review and recommendations for future search.
33. Coyle EF. Fluid and fuel intake during exercise. *J Sports Sci* 2004;22:39-55.
34. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;57,:S52-S58.
35. Manz F. Hydration and disease. *J Am Coll Nutr* 2007;26:535S-541S.
36. Heber D, ed. *NUTRITIONAL ONCOLOGY*. second ed, 2006.
37. Altieri A, La Vecchia C, Negi E. Fluid intake and risk of bladder and other cancers. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 2:S59-68.
38. Arnaud MJ. Mild dehydration: a risk factor of constipation? *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 2:S88-95.
39. Aufderheide S, Lax D, Goldberg SJ. Gender differences in dehydration-induced mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1995;129:83-6.
40. Armstrong LE, Pumerantz AC, Roti MW, et al. Fluid, electrolyte, and renal indices of hydration during 11 days of controlled caffeine consumption. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005;15:252-65.
41. Maughan RJ, Giffin J. Caffeine ingestion and fluid balance: a review. *J Hum Nutr Diet* 2003;16:411-20.