



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 70, 176 71 ΑΘΗΝΑ – ΤΗΛ. : 210 9549100, FAX: 210 9577050
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
Π.Μ.Σ. «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Επίδραση της κατανάλωσης καφέ σε βιοχημικούς δείκτες που
σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή



Coffea arabica

Μαργαριτόπουλος Δημήτριος

ΑΘΗΝΑ 2010

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΕΛ. BENIZEΛΟΥ 70, 176 71 ΑΘΗΝΑ – ΤΗΛ. : 210 9549100, FAX: 210 9577050

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Π.Μ.Σ. «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

Μεταπτυχιακή Διατριβή

«Επίδραση της κατανάλωσης καφέ σε βιοχημικούς δείκτες που
σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή»

Μαργαριτόπουλος Δημήτριος

(ΑΜ 428902)

Τριμελής επιτροπή (Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο):

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Γιαννακούλια Μαίρη, *Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς*

Μέλη:

Ματάλα Αντωνία-Λήδα, *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανθρωπολογίας της Διατροφής*

Φραγκοπούλου Ελισάβετ, *Λέκτορας Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων*

ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2010

Στους Δασκάλους μου

Στους ανθρώπους που μου έμαθαν να μη φοβάμαι να αγαπήσω, να κοπιάσω, να πονέσω

*Που έβγαλαν από μέσα μου, πολλές φορές με κόπο, τις δυνατότητές μου και τις μετέτρεψαν σε
ικανότητες*

Στους δύσκολους τοκετούς

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	σελ. 4
Abstract.....	σελ. 5
A. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.....	σελ. 6
Εισαγωγή.....	σελ. 6
Συστατικά του καφέ και δράσεις τους.....	σελ. 7
Καφές και υγεία.....	σελ. 12
Καφές και Νευρικό σύστημα.....	σελ. 13
Καφές και ψυχική υγεία.....	σελ. 13
Καφές και ήπαρ.....	σελ. 14
Καφές και καρκίνος.....	σελ. 14
Καφές και καρδιαγγειακό σύστημα.....	σελ. 15
Καφές και φλεγμονώδεις δείκτες.....	σελ. 16
Καφές, γλυκαιμικός έλεγχος, ινσουλινοαντίσταση και Σακχαρώδης Διαβήτης II...σελ.	17
Ερευνητικά κενά και σκοπός της μελέτης.....	σελ. 22
B. Μεθοδολογία.....	σελ. 23
Δείγμα	σελ. 23
Σχεδιασμός μελέτης.....	σελ. 24
Προσδιορισμός των βιοχημικών δεικτών.....	σελ. 26
Στατιστική Ανάλυση.....	σελ. 26
Γ. Αποτελέσματα.....	σελ. 27
Δ. Συζήτηση – συμπεράσματα.....	σελ. 32
Ε. Βιβλιογραφία.....	σελ. 38

Περίληψη

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και σκοπός: Ο καφές είναι ένα από τα πιο δημοφιλή ροφήματα παγκοσμίως. Η ποικιλία των συστατικών του ευθύνεται για τις σύνθετες δράσεις του στον ανθρώπινο οργανισμό καθώς και για τις επιδράσεις του σε αρκετές νόσους. Τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την επίδρασή του μεταγευματικά σε μεταβολικούς δείκτες είναι, όμως, περιορισμένα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της οξείας επίδρασης του καφέ, με ή χωρίς καφεΐνη, σε βιοχημικούς δείκτες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή.

Μεθοδολογία-Υλικό: Δεκαέξι υγιείς άνδρες (ηλικία: $27,8 \pm 5,2$ έτη, BMI: $25,5 \pm 2,3$ kg/m²) συμμετείχαν με τυχαία σειρά στις ακόλουθες παρεμβάσεις σε τρεις διαφορετικές ημέρες: τυποποιημένο πρωινό (142 Kcal) με 200 ml είτε καφεϊνούχο καφέ (3mg καφεΐνης/kgΣΒ), είτε ντεκαφεϊνέ καφέ, είτε νερό. Πριν την παρέμβαση και σε καθορισμένα χρονικά σημεία μετά από αυτή (0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 λεπτά) συλλέχθηκαν δείγματα αίματος για τη μέτρηση γλυκόζης, ινσουλίνης, αδιπονεκτίνης, IL-6 και IL-18.

Αποτελέσματα: Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης στους προαναφερθέντες βιοχημικούς δείκτες. Παρόλα αυτά, οι επιμέρους αναλύσεις στις διάφορες χρονικές στιγμές έδειξαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης στα 60 λεπτά μετά την παρέμβαση του καφεϊνούχου καφέ σε σχέση με το νερό ($p=0,03$). Όταν οι εθελοντές χωρίστηκαν σε φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρους παρατηρήθηκε επίδραση της παρέμβασης όσον αφορά στη γλυκόζη. Οι υπέρβαροι παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στα 60, 120 και 180 λεπτά μετά την παρέμβαση του καφεϊνούχου καφέ σε σύγκριση με την αντίστοιχη του νερού ($p=0,001$, $p=0,04$ και $p=0,009$, αντίστοιχα).

Συμπεράσματα: Μια συνηθισμένη δόση καφεϊνούχου καφέ έδειξε τάση να αυξήσει οξέως τις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα. Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης, της αδιπονεκτίνης, της IL-6 και της IL-18 δεν βρέθηκε να επηρεάζονται, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα, από την κατανάλωση καφεΐνης ή καφέ.

Abstract

Background and objective: Coffee is one of the most popular beverages worldwide. The variety of its components is responsible for its complex actions on human physiology and its effects on several diseases. Research evidence regarding the postprandial effect of coffee on metabolic markers is, nevertheless, limited. The objective of the present study is the evaluation of the acute effect of coffee, with or without caffeine, on biochemical markers related to insulin resistance and inflammation.

Design: Sixteen male healthy subjects (age: 27.8 ± 5.2 years, BMI: 25.5 ± 2.3 kg/m²) received in a random order the following interventions on three separate occasions: a standard breakfast (142 Kcal) with 200 ml of either caffeinated coffee (3mg caffeine/kgBW), decaffeinated coffee or water. Before intervention and at standard time points following breakfast consumption (0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min) blood samples were collected for measurements of glucose, insulin, adiponectin, IL-6 and IL-18.

Results: No statistically significant intervention effect was observed in relation to the above mentioned biochemical markers. However, further analysis showed higher glucose concentrations at 60 min following the caffeinated coffee intervention compared to control ($p=0.03$). When subjects were divided in normal- and overweight an intervention effect did occur in relation to glucose. The overweight subjects showed higher glucose concentrations at 60, 120 and 180 min after the caffeinated coffee intervention compared to control ($p=0.001$, $p=0.04$ and $p=0.009$, respectively).

Conclusions: The usually consumed amount of caffeinated coffee tended to acutely increase glucose blood concentrations. Insulin, adiponectin, IL-6 and IL-18 blood concentrations were not found to be acutely affected by caffeine or coffee consumption.

Α. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Εισαγωγή

Ο καφές είναι ένα από τα πιο δημοφιλή ροφήματα παγκοσμίως με την κατανάλωσή του να ξεπερνά, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα συγκεντρωτικά στοιχεία, τα 7,35 εκατομμύρια τόνους το 2007 (World Resources Institute-a; International Coffee Organization). Η μέση παγκόσμια κατανάλωση καφέ την ίδια χρονιά ήταν 1,3 kg ανά άτομο και έτος. Η Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική είχαν μια κατανάλωση 4,1 και 4,4 kg ανά άτομο και έτος αντίστοιχα, σε σύγκριση με την Ασία, την υποσαχάρια Αφρική και την Ωκεανία, όπου τα αντίστοιχα νούμερα ήταν 0,3 / 0,3 και 2,5 kg. Ενδιαφέρον είναι το στοιχείο ότι οι πλούσιες σε σχέση με τις φτωχές χώρες παρουσιάζουν μια μέση κατανάλωση καφέ ανά άτομο και έτος ως και 20 φορές μεγαλύτερη (4,5 έναντι 0,2 kg). Οι χώρες με τη μεγαλύτερη κατανάλωση καφέ παγκοσμίως είναι οι σκανδιναβικές (Φινλανδία 12 kg, Νορβηγία 9,9 kg, Δανία 8,7 kg, Σουηδία 8,2 kg / άτομο και έτος), ενώ στην Ελλάδα κάθε κάτοικος καταναλώνει κατά μέσο όρο 5,5 kg καφέ το χρόνο (World Resources Institute-b; International Coffee Organization).

Ο καφές παρασκευάζεται από τα καβουρδισμένα και αλεσμένα σπέρματα της καφέας ή καφεόδεντρου, το οποίο ευδοκιμεί κυρίως σε τροπικά κλίματα (Spiller, 1998a). Αν και υπάρχουν πολλά είδη καφεόδεντρου, δύο είναι αυτά που καλλιεργούνται παγκοσμίως για την παραγωγή του καφέ: η *Coffea arabica* που προέρχεται από την Αιθιοπία και δίνει τους καρπούς με την καλύτερη γεύση και άρωμα, και η *Coffea canephora* (ποικιλία *robusta*), οι καρποί της οποίας περιέχουν ως και 2 φορές περισσότερη καφεΐνη και προέρχεται από την Ουγκάντα (Spiller, 1998b; Debry, 1994a). Και τα δύο είδη καλλιεργούνται κυρίως στη Λατινική Αμερική, τη Νοτιοανατολική Ασία και την Αφρική, με την *Coffea arabica* να αντιπροσωπεύει περίπου το 75% της παγκόσμιας παραγωγής (Grigg, 2002). Ο κόκκος του καφέ είναι ο πυρήνας (κουκούτσι) του καρπού του δέντρου: βρίσκεται στο κέντρο του καρπού, κάτω από τη σάρκα και το φλοιό του, που απομακρύνονται κατά την προ-επεξεργασία του καφέ (Arya et al, 2007). Τα περισσότερα διακινούμενα σήμερα προϊόντα καφέ είναι συσκευασμένα μίγματα σε διάφορους συνδυασμούς των δύο ποικιλιών με διαφορετικά χαρακτηριστικά, προκειμένου να ικανοποιήσουν την επιθυμητή γεύση και άρωμα από το καταναλωτικό κοινό.

Συστατικά του καφέ και δράσεις τους

Οι κόκκοι του καφέ περιέχουν πάνω από χίλια συστατικά τα οποία χωρίζονται σε πτητικά και μη πτητικά (Spiller, 1998b). Τα πτητικά συστατικά περιλαμβάνουν μικρής αλύσου λιπαρά οξέα, αλδεΐδες, κετόνες και αζωτούχα αρωματικά μόρια. Οι πτητικές αυτές ενώσεις διαφοροποιούνται ανάλογα με την ποικιλία του καφέ, την επεξεργασία, το καβούρδισμα και το άλεσμα που υφίστανται οι κόκκοι και είναι υπεύθυνες για το χαρακτηριστικό άρωμα που έχει το κάθε χαρμάνι (Akiyama et al, 2005; Flament, 2002).

Τα μη πτητικά συστατικά περιλαμβάνουν υδατάνθρακες, λιπίδια, αζωτούχες ενώσεις (πρωτεΐνες, αμινοξέα), αλκαλοειδή, φαινολικές ενώσεις, βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Η σύσταση των πράσινων και καβουρδισμένων κόκκων καφέ (ανάλογα με την ποικιλία) και του στιγμιαίου καφέ (Τα νούμερα εκφράζουν % αναλογία ξηρού βάρους. Όπου —, δεν υπάρχουν στοιχεία).

<u>Συστατικά</u>	<u>Κόκκοι Arabica</u>		<u>Κόκκοι Robusta</u>		<u>Στιγμιαίος καφές</u>
	<u>Πράσινοι</u>	<u>Καβουρδισμένοι</u>	<u>Πράσινοι</u>	<u>Καβουρδισμένοι</u>	
Πολυσακχαρίτες	50,0-55,0	24,0-39,0	37,0-47,0	—	~ 6,5
Ολιγοσακχαρίτες	6,0-8,0	0-3,5	5,0-7,0	0-3,5	0,7-5,2
Λιπίδια	12,0-18,0	14,5-20,0	9,0-13,0	11,0-16,0	1,5-1,6
Πρωτεΐνες	11,0-13,0	13,0-15,0	11,0-13,0	13,0-15,0	16,0-21,0
Αμινοξέα	2,0	0	2,0	0	0
Καφεΐνη	0,9-1,2	~ 1,0	1,6-2,4	~ 2,0	4,5-5,1
Τριγονελλίνη	1,0-1,2	0,5-1,0	0,6-0,75	0,3-0,6	—
Χλωρογενή οξέα	5,5-8,0	1,2-2,3	7,0-10,0	3,9-4,6	5,2-7,4
Αλειφατικά οξέα	1,5-2,0	1,0-1,5	1,5-2,0	1,0-1,5	—
Ανόργανα στοιχεία	3,0-4,2	3,5-4,5	4,0-4,5	4,6-5,0	9,0-10,0

(Τροποποιημένο από Debry, 1994b)

Οι υδατάνθρακες κυριαρχούν στη σύσταση των πράσινων κόκκων καφέ, καθώς αποτελούν το 48-60% του βάρους τους (Arya et al, 2007; Oosterveld et al, 2003a; Fischer et al, 2001). Το μεγαλύτερο μέρος τους είναι άπεπτες ίνες (διαιτητικές ίνες) (Díaz-Rubio et al, 2007). Πρόκειται ως επί το πλείστον για πολυσακχαρίτες, όπως η κυτταρίνη, η αραβινογαλακτάνη και η γαλακτομαννάνη (Arya et al, 2007; Oosterveld et al, 2003b), οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό και στη δέσμευση ενώσεων που προσδίδουν άρωμα στον καφέ κατά τη διαδικασία του καβουρδίσματος και επίσης παίζουν ρόλο στη σταθερότητα του αφρού στον καφέ εσπρέσο (Arya et al, 2007; Nunes et al, 1998). Οι πολυσακχαρίτες κατά τη διάρκεια του καβουρδίσματος υδρολύονται σε απλούστερα σάκχαρα και αυτά με τη σειρά τους διασπώνται σε άλλες ενώσεις με αποτέλεσμα λιγότερο από 30% των υδατανθράκων των πράσινων κόκκων να καταλήγουν να βρίσκονται στο ρόφημα του καφέ (Arya et al, 2007; Redgwell et al, 2002). Οι πολυσακχαρίτες που απαντώνται στο ρόφημα του καφέ δρουν ως πρεβιοτικά και διαιτητικές ίνες (Arya et al, 2007). Οι διαιτητικές ίνες του καφέ παίζουν ρόλο και στην αντιοξειδωτική του δράση δεσμεύοντας τις φαινόλες (βλ. παρακάτω) και επιτρέποντάς τες να είναι παρούσες στο τελικό ρόφημα (Díaz-Rubio et al, 2007).

Στους πράσινους κόκκους του καφέ υπάρχουν και άλλοι υδατάνθρακες (ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, απλά σάκχαρα), οι οποίοι μετατρέπονται στην πλειοψηφία τους κατά τη διαδικασία του καβουρδίσματος (ανάλογα και με τη θερμοκρασία) σε προϊόντα των αντιδράσεων Maillard (προϊόντα αντίδρασης μεταξύ της αλδεϋδομάδας ενός σακχάρου και της α-αμινομάδας των αμινοξέων) και προϊόντα πυρόλυσης (Redgwell et al, 2006; Oosterveld et al, 2003b).

Τα λιπίδια που βρίσκονται στους πράσινους κόκκους καφέ περιλαμβάνουν τριγλυκερίδια, στερόλες, τοκοφερόλες και διτερπένια (Spiller, 1998b). Ο καφές Arabica περιέχει μεγαλύτερο ποσοστό λιπιδίων από ό,τι ο καφές Robusta (Speer et al, 2006). Το παλμιτικό, το στεατικό, το ελαϊκό, το λινελαϊκό και το αραχιδονικό οξύ είναι τα πιο συχνά απαντώμενα λιπαρά οξέα που συμμετέχουν στο σχηματισμό εστέρων (Spiller, 1998b). Η διαδικασία του καβουρδίσματος δεν επιφέρει σημαντικές αλλαγές στα λιπίδια του καφέ (Speer et al, 2006). Τα διτερπένια αποτελούν περίπου το 20% των λιπιδίων και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, κυρίως την καφεστόλη και την καχεόλη (Spiller, 1998b).

Η καφεστόλη και καχεόλη, οι οποίες φτάνουν περίπου σε ποσοστό 1% στους κόκκους του καφέ, έχειδειχθεί ότι αυξάνουν τη συγκέντρωση στον ορό της ολικής και της LDL χοληστερόλης, όταν το ρόφημα του καφέ παρασκευάζεται/προετοιμάζεται με συγκεκριμένους τρόπους (Urgert et al, 1997; Weusten-Van der Wouw et al, 1994; Zock et al, 1990). Τα

διτερπένια εκχυλίζονται με το ζεστό νερό, αλλά κατακρατούνται από το χάρτινο φίλτρο (Higdon et al, 2006). Αυτό εξηγεί γιατί ο καφές φίλτρου δεν έχει επίδραση στη χοληστερόλη του αίματος, ενώ ο βραστός καφές και ο καφές της καφετιέρας με έμβολο (French press) έχουν (Gross et al, 1997). Μια μετανάλυση 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που εξέτασαν την επίδραση της κατανάλωσης καφέ στις συγκεντρώσεις χοληστερόλης του ορού διαπίστωσε ότι η κατανάλωση βραστού καφέ αύξησε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης, ενώ η κατανάλωση καφέ φίλτρου οδήγησε σε πολύ μικρή αύξηση της χοληστερόλης του ορού (Jee et al, 2001).

Οι πρωτεΐνες αποτελούν το 8–12% των αποξηραμένων πράσινων κόκκων καφέ και στο είδος Arabica και στο είδος Robusta, ενώ τα ελεύθερα αμινοξέα αποτελούν μόλις το 0,2– 0,8% (Debry 1994b). Οι ψημένοι κόκκοι καφέ δεν περιέχουν καθόλου ελεύθερα αμινοξέα, διότι αυτά είτε διασπώνται με πυρόλυση είτε μετατρέπονται υπό την επίδραση της θερμοκρασίας καβουρδίσματος σε προϊόντα των αντιδράσεων Maillard ή προϊόντα των αντιδράσεων Strecker (προϊόντα αντίδρασης αμινοξέων με α-δικετόνες) (Debry 1994b). Τα καινούργια προϊόντα που σχηματίζονται είναι πτητικά και αρωματικά και παίζουν σημαντικό ρόλο στο διαφορετικό άρωμα του κάθε χαρμανιού (Flament, 2002). Επιπλέον, διάφορες δικετοπιπεραζίνες παράγονται από τα αμινοξέα και είναι η σημαντικότερη πηγή της πικρής γεύσης του ψημένου καφέ (Flament, 2002).

Ο καφές περιέχει και διάφορα αλκαλοειδή, όπως η καφεΐνη, η θεοφυλλίνη, η θεοβρωμίνη, η υποξανθίνη, η λιμπερίνη και η τριγονελλίνη (Spiller, 1998b). Η τριγονελλίνη είναι ένα παράγωγο της βιταμίνης B6 με πικρή γεύση και η περιεκτικότητά της κυμαίνεται μεταξύ 0,6% και 1% στους πράσινους κόκκους του καφέ (Debry 1994b). Κατά τη διαδικασία του καβουρδίσματος, το 85% της τριγονελλίνης αποσυντίθεται σε νικοτινικό οξύ, ενώ μικρές ποσότητες του μορίου της παραμένουν στους ψημένους κόκκους (Spiller, 1998b). Έχει αναφερθεί μεταλλαξιογόνος δράση της τριγονελλίνης (Wu et al, 1997).

Λόγω της σπουδαιότητας της καφεΐνης περισσότερα στοιχεία για αυτήν θα αναφερθούν στο τέλος της ενότητας αυτής, μετά την ολοκλήρωση της παρουσίασης και των υπολοίπων συστατικών του καφέ.

Στον καφέ απαντώνται επίσης τα χλωρογενή οξέα, τα οποία ανήκουν σε μια ομάδα ενώσεων γνωστών ως πολυφαινόλες (Spiller, 1998b). Τα χλωρογενή οξέα είναι ομόλογες ενώσεις που περιλαμβάνουν εστέρες του καφεϊκού, του φερουλικού και του 3,4 διμεθοξυ-κινναμικού οξέος με τις υδροξυλομάδες του κιγchonικού οξέος (Clifford, 1999). Η περιεκτικότητα σε χλωρογενή οξέα είναι 140 mg/g ξηρών πράσινων κόκκων καφέ Arabica και

65 mg/g κόκκων Robusta (Clifford, 1999). Κατά τη διαδικασία του καβουρδίσματος, όπου η θερμοκρασία ξεπερνά τους 200°C, περισσότερο από το 70% των χλωρογενών οξέων καταστρέφονται, αφήνοντας ένα υπόλειμμα λιγότερο από 30 mg/g στον ψημένο κόκκο καφέ (Clifford, 1999; Spiller, 1998b). Τα χλωρογενή οξέα παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δράση *in vitro* (Higdon et al, 2006), αλλά παρόλα αυτά είναι ασαφές κατά πόσο συνεισφέρουν στην αντιοξειδωτική ικανότητα *in vivo*, δεδομένου ότι η απορρόφηση, ο μεταβολισμός και η βιοδιαθεσιμότητά τους διαφέρουν από άτομο σε άτομο (Monteiro et al, 2007; Olthof et al, 2001; Clifford, 2000).

Ο κόκκος του καφέ και το ρόφημα του καφέ περιέχουν αρκετά ανόργανα στοιχεία (κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο, φωσφόρος) και βιταμίνες (βιταμίνη E, νιασίνη) σε συγκεντρώσεις που ποικίλλουν ανάλογα με τη μέθοδο προετοιμασίας (Tunncliffe et al, 2008). Γενικά, η συγκέντρωσή τους είναι μικρή και αντιπροσωπεύει ένα μικρό ποσοστό της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης (Tunncliffe et al, 2008).

Η καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλο-ξανθίνη) είναι το κυριότερο αλκαλοειδές και στους πράσινους και στους καβουρδισμένους κόκκους καφέ (Debry 1994b). Εκτός από τον καφέ ανευρίσκεται και στα φύλλα του τσαγιού και στο κακάο, αλλά επίσης προστίθεται σε διάφορα ροφήματα, αναψυκτικά, φαγητά και φάρμακα (Barone et al, 1996). Ο καφές περιέχει περισσότερη καφεΐνη από το τσάι κατά 60-70% (Lundsberg, 1998). Η περιεκτικότητα του καφέ σε καφεΐνη εξαρτάται από το είδος του (Arabica ή Robusta) (πίνακας 2).

Πίνακας 2: Περιεκτικότητα του καφέ σε καφεΐνη

<u>Καφές</u>	<u>Arabica</u>	<u>Robusta</u>
Αποξηραμένοι πράσινοι κόκκοι	0,58–1,70% (μ.ο = 1,16%)	1,16–3,27% (μ.ο = 2,15%)
Καβουρδισμένοι κόκκοι	1%	2%
Ρόφημα	29–176 mg/κούπα (μ.ο = 74 mg/κούπα)	

(Από Spiller, 1998b)

Η καφεΐνη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν εξ ολοκλήρου στο στομάχο και το λεπτό έντερο και διανέμεται σε όλους τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Ο

μεταβολισμός της λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 (Higdon et al, 2006). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της στο πλάσμα και στα περισσότερα όργανα είναι περίπου 3 ώρες (Graham, 1978). Η καφεΐνη φαίνεται ότι ασκεί τις περισσότερες από τις βιολογικές της δράσεις μέσω ανταγωνισμού των A_1 και A_{2A} υποτύπων του υποδοχέα της αδενοσίνης (James, 2004). Η αδενοσίνη είναι ένας ενδογενής νευροτροποποιητής με ανασταλτικές συνήθως δράσεις, και έτσι ο ανταγωνισμός της αδενοσίνης από την καφεΐνη οδηγεί σε δράσεις που είναι γενικά διεγερτικές. Στους συστηματικούς καταναλωτές καφεΐνης ο οργανισμός ανταποκρίνεται με το να αυξάνει τους υποδοχείς της αδενοσίνης και αυτός ίσως είναι ένας από τους λόγους για την αυξημένη ανοχή στην καφεΐνη που παρουσιάζουν οι άνθρωποι με υψηλή κατανάλωση καφέ και τσαγιού (Spiller, 1998c).

Μερικές από τις δράσεις που συνδέονται με την κατανάλωση ή χορήγηση καφεΐνης περιλαμβάνουν τη διέγερση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, την αύξηση του μεταβολικού ρυθμού, την αύξηση της διούρησης, την επαγωγή της λιπόλυσης, την αύξηση της παραγωγής υδροχλωρικού οξέος στον στόμαχο και την αύξηση των επιπέδων αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης στο αίμα (Higdon et al, 2006; Spiller, 1998c). Η καφεΐνη χρησιμοποιείται ευρέως και ως εργογόνο βοήθημα από τους αθλητές, επειδή μπορεί και αυξάνει τη συσταλτικότητα των μυών, οπότε βοηθάει στην αθλητική επίδοση σε ορισμένα αγωνίσματα (Magkos et al, 2005).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την υπερκατανάλωση καφεΐνης περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, αϋπνία, ανησυχία, νευρικότητα, τρόμο, πονοκέφαλο, κοιλιακό πόνο, ναυτία, έμετο, διάρροια και αυξημένη διούρηση (Higdon et al, 2006). Μοιραίες ή απειλητικές για τη ζωή δόσεις καφεΐνης περιλαμβάνουν γενικά την κατάποση φαρμάκων που περιέχουν καφεΐνη. Δόσεις από το στόμα 5-50 gr (μέσος όρος 10 gr) έχουν οδηγήσει σε μοιραία περιστατικά σε ενήλικες, ενώ η θανατηφόρος δόση υπολογίζεται σε 100-200 mg/kg βάρους σώματος. Η κατάποση 15-30 mg/kg οδηγεί σε σημαντική τοξικότητα. Τα συμπτώματα της υπερβολικής δόσης καφεΐνης μπορεί να περιλαμβάνουν αναταραχή, παραλήρημα, σπασμούς, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, μυοκλονία, ναυτία, έμετο, υπεργλυκαιμία και υποκαλιαιμία (Higdon et al, 2006).

Συμπτώματα λόγω διακοπής της κατανάλωσης καφεΐνης έχουν τεκμηριωθεί σε μια σειρά από αναφορές περιστατικών (case reports) και σε πειραματικές μελέτες (Juliano et al, 2004). Τα συνήθως αναφερόμενα συμπτώματα μετά από την διακοπή της καφεΐνης περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, κούραση, υπνηλία, ευερεθιστότητα, δυσκολία συγκέντρωσης και καταθλιπτική διάθεση. Ναυτία και μυαλγία έχουν αναφερθεί επίσης. Σημαντικά συμπτώματα έχουν

παρατηρηθεί έπειτα από διακοπή μακροπρόθεσμης κατανάλωσης ακόμα και 100 mg/ημέρα, αν και είναι πιο συνήθη με υψηλότερες καταναλώσεις. Η βαθμιαία διακοπή της καφεΐνης φαίνεται να είναι λιγότερο πιθανό να οδηγήσει σε τέτοιου είδους συμπτώματα από ό,τι η απότομη διακοπή (Juliano et al, 2004; Dews et al, 1999).

Επειδή οι δράσεις της καφεΐνης δεν είναι καλά ανεκτές από όλους τους ανθρώπους ή ακόμα επειδή σε κάποιους οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την κατανάλωση καφεΐνης εμφανίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό ή/και συχνότερα, πολλές εμπορικά διαθέσιμες συσκευασίες καφέ κυκλοφορούν ως «ντεκαφεϊνέ». Αποκαφεϊνοποίηση (decaffeination) ονομάζουμε τη διαδικασία απομάκρυνσης της καφεΐνης από τους κόκκους του καφέ. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή νομοθεσία ο ντεκαφεϊνέ καφές είναι εκείνος στον οποίο η περιεκτικότητα σε καφεΐνη έχει ελαττωθεί στο 0,1% ή λιγότερο στους ψημένους κόκκους καφέ και στο 0,3% ή λιγότερο στον στιγμιαίο καφέ (Farah et al, 2006; Coffee Science Information Centre). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται συνήθως στους πράσινους κόκκους καφέ πριν το καβούρδισμα. Υπάρχουν 4 μέθοδοι αποκαφεϊνοποίησης, ανάλογα με το ποια ουσία χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση της καφεΐνης: νερό, οξικό αιθύλιο, CO₂ και διχλωρομεθάνιο (Coffee Science Information Centre). Μετά την επεξεργασία της αποκαφεϊνοποίησης, ο καφές με καφεΐνη και ο ντεκαφεϊνέ καφές διαφέρουν μόνο ως προς την περιεκτικότητά τους σε καφεΐνη (Tunnicliffe et al, 2008).

Καφές και υγεία

Οι γνώσεις μας για τις επιπτώσεις της κατανάλωσης καφέ στην υγεία προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες (συγχρονικές και προοπτικές), μελέτες ασθενών-μαρτύρων καθώς και από κλινικές μελέτες. Ανησυχίες για τους πιθανούς κινδύνους από την κατανάλωση καφέ και καφεΐνης δημιουργήθηκαν στο παρελθόν από επιδημιολογικές έρευνες λόγω της σχέσης μεταξύ υψηλής κατανάλωσης καφέ και ανθυγιεινών συμπεριφορών, όπως το κάπνισμα και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, καθώς και από έρευνες που συσχέτιζαν την κατανάλωση καφέ με αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο (Higdon et al, 2006; Kawachi et al, 1994; Greenland, 1993). Πιο πρόσφατα όμως, η κατανάλωση καφέ συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου διαφόρων χρόνιων νοσημάτων (Nkondjock, 2009; Lopez-Garcia et al, 2008; van Dam, 2008b; Higdon et al, 2006). Εντούτοις, σε αρκετές περιπτώσεις τα αντικρουόμενα ευρήματα και οι ενστάσεις για μεθοδολογικά ζητήματα έχουν καταστήσει δύσκολο για τους επαγγελματίες υγείας και την κοινή

γνώμη να ερμηνεύσουν τα διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην υγεία. Στη συνέχεια θα αναλυθούν τα σημαντικότερα νοσήματα στα οποία η κατανάλωση καφέ φαίνεται να επιδρά.

Καφές και Νευρικό σύστημα

Αναφορικά με τη νόσο του Parkinson τα αποτελέσματα μελετών ασθενών-μαρτύρων καθώς και αρκετών μεγάλων προοπτικών μελετών προτείνουν ότι η πρόσληψη καφέ και καφεΐνης συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου του Parkinson στους άνδρες και στις γυναίκες που δεν έχουν λάβει θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα (Ascherio et al, 2004; Hernán et al, 2002). Ως πιθανός μηχανισμός για αυτήν τη συσχέτιση προτείνεται η πιθανή νευρο-προστατευτική δράση της καφεΐνης στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, οι οποίοι εκφυλίζονται στη νόσο του Parkinson (Prediger, 2010).

Η βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του καφέ και της καφεΐνης στη νόσο Alzheimer και στην άνοια είναι πιο περιορισμένη. Μια συστηματική ανασκόπηση 4 μελετών (2 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 2 προοπτικές) αναφέρει ότι η κατανάλωση καφέ συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Alzheimer, αλλά επισημαίνει την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση αυτής της σχέσης, λόγω ετερογένειας στη μεθοδολογία και στα αποτελέσματα στις μελέτες που εξετάστηκαν (Barranco Quintana et al, 2007). Επιπλέον, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 μελετών αναφέρει μια τάση για προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης καφεΐνης στην άνοια και στη γνωσιακή έκπτωση, με την επιφύλαξη ότι οι επιδημιολογικές μελέτες που εξέτασαν τη σχέση αυτή είναι ακόμα λίγες και ετερογενείς ως προς τη μεθοδολογία τους (Santos et al, 2010).

Καφές και ψυχική υγεία

Η καφεΐνη έχει αναφερθεί ότι μπορεί να βελτιώσει τη διάθεση και το αίσθημα της ευεξίας σε συστηματικούς και μη καταναλωτές καφεΐνης (Smith et al, 1998). Σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη από τη Φινλανδία βρέθηκε ότι οι άνδρες που κατανάλωναν >813ml καφέ/ημέρα (ως ρόφημα) σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν καθόλου είχαν πολύ μικρότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν κατάθλιψη, ενώ αυτή η σχέση δεν φάνηκε για το τσάι ή την συνολική προσλαμβανόμενη καφεΐνη (Ruusunen et al, 2010).

Δύο προοπτικές μελέτες στις ΗΠΑ βρήκαν σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου (της πιθανότητας) για αυτοκτονία (Kawachi et al, 1996; Klatsky et al, 1993). Πιο συγκεκριμένα, ο σχετικός κίνδυνος αυτοκτονίας μειώνονταν κατά 13% για κάθε κούπα καφέ που καταναλώνονταν καθημερινά (Klatsky et al, 1993). Αυτό εξηγήθηκε με τη βελτίωση της διάθεσης που επιφέρει η συστηματική κατανάλωση καφέ, πιθανότατα μέσω διέγερσης της παραγωγής σεροτονίνης από την καφεΐνη (Spiller, 1998c). Μία άλλη μελέτη που έγινε στη Φινλανδία (Tanskanen et al, 2000) διαπίστωσε ότι η σχέση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και της πιθανότητας για αυτοκτονία ακολουθεί μια καμπύλη σχήματος J, με αυτούς που καταναλώναν ≥ 8 κούπες καφέ ημερησίως να παρουσιάζουν κατά 58% μεγαλύτερη πιθανότητα να αυτοκτονήσουν σε σχέση με τους πιο μετριοπαθείς καταναλωτές καφέ. Προς το παρόν πάντως δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν συστάσεις κατανάλωσης καφέ σε ασθενείς με κλινική κατάθλιψη.

Καφές και ήπαρ

Διάφορες συγχρονικές μελέτες έχουν συσχετίσει αρνητικά την κατανάλωση καφέ με τα επίπεδα της γ-γλουταμυλικής τρανσφεράσης (γ-GT) και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), των 2 ενζύμων που έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί ως βιοχημικοί δείκτες ηπατικής βλάβης (Ruhl et al, 2005; Nakanishi et al, 2000; Tanaka et al, 1998; Poikolainen et al, 1997). Επιπρόσθετα, άλλοι συγγραφείς κατέδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου θανάτου από κίρρωση, αλκοολικής ή μη αιτιολογίας (Tverdal et al, 2003; Corrao et al, 2001) και ακόμα αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Gelatti et al, 2005; Shimazu et al, 2005).

Καφές και καρκίνος

Η κατανάλωση καφέ έχει συσχετισθεί κατά το παρελθόν θετικά ή αρνητικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων μορφών καρκίνου, αλλά πολλές από αυτές τις συσχετίσεις δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες (van Dam, 2008b). Τα συνολικά δεδομένα μέχρι στιγμής δεν υποστηρίζουν μια ουσιώδη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και διαφόρων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως (Zeegers et al, 2004), του στομάχου (Botelho et al. 2006), του νεφρού (Lee et al. 2007) και του μαστού (Ganmaa et al, 2008; van Dam, 2008b). Εξαίρεση αποτελούν η αρνητική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και καρκίνου του ήπατος (Nkondjock, 2009), η

οποία αναφέρθηκε και παραπάνω, και η θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης καφέ στις εγκύους και τον κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας στα παιδιά τους (Menegaux et al, 2005).

Σχετικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, η κατανάλωση καφέ παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξής του σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων, αλλά όχι σε προοπτικές μελέτες (Tavani et al, 2004; Giovannucci, 1998). Μία πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 12 μεγάλων προοπτικών μελετών απέτυχε να δείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του ορθοκολικού καρκίνου, πιθανώς λόγω ανομοιογένειας των πληροφοριών σχετικά με το είδος του καφέ, την ποσότητα κατανάλωσης και τη μέθοδο παρασκευής του (Je et al, 2009).

Καφές και καρδιαγγειακό σύστημα

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Όπως έχει περιγραφεί σε 3 συστηματικές ανασκοπήσεις, τα αποτελέσματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων υποδεικνύουν μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο (Sofi et al, 2007; Kawachi et al, 1994; Greenland, 1993). Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων αποκάλυψε μια σχέση σχήματος J μεταξύ κατανάλωσης καφέ και της πιθανότητας για οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (Panagiotakos et al, 2003). Σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι η πιθανότητα να παρουσιάσει κάποιος ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ήταν 3 φορές μεγαλύτερη στα άτομα που κατανάλωναν περισσότερο από 600 ml ρόφημα καφέ/ημέρα σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν καθόλου καφέ, ενώ η πιθανότητα αυτή ήταν σημαντικά μειωμένη στα άτομα που κατανάλωναν λιγότερο από 300 ml καφέ/ημέρα σε σχέση πάλι με αυτούς που δεν κατανάλωναν καθόλου καφέ.

Αντιθέτως, οι μετα-αναλύσεις 15 προοπτικών μελετών δεν υποδεικνύουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο (Sofi et al, 2007; Kawachi et al, 1994; Greenland, 1993). Για παράδειγμα, σε μία προοπτική μελέτη από τις ΗΠΑ που συμπεριέλαβε 44.005 άνδρες και 84.488 γυναίκες με 14-20 χρόνια παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο (Lopez-Garcia et al, 2006b). Το σημαντικό σε αυτή τη μελέτη ήταν η επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της κατανάλωσης καφέ κάθε 2-4 χρόνια. Συνολικά, παρόλο που τα αποτελέσματα των προοπτικών μελετών δεν δείχνουν ότι η κατανάλωση καφέ σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από αυτές τις

μελέτες δεν συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες με υψηλή κατανάλωση μη φιλτραρισμένων τύπων καφέ, όπως είναι ο βραστός καφές και ο καφές της καφετιέρας με έμβολο (French press) (van Dam, 2008b).

Οι διαφορές στα αποτελέσματα των προοπτικών μελετών και των μελετών ασθενών-μαρτύρων ίσως οφείλονται σε σφάλματα ανάκλησης που πιθανώς υπάρχουν στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων καθώς και στο ότι δεν μπορούν να συμπεριλάβουν τα γεγονότα θανάτου (van Dam, 2008b). Από την άλλη, οι προοπτικές μελέτες έχουν το μειονέκτημα ότι δεν εντοπίζουν τις άμεσες επιδράσεις της καφεΐνης. Επίσης διαφορετικοί μεθοδολογικοί σχεδιασμοί ίσως να εξηγούν εν μέρει τις διαφορές αυτές (van Dam, 2008b).

Πάντως θεωρείται παράδοξο το γεγονός ότι η κατανάλωση καφέ αυξάνει τα επίπεδα βιολογικών δεικτών που θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (χοληστερόλη, αρτηριακή πίεση, ινσουλινοαντίσταση, ομοκυστεΐνη), αλλά δεν συσχετίζεται με αύξηση της συχνότητας της στεφανιαίας νόσου σε βάθος χρόνου (van Dam, 2008a). Πιθανή εξήγηση είναι ότι οι επιβλαβείς βραχυπρόθεσμες επιδράσεις της καφεΐνης στην αρτηριακή πίεση και στην ινσουλινοευαισθησία (βλ. και παρακάτω) μπορεί να μειώνονται είτε από την ανάπτυξη μερικής ανοχής στην καφεΐνη κατά τη μακροχρόνια κατανάλωση ή/και από τις αντιρροπιστικές επιδράσεις άλλων συστατικών του καφέ (van Dam, 2008a).

Καφές και φλεγμονώδεις δείκτες

Οι έρευνες σχετικά με την επίδραση του καφέ σε δείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή είναι περιορισμένες. Όσον αφορά στις επιδημιολογικές μελέτες ο Zampelas και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι τα άτομα (άνδρες και γυναίκες) που κατανάλωναν >200 ml ρόφημα καφέ/ημέρα είχαν υψηλότερα επίπεδα IL-6, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), αμυλοειδούς Α (serum amyloid A — SAA) και παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), και μάλιστα η σχέση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη (Zampelas et al, 2004). Αυτή είναι η μοναδική έρευνα που έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και δεικτών φλεγμονής. Μία άλλη έρευνα που εξέτασε υγιείς και διαβητικές γυναίκες βρήκε χαμηλότερα επίπεδα CRP και Ε-σελεκτίνης τόσο στις διαβητικές γυναίκες που κατανάλωναν >2 κούπες καφεϊνούχο καφέ/ημέρα, όσο και στις υγιείς που κατανάλωναν >2 κούπες ντεκαφεϊνέ καφέ/ημέρα (Lopez-Garcia et al, 2006a). Χαμηλότερα επίπεδα CRP παρατηρήθηκαν και σε 2 άλλες συγχρονικές μελέτες. Στη μία από αυτές βρέθηκε, σε Ιάπωνες άνδρες, ότι όσο υψηλότερη ήταν η κατανάλωση καφέ, τόσο χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα της CRP (Maki et al, 2010), ενώ στην άλλη οι συγκεντρώσεις της

CRP στο αίμα ήταν χαμηλότερες σε γυναίκες που κατανάλωναν >1 κούπα καφέ/ημέρα σε σχέση με αυτές που δεν κατανάλωναν καθόλου καφέ (Kotani et al, 2008b).

Η αδιπονεκτίνη είναι μια αντιφλεγμονώδης λιποκυτταροκίνη που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών και η οποία αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία. Σε μία μελέτη στις ΗΠΑ εξετάστηκαν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σε γυναίκες και βρέθηκε ότι τόσο οι υγιείς όσο και οι διαβητικές γυναίκες που κατανάλωναν >4 κούπες καφεϊνούχου καφέ/ημέρα παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε σχέση με αυτές που δεν πίνουν καφέ συστηματικά (Williams et al, 2008). Τα αποτελέσματα παρέμειναν ίδια όταν εξετάστηκε η συνολική πρόσληψη καφεΐνης (αντί για την κατανάλωση ροφήματος καφέ), ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ντεκαφεϊνέ καφέ και των επιπέδων αδιπονεκτίνης ούτε στις υγιείς ούτε στις διαβητικές γυναίκες. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης υποστηρίζουν ότι ίσως η αδιπονεκτίνη να εξηγεί εν μέρει τη θετική σχέση μεταξύ κατανάλωσης καφεϊνούχου καφέ και ινσουλινοευαισθησίας (βλ. και παρακάτω). Εξάλλου, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σε έναν πληθυσμό Ιαπώνων (άνδρες και γυναίκες) στις διάφορες κατηγορίες κατανάλωσης καφέ (καθόλου, χαμηλή και υψηλή κατανάλωση), υποδηλώνοντας επίδραση της φυλής στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης (Kotani et al, 2008a).

Τέλος, σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη τα άτομα που κατανάλωσαν 8 κούπες καφέ/ημέρα για χρονικό διάστημα 1 μηνός παρουσίασαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις IL-18 και υψηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωσαν καθόλου καφέ, ενώ δεν επηρεάστηκαν άλλοι δείκτες φλεγμονής, μεταξύ των οποίων οι IL-6, IL-1ra, CRP και SAA (Kempf et al, 2010).

Καφές, γλυκαιμικός έλεγχος, ινσουλινοαντίσταση και Σακχαρώδης Διαβήτης II (ΣΔ II)

Πολλές περισσότερες είναι οι μελέτες, επιδημιολογικές και κλινικές, που έχουν εξετάσει την κατανάλωση καφέ σε σχέση με τον γλυκαιμικό έλεγχο, την ινσουλινοαντίσταση και τον ΣΔ II. Ξεκινώντας από τις συγχρονικές μελέτες, η κατανάλωση καφέ βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με τον επιπολασμό της υπεργλυκαιμίας νηστείας (επίπεδα γλυκόζης νηστείας >110mg/dl) σε δείγμα Ιαπώνων, σχέση που έγινε πιο αδύναμη όταν αντικαταστάθηκε η κατανάλωση καφέ με την συνολική πρόσληψη καφεΐνης (Isogawa et al, 2003). Σε μία άλλη μελέτη σε άνδρες, όπου προσδιορίστηκε η ινσουλινοευαισθησία με υπερινσουλιναιμικό ευγλυκαιμικό clamp, οι ερευνητές βρήκαν ότι η κατανάλωση καφέ σχετίζεται με αυξημένη ινσουλινοευαισθησία, δεν βρήκαν όμως επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην έκκριση της

ινσουλίνης από το πάγκρεας και πρότειναν ότι άλλα συστατικά του καφέ, εκτός από την καφεΐνη, είναι υπεύθυνα για τα αποτελέσματα αυτά (Arnö et al, 2004).

Η υψηλή κατανάλωση καφέ (>5 κούπες ροφήματος/ημέρα) σε άτομα με ΣΔ II και άτομα με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance-IGT) συσχετίστηκε αρνητικά με την ινσουλinoαντίσταση και με χαμηλή λειτουργικότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος (Agardh et al, 2004). Από την ίδια μελέτη, τα άτομα που κατανάλωναν >5 κούπες ρόφημα καφέ/ημέρα σε σχέση με αυτά που κατανάλωναν <2 κούπες/ημέρα είχαν πολύ μικρότερη πιθανότητα να παρουσιάσουν αντίσταση στην ινσουλίνη, IGT και ΣΔ II. Σχεδόν παράλληλα με αυτή τη μελέτη, άλλες 2 μελέτες βρήκαν ότι η κατανάλωση της ίδιας ποσότητας καφέ (5 κούπες/ημέρα) συσχετίζονταν αρνητικά με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και με τα επίπεδα γλυκόζης στις 2 ώρες έπειτα από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT), αλλά όχι με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (van Dam et al, 2004a; Yamaji et al, 2004). Παρόλα αυτά, ο Bidel και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι η κατανάλωση καφέ σχετίζεται αρνητικά και με τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και με τα επίπεδα γλυκόζης στις 2 ώρες έπειτα από OGTT (Bidel et al, 2006).

Σε σύγκριση που έγινε μεταξύ της καθημερινής και της περιστασιακής κατανάλωσης καφέ δεν βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, αλλά τα άτομα που έπιναν καφέ καθημερινά είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης στα 120 λεπτά έπειτα από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Soriguer et al, 2004). Εξάλλου, στην ίδια έρευνα οι καθημερινοί καταναλωτές καφέ είχαν χαμηλότερο κίνδυνο για IGT και ΣΔ II. Οι ερευνητές, για να εξηγήσουν τα αποτελέσματά τους, πρότειναν πιθανή επίδραση της καφεΐνης στο σύστημα έκκρισης ινσουλίνης που σχετίζεται με το έντερο.

Σε μία άλλη μελέτη σε γυναίκες παρατηρήθηκε 16% χαμηλότερη συγκέντρωση του C-πεπτιδίου σε αυτές που κατανάλωναν >4 κούπες καφεϊνούχου ή ντεκαφεϊνέ καφέ την ημέρα, δείχνοντας ότι η χρόνια κατανάλωση καφεϊνούχου ή ντεκαφεϊνέ καφέ μπορεί να μειώνει την έκκριση ινσουλίνης δεδομένου ότι μειώνει την έκκριση C-πεπτιδίου, το οποίο είναι ένας δείκτης της έκκρισης ινσουλίνης και η μείωση της έκκρισης ινσουλίνης συνάδει με την αύξηση της ινσουλिनοευαισθησίας (Wu et al, 2005). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι συστατικά του καφέ άλλα από την καφεΐνη είναι πιθανό να έχουν έναν προστατευτικό ρόλο ενάντια στον ΣΔ II.

Στην Ελλάδα μία έρευνα σε ηλικιωμένους έδειξε ότι τα άτομα με μέτρια κατανάλωση καφέ (1-2 κούπες/ημέρα) είχαν μικρότερη πιθανότητα να έχουν ΣΔ II, ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση στις υψηλότερες κατηγορίες κατανάλωσης καφέ (Panagiotakos et al, 2007). Στην ίδια

μελέτη 1-2 κούπες καφέ/ημέρα συσχετίστηκαν με μειωμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας μόνο στα άτομα που δεν κατανάλωναν τσάι.

Όσον αφορά στις προοπτικές μελέτες, στην πλειοψηφία τους δείχνουν ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον ΣΔ II. Δεδομένα από μια προοπτική μελέτη έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για ΣΔ II ανεξάρτητα από το φύλο ή την ηλικία. Τα άτομα που κατανάλωναν τουλάχιστον 7 κούπες καφέ καθημερινά είχαν 50% χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ II σε σχέση με εκείνα που κατανάλωναν 2 ή λιγότερες κούπες την ημέρα (van Dam et al, 2002). Εντούτοις, αυτή η μελέτη δεν ξεχώρισε την κατανάλωση καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ και δεν αξιολόγησε άλλες πηγές καφεΐνης.

Ο Salazar-Martinez και οι συνεργάτες του (2004) αξιολόγησαν την κατανάλωση καφέ και καφεΐνης από οποιοσδήποτε πηγές και βρήκαν μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για ΣΔ II, ενώ αποκαλύφθηκε και μια προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης καφεΐνης στον ΣΔ II. Η κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ έδειξε μια πιο μέτρια αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο για ΣΔ II.

Στη μελέτη Nurses' Health Study II οι ερευνητές παρατήρησαν, έπειτα από προσαρμογή για διάφορες μεταβλητές, χαμηλότερο κίνδυνο για ΣΔ II στις γυναίκες που κατανάλωναν οποιαδήποτε δόση καφέ σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν αυτήν τη συνήθεια. Αυτή η συσχέτιση ήταν παρόμοια για τον καφεϊνούχο, ντεκαφεϊνέ και τον καφέ φίλτρου, προτείνοντας ότι η μέτρια κατανάλωση καφέ μειώνει (κατά 13-19%) τον κίνδυνο για ΣΔ II στις νέες και μέσης ηλικίας γυναίκες και ότι συστατικά του καφέ άλλα από την καφεΐνη είναι υπεύθυνα για αυτή τη σχέση (van Dam et al, 2006). Η προοπτική μελέτη Iowa Women's Health Study που έγινε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επαλήθευσε ότι η κατανάλωση και των δύο τύπων καφέ, καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ, αλλά ιδιαίτερα ο ντεκαφεϊνέ συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο για ΣΔ II (Pereira et al, 2006).

Επιπρόσθετα, μια άλλη προοπτική μελέτη έδειξε ότι η επεξεργασία του καφέ φαίνεται να έχει μια επίδραση στον κίνδυνο για ΣΔ II και φάνηκε ένα πλεονέκτημα του καφέ φίλτρου σε σχέση με τον βραστό στη μείωση του κινδύνου για ΣΔ II (Tuomilehto et al, 2004). Ο Rosengren και οι συνεργάτες του παρατήρησαν σε ένα δείγμα γυναικών από τη Σουηδία ότι η προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης καφέ είναι δόσο-εξαρτώμενη (Rosengren et al, 2004) και μια άλλη μελέτη αναφέρει ότι και οι νυν και οι πρώην καταναλωτές καφέ έχουν, αντίστοιχα, 62% και 64% μείωση του κινδύνου για ΣΔ II (Smith et al, 2006).

Δεν έχουν παρατηρήσει όμως όλες οι μελέτες μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για ΣΔ II. Μια φινλανδική προοπτική μελέτη δεν έδειξε τέτοια συσχέτιση (Reunanen et al, 2003). Επιπλέον, μια μελέτη σε ινδιάνους Pima (ένας πληθυσμός με υψηλό επιπολασμό ΣΔ II) δεν βρήκε διαφορετική επίπτωση ΣΔ II μεταξύ των καταναλωτών καφέ και εκείνων που δεν πίνουν ποτέ καφέ (Saremi et al, 2003).

Εντούτοις, συστηματικές ανασκοπήσεις από αρκετούς συγγραφείς (Pimentel et al, 2009 / Bidel et al, 2008) καθώς και μία μετα-ανάλυση 18 προοπτικών μελετών (Huxley et al, 2009) προτείνουν μια προστατευτική δράση της κατανάλωσης καφέ, καφεϊνούχου ή μη, στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ II. Μία άλλη συστηματική ανασκόπηση που εξέτασε 9 προοπτικές μελέτες υποστήριξε ότι τα άτομα που κατανάλωναν 4-6 κούπες καφέ την ημέρα και εκείνα με υψηλότερη κατανάλωση (>6 κούπες καφέ την ημέρα) είχαν κατά 28% και 35% χαμηλότερο κίνδυνο για ΣΔ II όταν συγκρίθηκαν με τη χαμηλότερη κατηγορία κατανάλωσης (<2 κούπες την ημέρα ή καθόλου) (van Dam et al, 2005).

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που έχουν γίνει σχετικά με την επίδραση του καφέ και της καφεΐνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης αντικρούουν τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών. Πράγματι, η πλειονότητα των κλινικών μελετών υποδεικνύει μια οξεία δυσμενή επίδραση της καφεΐνης και του καφεϊνούχου καφέ στον γλυκαιμικό έλεγχο (Moisey et al, 2010; Robinson et al, 2009; Lane et al, 2008; Moisey et al, 2008; Louie et al, 2008; Battram et al, 2007; Lane et al, 2007; Dekker et al, 2007; Battram et al, 2006; Lee et al, 2005; Battram et al, 2005; Lane et al, 2004; Robinson et al, 2004; Petrie et al, 2004; Johnston et al, 2003; Thong et al, 2002a; Thong et al, 2002b; Keijzers et al, 2002; Greer et al, 2001; Graham et al, 2001; Graham et al, 2000; Pizziol et al, 1998; Wachman et al, 1970; Feinberg et al, 1968).

Η κατανάλωση καφεΐνης από φυσιολογικούς βάρους, παχύσαρκους και διαβητικούς εθελοντές 1 ώρα πριν από μία δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) ή μία δοκιμασία ανοχής σε μикτό γεύμα (Mixed Meal Tolerance Test-MMTT) είχε σαν αποτέλεσμα μια παροδική δυσανεξία στη γλυκόζη (Robinson et al, 2004; Lane et al, 2004; Petrie et al, 2004; Graham et al, 2001; Pizziol et al, 1998). Αντίστοιχα, μελέτες που χρησιμοποίησαν το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναϊκό clamp επιβεβαίωσαν ότι η κατανάλωση καφεΐνης μειώνει την μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη απομάκρυνση της γλυκόζης από το αίμα (insulin-mediated glucose disposal) κατά 13-37% (Battram et al, 2007; Lee et al, 2005; Battram et al, 2005; Keijzers et al, 2002; Thong et al, 2002a; Greer et al, 2001), κυρίως μέσω επίδρασης στο επίπεδο του σκελετικού μυός (Thong et al, 2002a).

Στη μείωση της ινσουλινοευαισθησίας που επάγει οξέως η καφεΐνη, ο ανταγωνισμός των υποδοχέων αδενosίνης στην περιφέρεια δεν φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο (Keijzers et al, 2002). Από την άλλη, η αύξηση των συγκεντρώσεων της αδρεναλίνης (η οποία δρα ανταγωνιστικά προς την ινσουλίνη) που προκαλεί η καφεΐνη δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνη της αυτή τη μείωση της ινσουλινοευαισθησίας (Battram et al, 2007; Battram et al, 2005). Πάντως, η άσκηση 2 ώρες πριν την κατανάλωση καφεΐνης βρέθηκε να μειώνει τη δυσμενή επίδραση της δεύτερης στην ινσουλινοευαισθησία (Thong et al, 2002a).

Μία πολύ σημαντική μελέτη ήταν αυτή της Battram και των συνεργατών της (2006), οι οποίοι δείχνανε χρησιμοποιώντας ένα OGTT ότι η καφεΐνη χορηγούμενη σε κάψουλα (4,45 mg/kgBΣ) προκαλεί μεγαλύτερη δυσανοχή στην γλυκόζη από ό,τι ο καφεϊνούχος καφές ίδιας περιεκτικότητας σε αυτή και συμπεράναν ότι πιθανόν άλλα συστατικά του καφέ δρουν ευεργετικά στο γλυκαιμικό έλεγχο (Battram et al, 2006). Στην ίδια μελέτη, ο ντεκαφεϊνέ καφές προκάλεσε μικρότερη αύξηση της γλυκόζης στο OGTT έναντι του placebo (4,45 mg γλυκόζης/kgBΣ). Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η σύγκριση των οξέων επιδράσεων της καφεΐνης στον γλυκαιμικό έλεγχο με αυτές του καφεϊνούχου καφέ θα πρέπει να γίνεται (τουλάχιστον) με προσοχή, όπως προσοχή χρειάζεται και όταν ο ντεκαφεϊνέ καφές χρησιμοποιείται ως παρέμβαση ελέγχου.

Εξάλλου, η επίδραση της κατανάλωσης καφέ επί 2 ή 4 εβδομάδες στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας εξετάστηκε σε 3 άλλες κλινικές μελέτες. Στην πρώτη από αυτές, η κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ για 2 εβδομάδες από άτομα που συνήθιζαν να λαμβάνουν κατά μέσο όρο 560mg καφεΐνη/ημέρα από καφέ ή τσάι είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων γλυκόζης νηστείας, χωρίς να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης (Naismith et al, 1970). Στην άλλη, οι ερευνητές βρήκαν ότι η υψηλή κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ για 4 εβδομάδες αύξησε τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας, αλλά όχι τις αντίστοιχες της γλυκόζης, ενώ η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ ή καφεΐνης (σε κάψουλες) για 2 εβδομάδες δεν μετέβαλε τη γλυκόζη και έτεινε να αυξήσει την ινσουλίνη νηστείας (van Dam et al, 2004b). Στην τρίτη κλινική μελέτη όπου καταναλώθηκαν 8 κούπες καφέ/ημέρα επί 1 μήνα δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, ούτε στην ινσουλινοαντίσταση (Kempf et al, 2010).

Τέλος, όταν ο καφές καταναλώθηκε μαζί με κάποιο γεύμα, η μεταγευματική διαχείριση της γλυκόζης επηρεάστηκε από το γλυκαιμικό δείκτη του γεύματος (υψηλό ή χαμηλό) και το είδος του καφέ (καφεϊνούχος ή ντεκαφεϊνέ) (Moisey et al, 2008). Τα άτομα που κατανάλωσαν καφεϊνούχο καφέ σε συνδυασμό με γεύμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και αυτά που

κατανάλωσαν ντεκαφεϊνέ καφέ με γεύμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη είχαν αντίστοιχα τον χειρότερο και τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο μεταξύ των 4 δυνατών συνδυασμών (δεν υπήρχε παρέμβαση ελέγχου) (Moisey et al, 2008). Εξαιρετικά ενδιαφέρουσα ήταν εξάλλου η παρατήρηση ότι η προσθήκη 10 gr ζάχαρης σε καφεϊνούχο καφέ μείωσε τη μεταγευματική γλυκαιμία σε σχέση με τον σκέτο καφεϊνούχο καφέ και με το νερό, υποδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδραση του καφέ με άλλα τρόφιμα πιθανόν να αλλάζει την επίδρασή του στο μεταβολισμό της γλυκόζης (Louie et al, 2008).

Ερευνητικά κενά και σκοπός της μελέτης

Η χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή έχει από καιρό συσχετισθεί, μεταξύ άλλων, με την ινσουλινοαντίσταση και το ΣΔ II (Shoelson et al, 2006; Pickup, 2004). Η βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης καφέ σε δείκτες φλεγμονής είναι πολύ περιορισμένη και τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας είναι αντικρουόμενα (Maki et al, 2010; Williams et al, 2008; Kotani et al, 2008a; Kotani et al, 2008b; Zampelas et al, 2004). Ενώ έχουν γίνει κάποιες επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν τη σχέση της κατανάλωσης καφέ με δείκτες φλεγμονής, κλινικές μελέτες απουσιάζουν. Μία μόνο κλινική μελέτη ασχολήθηκε με την κατανάλωση επί 1 μήνα καθόλου, μέτριας (4 κούπες/ημέρα) και υψηλής (8 κούπες/ημέρα) ποσότητας καφεϊνούχου καφέ σε σχέση με την ινσουλινοαντίσταση και δείκτες φλεγμονής στη νηστεία (Kempf et al, 2010). Ο σκοπός της παρούσας κλινικής μελέτης είναι να διερευνήσει την οξεία (βραχυπρόθεσμη) επίδραση της κατανάλωσης καφέ, με καφεΐνη ή χωρίς, σε βιοχημικούς δείκτες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή. Δεδομένης της δημοτικότητας του καφέ ως ρόφημα και της σημαντικότητας της φλεγμονής ως παράγων που συνοδεύει αρκετές νοσογόνες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλινοαντίστασης, η παρούσα κλινική μελέτη έρχεται να καλύψει ένα σημαντικό κενό της βιβλιογραφίας.

B. Μεθοδολογία

Δείγμα

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 16 υγιείς άνδρες εθελοντές φυσιολογικού σωματικού βάρους ή υπέρβαροι, οι οποίοι απάντησαν σε τοπική αγγελία ή βρέθηκαν μεταξύ φίλων των ερευνητών. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της έρευνας οι συμμετέχοντες έπρεπε να πληρούν τα εξής κριτήρια:

- Να μην είναι καπνιστές
- Να καταναλώνουν συστηματικά καφεϊνούχο καφέ ή εναλλακτικά να καταναλώνουν τρόφιμα που περιέχουν καφεΐνη, όπως τσάι, αναψυκτικά, σοκολάτα.
- Να μην βρίσκονται σε δίαιτα αδυνατίσματος ή άλλης μορφής δίαιτα
- Να μην είναι αθλητές σε περίοδο αγώνων
- Να μην παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση (ΑΠ > 130/85 mmHg), σακχαρώδη διαβήτη, δυσανοχή στη γλυκόζη ή επίπεδα γλυκόζης νηστείας > 125 mg/dl. Τα άτομα που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ή φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης αποκλείστηκαν από την μελέτη.
- Να μην αναφέρουν μεταβολική ή ενδοκρινική διαταραχή
- Να παρουσιάζουν φυσιολογική συμπεριφορά απέναντι στο φαγητό, όπως αυτή αξιολογείται από το ερωτηματολόγιο διαιτητικής συμπεριφοράς DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) (van Strien et al, 1986). Τα άτομα με σκορ > 2,5 αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Τα βασικά χαρακτηριστικά των εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη

<u>Χαρακτηριστικά δείγματος</u>	<u>Μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (εύρος τιμών)</u>
Ηλικία (έτη)	27,8 $\pm$ 5,2 (21,0 – 39,0)
Βάρος (Kg)	81,8 $\pm$ 7,5 (66,7 – 93,3)
BMI (kg/m ²)	25,5 $\pm$ 2,3 (19,7 – 28,6)
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας	1,5 $\pm$ 0,3 (1,3 – 2,1)
Συνήθης πρόσληψη καφεΐνης (mg/ημέρα)	250 $\pm$ 170 (20 – 562)

Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη που διενεργήθηκε ήταν μια μονά τυφλή, διασταυρούμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου ο κάθε εθελοντής έλαβε μέρος με τυχαία σειρά σε 3 δοκιμασίες σε 3 διαφορετικές ημέρες με μια «κενή» ενδιάμεση περίοδο που κυμαινόταν από 1 έως 4 εβδομάδες. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μεταβολικής Μονάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Πριν την έναρξη της παρέμβασης, οι εθελοντές συμπλήρωσαν ένα ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ποτών για την αξιολόγηση της συνηθισμένης τους πρόσληψης καφεΐνης κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιελάμβανε ερωτήσεις για την κατανάλωση διαφόρων τύπων καφέ (με καφεΐνη ή χωρίς), τσαγιού, αναψυκτικών και ενεργειακών ποτών που περιέχουν καφεΐνη και σοκολάτας.

Για την εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας οι εθελοντές συμπλήρωσαν επίσης το ελληνικό ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (HPAQ), το οποίο αξιολογεί την ενεργειακή δαπάνη κάθε φυσικής δραστηριότητας που συμβαίνει στην εργασία, στο σπίτι και στα πλαίσια της διασκέδασης. Η εκτίμηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας (Physical Activity Level-PAL) βασίστηκε στις τιμές των μεταβολικών ισοδυνάμων (Metabolic Equivalent of Task-MET) της κάθε δραστηριότητας (Kollia et al. 2006).

Κατά την πρώτη επίσκεψη των εθελοντών στο εργαστήριο έγινε μέτρηση του ύψους και του βάρους τους και υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) ως βάρος/ύψος² (Kg/m²). Την ημέρα πριν από καθεμία από τις 3 δοκιμασίες, οι συμμετέχοντες έπρεπε να μην καταναλώσουν τρόφιμα ή ποτά που περιέχουν καφεΐνη, να αποφύγουν την υπερβολική άσκηση και να κοιμηθούν τουλάχιστον 7 ώρες κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Την ημέρα κάθε παρέμβασης οι εθελοντές προσέρχονταν στο εργαστήριο στις 9:00 π.μ έπειτα από 10ωρη νηστεία (η κατανάλωση νερού ήταν ελεύθερη μετά τις 11:00 μ.μ. της προηγούμενης ημέρας). Αρχικά γίνονταν καθετηριασμός μιας φλέβας στην έσω επιφάνεια του αγκώνα από εξειδικευμένο προσωπικό και με την επίβλεψη ιατρού, ενώ 15 λεπτά αργότερα γίνονταν η πρώτη αιμοληψία (-15 λεπτά, χρονική στιγμή T0). Έπειτα από 10 λεπτά ο εθελοντής κατανάλωνε σε διάστημα 5 λεπτών ένα τυποποιημένο πρωινό, το οποίο περιελάμβανε 1 φέτα λευκό ψωμί του τοστ, 5 gr βούτυρο και 10 gr λευκή ζάχαρη. Η θερμιδική αξία του πρωινού ήταν 142 kcal (6,5% της ενέργειας από πρωτεΐνες, 62,5% από υδατάνθρακες και 31,0% από λιπίδια). Μαζί με το πρωινό ο εθελοντής κατανάλωνε και ένα από τα 3 ποτά που αντιστοιχούσαν στις 3 παρεμβάσεις, δηλαδή είτε:

- καφεϊνούχο στιγμιαίο καφέ με 3 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους σε 200 ml νερό
- ντεκαφεϊνέ στιγμιαίο καφέ σε ίση ποσότητα με τον καφεϊνούχο σε 200 ml νερό
- 200 ml νερό (παρέμβαση ελέγχου)

Αμέσως μετά τη λήξη του γεύματος ακολουθούσε νέα αιμοληψία (0 λεπτά, χρονική στιγμή T1) και στη συνέχεια δείγματα αίματος συλλέγονταν στα 15 (T2), 30 (T3), 60 (T4), 90 (T5), 120 (T6), 150 (T7) και 180 (T8) λεπτά. Έπειτα από κάθε αιμοληψία γίνονταν έγχυση 5 ml διαλύματος NaCl 0,9% στον φλεβοκαθετήρα.

Για τον υπολογισμό της ποσότητας του καφέ στην παρέμβαση με τον καφεϊνούχο καφέ χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα της χημικής ανάλυσης γνωστής μάρκας στιγμιαίου καφέ (η οποία έγινε σε εξωτερικό, συνεργαζόμενο χημικό εργαστήριο), σύμφωνα με την οποία 1 gr στιγμιαίου καφέ περιέχει 38,33 mg καφεΐνης. Επιπλέον, σύμφωνα με τις ετικέτες των συσκευασιών ο καφεϊνούχος και ο ντεκαφεϊνέ καφές είχαν την ίδια σύσταση σε ενέργεια (49 kcal/100 gr), υδατάνθρακες (34,4 gr/100 gr) και απλά σάκχαρα (5,6 gr/100 gr), πρωτεΐνες (6,1 gr/100 gr), λιπίδια (0,3gr/100 gr) και κορεσμένα λιπίδια (0 gr/100 gr), διαιτητικές ίνες (28,9 gr/100 gr), νάτριο (0 gr/100 gr) και αντιοξειδωτικά (27 gr/100 gr) (Nestle).

Προσδιορισμός των βιοχημικών δεικτών

Μετά από κάθε αιμοληψία τα δείγματα αίματος φυγοκεντρήθηκαν είτε αμέσως για απομόνωση του πλάσματος, είτε αφού είχαν αφεθεί για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να πήξουν, για να απομονωθεί ο ορός αίματος. Στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε eppendorfs και αποθηκεύτηκαν στους -80°C .

Στα δείγματα αίματος κάθε εθελοντή και από κάθε παρέμβαση έγινε προσδιορισμός των συγκεντρώσεων γλυκόζης, ινσουλίνης, αδιπονεκτίνης, IL-6 και IL-18.

Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης πλάσματος μετρήθηκαν με τη χρήση αυτόματου βιοχημικού αναλυτή και σταθερά αντιδραστήρια (ACE Schiapparelli, Biosystems, Fairfield, NJ, USA). Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και αδιπονεκτίνης ορού μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (Radioimmunoassay-RIA) και πρότυπα αντιδραστήρια (Millipore Co., Billerica, MA). Η ευαισθησία της μεθόδου για την ινσουλίνη ήταν $2\mu\text{U/ml}$ και για την αδιπονεκτίνη 1 ng/ml και τα intra assay CVs $2,2 - 4,4\%$, και $1,78 - 6,21\%$, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις IL-6 στο πλάσμα μετρήθηκαν με ενζυμοανοσολογική μέθοδο χημειοφωταύγειας (chemiluminescent Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-ELISA) με εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια (R&D Systems, Minneapolis, MN). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν $0,16\text{ ng/ml}$ και το intra assay CV $3,0 - 5,8\%$. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της IL-18 μετρήθηκαν με ενζυμοανοσολογική μέθοδο (ELISA) με εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια (MBL Co., LTD). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν $12,5\text{ pg/ml}$ και το intra assay CV $5,03 - 9,92\%$.

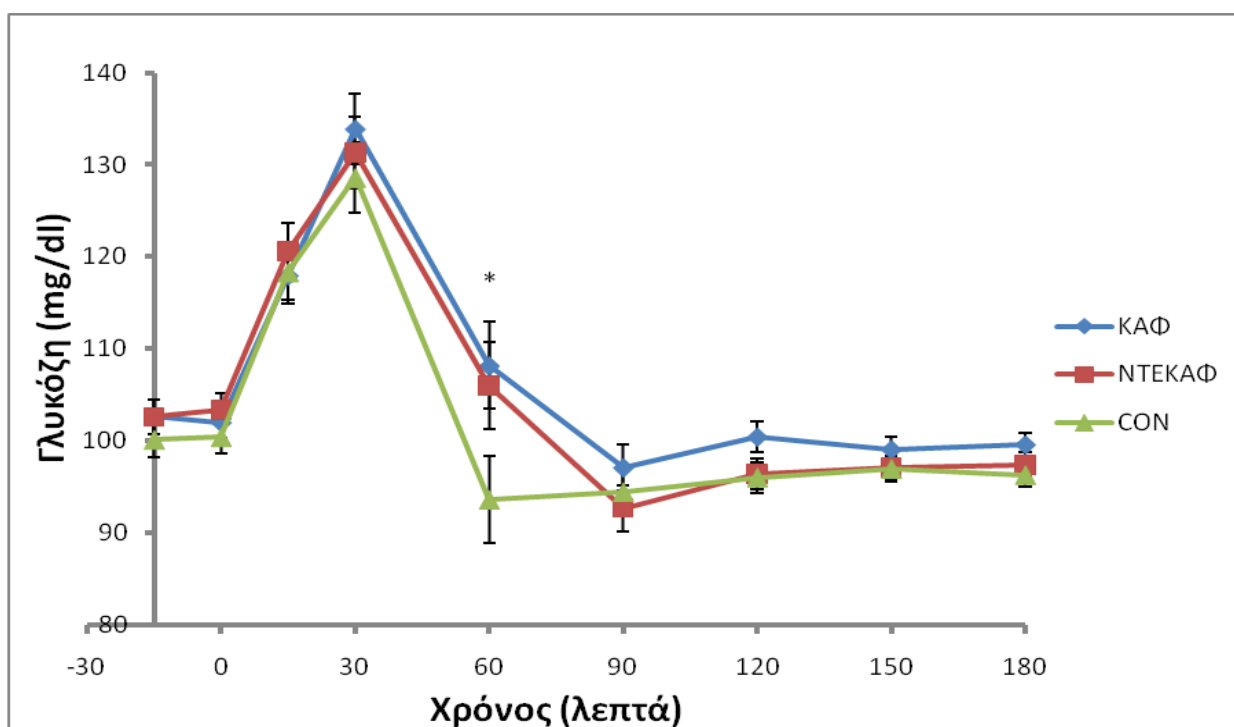
Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SPSS 13.0. Για τη σύγκριση των τιμών των ανωτέρω βιοχημικών δεικτών εφαρμόστηκε η ανάλυση της συνδιακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (οι εθελοντές τέθηκαν ως συμπαράγοντας - covariate) και έγινε έλεγχος για επίδραση της κάθε παρέμβασης στους βιοχημικούς δείκτες καθώς και για αλληλεπίδραση της παρέμβασης σε συνάρτηση με το χρόνο. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% ($p < 0,05$).

Για τον έλεγχο διαφορών μεταξύ των βιοχημικών δεικτών της τάξης των 0,5 τυπικών αποκλίσεων και για επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0,05, τα 15 άτομα κρίθηκαν αρκετά για την επίτευξη στατιστικής ισχύος 80% .

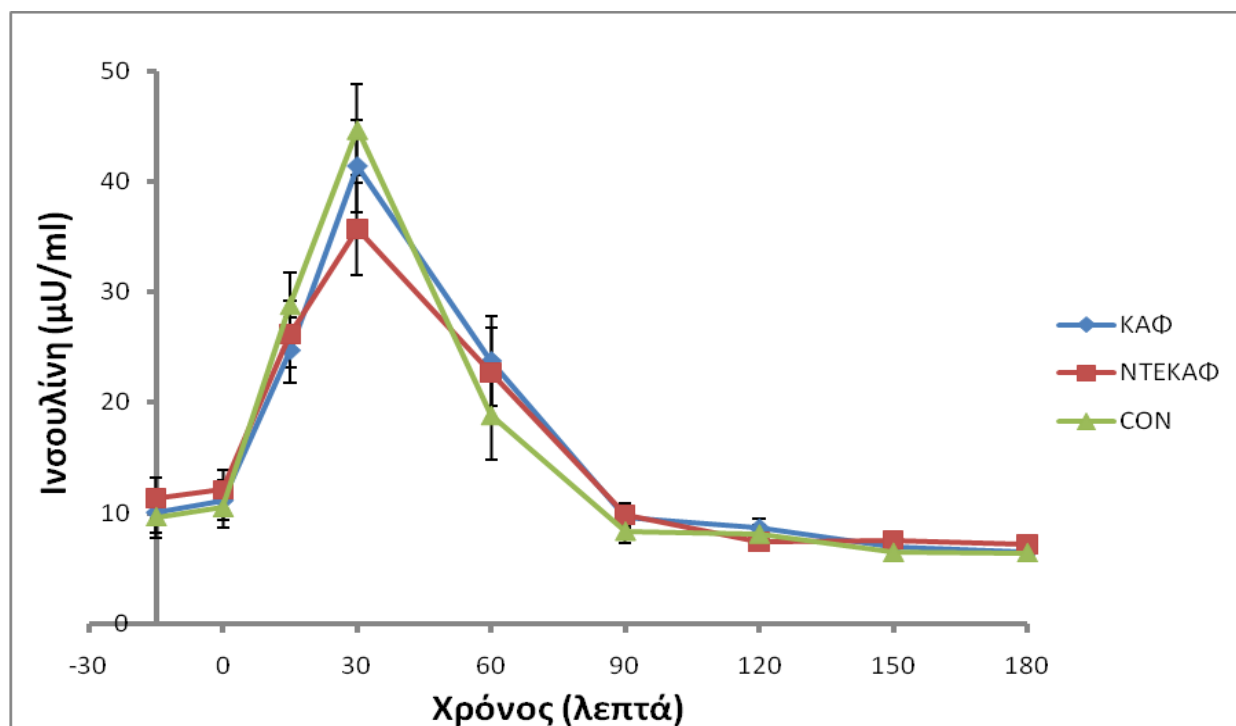
Γ. Αποτελέσματα

Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης έφτασαν το μέγιστο της τιμής τους στα 30 λεπτά (T3) από την έναρξη της παρέμβασης και στις 3 δοκιμασίες (~30% υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα νηστείας). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου και παρέμβασης. Παρόλα αυτά, η ανάλυση έδειξε ότι στην παρέμβαση του καφεϊνούχου καφέ ο μέσος όρος της συγκέντρωσης γλυκόζης των εθελοντών στα 60 λεπτά (T4) ήταν, στατιστικώς σημαντικά, υψηλότερος σε σχέση με τον αντίστοιχο της παρέμβασης ελέγχου ($p=0,03$). Επιπλέον, το ίδιο ίσχυσε και στα 120 (T6) και 180 λεπτά (T8), με τη στατιστική σημαντικότητα να είναι οριακή ($p=0,06$ και $p=0,07$, αντίστοιχα). Στην παρέμβαση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ τα επίπεδα της γλυκόζης ήταν υψηλότερα στα 60 λεπτά (T4) σε σχέση με την παρέμβαση με το νερό, οριακά μη στατιστικά σημαντικά ($p=0,06$) (Εικόνα 1).



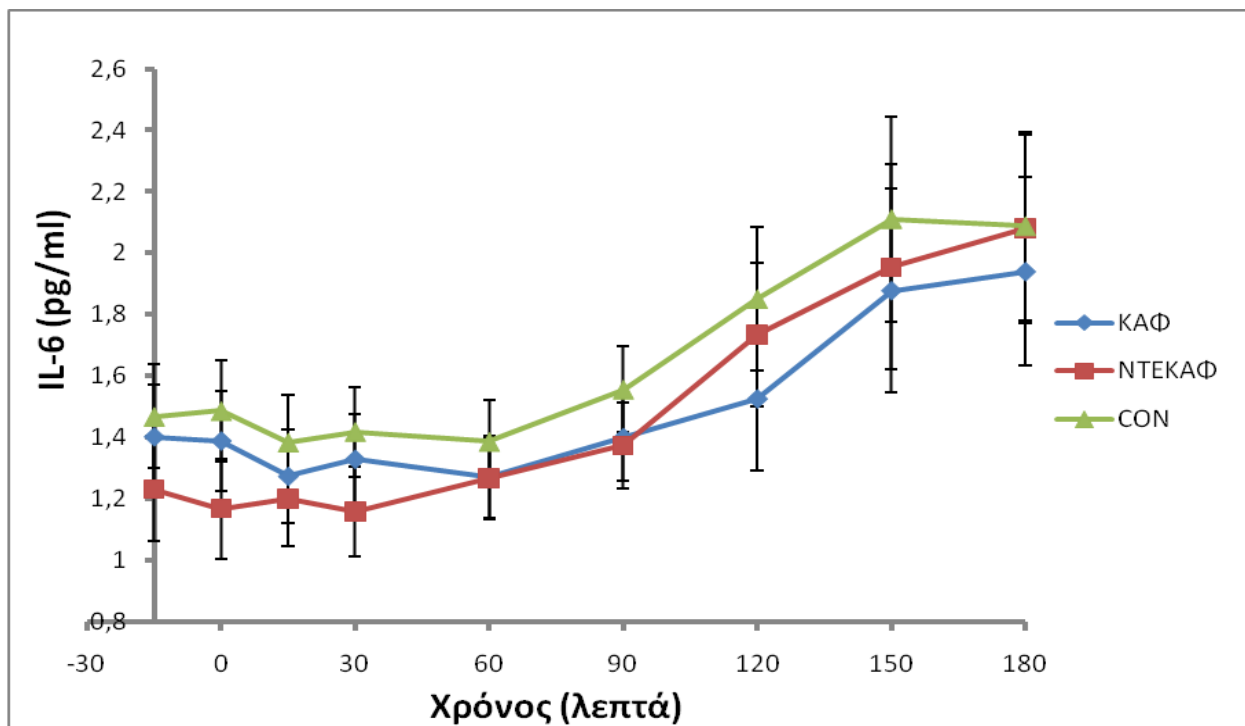
Εικόνα 1: Η μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος στις 3 παρεμβάσεις σε συνάρτηση με το χρόνο. ΚΑΦ = η παρέμβαση με τον καφεϊνούχο καφέ, ΝΤΕΚΑΦ = η παρέμβαση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ και CON = η παρέμβαση ελέγχου με το νερό. * = στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0,05$) μεταξύ της παρέμβασης του καφέ και της παρέμβασης ελέγχου. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπικό σφάλμα.

Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης, ακολουθώντας την άνοδο των τιμών της γλυκόζης, έφτασαν τη μέγιστη τιμή τους στα 30 λεπτά (T3) και στις 3 παρεμβάσεις (αύξηση ~44% για την παρέμβαση ελέγχου, ~41% για την παρέμβαση του καφεϊνούχου καφέ και ~35% για την παρέμβαση του ντεκαφεϊνέ καφέ) και επανήλθαν στα επίπεδα νηστείας στα 90 λεπτά (T5). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου και παρέμβασης (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Η μεταβολή των επιπέδων ινσουλίνης ορού στις 3 παρεμβάσεις σε συνάρτηση με το χρόνο. ΚΑΦ = η παρέμβαση με τον καφεϊνούχο καφέ, ΝΤΕΚΑΦ = η παρέμβαση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ και CON = η παρέμβαση ελέγχου με το νερό. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπικό σφάλμα.

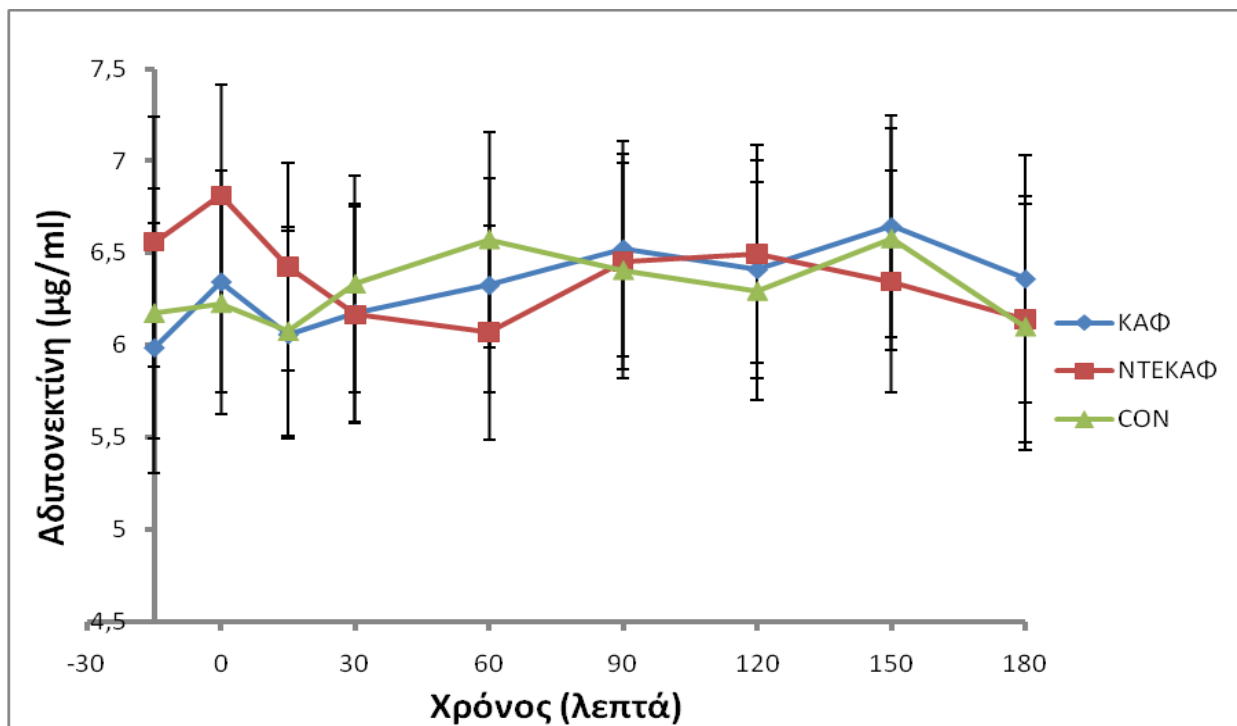
Οι συγκεντρώσεις της IL-6 και στις 3 παρεμβάσεις παρέμειναν σταθερές μέχρι τα 60 λεπτά (T4) και στη συνέχεια άρχισαν να αυξάνονται ως και το τέλος της κάθε παρέμβασης, όπου βρέθηκαν κατά ~40% υψηλότερες σε σχέση με τα επίπεδα νηστείας. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης, αλλά η αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου και παρέμβασης ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,01$) (Εικόνα 3).



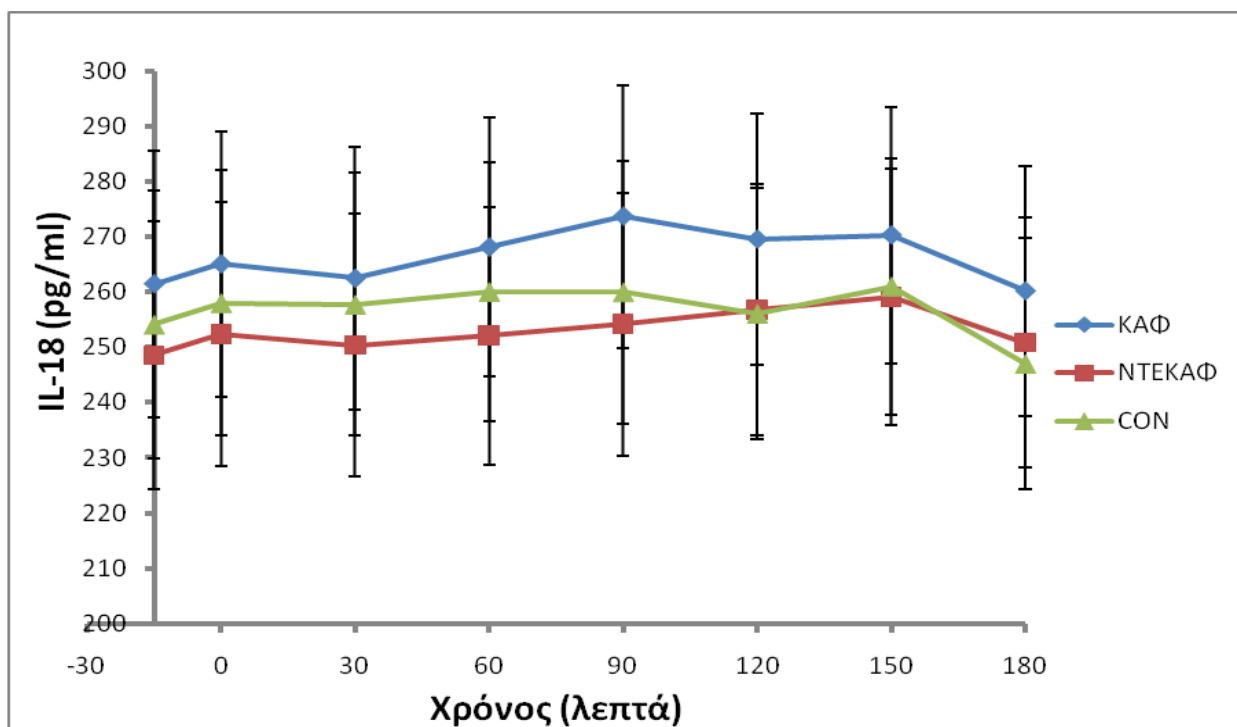
Εικόνα 3: Η μεταβολή των επιπέδων IL-6 πλάσματος στις 3 παρεμβάσεις σε συνάρτηση με το χρόνο. ΚΑΦ = η παρέμβαση με τον καφεϊνούχο καφέ, ΝΤΕΚΑΦ = η παρέμβαση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ και CON = η παρέμβαση ελέγχου με το νερό. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπικό σφάλμα.

Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης παρέμειναν σταθερές σε όλες τις παρεμβάσεις και σε όλες τις χρονικές στιγμές. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου και παρέμβασης (Εικόνα 4).

Οι συγκεντρώσεις της IL-18 παρέμειναν σταθερές σε όλες τις παρεμβάσεις και σε όλες τις χρονικές στιγμές. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου και παρέμβασης (Εικόνα 5).



Εικόνα 4: Η μεταβολή των επιπέδων αδιπονεκτίνης ορού στις 3 παρεμβάσεις σε συνάρτηση με το χρόνο. ΚΑΦ = η παρέμβαση με τον καφεϊνούχο καφέ, ΝΤΕΚΑΦ = η παρέμβαση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ και CON = η παρέμβαση ελέγχου με το νερό. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπικό σφάλμα.



Εικόνα 5: Η μεταβολή των επιπέδων IL-18 πλάσματος στις 3 παρεμβάσεις σε συνάρτηση με το χρόνο. ΚΑΦ = η παρέμβαση με τον καφεϊνούχο καφέ, ΝΤΕΚΑΦ = η παρέμβαση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ και CON = η παρέμβαση ελέγχου με το νερό. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπικό σφάλμα.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν περαιτέρω χωρίζοντας τους εθελοντές σε φυσιολογικού βάρους ($BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$) και υπέρβαρους ($BMI > 25 \text{ Kg/m}^2$) και στη συνέχεια σε άτομα με χαμηλή και υψηλή κατανάλωση καφεΐνης με κριτήριο τη διάμεσο της συνηθισμένης τους πρόσληψης καφεΐνης, η οποία βρέθηκε ότι ήταν 222mg.

Όσον αφορά στη γλυκόζη, βρέθηκε για τους υπέρβαρους στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης ($p=0,01$). Πιο συγκεκριμένα, οι υπέρβαροι παρουσίασαν στα 60 (T4), στα 120 (T6) και 180 λεπτά (T8) υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στην παρέμβαση με τον καφέ σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου ($p=0,001$, $p=0,04$ και $p=0,009$, αντίστοιχα). Επίσης παρουσίασαν οριακά μη στατιστικώς σημαντικά ($p=0,07$) υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στα 60 λεπτά (T4) στην παρέμβαση του ντεκαφεϊνέ καφέ σε σχέση με την παρέμβαση με το νερό.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης όταν αναλύθηκε η γλυκόζη στους εθελοντές με χαμηλή και υψηλή κατανάλωση καφεΐνης. Παρόλα αυτά, οι εθελοντές με υψηλή κατανάλωση καφεΐνης παρουσίασαν στα 60 λεπτά (T4) στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης και στην παρέμβαση του καφεϊνούχου ($p=0,02$) και στην παρέμβαση του ντεκαφεϊνέ καφέ ($p=0,05$) σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου και παρέμβασης όταν αναλύθηκε η ινσουλίνη, η αδιπονεκτίνη, η IL-6 και η IL-18 σε φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρους και σε εθελοντές με χαμηλή και υψηλή κατανάλωση καφεΐνης. Παρόλα αυτά, στους εθελοντές με χαμηλή συνήθη πρόσληψη καφεΐνης υπήρξε μια τάση τα επίπεδα της IL-18 να είναι υψηλότερα στην παρέμβαση με τον καφεϊνούχο σε σχέση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ στα 60 (T4), 90 (T5) και 120 λεπτά (T6) ($p=0,08$, $p=0,06$ και $p=0,09$, αντίστοιχα).

Δ. Συζήτηση – συμπεράσματα

Η παρούσα κλινική μελέτη ήταν η πρώτη που έδειξε την οξεία (βραχυπρόθεσμη) επίδραση της κατανάλωσης καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ, ο οποίος καταναλώνεται μαζί με ένα ολιγοθερμιδικό πρωινό γεύμα, σε βιοχημικούς δείκτες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή. Η δόση της καφεΐνης (3 mg/KgBΣ) που χρησιμοποιήθηκε στην παρέμβαση του καφεϊνούχου καφέ αντιστοιχεί στη μέση πρόσληψη καφεΐνης των εθελοντών της μελέτης καθώς και σε μια συνήθη πρόσληψη καφεΐνης σε μεγάλο δείγμα του ελληνικού πληθυσμού (Zampelas et al, 2004). Προηγούμενες μελέτες δείχνανε ότι μια τέτοια δόση καφεΐνης μπορεί να επάγει βραχυπρόθεσμες (εντός 3 ωρών) μεταβολικές αλλαγές, δηλαδή αύξηση των συγκεντρώσεων αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης και ελεύθερων λιπαρών οξέων και μείωση της ινσουλινοευαισθησίας (Keijzers et al, 2002; Robertson et al, 1981). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνανε ότι αυτή η ποσότητα καφέ/καφεΐνης δεν προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, ινσουλίνης, αδιπονεκτίνης, IL-6 και IL-18 μεταγευματικά (σε διάστημα 3 ωρών) σε σχέση με την κατανάλωση νερού. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αίμα στην παρέμβαση του καφεϊνούχου καφέ βρέθηκε να είναι υψηλότερες την 1η μεταγευματική ώρα, σε σχέση με τις αντίστοιχες μετά την παρέμβαση του νερού, τόσο στο σύνολο του δείγματος, όσο και στους υπέρβαρους εθελοντές, όπου επιπλέον ήταν υψηλότερες και τη 2η και 3η μεταγευματική ώρα.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης παρουσίασε και στις 3 δοκιμασίες μία αιχμή στα 30 λεπτά μετά την κατανάλωση του πρωινού, γεγονός αναμενόμενο λόγω της προηγηθείσας λήψης τροφής (Huang et al, 2003). Στην 1η ώρα, ενώ η συγκέντρωση γλυκόζης επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα στην παρέμβαση ελέγχου, στην παρέμβαση του καφεϊνούχου και σε αυτή του ντεκαφεϊνέ καφέ καθυστέρησε να επανέλθει, αφού στον καφεϊνούχο καφέ ήταν σαφώς αυξημένη και στον ντεκαφεϊνέ καφέ έδειξε μια τάση ($p=0,06$) να είναι υψηλότερη, πάντα σε σχέση με το νερό. Στη 2η και 3η ώρα υπήρξε η τάση οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης να είναι υψηλότερες μετά την παρέμβαση με καφεϊνούχο καφέ σε σύγκριση με την αντίστοιχη με νερό, γεγονός που ήταν περισσότερο έκδηλο στους υπέρβαρους.

Τα ευρήματα των παλαιότερων μελετών που εξέτασαν την οξεία μεταβολή της συγκέντρωσης γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση καφεΐνης ή καφέ δεν βρίσκονται σε ομοφωνία. Η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος μετά από χορήγηση καφεΐνης σε κάψουλα (4,45 mg/KgBΣ) βρέθηκε υψηλότερη σε σχέση με την παρέμβαση

ελέγχου (4,45 mg γλυκόζης/KgΣΒ μέσα σε κάψουλα) (Battram et al, 2006). Σε αυτήν την μελέτη εξετάστηκε και ο καφεϊνούχος καφές με την ίδια ποσότητα καφεΐνης καθώς και ο ντεκαφεϊνέ καφές σε ποσότητα ίδια με του καφεϊνούχου. Βρέθηκε ότι η σκέτη καφεΐνη προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο OGTT σε σχέση με τον καφεϊνούχο καφέ και ότι ο ντεκαφεϊνέ καφές επάγει χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης σε σύγκριση με την παρέμβαση ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι μέσα στο ρόφημα του καφέ υπάρχουν άλλα συστατικά με υπογλυκαιμική δράση που μετριάζουν τη δράση της καφεΐνης. Το γεγονός ότι στη δική μας μελέτη ο ντεκαφεϊνέ καφές δεν προκάλεσε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης από το νερό ίσως να οφείλεται στην μικρότερη ποσότητα ντεκαφεϊνέ καφέ που χρησιμοποιήθηκε σε σχέση με τη μελέτη της Battram και των συνεργατών της.

Σε μία άλλη μελέτη η συγκέντρωση γλυκόζης βρέθηκε υψηλότερη όταν χορηγήθηκαν 200 mg καφεΐνης μέσα σε 50 ml ντεκαφεϊνέ καφέ σε σύγκριση με την ίδια ποσότητα ντεκαφεϊνέ καφέ (Pizziol et al, 1998). Σε αυτή τη μελέτη όμως οι εθελοντές είχαν μικρότερη συνήθη πρόσληψη καφεΐνης από τους εθελοντές της δική μας μελέτης και απείχαν από κατανάλωση καφεΐνης 4 εβδομάδες. Ως εκ τούτου, μπορούν να θεωρηθούν μη καταναλωτές καφεΐνης, δεδομένου ότι η ανοχή στην καφεΐνη αναπτύσσεται σε διάστημα ημερών και διαρκεί επίσης λίγες ημέρες (MacKenzie et al, 2007; Robertson et al, 1981). Εξάλλου, σε 2 άλλες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε καφεΐνη σε κάψουλα σε δόση 5 mg/KgΣΒ έναντι κάψουλας placebo 1 ώρα πριν από OGTT, η συγκέντρωση γλυκόζης δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ των δοκιμασιών (Petrie et al, 2004; Graham et al, 2001).

Όταν σε άλλες μελέτες χορηγήθηκε καφεϊνούχος καφές η συγκέντρωση της γλυκόζης σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου (νερό ή/και ντεκαφεϊνέ καφές) αυξήθηκε (Moisey et al, 2010; Moisey et al, 2008; Louie et al, 2008; Johnston et al, 2003; Wachman et al, 1970), ενώ μόνο μία ομάδα ερευνητών κατέδειξε μείωση (Feinberg et al, 1968). Σε αυτές τις μελέτες η ανομοιογένεια των ερευνητικών πρωτοκόλλων δεν μας επιτρέπει να είμαστε ασφαλείς στην εξαγωγή συμπερασμάτων, καθώς είτε η δόση της καφεΐνης που αντιστοιχούσε στην ποσότητα του καφεϊνούχου καφέ ήταν μεγαλύτερη από ό,τι στη μελέτη μας, είτε ο καφές συγχωρηγούνταν με γεύμα πολύ υψηλότερης θερμιδικής αξίας και, όπως ειπώθηκε και στην εισαγωγή, η συγχωρήγηση άλλων τροφίμων με τον καφέ μπορεί να μεταβάλει την επίδρασή του στον γλυκαιμικό έλεγχο (Louie et al, 2008).

Τέλος, ακόμα λιγότερες ήταν οι μελέτες που εξέτασαν τις μεταβολές στη συγκέντρωση της γλυκόζης μετά τη χορήγηση ντεκαφεϊνέ καφέ. Η συγκέντρωση της γλυκόζης μετά την κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ βρέθηκε αυξημένη σε σχέση με το νερό σε μία μελέτη όπου τα

ροφήματα καταναλώθηκαν μαζί με γεύμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη (Moisey et al, 2010), ενώ σε άλλες η συγκέντρωση γλυκόζης δεν παρουσίασε διαφορές, πάλι σε σύγκριση με το νερό (van Dijk et al, 2009; Johnston et al, 2003).

Εξάλλου, όσον αφορά στην παρατήρησή μας ότι οι υπέρβαροι παρουσίασαν σε περισσότερες χρονικές στιγμές αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης μετά την παρέμβαση του καφεϊνούχου καφέ, είναι γνωστό ότι ο υψηλός Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) μπορεί να προκαλέσει μέσω του υψηλότερου ποσοστού σπλαγχνικού λίπους προβληματικό γλυκαιμικό έλεγχο (Greenberg et al, 2006) και η καφεΐνη πιθανώς κάνει αυτό το φαινόμενο πιο έκδηλο.

Η συγκέντρωση της ινσουλίνης, σε αντιστοιχία με τη συγκέντρωση γλυκόζης, έφτασε στο μέγιστο της συγκέντρωσής της στα 30 λεπτά και στις 3 παρεμβάσεις και σταδιακά επανήλθε στα επίπεδα νηστείας, χωρίς να παρατηρηθούν διαφορές μεταξύ των παρεμβάσεων σε καμία χρονική στιγμή. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με κάποιες παλαιότερες μελέτες που χρησιμοποίησαν καφέ (καφεϊνούχο ή/και ντεκαφεϊνέ) (Moisey et al, 2010; van Dijk et al, 2009; Battram et al, 2006; Johnston, 2003; Feinberg et al, 1968). Κάποιες άλλες όμως, δεν είχαν τέτοια ευρήματα (Moisey et al, 2008; Louie et al, 2008; Wachman et al, 1970), πιθανότατα πάλι επειδή ο καφές καταναλώθηκε μαζί με μεγαλύτερο γεύμα από ό,τι στη δική μας μελέτη ή/και η καφεΐνη που αντιστοιχούσε στην ποσότητα του καφέ ήταν υψηλότερη. Η καφεΐνη πάντως, όταν χορηγήθηκε σε κάψουλα σε δόση 4,45, 5 ή 6 mg/KgΒΣ φάνηκε ότι αυξάνει τη συγκέντρωση της ινσουλίνης (Battram et al, 2006; Petrie et al, 2004; Thong et al, 2002b; Graham et al, 2001; Graham et al, 2000), ενώ σε μία μελέτη όπου ως παρέμβαση ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ο ντεκαφεϊνέ καφές, 200 mg καφεΐνης μέσα στην ίδια ποσότητα ντεκαφεϊνέ καφέ δεν μετέβαλαν βραχυπρόθεσμα τη συγκέντρωση ινσουλίνης (Pizziol et al, 1998).

Συνολικά, η μελέτη της βιβλιογραφίας και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι αν η καφεΐνη και ο καφεϊνούχος καφές έχουν κάποια επίδραση στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης, αυτό αφορά στην αλληλεπίδρασή τους περισσότερο, δηλαδή στην μείωση της ινσουλινοευαισθησίας, παρά ξεχωριστά στις απόλυτες τιμές τους, τουλάχιστον στους υγιείς ανθρώπους, και σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει το είδος του γεύματος που συνοδεύει τον καφέ και η ποσότητα της καφεΐνης. Ο ντεκαφεϊνέ καφές, αν δεν βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία, τουλάχιστον δεν φαίνεται να επιδρά αρνητικά.

Στη μελέτη μας, οι συγκεντρώσεις της IL-6 και στις 3 παρεμβάσεις παρέμειναν σταθερές μέχρι την 1η ώρα και στη συνέχεια αυξήθηκαν, έτσι ώστε την 3η μεταγευματική ώρα ήταν κατά ~40% υψηλότερες σε σχέση με τα επίπεδα νηστείας. Η συγκέντρωση της IL-6 δεν επηρεάστηκε έπειτα από κατανάλωση υψηλής δόσης καφέ (8 κούπες/ημέρα) επί 1 μήνα (Kempf et al, 2010).

Σε άλλες μελέτες έχει φανεί ότι η κατανάλωση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια επάγει την αύξηση των συγκεντρώσεων της IL-6 τη 2η, 4η και 8η μεταγευματική ώρα και μάλιστα η αύξηση αυτή είναι μεγαλύτερη σε παχύσαρκα και διαβητικά άτομα, άτομα δηλαδή που έχουν διαταραγμένη ινσουλινοευαισθησία. (Payette et al, 2009; Poppitt et al, 2008; Lundman et al, 2007; Nappo et al, 2002).

Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης παρέμειναν σταθερές και στις 3 παρεμβάσεις της μελέτης μας σε όλες τις χρονικές στιγμές και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των 3 παρεμβάσεων. Ωστόσο, βρέθηκαν αυξημένες σε εθελοντές έπειτα από 1 μήνα υψηλής κατανάλωσης καφέ σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν καθόλου καφέ (Kempf et al, 2010). Οι χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ II (Funahashi et al, 2006). Κλινικές μελέτες που εξέτασαν τις μεταγευματικές μεταβολές των συγκεντρώσεων της αδιπονεκτίνης βρήκαν ότι αυτές εξαρτώνται από τη σύσταση του γεύματος σε υδατάνθρακες και λιπίδια και την ινσουλινοευαισθησία των ατόμων που συμμετείχαν (Poppitt et al, 2008; Esposito et al, 2003b; English et al, 2003). Η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης παρέμεινε σταθερή σε φυσιολογικού βάρους υγιείς εθελοντές τις 3 πρώτες ώρες έπειτα από την κατανάλωση ενός πρωινού θερμιδικής αξίας 714 Kcal (English et al, 2003), όπως παρέμεινε σταθερή και κατά τις 6 ώρες που ακολούθησαν την κατανάλωση ενός πρωινού υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια (Poppitt et al, 2008). Αντίθετα, σε μία άλλη μελέτη σε μη διαβητικούς υπέρβαρους εθελοντές η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης ελαττώθηκε την 4η ώρα έπειτα από κατανάλωση γεύματος υψηλού σε λιπίδια (Esposito et al, 2003b). Στην ίδια μελέτη, οι διαβητικοί εθελοντές παρουσίασαν χαμηλότερη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης 2 ώρες μετά την κατανάλωση γεύματος είτε υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια είτε υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και χαμηλής σε διαιτητικές ίνες.

Οι συγκεντρώσεις της IL-18 παρέμειναν σταθερές και στις 3 παρεμβάσεις της μελέτης μας σε όλες τις χρονικές στιγμές και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των 3 παρεμβάσεων. Σε άλλη μελέτη, εθελοντές που κατανάλωναν υψηλή ποσότητα καφέ για χρονικό διάστημα 1 μηνός παρουσίασαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις IL-18 σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν καθόλου καφέ (Kempf et al, 2010). Οι συγκεντρώσεις IL-18 έχουν βρεθεί αυξημένες σε άτομα με ΣΔ II και ινσουλινοαντίσταση (Esposito et al, 2003a). Εξάλλου, οι μεταγευματικές μεταβολές της IL-18 εξετάστηκαν από την Esposito και τους συνεργάτες της σε διαβητικούς και μη εθελοντές και βρέθηκε ότι και στις δύο ομάδες η συγκέντρωση της IL-18 αυξήθηκε 4 ώρες έπειτα από κατανάλωση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια και μειώθηκε έπειτα από την κατανάλωση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και διαιτητικές ίνες. Οι διαφορές αυτές ήταν πιο έκδηλες στους διαβητικούς (Esposito et al, 2003b).

Η κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Το μέγεθος του δείγματος ήταν αρκετά μεγάλο για να αναδείξει διαφορές μεταξύ των μετρηθέντων βιοχημικών δεικτών, αφού η μελέτη είχε στατιστική ισχύ 80%. Περιελάμβανε μόνο μη καπνιστές άνδρες, ώστε το κάπνισμα και το φύλο (δηλαδή οι ορμονικές διαφοροποιήσεις κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου) να αποφευχθούν ως συγχυτικοί παράγοντες και το δείγμα ήταν αρκετά ομοιογενές. Αξιολογήθηκε το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, μια και έχει φανεί ότι αυτό επηρεάζει τους δείκτες φλεγμονής (Das, 2006). Οι συνθήκες του πειράματος προσομοίαζαν αυτές της πραγματικής ζωής στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς η κατανάλωση ενός μικρού πρωινού γεύματος μαζί με την ποσότητα καφέ που χρησιμοποιήθηκε είναι μια σχετικά συνήθης τακτική. Βέβαια, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορούν να γενικευτούν στο γυναικείο φύλο, σε καπνιστές ή σε άτομα με υψηλότερη κατανάλωση καφέ. Η ποσότητα του καφέ που χρησιμοποιήθηκε ήταν μικρή σε σχέση με προηγούμενες μελέτες και ίσως όχι αρκετή για να επάγει αλλαγές στους βιοχημικούς δείκτες που μετρήθηκαν, αλλά είναι μια συνηθισμένη δόση κατανάλωσης.

Συνολικά, η παρούσα κλινική μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση μιας συνήθους ποσότητας καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ δεν προκαλεί μείζονες μεταβολές σε βιοχημικούς δείκτες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζουν μια κλινική σημαντικότητα, δεδομένου ότι δείχνανε ότι η κατανάλωση μιας συνηθισμένης ποσότητας καφέ, σε συνδυασμό με ένα ολιγοθερμιδικό πρωινό γεύμα δεν προκαλούν προβληματικό γλυκαιμικό έλεγχο ούτε επάγουν τους δείκτες φλεγμονής που εξετάστηκαν. Παρόλα αυτά, περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητο να γίνουν για να διερευνήσουν και με μεγαλύτερες ποσότητες καφέ (δοσοεξαρτώμενα) ή και σε άλλες ομάδες πληθυσμού (π.χ. γυναίκες, διαβητικοί) την οξεία επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην ινσουλινοαντίσταση σε συνάρτηση με τη φλεγμονή.

E. Βιβλιογραφία

1. Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, Efendic S, Grill V, Hammar N, Hilding A, Ostenson CG. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J Intern Med* 2004;255(6):645-52.
2. Akiyama M, Murakami K, Ikeda M, Iwatsuki K, Kokubo S, Wada A, Tokuno K, Onishi M, Iwabuchi H, Tanaka K. Characterization of flavor compounds released during grinding of roasted robusta coffee beans. *Food Sci Technol Res* 2005;11(3):298-307.
3. Arnlöv J, Vessby B, Risérus U. Coffee consumption and insulin sensitivity. *JAMA* 2004;291(10):1199-201.
4. Arya M, Rao LJ. An impression of coffee carbohydrates. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007;47(1):51-67.
5. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol* 2004;160(10):977-84.
6. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996;34(1):119-29.
7. Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, Fernández-Crehuet Navajas R. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurol Res* 2007;29(1):91-5.
8. Battram DS, Arthur R, Weekes A, Graham TE. The glucose intolerance induced by caffeinated coffee ingestion is less pronounced than that due to alkaloid caffeine in men. *J Nutr* 2006;136(5):1276-80.
9. Battram DS, Graham TE, Dela F. Caffeine's impairment of insulin-mediated glucose disposal cannot be solely attributed to adrenaline in humans. *J Physiol* 2007;583(Pt 3):1069-77.
10. Battram DS, Graham TE, Richter EA, Dela F. The effect of caffeine on glucose kinetics in humans-influence of adrenaline. *J Physiol* 2005;569(Pt 1):347-55.

11. Bidel S, Hu G, Sundvall J, Kaprio J, Tuomilehto J. Effects of coffee consumption on glucose tolerance, serum glucose and insulin levels--a cross-sectional analysis. *Horm Metab Res* 2006;38(1):38-43.
12. Bidel S, Hu G, Tuomilehto J. Coffee consumption and type 2 diabetes — An extensive review. *Cent Eur J Med* 2008;3(1):9-19.
13. Botelho F, Lunet N, Barros H. Coffee and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2006;22(5):889-900.
14. Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 1999;79:362-372.
15. Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *J Sci Food Agric* 2000;80:1033-1043
16. Coffee Science Information Centre, from <http://www.cosic.org/decaffeinated-coffee>
17. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, D'Amicis A, Klatsky A. Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2001;11(7):458-65.
18. Das UN. Exercise and inflammation. *Eur Heart J* 2006;27(11):1385; author reply 1385-6.
19. Debry G. a) Background information on cultivation of coffee plants and techniques in the production and use of coffee. b) Composition of coffee. In: *Coffee and health*. Debry G. Ed. London: Libbey Eurotext, 1994: a) 19-34 and b) 73-100.
20. Dekker MJ, Gusba JE, Robinson LE, Graham TE. Glucose homeostasis remains altered by acute caffeine ingestion following 2 weeks of daily caffeine consumption in previously non-caffeine-consuming males. *Br J Nutr* 2007;98(3):556-62.
21. Dews PB, Curtis GL, Hanford KJ, O'Brien CP. The frequency of caffeine withdrawal in a population-based survey and in a controlled, blinded pilot experiment. *J Clin Pharmacol* 1999;39(12):1221-32.
22. Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Dietary fiber in brewed coffee. *J Agric Food Chem* 2007;55(5):1999-2003.
23. English PJ, Coughlin SR, Hayden K, Malik IA, Wilding JP. Plasma adiponectin increases postprandially in obese, but not in lean, subjects. *Obes Res* 2003;11(7):839-44.

24. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, Paolisso G, Giugliano D. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003a;26(5):1647.
25. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, Paolisso G, Giugliano D. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003b;78(6):1135-40.
26. Farah A, de Paulis T, Moreira DP, Trugo LC, Martin PR. Chlorogenic acids and lactones in regular and water-decaffeinated arabica coffees. *J Agric Food Chem* 2006;54(2):374-81.
27. Feinberg LJ, Sandberg H, De Castro O, Bellet S. Effects of coffee ingestion on oral glucose tolerance curves in normal human subjects. *Metabolism* 1968;17(10):916-22.
28. Fischer M, Reimann S, Trovato V, Redgwell RJ. Polysaccharides of green Arabica and Robusta coffee beans. *Carbohydr Res* 2001;330(1):93-101.
29. Flament I. From the raw bean to the roasted coffee. In: *Coffee flavor chemistry*. Flament I. Ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2002: 37-52.
30. Funahashi T, Matsuzawa Y. Hypoadiponectinemia: a common basis for diseases associated with overnutrition. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8(5):433-8.
31. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, Hunter DJ, Holmes MD. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008;122(9):2071-6.
32. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, Trevisi P, Martelli C, Nardi G, Donato F. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42(4):528-34.
33. Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 1998;147(11):1043-52.
34. Graham DM. Caffeine – its identity, dietary sources, intake and biological effects. *Nutr Rev* 1978;36(4):97-102.
35. Graham TE, Helge JW, MacLean DA, Kiens B, Richter EA. Caffeine ingestion does not alter carbohydrate or fat metabolism in human skeletal muscle during exercise. *J Physiol* 2000;529 Pt 3:837-47.

36. Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, Marko N, Greer F, Battram D. Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79(7):559–565
37. Greenberg JA, Boozer CN, Geliebter A. Coffee, diabetes, and weight control. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):682-93.
38. Greenland S. A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. *Epidemiology* 1993;4(4):366-74.
39. Greer F, Hudson R, Ross R, Graham T. Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes* 2001;50(10):2349-54.
40. Grigg D. The worlds of tea and coffee: Patterns of consumption. *GeoJournal* 2002;57(4):283-294.
41. Gross G, Jaccaud E, Huggett AC. Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews. *Food Chem Toxicol* 1997;35(6):547-54.
42. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(3):276-84.
43. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46(2):101-23.
44. Huang SX, Fu YX, Wang HM, Giang S. Effects of breakfast with different calorogenic amounts on blood glucose, insulin and glucagon levels. *J Zhejiang Univ Sci* 2003;4(6):753-5.
45. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2053-63.
46. International Coffee Organization, from http://www.ico.org/new_historical.asp
47. Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361(9358):703-4.

48. James JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. *Psychosom Med* 2004;66(1):63-71.
49. Je Y, Liu W, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2009;124(7):1662-8.
50. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):353-62.
51. Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):728-33.
52. Juliano LM, Griffiths RR. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology* 2004;176(1):1-29.
53. Kawachi I, Colditz GA, Stone CB. Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis. *Br Heart J* 1994;72(3):269-75.
54. Kawachi I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of coffee drinking and suicide in women. *Arch Intern Med* 1996;156(5):521-5.
55. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2002;25(2):364-9.
56. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, Kuha S, Jaakko T. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):950-7.
57. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Coffee, tea, and mortality. *Ann Epidemiol* 1993;3(4):375-81.
58. Kolia M, Gioxari A, Maraki M, Kavouras SA. Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics, Athens, Greece 2006. Beta Medical Publishing.

59. Kotani K, Fujiwara S, Hamada T, Tsuzaki K, Sakane N. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: response to Williams et al. *Diabetes Care* 2008a;31(5):e46; author reply e47.
60. Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, Maekawa M, Fujiwara S, Hamada T, Sakane N. The relationship between usual coffee consumption and serum C-reactive protein level in a Japanese female population. *Clin Chem Lab Med* 2008b;46(10):1434-7.
61. Lane JD, Barkauskas CE, Surwit RS, Feinglos MN. Caffeine impairs glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(8):2047-8.
62. Lane JD, Feinglos MN, Surwit RS. Caffeine increases ambulatory glucose and postprandial responses in coffee drinkers with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(2):221-2.
63. Lane JD, Hwang AL, Feinglos MN, Surwit RS. Exaggeration of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes by administration of caffeine in coffee. *Endocr Pract* 2007;13(3):239-43.
64. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, van den Brandt PA, Buring JE, Cho E, English D, Folsom AR, Freudenheim JL, Gile GG, Giovannucci E, Horn-Ross PL, Leitzmann M, Marshall JR, Männistö S, McCullough ML, Miller AB, Parker AS, Pietinen P, Rodriguez C, Rohan TE, Schatzkin A, Schouten LJ, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer* 2007;121(10):2246-53.
65. Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Caffeine ingestion is associated with reductions in glucose uptake independent of obesity and type 2 diabetes before and after exercise training. *Diabetes Care* 2005;28(3):566-72.
66. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, Rodriguez-Artalejo F, Hu FB. The relationship of coffee consumption with mortality. *Ann Intern Med* 2008;148(12):904-14.
67. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006a;84(4):888-93.
68. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 2006b;113(17):2045-53.

69. Louie JC, Atkinson F, Petocz P, Brand-Miller JC. Delayed effects of coffee, tea and sucrose on postprandial glycemia in lean, young, healthy adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17(4):657-62.
70. Lundman P, Boquist S, Samnegård A, Bennermo M, Held C, Ericsson CG, Silveira A, Hamsten A, Tornvall P. A high-fat meal is accompanied by increased plasma interleukin-6 concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(3):195-202.
71. Lundsberg LS. Caffeine consumption. In: *Caffeine*. Spiller GA. Ed. CRC Press, Boca Raton, 1998:197-222.
72. MacKenzie T, Comi R, Sluss P, Keisari R, Manwar S, Kim J, Larson R, Baron JA. Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Metabolism* 2007;56(12):1694-8.
73. Magkos F, Kavouras SA. Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45(7-8):535-62.
74. Maki T, Pham NM, Yoshida D, Yin G, Ohnaka K, Takayanagi R, Kono S. The relationship of coffee and green tea consumption with high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men and women. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):849-54.
75. Menegaux F, Steffen C, Bellec S, Baruchel A, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Hémon D, Clavel J. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev* 2005;29(6):487-93.
76. Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE. Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1254-61.
77. Moisey LL, Robinson LE, Graham TE. Consumption of caffeinated coffee and a high carbohydrate meal affects postprandial metabolism of a subsequent oral glucose tolerance test in young, healthy males. *Br J Nutr* 2010;103(6):833-41.
78. Monteiro M, Farah A, Perrone D, Trugo LC, Donangelo C. Chlorogenic acid compounds from coffee are differentially absorbed and metabolized in humans. *J Nutr* 2007;137(10):2196-201.

79. Naismith DJ, Akinyanju PA, Szanto S, Yudkin J. The effect, in volunteers, of coffee and decaffeinated coffee on blood glucose, insulin, plasma lipids and some factors involved in blood clotting. *Nutr Metab* 1970;12(3):144-51.
80. Nakanishi N, Nakamura K, Nakajima K, Suzuki K, Tatara K. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase: a study of middle-aged Japanese men. *Eur J Epidemiol* 2000;16(5):419-23.
81. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R, Giugliano D. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1145-50.
82. Nestle, from <http://www.nescafe.gr/html/story-nutritional-gr.htm>
83. Nkondjock A. Coffee consumption and the risk of cancer: an overview. *Cancer Lett* 2009;277(2):121-5.
84. Nunes FM, Coimbra MA. Influence of polysaccharide composition in foam stability of espresso coffee. *Carbohydr Polym* 1998;37:283– 285.
85. Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *J Nutr* 2001;131(1):66-71.
86. Oosterveld A, Harmsen JS, Voragen AGJ, Schols HA. Extraction and characterization of polysaccharides from green and roasted *Coffea arabica* beans. *Carbohydr Polym* 2003a;52:285-296.
87. Oosterveld A, Voragen AGJ, Schols HA. Effect of roasting on the carbohydrate composition of *Coffea arabica* beans. *Carbohydr Polym* 2003b;54:183-192.
88. Panagiotakos DB, Lionis C, Zeimbekis A, Makri K, Bountziouka V, Economou M, Vlachou I, Micheli M, Tsakountakis N, Metallinos G, Polychronopoulos E. Long-term, moderate coffee consumption is associated with lower prevalence of diabetes mellitus among elderly non-tea drinkers from the Mediterranean Islands (MEDIS Study). *Rev Diabet Stud* 2007;4(2):105-11.
89. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Kokkinos P, Toutouzas P, Stefanadis C. The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *J Nutr* 2003;133(10):3228-32.

90. Payette C, Blackburn P, Lamarche B, Tremblay A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP, Couillard C. Sex differences in postprandial plasma tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and C-reactive protein concentrations. *Metabolism* 2009;58(11):1593-601.
91. Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166(12):1311-6.
92. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, Duncan AM, McLaren DH, Conquer JA, Graham TE. Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):22-8.
93. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):813-23.
94. Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, Mota JF. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr* 2009;1(1):6.
95. Pizziol A, Tikhonoff V, Paleari CD, Russo E, Mazza A, Ginocchio G, Onesto C, Pavan L, Casiglia E, Pessina AC. Effects of caffeine on glucose tolerance: a placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(11):846-9.
96. Poikolainen K, Vartiainen E. Determinants of gamma-glutamyltransferase: positive interaction with alcohol and body mass index, negative association with coffee. *Am J Epidemiol* 1997;146(12):1019-24.
97. Poppitt SD, Keogh GF, Lithander FE, Wang Y, Mulvey TB, Chan YK, McArdle BH, Cooper GJ. Postprandial response of adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein to a high-fat dietary load. *Nutrition* 2008;24(4):322-9.
98. Prediger RD. Effects of caffeine in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. *J Alzheimers Dis* 2010;20 Suppl 1:S205-20.
99. Redgwell RG, Fischer M. Coffee carbohydrates. *Braz J Plant Physiol* 2006;18(1):165-174.
100. Redgwell RJ, Trovato V, Curti D, Fischer M. Effect of roasting on degradation and structural features of polysaccharides in Arabica coffee beans. *Carbohydr Res* 2002;337(5):421-31.

101. Reunanen A, Heliövaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361(9358):702-3; author reply 703.
102. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1981;67(4):1111-7.
103. Robinson LE, Savani S, Battram DS, McLaren DH, Sathasivam P, Graham TE. Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes. *J Nutr* 2004;134(10):2528-33.
104. Robinson LE, Spafford C, Graham TE, Smith GN. Acute caffeine ingestion and glucose tolerance in women with or without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(4):304-12.
105. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med* 2004;255(1):89-95.
106. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005;128(1):24-32.
107. Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, Mursu J, Kaplan GA, Voutilainen S. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Public Health Nutr* 2010;13(8):1215-20.
108. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Hu FB. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;140(1):1-8.
109. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010;20 Suppl 1:S187-204.
110. Saremi A, Tulloch-Reid M, Knowler WC. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(7):2211-2.
111. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, Ohmori K, Koizumi Y, Nishino Y, Shibuya D, Tsuji I. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2005;116(1):150-4.

112. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793-801.
113. Smith B, Wingard DL, Smith TC, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose? *Diabetes Care* 2006;29(11):2385-90.
114. Smith BD, Tola K. Caffeine: effects on psychological functioning and performance. In: *Caffeine*. Spiller GA. Ed. CRC Press, Boca Raton, 1998:248-297.
115. Sofi F, Conti AA, Gori AM, Eliana Luisi ML, Casini A, Abbate R, Gensini GF. Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(3):209-23.
116. Soriguer F, Rojo-Martínez G, de Antonio IE. Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(4):321-3; author reply 323-4.
117. Speer K, Kölling-Speer I. The lipid fraction of the coffee bean. *Braz J Plant Physiol* 2006;18(1):201-216.
118. Spiller MA. a) The coffee plant and its processing. b) The chemical components of coffee. c) Basic metabolism and physiological effects of the methylxanthines. In: *Caffeine*. Spiller GA. Ed. CRC Press, Boca Raton, 1998: a) 80-96 b) 97-161 and c) 223-230.
119. Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, Zakouji H. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998;27(3):438-43.
120. Tanskanen A, Tuomilehto J, Viinamäki H, Vartiainen E, Lehtonen J, Puska P. Heavy coffee drinking and the risk of suicide. *Eur J Epidemiol* 2000;16(9):789-91.
121. Tavani A, La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum: a review of epidemiological studies, 1990-2003. *Cancer Causes Control* 2004;15(8):743-57.
122. Thong FS, Derave W, Kiens B, Graham TE, Ursø B, Wojtaszewski JF, Hansen BF, Richter EA. Caffeine-induced impairment of insulin action but not insulin signaling in human skeletal muscle is reduced by exercise. *Diabetes* 2002a;51(3):583-90.

123. Thong FS, Graham TE. Caffeine-induced impairment of glucose tolerance is abolished by beta-adrenergic receptor blockade in humans. *J Appl Physiol* 2002b;92(6):2347-52.
124. Tunnicliffe JM, Shearer J. Coffee, glucose homeostasis, and insulin resistance: physiological mechanisms and mediators. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(6):1290-300.
125. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindström J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291(10):1213-19.
126. Tverdal A, Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2003;13(6):419-23.
127. Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annu Rev Nutr* 1997;17:305-24.
128. van Dam RM, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ; Hoorn study. Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2004a;47(12):2152-9.
129. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360(9344):1477-8.
130. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2005;294(1):97-104.
131. van Dam RM, Pasman WJ, Verhoef P. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and insulin concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. *Diabetes Care* 2004b;27(12):2990-2.
132. van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care* 2006;29(2):398-403.
133. van Dam RM. Coffee consumption and coronary heart disease: paradoxical effects on biological risk factors versus disease incidence. *Clin Chem* 2008a;54(9):1418-20.
134. van Dam RM. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008b;33(6):1269-83.

135. van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, Seebus E, Heine RJ, van Dam RM. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32(6):1023-5.
136. van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord* 1986;5(2):295-315
137. Wachman A, Hattner RS, George B, Bernstein DS. Effects of decaffeinated and nondecaffeinated coffee ingestion on blood glucose and plasma radioimmunoreactive insulin responses to rapid intravenous infusion of glucose in normal man. *Metabolism* 1970;19(7):539-46.
138. Weusten-Van der Wouw MP, Katan MB, Viani R, Huggett AC, Liardon R, Lund-Larsen PG, Thelle DS, Ahola I, Aro A, Meyboom S, Beynen AC. Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994;35:721-33.
139. Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, van Dam RM, Blackburn GL, Hu FB, Mantzoros CS. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2008;31(3):504-7.
140. World Resources Institute, from
a) http://earthtrends.wri.org/searchable_db/results.php?years=all&variable_ID=1677&theme=8&country_ID=all&country_classification_ID=all
b) http://earthtrends.wri.org/searchable_db/results.php?years=all&variable_ID=294&theme=8&country_ID=all&country_classification_ID=all
141. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28(6):1390-6.
142. Wu X, Skog K, Jägerstad M. Trigonelline, a naturally occurring constituent of green coffee beans behind the mutagenic activity of roasted coffee? *Mutat Res* 1997;391(3):171-7.

143. Yamaji T, Mizoue T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M, Kono S. Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2004;47(12):2145-51.
144. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chryschoou C, Stefanadis C. Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):862-7.
145. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol* 2004;21(6):392-401.
146. Zock PL, Katan MB, Merkus MP, van Dusseldorp M, Harryvan JL. Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* 1990;335(8700):1235-7.