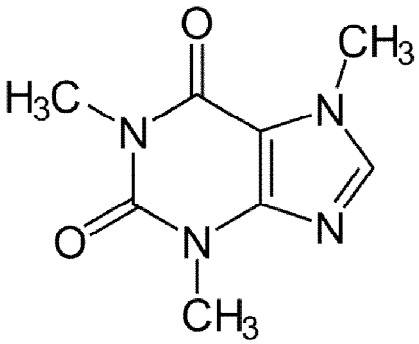
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

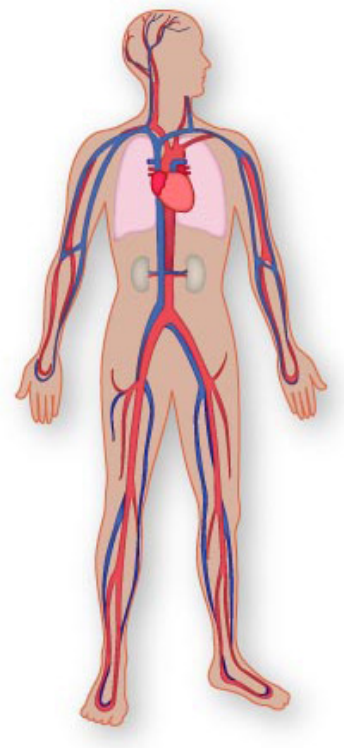
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

<<Η επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων σε πρώιμες αγγειακές αλλοιώσεις σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά>>





Χριστίνα Χαιριστανίδου, Α.Μ. 21242

Επιβλέπουσα: Καράτζη Κ.

Τριμελής Επιτροπή: Καράτζη Κ., Νομικός Τ., Πολυχρονόπουλος Ε.

ΑΘΗΝΑ, 2017

Η Χριστίνα Χαιριστανίδου,

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2. Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην επιβλέπουσα καθηγήτρια κυρία Καράτζη Καλλιόπη για το χρόνο που αφιέρωσε καθώς και για τη συνεχή στήριξη και καθοδήγηση που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να αφιερώσω την πτυχιακή μου εργασία στους γονείς μου, οι οποίοι όλα αυτά τα χρόνια με εμπιστεύονται, με ενθαρρύνουν και με στηρίζουν σε κάθε μου απόφαση και βήμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....8
Abstract.....10
Κατάλογος εικόνων.....12
Κατάλογος πινάκων.....13
Συντομογραφίες.....14
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....16
ΚΕΦ.1: Καφεΐνη.....16
1.1 Μεταβολισμός.....16
1.2 Βασικές Δράσεις 17
1.3 Πηγές καφεΐνης.....18
1.4 Περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά.....19
1.5 Προτεινόμενες συστάσεις 22
1.6 Κατανάλωση καφεΐνης και καφεϊνούχων ροφημάτων.....22
ΚΕΦ.2: Η επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων στην υγεία.....26
2.1 Καφεΐνη και καφές.....26
2.2 Καφεϊνούχα ροφήματα.....29
ΚΕΦ.3: Η επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων στα καρδιαγγειακά νοσήματα.....32
3.1 Καφεΐνη και καφές 32
3.2 Καφεϊνούχα ροφήματα 34
ΚΕΦ.4: Αγγειακή λειτουργία.....37
4.1 Φυσιολογική αγγειακή λειτουργία.....37
Α. Δομή
4.1.1 Αρτηριακό τοίχωμα.....37
4.1.2 Ενδοθηλιακά κύτταρα και λείος μυς των αγγείων.....38

Β. Λειτουργία
4.1.3 Ρύθμιση αγγειακού τόνου……..39
4.1.4 Πήξη και δημιουργία θρόμβου……40
4.1.5 Αγγειογένεση……..41
4.2 Παθολογική αγγειακή λειτουργία……41
4.2.1 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία……41
4.2.2 Αγγειακή αναδιαμόρφωση……43
4.2.3 Αρτηριακή σκληρία ……44
4.2.4 Αθηροσκλήρωση……45
ΚΕΦ.5: Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης και αγγειακής δυσλειτουργίας……48
5.1 Η σημασία των δεικτών……48
5.2 Περιγραφή των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης και αγγειακής δυσλειτουργίας……48
5.3 Καφεΐνη και καφεϊνούχα ροφήματα και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης……54
5.3.1 Καφεΐνη και καφές……54
5.3.2 Καφεϊνούχα ροφήματα……56
ΚΕΦ.6: Σκοπός……58
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ……59
ΚΕΦ.7: Περιγραφή μεθοδολογίας
7.1 Πειραματικό πρωτόκολλο……59
7.2 Πληθυσμός δείγματος……59
7.3 Μετρήσεις……60
7.3.1 Μέτρηση σωματικού βάρους- ύψους-περιφέρειας μέσης……60
7.3.2 Έλεγχος των αγγείων……61
7.3.2.1 Εκτίμηση της μακροκυκλοφορίας……61
7.4 Διατροφική αξιολόγηση……65
7.5 Στατιστική ανάλυση……72
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ……74
ΚΕΦ.8: Περιγραφή των αποτελεσμάτων

8.1 Χαρακτηριστικά πληθυσμού……..……..……..…….74
8.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης καφεΐνης και καφεϊνούχων ροφημάτων με πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης……..……75
8.3 Συσχέτιση των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ με πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης……..……83
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....91
Σχολιασμός των αποτελεσμάτων……..……91
Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης.....93
Γενικά συμπεράσματα.....94
Βιβλιογραφία.....95

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Από τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα, η μέτρια κατανάλωση καφεΐνης και καφέ δεν φαίνεται να επιδρά επιβαρυντικά στην καρδιαγγειακή υγεία μακροπρόθεσμα, αφού, η αρνητική τους επίδραση έχει κυρίως συσχετιστεί με βραχυπρόθεσμες αλλαγές στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα, αναφορικά με την πιθανή σχέση της κατανάλωσης καφεΐνης και των πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων είναι ελάχιστα και η πλειοψηφία αυτών αφορά μελέτες παρέμβασης που διερευνά κυρίως τη βραχυπρόθεσμη επίδραση της καφεΐνης στην αγγειακή λειτουργία και όχι τη μακροχρόνια.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συγχρονικής μελέτης, είναι η διερεύνηση της πιθανής σχέσης της προσλαμβανόμενης καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων (καφές, καφές χωρίς καφεΐνη και τσάι) με δείκτες πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων στη μακροκυκλοφορία σε ενήλικα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά.

Μεθοδολογία: Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 725 άτομα τα οποία δεν πάσχουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα, αλλά έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Το 48,6% των εθελοντών είναι άνδρες και το 51,4% γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 52,3±13,3 έτη και μέσο BMI 27,4±5 kg/m^2. Οι εθελοντές προσήλθαν στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του γενικού νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» πρωινές ώρες και υποβλήθηκαν σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις, (σωματικό βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης) καθώς και σε πλήρη αγγειακό έλεγχο με μη παρεμβατικές μεθόδους. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση με διπλές τηλεφωνικές ανακλήσεις 24ώρου, από τις οποίες η μια αναφερόταν σε καθημερινή ημέρα και η άλλη στο Σάββατο ή την Κυριακή. Η διατροφική πρόσληψη των συμμετεχόντων αναλύθηκε σε επίπεδο μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών με το πρόγραμμα nutritionist pro (Axxya Systems Nutritionist Pro ™ 2011), καθώς και σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Για τον έλεγχο πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης, καφεϊνούχων ροφημάτων και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με το στατιστικό λογισμικό Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 21.0) με επίπεδο σημαντικότητας $p<0,05$.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας η κατανάλωση καφεΐνης συσχετίζεται θετικά με την περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση στο συνολικό

δείγμα και στους άντρες (**b=0,09 p=0,032 και b=0,18 p=0,006** αντίστοιχα). Επιπλέον, η κατανάλωση τσαγιού συσχετίστηκε θετικά με το δείκτη PWV στους άνδρες (**b=0,13 και p=0,046**). Η παραπάνω συσχέτιση ελέγχθηκε ξανά με περαιτέρω διόρθωση για τη συνολική προσλαμβανόμενη καφεΐνη χωρίς όμως να αλλάξουν οι συσχετίσεις. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τους υπόλοιπους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας προκύπτει ότι η αυξημένη πρόσληψη καφεΐνης συσχετίζεται με αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση τόσο στο συνολικό πληθυσμό όσο και στους άντρες. Είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες σε πιο ομοιογενές δείγμα, ώστε να απορριφθούν ή να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα της δεδομένης μελέτης, και κυρίως να διαλευκανθεί σε βάθος εάν η καθημερινή κατανάλωση καφεΐνης συμβάλλει στην εμφάνιση πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων και κατά συνέπεια εάν αυξάνει με αυτόν τον τρόπο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Λέξεις κλειδιά: καφεΐνη, καφές, τσάι, καρδιαγγειακά, πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης

Abstract

Introduction: According to the available data, average long term caffeine and coffee consumption don´t seem to have a negative effect on cardiovascular health, as existing studies have shown only short term unfavorable changes in cardiovascular function. Nonetheless, there are only few available data mainly from intervention studies examining, the acute effects of caffeine and caffeinated drinks on markers of early vascular damage.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the possible association of caffeine and caffeinated drinks (coffee, decaffeinated coffee, tea) intake with subclinical atherosclerosis markers in macrocirculation in adults with risk factors for cardiovascular disease.

Methods: The study population consists of 725 cardiovascular disease free individuals, but with one or more risk factors. 51.8% are men and 48.2% are women with an average age of 52,3±13,3 years and average BMI 27,4 ± 5 kg/m^2. Participants attended the Cardiovascular Research Laboratory, First Department of Propaedeutic and Internal Medicine, Athens University Medical School, at "Laikon" Hospital early in the morning. They underwent anthropometric measurements (weight, height and waist circumference) as well as full vascular assessment with non-invasive methods. Then, participants underwent nutritional assessment with dual telephone 24 hour recalls, one referring to typical weekday and one to a typical weekend-day. The dietary intake of participants was analyzed for their macro- and micronutrients content with the software nutritionist pro (Axxya Systems Nutritionist Pro TM 2011). To examine the possible associations between the consumption of caffeine, caffeinated drinks and early atherosclerosis markers, a multiple linear regression analysis was performed with the statistical software Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 21.0) and $p<0.05$ level of significance.

Results: According to the results of this research there was a positive association of caffeine with peripheral diastolic blood pressure in the total sample and in men (**b =0,09 and p=0,032** respectively). This association remained significant after adjustment for all potential confounders. Furthermore, tea consumption was positively associated with PWV in men (**b=0,13 and p=0,046**). This association was further adjusted for caffeine intake, yet results remained unaltered. All other test of association with macrocirculation markers was not statistically significant.

Conclusions: Increased caffeine intake was positively associated with peripheral diastolic blood pressure in our population, in the total sample, as well as in men. Future cross sectional and intervention studies in a more homogeneous sample are necessary in order to confirm the present findings and mainly to unravel whether daily caffeine consumption contributes to early vascular damage and therefore to increased cardiovascular risk.

Keywords: caffeine, coffee, tea, cardiovascular disease, subclinical atherosclerosis markers

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ.1. Μεταβολισμός της καφεΐνης……σ.17

Εικ.2. Δομή τοιχώματος αρτηριών και φλεβών……σ.38

Εικ.3. Αγγειακή αναδιαμόρφωση……..σ.44

Εικ.4. Χρονοδιάγραμμα της Αθηροσκλήρωσης……σ.47

Εικ.5. Λιπομετρητής Tanita Body Composition Analyzer BC’ 418……..σ.60

Εικ.6. Αναστημόμετρο SECA 213.....σ.60

Εικ.7. Μη-εκτατή ταινία Hoechstmass.....σ.61

Εικ.8. Ηλεκτρονικό πιεσόμετρο Microlife WatchBP Pro……σ.61

Εικ.9. Η μέθοδος της τονομετρίας.....σ.62

Εικ.10. Sphygmocor Atcor.....σ.63

Εικ.11. Υπερηχοτομογράφος Vivid 7 Pro, General Electric……σ.64

Εικ.12. Φόρμα ανάκλησης εικοσιτετραώρου……σ.65

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν.1: Περιεκτικότητα καφεΐνης στις διάφορες πηγές.……..σ.19

Πίν.2: Εκτιμώμενη κατανάλωση καφεΐνης στις διάφορες ηλικιακές ομάδες……σ.24

Πίν.3: Ομάδες τροφίμων……σ.66

Πίν.4: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού……..σ.74

Πίν.5: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες……..σ.76

Πίν.6: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την περιφερική και κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες……..σ.77

Πίν.7: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες……..σ.78

Πίν.8: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη PWV (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες……. ……σ.79

Πίν.9: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη AI (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.……σ.80

Πίν.10: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη ΙΜΤ της δεξιάς καρωτίδας (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες……σ.81

Πίν.11: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες

μεταβλητές) με το δείκτη ΙΜΤ της αριστερής καρωτίδας (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.……σ.82

Πίν.12: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνες και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.……σ.84

Πίν.13: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνες και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την περιφερική και κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.……σ.85

Πίν.14: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνες και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.……σ.86

Πίν.15: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνες και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη PWV (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.……σ.87

Πίν.16: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνες και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη AI (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.……σ.88

Πίν.17: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνες και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη ΙΜΤ της δεξιάς καρωτίδας (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες..σ.89

Πίν.18: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνες και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη ΙΜΤ της αριστερής καρωτίδας (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες..σ.90

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

FDA	Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων, Food and Drug Administration
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
EFSA	European Food Safety Authority (Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων)
ΣΔ1	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
LDL	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, Low Density Lipoprotein
LDL-C	LDL χοληστερόλη
HDL	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, High Density Lipoprotein
HDL-C	HDL- χοληστερόλη
Apo- B	Απολιποπρωτεΐνη-Β
Apo-A1	Απολιποπρωτεΐνη-Α1
AD	Νόσος Αλτσχάιμερ
PD	Νόσος Πάρκινσον
ΑΕΕ	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
EGCG	Επιγαλλοκατεχίνη
NO	Μονοξείδιο του Αζώτου
ΣΝ	Στεφανιαία Νόσος
ΕΜΥ	Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
ΔΑΠ	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ΣΚΑ	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
PGI2	Προστακυκλίνη
ET-1	Ενδοθηλίνη-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας)
MMPs	Μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας
FMD	Flow Mediated Dilation (Ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή)
IMT	Intima Media Thickness (Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα)
PWV	Pulse Wave Velocity (Ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος)
AI	Augmentation Index (Δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦ.1: Καφεΐνη

1.1 Μεταβολισμός

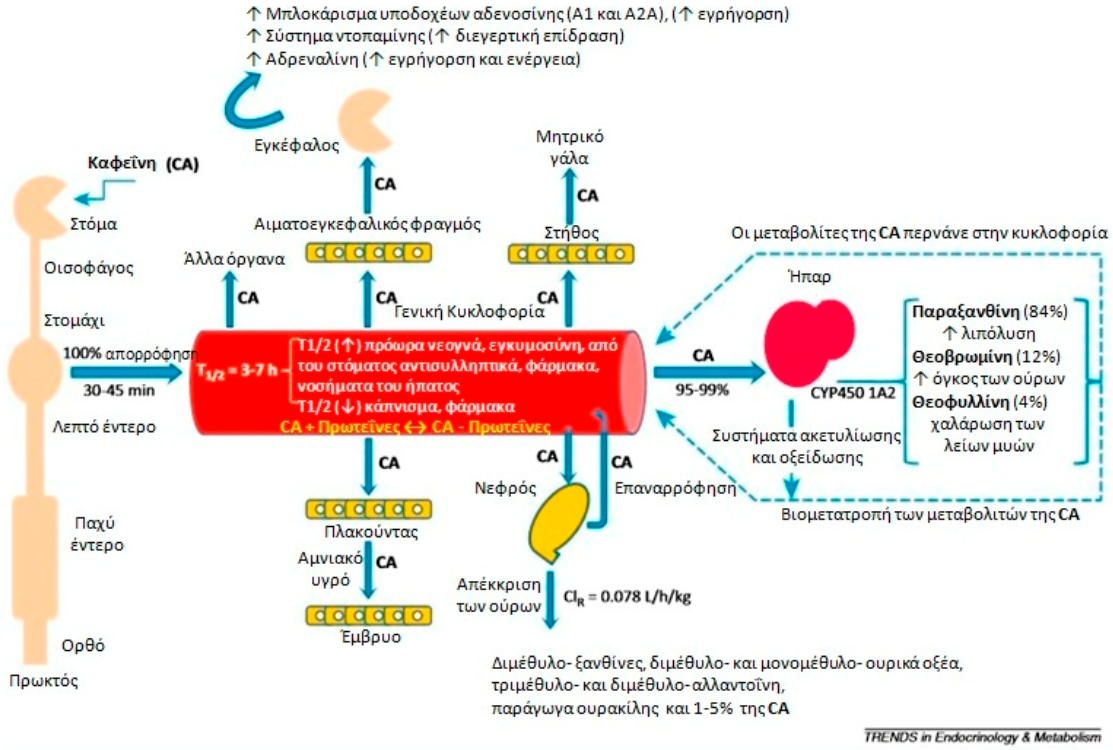
Η καφεΐνη είναι ένα φυτικό αλκαλοειδές και η δομή της μοιάζει με αυτή των πουρινών. Μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως από τον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, μέσα σε 30- 45 λεπτά από την κατανάλωσή της, το 99% της καφεΐνης απορροφάται από τη γενική κυκλοφορία και μάλιστα το 90% απομακρύνεται από το στομάχι μέσα στα πρώτα 20 λεπτά. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται μέσα σε 1 με 1,5 ώρα από την κατανάλωσή της.[1, 2]

Η καφεΐνη συνδέεται αναστρέψιμα με πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό που αντιστοιχεί στο 10-30% της συνολικής καφεΐνης που υπάρχει στο πλάσμα. Έχει χρόνο ημιζωής περίπου 4-5 ώρες, ο οποίος επηρεάζεται από ορισμένους παράγοντες και γι' αυτό μπορεί να ποικίλει από άτομο σε άτομο. Πιο συγκεκριμένα, επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο (20-30% πιο σύντομος στις γυναίκες), την από του στόματος χρήση αντισυλληπτικών (αυξάνεται κατά 5-10 ώρες), την εγκυμοσύνη (φτάνει τις 9-11 ώρες), κάποια φάρμακα που λαμβάνονται ταυτόχρονα με την καφεΐνη (μειώνεται με τη χρήση καρβαμαζεπίνης ή ριφαμπικίνης, αυξάνεται με σιμετιδίνη ή σιπροφλοξασίνη), το κάπνισμα (μειώνεται) καθώς και από τη λειτουργία του ήπατος που συνήθως αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατικά νοσήματα. (μπορεί να φτάσει τις 96 ώρες). Η καφεΐνη επαναρροφάται άμεσα από τα νεφρικά σωληνάρια και μόνο το 1-5% αυτής απεκκρίνεται αμετάβλητο μέσα σε 48 ώρες από τα ούρα. Οι δόσεις καφεΐνης που υπάρχουν στα τυπικά ροφήματα καφέ, τσάι και αναψυκτικών μπορεί να οδηγήσουν σε συγκεντρώσεις καφεΐνης στο πλάσμα 20-40 μmol/l.[2]

Η καφεΐνη είναι υδρόφιλη ουσία και διανέμεται ελεύθερα στο ενδοκυττάριο νερό των ιστών. Συγχρόνως, έχει και λιπόφιλο χαρακτήρα και με αυτόν τον τρόπο μπορεί να διαπερνά όλες τις κυτταρικές μεμβράνες και να διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με ευκολία.[3]

Ο μεταβολισμός του 95-99% της καφεΐνης πραγματοποιείται πρωτίστως στο ήπαρ και καταλύεται από το ενζυμικό σύστημα της κυτοχρωμικής οξειδάσης P450. Συγκεκριμένα, η

καφεΐνη υπόκειται σε N-3-διμεθυλίωση προς σχηματισμό παραξανθίνης, σε ποσοστό 70-80%, με τη βοήθεια του ενζύμου CYP1A2. Η παραξανθίνη αποτελεί τον κυριότερο μεταβολίτη της καφεΐνης, με χαμηλή τοξικολογική δράση όπως έχει φανεί σε δόσεις καφεΐνης 300-500 mg/ ημέρα. Σε ένα μικρότερο ποσοστό, της τάξεως του 7-8%, η καφεΐνη μεταβολίζεται σε θεοβρωμίνη και κατά ένα ίσο ποσοστό σε θεοφυλλίνη. Το εναπομείναν 15% της καφεΐνης μετατρέπεται σε 1,3,7- τριμεθυλουρικό οξύ.[1, 2] Τελικά, η καφεΐνη απεκκρίνεται στα ούρα ως διμέθυλο- ξανθίνες, διμέθυλο- ή μονομέθυλο- ουρικά οξέα, τριμέθυλο- ή διμέθυλο- αλλαντοΐνη, ως παράγωγα ουρακίλης και κατά 1-5% ως καφεΐνη (εικόνα 1).[2] Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την απόκριση των ατόμων στα διάφορα ποσά καφεΐνης.[1-3]



Εικόνα 1. Μεταβολισμός της καφεΐνης.[2]

1.2 Βασικές Δράσεις

Η πρόσληψη καφεΐνης επιδρά σε διάφορα συστήματα. Συγκεκριμένα, έχουν ταυτοποιηθεί τρείς βασικοί μηχανισμοί δράσης: α) ο ανταγωνισμός των υποδοχέων της αδενοσίνης[3] (κυρίως των A1 και A2A)[4], β) η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης, και γ) η απελευθέρωση ασβεστίου από τις ενδοκυτταρικές αποθήκες. Στις συγκεντρώσεις, όμως, που

καταναλώνεται από το γενικό πληθυσμό (περίπου 210-238 mg την ημέρα) ο κύριος μηχανισμός δράσης της καφεΐνης πραγματοποιείται μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης[5], αφού για τους άλλους δύο μηχανισμούς απαιτείται σημαντικά υψηλότερη δόση καφεΐνης.[3]

Η αδενοσίνη υπάρχει σε όλα τα κύτταρα. Οι υποδοχείς της εκφράζονται στις κυτταρικές μεμβράνες διάφορων ιστών στο σώμα, όπως είναι το κεντρικό και το περιφερικό[6] νευρικό σύστημα, το ενδοθήλιο των αγγείων, η καρδιά, το συκώτι, ο λιπώδης καθώς και ο μυϊκός ιστός. Πιο συγκεκριμένα, έμμεσα επηρεάζει την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης, της ντοπαμίνης, της ακετυλοχολίνης, της σεροτονίνης, του γλουταμινικού οξέος, του γάμα- αμινοβουτυρικού οξέος και των νευροπεπτιδίων.[3] Τέλος, η χρόνια κατανάλωση καφέ μπορεί να διεγείρει την σύνθεση νέων υποδοχέων της αδενοσίνης, γεγονός που εξηγεί την ανοχή που αναπτύσσουν ορισμένα άτομα με το χρόνο σε αυξημένες δόσεις καφεΐνης.[7]

1.3 Πηγές Καφεΐνης

Η καφεΐνη αποτελεί τη βιοδραστική ουσία που καταναλώνεται πιο συχνά από τον πληθυσμό. Πρόκειται για ένα φυσικό αλκαλοειδές το οποίο συναντάται σε πάνω από 60 είδη φυτών, όπως είναι οι κόκκοι καφέ, τα φύλλα τσαγιού, οι καρποί κόλα και οι λοβοί του κακάο. Η συνηθέστερη μορφή κατανάλωσης καφεΐνης είναι τα ροφήματα όπως ο καφές, το τσάι, τα αναψυκτικά, τα ενεργειακά ποτά και το ρόφημα κακάο. Επιπλέον, εμπεριέχεται σε όλα τα προϊόντα με σοκολάτα, σε ορισμένα φάρμακα με αναλγητική δράση, σε διατροφικά συμπληρώματα, σε τονωτικά φάρμακα τα οποία δεν χρειάζονται συνταγογράφηση και σε κάποια αλκοολούχα ποτά.[2] Επιπλέον, είναι διαθέσιμη στο εμπόριο και ως καθαρή καφεΐνη σε σκόνη.[8]

Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) έχει δημοσιεύσει δύο αναφορές σχετικά με την ασφάλεια της κατανάλωσης καφεΐνης. Η μία αφορά την καθαρή σκόνη καφεΐνης και η άλλη την καφεΐνη που εμπεριέχεται σε αλκοολούχα ποτά. Πιο συγκεκριμένα, ένα κουταλάκι του γλυκού καθαρή σκόνη καφεΐνης περιέχει τόση καφεΐνη όση υπάρχει σε περίπου 28 κούπες καφέ. Έτσι, ο FDA παρακολουθεί εντατικά την αγορά σε σχέση με αυτά τα προϊόντα και σε όποιες περιπτώσεις χρειαστεί εκδίδει προειδοποιητικές επιστολές, επειδή τα προϊόντα αυτά παρουσιάζουν σημαντικό κίνδυνο

ανεπιθύμητων παρενεργειών για την υγεία των καταναλωτών.[8] Τέλος, όσον αφορά τα αλκοολούχα ποτά που περιέχουν καφεΐνη ο FDA έχει εγείρει ανησυχίες, διότι υποστηρίζεται ότι η καφεΐνη μπορεί να ενισχύει τις επιπτώσεις του αλκοόλ και με αυτόν τον τρόπο να οδηγεί σε επικίνδυνες για την υγεία συμπεριφορές.[9]

Προϊόν	Μέγεθος μερίδας (fl. oz)	Καφεΐνη σε μία μερίδα (mg)
Καφές		
Φιλτραρισμένος	8	95-330
Φιλτραρισμένος χωρίς καφεΐνη	8	3-12
Στιγμιαίος, από σκόνη	8	30-70
Εσπρέσο	1	50-150
Τσάι		
Μαύρο	8	40-74
Μαύρο, χωρίς καφεΐνη	8	2-5
Πράσινο	8	25-50
Oolong	8	21-64
Λευκό	8	15
Στιγμιαίο, από σκόνη	6	33-64
Yerba mate	8	65-130
Κρύο τσάι	12	27-42
Άλλα ροφήματα		
Ανθρακούχα αναψυκτικά με καφεΐνη	12	22-69
Αλκοολούχα αναψυκτικά με καφεΐνη	1	3-9
Ενεργειακά ποτά με καφεΐνη	8.2-23.5	33-400
Καφεϊνούχα νερά	16.9-20.0	42-125
Τρόφιμα		
Σοκολάτες	8 oz	0-6
Γλυκά	Ποικίλει	1-122
Σνακ, σύμφωνα με τη βάση του USDA	1 oz ή 1 bar	3-41
Σνακ, τσίχλες, μέντες	Ποικίλει	20-400
Fast foods	Ποικίλει	1-49

Πίνακας 1. Περιεκτικότητα καφεΐνης στις διάφορες πηγές.[2]

1.4 Περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά

- **Καφές**

Ο καφές έχει την πιο υψηλή συγκέντρωση καφεΐνης και δεδομένης της συχνής του κατανάλωσης από τον πληθυσμό, αποτελεί και την κύρια πηγή αυτής. Εκτός από την καφεΐνη, περιέχει και άλλες μεθυλοξανθίνες, όπως είναι η θεοβρωμίνη και η θεοφυλλίνη. Άλλα συστατικά του καφέ αποτελούν οι διτερπενικές αλκοόλες, όπως η καφεστόλη και η καφεόλη,

οι οποίες αποτελούν και τους κυριότερους παράγοντες του καφέ που ευθύνονται για την αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης στον οργανισμό. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι συγκρατούνται από τα χάρτινα φίλτρα που χρησιμοποιούνται κατά την προετοιμασία του καφέ.[7] Ο καφές περιέχει επιπλέον χλωρογενικά οξέα, φλαβονοειδή (κατεχίνες, ανθοκυανίνες), υδροξυκινναμικά οξέα (φερουλικό οξύ, καφεϊκό οξύ, p-κουμαρικό οξύ), τοκοφερόλες και μελανοϊδίνες.[2] Οι ενώσεις που περιέχονται στον καφέ με την ισχυρότερη βιολογική δράση είναι η καφεΐνη, τα διτερπένια και οι πολυφαινόλες[10] (φαινολικά οξέα, καφεϊκό οξύ, χλωρογενικά οξέα). Μία μονή δόση καφέ περιέχει μεταξύ 20 και 675 mg χλωρογενικών οξέων, ανάλογα με το είδος του καβουρντίσματος και τον όγκο καφέ που καταναλώθηκε.[7]

Η συγκέντρωση καφεΐνης και η βιολογική δράση του καφέ εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες, όπως είναι τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή του καφέ (είδος, προέλευση, γενετικά χαρακτηριστικά), οι γεωργικές πρακτικές (παραδοσιακή ή οργανική), τεχνικές που ακολουθούνται μετά τη συγκομιδή (υγρή ή ξηρά), η διάρκεια και οι συνθήκες αποθήκευσης, ο βαθμός και η διαδικασία καβουρντίσματος, το είδος του εμπορικού καφέ (καβουρντισμένος ή στιγμιαίος), η άλεση και η μέθοδος προετοιμασίας του καφέ (βρασμένος, φίλτρου ή εσπρέσο).[2]

- **Τσάι**

Το τσάι μαζί με τον καφέ είναι τα ροφήματα που καταναλώνονται πιο συχνά παγκοσμίως μετά το νερό. Παράγεται από τα φύλλα του φυτού *Camelia Sinesis* και ανάλογα με το βαθμό της ζύμωσης διακρίνεται σε μαύρο τσάι (ζυμωμένο), σε oolong tea (μερικώς ζυμωμένο) και πράσινο τσάι (μη ζυμωμένο). Όλα τα παραπάνω είδη είναι πλούσια σε φλαβονοειδή. Το πράσινο τσάι περιέχει κυρίως κατεχίνες ενώ το μαύρο θεαβλαβίνες και θεαρουβιγίνες.[10] Η βιοδιαθεσιμότητα των βιοδραστικών συστατικών του τσαγιού (φλαβονοειδή, καφεΐνη, θεανίνη) ποικίλει ανάλογα με το είδος του τσαγιού και τον τρόπο προετοιμασίας του.[11] Στον πίνακα 1 αναφέρεται η περιεκτικότητα καφεΐνης ανά είδος τσαγιού.

- **Ρόφημα κακάο**

Η σοκολάτα και τα σοκολατούχα ροφήματα αποτελούν τα πιο κοινά προϊόντα του κακάο.[10] Η επεξεργασία του κακάο είναι περίπλοκη. Οι σπόροι κακάο απαιτείται να ζυμωθούν, να αποξηραθούν, να καθαριστούν, να ψηθούν, να λειανθούν και τελικά να

αλεστούν για να αποδώσουν το υγρό κακάο. Σε αυτό το στάδιο, ανάλογα με το τελικό προϊόν, προστίθενται στο υγρό διάφορες ουσίες (ζάχαρη, σκόνη γάλακτος και μερικά άλλα πρόσθετα). Στην παρασκευή του κακάο, η ζάχαρη μπορεί να προστεθεί ή να μην προστεθεί (ζαχαρούχο ή μη ζαχαρούχο κακάο). Το υγρό κακάο στη συνέχεια αλκαλοποιείται και υφίσταται μία μηχανική συμπίεση με σκοπό την απομάκρυνση μέρους του βουτύρου κακάο (η ποσότητά του μειώνεται από 54% σε 10-24%) και τελικά να ληφθεί η σκόνη κακάο. Γενικότερα, λόγω της διαφορετικής διαδικασίας παραγωγής, το κακάο περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα πολυφαινολών απ' ότι η σοκολάτα και μικρότερη ποσότητα βούτυρο κακάο, άρα λίπους, λόγω της διαδικασίας συμπίεσης που υφίσταται.[12]

Το λίπος του κακάο (βούτυρο κακάο) είναι ένα μείγμα μονοακόρεστων (ελαϊκό οξύ) και κορεσμένων λιπαρών οξέων (παλμιτικό και στεαρικό οξύ). Παρότι το πίτουρο του σπόρου κακάο είναι πλούσιο σε ίνες, μεγάλες ποσότητες από αυτό χάνονται κατά την επεξεργασία. Κάποιες ποσότητες ινών παραμένουν στο τελικό προϊόν, αν και η ποσότητα αυτή διαφέρει μεταξύ των διάφορων προϊόντων. Επιπλέον, ο κόκκος κακάο περιέχει μέταλλα όπως, το μαγνήσιο, ο χαλκός, το κάλιο και το ασβέστιο, όλα απαραίτητα για τη λειτουργία των αγγείων.[13]

Η σκόνη κακάο περιέχει 50 mg πολυφαινόλες ανά γραμμάριο. Το κακάο περιέχει κυρίως φλαβονοειδή, και ειδικότερα φλαβανόλες. Οι κύριες φλαβανόλες που περιέχονται στο κακάο είναι η επικατεχίνη και οι προκυανιδίνες, οι οποίες είναι και αυτές που συνεισφέρουν στην αντιοξειδωτική ικανότητα των προϊόντων κακάο. Τέλος, το κακάο περιέχει μεθυλοξανθίνες, κυρίως θεοβρωμίνη (2%-3% κατά βάρος) αλλά και μικρές ποσότητες καφεΐνης (0,2%). Οι δύο τελευταίες ουσίες έχουν παρόμοια αντιοξειδωτική δραστηριότητα και διεγερτική επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).[13] Οι πολυφαινόλες του κακάο δεσμεύονται στις πρωτεΐνες του γάλακτος, επομένως όταν αυτό συνδυάζεται με γάλα μειώνεται η αντιοξειδωτική του ικανότητα.[14]

- **Αναψυκτικά**

Τα τυπικά αναψυκτικά του εμπορίου περιέχουν κυρίως υδατάνθρακες και πρόσθετα σάκχαρα ενώ είναι φτωχά σε άλλα θρεπτικά συστατικά.[15] Είναι πλούσια σε θερμίδες και έχει βρεθεί ότι συμβάλλουν στην αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη στα άτομα που τα καταναλώνουν.[16] Στον πίνακα 1 αναφέρεται κατά μέσο όρο η περιεκτικότητα των καφεϊνούχων αναψυκτικών σε καφεΐνη.

1.5 Προτεινόμενες Συστάσεις

Η κατανάλωση καφεΐνης μέχρι 400 mg (αντιστοιχεί περίπου σε 5,7 mg ανά κιλό σωματικού βάρους την ημέρα) που καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν θέτει ζητήματα ασφάλειας όσον αφορά τους υγιείς ενήλικες του γενικού πληθυσμού με εξαίρεση τις εγκυμονούσες γυναίκες. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, συστήνεται η κατανάλωση καφεΐνης από οποιαδήποτε πηγή μέχρι και 200 mg την ημέρα, αφού η ποσότητα αυτή δεν σχετίζεται με ζητήματα ασφάλειας για το έμβρυο.[17]

Παράλληλα, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής δεν ενθαρρύνει την κατανάλωση καφεΐνης και άλλων διεγερτικών ουσιών από παιδιά και εφήβους.[18] Άλλες συστάσεις, προτείνουν ότι τα παιδιά 6-12 ετών μπορούν να καταναλώνουν 45-85 mg καφεΐνης την ημέρα και οι έφηβοι 100-175 mg την ημέρα.[2]

1.6 Κατανάλωση καφεΐνης και καφεϊνούχων ροφημάτων

Η καφεΐνη είναι μία φαρμακολογικά δραστική ουσία η οποία είναι άμεσα διαθέσιμη από διάφορες πηγές όπως είναι ο καφές, το τσάι και τα αναψυκτικά. Δεδομένα από μία συγχρονική μελέτη σε 24.808 ενήλικες ηλικίας ≥19 ετών στις ΗΠΑ, υποστηρίζουν ότι περίπου το 89% του δείγματος καταναλώνει καφεΐνη σε οποιαδήποτε δεδομένη ημέρα. Μεταξύ αντρών και γυναικών τα ποσοστά κατανάλωσης καφεΐνης που προέκυψαν ήταν ίδια. Η χαμηλότερη κατανάλωση παρατηρήθηκε σε άτομα ηλικίας 19-30 ετών στα οποία η κατανάλωση ανερχόταν στο 81%. Η μέση κατανάλωση καφεΐνης την ημέρα για όλους τους ενήλικες της συγκεκριμένης μελέτης υπολογίστηκε στα 186 mg; το 46% αυτής της ποσότητας (85 mg) καταναλωνόταν σε ένα επεισόδιο κατανάλωσης. Μεταξύ των ατόμων που κατανάλωναν καφεΐνη στην καθημερινότητά τους, τα άτομα ηλικίας ≥19 ετών παρουσίασαν συνήθη μέση κατανάλωση καφεΐνης 211 mg την ημέρα. Μεταξύ αυτών, οι άντρες κατανάλωναν περισσότερη καφεΐνη συγκριτικά με τις γυναίκες σε ποσότητες 240 mg και 183 mg την ημέρα αντίστοιχα. Η υψηλότερη κατανάλωση καφεΐνης παρατηρήθηκε στους άντρες ηλικίας 51-70 ετών και ήταν 275 mg την ημέρα. Αντίθετα, η χαμηλότερη κατανάλωση παρατηρήθηκε στα άτομα ηλικίας 19 έως 30 ετών η οποία υπολογίστηκε 152 mg την ημέρα. Συνολικά, παρατηρήθηκε ότι οι άντρες όλων των ηλικιακών ομάδων καταναλώνουν περισσότερη καφεΐνη απ’ ότι οι γυναίκες. Τέλος, σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη η

κατανάλωση καφεΐνης δεν άλλαξε με το πέρασμα των χρόνων, μεταξύ των ενηλίκων συνολικά, ανά ηλιακή ομάδα και ανά φύλο.[19]

Το 98% της καφεΐνης που καταναλώνεται προέρχεται από ροφήματα, με τον καφέ (64%), το τσάι (16%) και τα αναψυκτικά (18%) να αποτελούν τις κυριότερες πηγές. Τα ενεργειακά ποτά παρέχουν το 1% της προσλαμβανόμενης καφεΐνης. Αν και το ποσοστό αυτό είναι μικρό, αξίζει να σημειωθεί ότι η δημοτικότητα των ενεργειακών ποτών έχει αυξηθεί ραγδαία από το 2001 μέχρι το 2010.[19] Σύμφωνα με μία άλλη συγχρονική μελέτη η οποία συγκέντρωσε δεδομένα από συνολικά 37.602 άτομα, βρέθηκε ότι το 63% του δείγματος κατανάλωνε ανθρακούχα αναψυκτικά, το 55% καφέ και το 53% τσάι. Λιγότερα άτομα κατανάλωναν καφεΐνη πίνοντας σοκολατούχο γάλα (14%) και ενεργειακά ποτά (4%). Κατά μέσο όρο τα άτομα του δείγματος κατανάλωναν ένα καφεϊνούχο ρόφημα 12,7 φορές σε 7 ημέρες ή 1,8 φορές μέσα στην ίδια ημέρα.[20] Πιο πρόσφατα δεδομένα για την κατανάλωση των ενεργειακών ποτών στις ΗΠΑ, υποστηρίζουν ότι παρά τις αποθαρρυντικές κρητικές από τα μέσα ενημέρωσης και τον FDA το 2013, οι πωλήσεις των καφεϊνούχων ενεργειακών ποτών αυξήθηκαν κατά 6,7% μέσα σε ένα χρόνο και σύμφωνα με εμπορικές αναφορές φαίνεται ότι οι πωλήσεις των προϊόντων αυτών θα συνεχίσουν να αυξάνονται.[21]

Δεδομένα από την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (European Food Safety Authority, EFSA) σχετικά με την μέση κατανάλωση καφεΐνης από κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης φαίνονται στον πίνακα 2. Στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες, ο καφές αποτελεί την κυριότερη πηγή καφεΐνης παρέχοντας μεταξύ 40 και 94% της συνολικής πρόσληψης. Στην Ιρλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο, το τσάι αποτελούσε την κυριότερη πηγή καφεΐνης παρέχοντας αντίστοιχα το 59% και το 57% της συνολικής κατανάλωσης καφεΐνης.[22]

Όσον αφορά την κατανάλωση καφεΐνης από εφήβους η σοκολάτα φαίνεται να αποτελεί την κυριότερη πηγή σε 6 έρευνες, ο καφές σε 4 έρευνες, τα ποτά τύπου κόλα σε 3 και το τσάι σε 2. Στις περισσότερες χώρες, η σοκολάτα (συμπεριλαμβάνονται και τα ροφήματα κακάο) ήταν η κυριότερη πηγή καφεΐνης για παιδιά ηλικίας 3-10 ετών, και μετά ακολουθούσαν το τσάι και τα ποτά τύπου κόλα. Οι διαφορές μεταξύ των χωρών μπορεί να οφείλονται στις διαφορετικές πολιτιστικές συνήθειες αλλά και στη ποικίλη περιεκτικότητα καφεΐνης στις διαθέσιμες πηγές.[22]

Ηλικιακές Ομάδες	Εκτιμώμενη Κατανάλωση Καφεΐνης
Πολύ ηλικιωμένοι (75 ετών και άνω)	22-417 mg
Ηλικιωμένοι (65-75 ετών)	23-362 mg
Ενήλικες (18-65 ετών)	37-39 mg
Έφηβοι (10-18 ετών)	0.4-1.4 mg/ κιλό σωματικού βάρους
Παιδιά (3-10 ετών)	0.2-2.0 mg/ κιλό σωματικού βάρους
Νήπια (12-36 μηνών)	0-2.1 mg/ κιλό σωματικού βάρους

Πίνακας 2. Εκτιμώμενη κατανάλωση καφεΐνης στις διάφορες ηλικιακές ομάδες.[22]

ΚΕΦ.2: Η επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων στην υγεία

Οι υποδοχείς της αδενοσίνης βρίσκονται σε διάφορα όργανα, όπως είναι η καρδιά και το ενδοθήλιο των αγγείων, το ήπαρ, το νευρικό σύστημα, ο λιπώδης και ο μυϊκός ιστός. Όπως προαναφέρθηκε, η καφεΐνη έχει την ικανότητα να προσδένεται στους υποδοχείς αυτούς με αποτέλεσμα να δρα ποικιλοτρόπως στον οργανισμό.

2.1 Καφεΐνη και καφές

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 και 2 (ΣΔ1 και ΣΔ2): Από μετανάλυση προοπτικών μελετών του 2014, προέκυψε ότι η πρόσληψη καφέ και καφεΐνης μπορούν να μειώσουν σημαντικά την επίπτωση του ΣΔ2. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την ανάλυση δόσης- απόκρισης, η επίπτωση του ΣΔ2 μειώθηκε κατά 12% για 2 φλιτζάνια καφέ την ημέρα, κατά 11% για κάθε 2 φλιτζάνια καφέ χωρίς καφεΐνη την ημέρα και κατά 14% για κάθε 200 mg πρόσληψης καφεΐνης την ημέρα.[23] Δεδομένα από πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση 7 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, έδειξαν ότι κατανάλωση καφεΐνης βραχυπρόθεσμα σχετίζεται με μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς υγιείς ενήλικες, καθώς θεωρείται ότι η καφεΐνη μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία, μέσω της τροποποίησης της ομοιόστασης της γλυκόζης. Μακροπρόθεσμες μελέτες δεν έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με το συγκεκριμένο εύρημα.[24] Επιπλέον, σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ΣΔ2, η πρόσληψη καφεΐνης σε ποσότητες περίπου 200-500 mg, αύξησε σημαντικά τη γλυκόζη του αίματος κατά 19-48% και συγχρόνως μείωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά 14-37% μετά από φόρτιση των συμμετεχόντων με γλυκόζη.[25] Τέλος, όσον αφορά τον ΣΔ1, δεδομένα από μία μελέτη παρέμβασης σε 19 εθελοντές έδειξαν ότι μετά την χορήγηση 250 mg καφεΐνης για 2 εβδομάδες με τη μορφή κάψουλας, παρατηρήθηκε μείωση της διάρκειας της νυχτερινής υπογλυκαιμίας. Συγκεκριμένα, η υπογλυκαιμία στην ομάδα παρέμβασης είχε διάρκεια περίπου 49 λεπτά ενώ στην ομάδα ελέγχου 132 λεπτά.[26]

Μεταβολισμός των λιπιδίων: Δεδομένα από μελέτη μετανάλυσης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών του 2012, έδειξαν ότι η πρόσληψη καφέ και ιδιαίτερα του μη φιλτραρισμένου, συμβάλει σημαντικά στην αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης (LDL-C) και των τριγλυκεριδίων. Συγχρόνως, παρατηρήθηκε μείωση στους λόγους LDL-C/HDL-C, Apo-B/Apo-A1 καθώς και στα επίπεδα της οξειδωμένης LDL-C. Επιπλέον,

οι αρνητικές επιδράσεις του καφέ στα επίπεδα των λιπιδίων έχει παρατηρηθεί ότι μειώνονται με τη χρήση χάρτινων φίλτρων κατά την παρασκευή του καφέ, τα οποία συγκρατούν τα διτερπένια, καφεστόλη και καφεόλη που περιέχονται σε αυτόν.[7] Συνεπώς, στα άτομα με δυσλιπιδαιμία θα μπορούσε να συστήνεται η κατανάλωση φιλτραρισμένου καφέ.[2]

Υγεία των οστών: Μια ακόμη επίδραση της καφεΐνης και του καφέ που μελετάται είναι αυτή στην υγεία των οστών. Συγκεκριμένα, παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση καφέ αυξάνει την ουρική αποβολή ασβεστίου, πιθανότατα λόγω του όξινου φορτίου που δημιουργείται στον οργανισμό από την κατανάλωση καφέ. Η κινητοποίηση του ασβεστίου των οστών αποτελεί μία φυσιολογική αντιρροπιστική διαδικασία της οξέωσης αυτής.[7] Τα αποτελέσματα πιο πρόσφατων μελετών είναι διφορούμενα. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα ευρήματα πρόσφατης μετανάλυσης σε 253.514 συμμετέχοντες η καθημερινή κατανάλωση καφέ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα στις γυναίκες ενώ στους άντρες ο κίνδυνος αυτός βρέθηκε μειωμένος.[27] Παράλληλα, σε μία άλλη μετανάλυση 10 προοπτικών μελετών δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για κάταγμα του ισχίου.[28] Επιπλέον, σε πολύ πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης του 2016, σχετικά με τη διαχείριση της οστεοπόρωσης, συστήνεται η μείωση της κατανάλωσης καφεΐνης, μέσω του περιορισμού της κατανάλωσης καφεϊνούχων ροφημάτων, σε λιγότερο από 1 με 2 μερίδες την ημέρα[29], αφού σε συγχρονική μελέτη του παρελθόντος έχει φανεί ότι η κατανάλωση καφεΐνης από ρόφημα καφέ σε ποσότητες πάνω από 300 mg την ημέρα επιταχύνει την οστική απώλεια από τη σπονδυλική στήλη σε ηλικιωμένες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.[30]

Τέλος, δεδομένου ότι έως σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποια ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης ή καφέ και του κινδύνου για οστεοπόρωση καθώς και ότι ο καφές ή η καφεΐνη δεν συμπεριλαμβάνονται στους παράγοντες κινδύνου της προγνωστικής κλίμακας για κατάγματα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, έχει μειωθεί το ενδιαφέρον για τη διεξαγωγή αντίστοιχων ερευνών.[7]

Νευροεκφυλιστικές ασθένειες: Η επίδραση της καφεΐνης και του καφέ στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες έχει μελετηθεί εκτενώς. Σύμφωνα με τα ευρήματα από μία μελέτη παρατήρησης η οποία διήρκησε 21 έτη, η μέτρια κατανάλωση καφέ (3-5 φλιτζάνια την ημέρα) μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για τη νόσο αλτσχάιμερ (AD) (κατά 62-64%) και για άνοια (κατά 65-70%) συγκριτικά με τα άτομα που κατανάλωναν μικρή δόση καφέ την ημέρα

(0-2 φλιτζάνια). Ομοίως, δεδομένα προοπτικής μελέτης σε 10.263 εθελοντές ηλικίας >65 ετών, συσχέτισαν την κατανάλωση καφέ με 31% χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης AD. Παράλληλα, σύμφωνα με μία μελέτη μετανάλυσης η οποία περιλάμβανε συνολικά 901.764 συμμετέχοντες, η κατανάλωση καφέ και καφεΐνης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου πάρκινσον (PD). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της εμφάνισης PD κατά 17% για κάθε 200 mg καφεΐνης που καταναλώνονταν παραπάνω την ημέρα. Η προστατευτική αυτή επίδραση μεγιστοποιήθηκε στα 3 φλιτζάνια καφέ την ημέρα. Επομένως, η καφεΐνη στην περίπτωση αυτή μπορεί να έχει και προληπτικό ρόλο. Ακόμη, υπάρχουν in vivo και in vitro μελέτες σε πειραματόζωα που προτείνουν ότι η καφεΐνη θα μπορούσε να έχει και θεραπευτικό ρόλο για τους ασθενείς που είναι ήδη διαγνωσμένοι με νευροεκφυλιστική νόσο. Στον τομέα αυτό απαιτείται περισσότερη έρευνα.[5]

Καρκίνος: Η επίδραση της κατανάλωσης καφέ έχει μελετηθεί για διάφορα είδη καρκίνου. Μέχρι τώρα έχει βρεθεί προστατευτική δράση για τον καρκίνο του ήπατος, του ενδομητρίου και του καρκίνου συνολικά. Πιο συγκεκριμένα, δεδομένα από μία μετανάλυση τεσσάρων μελετών κοορτής και πέντε μελετών ασθενών- μαρτύρων υποστηρίζουν ότι η αύξηση της κατανάλωσης καφέ κατά 2 φλιτζάνια την ημέρα συσχετίστηκε με 43% μικρότερο κίνδυνο για καρκίνο του ήπατος.[31] Επιπλέον όσον αφορά τον καρκίνο του ενδομητρίου, πρόσφατη μετανάλυση σε 16 μελέτες παρατήρησης προτείνει ότι η υψηλή κατανάλωση καφέ ή η αύξηση της κατανάλωσης καφέ μπορεί να συμβάλει στη μείωση του καρκίνου του ενδομητρίου.[32] Ομοίως, σε μελέτη μετανάλυσης η οποία περιλάμβανε 2.179.126 συμμετέχοντες συνολικά, βρέθηκε ότι η αύξηση στην κατανάλωση καφέ κατά 1 φλιτζάνι την ημέρα συσχετίστηκε με 3% χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου.[33] Παράλληλα, μία μετανάλυση μελετών παρατήρησης ανέδειξε την προστατευτική επίδραση του καφέ στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα.[34] Όσον αφορά τον καρκίνο του προστάτη, μία μετανάλυση επιδημιολογικών μελετών συμπέρανε ότι η υψηλή κατανάλωση καφέ σε ποσότητες ≥4 ή 5 φλιτζάνια την ημέρα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης.[35] Τέλος, για τον καρκίνο του πνεύμονα βρέθηκε ότι αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης, το οποίο πιθανότατα να οφείλεται στο κάπνισμα ως συγχητικό παράγοντα.[7]

Ήπαρ: Επιπρόσθετα, έχει μελετηθεί η επίδραση του καφέ και της καφεΐνης στο ήπαρ. Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας μελέτης παρατήρησης σε >215.000 άντρες και γυναίκες η οποία διήρκησε 18 έτη, σε σύγκριση με τα άτομα που δεν κατανάλωναν καθόλου καφέ, αυτά που κατανάλωναν 2-3 φλιτζάνια την ημέρα είχαν 38% χαμηλότερο κίνδυνο για

ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και 46% λιγότερο κίνδυνο για θάνατο λόγω χρόνιας ηπατικής νόσου. Αντίστοιχα τα άτομα που κατανάλωναν >4 φλιτζάνια καφέ την ημέρα είχαν 41% και 71% χαμηλότερο κίνδυνο για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και για χρόνια ηπατική νόσο αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά είναι ανεξάρτητα από παράγοντες όπως η εθνικότητα, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η πρόσληψη αλκοόλ ή το στάδιο διαβήτη. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο ποιο από τα συστατικά του καφέ ευθύνεται για την ηπατοπροστατευτική του δράση.[36] Επιπλέον, μία προοπτική μελέτη σε 128.934 συμμετέχοντες έδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου εμφάνισης ηπατικής κίρρωσης η οποία σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ ή με τον θάνατο από ηπατικά αίτια.[37]

Θνησιμότητα: Σύμφωνα με μία μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 27.312 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ σε οποιαδήποτε ποσότητα, σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για θάνατο από οποιοδήποτε μη καρδιαγγειακής αιτίας φλεγμονώδες νόσημα, και συγκεκριμένα οποιαδήποτε μολυσματική ασθένεια, χρόνια νευροεκφυλιστικά νοσήματα, ΣΔ1 και ΣΔ2, νοσήματα του αναπνευστικού, ηπατικά νοσήματα, νεφρική ανεπάρκεια και ρευματοειδή αρθρίτιδα, κατά 30%.[38] Σε άλλη μελέτη παρατήρησης, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την National Institutes of Health (NIH)–AARP Diet and Health Study, μελετήθηκε η επίδραση του καφέ στη συνολική ή στη συγκεκριμένης αιτίας θνησιμότητα. Συγκεκριμένα, σε δείγμα 229.119 αντρών και 173.141 γυναικών, το μέγεθος της ευεργετικής επίδρασης του καφέ δεν ήταν τόσο μεγάλο και, επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι μετά από τα 2-3 φλιτζάνια καφέ την ημέρα η επίδραση αυτή σταθεροποιείται. Ακόμη, βρέθηκε ότι η κατανάλωση καφέ προστατεύει και από πιο συγκεκριμένες αιτίες θανάτου όπως τα καρδιακά και τα αναπνευστικά νοσήματα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), οι τραυματισμοί, τα ατυχήματα και οι λοιμώξεις. Στους θανάτους λόγω καρκίνου η κατανάλωση καφέ δεν φάνηκε να έχει προστατευτική δράση.[39]

2.2 Καφεϊνούχα ροφήματα

- **Τσάι**

Το κυριότερο συστατικό του τσαγιού είναι οι πολυφαινόλες, οι οποίες διαθέτουν ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό δυναμικό. Σε αυτό αποδίδονται κυρίως οι περισσότερες ευεργετικές επιδράσεις του τσαγιού για την υγεία.[40] Η πλειοψηφία των μελετών αφορά κυρίως την επίδραση των φλαβονοειδών στους δείκτες υγείας και όχι τόσο της περιεχόμενης καφεΐνης.

Συγκεκριμένα, σε πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί η ευεργετική επίδραση του τσαγιού στην εμφάνιση διαφόρων ειδών καρκίνου όπως ο καρκίνος του μαστού, του προστάτη[40], και της πεπτικής οδού[41] η οποία έχει αποδοθεί στα περιεχόμενα αντιοξειδωτικά (κατεχίνες και πολυφαινόλες). Παράλληλα, δεδομένα από μία μετανάλυση υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση τσαγιού σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης AD και PD κατά 30% και 60% αντίστοιχα, με άγνωστο μηχανισμό.[40, 41] Επιπλέον, σε μία μελέτη παρέμβασης που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία, η πρόσληψη μαύρου τσαγιού σε ποσότητες που έφταναν τα 1 ή 2 φλιτζάνια την ημέρα, οδήγησε στη μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου κατά 49% ή 66% αντίστοιχα. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στις περιεχόμενες κατεχίνες οι οποίες φαίνεται ότι προσδένονται στο μη αιμικό σίδηρο και οδηγούν σε μειωμένη απορρόφηση αυτού.[11]

Παράλληλα, η κατανάλωση πράσινου τσαγιού έχει συσχετιστεί επιπλέον με μειωμένη σωματική μάζα και κατά συνέπεια σωματικό βάρος, γεγονός που έχει αποδοθεί στην περιεχόμενη καφεΐνη και στην επιγαλλοκατεχίνη (EGCG), αφού οι ουσίες αυτές έχουν συσχετιστεί με μειωμένη απορρόφηση του λίπους, αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση και αυξημένη καύση του λιπώδους ιστού. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες, υποστηρίζουν ότι η μακροχρόνια κατανάλωση πράσινου τσαγιού σε ποσότητα που ξεπερνά τα 400 ml την ημέρα, σχετίζεται με χαμηλότερη σωματική μάζα και μειωμένη περιφέρεια μέσης συγκριτικά με τα άτομα που δεν κατανάλωναν καθόλου τσάι. Αντίθετα, σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, παρατηρήθηκε μικρή μη στατιστικά σημαντική μείωση στη σωματική μάζα (<0,5 kg) ασθενών στους οποίους έγινε χορήγηση κατεχινών και καφεΐνης προερχόμενων από πράσινο τσάι για διάστημα 12 εβδομάδων.[40]

- **Ρόφημα κακάο**

Ομοίως με το τσάι, το ρόφημα κακάο είναι πλούσιο σε αντιοξειδωτικά συστατικά[13]

στα οποία αποδίδεται και η πλειοψηφία των ευεργετικών του επιδράσεων στην υγεία.

Τα φλαβονοειδή του κακάο έχουν συσχετιστεί ποικιλοτρόπως με το ΚΝΣ. Στην PD συγκεκριμένα, η κατεχίνη, η επικατεχίνη, η κερσετίνη, η εσπερετίνη και το καφεϊκό οξύ φαίνεται ότι εξασθενούν την επίδραση της 5-S-κυστεϊνύλο-ντοπαμίνης, η οποία πιστεύεται ότι ευθύνεται για τους τραυματισμούς των νευρώνων. Επιπλέον, η κατανάλωση εμπλουτισμένου με φλαβονοειδή κακάο έχει βρεθεί ότι αυξάνει τη ροή του αίματος στη φαιά ουσία του εγκεφάλου, γεγονός που φαίνεται να έχει, έμμεσα, ευεργετική επίδραση στη διαδικασία της μνήμης καθώς και προστατευτική δράση κατά της άνοιας και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.[13] Επιπλέον, τα προϊόντα κακάο έχει διαπιστωθεί ότι συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής, ρυθμίζοντας την ιντερλευκίνη-5 στα περιφερειακά μονοπυρηνικά κύτταρα του αίματος καθώς και στον παράγοντα νέκρωσης όγκων α, αλλά και επηρεάζοντας την προερχόμενη από το ενδοθήλιο σύνθεση και μεταβολισμό του μονοξειδίου του αζώτου (NO).[14]

Παρά το γεγονός ότι το κακάο επιδρά ευεργετικά για την υγεία με ποικίλους μηχανισμούς, υπάρχουν κάποιες επιφυλάξεις όσον αφορά την κατανάλωσή του, οι οποίες προκύπτουν κυρίως λόγω της υψηλής του περιεκτικότητας σε θερμίδες, κορεσμένα λιπαρά και ζάχαρη, και αυτό παρατηρείται κυρίως στα προϊόντα του εμπορίου.[42] Ωστόσο, σύμφωνα με μία μελέτη ανασκόπησης, δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν έχουν βρει σημαντική αύξηση στο σωματικό βάρος μετά από τη συνεχή κατανάλωση μικρών ποσοτήτων κακάο.[13]

Τέλος, αν και οι τυπικές μερίδες κακάο που καταναλώνονται δεν περιέχουν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης, προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η συνολική κατανάλωση καφεΐνης απ' όλες τις πηγές.[42] Ωστόσο, η επίδραση της καφεΐνης που προέρχεται από το ρόφημα κακάο στην υγεία δεν έχει διερευνηθεί ξεχωριστά, αφού η πλειοψηφία των μελετών αφορά τα περιεχόμενα αντιοξειδωτικά.

- **Καφεϊνούχα αναψυκτικά**

Η κατανάλωση αναψυκτικών έχει γίνει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα δημόσιας υγείας. Πολλοί υποστηρίζουν ότι ευθύνονται για την εμφάνιση ή την επιδείνωση διαφόρων προβλημάτων υγείας, όπως είναι η παχυσαρκία ή ο διαβήτης, κυρίως λόγω του υψηλού ενεργειακού τους περιεχομένου καθώς και της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε ζάχαρη.[16]

Η κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη έχει συσχετιστεί θετικά με την αύξηση των ποικίλων παραγόντων κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου, το αυξημένο σωματικό βάρος αλλά και την αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας συστηματικής ανασκόπησης και μετανάλυσης.[16] Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας άλλης μελέτης μετανάλυσης του 2014, η αύξηση της κατανάλωσης αναψυκτικών με ζάχαρη κατά 330 ml την ημέρα αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 κατά 20%.[43] Επιπλέον, δεδομένα από δύο μελέτες κοορτής υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση αυτή δεν αφορά την περιεχόμενη καφεΐνη αλλά την περιεκτικότητα των αναψυκτικών σε σουκρόζη και σε σιρόπι καλαμποκιού με υψηλή συγκέντρωση φρουκτόζης.[44] Παράλληλα, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών με ζάχαρη και της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) σε ασθενείς, κάτι που δεν παρατηρήθηκε με την κατανάλωση αναψυκτικών με γλυκαντικά.[45] Τέλος, σε προοπτική μελέτη των Mueller et. al., η κατανάλωση καφεϊνούχων αναψυκτικών, αλλά όχι αυτών χωρίς καφεΐνη, από νεαρή ηλικία (9-10 ετών) συσχετίστηκε θετικά με την πρώιμη έναρξη της εμμήνου ρύσεως.[46]

Ομοίως με το τσάι και το ρόφημα κακάο, παρά το γεγονός ότι στα καφεϊνούχα αναψυκτικά η καφεΐνη μπορεί να υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις, τα δεδομένα που αφορούν την επίδραση της προερχόμενης από τα ροφήματα αυτά καφεΐνης στην υγεία δεν είναι πολλά, αφού το συστατικό που μελετάται κυρίως είναι η περιεχόμενη σε αυτά ζάχαρη.

ΚΕΦ.3: Η επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων στα καρδιαγγειακά νοσήματα

3.1 Καφεΐνη και καφές

Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ): Σύμφωνα με μία μετανάλυση 21 προοπτικών μελετών στην οποία τα 15.599 άτομα ανέπτυξαν τη νόσο από τους συνολικά 407.806 συμμετέχοντες, η μέτρια κατανάλωση καφέ (3-4 φλιτζάνια την ημέρα) συσχετίστηκε με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ συγκριτικά με την χαμηλότερη κατανάλωση (≤2 φλιτζάνια την ημέρα).[47] Επίσης, τα αποτελέσματα μίας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής σε 103 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έδειξαν ότι η κατανάλωση καφέ βραχυπρόθεσμα δεν σχετίζεται με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις.[48] Παράλληλα, τα ευρήματα μίας συγχρονικής μελέτης σε 503 ασθενείς οι οποίοι είχαν περάσει έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜΥ), έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος για ΕΜΥ ήταν μεγαλύτερος τη 1 ώρα μετά την κατανάλωση καφέ συγκριτικά με τις 2 ή 3 ώρες μετά. Συνολικά, προέκυψε ότι η κατανάλωση καφέ μπορεί να συμβάλει στην εκδήλωση ΕΜΥ αλλά η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη για τα άτομα που κατανάλωναν καφέ περιστασιακά (≤ 1 φλιτζάνι την ημέρα), που ακολουθούσαν καθιστική ζωή ή που είχαν τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΝ.[49]

Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ): Η επίδραση της καφεΐνης σε κάθε οργανισμό είναι διαφορετική. Σε πολλές κλινικές δοκιμές έχει βρεθεί ότι αναπτύσσεται ανοχή στην υπερτασική δράση της η οποία ποικίλει από άτομο σε άτομο.[7] Επιπλέον, η επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων στον οργανισμό εξαρτάται και από το πόσο συχνά καταναλώνεται από τα διάφορα άτομα. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης ανασκόπησης και μετανάλυσης σε συνολικά 170.320 άτομα με υπέρταση, συσχέτισαν την οξεία χορήγηση καφεΐνης με προσωρινή αύξηση στην τιμή της ΑΠ σε άτομα που δεν συνηθίζουν να καταναλώνουν καφεΐνη η οποία διήρκησε μέχρι και 3 ώρες μετά. Η συσχέτιση αυτή, δεν παρατηρήθηκε στα άτομα που καταναλώνουν καφεΐνη τακτικά. Επιπλέον, η κατανάλωση καφέ για 2 εβδομάδες δεν φάνηκε να αυξάνει την ΑΠ των ατόμων αυτών.[50] Ακόμη, σύμφωνα με δεδομένα από μία συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 10 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και 5 προοπτικές μελέτες σε ενήλικες, η χρόνια κατανάλωση καφέ δεν συσχετίστηκε με σημαντική αλλαγή στην τιμή της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ), της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΑΠ) αλλά ούτε και με

αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη υπέρτασης σε υγιείς νορμοτασικούς συγκριτικά με τη μη κατανάλωση καφέ.[51] Τέλος, η επίδραση του καφέ χωρίς καφεΐνη στην ΑΠ και στα καρδιαγγειακά γενικότερα δεν έχει μελετηθεί αρκετά, πιθανότατα λόγω της περιορισμένης του κατανάλωσης.[4]

Η καφεΐνη είναι το κυριότερο συστατικό του καφέ το οποίο μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ΑΠ αλλά ο καφές περιέχει και άλλα συστατικά τα οποία μπορεί να εξουδετερώνουν την επίδραση αυτή της καφεΐνης. Πιο συγκεκριμένα, τα χλωρογενικά οξέα, οι πολυφαινόλες δηλαδή που περιέχονται στον καφέ, αναστέλλουν την υπέρμετρη παραγωγή ελευθέρων ριζών, και μέσω της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του NO in vivo, συμβάλλουν στην αγγειοδιαστολή και στη μείωση της ΑΠ. Ο μηχανισμός αυτός έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες παρέμβασης τόσο σε ποντίκια όσο και σε ανθρώπους.[52] Τέλος, άλλοι παράγοντες όπως γενετικοί, το κάπνισμα, οι υπόλοιπες διαιτητικές επιλογές μπορεί να συμβάλλουν και αυτοί στην τροποποίηση της επίδρασης της καφεΐνης ή του καφέ στην ΑΠ σύμφωνα με τα ευρήματα μίας μελέτης ανασκόπησης του 2012.[53]

Αρρυθμίες: Σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 3137 ασθενείς, η κατανάλωση καφεΐνης σε ποσότητες ≥300 mg την ημέρα ή ≥4 φλιτζάνια την ημέρα αντίστοιχα, δεν σχετίζεται με την εμφάνιση αρρυθμιών. Συγχρόνως, εμφάνισε αντίστροφη συσχέτιση με την νοσηλεία των ασθενών από αρρυθμίες. Παράλληλα, σε μετανάλυση του 2015 η οποία πραγματοποιήθηκε σε συνολικά 34.594 γυναίκες δεν έδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και την εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής.[4]

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ): Δεδομένα από πρόσφατη μετανάλυση, υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση 1-6 φλιτζάνια καφέ την ημέρα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για ΑΕΕ, ενώ η κατανάλωση >6 φλιτζάνια καφέ την ημέρα δεν φάνηκε να έχει κάποια επίδραση. Επομένως, η μέτρια κατανάλωση καφέ δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ, αντιθέτως, φαίνεται ότι έχει προστατευτικό ρόλο.[54] Τέλος, σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη και μία μελέτη ανασκόπησης και μετανάλυσης σε 479.689 άτομα, η κατανάλωση καφέ έδειξε είτε ευεργετική είτε ουδέτερη επίδραση στη θνησιμότητα από ΑΕΕ σε ποσότητες 2-8 φλιτζάνια την ημέρα.[4]

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ): Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μεγάλης μετανάλυσης, υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της εμφάνισης ΣΚΑ. Συγκεκριμένα, η σχέση είναι καμπύλη σχήματος U, με τη μεγαλύτερη αντίστροφη συσχέτιση να παρατηρείται στις 4 μερίδες καφέ την ημέρα. Αυξημένος κίνδυνος

για ΣΚΑ παρατηρήθηκε τόσο με την υψηλότερη όσο και με τη χαμηλότερη κατανάλωση καφέ. Ο κίνδυνος αυτός δεν διέφερε ανά φύλο, ιστορικό ΕΜΥ ή διαβήτη.[54] Επιπλέον, μία ανασκόπηση και μετανάλυση σε 140.220 ασθενείς έδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης καφέ και της συχνότητας εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.[4]

Θνησιμότητα: Δεδομένα από πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης σχετικά με την θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο καθώς και από κάθε αιτία, έδειξαν ότι για ≥3 και για ≥6 φλιτζάνια καφέ την ημέρα αντίστοιχα, η κατανάλωση καφέ παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση στην πλειοψηφία των μελετών.[4]

3.2 Καφεϊνούχα ροφήματα

- **Τσάι**

Σύμφωνα με την πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών το καρδιαγγειακό σύστημα συνολικά, μπορεί να επωφεληθεί από την κατανάλωση τσαγιού, γεγονός που έχει αποδοθεί στα αντιοξειδωτικά που περιέχονται στο ρόφημα αυτό.

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τις ευεργετικές επιδράσεις του τσαγιού, τα ευρήματα μίας μελέτης ανασκόπησης υποστηρίζουν ότι τα άτομα που καταναλώνουν >2 φλιτζάνια πράσινο τσάι την ημέρα έχουν 22-33% χαμηλότερο κίνδυνο για θάνατο λόγω καρδιαγγειακής νόσου.[40] Παράλληλα, σύμφωνα με μία μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών του 2011 σε ενήλικες, βρέθηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν >2 φλιτζάνια πράσινο τσάι την ημέρα, είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης και LDL-C.[40] Ακόμη, η κατανάλωση πράσινου τσαγιού συσχετίστηκε με μειωμένη οξείδωση της LDL.[41] Επιπλέον, σύμφωνα με μία μεγάλη ολλανδική μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε σε 37.514 άτομα, η κατανάλωση τσαγιού σε ποσότητες 3-6 φλιτζάνια την ημέρα σχετίστηκε αντίστροφα με την ΣΝ. Όσον αφορά, την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεδομένα από πρόσφατη μελέτη παρατήρησης σε 74.961 γυναίκες και άντρες χωρίς καρδιαγγειακή νόσο και καρκίνο έδειξαν ότι η καθημερινή κατανάλωση ≥4 φλιτζανιών μαύρο τσάι συσχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο ΑΕΕ.[55] Επιπλέον, σε μελέτη κοορτής σε 1507 άτομα προέκυψε ότι συγκριτικά με τα άτομα που δεν καταναλώνουν συχνά τσάι, αυτοί που κατανάλωναν 120-599 ml ή ≥600 ml την ημέρα πράσινο τσάι είχαν 46% ή 65% αντίστοιχα χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης.[41] Τέλος, σύμφωνα με μία πρόσφατη μετανάλυση η κατανάλωση 1

φλιτζανιού πράσινο τσάι την ημέρα σχετίζεται με 10% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.[55]

Συνοψίζοντας, τα αντιοξειδωτικά που προέρχονται από το τσάι φαίνεται ότι λειτουργούν ευεργετικά για την καρδιαγγειακή υγεία. Ωστόσο, η επίδραση της καφεΐνης του τσαγιού δεν έχει εξεταστεί ξεχωριστά ως προς την επίδρασή της στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

- **Ρόφημα κακάο**

Οι πολυφαινόλες του κακάο λειτουργούν ως οι διαμεσολαβητές των καρδιαγγειακών οφελών του.[56] Έτσι, η πλειοψηφία των μελετών αφορά περισσότερο αυτά τα συστατικά του κακάο και όχι την περιεχόμενη σε αυτό καφεΐνη.

Δεδομένα από μία πρόσφατη μελέτη μετανάλυσης, υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση προϊόντων κακάο που είναι πλούσια σε φλαβονοειδή, σχετίζεται με μειωμένη ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά 2,77 mmHg και 2,20 mmHg αντίστοιχα.[42] Ανάλογη επίδραση έχει βρεθεί σε ομάδες ατόμων όπως είναι οι υπέρβαροι ενήλικες, οι υπερτασικοί καθώς και οι ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη.[13] Ακόμη, ευρήματα μίας μελέτης παρέμβασης η οποία διεξήχθη σε 42 άτομα υψηλού κινδύνου, υποδεικνύουν ότι η χρόνια κατανάλωση κακάο μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL πλάσματος και συγχρόνως αύξησε σημαντικά την HDL-C πλάσματος σε άτομα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά, γεγονός που αποδόθηκε στις περιεχόμενες πολυφαινόλες.[57] Επιπλέον, τα έως σήμερα υπάρχοντα δεδομένα, υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση των φλαβανολών του κακάο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μια διαδικασία η οποία συμβάλει σημαντικά στη φλεγμονή και στη θρόμβωση και σχετίζεται με προχωρημένη καρδιαγγειακή νόσο.[13] Ακόμη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας πολύ πρόσφατης μελέτης παρέμβασης, η κατανάλωση των πολυφαινολών του κακάο σχετίστηκε με χαμηλότερο 10 ετή κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ, ΕΜΥ, καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και θανάτου από ΣΝ και από καρδιαγγειακή νόσο σε υγιείς γυναίκες και άντρες μέσης ηλικίας. Επιπρόσθετα, δεδομένα από διάφορα είδη μελετών, όπως επιδημιολογικές ή κοορτής έχουν συσχετίσει την κατανάλωση κακάο με χαμηλότερο κίνδυνο για θάνατο από καρδιαγγειακά ή για θάνατο από οποιαδήποτε αιτία.[58]

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα το ρόφημα κακάο φαίνεται ότι έχει ευεργετική επίδραση στα καρδιαγγειακά νοσήματα η οποία αποδίδεται στα περιεχόμενα αντιοξειδωτικά. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν δεδομένα που να εξετάζουν ξεχωριστά την

επίδραση της καφεΐνης που προέρχεται από το ρόφημα αυτό στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

- **Καφεϊνούχα αναψυκτικά**

Τα αναψυκτικά είναι πλούσια σε ζάχαρη και φτωχά σε άλλα θρεπτικά συστατικά. Σε πολλά από αυτά η καφεΐνη αποτελεί βασικό συστατικό και βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες. Ωστόσο, ομοίως με τις δύο παραπάνω κατηγορίες καφεϊνούχων ροφημάτων, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση καφεΐνης από καφεϊνούχα αναψυκτικά και την επίδρασή της στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η κατανάλωση αναψυκτικών έχει συσχετιστεί με ποικίλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου οι οποίοι αποδίδονται κυρίως στην περιεχόμενη ζάχαρη. Ενδεικτικά, δεδομένα από μία μετανάλυση του 2016, υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη, αύξησε κατά 19% τον κίνδυνο ΕΜΥ και κατά 33% τον κίνδυνο για ΑΕΕ. Επιπλέον, τα αναψυκτικά με ζάχαρη συσχετίστηκαν με καρδιο-μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι η πρόσληψη βάρους και συνεπώς το αυξημένο σωματικό βάρος, ο ΣΔ2, και η μη-αλκοολική διήθηση του ήπατος. Ακόμη παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που είχαν τη μεγαλύτερη κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη παρουσίασαν 17% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ απ’ ότι αυτά με τη χαμηλότερη κατανάλωση. Παράλληλα, λόγω του υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και φορτίου των ροφημάτων αυτών αυξάνεται η φλεγμονή και η αντίσταση στην ινσουλίνη, αφού παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ιντερλευκίνης-6 καθώς και των παραγόντων νέκρωσης των όγκων r1 και r2 στον ορό.[59] Τέλος, σε μετανάλυση του 2015 βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών με ζάχαρη ή με γλυκαντικά με την υπέρταση κατά 1,12 και 1,15 φορές αντίστοιχα.[60]

ΚΕΦ.4: Αγγειακή Λειτουργία

4.1 Φυσιολογική Αγγειακή Λειτουργία

Το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελείται από έναν μεγάλο αριθμό αιμοφόρων αγγείων τα οποία είναι υπεύθυνα για την κυκλοφορία του αίματος σε όλο το σώμα. Συγκεκριμένα αποτελείται από την καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία και το αίμα. Το εκτενές αυτό δίκτυο αρτηριών, τριχοειδών, αγγείων και φλεβών συμβάλει στη μεταφορά του οξυγονωμένου αίματος στο σώμα, στην κυτταρική λειτουργία, καθώς και στη μεταφορά και την απορρόφηση του οξυγόνου και άλλων απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, όπως είναι οι βιταμίνες και τα ανόργανα στοιχεία. Επιπλέον, συμμετέχει στην απομάκρυνση των κυτταρικών και των μεταβολικών παραπροϊόντων. Η μη φυσιολογική αγγειακή λειτουργία μπορεί να προκαλέσει διάφορα προβλήματα στον οργανισμό τα οποία μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία. Παρακάτω θα περιγραφεί η φυσιολογική και μετέπειτα η παθολογική λειτουργία των αγγείων.[61]

Α. Δομή

4.1.1 Αρτηριακό Τοίχωμα

Το τοίχωμα των αρτηριών και των φλεβών αποτελείται από 3 στιβάδες ιστών:

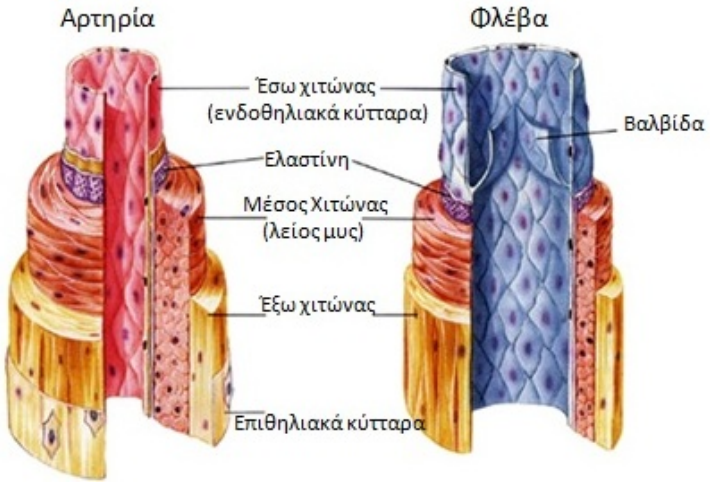
- **Έσω χιτώνας:** πρόκειται για την εσωτερική στιβάδα των αγγείων, η οποία αποτελείται από μια μονή στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που καλύπτει τα αγγεία στο εσωτερικό τους. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται πάνω σε μία μεμβράνη η οποία διακρίνει τον εσωτερικό χιτώνα από το μέσο.[62]

- **Μέσος χιτώνας:** ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λείο μυ και είναι το τμήμα του αγγειακού τοιχώματος που συστέλλεται.[62]

- **Έξω χιτώνας:** ο έξω χιτώνας αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό. Διαχωρίζεται από τον μέσο χιτώνα μέσω μία εξωτερικής ελαστικής μεμβράνης.[62]

Μεταξύ των αρτηριών και των φλεβών, καθώς και μεταξύ μικρών και μεγάλων αγγείων υπάρχει διαφορά στο απόλυτο και το σχετικό πάχος του μέσου και του εξωτερικού χιτώνα. Οι διάφοροι τύποι αγγείων διαφέρουν επιπλέον ως προς το συνδετικό τους ιστό αλλά και ως

προς το κυτταρικό περιεχόμενο των στιβάδων.[62] Το ενδοθήλιο αποτελεί το κοινό δομικό συστατικό όλων των συστατικών στοιχείων του καρδιαγγειακού συστήματος και καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια όλων των αγγείων. Τα τριχοειδή αποτελούνται μόνο από το ενδοθήλιο, ενώ τα υπόλοιπα αγγεία φέρουν και άλλες στιβάδες από συνδετικό ιστό και λείο μυ, οι λειτουργίες των οποίων θα αναλυθούν στην επόμενη ενότητα.[63] (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Δομή τοιχώματος αρτηριών και φλεβών.[64]

4.1.2 Ενδοθηλιακά κύτταρα και λείος μυς των αγγείων

Όπως προαναφέρθηκε, το ενδοθήλιο, το οποίο αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων.[63] Το βάρος του ενδοθηλίου ανέρχεται σε 1,5 kg και η επιφάνειά του ξεπερνά τα 1000 τμ.[65]

Το ενδοθήλιο είναι ένας ενεργός μεταβολικά ιστός με αυτοκρινική, παρακρινική και ενδοκρινική δραστηριότητα. Εκκρίνει ουσίες που στοχεύουν στη ρύθμιση της ομοιόστασης του οργανισμού. Μερικές από τις βασικές του λειτουργίες είναι η εξασφάλιση της φυσιολογικής αιματικής ροής των οργάνων, μέσω της ρύθμισης του αγγειακού τόνου και της ισορροπίας μεταξύ θρόμβωσης και ινωδόλυσης. Επιπλέον, συμμετέχει στη διαδικασία της φλεγμονής και της ανοσοβιολογικής αντίδρασης. Τέλος, υπό φυσιολογικές συνθήκες, στη στιβάδα αυτή, δεν προσκολλώνται τα κύτταρα του αίματος.[65]

Β. Λειτουργία

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επιτελούν ποικίλες λειτουργίες ζωτικής σημασίας.

4.1.3 Ρύθμιση του αγγειακού τόνου

Οι λείοι μύες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Το ενδοθήλιο είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της σύσπασης και της χαλάρωσης των λείων μυών, μέσω συγκεκριμένων διαδικασιών. Πιο συγκεκριμένα, απελευθερώνει αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως είναι το NO και η προστακυκλίνη καθώς και την αγγειοσυσπαστική ουσία ενδοθηλίνη. Τέλος, η επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου διαθέτει ένα μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης, το οποίο σχηματίζει αγγειοτενσινη ΙΙ από την διάσπαση της αγγειοτενσίνης Ι.[62] Ακολουθεί μία ανάλυση των παραγόντων αυτών που απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο και επιδρούν στα κύτταρα του λείου μυός των αγγείων.

- **Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες**

Μονοξείδιο του αζώτου (NO): Αποτελεί έναν παρακρινή αγγειοδιαστολέα που παράγεται και απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα όταν αυτά εκτεθούν σε ενδοθηλιο-εξαρτώμενες αγγειοδιασταλτικές ουσίες, όπως η ακετυλοχολίνη, η ισταμίνη και η βραδυκινίνη. Συγκεκριμένα, ενεργοποιείται το ένζυμο συνθετάση 3 του NO, το οποίο μέσω του αμινοξέος αργινίνη παράγει τον, αν και μικρής διάρκειας ζωής, ισχυρό αγγειοδιαστολέα NO. Στη συνέχεια, το παραγόμενο NO διαχέεται στα γειτονικά κύτταρα των μυϊκών κυττάρων και δρα στη γουανυλική κυκλάση των λείων μυών. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνει την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP), η οποία μειώνει το ελεύθερο ενδοκυττάριο ασβέστιο (Ca2+), το οποίο προκαλεί χαλάρωση των λείων μυών και συνεπώς παράγει αγγειοδιαστολή.[62]

Προστακυκλίνη (PGI_2): Πρόκειται για ένα εικοσανοειδές το οποίο συντίθεται και απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποτελεί μεταβολικό προϊόν του αραχιδονικού οξέος.[62] Η προστακυκλίνη, σε αντίθεση με το NO, εκκρίνεται σε μικρές ποσότητες σε κατάσταση ηρεμίας. Παρ' όλα αυτά, η έκκρισή της μπορεί να αυξηθεί σημαντικά ως απάντηση σε διάφορα άλλα ερεθίσματα. Ο κυριότερος ρόλος της προστακυκλίνης εντοπίζεται στη διαδικασία της αιμόστασης όπου δρα προστατευτικά, αναστέλλοντας τη

διαδικασία της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Έτσι, λειτουργεί αποτρεπτικά μιας κατάστασης η οποία αποτελεί πρώιμο στάδιο της διαδικασίας της θρόμβωσης.[63]

- **Αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες**

Θρομβοξάνη A_2: Έχει αντίθετες δράσεις από αυτές της προστακυκλίνης. Αποτελεί μέλος της οικογένειας των εικοσανοειδών και κύριο προϊόν του αραχιδονικού άλατος σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Απελευθερώνεται στο εξωκυττάριο υγρό και διεγείρει επιπλέον τη συσσώρευση αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται το περιεχόμενο των εκκριτικών κυστιδίων τους.[62, 63]

Ενδοθηλίνη-1 (ET-1): Αποτελεί και αυτή έναν αγγειοσυσταλτικό παρακρινή παράγοντα και εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απάντηση σε διάφορα μηχανικά και χημικά ερεθίσματα. Ανήκει στις ενδοθηλίνες, οι οποίες αποτελούν πεπτιδικούς παρακρινείς παράγοντες που εκκρίνονται από κύτταρα διάφορων ιστών, όπως του εγκεφάλου, των πνευμόνων και των νεφρών. Παρ' όλα αυτά, σε αρκετές περιπτώσεις, λειτουργεί και ως ορμόνη όταν, υπό ορισμένες συνθήκες, φτάνει σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα και προκαλεί αγγειοσυστολή των αρτηριδίων. Η ET-1, επιδρά και στις αρτηρίες εκκρίνοντας παρακρινείς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν το λείο μυ των αρτηριών και συνεπώς τη διάμετρό τους και την αντίσταση στη ροή.[63]

4.1.4 Πήξη αίματος και δημιουργία θρόμβου

Όταν στη θέση της αγγειακής βλάβης το ινωδογόνο του πλάσματος μετατρέπεται σε μόρια ινώδους, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους δημιουργώντας ένα δίκτυο, το αίμα μετατρέπεται σε ένα συμπαγές κολλοειδές πήγμα που λέγεται θρόμβος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το υγιές ενδοθήλιο διατηρεί μια ισορροπία ανάμεσα σε αντιθρομβωτικούς και προθρομβωτικούς παράγοντες. Παράλληλα, αφού έρχεται σε επαφή με το αίμα έχει την ικανότητα να το διατηρεί στην υγρή του μορφή, χωρίς να τροποποιεί τη σύστασή του. Μία κάκωση στο αγγείο, μπορεί να διακόψει το ενδοθήλιο και να επιτρέψει στο αίμα να έλθει σε επαφή με τον υποκείμενο ιστό. Τότε, ξεκινά μία αλληλουχία χημικών αντιδράσεων. Συγκεκριμένα, τα αιμοπετάλια του αίματος προσκολλώνται στα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα και συμπληρώνουν τα ελλείμματα του ενδοθηλίου των αγγείων που έχει ραγεί ή καταστραφεί. Έτσι, σχηματίζεται ο αιμοπεταλιακός θρόμβος. Έπειτα, ενεργοποιείται η οδός της πήξης και ακολουθεί ο σχηματισμός του θρόμβου ινώδους με τη θρομβίνη να παίζει

καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία αυτή.[63, 66]

4.1.5 Αγγειογένεση

Η αγγειογένεση είναι η διαδικασία σχηματισμού νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχοντα αγγεία και παίζει σημαντικό ρόλο και σε φυσιολογικές αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις. Είναι μια διαδικασία ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη, την αναπαραγωγή και την επιδιόρθωση των ιστών.[67] Παρ΄ όλες αυτές τις φυσιολογικές της δράσεις, υπάρχουν διάφορα νοσήματα τα οποία σχετίζονται με την αγγειογενετική διαδικασία όπως είναι ο καρκίνος, η κυστική ίνωση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, η ενδομητρίωση, η σχετιζόμενη με την ηλικία εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και η καρδιαγγειακή νόσος.[68]

Υπάρχουν πολλές πρωτεΐνες που έχουν χαρακτηριστεί ως αγγειογενετικοί ενεργοποιητές, όπως είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF). Η αγγειογένεση ρυθμίζεται από την ισορροπία μεταξύ των ενεργοποιητών και αναστολέων της διαδικασίας αυτής. Την έναρξή της σηματοδοτεί η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τον παράγοντα VEGF τα οποία, με τη σειρά τους, παράγουν μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs). Οι MMPs σπάνε την εξωκυττάρια ουσία που γεμίζει το χώρο μεταξύ των κυττάρων η οποία είναι κατασκευασμένη από πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες. Η ουσία αυτή επιτρέπει την μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αρχίζουν να διαιρούνται καθώς μεταναστεύουν στους περιβάλλοντες ιστούς. Σύντομα οργανώνονται σε κοίλους σωλήνες που εξελίσσονται σταδιακά σε ένα ώριμο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων με τη βοήθεια ενός παράγοντα προσκόλλησης, όπως είναι η ιντεγκρίνη α ή β. Τα νεοσχηματισμένα αιμοφόρα αγγεία πρέπει να σταθεροποιηθούν ή να ωριμάσουν. Η αγγειοτενσίνη-1, -2, καθώς και ο υποδοχέας τους Tie-2 μπορούν να σταθεροποιήσουν την ανάπτυξη των αγγείων.[69]

4.2 Παθολογική Αγγειακή Λειτουργία

4.2.1 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση ρυθμίζοντας την καρδιακή λειτουργία και τον αγγειοκινητικό τόνο,

προσαρμόζοντας την αγγειακή διαπερατότητα και διατηρώντας τη ρευστότητα του αίματος.[70] Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, ιδιαίτερα του ΝΟ, ή/ και από την αύξηση συσταλτικών παραγόντων που προέρχονται από το ενδοθήλιο.[71] Κλινικά, εκτιμάται ως η ανεπαρκής αγγειοδιασταλτική απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα, γεγονός που αποτελεί ένδειξη της διαταραγμένης ενδοθηλιο-εξαρτώμενης βιοδιαθεσιμότητας ΝΟ.[70] Επιπρόσθετα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία περιλαμβάνει μία κατάσταση ενεργοποίησης του ενδοθηλίου η οποία χαρακτηρίζεται από μια προ-φλεγμονώδη, πολλαπλασιαστική, και προπηκτική κατάσταση που ευνοεί την αθηρογένεση σε όλα της τα στάδια. Παράλληλα, έχουν περιγραφεί και διάφορες περιπτώσεις με αναστρέψιμες μεταβολές στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων οι οποίες παρατηρούνται ως απόκριση στα διάφορα ερεθίσματα.[65]

Καταστάσεις που προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι: ο ΣΔ, το μεταβολικό σύνδρομο, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η υπέρταση, το κάπνισμα, η υπερομοκυστεϊναιμία, αρκετές τοξίνες και ιοί, οι διάφορες ανοσολογικές αντιδράσεις και αιμοδυναμικοί παράγοντες.[65, 72] Πιο συγκεκριμένα, οι παραγόμενες ελεύθερες ρίζες μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία του ΝΟ, να καταστρέψουν το ενδοθήλιο, και να το καταστήσουν διαπερατό, επιτρέποντας στις τοξίνες και στα κύτταρα που φυσιολογικά θα έπρεπε να παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος να περάσουν στους παρακείμενους ιστούς του σώματος. Τις περισσότερες φορές, το ανθρώπινο σώμα έχει επαρκή ποσότητα αντιοξειδωτικών τα οποία προμηθεύεται από διάφορα τρόφιμα και εξουδετερώνουν τις ελεύθερες αυτές ρίζες. Όταν όμως εξαντλείται η ποσότητα αντιοξειδωτικών ή όταν υπάρχουν πολλοί συνοδοί παράγοντες, μπορεί να συμβεί είτε τραυματισμός στο ενδοθήλιο είτε αλλαγές στην ισορροπία του ΝΟ.[72]

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οδηγεί σε μία χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία η οποία συνοδεύεται από την απώλεια αντιθρομβωτικών παραγόντων καθώς και από την αύξηση αγγειοσυσταλτικών και προθρομβωτικών προϊόντων. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με τη μη φυσιολογική αγγειοαντιδραστικότητα, αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις. Πιο συγκεκριμένα, αυξάνεται ο κίνδυνος για αγγειακές βλάβες και αναδιαμόρφωση, αγγειοσυστολή, θρόμβωση και ρήξη της πλάκας. Επιπλέον, άλλες καταστάσεις με τις οποίες έχει συσχετιστεί η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, εκτός από τα καρδιαγγειακά, είναι η παχυσαρκία και τα υψηλά επίπεδα CRP (φλεγμονή).[71] Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται ότι παίζει πρωταρχικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, της αγγειογένεσης

στον καρκίνο, σε μολυσματικές ασθένειες καθώς και στο ΑΕΕ.[72]

4.2.2 Αγγειακή Αναδιαμόρφωση

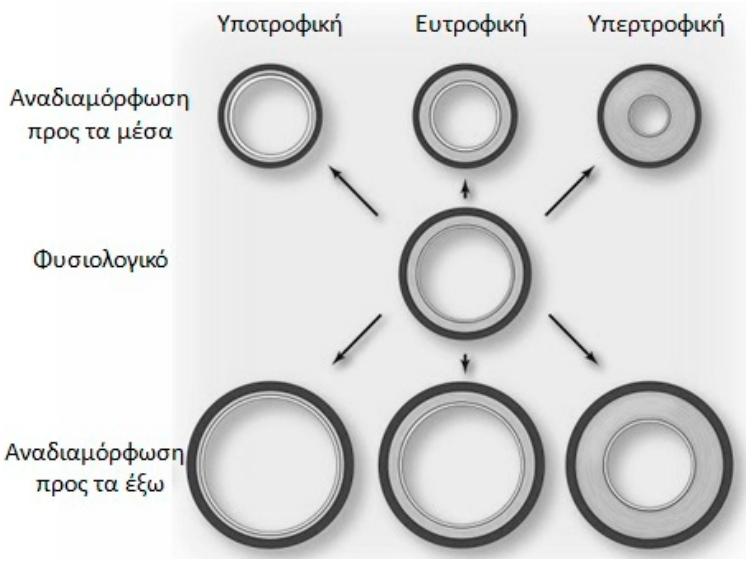
Το αιμοφόρο αγγείο είναι ένας ενεργός ιστός που μπορεί να υποβληθεί σε μια δυναμική διαδικασία αναδιαμόρφωσης ως απόκριση σε οξείες και χρόνιες μεταβολές στη ροή του αίματος, της ΑΠ και του μεταβολισμού.[73]

Αγγειακή αναδιαμόρφωση είναι η διαδικασία προσαρμογής του τοιχώματος του αγγείου σε μηχανικά και αιμοδυναμικά ερεθίσματα, τα οποία σχετίζονται με δομικές και λειτουργικές μεταβολές στο αγγειακό τοίχωμα.[74] Τα πιο σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αναδιαμόρφωση ξεκινά ανιχνεύοντας σήματα τα οποία σχετίζονται με αλλαγές στις αιμοδυναμικές συνθήκες (ροή, διάταση του τοιχώματος, διατμητική τάση) καθώς και με χυμικούς παράγοντες (κυτοκίνες, αγγειοδραστικές ουσίες). Το ενδοθήλιο παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη διαδικασία της αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει την αναμετάδοση των σημάτων αυτών εντός του ενδοθηλίου σε γειτονικά κύτταρα, με αποτέλεσμα να πυροδοτείται η σύνθεση ή η ενεργοποίηση ουσιών που επηρεάζουν την ανάπτυξη των κυττάρων, την απόπτωση, τη μετανάστευση, τη σύνθεση ή την αποικοδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας. Ωστόσο, φαίνεται ότι η αγγειακή αναδιαμόρφωση, μπορεί να συμβάλει στην παθοφυσιολογία των αγγειακών παθήσεων καθώς και των κυκλοφορικών διαταραχών.[75]

Η αγγειακή αναδιαμόρφωση ταξινομείται βάσει των αλλαγών στη διάμετρο του αυλού: α) αναδιαμόρφωση προς τα έξω (αυξημένη διάμετρος αγγείου) και β) αναδιαμόρφωση προς τα μέσα (μειωμένη διάμετρος αγγείου). Επιπλέον ταξινόμηση γίνεται βάσει των αλλαγών στο πάχος του τοιχώματος του αγγείου: α) υπερτροφική (πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου), β) ευτροφική (σταθερό πάχος τοιχώματος), και γ) υποτροφική (λέπτυνση του αγγειακού τοιχώματος).[74] (Εικόνα 3)

Μέσω αυτής της διαδικασίας, δίνεται η δυνατότητα στις αρτηρίες να προσαρμοστούν σε αλλαγές του περιβάλλοντος και να αποκρίνονται στα ερεθίσματα που προαναφέρθηκαν παραπάνω με στόχο τη διατήρηση της αρτηριακής ροής. Η προσαρμοστική αυτή ικανότητα είναι πολύ σημαντική για τις περισσότερες αρτηριακές παθήσεις. Στην αθηροσκληρωτική ΣΝ, την περιφερειακή αγγειακή νόσο και την συστηματική υπέρταση το αρτηριακό τοίχωμα φαίνεται ότι αποτυγχάνει να διατηρεί το κατάλληλο μέγεθος αυλού που απαιτείται ώστε να

επιτρέπεται η φυσιολογική αιματική ροή.[76]



Εικόνα 3. Αγγειακή αναδιαμόρφωση.[77]

4.2.3 Αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί τη μειωμένη ικανότητα μιας αρτηρίας να διαστέλλεται και να συστέλλεται ως απόκριση στις αλλαγές της πίεσης.[78] Δεν είναι ομοιόμορφα κατανεμημένη στο αρτηριακό δένδρο, αλλά συνήθως είναι αποσπασματική. Κυρίως παρατηρείται σε κεντρικά και αγωγά αιμοφόρα αγγεία και πιο σπάνια στις περιφερειακές αρτηρίες. Κοινές ασθένειες, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο ΣΔ ή η γήρανση αυτή καθεαυτή προωθούν τις αγγειακές αλλαγές που ενισχύουν την αρτηριακή σκληρία είτε η καθεμία ξεχωριστά είτε λειτουργώντας συνεργιστικά.[79, 80] Έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακές παθήσεις τόσο σε ασθενείς όσο και στο γενικό πληθυσμό καθώς και με άλλες κλινικές επιπλοκές όπως είναι η απομονωμένη συστολική υπέρταση και η αυξημένη πίεση παλμού.[79, 81]

Η εξωκυττάρια ουσία του αρτηριακού τοιχώματος αποτελείται από κολλαγόνο, ελαστίνη, γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Η δυναμική αντοχή και η σταθερότητα του αρτηριακού τοιχώματος είναι το αποτέλεσμα της υψηλής αναλογίας της ελαστίνης σε σχέση με το κολλαγόνο.[82] Η συγκέντρωση των δύο αυτών μορίων στον οργανισμό παραμένει σταθερή, υπό φυσιολογικές συνθήκες, μέσω μιας αργής αλλά δυναμικής διαδικασίας παραγωγής και αποδόμησης. Διαταραχές στην ισορροπία αυτή, που συμβαίνουν κυρίως λόγω διέγερσης του περιβάλλοντος της φλεγμονής, οδηγούν σε ανώμαλη υπερπαραγωγή

κολλαγόνου και μειωμένη παραγωγή ελαστίνης. Οι αλλαγές αυτές συμβάλλουν στην αρτηριακή σκληρία. Άλλοι παράγοντες που διεγείρουν την υπερβολική έκκριση κολλαγόνου είναι η υπέρταση και η αυξημένη πίεση στον αυλό.[79]

Εκτός από τις δομικές αλλαγές, η αρτηριακή σκληρία επηρεάζεται σημαντικά και από τη σηματοδότηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και του αγγειακού τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων.[79] Ακόμη, διάφορες ορμόνες παίζουν επιπλέον ρόλο στην αρτηριακή σκληρία, για παράδειγμα, οι ορμόνες του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης καθώς και το συνολικό φλεγμονώδες φορτίο του οργανισμού.[82]

Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η αρτηριακή σκληρία είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας δυσμενών καρδιαγγειακών επεισοδίων ο οποίος σχετίζεται σημαντικά με την συστολική υπέρταση, την ανεπαρκή μυοκαρδιακή παροχή οξυγόνου καθώς και με την εξέλιξη των νεφροπαθειών.[80] Η μείωση της αρτηριακής σκληρίας στα μεγάλα αγγεία θα έχει πιθανότατα μια σημαντική επίδραση στην θνητότητα και τη θνησιμότητα των ηλικιωμένων και των διαβητικών ατόμων, αλλά και αυτών με χρόνια νεφρική νόσο. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι τα άτομα αυτά θα έχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής συνολικά.[79]

4.2.4 Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση πλάκας ανομοιογενούς σύστασης στην επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος. Η αθηροσκληρωτική πλάκα περιβάλλεται από ένα ινώδες περίβλημα το οποίο αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνο και λιπίδια και έναν νεκρωτικό πυρήνα ο οποίος περιλαμβάνει κυτταρικά αποθέματα, χοληστερόλη και ασβέστιο.[83] Είναι το αποτέλεσμα της αθηρογένεσης, μίας εκφυλιστικής και συστηματικής διαδικασίας που προσβάλει τις αρτηρίες. Η παθογένεση της αθηροσκλήρωσης είναι σύνθετη και καθορίζεται από ποικίλους παράγοντες.[84, 85] Οι αλλοιώσεις στα αγγεία ξεκινούν να αναπτύσσονται από νεαρή ηλικία, πολλά χρόνια πριν τα συμπτώματα της νόσου γίνουν εμφανή και σταδιακά αποκτά διαφορετικούς βαθμούς σοβαρότητας.[85] Οι πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι κυριότερος μηχανισμός στον οποίο οφείλεται η αθηροσκλήρωση είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.[66, 85]

Η τελευταία βιβλιογραφία αποδεικνύει ότι η αθηροσκλήρωση είναι το αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων του αυξανόμενου οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής, της ανοσολογικής

απόκρισης, της εναπόθεσης λιπιδίων και της γενετικής προδιάθεσης του εκάστοτε ατόμου. Παράλληλα, παίζει καθοριστικό ρόλο στις παθήσεις του καρδιαγγειακού όπως είναι η αγγειοεγκεφαλική νόσος, η νεφροαγγειακή νόσος, η περιφερειακή αγγειακή νόσος και η ΣΝ (στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου).[86]

Η αθηρογενετική διαδικασία ξεκινά στο ενδοθήλιο και έπειτα ή ταυτόχρονα εμπλέκονται και τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα. Τα κύρια συστατικά που εμπλέκονται στη διαδικασία είναι: α) τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, κυρίως μονοκύτταρα και μακροφάγα τα οποία είναι φαγοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα και β) τα λιποειδή και οι λιποπρωτεΐνες, κυρίως οι LDL, οι οποίες ακολουθούν έναν διαφορετικό τρόπο οξείδωσης ή τροποποίησης από τις υπόλοιπες.[85]

Ακολουθεί μία συνοπτική περιγραφή των σταδίων της αθηρογένεσης (Εικόνα 4):

1. Αναπτύσσεται βλάβη στο ενδοθήλιο η οποία επάγεται από παράγοντες κινδύνου όπως είναι η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η παχυσαρκία, η θρόμβωση και η χρόνια φλεγμονή.[66, 87]

2. Οι LDL από την κυκλοφορία εισέρχονται στο αρτηριακό τοίχωμα.

3. Στον εσωτερικό χιτώνα οι φυσιολογικές LDL, οξειδώνονται ή τροποποιούνται σε μια μορφή η οποία υφίσταται άμεσα φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, εναποτίθεται χοληστερόλη και δημιουργούνται τα λιποειδή αφρώδη κύτταρα.

4. Συμπληρωματικά, η οξειδωμένη LDL αποτελεί πηγή ελευθέρων ριζών και είναι τοξική για τα ενδοθηλιακά αλλά και τα λεία μυϊκά κύτταρα, προκαλώντας βλάβη στο ενδοθήλιο. Η βλάβη αυτή, προσελκύει τα αιμοπετάλια.

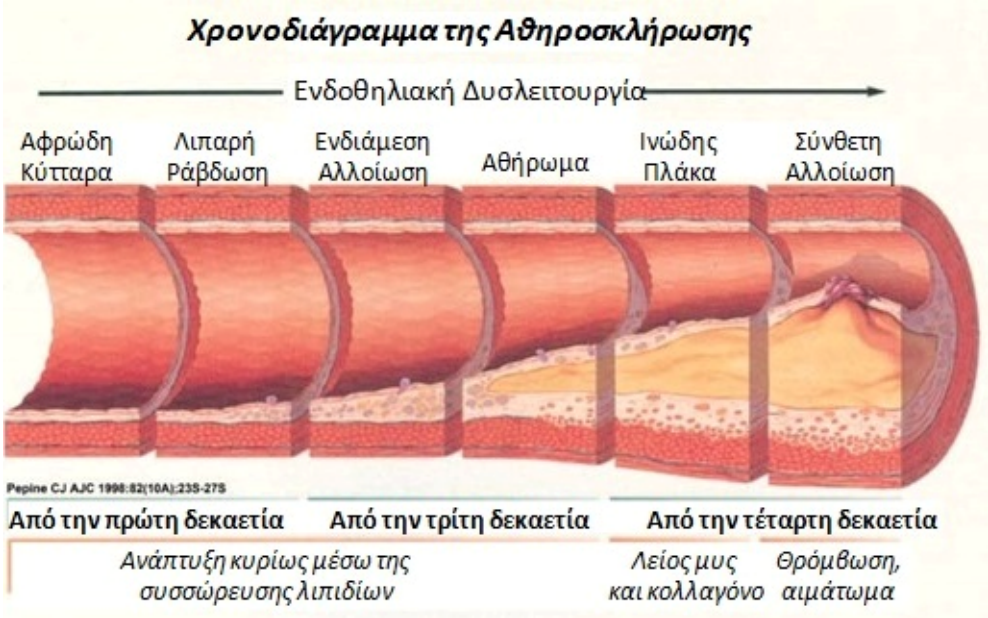
5. Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν τον αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF), που διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, τα οποία μπορούν επίσης να προσλάβουν οξειδωμένες LDL με ενδοκυττάρωση και να μετατραπούν σε αφρώδη κύτταρα.

6. Κάποια μυϊκά κύτταρα που δεν μετατρέπονται σε αφρώδη, έχουν την ικανότητα να συνθέτουν συστατικά του συνδετικού ιστού και με αυτόν τον τρόπο εισάγουν και αυτά τον σχηματισμό ινώδους πλάκας.

7. Τα μακροφάγα που ενεργοποιούνται από τη φαγοκυττάρωση των οξειδωμένων LDL

απελευθερώνουν χημειοταξίνες, οι οποίες ελκύουν επιπλέον μακροφάγα σε αυτή την περιοχή, διαιωνίζοντας έτσι την παραπάνω διαδικασία.

Τελικά, ο πολλαπλασιασμός των αφρωδών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων οδηγεί στο σχηματισμό προεκβολής στον αυλό της αρτηρίας, στενεύοντάς τον σε σημείο που η ροή του αίματος να παρεμποδίζεται.[66, 83, 85]



Εικόνα 4. Χρονοδιάγραμμα της Αθηροσκλήρωσης.[88]

Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες μπορούν να σχηματιστούν σε οποιαδήποτε αρτηρία του σώματος. Παρ' όλα αυτά, οι πιο ευαίσθητες να διαρραγούν είναι αυτές στα σημεία διακλάδωσης των αρτηριών.[84] Επιπλέον, στις περιπτώσεις που η στένωση συμβαίνει σε καρδιακές αρτηρίες, οδηγεί σε θάνατο του καρδιακού μυός και σε ΕΜΥ, λόγω παρεμπόδισης της ροής του αίματος στον καρδιακό μυ από θρόμβους οι οποίοι αποφράσσουν τις στεφανιαίες αρτηρίες. Η αθηροσκλήρωση είναι μία διαδικασία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ξαφνικό θάνατο, χωρίς την εμφάνιση κάποιου συμπτώματος νωρίτερα, γι' αυτό και η πρόληψη αποτελεί το σημαντικότερο τρόπο αντιμετώπισης της ασθένειας αυτής.[83]

ΚΕΦ.5: Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης και αγγειακής δυσλειτουργίας

5.1 Η σημασία των δεικτών

Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, η αθηροσκλήρωση είναι μία διαδικασία η οποία μπορεί να εξελίσσεται στον οργανισμό χωρίς την εκδήλωση συμπτωμάτων και μπορεί να οδηγήσει σε ξαφνικό θάνατο.[83] Στα αρχικά στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει υποκλινική για δεκαετίες λόγω της απουσίας στενώσεων.[89] Δεδομένων όλων αυτών, ο σημαντικότερος τρόπος αντιμετώπισης της ασθένειας αυτής είναι η έγκαιρη ανίχνευση και η έγκαιρη πρόληψή της.[83] Μετρώντας την αθηροσκλήρωση απευθείας στο αρτηριακό τοίχωμα, μπορεί να καθοριστεί η καταστροφή που έχει προκληθεί απευθείας στο αρτηριακό τοίχωμα, είτε από γνωστούς είτε από άγνωστους παράγοντες κινδύνου.[90] Επομένως, μέθοδοι οι οποίες διαγιγνώσκουν την αθηροσκλήρωση νωρίς κατά την εξέλιξη της ασθένειας σε υποκλινικό επίπεδο είναι χρήσιμες έτσι ώστε οι ασθενείς να μπορούν να λάβουν την απαραίτητη παρέμβαση για την έγκαιρη πρόληψη της ασθένειας.[89] Στόχος είναι είτε η ανάπτυξη νέων δεικτών είτε η χρησιμοποίηση των ήδη υπαρχόντων με τέτοιο τρόπο ώστε να βελτιωθεί η διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο σε ασθενείς χαμηλού όσο και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με όσο το δυνατόν πιο οικονομικό και αποτελεσματικό τρόπο.[90]

5.2 Περιγραφή των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης και αγγειακής δυσλειτουργίας

Flow Mediated Dilation (FMD)

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μία από τις πρώτες ενδείξεις της αθηροσκλήρωσης και συμβαίνει πριν από τις δομικές αλλαγές στα αγγεία. Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μπορεί να μετρηθεί με τη μη παρεμβατική μέθοδο FMD. Συγκεκριμένα, μετρώνται οι μεταβολές στη διάμετρο της βραχιόνιου αρτηρίας με τη χρήση υπερήχων, μία φορά κατά την έναρξη και άλλη μία φορά μετά την απελευθέρωση της περιχειρίδας η οποία

έχει τοποθετηθεί έτσι ώστε να αποφράσει την αρτηρία και να εμποδίζει τη ροή του αίματος για τέσσερα λεπτά. Η άρση της περίδεσης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ροής του αίματος με σκοπό την αποκατάσταση της κυκλοφορίας, οδηγώντας σε αυξημένη πίεση στο τοίχωμα των αγγείων και κατά προέκταση στο ενδοθήλιο. Όταν υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η τιμή του FMD είναι μειωμένη.[90] Καταστάσεις στις οποίες έχει παρατηρηθεί μείωση στην τιμή του FMD είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο ΣΔ2, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η τελικού σταδίου νεφρική νόσος και το κάπνισμα.[91] Ένας περιορισμός της μέτρησης αυτής, είναι η μεγάλη διακύμανση στην τιμή της η οποία οφείλεται σε ποικίλους βιολογικούς και τεχνικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα η θερμοκρασία. Παρά το γεγονός αυτό, εφόσον τηρούνται οι οδηγίες εφαρμογής της, θεωρείται μία υποσχόμενη μέθοδος για την εκτίμηση της αγγειακής λειτουργίας αλλά και για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου. Βέβαια, η χρήση της μεθόδου αυτής στην κλινική πράξη και ειδικότερα στην κλινική εκτίμηση ασθενών είναι ακόμη αμφισβητήσιμη.[90]

Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών- Intima Media Thickness (IMT)

Το πάχος του έσω- μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αποτελεί και αυτό ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Το αρτηριακό τοίχωμα μπορεί να απεικονιστεί. Συγκεκριμένα, με τη χρήση υψηλής ανάλυσης υπερηχογραφήματος τύπου Β, γίνεται μέτρηση της τιμής του IMT 5-10 mm εγγύς του βολβού της καρωτίδας. Γενικά, μετρά δομικές αλλαγές στο αρτηριακό τοίχωμα και πρόκειται για έναν καλά καθιερωμένο δείκτη της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Αυξημένη τιμή του IMT έχει συσχετιστεί με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και αθηροσκλήρωσης σε οποιοδήποτε σημείο του αρτηριακού συστήματος, με την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες καθώς και με την καρδιαγγειακή και τη στεφανιαία νόσο. Η παρουσία πλακών, έχει οριστεί από το Mannheim Intima- media thickness consensus ως η εστιακή πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος τουλάχιστον κατά 1,5 φορές από τη μέση τιμή του IMT.[92] Επιπλέον, έχει συσχετιστεί και με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως είναι το μεταβολικό σύνδρομο, η ινσουλινοαντίσταση στον ΣΔ1 και ΣΔ2, η μικροαλβουμινουρία, και η υπερχοληστερολαιμία.

Για την ακρίβεια των μετρήσεων απαιτείται υψηλό επίπεδο τεχνικής γνώσης.[90-92] Η μέτρηση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε διάφορα σημεία του αρτηριακού δέντρου. Το πιο κοινό σημείο μέτρησης του IMT είναι η κοινή καρωτιδική αρτηρία. Πρόκειται για μία αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη μέθοδο. Το IMT έχει βρεθεί ότι προβλέπει την καρδιαγγειακή νόσο τόσο

σε ασθενείς όσο και σε ασυμπτωματικά άτομα. Επομένως, πρόκειται για έναν καθιερωμένο έμμεσο δείκτη της αθηροσκλήρωσης και για ένα υποσχόμενο εργαλείο το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί, στο άμεσο μέλλον, στην κλινική πρακτική για τη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου.[90] Παρ' όλα αυτά, η αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί να είναι ένας προγενέστερος προγνωστικός δείκτης της στεφανιαίας νόσου, αφού η αύξηση στην τιμή του καρδωτιδικού ΙΜΤ εμφανίζεται αργότερα.[91] Η χρησιμότητα της μέτρησης του ΙΜΤ της καρωτίδας στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση και αυτό φαίνεται ότι προκύπτει από την έλλειψη μιας κοινής μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται στις έως τώρα μελέτες για την τιμή του ΙΜΤ. Η αξιολόγηση του ΙΜΤ σε συνδυασμό με την αξιολόγηση για την παρουσία πλακών, φαίνεται ότι είναι καλύτερη μέθοδος συγκριτικά με τη χρήση της κάθε μεθόδου χωριστά.[92]

Δείκτες για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας

- **Ταχύτητα μετάδοσης του κύματος παλμού- Pulse Wave Velocity (PWV)**

Η μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης του κύματος παλμού (PWV) αποτελεί την βέλτιστη και ευρύτερα χρησιμοποιούμενη τεχνική για τη αξιολόγηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και των μεγάλων αρτηριών. Αύξηση στην τιμή της PWV, παρατηρείται με την αύξηση της ηλικίας, σε άτομα που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ ή και νεφρική ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα μίας προοπτικής μελέτης σε υπερτασικούς έδειξαν ότι η τιμή της PWV της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας συσχετίζεται άμεσα με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.[93]

Στην πράξη, υπολογίζεται η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύει το κύμα παλμού μεταξύ δύο επιφανειακών αρτηριών, ως ο λόγος της απόστασης των αρτηριών προς το χρόνο διάδοσης του κύματος παλμού. Η καταγραφή πραγματοποιείται συνήθως σε επιφανειακές αρτηρίες, όπως είναι η μηριαία αρτηρία και η καρωτίδα, προκειμένου να περιλαμβάνεται και η αορτή στην πορεία του κύματος παλμού. Η μέτρηση πραγματοποιείται με τη χρήση ενός μικρομανόμετρου.[93] Η PWV που μετράται μεταξύ της δεξιάς καρωτίδας και της αριστεράς μηριαίας αρτηρίας έχει περιγραφεί ως η πρότυπη μέτρηση για την αρτηριακή σκληρία από μία ομάδα ειδικών.[91]

Ο δείκτης PWV σχετίζεται αντίστροφα με την αρτηριακή σκληρία και την ικανότητα διάτασης των αρτηριών.[91] Όσο πιο δύσκαμπτες, δηλαδή, γίνονται οι αρτηρίες και όσο

προχωράει η αθηροσκληρωτική διαδικασία τόσο πιο πολύ αυξάνεται η τιμή του PWV, άρα τόσο πιο γρήγορα διαδίδεται το κύμα.[90] Η αρτηριακή σκληρία μπορεί να εκτιμηθεί με ποικίλους τρόπους. Αυτή η μέθοδος, όμως, θεωρείται ως η <<gold-standard>> μέθοδος και μέχρι στιγμής έχει τα πιο ισχυρά διαθέσιμα ευρήματα σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.[94] Η αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας προκαλούν αύξηση στην τιμή του PWV, και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε μελέτες στις οποίες γίνεται αξιολόγηση της τιμής αυτής.[93] Η PWV αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της καρδιαγγειακής νόσου, τόσο σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου όσο και στο γενικό πληθυσμό. Δεδομένα πολύ πρόσφατης μετανάλυσης, υποστηρίζουν ότι για κάθε μονάδα αύξησης της PWV μοιριαίας- καρωτίδας σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα κατά 7% σε άτομα ηλικίας 60 ετών.[94] Σύμφωνα με τα παραπάνω, η PWV αναμφισβήτητα θα μπορούσε να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες στην κλινική πρακτική για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, γεγονός που έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες.[90]

Συμπερασματικά, πρόκειται για έναν ισχυρό πρώιμο δείκτη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, δεδομένου ότι η αρτηριακή σκληρία αυξάνεται προτού συμβούν αλλαγές στη γεωμετρία των αγγείων.[89] Μέχρι στιγμής, δεν έχει επιβεβαιωθεί η υπεροχή του σε σχέση με άλλες μη επεμβατικές μετρήσεις της αθηροσκλήρωσης σε όλους τους πληθυσμούς.[90]

- **Ανάλυση κύματος σφυγμού και μέτρηση του δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης – Pulse Wave Analysis/ Augmentation Index (AI)**

Το κύμα πίεσης που παράγεται από τη συστολή της αρτηριακής κοιλίας ταξιδεύει κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Η ενίσχυση του κύματος πίεσης αυξάνεται καθώς απομακρύνεται, με αποτέλεσμα να διαφέρει η τιμή της κεντρικής ΑΠ με την περιφερική ΑΠ, κατά περίπου 44% σε υγιή άτομα με μέση ηλικία τα 45 έτη. Η ενίσχυση αυτή είναι γνωστή ως ο δείκτης αύξησης (AI) και αντανακλά τη συνολική αλληλεπίδραση μεταξύ του αρτηριακού δέντρου και της αριστερής κοιλίας. Οι άντρες έχουν χαμηλότερες τιμές AI από τις γυναίκες και η τιμή του AI σταθεροποιείται στην ηλικία των 60. Επομένως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της αγγειακής ηλικίας σε άτομα νεότερα από την ηλικία αυτή.[90]

Η ανάλυση του παλμικού κύματος μετράται συνήθως στη δεξιά κερκιδική αρτηρία[90], μη επεμβατικά, με τη μέθοδο της τονομετρίας. Συγκεκριμένα, στην κερκιδική αρτηρία καταγράφεται το σφυγμικό κύμα και στη συνέχεια υπολογίζεται το σφυγμικό κύμα στην αορτή

εφαρμόζοντας μία μαθηματική εξίσωση. Με αυτόν τον τρόπο, τελικά, υπολογίζεται η ΑΠ και η κεντρική πίεση παλμού.[95]

Ο ΑΙ εξαρτάται από την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, άρα την καρδιακή συχνότητα, καθώς και από την ένταση του κύματος ανάκλασης. Γι' αυτό αποτελεί έμμεσο δείκτη της αρτηριακής ανελαστικότητας. Η ανάκλαση του παλμικού κύματος συμβαίνει στις διακλαδώσεις των αρτηριών και στο επίπεδο των αρτηριολίων. Στη διατήρηση των επιπέδων της διαστολικής πίεσης σταθερών και κατ' επέκταση στην αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών συμβάλει η ανάκλαση η οποία συμβαίνει κατά τη διαστολή, κάτι το οποίο γίνεται όταν οι αρτηρίες είναι ελαστικές. Σε ορισμένες ομάδες ατόμων όπως είναι τα άτομα αυξημένης ηλικίας ή τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση, η ελαστικότητα των αγγείων είναι μειωμένη. Έτσι, κατά τη συστολή το κύμα ανάκλασης επιστρέφει νωρίτερα από την περιφέρεια με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ΣΑΠ. Τελικά, ο ΑΙ αποτελεί την αύξηση της κεντρικής συστολικής πίεσης εκφραζόμενης ως το ποσοστό της πίεσης παλμού.[95]

Συμπερασματικά, ο δείκτης ΑΙ αποτελεί ένα μέτρο της συνεισφοράς του ανακλώμενου κύματος στην αορτική πίεση. Παράλληλα, δεδομένου ότι η ταχύτητα του ανακλώμενου κύματος εξαρτάται από τη δυσκαμψία των αρτηριών, ο δείκτης ΑΙ συγχρόνως αποτελεί και δείκτη των συστηματικών αντιστάσεων. Ακόμη, παρέχει και άλλες πληροφορίες οι οποίες αφορούν την ανάκλαση του κύματος, τα σημεία της ανάκλασης καθώς και την ταχύτητα του κύματος σφυγμού. Τέλος, έχει θετική συσχέτιση με την ηλικία αλλά αρνητική με το σωματικό ύψος και την καρδιακή συχνότητα.[93]

Κεντρικές Πιέσεις

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι κεντρικές πιέσεις διαφέρουν από τις περιφερικές. Γι' αυτό, η τυπική μέτρηση της ΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία με σφυγμομανόμετρο μπορεί να εκτιμά με ακρίβεια την τιμή της περιφερικής αρτηριακής πίεσης, αλλά όχι την τιμή της κεντρικής συστολικής πίεσης. Αυτό συμβαίνει λόγω της διαφοροποίησης του σφυγμικού κύματος, καθώς αυτό βαίνει από την καρδιά προς την περιφέρεια.

Η μέτρηση των κεντρικών πιέσεων γίνεται μη επεμβατικά με τη μέθοδο της τονομετρίας. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται σε επιφανειακές αρτηρίες, όπως είναι η κερκιδική αρτηρία, αρχικά εστιάζοντας στην επιφάνεια πίεσης του αισθητήρα πάνω στο αγγείο.[96]

Η κεντρική αρτηριακή πίεση σχετίζεται περισσότερο με τη λειτουργία και την αιμάτωση

των οργάνων όπως είναι η καρδιά, ο εγκέφαλος και τους νεφρούς[97], καθώς και με την αιμοδυναμική σύζευξη της αριστερής κοιλίας με τις αρτηρίες συγκριτικά με την περιφερική αρτηριακή πίεση. Αποτελεί, επιπλέον, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου που αφορά τη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι κεντρικές πιέσεις ανταποκρίνονται διαφορετικά από τις περιφερικές σε διάφορα ερεθίσματα (π.χ. καφεΐνης). Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ΣΑΠ της βραχιονίου αρτηρίας είναι μεγαλύτερη από αυτή στο επίπεδο των κεντρικών αρτηριών ενώ η ΔΑΠ και η μέση αρτηριακή πίεση διαφέρουν ελάχιστα.[96]

Επιπλέον, η διαφορά μεταξύ των περιφερικών και των κεντρικών αρτηριακών πιέσεων δεν είναι πάντα σταθερή. Ποικίλοι φυσιολογικοί και παθολογικοί παράγοντες όπως και φαρμακευτικές ουσίες, καθορίζουν τη διαφορά περιφερικής-κεντρικής συστολικής ή διαφορικής πίεσης.[96]

Παράλληλα, πολλά δεδομένα υποστηρίζουν την παθοφυσιολογική αξία της κεντρικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την περιφερική αρτηριακή πίεση η οποία μπορεί να λειτουργεί ανεξάρτητα η προσθετικά. Τέλος, σύμφωνα με δεδομένα από μία πρόσφατη μετανάλυση όλων των μελετών οι οποίες διερευνούσαν την προγνωστική αξία των κεντρικών πιέσεων στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στη θνητότητα, οι κεντρικές πιέσεις έναντι των περιφερικών έχουν ανεξάρτητη αλλά και ισχυρότερη προγνωστική αξία.[96]

Δεδομένα από μία συγχρονική μελέτη σε 3520 άντρες και γυναίκες έδειξαν ότι οι κεντρικές πιέσεις είχαν πιο ισχυρή συσχέτιση με την υποκλινική αθηρωμάτωση και τα καρδιαγγειακά συμβάματα απ’ ότι η περιφερική αρτηριακή πίεση. Ο μέσος όρος ηλικίας των ατόμων του δείγματος ήταν τα 58±14 έτη. Επιπλέον, το 48,3% του δείγματος ήταν υπερτασικοί και το 46,5% των γυναικών και το 38,1% των αντρών έπασχαν από ΣΔ2.[98] Παράλληλα, σύμφωνα με μία άλλη μελέτη ανασκόπησης και μετανάλυσης, οι κεντρικές αιμοδυναμικές παράμετροι αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα των καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά και της συνολικής θνησιμότητας σε διάφορες ομάδες ασθενών.[90]

5.3 Καφεΐνη και καφεϊνούχα ροφήματα και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης

Οι πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης συσχετίζονται με την κατανάλωση διάφορων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών. Σύμφωνα με μελέτες παρέμβασης έχει φανεί ότι η διατροφή μπορεί να λειτουργεί είτε ευεργετικά είτε επιβαρυντικά μειώνοντας ή αυξάνοντας αντίστοιχα τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.[99]

5.3.1 Καφεΐνη και καφές

Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε η επίδραση της καφεΐνης και του καφέ στην τιμή των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας. Σε μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε μη θεραπευμένους υπερτασικούς, έγινε κατηγοριοποίηση της συνήθους πρόσληψης καφέ ως εξής: (1) καθόλου, (2) χαμηλή (200 ml/ ημέρα), (3) μέτρια (200-450 ml/ ημέρα) και (4) υψηλή (4450 ml/ ημέρα). Τα ευρήματα της μελέτης αυτής, υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση καφέ σε καμία από τις παραπάνω ποσότητες δεν συσχετίζεται με αύξηση στην τιμή του δείκτη PWV, συνεπώς με αύξηση στην αρτηριακή σκληρία. Παρ' όλα αυτά, κάθε συμμετέχον βρέθηκε ότι είχε 35% υψηλότερο σχετικό κίνδυνο να έχει αυξημένη τιμή στον δείκτη AI για κάθε φλιτζάνι καφέ των 150 ml την ημέρα που κατανάλωνε.[100] Σε αντίθεση με τα ευρήματα αυτά, δεδομένα από δύο ελληνικές μελέτες παρέμβασης σε 12 υπερτασικούς υπό αγωγή και σε 20 υγιείς νορμοτασικούς αντίστοιχα, δείχνουν ότι η καφεΐνη σε κάψουλα στην ποσότητα των 250 mg έχει δυσμενή βραχυπρόθεσμη επίδραση στην αρτηριακή σκληρία και στις δύο ομάδες ατόμων. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση στον δείκτη PWV κατά 0,57 m/sec και κατά 0,51 m/sec στην κάθε ομάδα αντίστοιχα.[101, 102]

Επιπλέον, σε μελέτη παρέμβασης η οποία πραγματοποιήθηκε σε 7 υγιείς εθελοντές, έγινε χορήγηση είτε καφεϊνούχου καφέ (με 150 mg καφεΐνης) είτε καφέ χωρίς καφεΐνη (με <2 mg καφεΐνης). Μετά την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ παρατηρήθηκε αύξηση στην τιμή της PWV από 7,26±0,4 στα 8,06±0,6 m/sec μετά από 90 λεπτά από τη χορήγηση, κάτι που δεν παρατηρήθηκε με την κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη.[103]

Παράλληλα, έχει διερευνηθεί η επίδραση της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ και σε άλλους δείκτες αγγειακής δυσλειτουργίας όπως είναι ο δείκτης FMD. Πιο συγκεκριμένα, μία ελληνική συγχρονική μελέτη (The Ikaria Study), η οποία πραγματοποιήθηκε σε 142 εθελοντές

ηλικίας 66-91 έτη, έδειξε ότι η χρόνια κατανάλωση ελληνικού καφέ σχετίζεται με βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, σε σχέση με την κατανάλωση άλλων ειδών καφέ. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι όσο περισσότερη ήταν η κατανάλωση ελληνικού καφέ τόσο μεγαλύτερη ήταν η ευεργετική επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου ηλικιωμένων ατόμων με ή χωρίς υπέρταση και παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά, αυξάνοντας την τιμή του FMD.[104]

Σε μία άλλη μελέτη παρέμβασης με δείγμα 20 υγιείς άντρες οι οποίοι δεν κατανάλωναν συχνά καφεΐνη, βρέθηκε ότι η λήψη 300 mg καφεΐνης σε μορφή κάψουλας, ποσότητα που περιέχεται σε περίπου 2-5 φλιτζάνια καφέ, δεν άλλαξε την τιμή του FMD, αλλά αύξησε τη διαμεσολαβούμενη ενδοθηλιακή απόκριση στην ακετυλοχολίνη, μία ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική ουσία. Η επίδραση αυτή καταργήθηκε, όταν δόθηκε στο δείγμα αναστολέας της συνθάσης του NO που οδήγησε σε εμπλοκή της παραγωγής του NO.[105]

Ακόμη, σύμφωνα με δεδομένα από παλαιότερες μελέτες παρέμβασης σε υγιείς ενήλικες, η κατανάλωση καφέ εσπρέσο σε ποσότητα 25 ml με περιεχόμενη καφεΐνη 130 mg, έχει φανεί ότι οδηγεί σε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στην τιμή του δείκτη FMD, η οποία διαρκεί έως και 1 ώρα μετά.[4, 7] Παράλληλα, μία πολύ πρόσφατη μελέτη παρέμβασης σε 15 υγιείς ενήλικες, έδειξε ότι ο καφές (3,6 g σκόνης καφέ διαλυμένα σε 50 ml νερό) μπορεί να βελτιώσει την αγγειακή λειτουργία βραχυπρόθεσμα, γεγονός που αποδόθηκε στο φαινολικό του περιεχόμενο και συγκεκριμένα στο 5-CGA και τους φυσιολογικούς του μεταβολίτες. Συγκεκριμένα, έδειξε ότι αυξάνει την τιμή του FMD σε δύο φάσεις, μετά από 1 ώρα από την κατανάλωση καφέ και μετά από 5 ώρες.[52]

Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη παρέμβασης, βρέθηκε ότι η οξεία χορήγηση καθαρής κάψουλας με 200 mg καφεΐνη οδήγησε σε σημαντική αύξηση στην τιμή του FMD της βραχιόνιας αρτηρίας τόσο σε ασθενείς με ΣΝ όσο και σε άτομα χωρίς τη νόσο. Επιπλέον, η καφεΐνη συσχετίστηκε με χαμηλότερους δείκτες φλεγμονής, και συγκεκριμένα με χαμηλότερη τιμή CRP.[106]

- **Καφές χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ)**

Σε μία μικρή μελέτη παρέμβασης σε 17 υγιείς νέους οι οποίοι συνήθιζαν να καταναλώνουν καφέ, διερευνήθηκε η οξεία επίδραση του καφεϊνούχου καφέ καθώς και του καφέ χωρίς καφεΐνη στην τιμή του δείκτη FMD. Η κατανάλωση 1 φλιτζανιού καφέ που περιείχε 80mg καφεΐνης οδήγησε σε μείωση στην τιμή του FMD κάτι που δεν προέκυψε από την

κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη. Η επίδραση αυτή ήταν οξεία και δεν διήρκησε για πάνω από 1 ώρα.[107] Σε άλλη μελέτη παρέμβασης η οποία πραγματοποιήθηκε σε 15 υγιείς νέους, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην τιμή του FMD μετά από την οξεία κατανάλωση 2 φλιτζανιών καφέ χωρίς καφεΐνη συγκριτικά με την κατανάλωση 1 φλιτζανιού. Επιπλέον, η κατανάλωση 2 φλιτζανιών καφέ χωρίς καφεΐνη σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με μείωση στην τιμή του FMD σε σύγκριση με την έναρξη των μετρήσεων, δηλαδή πριν την κατανάλωση καφέ, με τη μεγαλύτερη επίδραση να παρατηρείται στα 60 min μετά την κατανάλωση. Η κατανάλωση 1 φλιτζανιού καφέ χωρίς καφεΐνη δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή του FMD.[108]

5.3.2 Καφεϊνούχα ροφήματα

Το τσάι και το κακάο έχουν μελετηθεί ως προς την επίδρασή τους στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, ωστόσο η πλειοψηφία των μελετών αφορά τα αντιοξειδωτικά που περιέχονται στα ροφήματα αυτά και όχι την καφεΐνη. Όσον αφορά τα καφεϊνούχα αναψυκτικά τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ελλιπή.

- **Τσάι**

Δεδομένα από μία πρόσφατη μετανάλυση μελετών παρέμβασης σε ενήλικες, υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση τσαγιού αύξησε την τιμή του δείκτη FMD κατά 2,6% συγκριτικά με τη μέση τιμή FMD της ομάδας των ατόμων που δεν κατανάλωναν τσάι. Κατά μέσο όρο η κατανάλωση τσαγιού ήταν 2-3 φλιτζάνια την ημέρα.[109] Επιπλέον, δεδομένα από πρόσφατη συγχρονική μελέτη υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση τσαγιού έχει προστατευτική επίδραση κατά της αρτηριακής σκληρίας ιδιαίτερα στα άτομα που συνηθίζουν να καταναλώνουν τσάι για πάνω από 6 χρόνια και για ποσότητες >10 g την ημέρα.[110] Παράλληλα, σύμφωνα με μία μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε σε 5115 νεαρούς ενήλικες, ηλικίας 18- 30 ετών και διήρκησε 20 έτη, η κατανάλωση τσαγιού συσχετίζεται αντίστροφα αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα με την εξέλιξη της αποτιτάνωσης των στεφανιαίων αρτηριών και της αύξησης της τιμής του δείκτη ΙΜΤ.[111] Σε άλλη μελέτη παρέμβασης, παρατηρήθηκε μία δοσο-εξαρτώμενη αύξηση στην τιμή του FMD με την κατανάλωση μαύρου τσαγιού με διαφορετικές συγκεντρώσεις φλαβονοειδών. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μία μη δοσο-εξαρτώμενη στατιστικά σημαντική μείωση στην τιμή του δείκτη της αρτηριακής σκληρίας.[112] Στη συνέχεια, σε μία ελληνική μελέτη παρέμβασης, βρέθηκε ότι η κατανάλωση μαύρου τσαγιού αύξησε την τιμή της PWV τα πρώτα 90 λεπτά μετά την

κατανάλωση αλλά μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, η τιμή επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα. Η κατανάλωση πράσινου τσαγιού δεν φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στην τιμή της PWV. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκε αύξηση στην τιμή του AI κατά 5% και κατά 6,6% για το μαύρο και για το πράσινο τσάι αντίστοιχα.[113] Τέλος, σε μία μελέτη παρέμβασης του 2015, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 19 υπερτασικούς χωρίς αγωγή, βρέθηκε ότι η κατανάλωση 2 φλιτζανιών τσάι την ημέρα, βελτίωσε τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας και επιπλέον εξουδετέρωσε την αύξηση στα ανακλώμενα κύματα που προκλήθηκε μετά από την κατανάλωση γεύματος το οποίο ήταν πλούσιο σε λίπος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.[114]

Όπως υποδεικνύουν τα παραπάνω ευρήματα, η επίδραση του τσαγιού στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης έχει συσχετιστεί είτε με το τσάι ως ρόφημα είτε με τα περιεχόμενα σε αυτό αντιοξειδωτικά και όχι αποκλειστικά με την καφεΐνη που προέρχεται από αυτό.

- **Ρόφημα κακάο**

Αρκετές μελέτες, έχουν επικεντρωθεί στη διερεύνηση της συσχέτισης της κατανάλωσης κακάο με τους δείκτες αγγειακής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, δεδομένα από μία μελέτη παρέμβασης σε υπέρβαρους ενήλικες, υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση μίας δόσης κακάο, με ή χωρίς ζάχαρη, βραχυπρόθεσμα βελτίωσε στατιστικά σημαντικά την τιμή του FMD συγκριτικά με την τιμή της ομάδας ελέγχου. Και τα δύο ροφήματα περιείχαν ίσες ποσότητες σκόνης κακάο (22 g) και καφεΐνης (28,1 g) και η μόνη διαφορά τους ήταν η περιεκτικότητα σε ζάχαρη. Το κακάο χωρίς ζάχαρη είχε την ισχυρότερη επίδραση. Επιπλέον, η κατανάλωση κακάο με φλαβανόλες οδήγησε σε αύξηση στην τιμή του FMD συγκριτικά με το κακάο χωρίς φλαβανόλες.[115] Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας συγχρονικής μελέτης σε 351 εθελοντές, η κατανάλωση κακάο δεν φάνηκε να σχετίζεται με βελτιωμένους δείκτες της αρτηριακής σκληρίας.[116] Σε αντίθεση με το εύρημα αυτό, τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μελέτης παρέμβασης σε 20 υγιείς εθελοντές, υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση κακάο με διαφορετικές συγκεντρώσεις φλαβονοειδών αύξησε δοσο-εξαρτώμενα την τιμή του FMD και συγχρόνως μείωσε την τιμή του PWV και της ET-1.[117] Τέλος, σε άλλη μελέτη παρέμβασης του 2015 που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς ενήλικες, παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση κακάο με φλαβανόλες οδήγησε σε μείωση του δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης την αορτής κατά 9%.[118]

Συνεπώς, παρά την υψηλή περιεκτικότητα του κακάο σε καφεΐνη, έχει μελετηθεί κυρίως ως προς τη δράση των περιεχόμενων αντιοξειδωτικών και όχι της καφεΐνης.

ΚΕΦ.6: Σκοπός

Η καφεΐνη είναι μία ουσία με ποικίλες επιδράσεις στον οργανισμό και την υγεία. Καταναλώνεται συχνά από τους ανθρώπους λόγω της παρουσίας της σε διάφορα ροφήματα, τρόφιμα αλλά και φάρμακα, με την κυριότερη πηγή να αποτελεί ο καφές. Σχετικά με τις διάφορες επιδράσεις της καφεΐνης στο καρδιαγγειακό σύστημα, σύμφωνα με τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα, η κατανάλωση καφεΐνης και καφέ δεν φαίνεται να επιδρά επιβαρυντικά στην καρδιαγγειακή υγεία μακροπρόθεσμα, αφού, η αρνητική τους επίδραση έχει κυρίως συσχετιστεί με βραχυπρόθεσμες αλλαγές στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Παράλληλα, η πλειοψηφία των συγχρονικών μελετών υποστηρίζει αρνητική συσχέτιση της καφεΐνης και του καφέ με τους δείκτες καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, όσον αφορά τα υπόλοιπα καφεϊνούχα ροφήματα έχει παρατηρηθεί προστατευτική επίδραση σε αρκετούς δείκτες υγείας η οποία, τις περισσότερες φορές, έχει αποδοθεί στη δράση των περιεχόμενων αντιοξειδωτικών.

Σε ότι αφορά την αγγειακή λειτουργία, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να διερευνούν την σχέση της καφεΐνης που περιέχεται στον καφέ και στα άλλα καφεϊνούχα ροφήματα με τις πρώιμες αγγειακές αλλοιώσεις. Παράλληλα, πολλές μελέτες εξετάζουν τον καφέ ως την κύρια πηγή καφεΐνης αλλά όχι την καφεΐνη ξεχωριστά. Επιπλέον, λίγα δεδομένα υπάρχουν για τον καφέ χωρίς καφεΐνη. Όσον αφορά τα υπόλοιπα καφεϊνούχα ροφήματα, οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες επικεντρώνονται κυρίως σε άλλα συστατικά τους με αποτέλεσμα να μην εξετάζεται η δράση της περιεχόμενης σε αυτά καφεΐνης, παρά το γεγονός ότι μπορεί να υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά το τσάι και το κακάο η πλειοψηφία των μελετών αφορά την επίδραση των περιεχόμενων αντιοξειδωτικών στους δείκτες υγείας, ενώ στην περίπτωση των αναψυκτικών μελετάται η επίδραση της ζάχαρης. Επομένως, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από μελέτες σε μεγάλα δείγματα πληθυσμού που να συσχετίζουν την πρόσληψη καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων με πρώιμες αγγειακές αλλοιώσεις στην μακροκυκλοφορία σε ενήλικες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, είναι η διερεύνηση της πιθανής σχέσης της προσλαμβανόμενης καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων (καφές, καφές χωρίς καφεΐνη και τσάι) με δείκτες πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων στη μακροκυκλοφορία σε ενήλικα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΚΕΦ.7: Περιγραφή της μεθοδολογίας

7.1 Πειραματικό Πρωτόκολλο

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί τμήμα μίας μεγάλης συγχρονικής μελέτης που διεξάγεται στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών <<Λαϊκό>>. Η έρευνα αυτή, βρίσκεται σε εξέλιξη με στόχο τη συλλογή δεδομένων από περισσότερα από 2000 άτομα. Το χρονικό διάστημα στο οποίο αναφέρεται η δοθείσα μελέτη, είναι από τον Οκτώβριο του 2003 έως τον Ιούλιο του 2016. Όλοι οι εθελοντές που συμμετείχαν κλήθηκαν να προσέλθουν στο εργαστήριο νωρίς το πρωί. Απαραίτητη προϋπόθεση για την πραγματοποίηση όλων των εξετάσεων ήταν η οκτάωρη νηστεία από οποιοδήποτε τρόφιμο ή ρόφημα, καθώς και η αποχή από το κάπνισμα και από τη λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Μετά από 30 λεπτά εγκλιματισμού στο χώρο του εργαστηρίου, οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών τους χαρακτηριστικών καθώς και σε πλήρη αγγειολογικό έλεγχο. Έπειτα από την επίσκεψη στο εργαστήριο, πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση με δύο τηλεφωνικές ανακλήσεις εικοσιτετραώρου.

7.2 Πληθυσμός δείγματος

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελείται από 725 άτομα, εκ των οποίων το 51,4% είναι άντρες και το 48,6% γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας τους είναι 52,3 ± 13,3 έτη και ο μέσος όρος του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) τα 27,4 ± 5 Kg/m^2. Στον πίνακα 3, στο κεφάλαιο τον αποτελεσμάτων, περιγράφονται και τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

Ο σκοπός για τον οποίο οι εθελοντές επισκέφθηκαν το συγκεκριμένο εργαστήριο ήταν η εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν. Για τη συμμετοχή τους στην ερευνητική διαδικασία προηγήθηκε η γραπτή συγκατάθεση των συμμετεχόντων και το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου.

7.3 Μετρήσεις

7.3.1 Μέτρηση σωματικού βάρους- ύψους- περιφέρειας μέσης

Η μέτρηση του σωματικού βάρους των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε με λιπομετρητή (Tanita Body Composition Analyzer, BC-418) με ακρίβεια ± 100 γραμμάρια. Οι εθελοντές κατά τη διάρκεια της ζύγισης είχαν αφαιρέσει τα υποδήματά τους και είχαν όσο το δυνατόν ελαφρύτερη ενδυμασία.

Το ύψος των εθελοντών μετρήθηκε με φορητό αναστημόμετρο (SECA 213) με ακρίβεια mm. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε ο ΔΜΣ των ατόμων χρησιμοποιώντας τις δύο παραπάνω μετρήσεις (σωματικό βάρος και ύψος), σύμφωνα με την εξίσωση: ΔΜΣ= Σ.Β.(kg) /Ύψος^2(m).

Επιπλέον, αξιολογήθηκε η περιφέρεια μέσης των εθελοντών. Οι μετρήσεις της περιφέρειας μέσης πραγματοποιήθηκαν με μία μη-εκτατή ταινία (Hoechstmass, Germany) με ακρίβεια ±0,1cm, με τον εθελοντή σε όρθια θέση, με τα χέρια του να κρέμονται ελεύθερα στο πλάι του σώματος από τους ώμους και τα πόδια ενωμένα. Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με τη κοιλιά χαλαρή στο τέλος μίας ελαφριάς εκπνοής και μετά τη τοποθέτηση της ταινίας σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης και παράλληλα με το δάπεδο, στο επίπεδο του ομφαλού και στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγώνιας ακρολοφίας.

Εικόνα 5. Λιπομετρητής Tanita Body Composition Analyzer BC'418

Εικόνα 6. Αναστημόμετρο SECA 213

Εικόνα 7. Μη-εκτατή ταινία Hoechstmass

7.3.2 Έλεγχος των αγγείων

Ο αγγειακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο εξεταστή, ο οποίος πραγματοποίησε όλες τις απαραίτητες μετρήσεις. Ο εξεταστής αυτός δεν είχε καμία ενημέρωση όσον αφορά το ιατρικό και διατροφικό ιστορικό των συμμετεχόντων. Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή των μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν.

7.3.2.1 Εκτίμηση της μακροκυκλοφορίας

Μέτρηση Περιφερικής Πίεσης

Για τη μέτρηση της περιφερικής πίεσης χρησιμοποιήθηκε το ηλεκτρονικό πιεσόμετρο βραχίονα (Microlife WatchBP Pro). Σε κάθε εξεταζόμενο η μέτρηση πραγματοποιήθηκε τρεις φορές στη δεξιά βραχιόνια αρτηρία, έπειτα από παραμονή σε ύπτια θέση για δέκα λεπτά. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε και καταγράφηκε ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων.

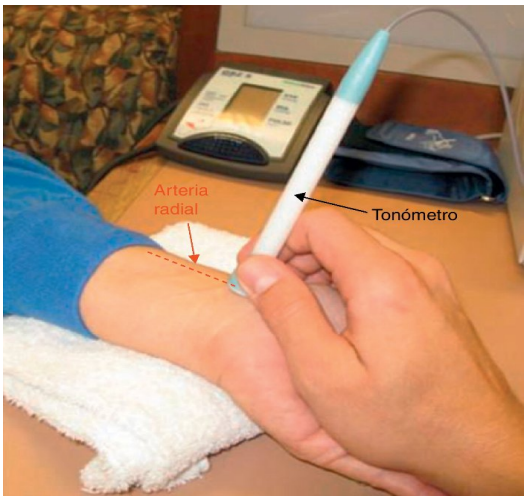
Εικόνα 8. Ηλεκτρονικό πιεσόμετρο Microlife WatchBP Pro

Αξιολόγηση των κεντρικών πιέσεων και του δείκτη AI

Για την αξιολόγηση των κεντρικών πιέσεων εφαρμόσθηκε η μη επεμβατική μέθοδος

της τονομετρίας. Με τη μέθοδο αυτή δίνεται η δυνατότητα σχηματισμού της κυματομορφής της αορτικής πίεσης, καθώς και προσδιορισμού της ενίσχυσης της κεντρικής αορτικής πίεσης εξαιτίας των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης. Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Sphygmocor Atcor (Australia), καθώς πληροί τις απαραίτητες προδιαγραφές, όπως αυτές ορίζονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Έρευνας των Αρτηριών (European Artery Research Society).[119]

Πιο συγκεκριμένα, το τονόμετρο είναι ένας αισθητήρας του οποίου η μορφή θυμίζει στυλό και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με υπολογιστή στον οποίο έχει εγκατασταθεί κατάλληλο λογισμικό, με σκοπό να επικοινωνεί με τον αισθητήρα. Η μέθοδος είναι αρκετά απλή και διεξάγεται σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της τονομετρίας αποτελεί η παραμονή του εξεταζόμενου σε άνετο και ήρεμο περιβάλλον για 15-30 λεπτά μέχρι να εγκλιματιστεί στο χώρο και να σταθεροποιηθεί η πίεσή του. Ακολουθεί η μέτρηση της αρτηριακής του πίεσης με τη βοήθεια σφυγμομανομέτρου και έπειτα αρχίζει η τονομετρία. Ο εξεταστής ψηλαφίζει την κερκιδική αρτηρία του ασθενούς, όπου και ακουμπάει ελαφρά το τονόμετρο και στη συνέχεια καταγράφει μια σειρά από ομοιόμορφες κυματομορφές σε διάστημα 1-2 λεπτών. Οι καταγεγραμμένες κυματομορφές επεξεργάζονται από το λογισμικό, το οποίο θα δώσει τις πληροφορίες για την κεντρική αορτική πίεση (συστολική και διαστολική) και το δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης (Aix), ο οποίος είναι δείκτης εκτίμησης των περιφερικών αντιστάσεων που ασκούνται στο έργο της καρδιάς από τα περιφερικά, μικρότερα αγγεία και τριχοειδή.



Εικόνα 9. Η μέθοδος της τονομετρίας

Αξιολόγηση δείκτη PWV

Χρησιμοποιώντας την ίδια συσκευή υπολογίζεται και η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύει το σφυγμικό κύμα (pulse wave velocity, PWV). Ο δείκτης PWV καθορίζεται από δύο παράγοντες, την απόσταση μεταξύ των δύο σημείων στα οποία γίνεται η καταγραφή του σφυγμικού κύματος και το χρόνο που απαιτείται για να φτάσει το κύμα παλμού από το ένα σημείο στο άλλο.[120] Η σχέση αυτή εκφράζεται από την ακόλουθη εξίσωση, η οποία χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του PWV:

$$PWV = \frac{\text{απόσταση } (m)}{\text{χρόνος διέλευσης } (s)}$$

Η λήψη των διαφορετικών κυμάτων παλμού πραγματοποιήθηκε σε δύο διαφορετικά σημεία, τη δεξιά ή την αριστερή καρωτίδα και την αριστερή μηριαία αρτηρία. Για να υπολογισθεί η μεταξύ τους απόσταση όσο το δυνατόν καλύτερα, πρέπει να αφαιρείται το τμήμα που υπάρχει ανάμεσα στη δεξιά καρωτίδα και τη στερνική εγκοπή, καθώς επίσης και το τμήμα μεταξύ της αριστερής μηριαίας αρτηρίας και της στερνικής εγκοπής.

Εικόνα 10. Sphygmocor Atcor

Μέτρηση IMT

Η εκτίμηση του πάχους του έσω χιτώνα (intima-media thickness, IMT) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση υπερήχων στις καρωτιδικές αρτηρίες με τη βοήθεια του υπερηχοτομογράφου Vivid 7 Pro, General Electric. Η μέτρηση του IMT έγινε από τον ίδιο εξεταστή για όλους τους συμμετέχοντες, με σκοπό να αποφευχθεί η μεταβλητότητα στις τιμές λόγω διαφορετικών χειριστών.

Η δεξιά και η αριστερή καρωτίδα απεικονίζονται με τη χρήση του υπερηχοτομογράφου. Επιπλέον, προσδιορίζονται τρία διαφορετικά τμήματα της κάθε αρτηρίας:

1. Η κοινή καρωτίδα, η οποία ορίζεται ως το τμήμα που απέχει 1 cm από το σημείο διάτασης της καρωτίδας.
2. Ο καρωτιδικός βολβός, ο οποίος ορίζεται ως το τμήμα ανάμεσα στο σημείο διάτασης της καρωτίδας και στο σημείο διαχωρισμού της ροής.
3. Η εσωτερική καρωτίδα, η οποία ορίζεται ως το αρτηριακό τμήμα μήκους 1 cm που απέχει το περισσότερο από το σημείο διαχωρισμού της ροής.

Χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τριών μετρήσεων του πάχους του έσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας. Ως ύπαρξη πλάκας ορίστηκε το πάχος του τοιχώματος που είναι μεγαλύτερο από 1,5 mm ή η εισχώρηση δομής εντός του αρτηριακού αυλού κατά τουλάχιστον 0,5 mm ή κατά το 50% της τιμής των περιφερικών ΙΜΤ. Στη συνέχεια, πραγματοποιούταν εντοπισμός της πλάκας με το μεγαλύτερο μέγεθος και αποθηκευόταν η καλύτερη απεικόνισή της ψηφιακά.[121]

Εικόνα 11. Υπερηχοτομογράφος Vivid 7 Pro, General Electric

7.4 Διατροφική αξιολόγηση

Η διατροφική αξιολόγηση των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε με διπλές τηλεφωνικές ανακλήσεις εικοσιτετραώρου. Η μία εκ των δύο ανακλήσεων εικοσιτετραώρου αναφερόταν σε καθημερινή ημέρα (Δευτέρα- Παρασκευή) και η άλλη στο Σάββατο ή την Κυριακή. Πιο συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να δώσου λεπτομερείς πληροφορίες για το είδος και την ποσότητα των τροφίμων και των ροφημάτων που κατανάλωσαν την προηγούμενη μέρα καθώς και επιπλέον πληροφορίες οι οποίες αφορούν τις συνθήκες στις οποίες πραγματοποιούνται τα γεύματα των ατόμων, όπως η ώρα, ο τόπος, η παρουσία ή μη συνδαιτυμόνων, παράλληλες δραστηριότητες που μπορεί να λαμβάνουν χώρα, η λήψη συμπληρωμάτων τροφής και οποιοδήποτε σχόλιο/ παρατήρηση κρινόταν απαραίτητο να καταγραφεί. Στην περίπτωση που κάποια ανάκληση εικοσιτετραώρου δεν ήταν αντιπροσωπευτική και απείχε κατά πολύ από την πραγματική διατροφική πρόσληψη του ατόμου εξαιτίας ειδικών περιστάσεων, δεν λαμβανόταν υπόψη και η τηλεφωνική ανάκληση επαναλαμβανόταν κάποια άλλη μέρα. Η φόρμα της ανάκλησης εικοσιτετραώρου που χρησιμοποιήθηκε παρουσιάζεται παρακάτω.

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

UNIQUE NUMBER:
ΝΟΣΟΣ:

ΩΡΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΡΟΦΗΣ	ΜΑΡΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	ΠΟΙΟΣ ΕΤΟΙΜΑΣΕ ΤΟ ΦΑΓΗΤΟ	ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ	ΣΥΝΔΑΙΤΗΜΟΝΕΣ	ΑΛΛΕΣ ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Εικόνα 12. Φόρμα ανάκλησης εικοσιτετραώρου

Μετά από την καταγραφή των τροφίμων στη φόρμα ανάκλησης, η διατροφική πρόσληψη αναλύθηκε σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Οι ομάδες τροφίμων διαχωρίστηκαν σύμφωνα με τα ισοδύναμα των τροφίμων, αλλά σε όποιες ομάδες χρειαζόταν επήλθε και περαιτέρω διαχωρισμός. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ορισμός των μερίδων της κάθε ομάδας, δηλαδή των ποσοτήτων τροφής που θεωρήσαμε ότι αντιστοιχούν σε μία μερίδα. Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται αναλυτικά οι ομάδες τροφίμων, τα τρόφιμα από τα οποία αποτελούνται καθώς και οι ποσότητες οι οποίες ορίστηκαν ως μερίδες σε κάθε τρόφιμο. Με βάση τον πίνακα αυτόν, τα διατροφικά δεδομένα καταχωρήθηκαν σε υπολογιστικό φύλλο excel συγκεντρωτικά για όλους τους συμμετέχοντες.

Πίνακας 3. Ομάδες τροφίμων.

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΓΑΛΑΚΤΟΣ	**Γαλακτοκομικά χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος**	αποβουτυρωμένο γάλα, γάλα από 0 έως 2%, γάλα εβαπορέ light, γάλα σόγιας	1 ποτήρι (250 mL)
		γιαούρτι 0 – 2%	1 κεσεδάκι
		γιαούρτι από 0 έως 2%	1 κεσεδάκι
	Γάλα πλήρες	γάλα πλήρες, γάλα εβαπορέ πλήρες, γάλα κατσίκας, κεφίρ	1 ποτήρι (250 mL)
		γιαούρτι πλήρες	1 κεσεδάκι
ΟΜΑΔΑ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ	**Διάφορα λαχανικά**	αγγούρι	½ μέτριο
		αγκινάρα, μελιτζάνες, πιπεριές	1 μέτρια
		αντίδια, βρούβες, βλίτα, πράσα, σπαράγγια, γογγύλια, κουνουπίδι, λάχανο, λάχανο κατσαρό, λαχανάκια Βρυξελλών, λάχανο τουρσί, χυμός τομάτας ή	½ φλιτζάνι

		λαχανικών χωρίς αλάτι, μαρούλι, μπρόκολο, μπάμιες, ραδίκια, σέλινο, σπανάκι, αρακάς, φασολάκια πράσινα με καρπό, καλαμπόκι βραστό	
		καρότα	1 μέτριο
		κολοκυθάκια	2 μέτρια
		κρεμμύδια	1 μικρό
		μανιτάρια	5 τεμάχια
		παντζάρια	2 μέτρια
		ραπανάκια	2 μικρά
		τομάτες	1 μέτρια
		καλαμπόκι ολόκληρο	1 μέτριο
ΟΜΑΔΑ ΟΣΠΡΙΑ	**Μαγειρεμένα και στραγγισμένα**	φασόλια μαυρομάτικα, κουκιά, φασόλια, φακές, φάβα, ρεβίθια	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΠΑΤΑΤΑΣ	**Μαγειρεμένες**	πατάτες βραστές	1 μικρή
		πατάτες ψητές	1 μικρή (5 – 6 κομμάτια)
		πατάτες τηγανιτές	4 – 5 κομμάτια
		πουρές πατάτας	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΦΡΟΥΤΩΝ	**Φρούτα & Φυσικοί Χυμοί**	Ανανάς	½ φλιτζάνι
		Μανταρίνι	2 μικρά
		αχλάδι, νεκταρίνι, πορτοκάλι, γκρέιπφρουτ, ροδάκινο, μήλο	1 μέτριο
		Βερίκοκα	2 μικρά
		πεπόνι, φράουλες	1 φλιτζάνι

		Δαμάσκηνα	2 μέτρια
		καρπούζι	1 φέτα
		σταφύλια	10 μικρά
		κεράσια	½ φλιτζάνι (~10 μικρά)
		σταφίδες	1 κ. σούπας
		μάνγκο	½ μικρό
		μπανάνα	1 μικρή
		αβοκάντο	1 μικρό
		μούρα	½ φλιτζάνι
		χυμός ανανά, μήλου, πορτοκαλιού, σταφυλιού, δαμάσκηνου, γκρέιπφρουτ	½ φλιτζάνι
	Επεξεργασμένοι χυμοί	όλοι οι τυποποιημένοι χυμοί εμπορίου	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΩΝ	**Δημητριακά Επεξεργασμένα**	ψωμί του τοστ	1 φέτα
		ατομικά φρατζολάκια, ψωμί τύπου hot dog	1 τμχ
		φρυγανιές	2 τμχ
		πίτα για σουβλάκι	½ τμχ
		κουλούρι Θεσσαλονίκης	½ τμχ
		αλεύρι	½ φλιτζάνι
		ψωμί λευκό φούρνου	1 μικρή φέτα
		ρύζι λευκό μαγειρεμένο	½ φλιτζάνι
		μακαρόνια λευκά (όλων των τύπων)	½ φλιτζάνι
		κορν φλέικς, λευκά δημητριακά	½ φλιτζάνι
		ψωμί του τοστ	1 φέτα

	Δημητριακά Ολικής Άλεσης	φρυγανιές	2 τμχ
		πίτα για σουβλάκι	½ τμχ
		κουλούρι Θεσσαλονίκης	½ τμχ
		αλεύρι	½ φλιτζάνι
		ρύζι καστανό μαγειρεμένο	½ φλιτζάνι
		μακαρόνια ολικής άλεσης όλων των τύπων	½ φλιτζάνι
		βρώμη, κορν φλέικς	½ φλιτζάνι
		μούσλι	½ φλιτζάνι
		πίτουρο σιταριού	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΣΦΟΛΙΑΤΟΕΙΔΗ		κασερόπιτα, τυρόπιτα, ζαμπονοτυρόπιτα, κρουασάν ζαμπόν τυρί	1 μέτριο
ΟΜΑΔΑ ΚΡΕΑΤΟΣ	**Κρέας λευκό**	κοτόπουλο, γαλοπούλα, πάπια, κουνέλι	60 γραμμάρια
	Κρέας κόκκινο	μοσχάρι, χοιρινό, αρνί, κατσίκι, εντόσθια, κιμάς	60 γραμμάρια
		παϊδάκια	2 μικρά
ΟΜΑΔΑ ΑΛΛΑΝΤΙΚΩΝ		ζαμπόν, σαλάμι, λουκάνικα, μπέικον, παριζάκι, ζαμπόν γαλοπούλας	20 – 30 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΤΥΡΙΟΥ	**Τυρί χαμηλό σε λίπος**	τυρί cottage 0%, τυρί cottage 4,5%, όλα με λίπος <20%	30 γραμμάρια
	Τυρί πλούσιο σε λίπος	ανθότυρο, φέτα, μοτσαρέλα, γραβιέρα, κασέρι, κεφαλογραβιέρα, κεφαλοτύρι, μετσοβόνε, κοπανιστή, παρμεζάνα	30 γραμμάρια
		cheddar, edam, όλα με λίπος >20%	1 φέτα

ΟΜΑΔΑ ΨΑΡΙΩΝ	**Θαλασσινά**	μύδια, καβούρι, αστακός, γαρίδες, στρείδια	60 γραμμάρια
	Ψάρια	όλα φρέσκα και κατεψυγμένα	60 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΑΥΓΟΥ	**Αυγό βραστό**	1 μικρό	
	Ομελέτα	½ μερίδας εστιατορίου	
	Αυγό τηγανιτό	1 μικρό	
ΟΜΑΔΑ ΛΙΠΟΥΣ	**Ομάδα Ελαιόλαδο**	ελαιόλαδο	φορές ανά ημέρα
	Ομάδα ταχίνι/ φυστικοβούτυρο/ μαργαρίνη	ταχίνι, φυστικοβούτυρο, μαργαρίνη	1 κ. γλυκού
	Ομάδα κορεσμένου λίπους	βούτυρο	1 κ. γλυκού
	Ομάδα ελιές	ελιές	5 μεγάλες ή 10 μικρές
ΟΜΑΔΑ ΣΑΛΤΣΕΣ/ DRESSINGS	**Dressings**	μαγιονέζα (light), κέτσαπ, μουστάρδα	1 κ. σούπας
	Λιπαρές σάλτσες/ dressings	καρμπονάρα, μπεσαμέλ, ροκφόρ, χίλια νησιά, μαγιονέζα (full fat)	1 κ. σούπας
ΟΜΑΔΑ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΠΩΝ		αμύγδαλα, καρύδια, κάσιους, πασατέμπο/ ηλιόσποροι, φιστίκια	30 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΡΟΦΗΜΑΤΩΝ		τσάι	1 φλιτζάνι
		καφές	1 φλιτζάνι
		καφές χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ)	1 φλιτζάνι
		αναψυκτικά τύπου light	1 ποτήρι (250 mL)
		αναψυκτικά με ζάχαρη	1 ποτήρι (250 mL)
		παγωτό ξυλάκι 0%, γρανίτα	1 τμχ

ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΩΝ	**Γλυκά άπαχα**	ζελέ φρούτων	1 κεσεδάκι
		παστέλι	½ τμχ
		κομπόστες	½ φλιτζάνι (~3 κομμάτια)
		γλυκά του κουταλιού	1 κ. γλυκού
	Γλυκά πλούσια σε ζάχαρη και κορεσμένο λίπος	εκμέκ, γαλακτομπούρεκο, πάστες (σοκολατίνα, αμυγδάλου, κλπ), τούρτες, τούρτες παγωτό, ραβανί, σάμαλι, καρυδόπιτα	1 μικρό κομμάτι
		παγωτό ξυλάκι, παγωτό κυπελάκι	1 τμχ
		παγωτό (οικογενειακό)	2 μπάλες
		ρυζόγαλο	1 μικρό μπολ
		σοκολάτα υγείας/ κουβερτούρα, σοκολάτα γάλακτος, σοκολάτα λευκή, σοκολάτα αμυγδάλου	6 πλακίδια
		τσουρέκι, κέικ	1 φέτα
		μπισκότα, κουλούρια	2 μικρά
		κρουασάν σοκολάτας	½ τμχ
		λουκουμάδες	2 μικροί
		μελομακάρονο, κουραμπιές	1 μέτριο
		τουλούμπα	1 τμχ μικρό
	Ζάχαρη	1 κ. γλυκού	
	Φρουκτόζη & υποκατάστατα ζάχαρης, μαρμελάδα, μέλι	1 κ. γλυκού	
ΟΜΑΔΑ SNACKS	**Πατατάκια, γαριδάκια, κρακεράκια, ποπ κορν έτοιμο**	1 φλιτζάνι	
	Υψηλόβαθμα	τζιν, βότκα, ουίσκι,	30 mL

ΟΜΑΔΑ ΑΛΚΟΟΛ	**ποτά**	ρούμι, κονιάκ, λικέρ, bacardi, martini, campari	
	Χαμηλόβαθμα ποτά	εμφιαλωμένα ποτά – αναψυκτικά τύπου breezer/ gordon's space	1 μπουκαλάκι (~330 mL)
	Κρασί	λευκό, κόκκινο, ροζέ	1 ποτήρι κρασιού (~125 mL)
		αφρώδης οίνος (λευκός/ κόκκινος/ ροζέ)	1 ποτήρι κρασιού (~125 mL)
	Μπύρα	1 ποτήρι (250 mL)	
ΟΜΑΔΑ FAST FOOD	**Πίτσα**	1 κομμάτι μικρό	
	Burger	1 μέτριο	
	Hot dog	1 μέτριο	

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε διατροφική ανάλυση σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά με τη χρήση του προγράμματος nutritionist pro (Axxya Systems Nutritionist Pro ™ 2011). Στο πρόγραμμα αυτό πραγματοποιείται καταχώρηση των στοιχείων των ασθενών και στη συνέχεια εισάγονται όλα τα γεύματα και τα τρόφιμα που κατανάλωσαν σύμφωνα με τις δύο εικοσιτετράωρες ανακλήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί. Ακολούθως το πρόγραμμα αναλύει και παρουσιάζει τις μέσες προσλήψεις όλων των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών, όπως αυτές προκύπτουν από τις δύο ανακλήσεις εικοσιτετραώρου. Τέλος, η συνολική πρόσληψη καφεΐνης του δείγματος υπολογίστηκε από το λογισμικό Nutritionist Pro και προέκυψε από την καφεΐνη που περιέχεται σε όλα τα τρόφιμα και ροφήματα όπως είναι: όλα τα είδη καφέ, ο ντεκαφεϊνέ καφέ, τα καφεϊνούχα αναψυκτικά, το ρόφημα τσάι και το ρόφημα κακάο, και τέλος, τα διάφορα είδη σοκολάτας.

7.5 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 21.0. Σε όλους τους στατιστικούς ελέγχους ορίστηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $P \leq 0,05$. Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση συνεχών μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov – Smirnov.

Εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων

μεταξύ των αγγειακών δεικτών υποκλινικής αθηρωμάτωσης και της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού, στο σύνολο του δείγματος.

Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκαν τρία μοντέλα με βάση τη διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες:

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ των δεικτών υποκλινικής αθηρωμάτωσης και της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού, σε κάθε φύλο ξεχωριστά.

Τα μοντέλα που εφαρμόστηκαν, παρέμειναν ίδια χωρίς όμως να γίνεται διόρθωση για το φύλο, δηλαδή:

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ των αγγειακών δεικτών υποκλινικής αθηρωμάτωσης και των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε φύλο ξεχωριστά. Επιπλέον, εφαρμόστηκαν τα ίδια μοντέλα (1-3) που περιγράφονται παραπάνω τόσο για το δείγμα συνολικά όσο και για τα δύο φύλα αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα από τα μοντέλα της γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται ως σταθμισμένοι συντελεστές b (standardized beta coefficients) και p values.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦ.8: Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

8.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (πίνακας 4).

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

Μεταβλητή	Σύνολο πληθυσμού (μέσος±τ.α.)	Άντρες (μέσος±τ.α.)	Γυναίκες (μέσος±τ.α.)
Αριθμός ατόμων (N)	725	352	373
Ηλικία (έτη)	52,3±13,3	49,8±13,2	55,5±12,9
Φύλο άνδρες (%)	48,6	100	0
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	27,4±5,0	27,5±4,2	27,2±5,6
Αυτοάνοσο Νόσημα (%)	45,1	39,1	53,1
Κάπνισμα (%)	59,1	68,9	48,9
Διαβήτης (%)	12,5	15,9	9,7
Υπέρταση (%)	52,7	55,4	50,5
Δυσλιπιδαιμία (%)	31,1	30,6	33,2
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων (%)	14,6	13,2	16,0
Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	129,9±18,2	131,6±17,1	128,8±16,7
Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	78,3±10,8	118,2±17,7	120,1±20,0
PWV (m/s)	8,4±2,2	8,4±2,3	8,4±2,2
AI (%)	24,2±13,9	17,6±13,9	30,9±10,2
ΙΜΤ αριστερής καρωτίδας (mm)	0,7±0,2	0,7±0,2	0,71±0,2
ΙΜΤ δεξιάς καρωτίδας (mm)	0,7±0,1	0,6582±0,2	0,67±0,14
Ενεργειακή πρόσληψη (kcal)	1729,4±637,6	1944,9±693,5	1519,4±507,2
Καφεΐνη (mg)	108,8±191,7	121,7±200,5	87,4±149,2
Καφές*	2,2±1,6	2,08±1,7	2,3±1,5
Καφές χωρίς καφεΐνη*	0,06±0,4	0,04±0,3	0,09±0,5
Τσάι *	0,34±0,8	0,317±0,9	0,36±0,8

Όλες οι μεταβλητές εκφράζονται ως τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως ποσοστό.

τ.α.: τυπική απόκλιση

*1 φλιτζάνι= 240 ml

8.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού με πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης

Στους **πίνακες 5-11** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης η οποία εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση, την περιφερική και κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση καθώς τους δείκτες PWV, AI, IMT δεξιάς και αριστερής καρωτίδας (εξαρτημένες μεταβλητές), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Πίνακας 5.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Σύνολο πληθυσμού						
Καφεΐνη	-0,05	0,200	0,00	0,908	0,05	0,215
Καφές	0,01	0,863	0,01	0,780	0,05	0,315
Ντεκαφεϊνέ	-0,04	0,300	-0,04	0,368	-0,02	0,663
Τσάι	0,06	0,191	0,01	0,790	0,01	0,774
Άντρες						
Καφεΐνη	0,04	0,399	0,06	0,247	0,09	0,157
Καφές	0,10	0,105	0,08	0,205	0,10	0,199
Ντεκαφεϊνέ	0,01	0,915	0,03	0,565	-0,03	0,635
Τσάι	-0,04	0,534	-0,08	0,197	-0,05	0,533
Γυναίκες						
Καφεΐνη	**-0,14**	**0,009**	-0,05	0,295	0,00	0,953
Καφές	-0,09	0,176	-0,04	0,476	-0,01	0,897
Ντεκαφεϊνέ	-0,07	0,285	-0,09	0,144	0,01	0,886
Τσάι	**0,18**	**0,004**	0,10	0,098	0,03	0,661

b: σταθμισμένοι συντελεστές

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, τα παραπάνω μοντέλα εφαρμόστηκαν και για τη διερεύνηση των ίδιων συσχετίσεων στα δύο φύλα ξεχωριστά (άντρες και γυναίκες) χωρίς να γίνεται διόρθωση για το φύλο.

Πίνακας 6.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **περιφερική και κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Περιφερική και κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Σύνολο πληθυσμού						
Καφεΐνη	0,04	0,272	0,06	0,084	**0,09**	**0,032**
Καφές	0,01	0,774	0,04	0,352	0,05	0,286
Ντεκαφεϊνέ	-0,06	0,195	-0,05	0,268	-0,03	0,529
Τσάι	0,04	0,358	0,02	0,605	-0,07	0,900
Άντρες						
Καφεΐνη	**0,13**	**0,012**	**0,14**	**0,004**	**0,18**	**0,006**
Καφές	**0,13**	**0,040**	0,10	0,081	0,13	0,105
Ντεκαφεϊνέ	-0,01	0,839	0,01	0,841	-0,04	0,603
Τσάι	0,02	0,737	-0,01	0,831	-0,01	0,910
Γυναίκες						
Καφεΐνη	-0,10	0,076	-0,08	0,150	-0,02	0,775
Καφές	-0,07	0,280	-0,06	0,337	-0,04	0,546
Ντεκαφεϊνέ	-0,08	0,224	-0,08	0,204	-0,04	0,596
Τσάι	0,09	0,149	0,08	0,222	-0,03	0,711

b: σταθμισμένοι συντελεστές

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, τα παραπάνω μοντέλα εφαρμόστηκαν και για τη διερεύνηση των ίδιων συσχετίσεων στα δύο φύλα ξεχωριστά (άντρες και γυναίκες) χωρίς να γίνεται διόρθωση για το φύλο.

Πίνακας 7.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Σύνολο πληθυσμού						
Καφεΐνη	-0,04	0,303	0,03	0,421	0,06	0,201
Καφές	0,04	0,864	0,01	0,831	0,04	0,451
Ντεκαφεϊνέ	-0,06	0,176	-0,06	0,180	-0,04	0,371
Τσάι	**0,09**	**0,033**	0,03	0,414	0,04	0,364
Άντρες						
Καφεΐνη	0,08	0,149	0,09	0,052	0,09	0,164
Καφές	0,11	0,086	0,08	0,186	0,08	0,302
Ντεκαφεϊνέ	-0,02	0,698	0,01	0,886	-0,05	0,519
Τσάι	0,00	0,949	-0,04	0,485	-0,02	0,795
Γυναίκες						
Καφεΐνη	**-0,14**	**0,008**	-0,05	0,319	0,00	0,995
Καφές	-0,10	0,125	-0,05	0,352	-0,03	0,617
Ντεκαφεϊνέ	-0,08	0,209	-0,10	0,094	-0,01	0,903
Τσάι	**0,19**	**0,002**	0,11	0,064	0,06	0,330

b: σταθμισμένοι συντελεστές

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, τα παραπάνω μοντέλα εφαρμόστηκαν και για τη διερεύνηση των ίδιων συσχετίσεων στα δύο φύλα ξεχωριστά (άντρες και γυναίκες) χωρίς να γίνεται διόρθωση για το φύλο.

Πίνακας 8.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **δείκτη PWV** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
PWV	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Σύνολο πληθυσμού						
Καφεΐνη	**-0,09**	**0,018**	-0,03	0,395	0,01	0,728
Καφές	-0,02	0,729	-0,01	0,716	-0,02	0,667
Ντεκαφεϊνέ	-0,05	0,292	-0,06	0,128	-0,03	0,523
Τσάι	**0,16**	**0,000**	0,05	0,150	0,08	0,058
Άντρες						
Καφεΐνη	-0,02	0,653	-0,00	0,985	0,08	0,215
Καφές	0,07	0,247	0,01	0,768	0,04	0,578
Ντεκαφεϊνέ	-0,07	0,251	-0,04	0,466	-0,05	0,463
Τσάι	**0,12**	**0,050**	0,05	0,354	**0,13**	**0,046**
Γυναίκες						
Καφεΐνη	**-0,20**	**0,000**	-0,08	0,096	-0,06	0,330
Καφές	-0,12	0,062	-0,06	0,282	-0,09	0,190
Ντεκαφεϊνέ	-0,04	0,551	-0,07	0,215	-0,02	0,758
Τσάι	**0,22**	**0,001**	0,07	0,204	0,05	0,431

b: σταθμισμένοι συντελεστές

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, τα παραπάνω μοντέλα εφαρμόστηκαν και για τη διερεύνηση των ίδιων συσχετίσεων στα δύο φύλα ξεχωριστά (άντρες και γυναίκες) χωρίς να γίνεται διόρθωση για το φύλο.

Πίνακας 9.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **δείκτη AI** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
AI	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Σύνολο πληθυσμού						
Καφεΐνη	-0,05	0,184	0,03	0,271	0,02	0,685
Καφές	0,08	0,063	**0,07**	**0,036**	0,01	0,848
Ντεκαφεϊνέ	0,02	0,619	0,02	0,599	-0,01	0,869
Τσάι	0,06	0,139	-0,04	0,252	0,01	0,778
Άντρες						
Καφεΐνη	0,02	0,767	0,05	0,259	0,05	0,440
Καφές	**0,14**	**0,028**	0,08	0,082	0,05	0,512
Ντεκαφεϊνέ	-0,01	0,844	0,05	0,346	0,08	0,258
Τσάι	0,02	0,740	-0,06	0,228	-0,01	0,870
Γυναίκες						
Καφεΐνη	**-0,13**	**0,014**	-0,02	0,620	-0,01	0,928
Καφές	-0,02	0,768	0,03	0,631	0,00	0,981
Ντεκαφεϊνέ	0,04	0,531	0,02	0,717	-0,01	0,891
Τσάι	0,70	0,121	0,00	0,964	0,05	0,480

b: σταθμισμένοι συντελεστές

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, τα παραπάνω μοντέλα εφαρμόστηκαν και για τη διερεύνηση των ίδιων συσχετίσεων στα δύο φύλα ξεχωριστά (άντρες και γυναίκες) χωρίς να γίνεται διόρθωση για το φύλο.

Πίνακας 10.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **δείκτη ΙΜΤ της δεξιάς καρωτίδας** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
ΙΜΤ δεξιάς καρωτίδας	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Σύνολο πληθυσμού						
Καφεΐνη	-0,07	0,072	-0,03	0,308	0,01	0,817
Καφές	0,07	0,136	0,06	0,123	0,05	0,351
Ντεκαφεϊνέ	-0,00	0,909	0,03	0,452	0,05	0,345
Τσάι	0,08	0,070	0,00	0,942	0,04	0,451
Άντρες						
Καφεΐνη	-0,07	0,175	-0,05	0,262	-0,01	0,878
Καφές	0,12	0,063	0,09	0,109	0,11	0,187
Ντεκαφεϊνέ	-0,10	0,126	-0,04	0,455	-0,03	0,676
Τσάι	0,07	0,260	0,00	0,962	0,04	0,639
Γυναίκες						
Καφεΐνη	**-0,16**	**0,005**	-0,00	0,967	0,04	0,518
Καφές	-0,03	0,608	0,02	0,687	0,01	0,920
Ντεκαφεϊνέ	0,11	0,096	0,09	0,089	0,13	0,076
Τσάι	0,13	0,062	0,00	0,963	0,01	0,848

b: σταθμισμένοι συντελεστές

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, τα παραπάνω μοντέλα εφαρμόστηκαν και για τη διερεύνηση των ίδιων συσχετίσεων στα δύο φύλα ξεχωριστά (άντρες και γυναίκες) χωρίς να γίνεται διόρθωση για το φύλο.

Πίνακας 11.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της κατανάλωσης καφεΐνης, καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ) και ροφήματος τσαγιού (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **δείκτη ΙΜΤ της αριστερής καρωτίδας** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
ΙΜΤ αριστερής καρωτίδας	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Σύνολο πληθυσμού						
Καφεΐνη	-0,04	0,321	-0,00	0,959	0,02	0,648
Καφές	0,06	0,207	0,06	0,114	0,03	0,557
Ντεκαφεϊνέ	-0,02	0,639	0,02	0,609	-0,02	0,750
Τσάι	0,07	0,126	-0,03	0,421	0,00	0,949
Άντρες						
Καφεΐνη	-0,02	0,772	0,01	0,812	0,03	0,659
Καφές	**0,16**	**0,015**	**0,12**	**0,023**	0,09	0,253
Ντεκαφεϊνέ	-0,07	0,302	-0,00	0,958	-0,07	0,372
Τσάι	0,03	0,694	-0,06	0,270	-0,06	0,463
Γυναίκες						
Καφεΐνη	**-0,18**	**0,001**	-0,03	0,484	-0,01	0,926
Καφές	-0,08	0,222	-0,03	0,589	-0,07	0,363
Ντεκαφεϊνέ	0,07	0,335	0,05	0,413	0,04	0,639
Τσάι	0,12	0,064	0,01	0,853	0,05	0,542

b: σταθμισμένοι συντελεστές

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, τα παραπάνω μοντέλα εφαρμόστηκαν και για τη διερεύνηση των ίδιων συσχετίσεων στα δύο φύλα ξεχωριστά (άντρες και γυναίκες) χωρίς να γίνεται διόρθωση για το φύλο.

8.3 Συσχέτιση των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ με πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης

Στους **πίνακες 12-18** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης (Q1, Q2, Q3) καφεΐνης και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση, την περιφερική και κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση καθώς τους δείκτες PWV, AI, IMT δεξιάς και αριστερής καρωτίδας (εξαρτημένες μεταβλητές), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Πίνακας 12.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Καφεΐνη						
Q1 (0-32,03 mg/dl)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (32,03-84,21 mg/dl)	-0,33	0,836	-0,61	0,698	-0,99	0,620
Q3 (≥84,21 mg/dl)	-2,96	0,066	-1,76	0,269	-0,76	0,710
Καφές						
Q1 (0-2 φλιτζάνια)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (2-3 φλιτζάνια)	-0,11	0,960	0,71	0,744	2,40	0,342
Q3 (≥3 φλιτζάνια)	-0,83	0,670	-0,64	0,742	2,32	0,293

b: σταθμισμένοι συντελεστές, Q1: 1^{ο} τριτημόριο, Q2: 2^{ο} τριτημόριο, Q3: 3^{ο} τριτημόριο

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Πίνακας 13.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **περιφερική και κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Περιφερική και κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Καφεΐνη						
Q1 (0-32,03 mg/dl)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (32,03-84,21 mg/dl)	0,88	0,357	0,80	0,403	0,50	0,693
Q3 (≥84,21 mg/dl)	0,25	0,797	0,53	0,586	0,97	0,457
Καφές						
Q1 (0-2 φλιτζάνια)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (2-3 φλιτζάνια)	0,76	0,742	0,72	0,534	0,43	0,723
Q3 (≥3 φλιτζάνια)	0,34	0,625	0,44	0,237	0,67	0,452

b: σταθμισμένοι συντελεστές, Q1: 1^{ο} τριτημόριο, Q2: 2^{ο} τριτημόριο, Q3: 3^{ο} τριτημόριο

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Πίνακας 14.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Καφεΐνη						
Q1 (0-32,03 mg/dl)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (32,03-84,21 mg/dl)	0,54	0,744	0,34	0,830	-0,80	0,707
Q3 (≥84,21 mg/dl)	**-3,66**	**0,026**	-1,57	0,325	-2,10	0,337
Καφές						
Q1 (0-2 φλιτζάνια)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (2-3 φλιτζάνια)	-1,90	0,399	-0,85	0,695	0,13	0,963
Q3 (≥3 φλιτζάνια)	-0,81	0,683	-0,43	0,822	2,34	0,333

b: σταθμισμένοι συντελεστές, Q1: 1^{ο} τριτημόριο, Q2: 2^{ο} τριτημόριο, Q3: 3^{ο} τριτημόριο

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Πίνακας 15.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **δείκτη PWV** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
PWV	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Καφεΐνη						
Q1 (0-32,03 mg/dl)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (32,03-84,21 mg/dl)	0,02	0,937	-0,09	0,603	-0,18	0,400
Q3 (≥84,21 mg/dl)	**-0,50**	**0,012**	-0,26	0,118	-0,12	0,584
Καφές						
Q1 (0-2 φλιτζάνια)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (2-3 φλιτζάνια)	-0,03	0,903	0,05	0,816	0,14	0,599
Q3 (≥3 φλιτζάνια)	-0,04	0,861	-0,00	0,979	0,04	0,872

b: σταθμισμένοι συντελεστές, Q1: 1^{ο} τριτημόριο, Q2: 2^{ο} τριτημόριο, Q3: 3^{ο} τριτημόριο

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Πίνακας 16.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **δείκτη AI** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
AI	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Καφεΐνη						
Q1 (0-32,03 mg/dl)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (32,03-84,21 mg/dl)	1,81	0,139	1,54	0,094	0,59	0,627
Q3 (≥84,21 mg/dl)	**-2,61**	**0,033**	0,33	0,722	-1,50	0,223
Καφές						
Q1 (0-2 φλιτζάνια)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (2-3 φλιτζάνια)	0,23	0,886	1,62	0,177	0,53	0,723
Q3 (≥3 φλιτζάνια)	0,86	0,544	1,21	0,255	0,34	0,793

b: σταθμισμένοι συντελεστές, Q1: 1^{ο} τριτημόριο, Q2: 2^{ο} τριτημόριο, Q3: 3^{ο} τριτημόριο

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Πίνακας 17.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **δείκτη ΙΜΤ της δεξιάς καρωτίδας** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
ΙΜΤ δεξιάς καρωτίδας	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Καφεΐνη						
Q1 (0-32,03 mg/dl)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (32,03-84,21 mg/dl)	0,02	0,130	0,01	0,210	-0,00	0,938
Q3 (≥84,21 mg/dl)	**-0,03**	**0,024**	-0,01	0,280	-0,00	0,905
Καφές						
Q1 (0-2 φλιτζάνια)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (2-3 φλιτζάνια)	0,01	0,652	0,02	0,275	0,02	0,260
Q3 (≥3 φλιτζάνια)	0,02	0,306	0,01	0,387	0,02	0,314

b: σταθμισμένοι συντελεστές, Q1: 1^{ο} τριτημόριο, Q2: 2^{ο} τριτημόριο, Q3: 3^{ο} τριτημόριο

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Πίνακας 18.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των τριτημορίων της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **δείκτη ΙΜΤ της αριστερής καρωτίδας** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
ΙΜΤ αριστερής καρωτίδας	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**	**b**	**p-value**
Καφεΐνη						
Q1 (0-32,03 mg/dl)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (32,03-84,21 mg/dl)	0,02	0,164	0,02	0,155	0,01	0,589
Q3 (≥84,21 mg/dl)	**-0,04**	**0,021**	-0,01	0,397	-0,02	0,349
Καφές						
Q1 (0-2 φλιτζάνια)	1,00		1,00		1,00	
Q2 (2-3 φλιτζάνια)	0,00	0,837	0,03	0,144	0,02	0,334
Q3 (≥3 φλιτζάνια)	0,02	0,224	0,02	0,240	0,01	0,487

b: σταθμισμένοι συντελεστές, Q1: 1^{ο} τριτημόριο, Q2: 2^{ο} τριτημόριο, Q3: 3^{ο} τριτημόριο

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση

Μοντέλο 2: Διόρθωση για την ηλικία και το φύλο

Μοντέλο 3: Διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Ομοίως, τα παραπάνω μοντέλα εφαρμόστηκαν και για τη διερεύνηση των ίδιων συσχετίσεων στα δύο φύλα ξεχωριστά (άντρες και γυναίκες) χωρίς να γίνεται διόρθωση για το φύλο. Από την ανάλυση αυτή δεν προέκυψε κάποιο στατιστικά σημαντικό εύρημα μετά από διόρθωση για όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (τα αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται σε πίνακες).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σχολιασμός των αποτελεσμάτων

Η καφεΐνη και τα καφεϊνούχα ροφήματα έχουν μελετηθεί αρκετά σε σχέση με τις πιθανές επιδράσεις τους στην υγεία και ιδιαίτερα στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Όμως, οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης οι οποίοι αποτελούν δείκτες των υποκλινικών αγγειακών αλλοιώσεων και προβλεπτικοί δείκτες του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι ελάχιστες. Η παρούσα συγχρονική μελέτη αποτελεί την πρώτη συγχρονική μελέτη, η οποία διερευνά την επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων σε μεγάλο αριθμό πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης σε δείγμα ασθενών με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Από τη στατιστική ανάλυση, προέκυψε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της καφεΐνης με την περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση στο συνολικό πληθυσμό και στους άντρες (**b=0,09 p=0,032 και b=0,18 p=0,006** αντίστοιχα), μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ημερήσια θερμιδική πρόσληψη, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Πιο συγκεκριμένα, για κάθε 1 mg αύξησης της κατανάλωσης καφεΐνης **αυξάνεται η περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση** κατά 0,094 στο συνολικό πληθυσμό και κατά 0,179 στους άντρες. Από τα έως τώρα γνωστά δεδομένα, η καφεΐνη φαίνεται ότι σχετίζεται με αύξηση της ΑΠ σε άτομα που δεν συνηθίζουν να καταναλώνουν καφεΐνη ενώ η επίδραση αυτή δεν παρατηρείται σε άτομα που καταναλώνουν συχνά καφεΐνη, σύμφωνα με μία μελέτη ανασκόπησης και μετανάλυσης.[50] Ωστόσο, δεν υπάρχει κάποια αντίστοιχη συγχρονική μελέτη που να εξετάζει την επίδραση της καφεΐνης της διατροφής στην περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση συγκεκριμένα ώστε να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, η κατανάλωση τσαγιού **συσχετίστηκε θετικά** με το **δείκτη PWV (b=0,13 p=0,046)** στους άντρες μετά από διόρθωση για τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες. Ειδικότερα, για κάθε 1 φλιτζάνι αύξησης της κατανάλωσης τσαγιού αυξάνεται η τιμή του δείκτη PWV κατά 0,128. Η παραπάνω συσχέτιση ελέγχθηκε ξανά με περαιτέρω

διόρθωση για τη συνολική προσλαμβανόμενη καφεΐνη χωρίς όμως να αλλάξουν οι συσχετίσεις (τα αποτελέσματα δε φαίνονται σε πίνακες). Επομένως, η αύξηση στην τιμή του δείκτη PWV ίσως να οφείλεται σε κάποιο άλλο συστατικό του τσαγιού εκτός της καφεΐνης. Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με μία ελληνική μελέτη παρέμβασης, η κατανάλωση τσαγιού δεν φαίνεται να έχει κάποια μακροχρόνια επίδραση στην τιμή του δείκτη PWV.[113] Παράλληλα, αξίζει να σημειωθεί ότι η κατανάλωση τσαγιού από το δείγμα ήταν μικρή, γεγονός που μπορεί να επηρέασε το αποτέλεσμα. Το γεγονός αυτό δεν επιτρέπει την επαρκή ερμηνεία των ευρημάτων και προς αυτή την κατεύθυνση χρειάζεται να πραγματοποιηθούν και άλλες μελέτες σε άτομα, με μεγαλύτερη κατανάλωση τσαγιού ώστε να διερευνηθεί η συσχέτιση της κατανάλωσης αυτού με την τιμή του δείκτη PWV.

Επίσης βρέθηκαν αρκετές στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις στο 1ο και 2ο μοντέλο της στατιστικής ανάλυσης οι οποίες όμως χάθηκαν στο 3ο μοντέλο. Τέτοιες συσχετίσεις ήταν οι εξής:

Για τις γυναίκες, στο 1^{ο} μοντέλο, προέκυψε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης και της περιφερικής συστολικής αρτηριακής πίεσης, της κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης και των δεικτών PWV, AI, IMT της δεξιάς και της αριστερής καρωτίδας. Επιπλέον, η κατανάλωση τσαγιού συσχετίστηκε θετικά με την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση, την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση και το δείκτη PWV. Παράλληλα στους άντρες, στο 1^{ο} μοντέλο, η κατανάλωση τσαγιού συσχετίστηκε θετικά μόνο με την τιμή του δείκτη PWV. Θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της καφεΐνης και του καφέ με την τιμή της περιφερικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης καθώς και ανάμεσα στον καφέ και τους δείκτες AI και IMT της αριστερής καρωτίδας. Στο 2^{ο} μοντέλο, θετικά συσχετίστηκαν η κατανάλωση καφέ και καφεΐνης με τον δείκτη AI και την περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση αντίστοιχα. Τέλος, όσον αφορά το συνολικό δείγμα, προέκυψε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης και του δείκτη PWV. Θετικά συσχετίστηκε η κατανάλωση τσαγιού με την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση και το δείκτη PWV αλλά και η κατανάλωση καφέ με τον δείκτη AI.

Από την ανάλυση σε τριτημόρια της κατανάλωσης καφεΐνης και καφέ δεν προέκυψε κανένα στατιστικά σημαντικό εύρημα στο σύνολο του δείγματος και στα δύο φύλα μετά από διόρθωση για όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μόνο για το σύνολο του πληθυσμού). Τα αποτελέσματα αυτά φανερώνουν μια

τάση θετικής συσχέτισης της κατανάλωσης καφέ και καφεΐνης με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης. Όμως το γεγονός ότι διορθώνοντας για συγκεκριμένους συγχυτικούς παράγοντες οι παραπάνω συσχετίσεις χάνονται, καταδεικνύει την ανάγκη για περισσότερες μελέτες σε πιο ομοιογενείς και ειδικούς πληθυσμούς προκειμένου να διαλευκανθεί σε μεγαλύτερη έκταση η διαφαινόμενη αυτή σχέση. Επίσης η απουσία στατιστικά σημαντικών ευρημάτων μπορεί να αποδοθεί στο ότι σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η επίδραση της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης είναι κυρίως οξεία. Μακροχρόνια, τα άτομα φαίνεται ότι αναπτύσσουν ανοχή στη δράση της καφεΐνης, γεγονός που εξηγείται από το ότι η χρόνια κατανάλωση καφέ μπορεί να διεγείρει τη σύνθεση νέων υποδοχέων της αδενοσίνης.[7] Πιο συγκεκριμένα, όπως αναδεικνύεται και στην παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα από μία συγχρονική μελέτη, έχουν δείξει ότι η κατανάλωση καφέ δεν συσχετίζεται με αύξηση στην τιμή του δείκτη PWV.[71] Αντίθετα, οι μελέτες παρέμβασης δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη PWV αυξάνεται μετά από τη χορήγηση καφέ και καφεΐνης σε κάψουλα τόσο σε νορμοτασικούς όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς.[101-103] Όσον αφορά την ΑΠ, μία μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετανάλυσης δείχνει ότι η χρόνια κατανάλωση καφέ δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αλλαγή στην τιμή της ΣΑΠ και της ΔΑΠ, αλλά ούτε και με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη υπέρτασης συγκριτικά με τη μη κατανάλωση.[51] Για τους υπόλοιπους δείκτες, δεν υπάρχουν διαθέσιμα αντίστοιχα δεδομένα ώστε να γίνει σύγκριση μεταξύ των ευρημάτων της συγκεκριμένης μελέτης με παλαιότερα.

Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης

Το πλεονέκτημα της παρούσας έρευνας, έγκειται στο ότι αποτελεί την πρώτη συγχρονική μελέτη η οποία εξετάζει την επίδραση της συνολικής προσλαμβανόμενης καφεΐνης από τη διατροφή αλλά και των καφεϊνούχων ροφημάτων μεμονωμένα (π.χ. καφές, καφές χωρίς καφεΐνη, τσάι) σε σχέση με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης, σε πληθυσμό ενήλικων ατόμων με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Ένα από τα μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης καφεΐνης αλλά και καφεϊνούχων ροφημάτων των εθελοντών. Συγκεκριμένα, η διατροφική ανάλυση των τροφίμων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα nutritionist pro, το οποίο στη βάση του περιλαμβάνει κυρίως αμερικάνικα τρόφιμα. Επομένως, ενδέχεται η περιεκτικότητα καφεΐνης στα τρόφιμα και τα ροφήματα που κατανάλωνε το δείγμα να μην

ήταν η ίδια με τα αντίστοιχα αμερικάνικα. Ακόμη, υπάρχουν διάφορα είδη ροφημάτων καφέ και τσαγιού με διαφορετική περιεκτικότητα σε καφεΐνη, με αποτέλεσμα η διάκριση ανάμεσα στα ροφήματα αυτά μέσω του συγκεκριμένου προγράμματος να μην ήταν δυνατή σε ορισμένες περιπτώσεις.

Γενικά συμπεράσματα

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας προκύπτει ότι η αυξημένη πρόσληψη καφεΐνης μπορεί να έχει επιβαρυντική επίδραση στην αγγειακή λειτουργία, κυρίως μέσω της θετικής συσχέτισης που παρατηρήθηκε μεταξύ της πρόσληψης καφεΐνης και της τιμής της περιφερικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο στο συνολικό πληθυσμό όσο και στους άντρες. Παρ' όλα αυτά, δεν παρατηρήθηκαν άλλες συσχετίσεις μεταξύ της καφεΐνης και των καφεϊνούχων ροφημάτων (καφές, καφές χωρίς καφεΐνη, τσάι) με άλλους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, στο συνολικό δείγμα αλλά και στα δύο φύλα ξεχωριστά, γεγονός που αποδόθηκε στην πιθανή ανάπτυξη ανοχής στις δράσεις της καφεΐνης από τα διάφορα άτομα ανάλογα με τη συστηματική κατανάλωση καφεΐνης. Επομένως, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν και άλλες μελέτες σε πιο ομοιογενές δείγμα, ώστε να απορριφθούν ή να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα της δεδομένης μελέτης. Επίσης, είναι απαραίτητο να διαλευκανθούν οι παράγοντες στους οποίους μπορεί να οφείλεται η ανάπτυξη ανοχής στη δράση της καφεΐνης στους διάφορους πληθυσμούς και κυρίως το πώς η καφεΐνη μπορεί να επηρεάζει μακροπρόθεσμα την αγγειακή λειτουργία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thorn, C.F., et al., *PharmGKB summary: caffeine pathway.* Pharmacogenet Genomics, 2012. **22**(5): p. 389-95.
2. Gonzalez de Mejia, E. and M.V. Ramirez-Mares, *Impact of caffeine and coffee on our health.* Trends Endocrinol Metab, 2014. **25**(10): p. 489-92.
3. *In Summary: Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations.* Nutr Today, 2002. **37**(1): p. 26-27.
4. Chrysant, S.G., *The impact of coffee consumption on blood pressure, cardiovascular disease and diabetes mellitus.* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2017. **15**(3): p. 151-156.
5. Kolahdouzan, M. and M.J. Hamadeh, *The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases.* CNS Neurosci Ther, 2017. **23**(4): p. 272-290.
6. Harland, B.F., *Caffeine and nutrition.* Nutrition, 2000. **16**(7-8): p. 522-6.
7. Cano-Marquina, A., J.J. Tarin, and A. Cano, *The impact of coffee on health.* Maturitas, 2013. **75**(1): p. 7-21.
8. FDA. *Pure Powdered Caffeine*. 2015 09/01/2015
9. FDA. *Serious Concerns Over Alcoholic Beverages with Added Caffeine*. 2017 28/03/2017.
10. Larsson, S.C., *Coffee, tea, and cocoa and risk of stroke.* Stroke, 2014. **45**(1): p. 309-14.
11. Vuong, Q.V., *Epidemiological evidence linking tea consumption to human health: a review.* Crit Rev Food Sci Nutr, 2014. **54**(4): p. 523-36.
12. Farhat, G., et al., *Dark chocolate: an obesity paradox or a culprit for weight gain?* Phytother Res, 2014. **28**(6): p. 791-7.
13. Katz, D.L., K. Doughty, and A. Ali, *Cocoa and chocolate in human health and disease.* Antioxid Redox Signal, 2011. **15**(10): p. 2779-811.
14. Di Castelnuovo, A., et al., *Consumption of cocoa, tea and coffee and risk of cardiovascular disease.* Eur J Intern Med, 2012. **23**(1): p. 15-25.
15. Randy P. LaComb, M.R.S.S., MA; Cecilia Wilkinson Enns, MS, RD, LN; and Joseph D. Goldman, MA, *Beverage choices of U.S. adults*. 2011, USDA.
16. Vartanian, L.R., M.B. Schwartz, and K.D. Brownell, *Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis.* Am J Public Health, 2007. **97**(4): p. 667-75.
17. EFSA. *Caffeine: EFSA estimates safe intakes*. 2015.
18. FDA. *FDA to Investigate Added Caffeine*. 2013 21/06/2016.
19. Fulgoni, V.L., 3rd, D.R. Keast, and H.R. Lieberman, *Trends in intake and sources of caffeine in the diets of US adults: 2001-2010.* Am J Clin Nutr, 2015. **101**(5): p. 1081-7.
20. Mitchell, D.C., et al., *Beverage caffeine intakes in the U.S.* Food Chem Toxicol, 2014. **63**: p. 136-42.
21. Bailey, R.L., L.G. Saldanha, and J.T. Dwyer, *Estimating caffeine intake from energy drinks and dietary supplements in the United States.* Nutr Rev, 2014. **72 Suppl 1**: p. 9-13.
22. EFSA, *EFSA explains risk assessment: Caffeine*. 2015.
23. Jiang, X., D. Zhang, and W. Jiang, *Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies.* Eur J Nutr, 2014. **53**(1): p. 25-38.
24. Shi, X., et al., *Acute caffeine ingestion reduces insulin sensitivity in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis.* Nutr J, 2016. **15**(1): p. 103.
25. Whitehead, N. and H. White, *Systematic review of randomised controlled trials of the effects of caffeine or caffeinated drinks on blood glucose concentrations and insulin sensitivity in people with diabetes mellitus.* J Hum Nutr Diet, 2013. **26**(2): p. 111-25.
26. Richardson, T., et al., *Influence of caffeine on frequency of hypoglycemia detected by continuous interstitial glucose monitoring system in patients with long-standing type 1 diabetes.* Diabetes Care, 2005. **28**(6): p. 1316-20.
27. Lee, D.R., et al., *Coffee consumption and risk of fractures: a systematic review and dose-response meta-analysis.* Bone, 2014. **63**: p. 20-8.
28. Li, S., Z. Dai, and Q. Wu, *Effect of coffee intake on hip fracture: a meta-analysis of prospective*

cohort studies. Nutr J, 2015. **14**: p. 38.
29. Sozen, T., L. Ozisik, and N.C. Basaran, *An overview and management of osteoporosis.* Eur J Rheumatol, 2017. **4**(1): p. 46-56.
30. Hallstrom, H., et al., *Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women.* Osteoporos Int, 2006. **17**(7): p. 1055-64.
31. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis.* Gastroenterology, 2007. **132**(5): p. 1740-5.
32. Je, Y. and E. Giovannucci, *Coffee consumption and risk of endometrial cancer: findings from a large up-to-date meta-analysis.* Int J Cancer, 2012. **131**(7): p. 1700-10.
33. Yu, X., et al., *Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies.* BMC Cancer, 2011. **11**: p. 96.
34. Turati, F., et al., *Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational studies.* Ann Oncol, 2011. **22**(3): p. 536-44.
35. Lu, Y., et al., *Coffee consumption and prostate cancer risk: an updated meta-analysis.* Cancer Causes Control, 2014. **25**(5): p. 591-604.
36. Setiawan, V.W., et al., *Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort.* Gastroenterology, 2015. **148**(1): p. 118-25; quiz e15.
37. Masterton, G.S. and P.C. Hayes, *Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease?* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(11): p. 1277-83.
38. Glade, M.J., *Caffeine-Not just a stimulant.* Nutrition, 2010. **26**(10): p. 932-8.
39. Freedman, N.D., et al., *Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality.* N Engl J Med, 2012. **366**(20): p. 1891-904.
40. Wierzejska, R., *Tea and health--a review of the current state of knowledge.* Przegl Epidemiol, 2014. **68**(3): p. 501-6, 595-9.
41. Chen, Z.M. and Z. Lin, *Tea and human health: biomedical functions of tea active components and current issues.* J Zhejiang Univ Sci B, 2015. **16**(2): p. 87-102.
42. Latham, L.S., Z.K. Hensen, and D.S. Minor, *Chocolate--guilty pleasure or healthy supplement?* J Clin Hypertens (Greenwich), 2014. **16**(2): p. 101-6.
43. Greenwood, D.C., et al., *Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies.* Br J Nutr, 2014. **112**(5): p. 725-34.
44. Bhupathiraju, S.N., et al., *Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes.* Am J Clin Nutr, 2013. **97**(1): p. 155-66.
45. Cheungpasitporn, W., et al., *Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.* Nephrology (Carlton), 2014. **19**(12): p. 791-7.
46. Mueller, N.T., et al., *Consumption of caffeinated and artificially sweetened soft drinks is associated with risk of early menarche.* Am J Clin Nutr, 2015. **102**(3): p. 648-54.
47. Wu, J.N., et al., *Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies.* Int J Cardiol, 2009. **137**(3): p. 216-25.
48. Richardson, T., et al., *Randomized control trial investigating the influence of coffee on heart rate variability in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.* QJM, 2009. **102**(8): p. 555-61.
49. Baylin, A., et al., *Transient exposure to coffee as a trigger of a first nonfatal myocardial infarction.* Epidemiology, 2006. **17**(5): p. 506-11.
50. Mesas, A.E., et al., *The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis.* Am J Clin Nutr, 2011. **94**(4): p. 1113-26.
51. Steffen, M., et al., *The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis.* J Hypertens, 2012. **30**(12): p. 2245-54.
52. Mills, C.E., et al., *Mediation of coffee-induced improvements in human vascular function by chlorogenic acids and its metabolites: Two randomized, controlled, crossover intervention trials.*

Clin Nutr, 2016.
53. Zhao, Y., et al., *Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids.* Hypertens Res, 2012. **35**(4): p. 370-4.
54. O'Keefe, J.H., et al., *Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(12): p. 1043-51.
55. Grassi, D., et al., *Tea, flavonoids, and cardiovascular health: endothelial protection.* Am J Clin Nutr, 2013. **98**(6 Suppl): p. 1660S-1666S.
56. Andujar, I., et al., *Cocoa polyphenols and their potential benefits for human health.* Oxid Med Cell Longev, 2012. **2012**: p. 906252.
57. Khan, N., et al., *Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular disease.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012. **22**(12): p. 1046-53.
58. Sansone, R., et al., *Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women: a randomised, controlled, double-masked trial: the Flaviola Health Study.* Br J Nutr, 2015. **114**(8): p. 1246-55.
59. Narain, A., C.S. Kwok, and M.A. Mamas, *Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis.* Int J Clin Pract, 2016. **70**(10): p. 791-805.
60. Cheungpasitporn, W., et al., *Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and meta-analysis.* Clin Exp Hypertens, 2015. **37**(7): p. 587-93.
61. Pugsley, M.K. and R. Tabrizchi, *The vascular system. An overview of structure and function.* J Pharmacol Toxicol Methods, 2000. **44**(2): p. 333-40.
62. Myers, S.E.M.A.K., *Βασικές Αρχές Φυσιολογίας του Ανθρώπου*. 2010: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
63. A. Vander, M.D.J.S., Ph.D.; D. Luciano, Ph.D.; Μ. Τσακόπουλος, M.D., *Φυσιολογία του Ανθρώπου (Δεύτερος Τόμος)*. 8th ed. 2011: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
64. Fox, S.I., *Human Physiology*. 4th ed. 1993: W.C. Brown
65. Μπουγουλιά, Η.Ε.Μ., *Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.* Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 2006. **19**(4): p. 247-260.
66. Damjanov, I., *Παθοφυσιολογία*. 1η ed. 2009: ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
67. Folkman, J., *Angiogenesis and apoptosis.* Semin Cancer Biol, 2003. **13**(2): p. 159-67.
68. Radomska-Lesniewska, D.M., et al., *Reactive oxygen species and synthetic antioxidants as angiogenesis modulators: Clinical implications.* Pharmacol Rep, 2016. **68**(2): p. 462-71.
69. Nishida, N., et al., *Angiogenesis in cancer.* Vasc Health Risk Manag, 2006. **2**(3): p. 213-9.
70. Lam, C.S. and D.L. Brutsaert, *Endothelial dysfunction: a pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(18): p. 1787-9.
71. Hadi, H.A., C.S. Carr, and J. Al Suwaidi, *Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome.* Vasc Health Risk Manag, 2005. **1**(3): p. 183-98.
72. Rajendran, P., et al., *The vascular endothelium and human diseases.* Int J Biol Sci, 2013. **9**(10): p. 1057-69.
73. Hashimoto, T., H. Meng, and W.L. Young, *Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling.* Neurol Res, 2006. **28**(4): p. 372-80.
74. Familtseva, A., et al., *Toll-like receptor 4 mediates vascular remodeling in hyperhomocysteinemia.* Mol Cell Biochem, 2017.
75. Schoenhagen, P., et al., *Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis.* J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(2): p. 297-306.
76. Korshunov, V.A., S.M. Schwartz, and B.C. Berk, *Vascular remodeling: hemodynamic and biochemical mechanisms underlying Glagov's phenomenon.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(8): p. 1722-8.
77. van Varik, B.J., et al., *Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases.* Front Genet, 2012. **3**: p. 290.
78. Cecelja, M. and P. Chowienczyk, *Role of arterial stiffness in cardiovascular disease.* JRSM Cardiovasc Dis, 2012. **1**(4).

79. Zieman, S.J., V. Melenovsky, and D.A. Kass, *Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(5): p. 932-43.
80. Mello, W.d., *Frontiers research topics. Beyond the conventional renin and angiotensin system*. 2007-2014, Frontiers in Endocrinology.
81. Quinn, U., L.A. Tomlinson, and J.R. Cockcroft, *Arterial stiffness.* JRSM Cardiovasc Dis, 2012. **1**(6).
82. Καραγιάννης;, Ε.Κ.Μ.Γ.Χ.Κ.Ε.Π.Ε.Γ.Α., *Η αρτηριακή σκληρία ως παθοφυσιολογικός και προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο* Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Ιπποκράτειο ΓΠΝ Θεσσαλονίκη, 2014.
83. Ζαμπέλας, Α., *Κλινική διαιτολογία & διατροφή με στοιχεία παθολογίας.* 2011: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
84. Chernyavskiy, I., et al., *Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise.* Ann N Y Acad Sci, 2016. **1363**: p. 138-54.
85. Groff, S.S.G.J.L.S.J.L., *Διατροφή & Μεταβολισμός, Τόμος 1* 2007: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
86. Dowesett, M.J.G.M.E.O.L.J., *Κλινική Διατροφή*, ed. Ι.Μ.Μ. Κοντογιάννη. 2010: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.
87. Moroni, L., et al., *Evaluation of Endothelial Function by Flow-Mediated Dilation: a Comprehensive Review in Rheumatic Disease.* Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2017.
88. Pepine, C.J., *The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia.* Am J Cardiol, 1998. **82**(10A): p. 23S-27S.
89. Wentland, A.L., T.M. Grist, and O. Wieben, *Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness.* Cardiovasc Diagn Ther, 2014. **4**(2): p. 193-206.
90. Holewijn, S., et al., *Non-invasive measurements of atherosclerosis (NIMA): current evidence and future perspectives.* Neth J Med, 2010. **68**(12): p. 388-99.
91. Lane, H.A., J.C. Smith, and J.S. Davies, *Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis.* Vasc Health Risk Manag, 2006. **2**(1): p. 19-30.
92. Naqvi, T.Z. and M.S. Lee, *Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment.* JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(10): p. 1025-38.
93. Α. Παπαζαφειροπούλου, Ν.Τ., Ν. Κατσιλάμπρος, *Οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και οι μέθοδοι εκτιμησής τους.* 2005.
94. Ben-Shlomo, Y., et al., *Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(7): p. 636-46.
95. Ε. Γκαλιαγκούση, Σ.Δ., Χ.Ζαμπούλης, *Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.* 2008.
96. Θ. Παπαϊωάννου Δ.Μ., Α.Π., Χ. Στεφανάδης, *Κεντρικές αρτηριακές πιέσεις. Μέθοδοι και τεχνολογίες για τη μη επεμβατική εκτίμησή τους.* Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2011. **18**(3): p. 351-364.
97. Mitchell, G.F., *Central pressure should not be used in clinical practice.* Artery Res, 2015. **9**: p. 8-13.
98. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study.* Hypertension, 2007. **50**(1): p. 197-203.
99. Zuchi, C., et al., *Nutraceuticals in cardiovascular prevention: lessons from studies on endothelial function.* Cardiovasc Ther, 2010. **28**(4): p. 187-201.
100. Vlachopoulos, C.V., et al., *Effect of chronic coffee consumption on aortic stiffness and wave reflections in hypertensive patients.* Eur J Clin Nutr, 2007. **61**(6): p. 796-802.
101. Vlachopoulos, C., et al., *Caffeine increases aortic stiffness in hypertensive patients.* Am J Hypertens, 2003. **16**(1): p. 63-6.
102. Vlachopoulos, C., K. Hirata, and M.F. O'Rourke, *Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection.* J Hypertens, 2003. **21**(3): p. 563-70.
103. Mahmud, A. and J. Feely, *Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform.* Hypertension, 2001. **38**(2): p. 227-31.
104. Siasos, G., et al., *Consumption of a boiled Greek type of coffee is associated with improved*

endothelial function: the Ikaria study. Vasc Med, 2013. **18**(2): p. 55-62.
105. Umemura, T., et al., *Effects of acute administration of caffeine on vascular function.* Am J Cardiol, 2006. **98**(11): p. 1538-41.
106. Shechter, M., et al., *Impact of acute caffeine ingestion on endothelial function in subjects with and without coronary artery disease.* Am J Cardiol, 2011. **107**(9): p. 1255-61.
107. Papamichael, C.M., et al., *Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine.* Clin Sci (Lond), 2005. **109**(1): p. 55-60.
108. Buscemi, S., et al., *Dose-dependent effects of decaffeinated coffee on endothelial function in healthy subjects.* Eur J Clin Nutr, 2009. **63**(10): p. 1200-5.
109. Ras, R.T., P.L. Zock, and R. Draijer, *Tea consumption enhances endothelial-dependent vasodilation; a meta-analysis.* PLoS One, 2011. **6**(3): p. e16974.
110. Lin, Q.F., et al., *A Cross-sectional Study of the Relationship Between Habitual Tea Consumption and Arterial Stiffness.* J Am Coll Nutr, 2016. **35**(4): p. 354-61.
111. Reis, J.P., et al., *Coffee, decaffeinated coffee, caffeine, and tea consumption in young adulthood and atherosclerosis later in life: the CARDIA study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. **30**(10): p. 2059-66.
112. Grassi, D., et al., *Black tea consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation in healthy males.* J Hypertens, 2009. **27**(4): p. 774-81.
113. Vlachopoulos, C., et al., *Acute effect of black and green tea on aortic stiffness and wave reflections.* J Am Coll Nutr, 2006. **25**(3): p. 216-23.
114. Grassi, D., et al., *Black tea lowers blood pressure and wave reflections in fasted and postprandial conditions in hypertensive patients: a randomised study.* Nutrients, 2015. **7**(2): p. 1037-51.
115. Faridi, Z., et al., *Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial.* Am J Clin Nutr, 2008. **88**(1): p. 58-63.
116. Recio-Rodriguez, J.I., et al., *Cocoa intake and arterial stiffness in subjects with cardiovascular risk factors.* Nutr J, 2012. **11**: p. 8.
117. Grassi, D., et al., *Cocoa consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation and arterial stiffness decreasing blood pressure in healthy individuals.* J Hypertens, 2015. **33**(2): p. 294-303.
118. Heiss, C., et al., *Impact of cocoa flavanol intake on age-dependent vascular stiffness in healthy men: a randomized, controlled, double-masked trial.* Age (Dordr), 2015. **37**(3): p. 9794.
119. Wilkinson, e.a., *ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity* Artery Research, 2010. **4**(2): p. 34-40.
120. O'Rourke, M.F., et al., *Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values.* Am J Hypertens, 2002. **15**(5): p. 426-44.
121. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006.* Cerebrovasc Dis, 2007. **23**(1): p. 75-80.