

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΒΑΣΙΛΑΚΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Α.Μ.: 9802

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ. ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ
ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΧΩΡΟ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ

ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΖΑΜΠΕΛΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ

ΑΘΗΝΑ 2002

*Στην οικογένειά μου και σε όλους
εκείνους που αγαπώ*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Θεόφιλο και Σοφία, τον αδερφό μου Ανδρέα και την υπόλοιπη οικογένειά μου που τόσα χρόνια στηρίζει και πιστεύει σε μένα. Η πορεία μου ως εδώ θα ήταν αδύνατη χωρίς την αμέριστη συμπαράστασή τους.

Ευχαριστώ πολύ τον καθηγητή και υπεύθυνο της πτυχιακής μου κ. Πολυχρονόπουλο Ευάγγελο, Λέκτορα του Τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου που μου εμπιστεύθηκε το θέμα αυτό και που η βοήθεια και καθοδήγησή του υπήρξε καταλυτική για την ολοκλήρωση της συγκεκριμένης εργασίας. Ευχαριστώ επίσης τον κ. Ανδρικόπουλο Νικόλαο, Καθηγητή και τον κ. Ζαμπέλα Αντώνιο, Επίκουρο Καθηγητή του ίδιου Τμήματος για την ανταπόκριση στην πρόταση του κ. Πολυχρονόπουλου για την εξέταση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Θέλω θερμά να ευχαριστήσω τους φίλους μου Καββαδία Αντώνη και Βογιατζόγλου Άννα για την συμπαράσταση, υπομονή και βοήθειά τους όλα αυτά τα χρόνια. Η παρουσία τους στη ζωή μου ήταν ένα από τα πράγματα που μου έδιναν δύναμη και κουράγιο για να συνεχίσω.

Τελειώνοντας, νιώθω την υποχρέωση να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές και συνεργάτες του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου που πίστεψαν σε μένα και με ενέπνευσαν να συνεχίσω την αναζήτηση και κατανόηση της επιστημονικής γνώσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ. 9
2. Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΑΦΕΪΝΟΥΧΩΝ ΡΟΦΗΜΑΤΩΝ	σελ. 10
3. ΠΗΓΕΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	σελ. 13
3.1 ΣΥΣΤΑΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΕΙΔΩΝ ΣΕ ΚΑΦΕΪΝΗ	σελ. 16
3.2 ΕΙΔΗ ΚΑΦΕ	σελ. 17
4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	σελ. 19
4.1 ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	σελ. 19
4.1.1 ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΣΤΑ ΦΥΤΑ	σελ. 19
4.1.2 ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ	σελ. 23
4.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	σελ. 24
4.2.1 Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	σελ. 24
4.2.2 ΚΑΦΕΪΝΗ. ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΧΗ	σελ. 27
4.2.3 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΦΕΪΝΗΣ	σελ. 29
4.2.4 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ	σελ. 29
5. ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	σελ. 33
5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΧΩΡΟ	σελ. 33
5.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	σελ. 40
5.2.1 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ	σελ. 40
5.2.1.1 IN VITRO ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΖΩΑ	σελ. 40
5.2.1.2 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ	σελ. 40
5.2.1.3 ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΑ	σελ. 44
5.2.2 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	σελ. 44
5.2.3 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΑ ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	σελ. 54
5.2.4 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ	σελ. 69
5.2.5 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ	σελ. 79
5.2.6 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	σελ. 88
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	σελ. 112
6.1 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ	σελ. 112

6.2 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	σελ. 113
6.3 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΑ ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	σελ. 115
6.4 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ	σελ. 115
6.5 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ	σελ. 116
6.6 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	σελ. 118
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 121

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καφεΐνη φαίνεται να είναι μια από τις πιο πολυκαταναλώσιμες και ταυτόχρονα μια από τις πιο αμφιλεγόμενες, όσον αφορά τις φυσιολογικές δράσεις της στον ανθρώπινο οργανισμό και στην πιθανή αύξηση του κινδύνου για διάφορα νοσήματα, ουσίες στον κόσμο. Φαίνεται ότι η καφεΐνη εμπλέκεται συχνά σε δράσεις αντίθετες με την προαγωγή της υγείας και για αυτό την τελευταία πεντηκονταετία, από τη δεκαετία του '60 περίπου, η έρευνα έχει στραφεί προς την καφεΐνη και τις πιθανές σχέσεις της και μηχανισμούς που μπορούν να φανούν βλαπτικοί για την ανθρώπινη υγεία.

Η σχέση της καφεΐνης με τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτέλεσε και ίσως συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο διαμάχης, λόγω των αντίθετων δράσεων που η καφεΐνη φαίνεται να παρουσιάζει στις διάφορες έρευνες, λόγω των οικονομικών συμφερόντων που κρύβονται λόγω της τεράστιας βιομηχανίας που στηρίζει τα προϊόντα που περιέχουν την ουσία αυτή, και λόγω της μεγάλης θνητότητας και θνησιμότητας που παρατηρείται παγκοσμίως από τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η προσπάθεια ανακάλυψης αιτιολογικών μηχανισμών όσον αφορά τα καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς και το πώς εμπλέκονται οι διάφοροι περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες σε αυτό αποτελούν ένα από τα κύρια πεδία έρευνας των τελευταίων ετών.

Η παρούσα εργασία έχει ως στόχο, μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των τελευταίων ετών, να παραθέσει τις τελευταίες δημοσιεύσεις πάνω στο θέμα καφεΐνη και καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς και να εξάγει κάποια συμπεράσματα που φαίνεται να υποστηρίζονται από τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών.

2. Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΑΦΕΪΝΟΥΧΩΝ ΡΟΦΗΜΑΤΩΝ

Τα κύρια καφεϊνούχα ροφήματα στη σημερινή εποχή είναι ο καφές, το τσάι και το κακάο, τα οποία παρουσιάζουν παγκόσμια κατανάλωση σε τεράστιες ποσότητες ετησίως. Όσον αφορά τον καφέ, η ανακάλυψη του φυτού περιτριγυρίζεται από μύθους και θρύλους που φαίνεται να προέρχονται από την Υεμένη και τη Νότια Αιθιοπία (στην περιοχή της Caffa). Ένας από τους πιο επικρατείς μύθους περιλαμβάνει έναν Άραβα βοσκό, γύρω στο 850 μ.Χ., να εντυπωσιάζεται από την συμπεριφορά γεμάτη ζωντάνια των κατσίκων του και έτσι ανακάλυψε ότι τα ζώα μασούσαν τους καρπούς καφέ των γειτονικών καταπράσινων δέντρων. Προφανώς, η πρώτη χρήση του καφέ από τον άνθρωπο μιμούνταν τη χρήση των ζώων και περιελάμβανε το μάσιμα των καρπών για να ‘ανέβουν’ ψυχολογικά. Γύρω στο 1000 μ.Χ. (ή και νωρίτερα) οι καρποί καφέ άρχισαν να καβουρδίζονται και να συνθλίβονται για τη δημιουργία ροφήματος. Από το σημείο αυτό έως την καλλιέργεια δέντρων καφέ μεσολάβησε λίγος χρόνος και οι Άραβες μεγαλέμποροι εξήγαγαν τους σπόρους μέσω θαλάσσης από το λιμάνι της Υεμένης. Ο καφές γρήγορα έγινε απαραίτητο ρόφημα για τους Μουσουλμάνους στους οποίους ήταν απαγορευμένο το αλκοόλ και διάφορα καφεनेία άρχισαν να ανοίγουν στις πόλεις του Ισλαμικού κόσμου. Στην Ευρώπη τα πράγματα εξελίχθηκαν αναλόγως. Η Βενετία, η οποία ήταν εμπλεκόμενη και στο εμπόριο μπαχαρικών, γνώρισε τον καφέ κατά το 15^ο αιώνα και τα πρώτα καφεनेία καθιερώθηκαν γύρω στα μέσα του 16^{ου} αιώνα. Την ίδια εποχή και η Βιέννη απέκτησε το πρώτο της καφεनेίο. Παρόλα αυτά, άλλος ένας αιώνας πέρασε μέχρι το νέο ρόφημα να μετακινηθεί βορειότερα και δυτικότερα. Στην αρχή η Ευρώπη θεωρούσε τον καφέ ιατρικό φάρμακο που μπορούσε να γιατρέψει τα πρησμένα μάτια, την ουρική αρθρίτιδα και το σκορβούτο. Αν και η νότια Ευρώπη πρώτη έσπειρε τη γνώση για το ρόφημα και είχε τους ισχυρότερους εμπορικούς δεσμούς (Ελλάδα, Πορτογαλία, Ιταλία και Μεγάλη Βρετανία) ήταν οι Βόρειοι εκείνοι που έγιναν οι φανατικότεροι καταναλωτές του με τους Σουηδούς να πίνουν έως και 5 φλιτζάνια την ημέρα το 1975. Το 1992 οι περισσότερες από τις 10 χώρες με την κυρίαρχη κατανάλωση καφέ περιελάμβαναν ακόμα τη Βόρεια Ευρώπη: Φιλανδία, Σουηδία, Δανία,

Νορβηγία, Ολλανδία, Αυστρία, Γερμανία, Γαλλία και Βέλγιο (USDA 1993) (1).

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

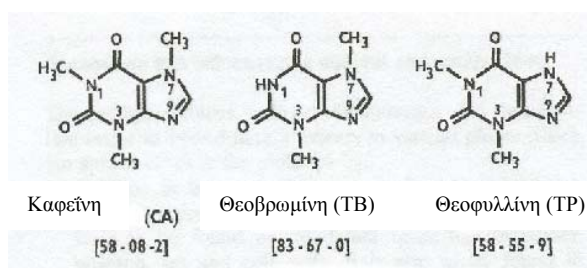
Το τσάι είναι ένα ρόφημα που φτιάχνεται από τα φύλλα και άνθη του θάμνου που ονομάζεται *Camellia sinensis* και είναι το πιο σημαντικό, από άποψη πολιτισμική και οικονομική, μη αλκοολούχο ρόφημα στον κόσμο. Προερχόμενο από την Κίνα, διαδόθηκε στα γειτονικά έθνη πριν έρθει στη Ευρώπη, ο ερχομός του οποίου εκεί σήμανε και τη μετατροπή του σε εμπόρευμα διεθνούς σημασίας. Η *Camellia sinensis* προέρχεται από τις βουνίσσιες ορεινές περιοχές μεταξύ Ινδίας και Κίνας και, όταν δεν κλαδεύεται, μπορεί να φτάσει σε ύψος τα 10 μέτρα. Μια ποικιλία, η *Camellia sinensis sinensis*, προέρχεται από την Κίνα, ενώ η *Camellia sinensis assamica* προέρχεται από την Ινδία. Η κατανάλωση του φυτού φαίνεται να άρχισε γύρω στα 206 π.Χ με 221 μΧ κατά τη περίοδο της δυναστείας του Χαν. Το τσάι πιθανώς αρχικά να χρησιμοποιήθηκε για ιατρικούς σκοπούς αλλά κατά τη δυναστεία του Τανγκ, όπου το εκλεκτό φαγητό και ποτό είχαν ξεχωριστή θέση, μετατράπηκε σε αφέψημα για απόλαυσης. Στις αρχές του 17^{ου} αιώνα οι Ευρωπαίοι, με πρώτους τους Ολλανδούς, επιδίωξαν το εμπόριο τσαγιού με την Κίνα. Οι Κινέζοι όμως αποδείχτηκαν δύσκολοι σύνεταίροι. Όχι μόνο απαίτησαν μόνο πολύτιμα μέταλλα για την ανταλλαγή, αλλά και κράτησαν τα μυστικά της καλλιέργειας και επεξεργασίας του τσαγιού για τον εαυτό τους, σε σημείο τέτοιο ώστε να βράζουν τους σπόρους του τσαγιού που έδιναν ώστε να τους καταστήσουν στείρους. Οι Κινέζοι μάλιστα τα κατάφεραν τόσο καλά ώστε μόνο το 19^ο αιώνα και μετά από δυόμιση αιώνες εμπορικών σχέσεων, οι πελάτες τους έμαθαν ότι το μαύρο και το πράσινο τσάι προέρχονται από το ίδιο φυτό. Το τσάι έγινε πρώτα αγαπητό στην Ολλανδία στις αρχές του 17^{ου} αιώνα. Παρόλη τη Βρετανική προτίμηση στο τσάι, αυτό δεν έχει την ίδια

μεγάλη ιστορία εκεί. Μέχρι το 1710 όμως το απογευματινό τσάι έγινε μια απαραίτητη συνήθεια για τις γυναίκες οι οποίες δεν επιτρέπονταν να πίνουν αλκοόλ διότι έχαναν την αξιοπρέπειά τους μόλις μεθούσαν (1).

Όσον αφορά το κακάο η επιστημονική ονομασία των δένδρων υποδεικνύει ότι έχαιρε βαθιάς εκτίμησης (*Theobroma cacao*) αφού σήμαινε τροφή των θεών στα ελληνικά. Ήταν οι Μάγια εκείνοι που πρώτοι εξημέρωσαν το δέντρο του κακάο. Ο Κολόμβος απροσδόκητα γνώρισε το φυτό στις Δυτικές Ινδίες και το έφερε στην Ισπανία στο τέλος του δεύτερού του ταξιδιού. Ο Hernando Cortés όμως ήταν εκείνος που εισήγαγε και γνώρισε κατάλληλα το κακάο στην Ευρώπη επειδή γνώριζε πώς να το χρησιμοποιήσει (ανάμιξη της σκόνης με βανίλια), πράγμα που είχε μάθει από τους Αζτέκους τους οποίους είχε μόλις κατακτήσει. Αρχίζοντας στην Ισπανία και αργότερα σε ολόκληρη την Ευρώπη το κακάο προϋπήρχε του καφέ και του τσαγιού ως διεγερτικό ρόφημα (περιέχει καφεΐνη), και μέχρι το τέλος του 17^{ου} αιώνα υπήρχαν παντού μαγαζιά που το πουλούσαν (*chocolate houses*). Το 1828 οι Ολλανδοί εφεύραν μια πρέσα η οποία μπορούσε να αφαιρεί πολύ από το βούτυρο του καρπού και λίγο αργότερα αναπτύχθηκαν οι τεχνικές για τη δημιουργία σοκολάτας. Έτσι το 1876 οι Ελβετοί, αναμιγνύοντας τη σκόνη κακάο με σκόνη γάλακτος έφτιαξαν την πρώτη σοκολάτα γάλακτος η οποία ακόμα θεωρείται η καλύτερη σοκολάτα (1).

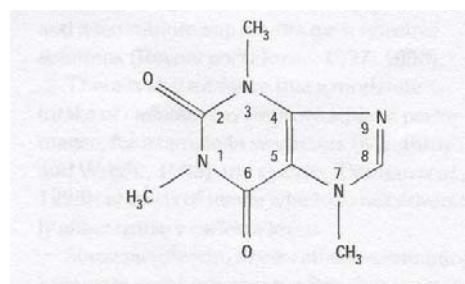
3. ΠΗΓΕΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ

Ως αλκαλοειδή (alkaloids) ορίζεται μια ομάδα χημικών ενώσεων που απαντούν στα φυτά και έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό ότι τα περισσότερα περιέχουν αζωτούχες ετεροκυκλικές βασικές ενώσεις με αλκαλική αντίδραση και έντονες φυσιολογικές δράσεις. Τα αλκαλοειδή ταξινομούνται ανάλογα με τη χημική τους προέλευση ή με τη χημική τους σύνθεση. Σήμερα είναι γνωστά πάνω από 3000 αλκαλοειδή, 500 από τα οποία είναι παράγωγα του ινδολίου ενώ άλλα περιέχουν δακτυλίους της κινολίνης (κιγchonίνη), της κινολιζίνης, της ισοκινολίνης (παραβερίνη) και του ημιδαζολίου της πυριδίνης και της ξανθίνης κ.ά.(100) Οι μεθυλοξανθίνες (σχήμα 1) αντιπροσωπεύουν μια χημικά καθορισμένη ομάδα ουσιών, που ανήκει στα αλκαλοειδή. Τα κύρια συστατικά μέρη της ομάδας αυτής ουσιών είναι πρώτα μια πουρίνη και μετά μια ξανθίνη, η οποία προέρχεται από την πρώτη. Η ξεκάθαρα καθορισμένη υποκατηγορία των μεθυλοξανθινών περιλαμβάνει της ουσίες καφεΐνη, θεοβρωμίνη και θεοφυλλίνη. Η καφεΐνη είναι μια 1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη (σχήμα 2). Οι μεθυλοξανθίνες είναι άχρωμες και άοσμες ουσίες, οι οποίες έχουν μια ελαφρά πικρή γεύση. Είναι ευδιάλυτες, σε μεγάλο βαθμό στο ζεστό (βραστό) νερό, πράγμα πολύ σημαντικό για την απομόνωσή τους πριν την αναλυτική τους ταυτοποίηση. Επειδή είναι UV-ενεργές, δηλαδή απορροφούν την UV ακτινοβολία, λόγω των πολλών ελεύθερων ζευγαριών ηλεκτρονίων που έχουν, η ιδιότητά τους αυτή χρησιμοποιείται για την αναλυτική τους ανίχνευση και ταυτοποίηση. Οι μεθυλοξανθίνες είναι τόσο χημικά σταθερές που δεν μπορούν να μεταποιηθούν σε συνθήκες κανονικών διαδικασιών μαγειρέματος (3).



Σχήμα 1. Χημική δομή των μεθυλοξανθινών. CA 1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη, TB 3,7 διμεθυλοξανθίνη ή 3,7-διϋδρο-3,7-διμεθυλο-1 H-πουρινο-2,6-διόνη, TP θεοφυλλίνη ή 1,3-διμεθυλοξανθίνη ή 3,7-διϋδρο-1,3-διμεθυλο-1H-πουρινο-2,6-διόνη. CAS Ο αριθμός καταλόγου δίδεται στις αγκύλες.

Σχήμα 2. Η δομή της καφεΐνης (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη)



Η καφεΐνη είναι το κύριο φαρμακολογικά ενεργό συστατικό του καφέ. Από την ανακάλυψη της χημικής της δομής το 1895, η καφεΐνη έχει γίνει ένα από τα πιο εκτενώς πολυμελετημένα συστατικά τροφίμων. Είναι ένα μέλος από μια ομάδα φυτικών αλκαλοειδών που υπάρχουν φυσικά στα φύλλα, στους σπόρους και τους καρπούς περισσότερων από 60 ειδών του φυτικού βασιλείου, όπως ο καφές, το τσάι, το κακάο και η κόλα (*Cola nitida*) και είναι έτσι παρόν στα ροφήματα που φτιάχνονται από αυτά τα φυτά, όπως επίσης και στη σοκολάτα.(2). Υπάρχει σε ποικίλα αναψυκτικά τα οποία έχουν αρωματιστεί με εκχυλίσματα από τον καρπό κόλα, όμως η καφεΐνη επίσης, ως μεμονωμένη ουσία, προστίθεται σε ορισμένα ποτά, ειδικά στα λεγόμενα «ενεργειακά ποτά» τα οποία φαίνεται να έχουν ένα διεγερτικό αποτέλεσμα (2).

Εδώ και μια δεκαετία περίπου ποτά που περιέχουν ταυρίνη και καφεΐνη (όπως το Red Bull Energy Drink) υπάρχουν στην Ευρωπαϊκή αγορά και η έρευνα έχει δείξει ότι η κατανάλωση τέτοιων ποτών ίσως να βελτιώνει την νοητική απόδοση και στη διάθεση. Τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται πιθανώς στη δράση της καφεΐνης στους πουρινεργικούς υποδοχείς και στη ρύθμιση των γλυκινεργικών, GABAεργικών, χολινεργικών και αδρενεργικών συστημάτων νευροδιαβιβαστών από τη ταυρίνη (4). Το Red Bull Energy Drink συγκεκριμένα περιέχει ανθρακούχο νερό, σουκρόζη (21,50γρ), γλυκόζη (5,25γρ), κιτρικό οξύ, ταυρίνη (1000mg), γλυκουρονολακτόνη (600mg), καφεΐνη (80mg), ινοσιτόλη (50mg), βιταμίνες (νιασίνη,παντενόλη, B₆, B₁₂), αρώματα, χρώμα (καραμέλα, ριβοφλαβίνη) τα οποία περιέχονται σε όγκο 250mL. Σε σχετική έρευνα (Alford et al, 2001) που έγινε για τις καρδιαγγειακές επιδράσεις του ποτού αυτού βρέθηκε αύξηση της διαστολικής πίεσης αίματος και του καρδιακού ρυθμού ($P < 0,05$) σε νεαρά άτομα που ήπιαν το ρόφημα μετά από ολονύχτια αποχή από καφεΐνη. Επιπλέον φάνηκε ότι η ταυρίνη είχε μια αντιϋπερτασική δράση που ισορροπούσε τη δράση της καφεΐνης. Μετά τη κατανάλωση του ποτού αυξήθηκε και η φυσική αντοχή (αεροβική και αναερόβια) πράγμα που αποδόθηκε στη καφεΐνη, την ταυρίνη και γλυκουρονολακτόνη, η οποία προφανώς αποτελούσε μια επιπλέον πηγή ενέργειας (5).

Αν υπάρχει καφεΐνη ως συγκεκριμένη προσθήκη σε ένα τρόφιμο ή ρόφημα, για να συμμορφώνεται με τη Ευρωπαϊκή νομοθεσία για τις ετικέτες τροφίμων θα πρέπει να αναγράφεται στη λίστα των συστατικών, όμως η

καφεΐνη που υπάρχει από τη φύση σε ένα τρόφιμο δεν αναγράφεται στις ετικέτες αυτές (Πίνακας 1) (2).

Η καφεΐνη επίσης αποτελεί συστατικό πολλών φαρμάκων, όπως τα αναλγητικά, στα οποία χρησιμοποιείται για να επαυξήσει τη δράση καταστολής πόνου, καθώς και σε σκευάσματα για το κρυολόγημα και τη γρίπη και σε βοηθήματα διατροφής. Επιπλέον, η καφεΐνη μαζί με μια άλλη διμεθυλοξανθίνη, την θεοφυλλίνη, έχουν βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νεογνικής άπνοιας (2).

Η ποσότητα της καφεΐνης σε ένα ρόφημα ποικίλλει πάρα πολύ και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν το μέγεθος του φλιτζανιού και το πόσο 'βαρύ' είναι το παρασκεύασμα, το οποίο εξαρτάται με τη σειρά του από το πόσο λεπτή επεξεργασία έχει δεχτεί ο καφές και από τη μέθοδο προετοιμασίας του, για παράδειγμα αν είναι φίλτρου, espresso, καφετιέρας ή στιγμιαίος, και από την ποικιλία και το χαρμάνι του καφέ επίσης. Όσον αφορά το τσάι, η ποικιλία και η μίξη επίσης επηρεάζει το περιεχόμενο σε καφεΐνη (2). Στην περίπτωση του κακάο, οι μεθυλοξανθίνες βρίσκονται στην άλιπη μάζα του καρπού και η ποσότητα στους αζύμωτους καρπούς κακάο εξαρτάται από την ποικιλία (λόγω γονότυπου. Πχ τα αφρικανικά κακαόδεντρα είναι λιγότερο πλούσια σε καφεΐνη από τα αμερικάνικα ενώ η συνολική ποσότητα καφεΐνης και θεοβρωμίνης είναι σχετικά η ίδια). (Επίσης, με τη διαδικασία της ζύμωσης και λόγω μεγαλύτερης διαλυτότητάς της στο νερό από τις άλλες μεθυλοξανθίνες, η καφεΐνη χάνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό από την ψίχα του καρπού καθώς και μικρές ποσότητες μετακινούνται επίσης στην πούλπα. Μετά από περιόδους μακράς ζύμωσης επειδή οι μεθυλοξανθίνες μετακινούνται από την ψίχα στο φλοιό, ο οποίος αρχικά ήταν ελεύθερος από μεθυλοξανθίνες, το περιεχόμενο του στις ουσίες αυτές αυξάνει περίπου έως 2%. Υπάρχει επίσης και η πιθανότητα, η καφεΐνη καθώς και σε κάποιο ποσοστό και η θεοβρωμίνη να μετακινούνται στο λίπος της ψίχας του κακάο) (3). (Η σκόνη κακάο περιλαμβάνει συνολικό λίπος 21,7 γρ, κορεσμένα λιπαρά οξέα 12,8 γρ, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα 7,2 γρ, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα 0,6 γρ, λινολεϊκό οξύ 0,6 γρ και χοληστερόλη 0 γρ ανά 100 γρ προϊόντος). (98, 99).

Υπάρχουν δύο υποθέσεις για το ρόλο των υψηλών συγκεντρώσεων της καφεΐνης στο τσάι, τον καφέ και άλλα είδη του φυτικού βασιλείου. Η «θεωρία

της χημικής άμυνας» λέει ότι η καφεΐνη στα νεαρά φύλλα, καρπούς και μπουμπούκια δρα προστατευτικά στους μαλακούς ιστούς από απειλές όπως έντομα και σκαθάρια. Η «θεωρία allelopathic» λέει ότι η καφεΐνη στο φλοιό των σπόρων απελευθερώνεται στο έδαφος και αναστέλλει την ανάπτυξη άλλων σπόρων (6).

3.1 Σύσταση των διαφόρων ειδών καφέ σε καφεΐνη

Παρόλο ότι υπάρχουν περίπου 50 διαφορετικά είδη καφέ, μόνο δύο χρησιμοποιούνται για παγκόσμια εμπορική καλλιέργεια: οι ποικιλίες των *Coffea arabica* (arabicas) και *Coffea canephora* (robustas). Η σύσταση του καφέ είναι σύνθετη και εξαρτάται από τα είδη και την ποικιλία του πράσινου καφέ καθώς και από τον εμπορικό και τον εγχώριο χειρισμό του. Ο καφές περιέχει περισσότερα από δύο χιλιάδες διαφορετικά συστατικά, μερικά σε ελάχιστες ποσότητες, όπως υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες και άλλες νιτρογενείς ουσίες, αξιόλογα ποσά καφεΐνης, μετάλλων, αξιόλογα ποσά καλίου, μερικές βιταμίνες του συμπλέγματος Β, ποικίλα οξέα τα οποία επηρεάζουν τις οργανοληπτικές ιδιότητες του παρασκευασμένου καφέ, και πάνω από 700 πτητικά συστατικά, πολλά από τα οποία επίσης επηρεάζουν το άρωμα και το χρώμα του (2) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Πτητικά συστατικά του αρώματος του καφέ	
1. Αιθανόλη	23. Κρεσόλες
2. Ακεταλδεϋδη	24. Λιπαρά οξέα
3. Ακετόνη	25. Μεθανόλη
4. Ακετυλο-μεθυλο-καρβινόλη	26. Μεθυλαμίνη
5. Αμμωνία	27. Μεθυλο-αιθυλο-ακεταλδεϋδη
6. κ-Βαλερικό οξύ	28. Μεθυλο-αιθυλο-οξικό οξύ
7. Βανιλίνη	29. Μεθυλο-αιθυλο-γλυοξάλη
8. Γουαϊακόλη	30. π-μεθυλο-γουαϊακόλη
9. Διαιθυλοκετόνη	31. Μεθυλο-μερκαπτάνη
10. Διακετύλιο	32. κ-μεθυλο-πυρρόλιο
11. Διμεσουλφίδιο	33. Μυρμηγκικό οξύ
12. 2,3 – διοξυ – ακετοφαινόνη	34. Μυρμηγκικός εστέρας της φουρφοϋριλαλκοόλης
13. κ-Εικοσιεπτάνιο	35. Οξικό οξύ
14. Εστέρες διάφοροι	36. Οξικός εστέρας της φουρφοϋριλαλκοόλης
15. Ευγενόλη	37. Πυραζίνη
16. Ισο-βαλερικό οξύ	38. Υδροκινόνη
17. Πυριδίνη και ομόλογα	39. Φαινόλη
18. Πυρρόλιο	40. Φουράνιο
19. Ρεσορκινόλη	41. Φουρφοϋρύλο-μερκαπτάνη
20. Συλβεστρίνιο (μ-μενθαδιένιο)	

21. Τριμεθυλαμίνη	42. Φουρφουρυλαλκοόλη
22. Υδρόθειο	

Μπόσκου, Δ. Χημεία Τροφίμων. 4^η Εκδ. Εκδόσεις Γαρταγάνη. Θεσσαλονίκη (1997) : 216 (101)

Οι καρποί των περισσότερων καλλιεργειών του καφέ *Arabica* περιέχουν ~ 1.0% καφεΐνη ενώ αυτοί της ποικιλίας *Robusta* περιέχουν 1.7% καφεΐνη. Μερικές άλλες ποικιλίες καφέ όπως οι *Coffea canephora* cv. *Guarini*, *Coffea dewenrei* και *Coffea liberica* περιέχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις (2,4, 1,2 και 1,4% αντίστοιχα) από την ποικιλία *Arabica* ενώ κάποιες άλλες σημαντικά μικρότερες όπως οι *Coffea eugenoides* (0.4%), *Coffea salvatrix* (0.7%) και *Coffea rakemosa* (0.8%) (6).

Στα άλλα τρόφιμα οι περιεκτικότητες σε καφεΐνη επίσης διαφέρουν. Έτσι στο κακάο (*Theobroma cacao*) η καφεΐνη βρίσκεται σε ποσοστό 0.6 – 0.8% στους ώριμους καρπούς. Οι καρποί του φυτού κόλα (*Cola nitida*) επίσης περιέχουν καφεΐνη σε ποσοστό 2.2% (6).

3.2 Είδη καφέ

Δυο σημαντικές καινοτομίες του 20^{ου} αιώνα είναι η δημιουργία του στιγμιαίου καφέ και του καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ). Ο στιγμιαίος καφές φτιάχνεται με ψεκασμό ή πάγωμα για ξήρανση του καφέ ώστε να απομακρυνθεί το νερό, οπότε δημιουργείται μια σκόνη ή κόκκοι που μπορούν να επανασυγκροτηθούν (2).

Οι εμπορικές διαδικασίες απομάκρυνσης της καφεΐνης βασίζονται στην απομάκρυνση με νερό, διοξείδιο του άνθρακα ή οργανικούς διαλύτες. Σήμερα οι κατασκευαστές καφέ χρησιμοποιούν είτε τη μέθοδο με το νερό είτε με το διοξείδιο του άνθρακα ενώ οι οργανικοί διαλύτες χρησιμοποιούνται λιγότερο από ότι στο παρελθόν. Οι τύποι των διαλυτών αυτών ορίζονται από την Ευρωπαϊκή νομοθεσία και περιλαμβάνουν το διχλωρομεθάνιο και το οξικό αιθύλιο, το οποίο είναι φυσικό συστατικό των φρούτων και άλλων τροφίμων. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή νομοθεσία, τα επίπεδα υπολείμματος του διχλωρομεθανίου θα πρέπει να είναι λιγότερα από 2 ppm. Όλες οι μέθοδοι αφαιρούν περίπου το 97-98% της καφεΐνης στο στάδιο επεξεργασίας του πράσινου καρπού, πριν το καβούρδισμα, και έτσι δεν επηρεάζεται η ανάπτυξη του αρώματος (2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ποσότητα καφεΐνης που περιέχεται στα τρόφιμα		
Προϊόν	Ποσότητα προϊόντος	Καφεΐνη (mg)
Καφές		
Βραστός	220 ml	135
Καπουτσίνο πορτοκάλι	220 ml	102
Στιγμιαίος	220 ml	95
Καφές Βιενουά	220 ml	90
Φίλτρου, ιταλικός	220 ml	60-65
Βιενουάζ σοκολατούχος καφές	220 ml	26
Καφές ντεκαφεϊνέ	220 ml	5
Τσάι		
Με λεμόνι και τζίνσεγκ	450 ml	100
Σε φύλλα ή σε φακελάκια	220 ml	50
Κρύο, χωρίς ζάχαρη	220 ml	25-45
Ευρωπαϊκό	220 ml	35-40
Πράσινο	220 ml	30
Στιγμιαίο	220 ml	15
Σοκολάτα		
Κακάο ή ζεστή σοκολάτα	200 ml	5
Σοκολάτα πικρή	40γρ	31
Σοκολατάκια με καφέ	2 κομμάτια	6
Αναψυκτικά		
Αναψυκτικό τύπου cola λάιτ	330 ml	47
Αναψυκτικό με καφεΐνη τύπου cola με καφεΐνη	330 ml	37-45
Αναψυκτικό τύπου cola χωρίς καφεΐνη	330 ml	0

(7) Μόρτογλου, Τ. και Μόρτογλου, Κ. Διατροφή από το σήμερα για το αύριο. Τόμος II. Εκδόσεις Γιαλλέλη. Αθήνα 2002: 369

4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ

4.1 ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ

4.1.1 ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΣΤΑ ΦΥΤΑ

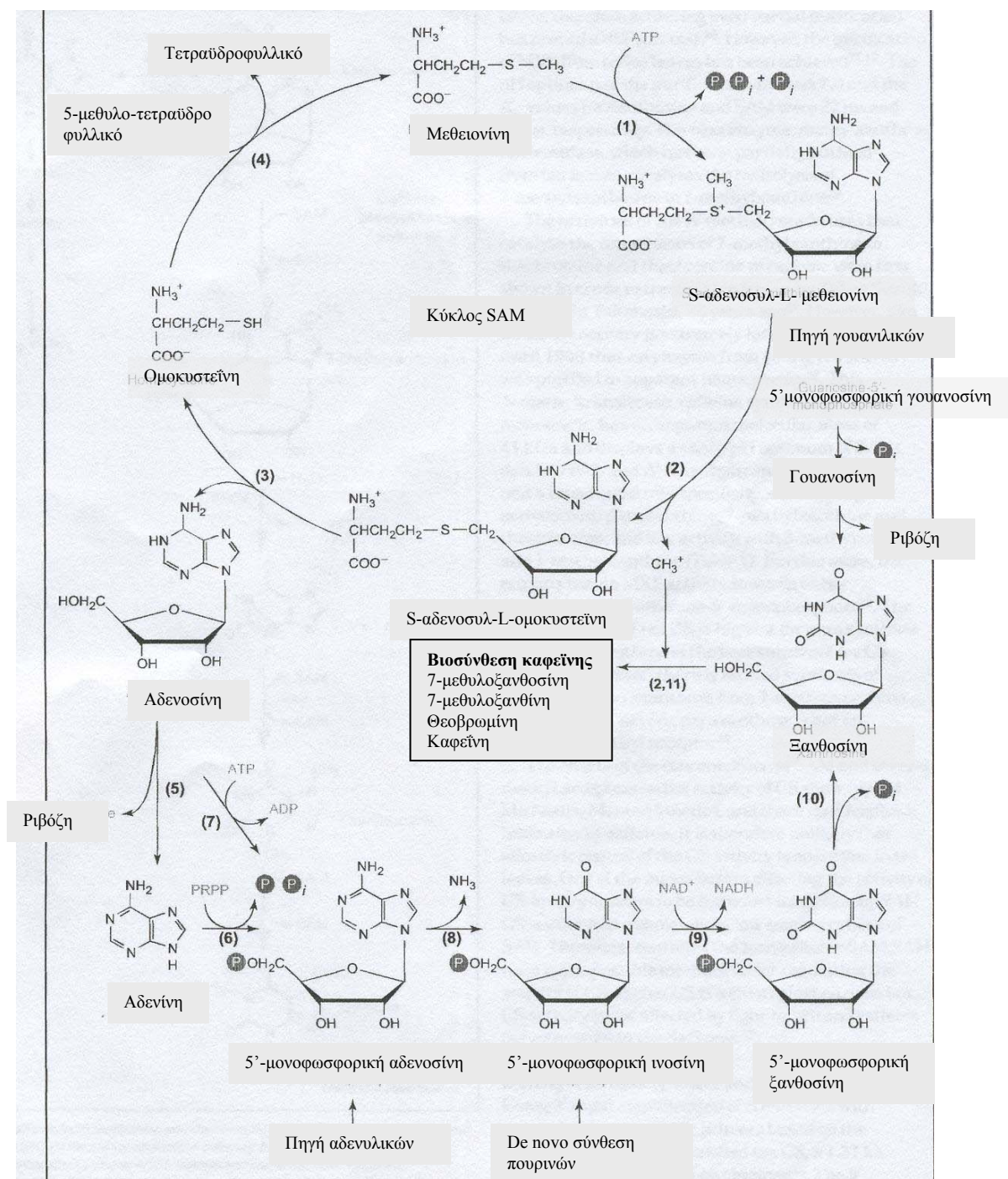
Η καφεΐνη στα φυτά συντίθεται από την ξανθοσίνη, μέσω της οδού: ξανθοσίνη → 7-μέθυλοξανθοσίνη → 7-μέθυλοξανθίνη → θεοβρωμίνη → καφεΐνη. Το πρώτο, τρίτο και τέταρτο βήμα καταλύεται από N-μεθυλοτρανσφεράσες που χρησιμοποιούν S-αδενόσυλο-L-μεθειονίνη (SAM) ως δότη μεθυλίων. Μια πρόσφατη σημαντική εξέλιξη είναι η κλωνοποίηση και η έκφραση στην E.Coli ενός γονιδίου από τα φύλλα τσαγιού που κωδικοποιεί την συνθετάση της καφεΐνης, μια N-μεθυλοτρανσφεράση που καταλύει τα δύο τελευταία βήματα της μεταβολικής οδού (6).

1. Καταγωγή του πουρινικού δακτυλίου της καφεΐνης

Η καφεΐνη όπως προαναφέρθηκε είναι μια τριμεθυλοξανθίνη της οποίας ο ξανθινικός σκελετός προέρχεται από νουκλεοτίδια πουρίνης που μετατρέπονται σε ξανθοσίνη, το πρώτο ενδιάμεσο προϊόν στην οδό βιοσύνθεσης της καφεΐνης. Υπάρχουν τουλάχιστον τέσσερις πορείες από τα νουκλεοτίδια πουρίνης μέχρι την ξανθοσίνη. Τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι οι πιο σημαντικές πορείες είναι η παραγωγή της ξανθοσίνης από 5'-μονοφωσφορική ινοσίνη, που προέρχεται από την de novo βιοσύνθεση των νουκλεοτιδίων πουρίνης, και η οδός στην οποία η αδενοσίνη, που απελευθερώνεται από την S-αδενυλο-ομοκυστεΐνη (SAH), μετατρέπεται σε ξανθοσίνη μέσω αδενίνης, 5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη, 5'-μονοφωσφορική ινοσίνη και 5'-μονοφωσφορική ξανθοσίνη (6).

Στα φύλλα τσαγιού βρέθηκε ότι ο σχηματισμός καφεΐνης σχετίζεται άμεσα με τον κύκλο SAM (ενεργοποιημένος μεθυλ-κύκλος) διότι τα τρία βήματα μεθυλίωσης κατά την πορεία βιοσύνθεσης της καφεΐνης χρησιμοποιούν το SAM ως δότη μεθυλίου (σχήμα 3). Κατά την πορεία αυτή η SAM μετατρέπεται σε SAH, η οποία με τη σειρά της υδρολύεται σε L-ομοκυστεΐνη και αδενοσίνη. Η αδενοσίνη χρησιμοποιείται στη σύνθεση του πουρινικού δακτυλίου της καφεΐνης και η L-ομοκυστεΐνη ανακυκλώνεται για την αναπλήρωση των επιπέδων του SAM. Επειδή τα τρία αυτά μόρια χρησιμοποιούνται στο κύκλο SAM για κάθε ένα μόριο καφεΐνης που σχηματίζεται αυτή η πορεία έχει τη δυνατότητα να είναι η μοναδική πηγή και

του πουρινικού σκελετού αλλά και των ομάδων μεθυλίου που απαιτούνται για τη βιοσύνθεση της καφεΐνης στα νεαρά φύλλα τσαγιού (8).



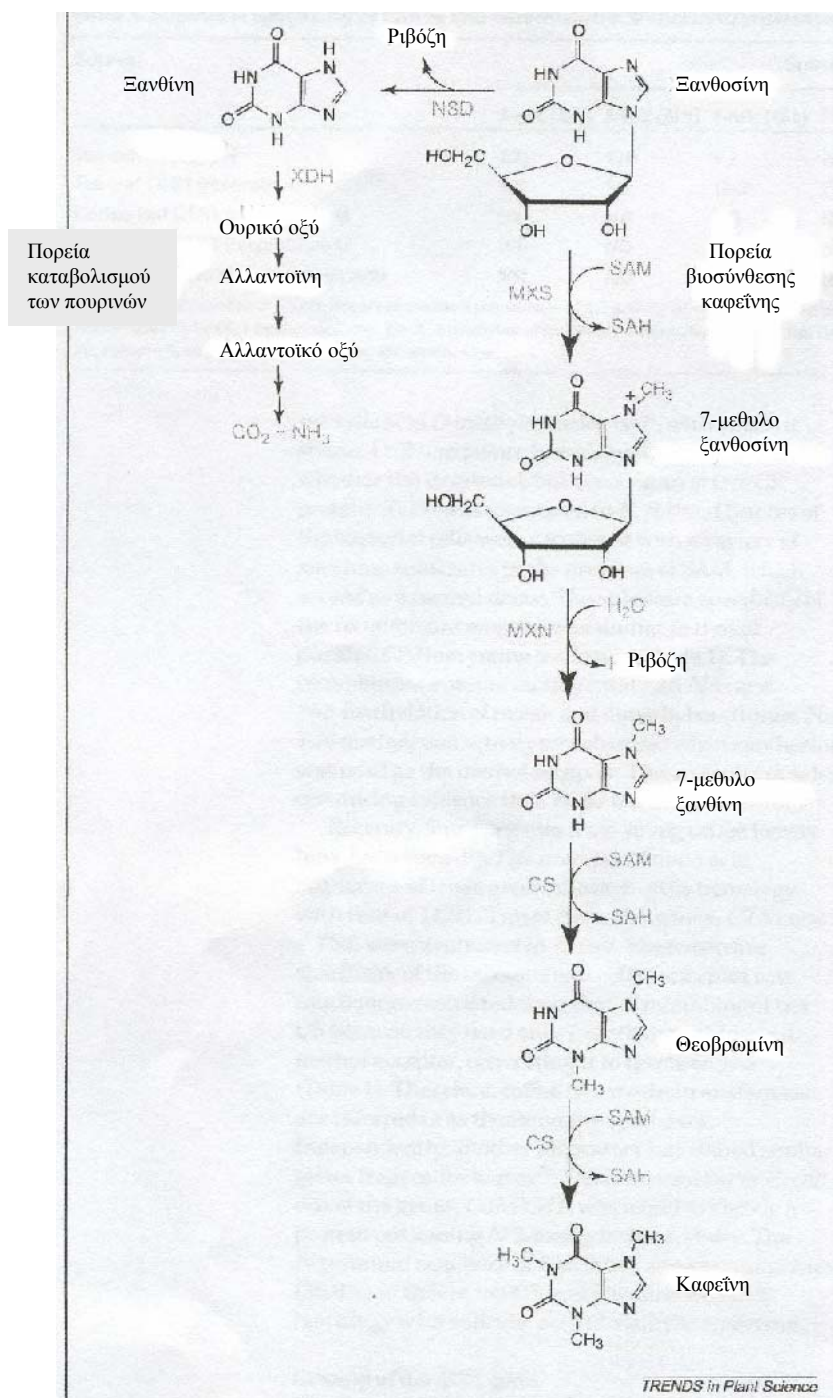
Σχήμα 3. Προτιθέμενη νέα κύρια πορεία βιοσύνθεσης πουρινικών αλκαλοειδών στην οποία η αδενοσίνη παράγεται από τον κύκλο S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνης (SAM), μεταβολίζεται σε ξανθοσίνη η οποία μετατρέπεται σε καφεΐνη μέσω μιας πορείας που περιλαμβάνει τρία βήματα μεθυλίωσης που εξαρτώνται από το SAM. Επιπλέον, η ξανθοσίνη συντίθεται από την 5'-μονοφωσφορική ινοσίνη που παράγεται από την de novo σύνθεση πουρινών. Μικρά ποσά ξανθοσίνης μπορούν επίσης να παραχθούν από τις πηγές γουανυλικών και αδενυλικών. Συντομογραφίες: ADP, 5'-διφωσφορική αδενοσίνη; ATP, 5'-τριφωσφορική αδενοσίνη; NAD^+ , νικοτινάμινο αδέινο διουκλεοτίδιο; $NADH$, καταβολισμένο NAD ; PRPP, 5-φωσφοριβόζυλ-1-διφωσφορικό. Ένζυμα: (1) συνθετάση SAM; (2) N-μεθυλοτρανσφεράσες που εξαρτώνται από τη SAM; (3) υδρολάση της S-αδενοσυλ-L-ομοκυστεΐνης; (4) συνθετάση της μεθειονίνης; (5) νουκλεοσιδάση της αδενοσίνης; (6) φωσφοριβόζυλοτρανσφεράση της αδενίνης; (7) κινάση της αδενοσίνης; (8) απαμινάση της 5' μονοφωσφορικής αδενίνης; (9) δεϋδρογενάση της 5' μονοφωσφορικής ινοσίνης; (10) 5' νουκλεοσιδάση; (11) νουκλεοσιδάση της 7-μεθυλοξανθοσίνης.

2. Η μεθυλίωση του δακτυλίου πουρίνης

Η ξανθοσίνη είναι το αρχικό πουρινικό συστατικό στο μονοπάτι βιοσύνθεσης της καφεΐνης που δρα ως υπόστρωμα για τη μεθυλομάδα που δωρίζει το SAM. Έχει βρεθεί πειραματικά ότι η κύρια πορεία που οδηγεί στην καφεΐνη είναι ξανθοσίνη $\rightarrow$ 7-μεθυλοξανθοσίνη $\rightarrow$ 7-μεθυλοξανθίνη $\rightarrow$ θεοβρωμίνη $\rightarrow$ καφεΐνη, αν και εναλλακτικές μικρότερης σημασίας πορείες μπορεί να λειτουργούν. Έτσι εκτός από τη βιοσύνθεση της καφεΐνης, η ξανθοσίνη, μέσω του σχηματισμού ξανθίνης, μπορεί να καταβολιστεί σε CO₂ και NH₃ μέσω της πορείας καταβολισμού των πουρίνων (6) (σχήμα 4).

Το πρώτο βήμα μεθυλίωσης στην πορεία βιοσύνθεσης της καφεΐνης, η μετατροπή της ξανθοσίνης σε 7-μεθυλοξανθοσίνη, καταλύεται από μια N-μεθυλοτρανσφεράση, τη συνθετάση της 7-μεθυλοξανθοσίνης (MXS). Η MXS έχει απομονωθεί από τα φύλλα τσαγιού και καφέ, και παρουσιάζει μεγάλη ειδικότητα υποστρώματος, για την ξανθοσίνη ως δέκτης μεθυλίων και για το SAM ως δότης μεθυλίων. Το επόμενο ένζυμο, η νουκλεοσιδάση της 7-μεθυλοξανθίνης, καταλύει την υδρόλυση της 7-μεθυλοξανθοσίνης σε 7-μεθυλοξανθίνη (6).

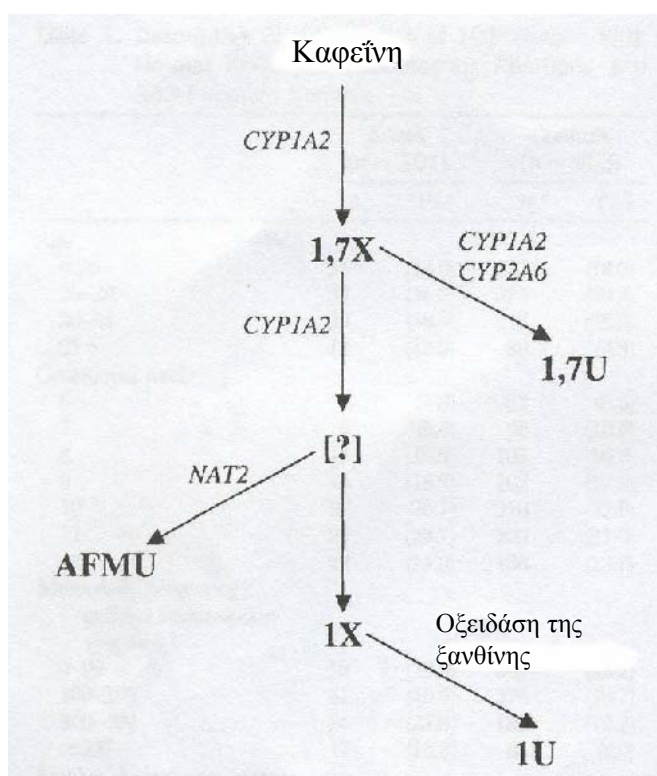
Πρόσφατα κλωνοποιήθηκαν τα γονίδια που κωδικοποιούν τις N-μεθυλοτρανσφεράσες. Η καινοτομία αυτή μπορεί να οδηγήσει στην πιθανότητα χρήσης της γενετικής μηχανικής για την παραγωγή τροποποιημένων φυτών τσαγιού και καφέ που δε θα περιέχουν, με φυσικό όμως τρόπο και όχι με ειδική επεξεργασία, καφεΐνη. Αν και ένα πρόγραμμα για την καλλιέργεια φυτών χαμηλής περιεκτικότητας σε καφεΐνη είναι εφικτό να γίνει, υπάρχουν γενετικά εμπόδια και θα έπαιρνε περίπου 20 χρόνια ή περισσότερο για την καθιέρωση και την σταθεροποίηση των ειδών αυτών (6).



Σχήμα 4. Βιοσύνθεση της καφεΐνης από ξανθοσίνη και η μετατροπή της ξανθοσίνης σε ξανθίνη και ο καταβολισμός της σε NH_3 και CO_2 μέσω τις πορείας καταβολισμού των πουρινών. Συντομογραφίες: CS, συνθετάση της καφεΐνης; MXS, συνθετάση της μεθυλοξανθοσίνης; MXN, νουκλεοσιδάση της μεθυλοξανθοσίνης; NSD, νουκλεοσιδάση της ινσίνης-γουανοσίνης; SAH, S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνης; XDH, δεϋδρογενάση της ξανθίνης.

4.1.2 ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Στον άνθρωπο η πορεία καταβολισμού της καφεΐνης έχει ως εξής (σχήμα 5): Η καφεΐνη με τη βοήθεια του ενζύμου CYP1A2 (κυτόχρωμα P4501A2) μετατρέπεται σε 1,7-διμεθυλοξανθίνη. Αυτή με τη σειρά της μπορεί να ακολουθήσει δυο πορείες: α. Να μετατραπεί με τη βοήθεια των ενζύμων CYP1A2 και CYP2A6 σε 1,7-διμεθυλοουρικό ή β. Να μετατραπεί με τη βοήθεια του πρώτου ενζύμου σε ένα άγνωστο ενδιάμεσο, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να ακολουθήσει δυο πορείες: α. Να μετατραπεί με τη βοήθεια του ενζύμου NAT2 (N-ακετυλοτρανσφεράση2) σε 5-ακετυλάμινο-6-φορμυλάμινο-3-μεθυλοουρακυλικό ή β. Να μετατραπεί σε 1-μεθυλοξανθίνη, η οποία μέσω της οξειδάσης της ξανθίνης μετατρέπεται σε 1-μεθυλοουρικό (9). Το 1-μεθυλο-ουρικό είναι ένας από τους κύριους μεταβολίτες της καφεΐνης που αποβάλλονται από τα ούρα.



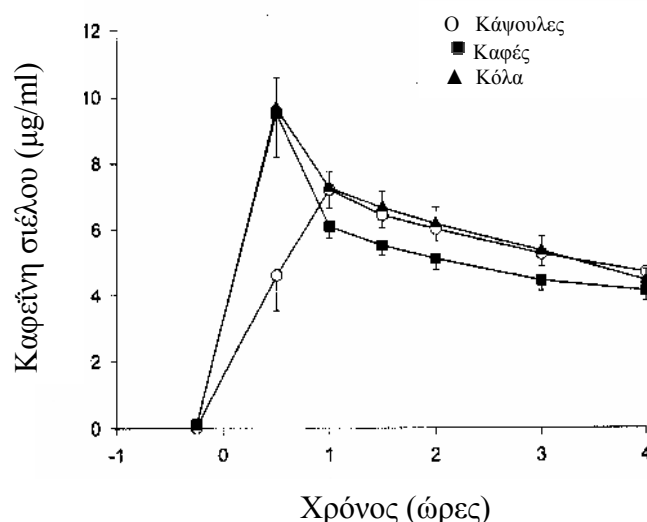
Σχήμα 5. Απλοποιημένη απεικόνιση του μεταβολισμού της καφεΐνης στους ανθρώπους, που δείχνει τη δημιουργία των μεταβολιτών που χρησιμοποιούνται στο καθορισμό του φαινοτύπου του κυτοχρώματος P4501A2 σε αυτή τη μελέτη. Τα ένζυμα απεικονίζονται με πλάγια γράμματα. CYP1A2 = κυτόχρωμα P4501A2; NAT2 = N-ακετυλοτρανσφεράση 2; 1,7X = 1,7-διμεθυλοξανθίνη; 1,7U = 1,7-διμεθυλοουρικό; AFMU = 5-ακετυλάμινο-6-φορμυλάμινο-3-μεθυλοουρακυλικό; 1X = 1-μεθυλοξανθίνη; 1U = 1-μεθυλοουρικό; [?] αντιπροσωπεύει έναν άγνωστο μεταβολίτη.

Signorello, Caffeine and miscarriage. Obstet Gynecol 2001

4.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ

4.2.1. Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ

Ανω του 99% της δόσης per os της καφεΐνης απορροφάται στο γαστρεντερικό σύστημα, με την κορυφή των επιπέδων στο πλάσμα να φαίνεται στα 15-45 λεπτά. Η απορρόφηση της καφεΐνης είναι πιο αργή για την κόλα από ότι για τον καφέ και το τσάι και πιο αργή αλλά όχι μειωμένη εάν ληφθεί μετά το φαγητό (10). Από την άλλη πλευρά, άλλη έρευνα (Liguori et al, 1997) αναφέρει ότι η κορυφή απορρόφησης (400mg) καφεΐνης ($9,8 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$ και $9,7 \pm 1,2 \mu\text{g/ml}$ αντίστοιχα) και ο χρόνος μέχρι την κορυφή απορρόφησης (39 ± 5 min και 42 ± 5 min αντίστοιχα) (σχήμα 6), δεν επηρεάζονται από το μέσο κόλας ή καφέ στο οποίο η καφεΐνη βρίσκεται αλλά πιθανά το αίσθημα αυτό οφείλεται στη διαφορετική ποσότητα καφεΐνης που τα δύο αυτά τρόφιμα έχουν και στη ζάχαρη που περιέχει το αναψυκτικό που μπορεί να καθυστερήσει τη γαστρική κένωση της καφεΐνης (11).



Σχήμα 6. Τα επίπεδα καφεΐνης σιέλου ($\mu\text{g/ml}$) ως μια λειτουργία του χρόνου πριν και μετά τη λήψη καφεΐνης σε κόλα, καφέ και κάψουλες. Τα δεδομένα είναι μέσες τιμές για 13 άτομα. Οι στήλες σφαλμάτων δείχνουν 1 SEM και είναι σε θετική κατεύθυνση για την κόλα και αρνητική για τις κάψουλες και τον καφέ.

Μια δόση 250mg δίνει ανώτατα επίπεδα συγκέντρωσης πλάσματος μεταξύ 5 και 25 $\mu\text{g/mL}$ με δέσμευση πρωτεΐνης 15%. Η καφεΐνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά. Η κάθαρση της καφεΐνης αυξάνει με το κάπνισμα και παρατείνεται με την ηπατική νόσο,

τη σιμετιδίνη, τα από του στόματος αντισυλληπτικά και την εγκυμοσύνη (10). Ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης στο πλάσμα δείχνει διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων ατόμων με τους καταγραφόμενους χρόνους να κυμαίνονται μεταξύ 3.0 με 7.5 ώρες. Το 0.5% με 3.5% της προσληφθείσας δόσης της καφεΐνης αποβάλλεται χωρίς να έχει υποστεί μεταβολές στα ούρα. Το υπόλοιπο υπόκειται σε μεταβολικές τροποποιήσεις με κυριότερο μεταβολίτη την 1,7-διμεθυλοξανθίνη, αν και πολλοί άλλοι μεταβολίτες εμφανίζονται (όπως το 1-μεθυλο-ουρικό οξύ που προαναφέρθηκε). Επιπλέον, η καφεΐνη μπορεί να αποβληθεί στο σάλιο, το μητρικό γάλα, το σπέρμα και είναι παρούσα και στο αίμα του ομφάλιου λώρου (12).

Η κάθαρση της καφεΐνης επηρεάζεται σημαντικά από την ασθένεια, την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων ή την εγκυμοσύνη. Οι ασθενείς με ηπατική νόσο λόγω αλκοολισμού, έχουν μικρή κάθαρση καφεΐνης. Ανασταλτικά επίσης δρα η λήψη σιμετιδίνης ενώ το κάπνισμα έχει θετική δράση. Αν και υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου διαφορά στο χρόνο ημιζωής της καφεΐνης στο πλάσμα μεταξύ ανδρών και γυναικών, η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων σχεδόν διπλασιάζει τη μεταβλητή αυτή. Ο χρόνος ημιζωής επίσης παρατείνεται με την εγκυμοσύνη, ίσως επειδή τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη καταστέλλουν τη μικτή λειτουργία του οξειδωτικού συστήματος που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της καφεΐνης (12).

Ο καταβολισμός της καφεΐνης είναι εκπληκτικά αργός στα νεογνά. Ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης στα πρόωρα νεογνά είναι 65.0 – 102.9 ώρες, σε νεογνά που γεννήθηκαν σε φυσιολογικό χρόνο στο σημείο γέννησής τους είναι 82 ώρες, σε 3-4 ½ μηνών μωρά 14.4 ώρες και στα 5-6 μηνών μωρά 2.6 ώρες. Η αργή κατακρήμνιση της καφεΐνης στη γέννηση θεωρείται ότι οφείλεται σε έλλειψη N-απομεθυλίωσης (N-demethylation). Στο νεογνό, αντίθετα με τον ενήλικα, η καφεΐνη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά ως αμετάβλητο συστατικό στα ούρα και ο τύπος ούρων των ενηλίκων, με τους μερικώς απομεθυλωμένους μεταβολίτες, παρατηρείται 7-9 μήνες μετά τη γέννηση (12).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να δρα η καφεΐνη είναι η μετατόπιση του εξωκυττάριου ασβεστίου, η αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) που προκαλούνται από την αναστολή της

φωσφοδιεστεράσης και ο αποκλεισμός των υποδοχέων της αδενοσίνης (13). Έτσι προκλείονται διάφορες δράσεις σε πολλά συστήματα του οργανισμού:

Κεντρικό νευρικό σύστημα: Το αποτέλεσμα της διέγερσης του φλοιού και άλλων περιοχών του εγκεφάλου από την καφεΐνη που περιέχεται σε ένα ή δύο φλιτζάνια καφέ (100-200mg) είναι η μείωση της κόπωσης και η αύξηση της νοητικής εγρήγορσης. Πολύ υψηλές μόνο δόσεις μπορούν να διεγείρουν το νωτιαίο μυελό (2-5γρ) (13).

Καρδιαγγειακό σύστημα: Οι υψηλές δόσεις φαίνεται να έχουν θετική ινοτρόπο και χρονοτρόπο δράση στην καρδιά (13). Παρόλα αυτά τα ευρήματα των ερευνών είναι στις περισσότερες περιπτώσεις αντικρουόμενα.

Διουρητική δράση: Το αποτέλεσμα της κατανάλωσης καφεΐνης είναι μια ήπια διουρητική δράση η οποία αυξάνει την αποβολή νατρίου, χλωρίου και καλίου από τον οργανισμό (13). Σε έρευνα (Neuhaüser-Berthold et al,1997) που η κατανάλωση καφεΐνης ήταν αρκετά μεγάλη (642 mg καφεΐνης ή 6 φλιτζάνια καφέ) βρέθηκε αύξηση στην 24ωρη απέκκριση ούρων νεαρών ατόμων ($26 \pm 3,5$ ετών) κατά 735ml ή 41% μαζί με μια αρνητική ισορροπία νερού σώματος και συνακόλουθη μείωση στο βάρος σώματος (14). Ηλικιωμένες γυναίκες (≥ 55 ετών) που περιόρισαν τη λήψη καφεΐνης, και αύξησαν τη λήψη υγρών ή όχι, κατάφεραν να έχουν λιγότερα επεισόδια ακούσιων απωλειών ούρων (15).

Γαστρικός βλεννογόνος: Διέγερση της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος οπότε πρέπει τα ροφήματα που περιέχουν καφεΐνη αλλά και άλλες μεθυλοξανθίνες να αποφεύγονται από άτομα με πεπτικό έλκος (13).

Αναπνευστικό σύστημα: Η καφεΐνη και τα παράγωγά της χαλαρώνουν τους λείους μυς των βρογχιολίων (13).

Μεταβολικές δράσεις: Οι δράσεις της καφεΐνης στις ανθρώπινες μεταβολικές οδούς είναι πολύ σημαντικές. Οι Curatolo και Robertson (1983) επισήμαναν πολυάριθμες έρευνες έχουν εξετάσει την επίδραση της καφεΐνης στο μεταβολικό ρυθμό, τη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος, των επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης αίματος, και των επιπέδων κορτιζόλης στο αίμα και τα ούρα. Όμως αν και οι ταχείες δράσεις της καφεΐνης έχουν τύχει μεγάλης προσοχής, οι χρόνιες επιδράσεις δεν έχουν μελετηθεί αναλόγως. Έτσι έρευνες (που έγιναν πριν το 1983) έχουν δείξει, όπως αναφέρουν οι Curatolo και Robertson (1983), ότι η καφεΐνη μπορεί να

είναι ένας χρήσιμος παράγοντας θερμογένεσης στα διαιτολόγια για χάσιμο βάρους παχύσαρκων ατόμων, ότι η λήψη 4mg/kg σωματικού βάρους μπορεί να αυξήσει των μεταβολικό ρυθμό ατόμων με κανονικό βάρος και παχύσαρκων καθώς και αύξηση της θερμογένεσης λόγω τροφής όταν αυτή καταναλώνεται στο γεύμα. Παρόλα αυτά δεν είναι σίγουρο ότι η καφεΐνη επηρεάζει το μεταβολισμό μακροχρόνια (12).

Όσον αφορά τα επίπεδα γλυκόζης, αυτά μπορεί να αυξηθούν σε μη χρήστες της καφεΐνης και όχι σε χρόνιους καταναλωτές αυτής. Οι Curatolo και Robertson (1983) ανέφεραν στην εργασία τους μερικές μελέτες που έχουν δείξει αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σε παχύσαρκα άτομα, χαμηλών επιπέδων υγείας άτομα ή σε άτομα με έναρξη διαβήτη. Πάντως φαίνεται σίγουρο ότι η χρόνια κατανάλωση δεν παρουσιάζει επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος (12).

Όσον αφορά την κορτιζόλη, και πάλι τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα σε σχέση με την επίδραση της καφεΐνης στα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος και ούρων (12).

Η επίδραση της καφεΐνης στα επίπεδα λιπαρών οξέων και χοληστερόλης αίματος μελετάται αναλυτικότερα σε παρακάτω κεφάλαιο.

4.2.2 ΚΑΦΕΪΝΗ. ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΧΗ

Πολλές φορές έχει λεχθεί ότι η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ σε ταχτική βάση μπορεί να δημιουργήσει σε ένα βαθμό εξάρτηση ή συνήθεια. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ταχτικοί καταναλωτές σταδιακά αυξάνουν τη ποσότητα του καφέ που καταναλώνουν ή ότι παρουσιάζουν σημάδια πτώσης στην κοινωνική τους συμπεριφορά, τα οποία κανονικά σχετίζονται με μια κλασσική εξάρτηση από ναρκωτικά. Ο Αμερικανικός Ψυχιατρικός Σύλλογος (1987) δεν αναγνωρίζει την εξάρτηση ή την κατάχρηση καφεΐνης ως διαγνωστικές κατηγορίες διαταραχής της χρήσης της ουσίας και η Διεθνής Κατάταξη Ασθενειών (1980) δεν περιλαμβάνει την καφεΐνη στα ναρκωτικά εξάρτησης ή κατάχρησης. Η ύπαρξη στερητικών φαινομένων στην καφεΐνη έχει δημιουργήσει συνεχείς, αλλά άλυτες, διαμάχες σχετικά με το αν η καφεϊνική εξάρτηση θα πρέπει να αναγνωριστεί ως κλινικό σύμπτωμα. Μια ξαφνική ελάττωση ή ολική αποχή των ταχτικών καταναλωτών καφεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε ήπια στερητικά συμπτώματα, όπως ο πονοκέφαλος και

ο λήθαργος (lethargy) σε μια μειοψηφία ανθρώπων, αλλά στους περισσότερους ανθρώπους δεν παρουσιάζονται παρενέργειες. Παρόλα αυτά, αν για κάποιο λόγο είναι αναγκαία ή μείωση της πρόσληψης καφεϊνούχων ροφημάτων, συμβουλεύεται η σταδιακή μείωση σε έναν αριθμό ημερών (2).

Η καφεΐνη, σύμφωνα με το US Code of Federal Regulations, είναι ουσία που εξυπηρετεί πολλούς σκοπούς και κατατάσσεται στις ουσίες “GRAS” (Generally Recognised As Safe). Η Επιστημονική Επιτροπή Τροφίμων της Ευρωπαϊκής Ένωσης δημοσίευσε μια θέση το 1983, η οποία συμπέρανε ότι, μετά από κατανόηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων και τις δοθείσες κανονικές ποσότητες κατανάλωσης, δεν αναγνωρίστηκε καμία καρκινογόνος, τερατογόνος ή μεταλλαξιογόνος επίδραση στους ανθρώπους. Από την άλλη μεριά, θεωρήθηκε ότι εφόσον υπήρχαν αντιφατικά στοιχεία που αφορούσαν την κατανάλωση καφεΐνης και την εμφάνιση καρκίνου, περαιτέρω έρευνες θα έπρεπε να διεξαχθούν (3). Κατά τις διάφορες ανανεώσεις της λίστας τροφίμων GRAS, ο FDA απείλησε να διαγράψει την καφεΐνη από τη λίστα. Τα διάφορα όμως βιομηχανικά στελέχη αντέκρουσαν την απειλή αυτή με μια σειρά δραστηριοτήτων που προφανώς είχαν επιτυχία αφού η καφεΐνη είναι ακόμα στη λίστα (16). Με αυτό τον τρόπο φαίνεται πολλές φορές ότι άλλα συμφέροντα εκτός των επιστημονικών πολλές φορές εμπλέκονται σε αποφάσεις που δε θα έπρεπε να καθορίζονται από αυτά.

Η διακοπή μιας χρόνιας λήψης συγκεκριμένης δόσης καφεΐνης σε ημερήσια βάση παράγει συμπτώματα στέρησης, όπως αυξημένο αίσθημα κόπωσης, υπνηλία, πονοκέφαλο και άλλες καταστάσεις της διάθεσης που έχουν βάση τη δυσφορία, που μπορούν να αναστραφούν με επαναχορήγηση καφεΐνης (17). Τα συμπτώματα αυτά φαίνεται να οφείλονται σε αλλαγές της ταχύτητας της εγκεφαλικής ροής αίματος και συγκεκριμένα αύξησή της στις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες (18). Επειδή η έναρξη της στέρησης της καφεΐνης φαίνεται να εμφανίζεται 12-24 ώρες αφού τερματιστεί η λήψη είναι εύλογο ότι η αποφυγή ή ο τερματισμός των συμπτωμάτων στέρησης μετά την ολονύχτια αποχή δυναμώνουν τις σχετικές επιδράσεις ενίσχυσης της καφεΐνης, προάγοντας έτσι την καθημερινή αυτοχορήγηση καφεΐνης από τα άτομα. Έτσι λοιπόν, η φυσική εξάρτηση που δημιουργεί η καφεΐνη αυξάνει τις επιδράσεις αυτές (17).

Φαίνεται λοιπόν ότι η καφεΐνη δημιουργεί πράγματι εξάρτηση η οποία όμως δε μπορεί να συγκριθεί με την εξάρτηση που δημιουργούν οι συνήθεις εξαρτησιογόνες ουσίες μια και δε συνοδεύεται από τα κοινωνικά φαινόμενα περιθωριοποίησης, εγκληματικότητας και βαθμιαίας ανικανότητας για εργασία, ούτε από τα έντονα στερητικά σύνδρομα που οι ουσίες αυτές παράγουν οδηγώντας τα εξαρτημένα άτομα στις αντικοινωνικές αυτές συμπεριφορές.

4.2.3 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΦΕΪΝΗΣ

Η καφεΐνη αποτελεί φάρμακο που είναι διαθέσιμο στο κοινό χωρίς να χρειάζεται ιατρική συνταγή. Μετά τη λήψη θεραπευτικών δόσεων των 50 – 200 mg επιδρά ως ανταγωνιστής του υποδοχέα της αδενοσίνης. Αυτό οδηγεί σε μια φυσιολογική διέγερση και αποτελέσματα όπως η ελάττωση της κούρασης, η αύξηση της φυσιολογικής ικανότητας και η αύξηση της ικανότητας συγκέντρωσης. Ένα κανονικό φλιτζάνι καφέ περιέχει κατά μέσο όρο 80mg καφεΐνη και η κατανάλωση της ποσότητας αυτής αναλογεί σε συγκέντρωση στο πλάσμα έως και 2 mg/L. Η κατανάλωση μιας ταμπλέτας που περιέχει 200 mg καφεΐνη οδηγεί σε συγκέντρωση αυτής στο πλάσμα ως και 10 mg/L. Τιμές άνω των 15 mg/L μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα τοξικότητας και άνω των 80 mg/L θεωρούνται να είναι θανατηφόρα μετά από πρόκληση κωματώδους κατάστασης. Μετά από λήψη από του στόματος 1gr καφεΐνης μπορούν να εμφανιστούν συμπτώματα τοξικότητας ενώ η λήψη άνω των 3gr μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο (19). Η ταχεία, θανατηφόρος δόση της καφεΐνης στους ενήλικες φαίνεται να είναι τα 5-10gr, που δίδονται είτε per os είτε ενδοφλέβια. Η ποσότητα αυτή θα μπορούσε να περιέχεται περίπου σε 75 φλιτζάνια καφέ, 125 φλιτζάνια τσάι ή 200 αναψυκτικά τύπου κόλα (12).

Η υπερβολική δόση μπορεί να προκαλέσει τα παρακάτω συμπτώματα: διέγερση του αναπνευστικού κέντρου, ταχυκαρδία, αρρυθμία και τρόμο. Παρόλα αυτά οι θάνατοι που οφείλονται σε υπερβολική δόση καφεΐνης είναι σπάνιοι στη βιβλιογραφία (19).

4.2.4 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ

Η αδενοσίνη είναι ένα κυτταρικό συστατικό. Τα ενδοκυτταρικά επίπεδα ρυθμίζονται από την ισορροπία πολλών ενζύμων (σχήμα 7). Η

στόχοι της καφεΐνης και έχουν μερικώς αντίθετη δράση σε κυτταρικό επίπεδο αφού ο πρώτος αναστέλλει την αδενυλ-κυκλάση ενώ ο δεύτερος την ενεργοποιεί (20).

Ο αριθμός των A_1 υποδοχέων αδενοσίνης αυξάνει μετά από μακροχρόνια θεραπεία με καφεΐνη. Αυτό το αποτέλεσμα φαίνεται ότι οφείλεται σε μπλοκάρισμα ενός κατασταλτικού μηχανισμού ο οποίος ενεργοποιείται από την ενδογενή αδενοσίνη που δρα ως αγωνιστής. Σε καμία περίπτωση δεν οφείλεται σε αλλαγές στο επίπεδο μεταγραφής γονιδίων. Τα παραπάνω δεν ισχύουν για τους A_2 υποδοχείς λόγω έλλειψης του κατασταλτικού μηχανισμού. Οι αλλαγές στους A_1 υποδοχείς θεωρούνται η αιτία ανοχής στην καφεΐνη (20). Η χρόνια κατανάλωση καφεΐνης βρέθηκε να συντελεί στην ρύθμιση και/ή στην ευαισθητοποίηση των υποδοχέων αδενοσίνης στα αιμοπετάλια πράγμα που την περίοδο που ανακαλύφθηκε ήταν η μοναδική άμεση απόδειξη της επίδρασης της καφεΐνης με ενδογενείς μηχανισμούς αδενοσίνης στους ανθρώπους και υπονοούσε ότι η καφεΐνη, σε συγκεντρώσεις που εφαρμόζονται *in vivo*, δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων αδενοσίνης (21).

Η αδενοσίνη και η διπυριδαμόλη αυξάνουν τον καρδιακό ρυθμό, πιθανά μέσω διέγερσης των τασεοϋποδοχέων του καρωτιδικού σώματος, η οποία παρουσιάζεται σε απάντηση πτώσης της πίεσης αίματος, η τελευταία αποτελώντας συνέπεια της αγγειοδιασταλτικής επίδρασης τους. Η διπυριδαμόλη αυξάνει τα επίπεδα κυκλοφορούσας αδενοσίνης αναστέλλοντας τη φωσφοδιεστεράση, ενεργοποιώντας την αδενυλ-κυκλάση και αποτρέποντας την επαναπρόσληψή της αδενοσίνης από τα κύτταρα. Η αύξηση αυτή προκαλεί σχεδόν μέγιστη στεφανιαία αγγειοδιαστολή μέσω των στεφανιαίων A_2 υποδοχέων. Οι μεθυλοξανθίνες, όπως η καφεΐνη, είναι ενεργοί ανταγωνιστές της αδενοσίνης και καταστέλλουν, εν μέρει, την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων που προκαλείται από τις αδενοσίνη και διπυριδαμόλη. Επίσης, η απελευθέρωση κατεχολαμινών, που προκαλεί η καφεΐνη, συμβάλλει παραπέρα στην αύξηση της αγγειοσυστολής, μέσω των α -2 υποδοχέων, πράγμα που συνολικά δημιουργεί μείωση της υπεραιμικής ροής αίματος (hyperemic blood flow). Αυτό μπορεί να μειώσει τον ουδό για ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς με στεφανιαία αγγειακή νόσο. Συμπερασματικά η λήψη καφεΐνης διατροφικά μπορεί να μεταβάλλει την υπεραιμική ροή αίματος

ηρεμίας και εκείνης που προκαλείται από διπυριδαμόλη, μειώνοντας έτσι την ευαισθησία του dipyridamole stress testing (22).

5. ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΧΩΡΟ

Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες τα καρδιαγγειακά νοσήματα συμβάλλουν στο 40% της θνησιμότητας όλων των αιτιών. Σε αυτή τη κατηγορία των νοσημάτων τα δυο πιο σημαντικά είναι η στεφανιαία νόσος και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Η στεφανιαία νόσος συμβάλλει περίπου στο 50% των συνολικών καρδιαγγειακών νοσημάτων και το εγκεφαλικό περίπου στο 25%. Μέσα στον ευρωπαϊκό χώρο υπάρχουν μεγάλες διαφορές που αφορούν τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικό. Γενικά οι διαφορές θνησιμότητας μεταξύ των πληθυσμών αναλύονται σε επίπεδο χωρών. Παρόλα αυτά, πρόσφατα έγιναν διαθέσιμα τα αποτελέσματα αναλύσεων χώρου των κατανομών θνησιμότητας στην Ευρώπη. Το πλεονέκτημα του τύπου αυτού ανάλυσης είναι ότι η τοπική ποικιλομορφία των κατανομών θνησιμότητας μπορεί να φανεί κατά μήκος των συνόρων των χωρών. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στην εύρεση των παραγόντων που ευθύνονται για αυτή την ποικιλομορφία. Τα τοπικά δεδομένα θνησιμότητας, που είναι τυποποιημένα σύμφωνα με την ηλικία, είναι διαθέσιμα για τα έτη 1990 και 1991. Εξήχθησαν οι μέσοι όροι των στοιχείων αυτών ώστε να υπάρξουν σταθερότερες εκτιμήσεις. Οι χάρτες δείχνουν ξεχωριστά τη θνησιμότητα για άνδρες και γυναίκες από στεφανιαία νόσο και από εγκεφαλικά (σχήμα 8^α-8^β και 9^α-9^β αντίστοιχα) (23).

Τα δεδομένα της στεφανιαίας καρδιακής νόσου δείχνουν μια καθαρή αυξητική τάση από τα δυτικά προς τα ανατολικά, στην οποία άνδρες και γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερους δείκτες θνησιμότητας όσο προχωράμε προς την Ανατολική Ευρώπη (σχήματα 8^α και 8^β αντίστοιχα). Η κατανομή αυτή δείχνει ότι οι διαφορές στους δείκτες τοπικής θνησιμότητας στην Δυτική Ευρώπη είναι σχετικά μικρές σε σχέση με της Ανατολικής Ευρώπης. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, έχει καταγραφεί μια ξεκάθαρη αυξητική τάση από το Βορρά προς το Νότο (23).

Για τη θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο έχει παρατηρηθεί σε άνδρες και γυναίκες επίσης μια αυξητική τάση από τα δυτικά προς τα ανατολικά (Σχήμα 9^α και 9^β αντίστοιχα). Υπάρχουν όμως και εξαιρέσεις. Υψηλοί δείκτες θνησιμότητας από εγκεφαλικό έχουν επίσης παρατηρηθεί στην

Πορτογαλία και σε λιγότερη έκταση και σε άλλα Μεσογειακά μέρη. Αντίθετα με τη στεφανιαία νόσο, οι χαμηλότεροι δείκτες εγκεφαλικού παρατηρούνται στις Βορειότερες και Δυτικότερες Ευρωπαϊκές χώρες, όπως για παράδειγμα στη Σουηδία, Δανία, Ολλανδία και Γερμανία (23).

Οι τάσεις θνησιμότητας για τη στεφανιαία καρδιακή νόσο και το εγκεφαλικό επεισόδιο κατεγράφησαν από την ομάδα Task Force of the European Society of Cardiology. Για λόγους σαφήνειας εννέα ενδεικτικές χώρες διαλέχθηκαν για να παρουσιάσουν τις μακροπρόθεσμες τάσεις θνησιμότητας από το 1970. Οι επόμενες εννέα χώρες αντιπροσωπεύουν τη μεγάλη ποικιλομορφία των τάσεων για την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη, η Ρωσική Ομοσπονδία, η πρώην Τσεχοσλοβακία και Ουγγαρία, για τη Δυτική Ευρώπη, η Δανία, η Αγγλία και η Ουαλία, για τη Βόρεια Ευρώπη, η Φιλανδία, και για τη Νότια Ευρώπη, η Πορτογαλία, η Ισπανία και η Ελλάδα (23).

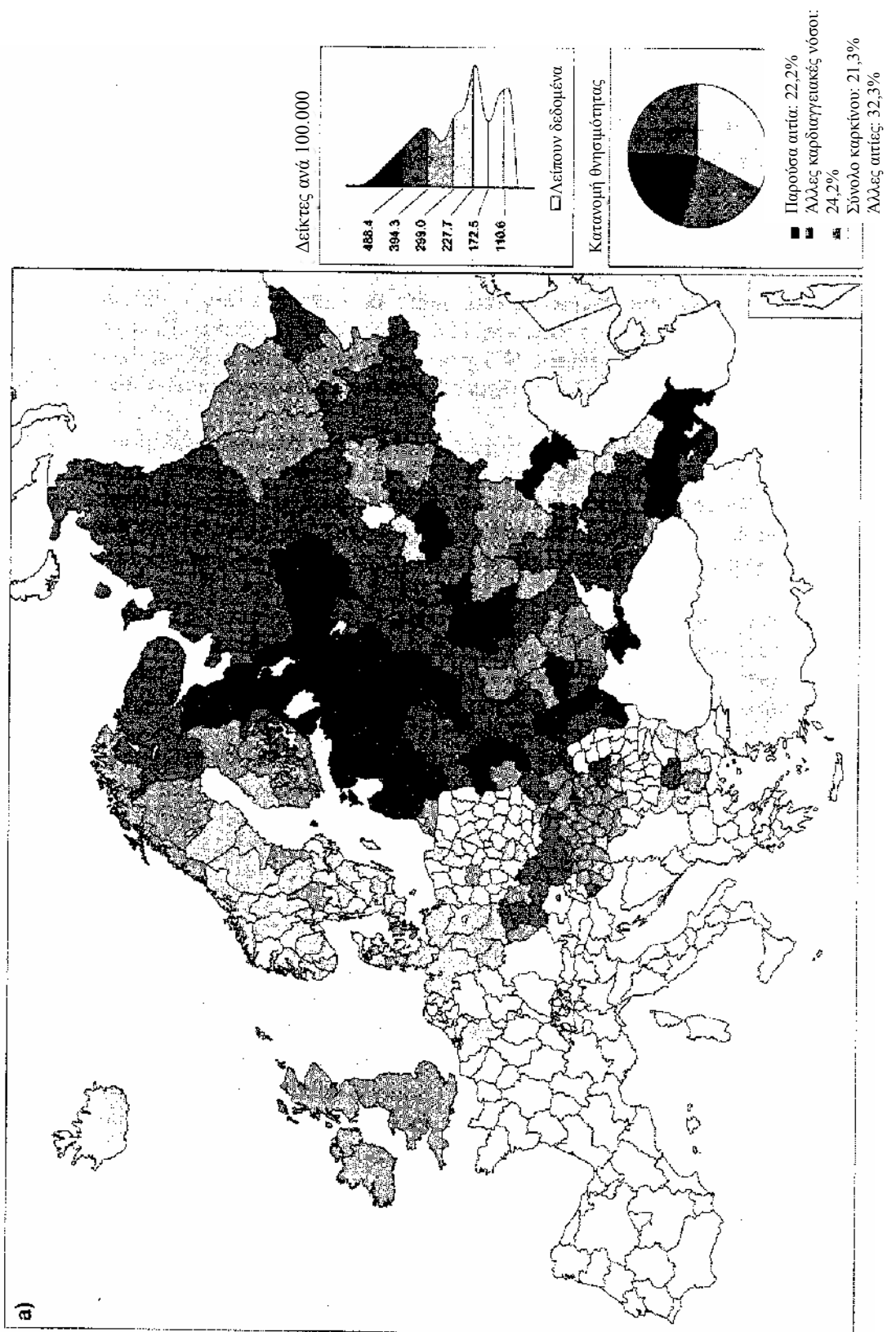
Η Φιλανδία είχε τον υψηλότερο δείκτη θνησιμότητας από στεφανιαία καρδιακή νόσο από όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες το 1970, αλλά απέκτησε ενδιάμεσους δείκτες 22 χρόνια αργότερα. Μειωτικές τάσεις επίσης παρατηρήθηκαν στη Δανία, στην Αγγλία και στην Ουαλία αλλά εκεί η μείωση άρχισε πιο αργά σε σχέση με τη Φιλανδία. Μεγάλες αυξήσεις παρατηρήθηκαν στις Κεντρικές και Ανατολικές Ευρωπαϊκές χώρες, όπως η Ουγγαρία και η πρώην Τσεχοσλοβακία. Οι πολύ υψηλοί δείκτες στη Ρωσική Ομοσπονδία και η ταχεία αύξηση από το 1990 είναι έντονα εμφανείς. Η Πορτογαλία, η Ισπανία και η Ελλάδα είχαν πολύ χαμηλούς δείκτες καθόλη τη διάρκεια της παρατηρούμενης περιόδου. Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν στις γυναίκες. Παρόλα αυτά, οι αυξανόμενες τάσεις στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη ήταν λιγότερο έντονες στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (23).

Στην ίδια περίοδο παρατηρήθηκαν ουσιώδεις διαφορές στη θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο μεταξύ των διαφόρων χωρών. Οι δείκτες θνησιμότητας αυξήθηκαν μέχρι το 1985 περίπου στην Ουγγαρία και στην πρώην Τσεχοσλοβακία. Στη συνέχεια οι δείκτες αυτοί στους άνδρες μειώθηκαν στην Ουγγαρία, την πρώην Τσεχοσλοβακία και τη Ρωσική Ομοσπονδία μέχρι περίπου το 1990. Μετά το 1990 οι δείκτες άρχισαν να αυξάνουν πάλι στην Ουγγαρία και τη Ρωσική Ομοσπονδία. Σταθερά μειωτικές τάσεις παρατηρήθηκαν σε Πορτογαλία, Φιλανδία, Ισπανία, Αγγλία και Ουαλία. Κατά την περίοδο των 23 αυτών χρόνων επίμονα χαμηλοί δείκτες

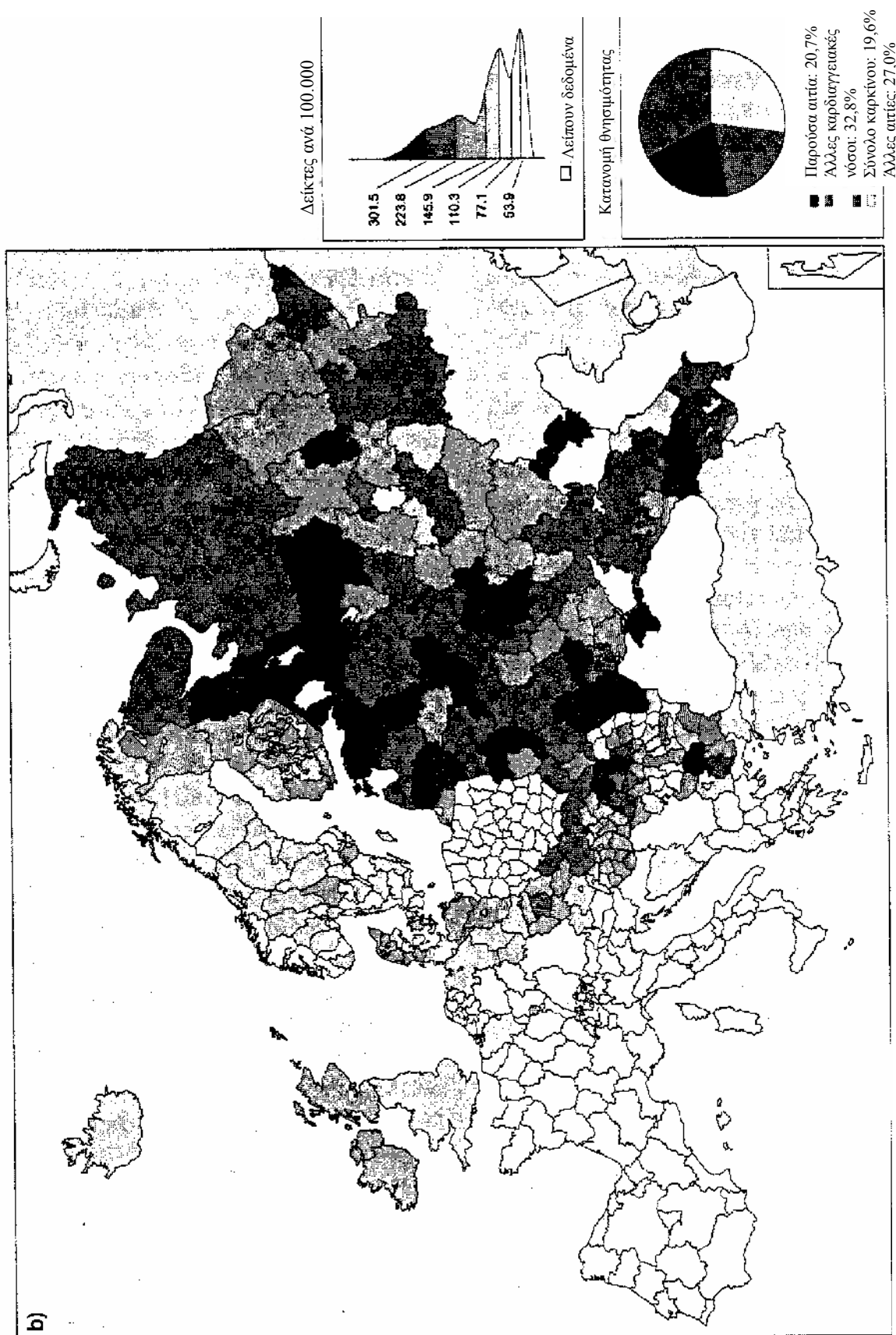
παρατηρήθηκαν σε Ελλάδα και Δανία. Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν και στο γυναικείο πληθυσμό (23).

Το 1990 υπήρξαν διεθνώς 6,3 εκατομμύρια θάνατοι που οφείλονταν σε στεφανιαία καρδιακή νόσο και 4,4 εκατομμύρια που οφείλονταν σε εγκεφαλικό επεισόδιο στο σύνολο των 50,5 εκατομμυρίων θανάτων. Προβλέπεται ότι οι δύο αυτές νόσοι θα παραμείνουν οι κύριες αιτίες θανάτου τουλάχιστον μέχρι το 2020. Αναμένεται ότι στην Ολλανδία μεταξύ των ετών 1994 και 2015 ο αριθμός των κυρίαρχων περιστατικών στεφανιαίας καρδιακής νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων θα αυξηθεί κατά 35 – 45%. Αν πάρουμε το 40% ως την καλύτερη εκτίμηση, ο αριθμός των περιστατικών με στεφανιαία καρδιακή νόσο θα αυξηθεί από 150.000 σε 210.000 και των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο από 85.000 σε 119.000. Αυτό δείχνει ότι παρόλο που η θνησιμότητα λόγω ηλικίας μειώνεται, ο αριθμός των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο θα αυξηθεί σημαντικά στις επόμενες δεκαετίες. Αυτό είναι αποτέλεσμα γήρανσης του ολλανδικού πληθυσμού και μειωμένης θνησιμότητας των ασθενών λόγω επιτυχημένης αντιμετώπισης και θεραπείας των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Παρόμοιες τάσεις παρατηρούνται και στις Δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες. Παρόλο την ήδη δραματική κατάσταση σε σχέση με την καρδιαγγειακή νόσο στην Ανατολική Ευρώπη, αναμένεται ότι επίσης στις Δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες ο αριθμός των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο θα αυξηθεί. Συμπερασματικά λοιπόν θα υπάρξει ανάγκη για αντιμετώπιση ενός μεγάλου και αυξανόμενου αριθμού ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο στα επόμενα χρόνια (23).

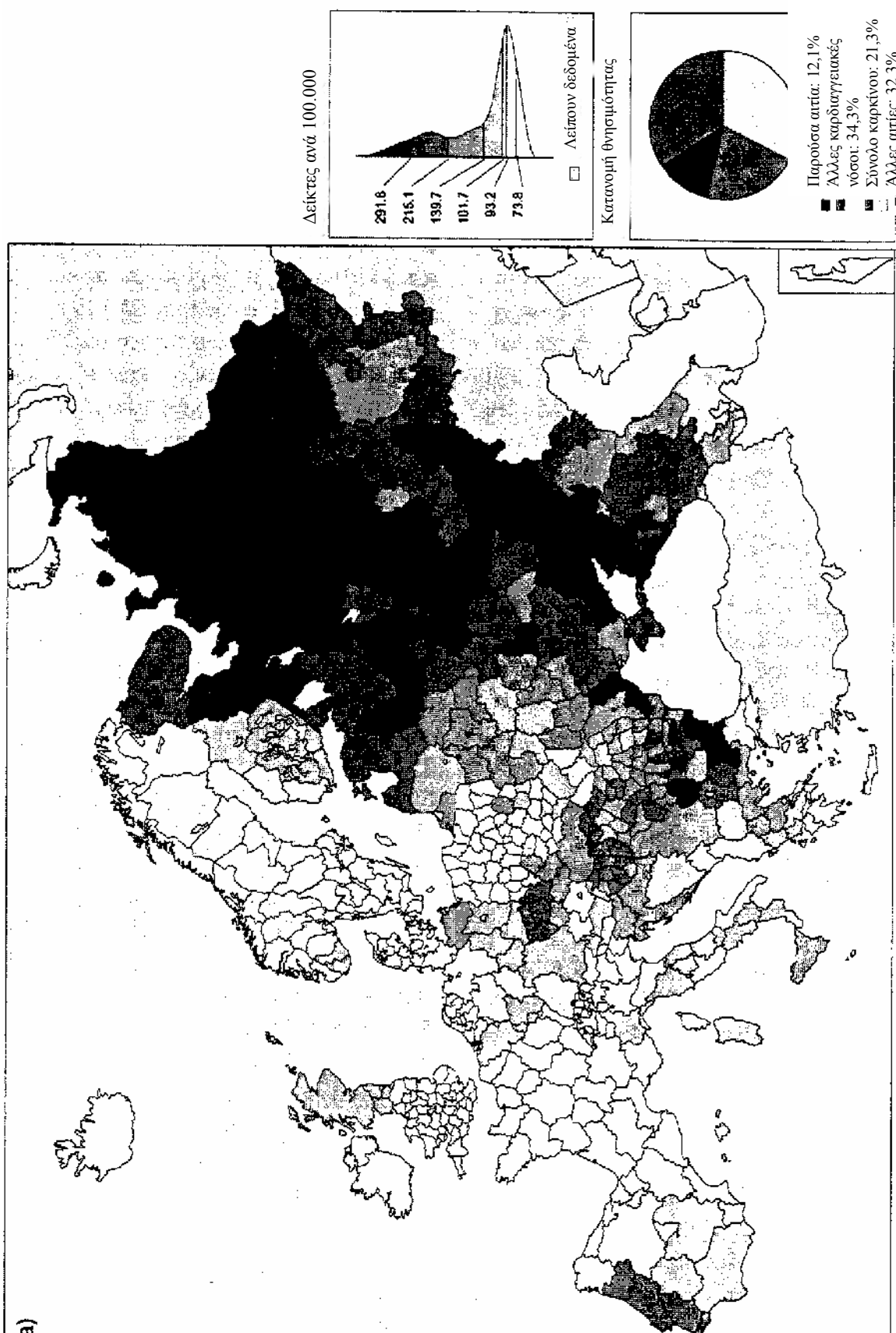
Η Ελλάδα η οποία ήταν μια από τις πιο προνομιούχες χώρες όσον αφορά τη στεφανιαία θνησιμότητα αυτή τη στιγμή βαδίζει προς αντίθετο δρόμο. Όπως προκύπτει από έρευνες που έγιναν εκεί, η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου και ενδεχομένως και η θνησιμότητα από αυτή αυξάνουν προοδευτικά. Επίσης φαίνεται ότι η αύξηση της επίπτωσης της νόσου συνυπάρχει από διαφοροποίηση του τρόπου ζωής και ταυτόχρονη μείωση της θνησιμότητας εξαιτίας των σύγχρονων θεραπευτικών προόδων (24).

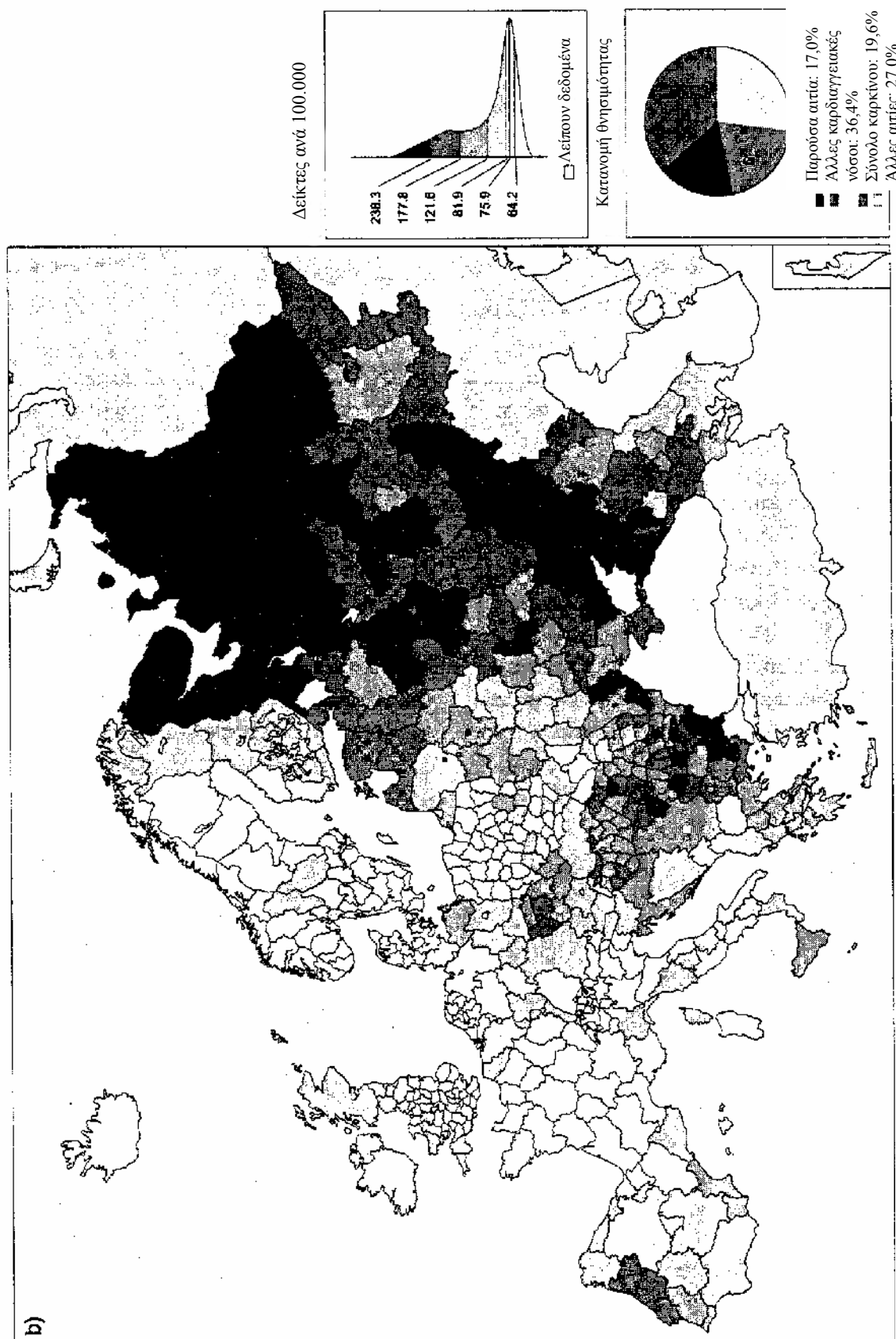


Σχήμα 8^α



Σχήμα 8β

Σχήμα 9^α



Σχήμα 9β

5.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

5.2.1 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ

Η καφεΐνη συχνά αναφέρεται ως η αιτία του αισθήματος παλμών. Το αίσθημα αυτό είναι δυνατό και πιθανά οφείλεται στις θετικά ινοτρόπες δράσεις της καφεΐνης στην καρδιά. Οι παλμοί αυτοί δεν πρέπει να ερμηνεύονται ως ταχυκαρδία αφού τα στοιχεία δείχνουν ότι η καφεΐνη είτε δεν αλλάζει τον καρδιακό ρυθμό είτε προκαλεί μια ελαφρά βραδυκαρδία (25). Επίσης θεωρείται ότι η καφεΐνη είτε προκαλεί καρδιακές αρρυθμίες είτε αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό, αν και στοιχεία που να αποδεικνύουν την αιτιολογική αυτή σχέση σπάνια παρουσιάζονται. Διάφορες μελέτες *in nitro*, σε ζώα και σε ανθρώπους έχουν γίνει ως τρόποι εξήγησης των μηχανισμών και των συμπτωμάτων και ένα δείγμα θα παρουσιαστεί στη συνέχεια. Οι επιστήμονες συμφωνούν ότι η καφεΐνη διεγείρει την απελευθέρωση κατεχολαμινών από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις (26). Επίσης η αποχή από την καφεΐνη ακόμα και αν συνδυάζεται με ένα πρόγραμμα τακτικής άσκησης για μια περίοδο μεγαλύτερη των έξι εβδομάδων, δεν επηρεάζει την επικράτηση των κοιλιακών αρρυθμιών μεταξύ ατόμων με διάγνωση κοιλιακών έκτακτων συστολών (26).

5.2.1.1 In vitro και μελέτες σε ζώα

Πολλές επιστημονικές ομάδες έχουν μελετήσει τις ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις της καφεΐνης *in vitro* και σε διάφορα πειραματόζωα. Έχει δειχθεί ότι η χορήγηση μεγάλων δόσεων καφεΐνης σε σκύλους με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μειώνει τον ουδό κοιλιακής μαρμαρυγής. Στα πειράματα όμως αυτά, η συγκέντρωση καφεΐνης στους ιστούς κυμαίνονταν μεταξύ 0,5 και 10 mM, δηλαδή πολλές εκατοντάδες φορές υψηλότερη από τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στον άνθρωπο (27).

Η καφεΐνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου στο υγρό μέσο του κυτταροπλάσματος διότι μπλοκάρει την πρόσληψη του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Επίσης αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση, πράγμα που θα μπορούσε να συντελεί σε μια συμπαθομιμική δράση στον αγωγίμο ιστό. Τέλος, ανταγωνίζεται τους υποδοχείς αδενosίνης που μπορεί να λαμβάνουν μέρος σε καρδιαγγειακή ρύθμιση. Μέχρι στιγμής, κανένας

μηχανισμός δεν μπορεί να θεωρηθεί ως κύριος παράγοντας για την πρόκληση αρρυθμιών που προκαλείται από καφεΐνη, κυρίως επειδή οι δράσεις αυτές μπορεί να εμφανίζονται *in vivo* σε μεγάλες δόσεις, πολύ υψηλότερες από εκείνες που λαμβάνονται με την ανθρώπινη διατροφή (27).

Μια άλλη έρευνα έδειξε ότι ζώα που έλαβαν καφεΐνη ποσότητας 70mg την ημέρα για ένα χρόνο, δεν παρουσίασαν καμία αλλαγή στον ουδό κοιλιακής μαρμαρυγής συγκρινόμενα με ομάδα ελέγχου που δε λάμβανε καφεΐνη με τη δίαιτα. Ενδιαφέρον σε αυτή την έρευνα παρουσίασε μια τρίτη ομάδα ζώων με σημαντικά μειωμένο ουδό κολπικής μαρμαρυγής, το οποίο καταλάωνε καφεΐνη και πέντε τσιγάρα την ημέρα μέσω τραχειοτομίας. Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός και μόνο άλλαξε τον ουδό (27).

5.2.1.2 Κλινικές έρευνες

Σε ασθενείς με καρδιακή νόσο, η καφεΐνη δεν επηρέασε την καρδιακή μετάδοση ενώ μείωσε την δραστική ανερέθιστη περίοδο του δεξιού κόλπου, του κολποκοιλιακού κόμβου και της δεξιάς κοιλίας και αύξησε τη δραστική ανερέθιστη περίοδο στον αριστερό κόλπο. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες αυτές έδειξαν ότι η καφεΐνη φαίνεται να ασκεί μικρή ή καμία επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα αλλά μπορεί να χειροτερέψει μια υπάρχουσα προδιάθεση για έναρξη αρρυθμιών σε ασθενείς που πρωτίτερα θεωρούνταν να έχουν καφεΐνευαίσθητες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (27).

Σε μια άλλη επιδημιολογική μελέτη με 7311 άτομα, εκείνοι που καταλάωναν 9 ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ την ημέρα ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν τουλάχιστον μια έκτακτη συστολή και η πιθανότητα αυτή ήταν διπλάσια σε σχέση με εκείνους που καταλάωναν λιγότερα από 3 φλιτζάνια καφέ την ημέρα (27).

Άλλη έρευνα έδειξε ότι η καφεΐνη, με συγκέντρωση ορού 2-5 $\mu\text{g/mL}$, δεν διαφοροποίησε την εμφάνιση έκτακτης κοιλιακής συστολής σε φυσιολογικά άτομα αλλά προκάλεσε μια σταθερά σημαντική αύξηση της μέσης ωριαίας συχνότητας κοιλιακής έκτακτης συστολής σε ασθενείς με προϋπάρχουσα συχνή κοιλιακή εκτοπία (27).

Μια επόμενη έρευνα έδειξε ότι η λήψη υψηλών δόσεων καφεΐνης (περίπου 500mg) δεν αύξησε τις κοιλιακές αρρυθμίες. Επίσης η υπερκοιλιακή εκτοπική δραστηριότητα (supraventricular ectopic activity) δεν επηρεάστηκε.

Η καφεΐνη σχετίστηκε με μικρή, στατιστικά μη σημαντική μείωση του καρδιακού ρυθμού (27).

Σε άτομα, ηλικίας 36-75 ετών, που είχαν περάσει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πριν 1 εβδομάδα δόθηκαν 300mg καφεΐνης σε μη καφεϊνούχο καφέ (περίπου 3 φλιτζάνια καφέ). Ο συγκεκριμένος πληθυσμός διαλέχτηκε επειδή η ηλεκτρική αστάθεια τείνει να είναι πιο χαρακτηριστική κατά την φάση της ανάρρωσης από το έμφραγμα. Έτσι, ένα υποτιθέμενο ερέθισμα πρόκλησης αρρυθμιών, όπως η καφεΐνη, θα ήταν πιο πιθανό να δημιουργήσει ή να χειροτερέψει υπάρχουσα κοιλιακή εκτοπή. Η καφεΐνη δε βρέθηκε να αυξάνει τις κοιλιακές αρρυθμίες σε σχέση με τη λήψη placebo, αύξησε όμως αρκετά τα επίπεδα επινεφρίνης πλάσματος (αλλά όχι και της νορεπινεφρίνης) σε σχέση με τη λήψη placebo γεγονός που δε συνδέθηκε με αύξηση των αρρυθμιών, και ο καρδιακός ρυθμός μειώθηκε ελαφρά μετά τη χορήγηση της καφεΐνης (28).

Ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου έλαβαν 300mg καφεΐνης και συμπληρωματικά 150mg 4 ώρες αργότερα. Η ανάλυση έδειξε πολύ μικρή πιθανότητα συσχέτισης της καφεΐνης με την αύξηση της κοιλιακής εκτοπίας (27).

Οι επιστήμονες Chelsky et al (1990) δεν παρατήρησαν αλλαγές στην παρακίνηση κοιλιακών αρρυθμιών μεταξύ ασθενών, 39-72 ετών, με κοιλιακή ταχυκαρδία πριν και μετά τη λήψη 275 mg καφεΐνης. Επίσης η καφεΐνη δε δημιούργησε σημαντική αύξηση των κατεχολαμίνων και η αύξηση αυτή δε συνδέθηκε με τις αρρυθμίες. Δύο μόνο από τα 22 άτομα (9%) παρουσίασαν αύξηση στη δριμύτητα του καρδιακού ρυθμού και ίσως να ανήκουν στα καφεΐνευαίσθητα άτομα τα οποία όμως γενικά δεν έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ώστε να κατατάσσονται σε συγκεκριμένο πληθυσμό. Τα 17 άτομα (77%) δεν παρουσίασαν αλλαγή ενώ 3 άτομα (14%) παρουσίασαν βελτίωση των αρρυθμιών τους μετά την κατανάλωση καφεΐνης. Η έρευνα κατέληξε ότι τα άτομα με τις επιμέρους μορφές κοιλιακής ταχυκαρδίας θα πρέπει να περιορίσουν την κατανάλωση καφεΐνης στα 150-200 mg την ημέρα ή την κατανάλωση καφέ στα 2 φλιτζάνια την ημέρα (29).

Τέλος, σε ασθενείς, μέσης ηλικίας 61 ετών, με προϋπάρχουσα κακοήγη κοιλιακή αρρυθμία που έλαβαν 200mg καφεΐνης ή σκέτο ντεκαφεϊνέ καφέ μετά από 5 λεπτά άσκησης και μετρήθηκαν για τις επόμενες τρεις ώρες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης έκτακτων κοιλιακών συστολών ή σύνθετων αρρυθμιών μεταξύ καφεΐνης και placebo (30).

Τα παραπάνω φανερώνουν ότι μέτρια λήψη καφεΐνης δεν αυξάνει τη συχνότητα ή τη δριμύτητα των κοιλιακών αρρυθμιών στα φυσιολογικά άτομα, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και σε εκείνους με προϋπάρχουσα σοβαρή κοιλιακή εκτοπία. Αν και ο όρος μέτρια λήψη είναι δύσκολο να καθοριστεί ακριβώς, τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι μια μέτρια λήψη 5-6 φλιτζανιών καφέ την ημέρα (περίπου 500mg καφεΐνης) θεωρείται απίθανο να προκαλέσει αρρυθμία σε άτομα πάντα που δεν εμφανίζουν επιρρέπεια στις δράσεις της καφεΐνης (27).

5.2.1.3 Εμβρυϊκή αρρυθμία

Η υπερβολική λήψη καφεΐνης από τη μητέρα μπορεί να έχει δυσάρεστες συνέπειες στην καρδιά του εμβρύου. Η καφεΐνη περνάει τον πλακούντα παθητικά και μπαίνει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία δημιουργώντας ανεπιθύμητες ενέργειες στην καρδιά του εμβρύου. Τα μωρά δε διαθέτουν τα ένζυμα για το μεταβολισμό της καφεΐνης για αρκετές μέρες μετά τη γέννηση. Έτσι οι διαταραχές που δημιουργούνται από την υπερβολική λήψη καφεΐνης από τη μητέρα στον καρδιακό ρυθμό του μωρού θα σταματήσουν αρκετές μέρες μετά τη γέννηση (31).

Σε μια συγκεκριμένη μελέτη (Hadeed & Siegel, 1993) βρέθηκε ότι οι μητέρες που λάμβαναν >500mg καφεΐνης παρουσίαζαν αυξημένη ταχυαρρυθμία, πρώιμες κολπικές συστολές, τρόμο και ταχύπνοια στα έμβρυά τους σε σχέση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου που κατανάλωναν <250mg καφεΐνης (σχήμα 10) (32).

Σχήμα 10. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΝΕΟΓΕΝΝΗΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΤΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ ΤΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

	Αριθμός (%) χρήστριων καφεΐνης (n=16)	Αριθμός (%) της ομάδας ελέγχου (n=56)	Τιμή χ^2	Τιμή P
Καρδιακές ταχυαρρυθμίες*	4 (25)	1 (1,7)	9,79	<.01
Πρώιμη κολπική συστολή	2 (12,5)	0	7,25	<.01
Τρόμος	16 (100)	6 (10,7)	46,82	<.001
Ταχύπνοια**	4 (25)	2 (3,5)	7,47	<.01

*Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (supraventricular tachycardia), κολπικός πτερυγισμός

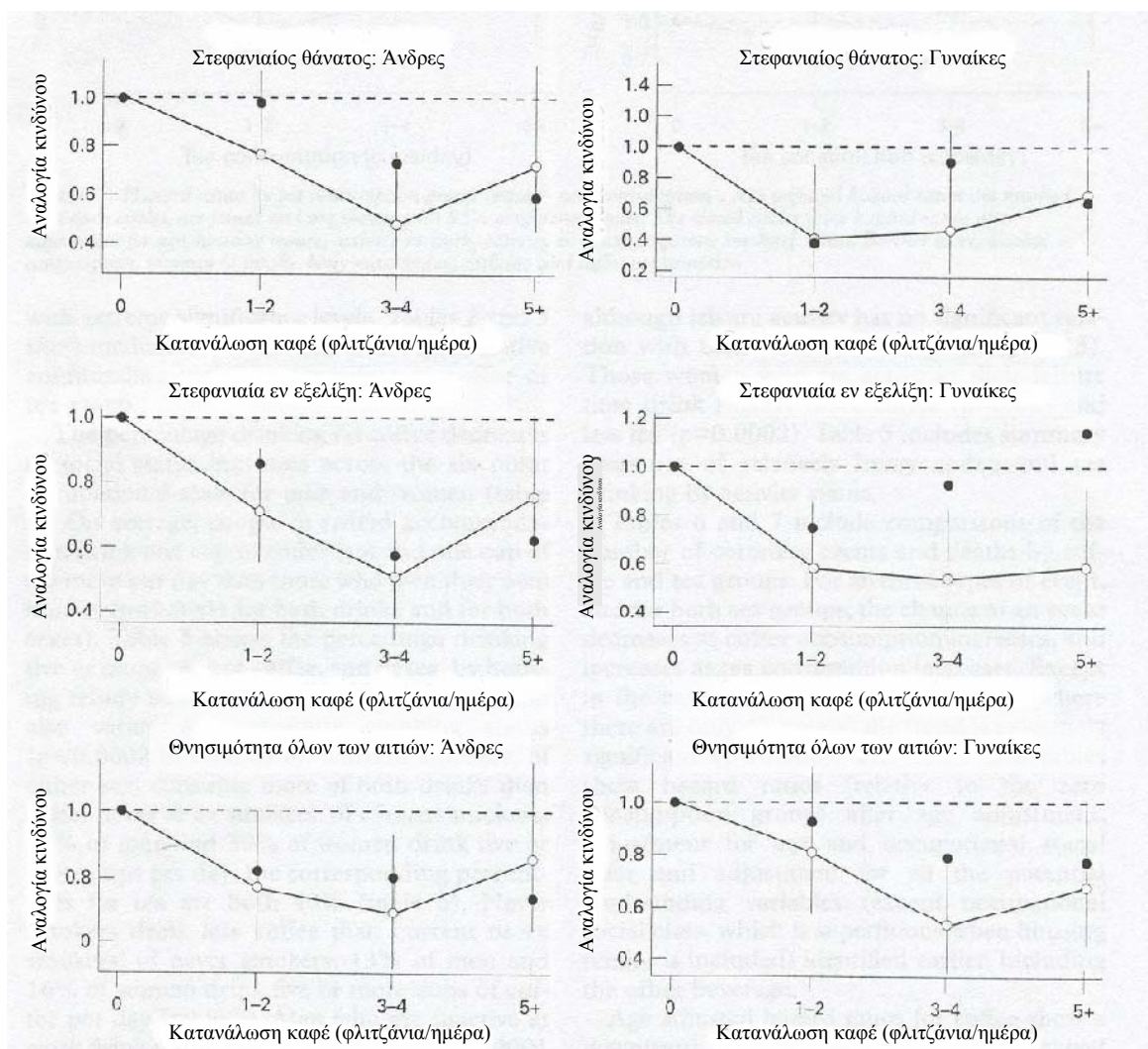
** Αναπνευστικός ρυθμός ηρεμίας >60 αναπνοές/λεπτό

5.2.2 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

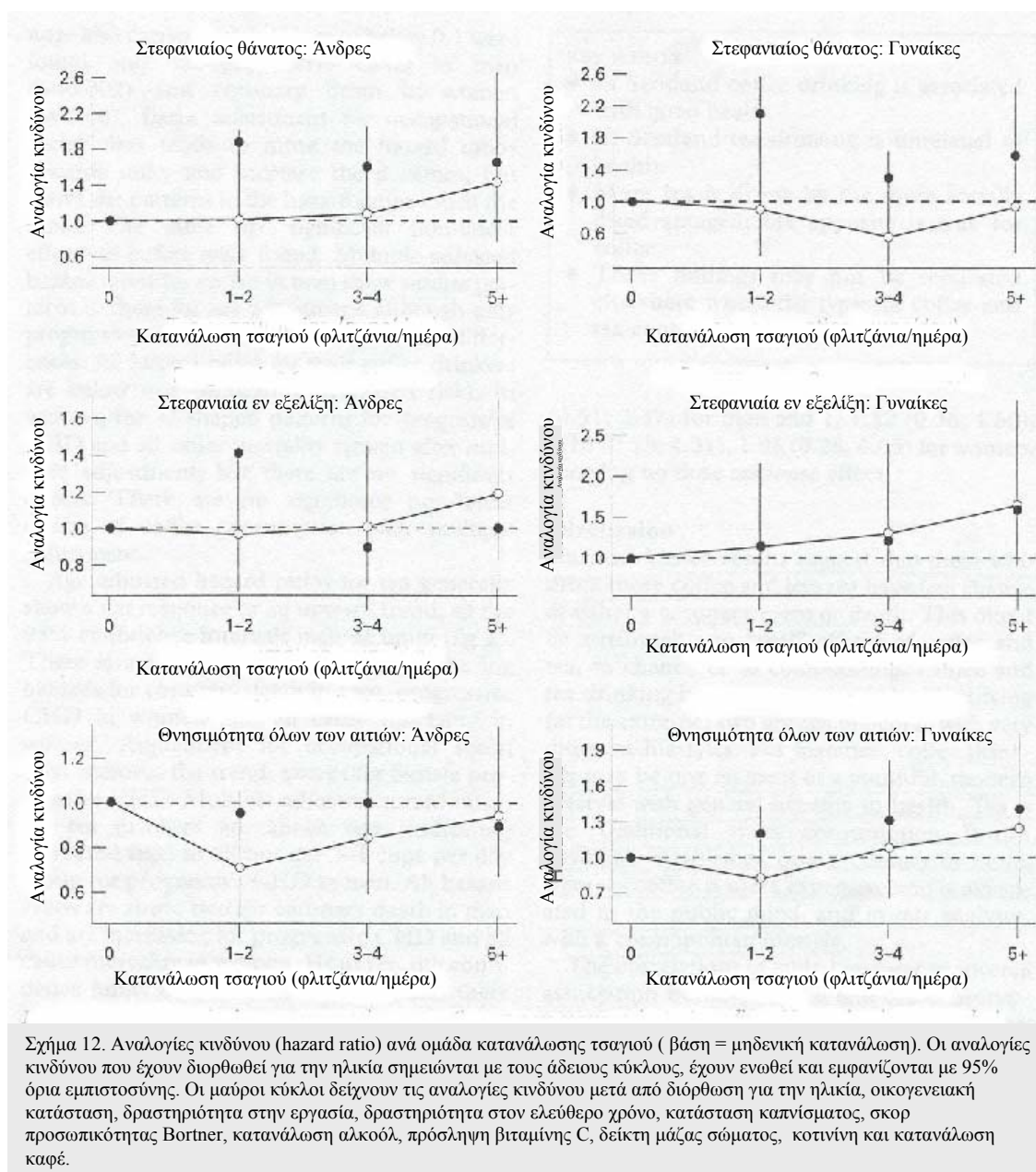
Για δεκαετίες έχει θεωρηθεί ως δεδομένο ότι ο κύριος περιβαλλοντικός παράγοντας για τη στεφανιαία καρδιακή νόσο ήταν η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων. Παρόλα αυτά, η επιβεβαίωση του ρόλου των κορεσμένων λιπαρών οξέων στην στεφανιαία καρδιακή νόσο μέσω των δοκιμών παρέμβασης έχει αποδειχθεί απογοητευτική. Μόνο όταν η δίαιτα εμπλουτιζονταν με ω-3 λιπαρά οξέα, η στεφανιαία καρδιακή νόσος αποτρεπόταν σημαντικά, και ειδικότερα ο καρδιακός θάνατος. Επιπλέον των ω-3 λιπαρών οξέων, πολλά άλλα συστατικά τροφίμων όπως οι φυτικές ίνες, τα αντιοξειδωτικά, το φυλλικό οξύ, το ασβέστιο και ακόμα το αλκοόλ συμβάλλουν στην πρόληψη της στεφανιαίας καρδιακής νόσου. Έτσι η σχέση μεταξύ της διατροφής και της θνητότητας και θνησιμότητας από στεφανιαία καρδιακή νόσο φαίνεται να είναι πολύ πιο σύνθετη από ότι προηγούμενα είχε υποπτευθεί θεωρώντας ως παράγοντες κλειδιά τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, το λινελαϊκό οξύ, τη χοληστερόλη και την αθηροσκλήρωση. Πολλά λοιπόν επιπλέον συστατικά ή πρόσθετα των τροφίμων μπορεί επίσης να παίζουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της στεφανιαίας καρδιακής νόσου (33).

Σε επιδημιολογική μελέτη (Woodward & Tunstall-Pedoe, 1999) που έλαβε χώρα στη Σκωτία, εξετάστηκε δείγμα με 11.000 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 40-59 ετών από το 1984 έως το 1993, για θνησιμότητα όλων των αιτιών, στεφανιαίο θάνατο ή οποιοδήποτε άλλο μεγάλο στεφανιαίο περιστατικό (θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα ή στεφανιαία αγγειακή

χειρουργική επέμβαση). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι εκείνοι που έπιναν περισσότερο καφέ και λιγότερο τσάι είχαν μικρότερες πιθανότητες είτε να τους συμβεί κάποιο στεφανιαίο περιστατικό είτε θάνατος (σχήμα 11 και σχήμα 12 αντίστοιχα), πιθανά λόγω του γεγονότος ότι τα δύο αυτά προϊόντα καταναλώνονται από δύο ομάδες ανθρώπων με διαφορετικό τρόπο ζωής. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε κάποια τάση για ευεργετική συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ με τους παράγοντες στεφανιαίου κινδύνου, του στεφανιαίου κινδύνου και της θνησιμότητας και μη ευεργετική για το τσάι αν και τα αποτελέσματα ήταν μη στατιστικά σημαντικά. Θεωρήθηκε ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η κατανάλωση καφέ μπορεί να είναι λιγότερο βλαπτική στο συγκεκριμένο τόπο, αφού το τσάι συνηθίζεται να συνοδεύεται με γάλα, κρέμα ή άλλα συμπληρώματα τα οποία η μελέτη δεν κατέγραψε (34).

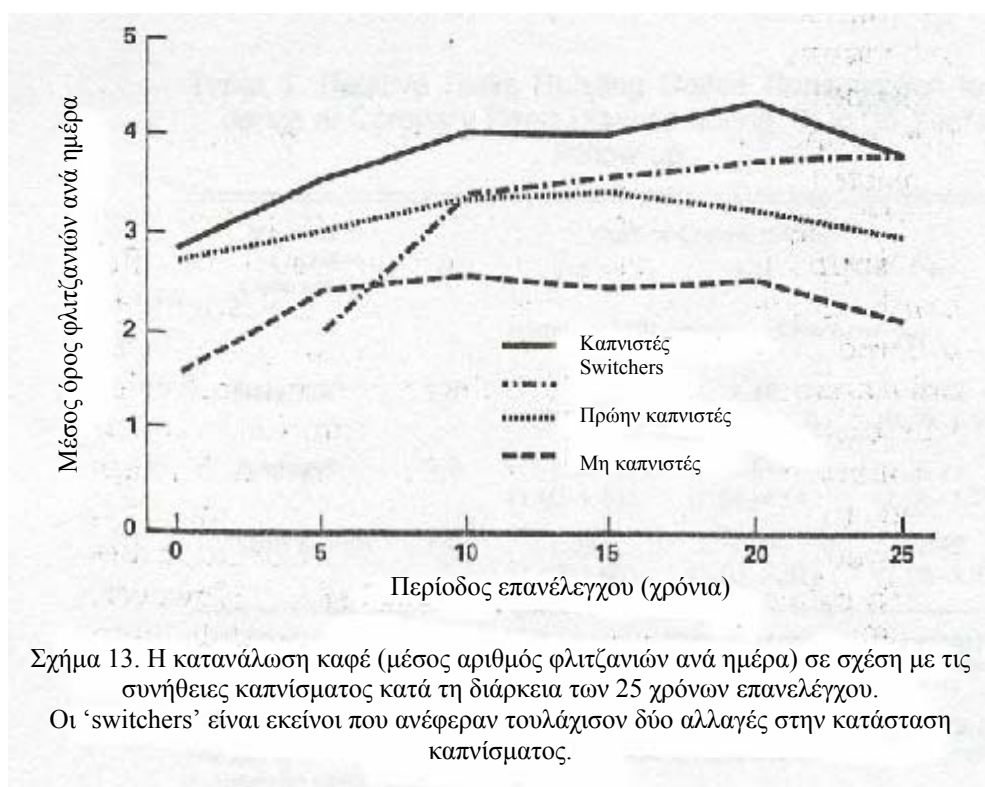


Σχήμα 11. Αναλογίες κινδύνου (hazard ratio) ανά ομάδα κατανάλωσης καφέ (βάση = μηδενική κατανάλωση). Οι αναλογίες κινδύνου που έχουν διορθωθεί για την ηλικία σημειώνονται με τους άδειους κύκλους, έχουν ενωθεί και εμφανίζονται με 95% όρια εμπιστοσύνης. Οι μαύροι κύκλοι δείχνουν τις αναλογίες κινδύνου μετά από διόρθωση για την ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, δραστηριότητα στην εργασία, δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο, κατάσταση καπνίσματος, σκορ προσωπικότητας Bortner, κατανάλωση αλκοόλ, πρόσληψη βιταμίνης C, δείκτη μάζας σώματος, κοτινίνη και κατανάλωση τσαγιού.



Η επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην στεφανιαία καρδιακή νόσο μελετήθηκε σε 1130 άνδρες φοιτητές της ιατρικής οι οποίοι παρακολουθούνταν από τα 19 έως τα 35 χρόνια τους. Το κάπνισμα ήταν ένας από τους παράγοντες που μελετήθηκαν μαζί με τη κατανάλωση καφέ και για τα οποία οι ερευνητές φρόντισαν να παίρνουν στοιχεία σε πολλά χρονικά διαστήματα και όχι μόνο στην αρχή και στο τέλος της έρευνας. Η κατανάλωση καφέ σχετίστηκε ισχυρά με τις συνήθειες καπνίσματος της ίδιας περιόδου για όλη τη διάρκεια της μελέτης (σχήμα 13). Οι μη καπνιστές συνεχώς ανέφεραν

το μικρότερο μέσο όρο πρόσληψης (περίπου 2,3 φλιτζάνια την ημέρα) καθ'όλη την 25χρονη περίοδο, ενώ τα άτομα που συνέχισαν το κάπνισμα σε όλη την περίοδο αυτή ανέφεραν το μεγαλύτερο μέσο όρο κατανάλωσης καφέ (περίπου 3,8 φλιτζάνια την ημέρα). Τα άτομα που έκοψαν το κάπνισμα (περίπου 40% των ατόμων) συνέχισαν να πίνουν περισσότερο καφέ από εκείνους που δεν είχαν ποτέ καπνίσει, αλλά έπιναν λιγότερο καφέ από τους καπνιστές (περίπου 3,0 φλιτζάνια την ημέρα). Τα άτομα που έπιναν πέντε ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ την ημέρα είχαν την υψηλότερη αθροιστική επίπτωση στεφανιαίας νόσου (10,7%), συγκρινόμενοι με τα άτομα που έπιναν τρία με τέσσερα φλιτζάνια τη μέρα (8,8%), ένα με δύο φλιτζάνια τη μέρα (5,1%), ή καθόλου (1,6%, $P = 0,04$) (σχήμα 14). Τα άτομα που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες καφέ είχαν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να αποκτήσουν στεφανιαία καρδιακή νόσο από τους μη καταναλωτές καφέ (35).



Σχήμα 14. Αθροιστική επίπτωση της στεφανιαίας καρδιακής νόσου σε διάφορες στιγμές επανελέγχου, ανάλογα με την κατανάλωση καφέ στην αρχή.

Αρχική κατανάλωση καφέ	Άτομα σε κίνδυνο	No. Στεφανιαίων επεισοδίων	Αθροιστική επίπτωση της στεφανιαίας νόσου		
			Έτη επανελέγχου (t _i)		
			20	25	30
Φλιτζάνια ανά ημέρα			Ποσοστό ατόμων		
0	189	4	1.6	1.6	1.6
1-2	474	17	2.0	3.1	5.1
3-4	243	17	3.8	7.5	8.8
≥5	134	9	3.0	5.1	10.7
Σύνολο	1040	47			
Αριθμός ατόμων που συνέβαλαν Άτομα-έτη στο t _i			930	582	290

Σε έρευνα (Siegler et al, 1992) που μελέτησε 4710 φοιτητές και φοιτήτριες για 23 χρόνια περίπου, συσχέτισε τα εχθρικά άτομα με αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης ($r = 0.043$ με $P = 0,0038$), μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος ($r = 0.055$ με $P = 0,0003$), υψηλότερα πηλικά λιπιδίων ($r = 0.092$ με $P = 0,01$) και το κάπνισμα ($r = 0.069$ με $P < 0,0001$) (σχήμα 15) σε σχέση με τα άτομα που δεν ήταν εχθρικά στο κολέγιο. Η ανάλυση των δεδομένων μετά από 23 χρόνια έδειξε σημαντική συσχέτιση της εχθρότητας με τους ίδιους αρχικούς παράγοντες αλλά επίσης και με τη κατανάλωση αλκοόλ και την υπέρταση (σχήμα 16). Έτσι τα εχθρικά άτομα μέσα από τον συνδυασμό των παραγόντων αυτών ήταν πιο πιθανά να έχουν υψηλά ποσοστά στεφανιαίας νόσου κατά την ενήλικη ζωή τους (36).

Σχήμα 15. Αρχικά σκορς επιθετικότητας (Ho), ως προβλέψεις παραγόντων κινδύνου, διορθωμένα ως προς την ηλικία και το φύλο στην Alumni Heart Study του Πανεπιστημίου της Βόρειας Καρολίνα*

Μεταβλητές	Δοκιμή της επίδρασης Ho		Προβλεπόμενες τιμές για τις εξαρτημένες μεταβλητές		Μερική συσχέτιση Pearson της εξαρτημένης μεταβλητής με το Ho
	F	p	Στο 20° εκατοστημόριο για Ho=11	Στο 80° εκατοστημόριο για Ho=24,5	
Καφεΐνη (4,472)†, ‡	8.40	0.0038	3.43	3.63	0.043
Δείκτης μάζας σώματος (4,416)§	13.41	0.0003	24.61	24.95	0.055
Άσκηση (4,457)	6.85	0.0089	3.37	3.59	0.039
Αλκοόλ (4,339)¶	4.73	0.0297	6.38	6.88	0.033
Αναλογία λιπιδίων (792)#	6.66	0.0100	4.41	4.62	0.092
Κάπνισμα (4,481)**	21.43††	<0.0001	0.148	0.193	0.069
Υπέρταση (4,435)‡‡	0.10††	0.7531	0.105	0.108	0.004

*Οι αρχικές τιμές μετρήθηκαν από το 1964 έως το 1966. Τα δεδομένα της προοπτικής μελέτης συγκεντρώθηκαν από το 1987 έως το 1991.

† Οι αριθμοί στις παρενθέσεις: αριθμοί των ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση.

‡ Η καφεΐνη μετρήθηκε σε σερβιρίσματα/ημέρα.

§ Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε ως βάρος (kg)/ ύψος(m)²

|| Η άσκηση μετρήθηκε σε ώρες/ εβδομάδα.

¶ Το αλκοόλ είναι τα σερβιρίσματα μπύρας, κρασιού ή λικέρ της προηγούμενης εβδομάδας.

Η αναλογία λιπιδίων είναι η ολική χοληστερόλη ορού/ χοληστερόλη της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας

** Η κατάσταση καπνίσματος είναι το ποσοστό των καπνιστών στον επανέλεγχο.

†† Τιμή χ^2 και όχι η τιμή F

‡‡ Η υπέρταση ήταν το ποσοστό των ατόμων που ανέφεραν διάγνωση υψηλής πίεσης αίματος.

Σχήμα 16. Σκορς επιθετικότητας (Ho) μετά τον επανέλεγχο, ως προβλέψεις παραγόντων κινδύνου, διορθωμένα ως προς την ηλικία και το φύλο στην Alumni Heart Study του Πανεπιστημίου της Βόρειας Καρολίνα*

Μεταβλητές	Δοκιμή της επίδρασης Ho		Προβλεπόμενες τιμές για τις εξαρτημένες μεταβλητές		Μερική συσχέτιση Pearson της εξαρτημένης μεταβλητής με το Ho
	F	p	At Ho = 11	At Ho = 24	
Καφεΐνη (3,824)†, ‡	50.00	<0.0001	3.35	3.95	0.114
Δείκτης μάζας σώματος (3,774)§	31.71	<0.0001	24.52	25.18	0.091
Άσκηση (3,814)	1.29	0.2568	3.52	3.40	-0.018
Αλκοόλ (3,714)¶	10.16	0.0014	6.37	7.29	0.052
Αναλογία λιπιδίων (827)#	11.20	0.0006	4.44	4.75	0.116
Κάπνισμα (3,833)**	11.80††	0.0010	0.150	0.192	0.053
Υπέρταση (3,783)‡‡	7.02††	0.0081	0.090	0.117	0.043

*Οι αρχικές τιμές μετρήθηκαν από το 1964 έως το 1966. Τα δεδομένα της προοπτικής μελέτης συγκεντρώθηκαν από το 1987 έως το 1991.

† Οι αριθμοί στις παρενθέσεις: αριθμοί των ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση.

‡ Η καφεΐνη μετρήθηκε σε σερβιρίσματα/ημέρα.

§ Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε ως βάρος (kg)/ ύψος(m)²

|| Η άσκηση μετρήθηκε σε ώρες/ εβδομάδα.

¶ Το αλκοόλ είναι τα σερβιρίσματα μπύρας, κρασιού ή λικέρ της προηγούμενης εβδομάδας.

Η αναλογία λιπιδίων είναι η ολική χοληστερόλη ορού/ χοληστερόλη της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας

** Η κατάσταση καπνίσματος είναι το ποσοστό των καπνιστών στον επανέλεγχο.

†† Τιμή χ^2 και όχι η τιμή F

‡‡ Η υπέρταση ήταν το ποσοστό των ατόμων που ανέφεραν διάγνωση υψηλής πίεσης αίματος.

Μια άλλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη (Willet et al, 1996) μελέτησε 85.747 αμερικανίδες γυναίκες νοσοκόμες ηλικίας 34-59 ετών, χωρίς ιστορικό στεφανιαίας καρδιακής νόσου, εγκεφαλικού ή καρκίνου, για 10 χρόνια. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ (6 ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ την ημέρα) και του κινδύνου για μεταγενέστερη στεφανιαία καρδιακή νόσο πράγμα που ίσχυε για καπνίστριες και μη καπνίστριες (σχήμα 17). Το αποτέλεσμα αυτό ίσως να οφείλεται και στην ομοιογένεια του συγκεκριμένου πληθυσμού που είναι ιδιαίτερα ευαισθητοποιημένος στα θέματα υγείας. Η κατανάλωση καφέ σχετίστηκε ισχυρά με το κάπνισμα και επιπλέον οι ερευνητές επιφυλάσσουν για την κατανάλωση μη φιλτραρισμένου καφέ και την επίδρασή του στον κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (37).

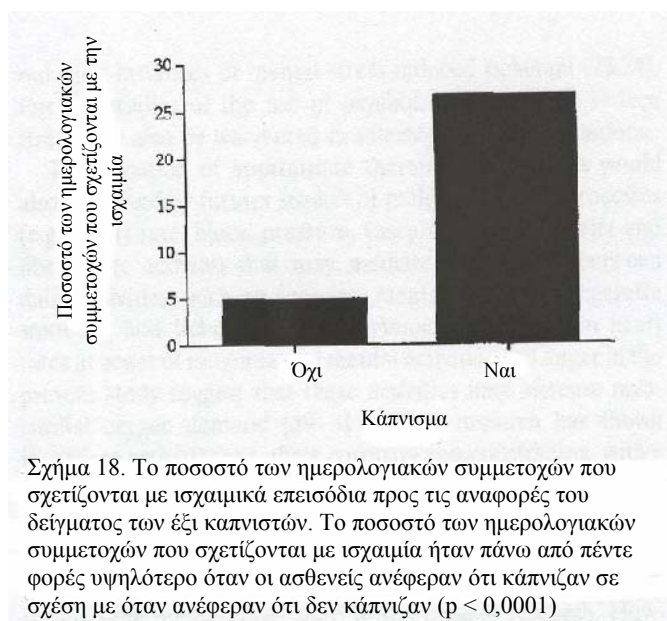
Σχήμα 17. Κατανάλωση καφέ το 1980 και σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία καρδιακή νόσο κατά τα 10 χρόνια επανελέγχου.

Κατανάλωση καφέ Φλιτζάνια/ημέρα	Άτομα - Έτη	Περιστατικά	Σχετικός Κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)		
			Δ. για ηλικία	Δ. για ηλικία και κάπνισμα	Πολυπαραγοντική Δ.*
0	134 484	155	1.0	1.0	1.0
0.03-0.6	50 548	44	1.04 (0.75-1.46)	1.06 (0.75-1.49)	1.15 (0.82-1.61)
0.7-1	112 338	78	0.72 (0.55-0.95)	0.75 (0.57-0.98)	0.82 (0.62-1.08)
2-3	272 547	210	0.82 (0.66-1.01)	0.74 (0.60-0.91)	0.88 (0.71-1.09)
4-5	139 978	138	1.10 (0.87-1.38)	0.79 (0.62-1.00)	0.95 (0.76-1.21)
≥6	38 547	87	1.43 (1.10-1.86)	0.83 (0.62-1.10)	0.95 (0.73-1.26)
P, trend			.11	.01	.77

* Το μοντέλο περιλαμβάνει τα παρακάτω: ηλικία (5 κατηγορίες); Χρόνος περιόδου; Δείκτης μάζας σώματος (5 κατηγορίες); Κάπνισμα (ποτέ, στο παρελθόν, και παρόν κάπνισμα για 1-14, 15-24 και ≥25 τσιγάρα την ημέρα); Κατάσταση εμμηνοπαυσίας (προεμμηνοπαυσιακές, μεταεμμηνοπαυσιακές χωρίς ορμονική θεραπεία, μεταεμμηνοπαυσιακές με ορμονική θεραπεία στο παρελθόν, εμμηνοπαυσιακές με παρούσα ορμονική θεραπεία); Οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου πριν τα 60 έτη; Χρήση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων; Χρήση συμπληρώματος βιταμίνης Ε; Κατανάλωση αλκοόλ (τέσσερις κατηγορίες); Και ιστορικό διαβήτη, υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας.

Δ= Διόρθωση

Τα πιθανά εναύσματα για την ισχαιμία του μυοκαρδίου σε άτομα με προϋπάρχουσα ή υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο δεν περιελάμβαναν άμεσα την κατανάλωση καφέ αλλά έμμεσα μέσα από την σχέση της με το κάπνισμα ($p<0,001$) (σχήμα 18). Έτσι η καφεΐνη δε φάνηκε να σχετίζεται με τη νόσο αυτή ή με την ενεργοποίηση των δυσάρεστων επιπλοκών της στους συγκεκριμένους ασθενείς (38).



Η στεφανιαία καρδιακή νόσος αποτελεί την αιτία θανάτου της πλειοψηφίας των ασθενών με αιφνίδιο θάνατο λόγω αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής. Μεγάλη αναδρομική μελέτη (De Vreede-Swagemakers et al, 1999) ασθενών-μαρτύρων, μέσης ηλικίας 63 ετών, έδειξε ότι οι βαρείς καταναλωτές καφέ (>10 φλιτζάνια καφέ την ημέρα) ήταν περισσότεροι στην ομάδα των ασθενών από ότι στην ομάδα των μαρτύρων. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε μια ισχυρή και ανεξάρτητη θετική συσχέτιση της κατανάλωσης πάνω από 10 φλιτζανιών καφέ την ημέρα (Λόγος πιθανοτήτων (odd ratio) = 55,7, 95%CI) (σχήμα 19) με την αιφνίδια καρδιακή ανακοπή (39).

Σχήμα 19. Αποτελέσματα της πολλαπλής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης, με τη ξαφνική καρδιακή ανακοπή ως την εξαρτημένη μεταβλητή και 3 σετ ανεξάρτητων μεταβλητών (μοντέλο 1,2,3)

Μεταβλητές	Μοντέλο 1 ^α (OR 95% ΔΕ)	Μοντέλο 2 ^β (OR 95% ΔΕ)	Μοντέλο 3 ^γ (OR 95% ΔΕ)
Υπέρταση	2.3 (1.3–4.1)	2.5 (1.3–4.9)	2.9 (1.5–6.1)
Υπερχοληστερολαιμία	0.7 (0.4–1.3)	0.7 (0.3–1.3)	0.7 (0.4–1.6)
Νεανικός διαβήτης	2.9 (1.1–7.6)	2.0 (0.6–6.1)	2.2 (0.7–7.1)
Κάπνισμα			
Πρώην καπνιστής	0.8 (0.3–2.0)	0.6 (0.2–1.8)	0.5 (0.15–1.6)
Καπνιστής	1.7 (0.7–4.4)	0.9 (0.2–1.8)	0.9 (0.30–3.1)
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	4.8 (2.5–9.3)	7.7 (3.5–17.2)	4.0 (1.7–9.3)
Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια ανά ημέρα)			
1–3		2.3 (0.7–8.0)	2.8 (0.6–12.6)
4–6		1.3 (0.4–4.3)	1.8 (0.4–7.9)
7–10		1.4 (0.4–5.2)	2.0 (0.4–10.5)
>10		27.3 (3.8–198)	55.7 (6.4–482.8)
Κατανάλωση αλκοόλ (ποτήρια ανά εβδομάδα)			
1–21		0.5 (0.2–0.9)	0.5 (0.2–0.98)
>21		2.1 (0.6–6.8)	1.2 (0.4–4.4)
LVEF			
<40%			11.2 (4.4–28.5)
Όχι ηχοκαρδιογράφημα			1.2 (0.6–2.7)

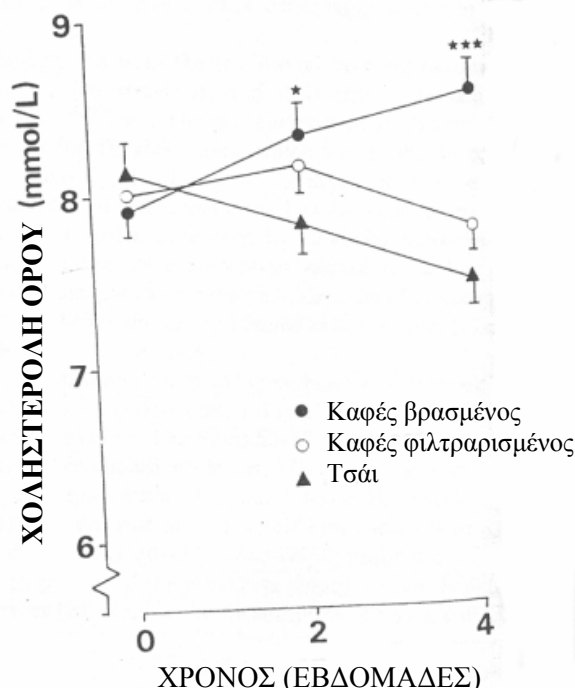
^α Περιλαμβάνει υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, διαβήτη, κάπνισμα και προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (και συμπαράγοντες την ηλικία και το φύλο).
^β Όπως στο μοντέλο 1 και επιπλέον περιλαμβάνει την κατανάλωση καφέ και αλκοόλ.
^γ Όπως στο μοντέλο 2 και επιπλέον περιλαμβάνει το κλάσμα αριστερής κοιλιακής εξώθησης (LVEF).

Τέλος, ασθενείς (μέσης ηλικίας 61 ετών) με στεφανιαία αρτηριακή νόσο (σταθερή στηθάγχη θώρακος) μετά από κατανάλωση καφεΐνης (250mg) και δοκιμασίας σε διάδρομο γυμναστικής, φάνηκε να μπορούν άνετα να μπορούν να ανεχτούν την ποσότητα αυτή χωρίς να επηρεάσει το μέγεθος της ισχαιμίας από την άσκηση, της λειτουργίας του μυοκαρδίου ή τη διάρκεια της άσκησης. Η λήψη καφεΐνης δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στο καρδιακό ρυθμό ηρεμίας ή στη συστολική ή τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Επίσης δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα ή τη δριμύτητα των κοιλιακών ή κοιλιακών αρρυθμιών μετά τη λήψη καφεΐνης, κατά την ηρεμία ή κατά την άσκηση. Ένα μειονέκτημα της έρευνας αυτής ήταν ότι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με β-αποκλειστές που σαφώς περιορίζουν τη δράση της καφεΐνης (40).

5.2.3. ΚΑΦΕΪΝΗ, ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΑ ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Λόγω της μεγάλης κατανάλωσης καφέ και καφεΐνης των πληθυσμών των διαφόρων χωρών και μαζί με την υπόθεση της συσχέτισης της κατανάλωσης καφέ με την ισχαιμική καρδιακή νόσο, η πιθανότητα επιδράσεων της κατανάλωσης αυτής στα λιπίδια και στη χοληστερόλη του αίματος έχει γίνει αντικείμενο έρευνας αλλά και αντιπαράθεσης για πάνω από δύο δεκαετίες (41).

Φαίνεται ότι πολύ σπουδαίο ρόλο στο όλο ζήτημα παίζει ο τρόπος παρασκευής του καφέ. Σε έρευνα (Ago et al, 1987) που έγινε με δείγμα μεσήλικους (31-60 ετών) υπερχοληστερολαιμικούς (ήπια ή μέτρια υπερχοληστερολαιμία) Φιλανδούς που κατανάλωναν οχτώ φλιτζάνια βρασμένου ή φιλτραρισμένου καφέ ή τσαγιού την ημέρα για τέσσερις συνεχόμενες εβδομάδες βρέθηκε ότι ο καφές που παρασκευαζόταν με βράσιμο αύξανε την συγκέντρωση χοληστερόλης ορού (σχήμα 20). Η αύξηση αυτή μάλιστα οφείλονταν σε αύξηση της συγκέντρωσης των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας και δεν περιελάμβανε την χοληστερόλη των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (σχήμα 21). Το φαινόμενο αποδόθηκε στο γεγονός ότι κατά το βράσιμο, χρησιμοποιούνται υψηλότερες θερμοκρασίες και ο χρόνος επαφής του καφέ και των τοιχωμάτων είναι μεγαλύτερος από ότι στον καφέ φίλτρου. Προφανώς υπερχοληστερολαιμική ουσία είτε σχηματίζεται είτε αποσπάται κατά την προετοιμασία του βρασμένου καφέ. Η διαφορά αυτή που υπάρχει μεταξύ βρασμένου και φιλτραρισμένου καφέ σημαίνει ότι η επίδραση δεν οφείλεται στην καφεΐνη. Δεν διευκρινίζεται όμως αν η αύξηση στη συγκέντρωση της LDL ορού είναι αποτέλεσμα μειωμένου καταβολισμού της ή αυξημένης παραγωγής της (42).



Σχήμα 20. Συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης ορού (μέση τιμή $\pm$ SEM) κατά τη συνήθη πρόσληψη καφέ (μηδενικό επίπεδο) και κατά την κατανάλωση βρασμένου καφέ, φιλτραρισμένου καφέ και τσαγιού, 8 φλιτζάνια την ημέρα σε 42 άτομα με ήπια έως μέτρια υπερχοληστερολαιμία. * $P < .01$ για το βρασμένο καφέ έναντι του τσαγιού; *** $P < .001$ για το βρασμένο καφέ έναντι του φιλτραρισμένου καφέ και του τσαγιού (paired t-test).

Σχήμα 21. Λιποπρωτεϊνικά λιπίδια ορού και Αποπρωτεΐνες Α-I και Β ορού πριν και μετά την κατανάλωση βρασμένου καφέ, φιλτραρισμένου καφέ και τσαγιού (8 φλιτζάνια/ημέρα) σε 42 άτομα με ήπια έως μέτρια υπερχοληστερολαιμία

	Βρασμένος καφές		Φιλτραρισμένος καφές		Τσάι		ANOVA	
	Αρχικά	4 εβδομάδες	Αρχικά	4 εβδομάδες	Αρχικά	4 εβδομάδες	F	Τιμή P
Χοληστερόλη (mmol / L)								
Ολική ορού	7.92 $\pm$ 0.14	8.56 $\pm$ 0.18*†	8.02 $\pm$ 0.26	7.77 $\pm$ 0.14	8.15 $\pm$ 0.17	7.46 $\pm$ 0.14†	5.61	<.0001
VLDL	0.54 $\pm$ 0.06	0.64 $\pm$ 0.11	0.42 $\pm$ 0.05	0.48 $\pm$ 0.07	0.47 $\pm$ 0.10	0.41 $\pm$ 0.05	1.26	NS
LDL	5.87 $\pm$ 0.15	6.42 $\pm$ 0.19†§	6.10 $\pm$ 0.17	5.75 $\pm$ 0.19	6.14 $\pm$ 0.16	5.52 $\pm$ 0.14†	3.86	<.01
HDL	1.51 $\pm$ 0.06	1.51 $\pm$ 0.07	1.50 $\pm$ 0.06	1.54 $\pm$ 0.06	1.54 $\pm$ 0.05	1.52 $\pm$ 0.06	0.09	NS
κλάσμα LDL/HDL	4.16 $\pm$ 0.22	4.59 $\pm$ 0.24	4.39 $\pm$ 0.23	3.96 $\pm$ 0.19	4.21 $\pm$ 0.19	3.88 $\pm$ 0.20	1.53	NS
Τριγλυκερίδια (mmol/L)								
Ολικά ορού	1.82 $\pm$ 0.14	2.05 $\pm$ 0.21	1.59 $\pm$ 0.11	1.65 $\pm$ 0.17	1.63 $\pm$ 0.15	1.49 $\pm$ 0.13	1.68	NS
VLDL	0.94 $\pm$ 0.11	1.03 $\pm$ 0.16	0.73 $\pm$ 0.08	0.86 $\pm$ 0.12	0.73 $\pm$ 0.10	0.73 $\pm$ 0.09	1.27	NS
Αποπρωτεΐνη Α-I (g/L)	1.75 $\pm$ 0.04	1.74 $\pm$ 0.04	1.75 $\pm$ 0.04	1.75 $\pm$ 0.03	1.77 $\pm$ 0.04	1.72 $\pm$ 0.03	0.17	NS
Αποπρωτεΐνη Β (g/L)	1.36 $\pm$ 0.04	1.52 $\pm$ 0.04†§	1.40 $\pm$ 0.04	1.39 $\pm$ 0.04	1.35 $\pm$ 0.04	1.32 $\pm$ 0.03	3.19	<.01
Σωματικό βάρος (kg)	75.3 $\pm$ 1.86	75.4 $\pm$ 1.87	75.1 $\pm$ 1.86	75.1 $\pm$ 1.91	74.9 $\pm$ 1.84	75.0 $\pm$ 1.90	0.01	NS

Οι τιμές είναι οι μέσες $\pm$ SEM

* $P < .001$; § $P < .01$ Συγκρινόμενο με τον φιλτραρισμένο καφέ και το τσάι για 4 εβδομάδες.

† $P < .01$; ‡ $P < .05$ Συγκρινόμενο με την αρχική τιμή (paired t-test)

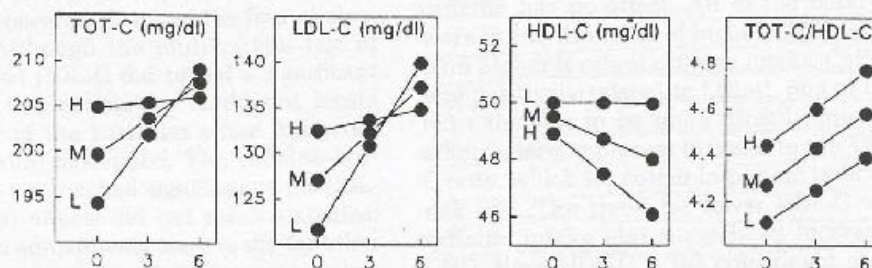
Μια άλλη μελέτη (Lane et al, 1994) είχε δείξει ότι η μεγαλύτερη λήψη καφεϊνούχου ροφήματος σχετίζονταν με υψηλότερα επίπεδα LDL-C και με υψηλότερη αναλογία ολικής χοληστερόλης προς HDL-C, που αμφότερα δείχνουν μεγαλύτερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (σχήμα 22). Επιπλέον, αντί να χειροτερεύει τις επιδράσεις του αισθήματος εχθρότητας στη χοληστερόλη,

η καφεΐνη φάνηκε να μην επηρεάζει την ολική χοληστερόλη ορού και την LDL-C στα εχθρικά άτομα προφανώς λόγω κοινού μηχανισμού αύξησης της χοληστερόλης (43).

Σχήμα 22. Συσχετίσεις μεταξύ ανεξαρτήτων μεταβλητών, συμεταβλητών παραγόντων κινδύνου, και εξαρτημένων μεταβλητών λιπιδίων ορού (N = 763)

	Καφεΐνη	Εχθρότητα Μικτή	Φύλο	Ολική- C	LDL-C	HDL-C	Tot/HDL
Πρόσληψη καφεΐνης (καθημερινά σερβιρίσματα)	1.0	0.15****	0.16****	0.13***	0.15****	-0.18****	0.23****
Μικτή εχθρότητα	0.15****	1.0	0.03	0.06	0.06	-0.12***	0.15****
Εχθρότητα Cook-Medley	0.15****	0.92****	0.01	0.04	0.03	-0.10**	0.12***
Φύλο (A = 1/ Γ = 0)	0.16****	0.03	1.0	0.14****	0.20****	-0.37****	0.35****
Ηλικία (έτη)	0.04	-0.04	-0.12***	0.03	-0.00	0.12***	-0.06
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	0.24****	0.10**	0.29****	0.15****	0.13***	-0.31****	0.33****
Κάπνισμα (N = 1/ O = 0)	0.15****	0.06	0.03	0.10**	0.10**	-0.11**	0.16****
Αλκοόλ (εβδομαδιαία σερβιρίσματα)	0.07	0.03	0.20****	0.18****	0.11**	0.12***	-0.00
Άσκηση (ώρες εβδομαδιαίως)	-0.05	0.03	0.11***	-0.02	-0.01	0.07*	-0.07*

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; **** $p < .0001$.



Σχήμα 22. Προβλεπόμενες τιμές των μεταβλητών χοληστερόλης ορού και λιποπρωτεϊνών έναντι καθημερινής πρόσληψης καφεΐνης για υψηλό (H = 90° εκατοστημόριο), μέσο (M = 50° εκατοστημόριο) και χαμηλό (L = 10° εκατοστημόριο) σκορ εχθρότητας μικτής. Οι προβλεπόμενες τιμές έχουν διορθωθεί για τις επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, και άσκηση.

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μια άλλη μελέτη (Wei et al, 1995) στην οποία συμμετείχαν 2109 υγιή άτομα ηλικίας 25-65 ετών που δεν κάπνιζαν. Η αύξηση της κατανάλωσης κατά ένα φλιτζάνι καφέ σχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης κατά 2-3mg/dl περίπου. Επίσης τα επίπεδα χοληστερόλης φάνηκε να είναι σχετικά με τη δόση του καφέ που καταναλωνόταν. Επιπλέον, η αλλαγή των επιπέδων χοληστερόλης δεν σχετίστηκε με την κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ, κανονικού τσαγιού, ντεκαφεϊνέ τσαγιού ή ποτού κόλα με καφεΐνη (σχήμα 23) (41).

Σχήμα 23. Αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ πλάσματος (mg/dl) που σχετίζονται με αλλαγές στην κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια ανά εβδομάδα) σε μοντέλα παλινδρόμησης.

	Ολική χοληστερόλη				HDL χοληστερόλη				Τριγλυκερίδια			
	β_u^*	P_u^*	β_a^*	P_a^*	β_u	P_u	β_a	P_a	β_u	P_u	β_a	P_a
Κανονικός καφές	0.318	<0.001	0.260	<0.001	0.010	0.66	0.033	0.16	0.273	0.021	0.048	0.69
Καφές χωρίς καφεΐνη	-0.047	0.56	0.060	0.47	0.059	0.025	0.022	0.41	-0.355	0.011	-0.154	0.28
Κανονικό τσάι	-0.012	0.90	-0.110	0.27	-0.032	0.33	-0.013	0.70	0.203	0.24	0.074	0.66
Τσάι χωρίς καφεΐνη	-0.112	0.44	-0.004	0.97	0.138	0.004	0.078	0.11	0.369	0.15	-0.019	0.94
Κόλα με καφεΐνη	0.094	0.41	0.058	0.61	0.045	0.23	0.010	0.80	-0.091	0.65	0.061	0.76

* Μη διορθωμένη τιμή β και P.

† Διορθωμένες τιμές β και P για τα τελικά μοντέλα. Διορθωμένες για το φύλο, ηλικία και αρχικές μεταβλητές: BMI, κατανάλωση αλκοόλ, και PAI.

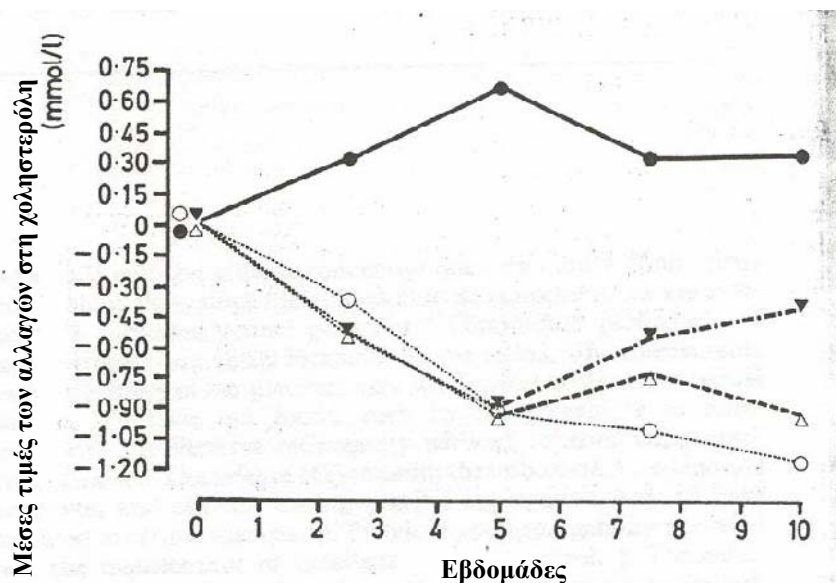
Μια άλλη μελέτη (Thelle et al, 1983) που έγινε στη Βόρεια Νορβηγία, η Tromsø Heart Study, εξέτασε τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης ορού, της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, και των τριγλυκεριδίων σε ένα πληθυσμό 14.667 ατόμων ηλικίας 20-54 ετών. Υπήρξε θετική και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και των επιπέδων ολικής χοληστερόλης ορού και το μέγεθός της έθεσε των καφέ ισχυρό καθοριστή των επιπέδων χοληστερόλης ορού του συγκεκριμένου πληθυσμού. Η καφεΐνη δε θεωρήθηκε το υπεύθυνο συστατικό. Η κατανάλωση καφέ σχετίστηκε επίσης θετικά με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και στα δύο φύλα και αρνητικά με τα επίπεδα της HDL στις γυναίκες (σχήμα 24) (44).

Σχήμα 24. Διορθωμένες μέσες τιμές επιπέδων ολικής χοληστερόλης ορού, HDL-C και τριγλυκεριδίων σε 7121 άνδρες και 6837 γυναίκες σχετικά με την κατανάλωση καφέ.

Φλιτζάνια Ανά Ημέρα	Ολική Χοληστερόλη		HDL Χοληστερόλη		Τριγλυκερίδια	
	Ανδρες	Γυναίκες	Ανδρες	Γυναίκες	Ανδρες	Γυναίκες
	<i>mmol per liter</i>					
<1	5.56 ±0.05	5.32 ±0.05	1.39 ±0.02	1.71 ±0.02	1.60 ±0.04	1.05 ±0.03
1-4	5.89 ±0.02	5.61 ±0.02	1.45 ±0.01	1.76 ±0.01	1.63 ±0.02	1.08 ±0.01
5-8	6.07 ±0.02	5.70 ±0.02	1.46 ±0.01	1.74 ±0.01	1.65 ±0.02	1.07 ±0.01
9+	6.23 ±0.03	5.92 ±0.04	1.44 ±0.01	1.69 ±0.02	1.63 ±0.03	1.13 ±0.02
Σύνολο †	6.01 ±1.10	5.65 ±1.03	1.45 ±0.44	1.74 ±0.40	1.64 ±0.92	1.08 ±0.56
Τιμές P ‡						
Ισοδυναμία	0.000	0.000	0.004	0.000	0.642	0.053
Γραμμική τάση	0.000	0.000	0.035	0.320	0.730	0.018

* Διορθωμένο για ηλικία, δείκτη μάζας σώματος, φυσική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο, κατανάλωση τσιγάρων και αλκοόλ, και χρόνος από το τελευταίο γεύμα (για τα τριγλυκερίδια μόνο). Οι τιμές έχουν εκφραστεί ως μέσες ± SEM. Το HDL εκφράζει την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.
† Οι συν ή πλην τιμές σε αυτή τη σειρά είναι τυπικές αποκλίσεις
‡ Δοκιμασμένο για τις κατηγορίες καφέ

Δύο χρόνια αργότερα δημοσιεύτηκαν συμπληρωματικά στοιχεία της παραπάνω έρευνας (Førde et al, 1985) που αφορούσαν την επίδραση της κατανάλωσης καφέ στις συγκεντρώσεις λιπιδίων ορού ανδρών με υπερχοληστερολαιμία. Βρέθηκε ότι η αποχή για πέντε εβδομάδες από την κατανάλωση καφέ δημιούργησε πτώση των επιπέδων χοληστερόλης ορού και στα 33 άτομα που έλαβαν μέρος στην έρευνα σε σχέση με τα άτομα που συνέχισαν να πίνουν καφέ και συνέχισαν να μειώνονται στα άτομα που απείχαν για δέκα εβδομάδες. Επίσης οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης αυξήθηκαν ξανά στα άτομα που ξανάρχισαν την κατανάλωση βρασμένου καφέ αλλά δεν άλλαξαν στα άτομα που ξανάρχισαν την κατανάλωση καφέ φίλτρου (σχήμα 25) (45).



Σχήμα 25. Μέσες τιμές των αλλαγών στη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης από τις αρχικές τιμές κατά τη διάρκεια 10 εβδομάδων σε άνδρες με υπερχοληστερολαιμία, από τους οποίους 8 συνέχισαν τη συνήθη λήψη καφέ (●—●), 9 εγκατέλειψαν την κατανάλωση καφέ εντελώς (○·····○) και 16 εγκατέλειψαν την κατανάλωση καφέ για 5 μόνο εβδομάδες και από εκεί και πέρα έπιναν βρασμένο (▼- - - - -▼) ή φιλτραρισμένο (Δ- - - - -Δ) καφέ.

Μετατροπή των SI σε παραδοσιακές μονάδες-----Χοληστερόλη: 1mmol $\approx$ 39mg /100ml

Τρία χρόνια αργότερα από επόμενη συμπληρωματική έρευνα (Bønna et al, 1988) θεωρήθηκε ότι ο καφές περιέχει μια ή περισσότερες ουσίες που επηρεάζουν το μεταβολισμό της χοληστερόλης και η διάρκεια που το τρίμα του καφέ βρίσκεται στο καυτό νερό καθορίζει και τη έκταση της επίδρασης (46). Οι ουσίες αυτές μερικά χρόνια αργότερα ταυτοποιήθηκαν και φάνηκε ότι είναι τα διτερπένια καφεστόλη (cafestol) και καϊβιόλη (kahweol) τα οποία βρίσκονται σε αφθονία στον μη φιλτραρισμένο καφέ (47).

Τα διτερπένια αυτά ως τώρα έχουν βρεθεί μόνο στο σπέρμα του καφέ. Σε κλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η λήψη 50-120 mg την ημέρα των ουσιών αυτών αύξανε τη χοληστερόλη πλάσματος κατά 35%(102). Συγκεκριμένη έρευνα (Halvorsen et al, 1998) πάνω στο θέμα έδειξε ότι η καφεστόλη μείωσε σημαντικά τη δέσμευση, την πρόσληψη και τον μεταβολισμό της ραδιοεπισημασμένης LDL σε ανθρώπινους ινοβλάστες. Επιπλέον σημειώθηκε μειωμένο ποσό της πρωτεΐνης του LDL υποδοχέα. Αντίθετα, δεν υπήρξε σημαντική επίδραση της καφεστόλης στη μεταγραφή του γονιδίου του υποδοχέα της LDL. Μια πιθανή εξήγηση που δόθηκε για αυτές τις παρατηρήσεις ήταν ότι η αύξηση της χοληστερόλης πλάσματος μετά την πρόσληψη βρασμένου καφέ μπορεί να οφείλεται σε αναστολή της

δραστηριότητας του υποδοχέα της LDL. Επίσης επειδή η καφεστόλη δεν επιδρά σε επίπεδο γονιδίων θα πρέπει να έχει μια μετα-μεταγραφική επίδραση. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί ως μειωμένη μεταφορά των νεοσυντιθέμενων LDL υποδοχέων στην κυτταρική επιφάνεια ή ενδοκυτταρική συσσώρευσή τους (102).

Η αποχή από την κατανάλωση καφεΐνης δεν έδειξε την ίδια επίδραση στα λιπίδια ορού σε μια άλλη ερευνητική μελέτη (Bak & Grobbee, 1991). Η αποχή από την κατανάλωση καφεΐνης για 9 εβδομάδες δεν είχε καμία επίδραση στα λιπίδια του ορού των νεαρών ενηλίκων που έλαβαν μέρος στη μελέτη απενοχοποιώντας την καφεΐνη από τη αρνητική δράση στους καρδιαγγειακούς κινδύνους που τις καταλόγιζαν έστω και υποθετικά (σχήμα 26) (48).

Σχήμα 26

Συγκεντρώσεις της χοληστερόλης ορού και των απολιποπρωτεϊνών κατά την παρέμβαση.

	Καφεΐνη (n = 32)	Χωρίς καφεΐνη (n = 30)	Αλλαγή (net change) από την αρχική τιμή
Ολική χοληστερόλη (mmol/L)			
3 Εβδ	5.45 ± 0.11†	5.51 ± 0.22	0.06 (-0.19, 0.31)
6 Εβδ	5.53 ± 0.15	5.28 ± 0.23	-0.23 (-0.54, 0.08)
9 Εβδ	5.48 ± 0.13	5.44 ± 0.23	-0.03 (-0.30, 0.24)
HDL Χοληστερόλη (mmol/L)			
3 Εβδ	1.23 ± 0.05	1.26 ± 0.05	-0.01 (-0.07, 0.05)
6 Εβδ	1.25 ± 0.05	1.27 ± 0.05	-0.04 (-0.12, 0.04)
9 Εβδ	1.29 ± 0.05	1.30 ± 0.06	-0.06 (-0.16, 0.04)
LDL Χοληστερόλη (mmol/L)			
3 Εβδ	3.71 ± 0.13	3.64 ± 0.23	-0.08 (-0.47, 0.31)
6 Εβδ	3.75 ± 0.15	3.55 ± 0.23	-0.22 (-0.57, 0.13)
9 Εβδ	3.78 ± 0.16	3.69 ± 0.25	-0.11 (-0.52, 0.30)
Απολιποπρωτεΐνη A-I (g/L)			
3 Εβδ	1.40 ± 0.04	1.42 ± 0.04	-0.04 (-0.12, 0.03)
6 Εβδ	1.30 ± 0.03	1.35 ± 0.04	-0.07 (-0.17, 0.04)
9 Εβδ	1.40 ± 0.04	1.41 ± 0.04	-0.05 (-0.15, 0.04)
Απολιποπρωτεΐνη B (g/L)			
3 Εβδ	0.98 ± 0.04	0.97 ± 0.05	-0.02 (-0.10, 0.05)
6 Εβδ	0.99 ± 0.04	0.94 ± 0.05	-0.06 (-0.15, 0.03)
9 Εβδ	0.95 ± 0.03	0.99 ± 0.05	-0.03 (-0.04, 0.10)

* Η αλλαγή (net change) από την αρχική τιμή με την ομάδα καφεΐνης ως ομάδα αναφοράς, χ² (95% όριο εμπιστοσύνης).

† χ ± SEM.

Ηλικιωμένοι άνδρες από την Φιλανδία, Ιταλία και Ολλανδία, οι οποίοι είχαν αρχικά εξεταστεί γύρω στο 1960 στη μελέτη των Επτά Χωρών, έλαβαν μέρος σε 25χρονη προοπτική μελέτη (Kromhout et al, 1990) που είχε ως στόχο των καθορισμό των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο. Τα μέσα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού ήταν ίδια για τους ηλικιωμένους Φιλανδούς και τους Ολλανδούς, γύρω στα 236 mg/dl, και μικρότερα κατά 10mg/dl για τους ηλικιωμένους Ιταλούς (σχήμα 27). Οι Φιλανδοί παρουσίασαν μείωση των επιπέδων χοληστερόλης ορού στο διάστημα των 25 χρόνων της έρευνας κατά 23mg/dl, οι Ιταλοί παρουσίασαν αύξηση κατά 29 mg/dl ενώ για τους Ολλανδούς τα επίπεδα παρέμειναν σχεδόν ανεπηρέαστα. Η αύξηση στους Ιταλούς αποδόθηκε σε αλλαγές του τρόπου ζωής. Η κατανάλωση καφέ σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την ολική χοληστερόλη ορού (σχήμα 28) και συγκεκριμένα η συσχέτιση αυτή εξαρτώνταν σημαντικά από τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης των ανδρών που δεν έπιναν καφέ (κυρίως Ιταλοί) (49).

Σχήμα 27. Μέσες τιμές (και σταθερές αποκλίσεις (SDs)) των επιπέδων της ολικής και της HDL χοληστερόλης (mg/dl)* 2.239 ηλικιωμένων ανδρών ηλικίας 65-84 ετών από περιοχές από την Φιλανδία, Ιταλία και Ολλανδία

Χώρα και Περιοχή	No.	Ολική Χοληστερόλη		HDL Χοληστερόλη	
		SD		SD	
Φιλανδία					
Ανατολική	315	238.5	50.5	47.3	12.9
Δυτική	389	234.5	49.4	47.1	12.5
Ιταλία					
Crevalcore	373	224.3	45.5	50.8	13.3
Montegiorgio	307	229.7	42.2	49.4	12.8
Ολλανδία					
Zutphen Παλιό	366	237.3	44.4	42.8	11.1
Zutphen Νέο	489	234.5	41.1	44.1	11.6
		$F = 4.84$		$F = 23.22$	
		$p < 0.001$		$p < 0.001$	

* Μετατροπή των παραδοσιακών μονάδων σε SI, 1 mg/ dl = 0,0259 mmol/L

Σχήμα 28. Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της μέσης τιμής ολικής και HDL χοληστερόλης (mg/dl)* σε 2.239 ηλικιωμένους άνδρες ηλικίας 65-84 ετών από περιοχές από τη Φιλανδία, Ιταλία και Ολλανδία

Καφές (φλιτζάνια/ ημέρα)	No.	Ολική χοληστερόλη		HDL χοληστερόλη	
		Μέση τιμή χωρίς διόρθωση	Διορθωμένη† μέση τιμή	Μέση τιμή χωρίς διόρθωση	Διορθωμένη† μέση τιμή
0	420	218.5	220.2	49.3	47.1
1-2	834	233.2	234.4	47.2	47.0
3-4	474	238.4	237.6	44.2	45.4
5-6	261	241.4	240.0	46.2	46.8
≥7	250	238.9	238.4	45.8	46.5
		$F = 15.89$	$F = 8.74$	$F = 9.92$	$F = 1.25$
		$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.29$

* Μετατροπή των παραδοσιακών σε SI μονάδες, 1mg/dl = 0,0259 mmol/L

† Διορθωμένο για ηλικία και περιοχή

Υπερτασικά άτομα (n=9.043) ηλικίας 30-69 ετών μετρήθηκαν για τα επίπεδα χοληστερόλης ορού για 2 χρόνια ενώ ταυτόχρονα καταγράφηκαν πληροφορίες που αφορούσαν την κατανάλωση καφέ, τσαγιού και αναψυκτικών τύπου κόλας για το διάστημα αυτό. Στην ανάλυση βρέθηκε θετική συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ και των επιπέδων χοληστερόλης ορού αλλά δεν υπήρξε σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης ορού και της κατανάλωσης τσαγιού, κόλας, ντεκαφεϊνέ καφέ ή συνολικής πρόσληψης καφεΐνης (σχήμα 30). Η καφεΐνη από τον κανονικό και τον ντεκαφεϊνέ καφέ σχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα χοληστερόλης ορού ενώ αυτή του τσαγιού και της κόλας όχι (σχήμα 29). Υπήρξε αύξηση 0,5mg/dl χοληστερόλης για κάθε φλιτζάνι καφέ που καταναλώνονταν (50).

Χοληστερόλη ορού	Πρόσληψη καφεΐνης (mg/ημέρα)		
Από			
Καφέ		0.005 ± 0.002	<0.05
Ντεκαφεϊνέ καφέ		0.245 ± 0.122	<0.05
Τσάι		-0.016 ± 0.009	
Κόλα		-0.014 ± 0.009	
	Ηλικία (έτη)	0.496 ± 0.049	<0.01
	Φύλο (άνδρας/γυναίκα)	-9.588 ± 0.953	<0.01
	Φυλή (λευκοί/μαύροι)	8.016 ± 1.076	<0.01
	Διουρητικά (ναι / όχι)	5.352 ± 0.984	<0.01
	Διαστολική πίεση (mm Hg)	0.201 ± 0.040	<0.01
	% Ιδανικό βάρος	0.014 ± 0.018	
	Φυσική δραστηριότητα (1-5)*	0.612 ± 0.488	
	No. Τσιγάρων/ ημέρα	-0.005 ± 0.042	
	Στρες (ναι/ όχι)	-1.028 ± 0.931	
	Επίπεδο εκπαίδευσης (< Λ, Λ, >Λ)†	1.035 ± 0.632	
Χοληστερόλη ορού	Πρόσληψη καφεΐνης (mg/ημέρα)		
Από			
Καφέ και		0.004 ± 0.002	<0.05
Ντεκαφεϊνέ καφέ		-0.014 ± 0.009	
Τσάι		-0.014 ± 0.009	
Κόλα		0.500 ± 0.049	<0.01
	Ηλικία (έτη)	-9.622 ± 0.953	<0.01
	Φύλο (άνδρας/γυναίκα)	8.209 ± 1.072	<0.01
	Φυλή (λευκοί/μαύροι)	5.295 ± 0.984	<0.01
	Διουρητικά (ναι / όχι)	0.200 ± 0.040	<0.01
	Διαστολική πίεση (mm Hg)	0.014 ± 0.018	
	% Ιδανικό βάρος	0.609 ± 0.488	
	Φυσική δραστηριότητα (1-5)*	0.003 ± 0.042	
	* No. Τσιγάρων/ ημέρα	-1.034 ± 0.931	
	Στρες (ναι/ όχι)	1.113 ± 0.631	
	Επίπεδο εκπαίδευσης (< Λ, Λ, >Λ)†		

* Κατηγοριοποιημένα δεδομένα. 1, πολύ ενεργός; 5, λιγότερο ενεργός

† Λ = Λύκειο

Σχήμα 29

Σχήμα 30. Διορθωμένες * μέσες τιμές επιπέδων χοληστερόλης ορού, με πρόσληψη κανονικού, χωρίς καφεΐνη και συνολικού καφέ, τσαγιού, κόλας και συνολική πρόσληψη καφεΐνης μεταξύ συμμετεχόντων στο Hypertension Detection and Follow-up Program, στα δύο χρόνια της ετήσιας εξέτασης.

Είδος πρόσληψης	No.†	Χοληστερόλη (mg/dl‡)	
		Μέση τιμή	Τυπικό σφάλμα
Κανονικός καφές (αριθμός φλιτζανιών §)			
0	3,348	228.61	0.74
1-2	2,959	229.05	0.78
3-4	1,404	231.38	1.14
5-6	625	230.72	1.72
7-8	178	236.07	3.20
9+	195	235.38	3.08
<i>p</i> Τιμή για ισότητα			0.05
Καφές χωρίς καφεΐνη (αριθμός φλιτζανιών §)			
0	7,155	229.45	0.50
1-2	1,092	231.03	1.28
3-4	325	227.63	2.34
5-6	89	229.51	4.47
7-8	18	238.93	9.92
9+	30	247.79	7.71
<i>p</i> Τιμή για ισότητα			0.13
Συνολικός καφές (mg καφεΐνης ¶)			
0	2,291	227.65	0.90
1-199	2,675	229.53	0.83
200-399	2,174	230.00	0.91
400-599	896	232.44	1.43
600-799	377	230.62	2.21
800-999	123	232.00	3.84
1,000+	173	235.95	3.26
<i>p</i> Τιμή για ισότητα			0.06
Τσάι (αριθμός φλιτζανιών §)			
0	6,388	230.28	0.53
1-2	1,745	228.57	1.01
3-4	426	224.42	2.05
5+	150	231.02	3.44
<i>p</i> Τιμή για ισότητα			0.03
Κόλα (αριθμός ποτηριών)			
0	6,542	229.81	0.52
1	1,303	229.67	1.18
2	532	230.65	1.83
3+	332	225.17	2.33
<i>p</i> Τιμή για ισότητα			0.25
Συνολική καφεΐνη (mg ¶)			
0	1,080	229.08	1.30
1-199	3,464	228.58	0.73
200-399	2,384	230.06	0.87
400-599	1,037	231.79	1.33
600-799	418	228.42	2.09
800-999	137	235.09	3.64
1,000+	189	234.55	3.12
<i>p</i> Τιμή για ισότητα			0.13

* Διορθωμένο για ηλικία, φύλο, φυλή, χρήση διουρητικών, διαστολική πίεση, % ιδανικό σωματικό βάρος, φυσική δραστηριότητα, αριθμός τσιγάρων την ημέρα, στρες και επίπεδο εκπαίδευσης. Το περιεχόμενο σε καφεΐνη είναι 21,4 mg/oz στον καφέ, 7,6 mg/oz στο τσάι, 0,6 mg/oz στον καφέ χωρίς καφεΐνη και 3,92 mg/oz στην κόλα. Για μετατροπή στις SI μονάδες mmol καφεΐνης ανά λίτρο, πολλαπλασιάζουμε το mg/oz με το 0,17413

† Μέγεθος δείγματος

‡ Για μετατροπή στις SI μονάδες mmol/L, πολλαπλασιάζουμε το mg/dl με το 0,02586

§ 1 φλιτζάνι ισοδυναμεί με 5 oz (0,147863 λίτρα/ φλιτζάνι)

¶ Για μετατροπή σε SI μονάδες mmol, πολλαπλασίασε με το 0,005149

|| Ένα ποτήρι ισοδυναμεί με 12 oz (0,354872 λίτρα/ ποτήρι)

Μια εντελώς αντίθετη με τα παραπάνω έρευνα δημοσιεύτηκε από τους Wilson et al (1989), και δεν έδειξε συσχέτιση της επίδραση της κατανάλωσης καφέ με την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου σε μεσήλικες καπνιστές και μη καπνιστές ανεξαρτήτου φύλου. Στους άνδρες βρέθηκαν σημαντικά αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ καφέ και ολικής χοληστερόλης και LDL-C, ενώ στις γυναίκες βρέθηκε θετική συσχέτιση με την LDL-C (σχήμα 31). Παρόλα αυτά, δε βρέθηκε αύξηση στην πρωτογενή ή δευτερογενή καρδιαγγειακή νόσο με την κατανάλωση καφέ (σχήμα 32) (51).

Σχήμα 31. Μέσες τιμές αρχικών επιπέδων των παραγόντων κινδύνου διορθωμένες για την ηλικία ανάλογα με την πρόσληψη καφέ*

	Ανδρες Φλιτζάνια καφέ ανά ημέρα				Επίπεδο σημαντικότητας
	<1 (n=55)	1-2 (n=415)	3-5 (n=307)	6+ (n=68)	
Χοληστερόλη, mmol/L	5.80	5.77	5.75	5.41	P = .06
LDL χοληστερόλη, mmol/L	3.71	3.63	3.78	3.53	P = .25
VLDL χοληστερόλη, mmol/L	0.85	0.85	0.75	0.67	P = .01
HDL χοληστερόλη, mmol/L	1.26	1.20	1.19	1.13	P = .29
Τσιγάρα, %	24	24	32	39	P = .02
Συστολική πίεση, mmHg	137	141	138	136	P = .18
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m ²	25.5	26.1	26.4	25.9	P = .17

* Από την Framingham Cohort 1971-1973

Σχήμα 31. Μέσες τιμές αρχικών επιπέδων των παραγόντων κινδύνου διορθωμένες για την ηλικία ανάλογα με την πρόσληψη καφέ*

	Γυναίκες Φλιτζάνια καφέ ανά ημέρα				Επίπεδο σημαντικότητας
	<1 (n=159)	1-2 (n=549)	3-5 (n=431)	6+ (n=80)	
Χοληστερόλη, mmol/L	6.06	5.22	5.52	5.27	P = .02
LDL χοληστερόλη, mmol/L	3.83	3.39	4.09	4.07	P = .008
VLDL χοληστερόλη, mmol/L	0.75	0.72	0.70	0.72	P = .81
HDL χοληστερόλη, mmol/L	1.48	1.49	1.52	1.47	P = .60
Τσιγάρα, %	23	22	33	55	P = .0001
Συστολική πίεση, mmHg	142	144	139	137	P = .60
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m ²	25.6	25.5	25.8	25.0	P = .30

* Από την Framingham Cohort 1971-1973

Σχήμα 32. Εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο από την πολυπαραγοντική αναλογική ανάλυση κινδύνων

	10 ετής επίπτωση στον πληθυσμό Framingham					
	Αρχικές τιμές για τους άνδρες			Αρχικές τιμές για τις γυναίκες		
	1954-1958	1971-1973	1954-1958 and 1971-1973	1954-1958	1971-1973	1954-1958 and 1971-1973
Ηλικία						
Καφές	1.65*	1.55*	1.65*	1.82*	1.60	1.66*
Τσιγάρα	0.98	0.96	0.97	1.03	0.98	1.00
Συστολική πίεση	1.60*	1.70*	1.66*	1.12	1.84*	1.48†
Συστολική πίεση	1.38*	1.25*	1.32*	1.46*	1.35*	1.40*
Δείκτης μάζας σώματος	1.25‡	1.07	1.17‡	1.08	1.17‡	1.16†
Χοληστερόλη	1.15*	1.08†	1.11*	1.11†	1.06	1.08†
Περιπτώσεις	285	264	549	197	265	462
Αριθμός	1735	913	2648	2202	1364	3566

*P<.001.
†P<.01.
‡P<.05.

Στη γνωστή CARDIA (Coronary Artery Risk Development In Young Adults) Study (Lewis et al, 1993) εξετάστηκαν 5.115 μαύροι και λευκοί άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-30 ετών για ένα χρόνο. Γενικά δε βρέθηκε σημαντική σχέση μεταξύ της καφεΐνης και των λιποπρωτεϊνών στο αίμα (σχήμα 33). Τα τριγλυκερίδια συσχετίστηκαν αρνητικά με τον καφεϊνούχο καφέ και θετικά με το τσάι και τα ανθρακούχα αναψυκτικά, ενώ η HDL χοληστερόλη και η HDL₂ χοληστερόλη σχετίστηκαν θετικά με τη καφεΐνη και τον καφεϊνούχο καφέ και αρνητικά με το τσάι και τα ανθρακούχα αναψυκτικά. Η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η καφεΐνη έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου στους νεαρούς ενήλικες (52).

Σχήμα 33. Μη διορθωμένες μέσες τιμές λιποπρωτεϊνών πλάσματος (σε mmol/L) σχετικά με τη συνολική καθημερινή πρόσληψη καφεΐνης, The CARDIA Study, 1985 – 1986

Συνολική καφεΐνη (mg/ ημέρα)	No.	Συστολική πίεση (mm Hg)	Διαστολική πίεση (mm Hg)	Ολική Χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια	LDL Χοληστερόλη	HDL Χοληστερόλη	HDL ₂ Χοληστερόλη	HDL ₃ Χοληστερόλη
≤50	1,552	111	69	4.58	0.76	2.84	1.39	0.44	0.95
>50-100	634	111	69	4.55	0.81	2.83	1.35	0.41	0.94
>100-200	723	110	69	4.54	0.84	2.81	1.35	0.41	0.94
>200-400	703	110	68	4.57	0.85	2.82	1.36	0.42	0.94
>400-600	307	109	69	4.62	0.82	2.85	1.39	0.45	0.94
>600-800	215	110	68	4.63	0.82	2.83	1.39	0.44	0.95
>800	351	109	68	4.61	0.86	2.84	1.36	0.42	0.94
p value†		0.012	0.180	0.336	0.001	0.916	0.375	0.433	0.508

* CARDIA, Coronary Artery Risk Development in Young Adults; LDL χοληστερόλη, χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας; HDL χοληστερόλη, χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας.

† p value for trend κατά τη συνολική πρόσληψη καφεΐνης

Δυστυχώς υπάρχει υψηλό ποσοστό ατόμων που καταναλώνουν καφέ που έχουν συνάμα και άλλους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και την υπερβολική πρόσληψη λίπους (53). Αν και ο καφές φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα χοληστερόλης ορού, η επίδραση φαίνεται να εξαρτάται από τη μέθοδο παρασκευής: ο καφές φίλτρου είναι λιγότερο πιθανό να προκαλεί το συγκεκριμένο φαινόμενο σε σχέση με τον καφέ που προετοιμάζεται βράζοντας τους σπόρους του καφέ σε ένα μπρίκι. Η κατανάλωση περισσότερο από τρία φλιτζάνια ντεκαφεϊνέ καφέ την ημέρα, φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα ορού της LDL-C και σχετίστηκε μέτρια με τον κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (53). Συμπερασματικά λοιπόν, η κατανάλωση μετρίων ποσοτήτων φιλτραρισμένου καφέ με καφεΐνη πιθανώς να μην έχει καμία επίδραση στον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο στο γενικό πληθυσμό και η κατανάλωση περισσότερων από τρία φλιτζάνια ντεκαφεϊνέ καφέ φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιοαγγειακής νόσου, ίσως λόγω της αύξησης των επιπέδων της LDL-C (53).

Όσον αφορά την άσκηση, η ταχεία λήψη καφεΐνης πριν την άσκηση έχει φανεί να παρατείνει την αντοχή στην άσκηση, να αυξάνει την επινεφρίνη του πλάσματος και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του ορού (λόγω της αυξημένης κυκλοφορίας κατεχολαμινών στο αίμα που προκαλεί η καφεΐνη) και έτσι να υπάρχει περισσότερο ανεκμετάλλευτο γλυκογόνο των μυών. Σε αθλητές που κατανάλωναν καφεϊνούχα ροφήματα στην καθημερινότητά τους η αποχή από τη διαιτητική καφεΐνη για ποικίλες περιόδους (0,2 και 4 ημέρες) δεν είχε καμία επίδραση στην αύξηση της αντοχής κατά τη διάρκεια άσκησης υψηλής έντασης σε σχέση με αυτούς που συνέχιζαν τη λήψη της, αν και παρατηρήθηκαν διάφορες αλλαγές κατά την ταχεία λήψη (6mg/kg) μετά από αποχή στα ελεύθερα λιπαρά οξέα (κατά τη 4^η μέρα) και στην αντίδραση της νορ-επινεφρίνης (κατά τη 2^η και 4^η μέρα) (σχήμα 34). Δεν υπήρχε όμως επίδραση στην αντίδραση της επινεφρίνη πλάσματος ή στο αναπνευστικό πηλίκο (σχήμα 35) πράγμα που μαζί με τα παραπάνω καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο μηχανισμός με τον οποίο η καφεΐνη δρα ως εργογόνο βοήθημα είναι απίθανο να είναι μέσω αλλαγών στα διαθέσιμα μεταβολικά υποστρώματα ή στις κατεχολαμίνες αλλά μάλλον μέσω μιας άμεσης δράσης της καφεΐνης στους ιστούς (54).

Σχήμα 34

Θεραπεία	Χρόνος, λεπτά				
	-60	0	5	20	Εξάντληση
Ελεύθερα λιπαρά οξέα					
Pl 0d	0.27±0.06	0.28±0.08	0.28±0.07	0.38±0.07	0.42±0.10
Pl 2d	0.19±0.03	0.15±0.03	0.22±0.05	0.28±0.04	0.38±0.10
Pl 4d	0.17±0.02	0.26±0.07	0.20±0.03	0.22±0.03	0.44±0.11
Caf 0d	0.22±0.03	0.33±0.04	0.24±0.04	0.21±0.05	0.50±0.14
Caf 2d	0.25±0.05	0.26±0.08	0.23±0.06	0.31±0.06	0.51±0.11
Caf 4d	0.22±0.04	0.45±0.12*	0.25±0.02	0.34±0.08	0.60±0.10

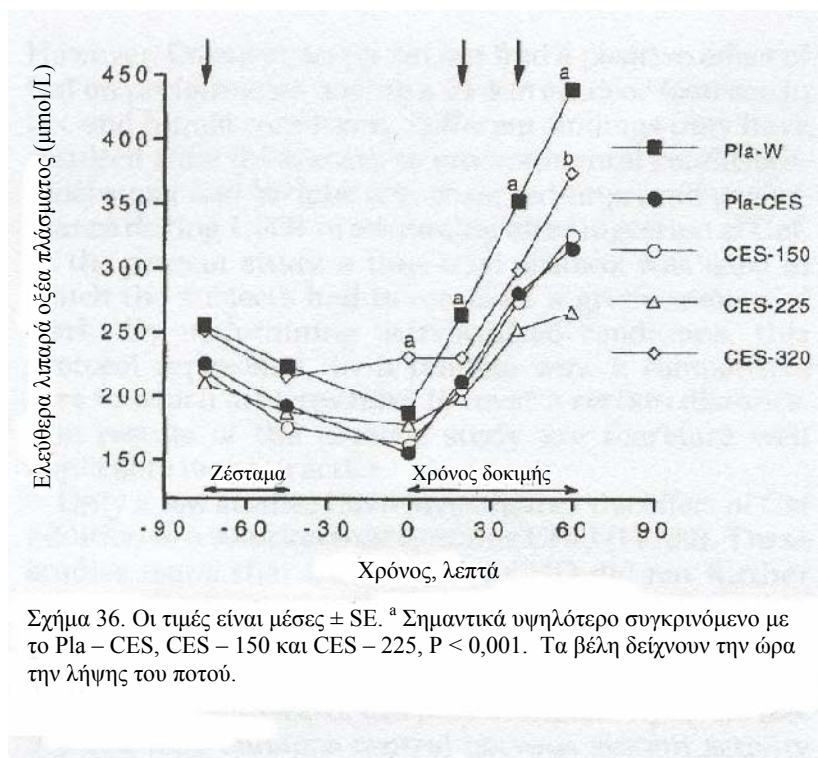
Οι τιμές είναι μέσες ± SE και δίδονται σε mM για 6 άτομα για τις δοκιμές με placebo (Pl) και καφεΐνη (Caf); 0d = καθόλου αποχή, 2d = 2 ημέρες αποχή, 4d = 4 ημέρες αποχή. Οι χρόνοι δείχνουν πριν την 4ήμερη λήψη (-60), μετά από ξεκούραση για 1 ώρα (0), μετά από 5 και 20 λεπτά άσκησης και τη στιγμή εξάντλησης όταν η παραγωγή ενέργειας δεν μπορούσε πλέον να διατηρηθεί. * Στατιστικά διαφορετικό από το Placebo του ίδιου πρωτόκολου, $P < 0,05$.

Σχήμα 35. Μέσες τιμές του αναπνευστικού ηλίκου

Θεραπεία	Χρόνος, λεπτά				Εξάντληση
	5	10	15	20	
Pl 0d	0.88±0.02	0.85±0.02	0.85±0.02	0.84±0.01	0.79±0.01
Pl 2d	0.88±0.01	0.87±0.01	0.86±0.01	0.84±0.01	0.85±0.01
Pl 4d	0.85±0.02	0.84±0.02	0.83±0.02	0.83±0.02	0.78±0.02
Caf 0d	0.86±0.02	0.84±0.02	0.85±0.01	0.84±0.01	0.78±0.03
Caf 2d	0.86±0.01	0.85±0.01	0.85±0.01	0.83±0.01	0.81±0.01
Caf 4d	0.87±0.02	0.85±0.02	0.84±0.01	0.83±0.02	0.81±0.03

Οι τιμές είναι μέσες ± SE για 6 άτομα.

Άλλη έρευνα (Graham et al, 2000) πάνω στο ίδιο θέμα έδειξε ότι καφεϊνούχο υδατανθρακικό ηλεκτρολυτικό διάλυμα (CES-150, CES-225 και CES-320, οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν τα mg καφεΐνης) δεν αύξησε τη διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε σχέση με τη λήψη placebo σε νερό ή CES χωρίς καφεΐνη αποκλείοντας την πιθανότητα ότι η αύξηση της επίδοσης προήλθε από την αυξημένη οξείδωση λίπους (σχήμα 36) (55). Η πρόσληψη καφεΐνης φαίνεται να διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αλλά δε μεταβάλλει το μεταβολισμό των υδατανθράκων ή των λιπών στον ασκούμενο μυ (56).



5.2.4 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πάνω στο θέμα καφεΐνη και έμφραγμα του μυοκαρδίου από τους Lynn et al (1992), έδειξε ότι η χορήγηση καφεΐνης σε βραχυχρόνιους χρήστες καφεΐνης είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα. Από την άλλη πλευρά οι μακροχρόνιοι χρήστες καφεΐνης ανέπτυσαν μια ανοχή στις επιδράσεις της καφεΐνης μετά από 1-4 ημέρες και έτσι απέτυχαν να επιδείξουν την ίδια αντίδραση. Το συμπέρασμα που εξήχθη μετά από αυτά ήταν ότι οι υγιείς ενήλικες δεν θα πρέπει να ανησυχούν για της επιδράσεις στην υγεία τους η μέτρια κατανάλωση καφεΐνης. Όσον αφορά τους ασθενείς με καρδιακή νόσο που βρίσκονται στο νοσοκομείο στην αντίστοιχη καρδιολογική μονάδα, η ανασκόπηση αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μπορεί να επιτρέπεται η κατανάλωση 4-5 φλιτζανιών καφεϊνούχου καφέ την ημέρα χωρίς φόβο ότι ο καφές θα αποτελέσει αιτία έναρξης αρρυθμιών ή ότι θα αυξήσει την δριμύτητα της αρρυθμίας. Οι ασθενείς που ήταν βραχυχρόνιοι χρήστες καφεΐνης αναμένονται να έχουν μικρή αύξηση της αρτηριακής τους πίεσης αλλά είναι και οι λιγότερο πιθανοί ασθενείς που θα ζητήσουν καφέ (10).

Μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη (Grobbee et al, 1990) που έγινε σε 45.589 αμερικανούς άνδρες ηλικίας 40-75 ετών το 1986 οι οποίοι δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου έδειξε ότι τα αυξανόμενα επίπεδα κατανάλωσης καφεϊνούχου καφέ δεν σχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα (σχήμα 37). Όμως η υψηλότερη κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη σχετίστηκε με μια οριακά σημαντική αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο (σχήμα 38), ενώ η συνολική κατανάλωση καφεΐνης από όλες τις πηγές δε σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου (σχήμα 39) (57).

Σχήμα 37. Δείκτες επίπτωσης διορθωμένοι για την ηλικία και σχετικοί κίνδυνοι καρδιαγγειακών περιπτώσεων, ανάλογα με την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ. *

Μεταβλητή	Καφεϊνούχος καφές				ΤΑΣΗ	
	Κανένα (N=13,056)	≤ 1 φλιτζ/ημ (N= 16,015)	2-3 φλιτζ/ημ (N = 10,679)	≥ 4 φλιτζ/ημ (N= 4986)	CHI [†]	P VALUE
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και θανατηφόρα στεφανιαία καρδιακή νόσος	339 (64)	275 (70)	326 (52)	337 (25)		
Επίπτωση/ 10 ⁶ άτομα-χρόνο (περιπτώσεις)	1.0	0.83	0.95	0.98	0.14	0.89
Σχετικός κίνδυνος διορθωμένος για την ηλικία †	1.0	0.83 (0.59–1.17)	0.97 (0.66–1.42)	1.01 (0.62–1.65)		
Πολυπαραγοντικός σχετικός κίνδυνος (95% CI) ‡						
CABG και PTCA	191 (37)	179 (48)	241 (38)	136 (10)		
Ομοίως με τα πάνω	1.0	0.85	1.24	0.74	0.13	0.90
Συνολική στεφανιαία καρδιακή νόσος	533 (101)	454 (116)	568 (90)	471 (35)		
Ομοίως με τα πάνω	1.0	0.86	1.06	0.90	0.32	0.75
Συνολικός κίνδυνος διορθωμένος για την ηλικία †	1.0	0.84 (0.64–1.10)	1.04 (0.78–1.40)	0.84 (0.56–1.25)		
Θανατηφόρο και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	95 (18)	79 (20)	70 (12)	36 (2)		
Ομοίως με τα πάνω	1.0	0.83	0.83	0.34	-1.39	0.16
Συνολικός κίνδυνος διορθωμένος για την ηλικία †	1.0	0.67 (0.35–1.30)	0.71 (0.33–1.53)	0.28 (0.06–1.26)		
Συνολική καρδιαγγειακή νόσος	612 (116)	533 (136)	590 (102)	494 (36)		
Ομοίως με τα πάνω	1.0	0.88	0.99	0.82	-0.24	0.81
Συνολικός κίνδυνος διορθωμένος για την ηλικία †	1.0	0.83 (0.65–1.07)	1.00 (0.79–1.26)	0.74 (0.50–1.09)		

* Οι αριθμοί είναι ελαφρώς μικρότεροι σε σχέση με τη συνολική κατανάλωση καφέ λόγω στοιχείων που λείπουν για τη κατανάλωση συγκεκριμένων ειδών καφέ. CI είναι το διάστημα εμπιστοσύνης, CABG είναι το στεφανιαίο αρτηριακό by-pass και PTCA είναι η στεφανιαία αγγειοπλαστική.

† Η τιμή Χ πάνω από 1,96 δείχνει ότι η τιμή Ρ είναι μικρότερη του 0,05. Δείχνει επίσης την κατεύθυνση της τάσης.

‡ Διορθωμένο για ηλικία (5 κατηγορίες), δείκτη μάζας σώματος, συνήθειες καπνίσματος (καπνιστής [αριθμός τσιγάρων που καπνίζει], πρώην καπνιστής, ή ποτέ καπνιστής), ιστορικό διαβήτη (ναι ή όχι), ποσότητα αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος (κανένας, ένας ή και οι δύο γονείς πριν ή μετά τα 60 έτη), συγκεκριμένο επάγγελμα υγείας, και ποσοστά διατητικής πρόσληψης ενέργειας, χοληστερόλης και κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπών. Για την ανάλυση της χρήσης καφεϊνούχου καφέ, διορθώσεις έγιναν για την κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ μέσω της χρήσης μιας κοινής κατηγορίας αναφοράς της μηδενικής κατανάλωσης καφέ.

Σχήμα 38. Δείκτες επίπτωσης διορθωμένοι για την ηλικία και σχετικοί κίνδυνοι καρδιαγγειακών περιπτώσεων, ανάλογα με την κατανάλωση μη καφεϊνούχου καφέ. *

Μεταβλητή	Μη Καφεϊνούχος καφές				ΤΑΣΗ	
	Κανένα (N=21,111)	≤ 1 φλιτζ/ημ (N= 16,865)	2-3 φλιτζ/ημ (N = 4839)	≥ 4 φλιτζ/ημ (N= 1512)	CHI [†]	P VALUE
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και θανατηφόρα στεφανιαία καρδιακή νόσος	340 (100)	282 (76)	321 (26)	539 (12)		
Επίπτωση/ 10 ⁶ άτομα-χρόνο (περιπτώσεις)	1.0	0.83	0.94	1.54	0.37	0.71
Σχετικός κίνδυνος διορθωμένος για την ηλικία †	1.0	0.90 (0.66–1.22)	0.95 (0.61–1.48)	1.55 (0.85–2.81)		
Πολυπαράγοντικός σχετικός κίνδυνος (95% CI) ‡	1.0					
CABG και PTCA	167 (48)	228 (58)	227 (18)	348 (8)	2.07	0.04
Ομοίως με τα πάνω	1.0	1.35 (0.92–1.97)	1.22 (0.70–2.10)	1.74 (0.81–3.73)		
Συνολική στεφανιαία καρδιακή νόσος	503 (148)	483 (134)	549 (44)	386 (20)	1.55	0.12
Ομοίως με τα πάνω	1.0	1.06 (0.84–1.35)	1.04 (0.74–1.47)	1.63 (1.02–2.60)		
Θανατηφόρο και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	73 (21)	90 (24)	56 (4)	115 (2)	-0.09	0.93
Ομοίως με τα πάνω	1.0	1.23	0.71	1.20		
Συνολική καρδιαγγειακή νόσος	572 (167)	587 (158)	596 (47)	1002 (22)	1.43	0.15
Ομοίως με τα πάνω	1.0	1.03	1.05	1.67		
	1.0	1.10 (0.88–1.38)	1.01 (0.72–1.40)	1.58 (1.01–2.48)		

* Οι αριθμοί είναι ελαφρώς μικρότεροι σε σχέση με τη συνολική κατανάλωση καφέ λόγω στοιχείων που λείπουν για τη κατανάλωση συγκεκριμένων ειδών καφέ. CI είναι το διάστημα εμπιστοσύνης, CABG είναι το στεφανιαίο αρτηριακό by-pass και PTCA είναι η στεφανιαία αγγειοπλαστική.

† Η τιμή Χ πάνω από 1,96 δείχνει ότι η τιμή Ρ είναι μικρότερη του 0,05. Δείχνει επίσης την κατεύθυνση της τάσης.

‡ Διορθωμένο για ηλικία (5 κατηγορίες), δείκτη μάζας σώματος, συνήθειες καπνίσματος (καπνιστής [αριθμός τσιγάρων που καπνίζει], πρώην καπνιστής, ή ποτέ καπνιστής), ιστορικό διαβήτη (ναι ή όχι), ποσότητα αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος (κανένας, ένας ή και οι δύο γονείς πριν ή μετά τα 60 έτη), συγκεκριμένο επάγγελμα υγείας, και ποσοστά διατητικής πρόσληψης ενέργειας, χοληστερόλης και κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπών. Για την ανάλυση της χρήσης καφεϊνούχου καφέ, διορθώσεις έγιναν για την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ μέσω της χρήσης μιας κοινής κατηγορίας αναφοράς της μηδενικής κατανάλωσης καφέ.

Σχήμα 39. Διορθωμένοι δείκτες επίπτωσης για την ηλικία και σχετικοί κίνδυνοι καρδιαγγειακών περιπτώσεων, ανάλογα με την κατανάλωση καφεΐνης. *

Μεταβλητή	Κατανάλωση καφεΐνης (mg/ημ)					Τάση	
	0–74	75–148	149–285	286–491	492–1786	CHI [†]	P VALUE
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και θανατηφόρα στεφανιαία καρδιακή νόσος							
Επίπτωση/ 10 ⁶ άτομα-χρόνο (περιπτώσεις)	315 (42)	344 (50)	275 (40)	325 (45)	326 (44)		
Σχετικός κίνδυνος διορθωμένος για την ηλικία †	1.00	1.13	0.88	1.03	1.04	0.11	0.91
Πολυπαράγοντικός σχετικός κίνδυνος (95% CI) ‡	1.00	1.03 (0.68–1.56)	0.85 (0.55–1.31)	0.96 (0.62–1.48)	0.98 (0.63–1.53)		
CABG και PTCA	139 (19)	210 (29)	236 (35)	166 (23)	230 (30)	1.20	0.23
Ομοίως με τα πάνω	1.00	1.46	1.69	1.20	1.76		
Συνολική στεφανιαία καρδιακή νόσος	454 (61)	553 (79)	513 (75)	491 (68)	556 (74)	0.83	0.41
Ομοίως με τα πάνω	1.00	1.23	1.14	1.08	1.23		
Θανατηφόρο και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	110 (15)	109 (15)	66 (10)	51 (7)	55 (7)	-2.16	0.03
Ομοίως με τα πάνω	1.00	0.98	0.63	0.47	0.51		
Συνολική καρδιαγγειακή νόσος	556 (75)	647 (92)	579 (85)	542 (75)	603 (80)	0.65	0.52
Ομοίως με τα πάνω	1.00	1.13	1.04	0.97	1.10		
	1.00	1.11 (0.82–1.51)	1.01 (0.74–1.38)	0.90 (0.65–1.25)	0.97 (0.70–1.35)		

* CI είναι το διάστημα εμπιστοσύνης, CABG είναι το στεφανιαίο αρτηριακό by-pass και PTCA είναι η στεφανιαία αγγειοπλαστική.

† Η τιμή Χ πάνω από 1,96 δείχνει ότι η τιμή Ρ είναι μικρότερη του 0,05. Δείχνει επίσης την κατεύθυνση της τάσης.

‡ Διορθωμένο για ηλικία (5 κατηγορίες), δείκτη μάζας σώματος, συνήθειες καπνίσματος (καπνιστής [αριθμός τσιγάρων που καπνίζει], πρώην καπνιστής, ή ποτέ καπνιστής), ιστορικό διαβήτη (ναι ή όχι), ποσότητα αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος (κανένας, ένας ή και οι δύο γονείς πριν ή μετά τα 60 έτη), συγκεκριμένο επάγγελμα υγείας, και ποσοστά διατητικής πρόσληψης ενέργειας, χοληστερόλης και κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπών

Προηγούμενη μελέτη (Rosenberg et al, 1988), πάλι στην Αμερική, εξέτασε άνδρες ηλικίας κάτω των 55 ετών για τη σχέση της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για μη θανατηφόρο πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε διάφορα νοσοκομεία της Αμερικής. 1.873 άνδρες με πρώτο μη θανατηφόρο

έμφραγμα του μυοκαρδίου συγκρίθηκαν με 1.161 άτομα ελέγχου που είχαν εισαχθεί για αιτίες που δεν σχετιζόνταν με τη λήψη καφέ. Από την ανάλυση των στοιχείων βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για την πρόσφατη κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ αύξανε με την αύξηση των επιπέδων της ημερήσιας πρόσληψης, από 1,4 (40%) για ένα ή δύο φλιτζάνια την ημέρα σε 1,6 (60%) για τρία με τέσσερα φλιτζάνια την ημέρα, 1,8 (120%) για πέντε με εννιά φλιτζάνια την ημέρα και 2,9 (120%) για δέκα ή περισσότερα φλιτζάνια την ημέρα σε σχέση με την κατανάλωση μηδέν φλιτζανιών καφέ (σχήμα 40). Το τσάι δε σχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου (σχήμα 41). Για εκείνους που έπιναν μόνο καφέ χωρίς καφεΐνη υπήρξε αυξημένος κίνδυνος μεταξύ των ανδρών που κατανάλωναν τουλάχιστον πέντε φλιτζάνια την ημέρα για λιγότερο από πέντε χρόνια αλλά όχι για εκείνους που έπιναν το ίδιο ποσό για τουλάχιστον πέντε χρόνια ίσως λόγω της επίδρασης της προηγούμενης κατανάλωσης καφεϊνούχου καφέ από τους πρώτους (πράγμα που η έρευνα δεν κατάφερε να προσδιορίσει) (σχήμα 42). Τα αποτελέσματα λοιπόν έδειξαν ότι ο καφεϊνούχος καφές αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και ότι οι άνδρες που έπιναν τουλάχιστον πέντε φλιτζάνια καφέ την ημέρα αύξαναν τον κίνδυνο επί δύο φορές ή περισσότερο (58).

Σχήμα 40. Κατανάλωση καφέ μεταξύ 1.867 ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 1.158 μάρτυρες σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων που διεξήχθη από το 1980-1983 σε νοσοκομεία της Μασσαχουσέτης, Ρόουντ Άιλαντ, Κοννέκτικατ και Νέας Υόρκης.

Είδος καφέ	Φλιτζάνια/ημέρα	Ασθενείς*	Μάρτυρες*	Εκτίμηση σχετικού κινδύνου διορθωμένη στην ηλικία	Πολυπαραγοντική εκτίμηση σχετικού κινδύνου (95% CI)
Κανένα	0	147	205	1.0 [†]	1.0 [†]
Μόνο με καφεΐνη	1-2	325	275	1.4	1.4 (1.0-1.9)
	3-4	351	219	2.0	1.6 (1.2-2.2)
	5-9	437	199	2.7	1.8 (1.3-2.5)
	≥10	288	70	4.9	2.9 (2.9-4.3)
Μόνο χωρίς καφεΐνη	1-2	48	55	1.0	0.9 (0.6-1.5)
	3-4	41	26	1.8	1.7 (0.9-3.1)
	≥5	36	15	3.1	1.8 (0.9-3.8)
Και τα δύο	1-4	66	49	1.5	1.3 (0.8-2.1)
	≥5	128	45	3.1	2.2 (1.4-3.5)

* Έξι ασθενείς και τρεις μάρτυρες με άγνωστες τιμές για την κατανάλωση καφέ αποκλείστηκαν από τον πίνακα.

[†] Κατηγορία αναφοράς

Σχήμα 41. Κατανάλωση τσαγιού μεταξύ 146 ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 205 μαρτύρων που δεν έπιναν καφέ σε μι αμελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη από το 1980-1983 σε νοσοκομεία της Μασσαχουσέτης, του Ρόουντ Άιλαντ, του Κονέκτικατ και της Νέας Υόρκης

Φλιτζάνια/ Ημέρα	Ασθενείς	Μάρτυρες	Πολυπαραγοντική εκτίμηση σχετικού κινδύνου (95% CI)
0	85	125	1.0*
1-2	33	42	1.2 (0.6-2.4)
3-4	12	26	0.5 (0.2-1.3)
≥5	16	12	1.7 (0.6-4.9)

* Κατηγορία αναφοράς

Σχήμα 42. Κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ και καφέ χωρίς καφεΐνη ανάλογα με τη διάρκεια κατανάλωσης μεταξύ 1.665 ασθενών και 1.059 μαρτύρων σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη από το 1980-1983 σε νοσοκομεία της Μασσαχουσέτης, του Ρόουντ Άιλαντ, του Κονέκτικατ και της Νέας Υόρκης.

Είδος καφέ	Κατανάλωση καφέ		Ασθενείς*	Μάρτυρες*	Πολυπαραγοντική εκτίμηση σχετικού κινδύνου (95% CI)
	Διάρκεια (χρόνια)	Φλιτζ/ημέρα			
Κανένα	0	0	147	205	1.0†
Μόνο με καφεΐνη	<5	1-2	12	23	1.1 (0.5-2.5)
		3-4	11	8	1.3 (0.4-4.0)
		5-9	4	9	
		≥10	1	3	0.4 (0.1-1.3)
	≥5	1-2	309	250	1.4 (1.0-1.9)
		3-4	340	211	1.6 (1.2-2.2)
		5-9	431	190	1.9 (1.4-2.6)
		≥10	287	67	3.1 (2.1-4.6)
Μόνο χωρίς καφεΐνη	<5	1-2	21	22	1.2 (0.6-2.5)
		3-4	27	14	1.7 (0.8-3.5)
		≥5	25	9	2.5 (1.0-5.9)
	≥5	1-2	25	32	0.9 (0.5-1.6)
		3-4	14	10	1.1 (0.5-2.5)
		≥5	11	6	1.5 (0.5-4.6)

* Αποκλείστηκαν έξι ασθενείς και δύο μάρτυρες για τους οποίους η διάρκεια κατανάλωσης καφέ με καφεΐνη ήταν άγνωστη, δύο ασθενείς και τρεις μάρτυρες για τους οποίους η διάρκεια κατανάλωσης καφέ χωρίς καφεΐνη ήταν άγνωστη και 194 ασθενείς και 94 μάρτυρες οι οποίοι έπιναν και τα δύο είδη καφέ. Έξι ασθενείς και τρεις μάρτυρες με άγνωστες τιμές κατανάλωσης καφέ επίσης αποκλείστηκαν από τον πίνακα.

† Κατηγορία αναφοράς.

Όσον αφορά τις γυναίκες, σε μια έρευνα ασθενών μαρτύρων (Palmer et al, 1995) για το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου μεταξύ των γυναικών της Μασσαχουσέτης ηλικίας 45-69 ετών την περίοδο 1986-1990, 858 περιπτώσεις με πρώτο έμφραγμα συγκρίθηκαν με 858 μάρτυρες της κοινότητας που ταίριαζαν στην ηλικία και στον τόπο καταγωγής. Η ανάλυση

των στοιχείων έδειξε ότι ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξάνονταν με την αύξηση του αριθμού των φλιτζανιών την ημέρα μεταξύ των καταναλωτών οποιουδήποτε τύπου καφέ και των καταναλωτών καφεϊνούχου καφέ μόνο. Δε βρέθηκε αύξηση για κάτω από πέντε φλιτζάνια καφεϊνούχου καφέ την ημέρα. Για την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ και μόνο ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε για 5-6 φλιτζάνια, 7-9 φλιτζάνια και 10 ή περισσότερα φλιτζάνια στα 1,4, 2,1 και 2,5 αντίστοιχα (70% αύξηση του κινδύνου για πέντε ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ) (σχήμα 43). Η βαριά κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη επίσης σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά το αποτέλεσμα βασίστηκε σε δύο μόνο μάρτυρες. Η θετική συσχέτιση υπερβολικής κατανάλωσης καφέ ίσχυε για καπνίστριες και μη (σχήμα 44). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η βαριά κατανάλωση καφέ αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ η κατανάλωση μετρίων ποσοτήτων (<5 φλιτζάνια) δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου (59).

Σχήμα 43. Παρούσα κατανάλωση καφέ ανάλογα με το είδος του καφέ μεταξύ ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και μάρτυρες της κοινότητας που έδωσαν συνέντευξη στη Μασσαχουσέτη, 1986-1990

Είδος καφέ	Φλιτζ/Ημ	Εμφραγματίες	Μάρτυρες	Πολυπαραγοντική εκτίμηση σχετικού κινδύνου†
Κανένα	0, <1	94	108	1.0 (Αναφορά)
Μόνο με καφεΐνη ‡	1, 2	195	193	0.9 (0.6–1.3)§
	3, 4	134	140	0.9 (0.6–1.4)
	5, 6	82	41	1.4 (0.8–2.5)
	7–9	36	9	2.1 (0.9–4.9)
	≥10	29	8	2.5 (1.0–6.5)
Μόνο χωρίς καφεΐνη	1, 2	90	89	0.9 (0.6–1.4)
	3, 4	33	33	1.0 (0.5–2.0)
	≥5	16	2	5.5 (1.1–27)
Και τα δύο	1, 2	16	37	0.5 (0.2–1.0)
	3, 4	43	83	0.6 (0.4–1.0)
	5, 6	32	50	0.8 (0.4–1.5)
	≥7	26	21	1.0 (0.5–2.1)

† Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα περιλαμβάνουν όρους για ομάδες ηλικιών ανά 5 χρόνια, κάπνισμα (ποτέ καπνιστής, πρώην καπνιστής, και 1-14, 15-24, 25-34, 35-44 και ≥ 45 τσιγάρα/ ημέρα), θεραπευόμενη υπέρταση, στηθάγχη, διαβήτης (με ή χωρίς φαρμακευτική θεραπεία), οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, δείκτης μάζας σώματος (βάρος (kg)/ ύψος (m²)), χρόνια εκπαίδευσης, κατανάλωση αλκοόλ, ηλικία εμμηνόπαυσης, ώρες/εβδομάδα έντονης άσκησης, αριθμός επισκέψεων σε επαγγελματία υγείας το χρόνο πριν τη συνέντευξη και σκορ συμπεριφοράς τύπου A.

‡ Τεστ της τάσης του αριθμού φλιτζανιών/ημέρα μεταξύ καταναλωτών καφέ που περιέχει καφεΐνη, $p = 0,0004$.

§ Οι αριθμοί στις παρενθέσεις, διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Σχήμα 44. Παρούσα κατανάλωση καφέ με καφεΐνη ανάλογα με τις συνήθειες καπνίσματος μεταξύ ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και μάρτυρες της κοινότητας που έδωσαν συνέντευξη στη Μασσαχουσέτη, 1986-1990

Κατάσταση καπνίσματος	Καφές (φλιτζ/ημ)	Εμφραγματίες	Μάρτυρες	Πολυπαραγοντική εκτίμηση σχετικού κινδύνου†
Ποτέ ή πρώην καπνιστής	0, <1	60	91	1.0 (Αναφορά)
	1, 2	99	139	1.0 (0.6–1.7)‡
	3, 4	48	97	0.9 (0.5–1.6)
	≥5	30	33	1.8 (0.9–3.6)
Καπνιστής	0, <1	34	17	1.0 (Αναφορά)
	1, 2	96	54	0.8 (0.4–1.7)
	3, 4	86	43	0.8 (0.4–1.9)
	≥5	17	25	1.6 (0.7–3.7)

† Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα περιλαμβάνουν όρους για ομάδες ηλικιών ανά 5 χρόνια, θεραπευόμενη υπέρταση, στηθάγχη, διαβήτη (με ή χωρίς φαρμακευτική θεραπεία), οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, δείκτης μάζας σώματος (βάρος (kg)/ ύψος (m²)), χρόνια εκπαίδευσης, κατανάλωση αλκοόλ, ηλικία εμμηνοπαυσής, ώρες/εβδομάδα έντονης άσκησης, αριθμός επισκέψεων σε επαγγελματία υγείας το χρόνο πριν τη συνέντευξη και σκορ συμπεριφοράς τύπου A. Για την ανάλυση μεταξύ των καπνιστών στο παρόν, συμπεριλήφθηκαν όροι για κατηγορίες για τον αριθμό των τσιγάρων ημερησίως.

‡ Οι αριθμοί στις παρενθέσεις, διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Μια ανάλογη έρευνα ασθενών μαρτύρων (La Vecchia et al, 1987) έγινε σε Ιταλίδες κάτω των 55 ετών και βασίστηκε σε δείγμα 168 ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και 251 μάρτυρες του νοσοκομείου. Σκοπός της έρευνας ήταν ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νεαρές γυναίκες. Το κάπνισμα σχετίστηκε ισχυρά με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, με τον κίνδυνο να δεκαπλασσιάζεται για τις βαριές καπνίστριες (σχήμα 45). Υψηλή συσχέτιση υπήρξε μεταξύ κατανάλωσης καφέ και καπνίσματος, αν και η ίδια η κατανάλωση καφέ δεν αποδείχθηκε παράγοντας κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου (σχήμα 46) (60).

Σχήμα 45. Κατανομή 168 γυναικών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 251 μαρτύρων ανάλογα με τις συνήθειες καπνίσματος και την ηλικία, Βόρεια Ιταλία, 1983-1984.

Κατάσταση καπνίσματος	Ηλικία (χρόνια)				Εκτιμήσεις σχετικού κινδύνου (95% CI)	
	<45		45-54		Διορθωμένος για την ηλικία *	Πολυπαραγοντικός†
	Ασθενείς	Μάρτυρες	Ασθενείς	Μάρτυρες		
Ποτέ καπνίστρια	10	48	43	120	1‡	1‡
Πρώην καπνίστρια	2	4	1	7	0.89 (0.24-3.25)	0.78 (0.16-3.84)
Καπνίστρια (τσιγάρα/ημέρα)						
1-14	18	21	24	23	3.47 (2.02-5.96)	3.55 (1.65-7.65)
15-24	13	8	32	9	8.93 (4.90-16.28)	7.80 (3.69-17.15)
≥25	9	10	16	1	12.42 (5.60-27.55)	13.11 (4.36-39.38)
χ ₁ ² (trend)						
Οι πρώην καπνίστριες αποκλείονται					69.02 (p < 0.01)	73.13 (p < 0.01)

* Εκτιμήσεις Mantel-Haenzel διορθωμένες για την ηλικία (κάτω από 40, 40-44, 45-49 και 50-54 ετών)

† Εκτιμήσεις για πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση. Λήφθηκαν υπόψη οι πιθανοί παραποιητικοί παράγοντες.

‡ Κατηγορία αναφοράς.

Σχήμα 46. Κατανομή 168 γυναικών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 251 μαρτύρων ανάλογα με την κατανάλωση καφέ και την ηλικία, Βόρεια Ιταλία, 1983-1984.

Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/ημέρα)	Ηλικία (χρόνια)				Εκτιμήσεις σχετικού κινδύνου (95% CI)	
	<45		45-54		Διορθωμένος για την ηλικία *	Πολυπαραγοντικός†
	Ασθενείς	Μάρτυρες	Ασθενείς	Μάρτυρες		
0	4	10	15	25	1‡	1‡
<4	30	58	59	110	0.98 (0.55-1.87)	0.75 (0.34-1.62)
≥4	18	23	42	25	2.77 (1.36-5.62)	1.51 (0.63-3.61)

* Εκτιμήσεις Mantel-Haenzel διορθωμένες για την ηλικία (κάτω από 40, 40-44, 45-49 και 50-54 ετών)

† Εκτιμήσεις για πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση. Λήφθηκαν υπόψη οι πιθανοί παραποιητικοί παράγοντες.

‡ Κατηγορία αναφοράς.

Έρευνα (Rosenberg et al, 1987) της ίδιας περίπου περιόδου με την προηγούμενη που μελέτησε 491 νεαρές γυναίκες ηλικίας 30-49 ετών που δεν είχαν ιστορικό εμφράγματος ή στηθάγχης. Βρέθηκε μέτρια συσχέτιση μεταξύ βαριάς κατανάλωσης καφεϊνούχου καφέ και εμφράγματος του μυοκαρδίου και συγκεκριμένα εκείνες που έπιναν δέκα ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ την ημέρα είχαν σχετικό κίνδυνο περίπου 2 και αυτός αύξανε με την αύξηση της κατανάλωσης του καφέ (σχήμα 47 και σχήμα 48) (61).

Σχήμα 47. Κατανάλωση καφέ με καφεΐνη ή χωρίς σε σχέση με τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου στα τελικά σετ δεδομένων

Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια / ημέρα)	Ασθενείς (n = 491)	Μάρτυρες (n = 1.119)	Πολυπαραγοντική εκτίμηση σχετικού κινδύνου*	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κανένα‡	83	265	1.0‡	
Μόνο με καφεΐνη				
1-4	164	445	1.0	0.7-1.5
5-9	96	138	1.6	1.0-2.5
≥10	50	44	2.1	1.2-3.8
Μόνο χωρίς καφεΐνη				
1-4	45	117	1.3	0.8-2.1
≥5	13	29	1.2	0.5-3.0
Και οι δύο τύποι καφέ				
1-4	15	44	0.8	0.3-1.7
≥5	24	31	2.1	1.0-4.2
Άγνωστη	1	6		

* Λήφθηκαν υπόψη με λογιστική παλινδρόμηση η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (βάρος / ύψος²), ιστορικό φαρμακευτικά θεραπευόμενου διαβήτη, ιστορικό φαρμακευτικά θεραπευόμενης υπέρτασης, κάπνισμα, ιστορικό υψηλής χοληστερόλης, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, μήνας εισαγωγής, αριθμός επισκέψεων σε ιατρό τον περασμένο χρόνο και γεωγραφική περιοχή.

† Καμία κατανάλωση καφεϊνούχου ή μη καφέ.

‡ Κατηγορία αναφοράς.

Σχήμα 48. Κατανάλωση καφέ με καφεΐνη σε σχέση με το κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου στα interim και τελικά σετ δεδομένων

	Συνολικός αριθμός	Κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ (φλιτζάνια / ημέρα)							
		0		1-4		5-9		≥10	
		No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Ασθενείς									
Interim	487	139	(28.5)	196	(40.2)	105	(21.6)	47	(9.7)
Final	491	141	(28.7)	196	(39.9)	101	(20.6)	53	(10.8)
Μάρτυρες									
Interim	980	340	(34.7)	457	(46.6)	141	(14.4)	42	(4.3)
Final	1119	413	(36.9)	509	(45.5)	152	(13.6)	45	(4.0)
Πολυπαραγοντική εκτίμηση σχετικού κινδύνου * (95% διάστημα εμπιστοσύνης)									
Interim		1.0†		0.9 (0.7-1.3)		1.3 (0.9-1.9)		1.5 (0.9-2.6)	
Final		1.0†		1.0 (0.7-1.3)		1.4 (1.0-2.1)		2.0 (1.2-3.5)	

* Λήφθηκαν υπόψη με λογιστική παλινδρόμηση η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (βάρος / ύψος²), ιστορικό φαρμακευτικά θεραπευόμενου διαβήτη, ιστορικό φαρμακευτικά θεραπευόμενης υπέρτασης, κάπνισμα, ιστορικό υψηλής χοληστερόλης, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, μήνας εισαγωγής, αριθμός επισκέψεων σε ιατρό τον περασμένο χρόνο και γεωγραφική περιοχή. Για ≥ 5 φλιτζάνια την ημέρα ο interim πολυπαραγοντική εκτίμηση σχετικού κινδύνου είναι 1,4 (1,0-1,9); Η τελική είναι 1,7 (1,2-2,4).

† Κατηγορία αναφοράς.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη (Klatsky et al, 1990), τέλος, μελέτησε 101.774 λευκά και μαύρα άτομα που είχαν εισαχθεί σε συγκεκριμένα νοσοκομεία της Καλιφόρνια. Η κατανάλωση καφέ σχετίστηκε σημαντικά με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p=0,0002$) (σχήμα 55) αλλά η συσχέτιση αυτή ήταν σχετικά αδύναμη και η επίδραση αυτή δεν είχε σχέση με τη χοληστερόλη ορού. Το τσάι δε βρέθηκε να σχετίζεται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ ούτε ο καφές ούτε το τσάι σχετίστηκαν με άλλες στεφανιαίες διαγνώσεις (σχήμα 49). Φάνηκε λοιπόν ότι κάποιο συστατικό του καφέ, εκτός της καφεΐνης (αφού το τσάι δεν επηρέαζε το σχετικό κίνδυνο) αποτελούσε αδύναμο παράγοντα του εμφράγματος, αλλά όχι των άλλων συνδρόμων στεφανιαίας νόσου (62).

Σχήμα 49. Σχετικός κίνδυνος για εισαγωγή στο νοσοκομείο για στεφανιαία νόσο σχετικά με τη χρήση καφέ και τσαγιού: Kaiser Permanente, 1978-1986

Φλιτζάνια / Ημέρα	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Άλλες στεφανιαίες περιπτώσεις		
	RR*	95% confidence interval	p value	RR	95% confidence interval	p value
Καφές						
0	1.00	Referent		1.00	Referent	
<1	0.78	0.56-1.07	0.12	0.90	0.72-1.11	0.31
1-3	1.16	0.93-1.45	0.12	0.89	0.76-1.04	0.14
≥4	1.42 [†]	1.11-1.81	0.005	1.03	0.85-1.24	0.77
Any [‡]	1.07	1.03-1.11	0.0002	1.02	0.98-1.05	0.36
Τσάι						
0	1.00	Referent		1.00	Referent	
<1	1.07	0.90-1.28	0.44	0.96	0.82-1.12	0.61
≥1	1.04 [§]	0.85-1.27	0.69	1.03	0.85-1.20	0.71
Any [‡]	1.00	0.94-1.07	0.94	1.02	0.97-1.07	0.41

* RR, σχετικός κίνδυνος, που υπολογίστηκε από συντελεστές που εκτιμήθηκαν από το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox, και ελέγχθηκε για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το κάπνισμα, το αλκοόλ, την εκπαίδευση, και αρχικές ασθένειες.

[†] Στα 4-6 φλιτζάνια την ημέρα, RR = 1,42 (95% CI 1,10-1,84); Για ≥ 6 φλιτζάνια την ημέρα, RR = 1,41 (95% CI 1,00-1,99)

[‡] Ως συνεχόμενη μεταβλητή (RR ανά φλιτζάνι την ημέρα)

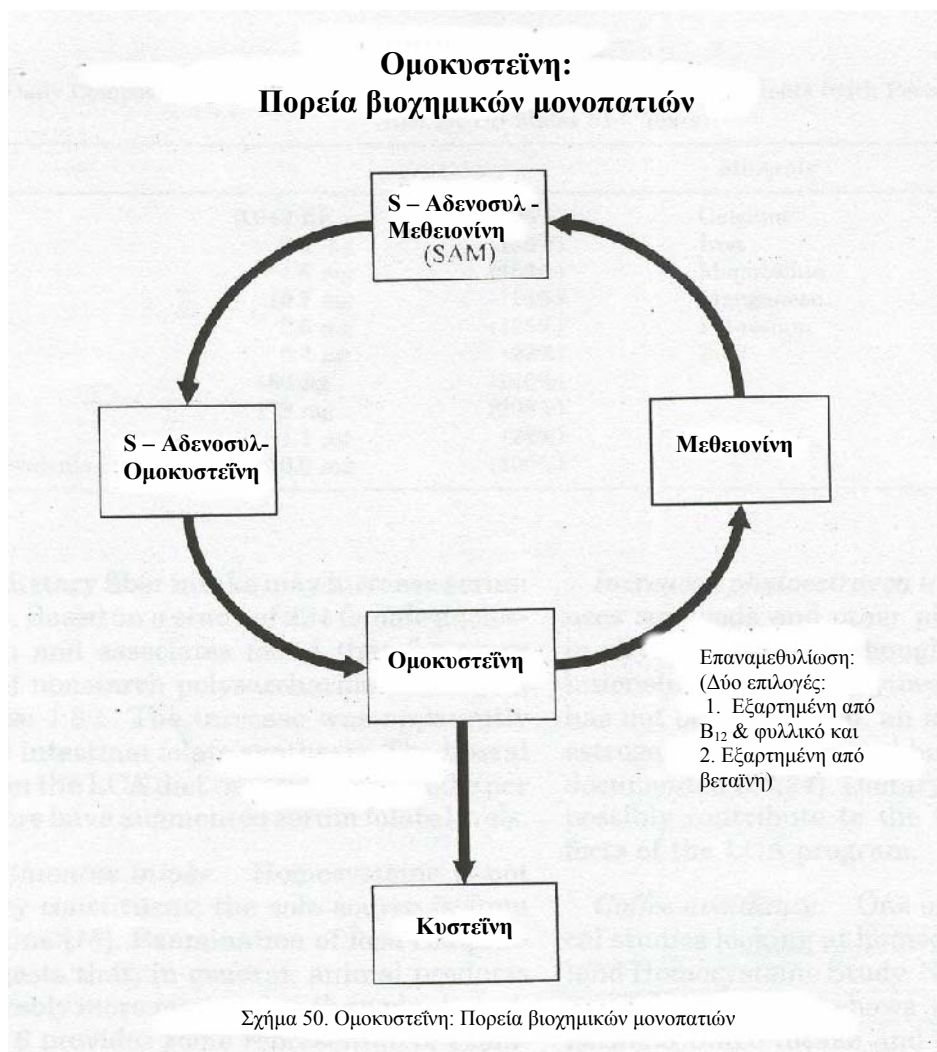
[§] Στα 1-3 φλιτζάνια την ημέρα, RR = 1,05 (95% CI 0,85-1,30); Στα 4-6 φλιτζάνια την ημέρα, RR = 0,90 (95% CI 0,49-1,64); Στα > 6 φλιτζάνια την ημέρα, RR = 1,11 (95% CI 0,52-2,36)

5.2.5 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ

Για πολλά χρόνια οι ερευνητές έχουν αναγνωρίσει ότι άτομα με ομοκυστεϊνουρία, μια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης ούρων και αίματος, έδειχναν χαρακτηριστικά μοτίβα αθηροσκλήρυνσης, θρόμβων και εμβόλων αίματος. Οι ερευνητές επίσης έχουν υποψιαστεί μια πιθανή σχέση μεταξύ των μέτρια αυξημένων επιπέδων ομοκυστεϊνης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά οι πρώτες μελέτες απέτυχαν να δείξουν αν η καρδιαγγειακή νόσος ήταν η αιτία της αύξησης των επιπέδων της ομοκυστεϊνης ή το αντίθετο. Πιο πρόσφατα, αρκετές προοπτικές μελέτες ανθρώπων που έπαιρναν μέρος στην έρευνα χωρίς προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο έδειξαν θετική σχέση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ομοκυστεϊνης και του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πώς η αυξημένη ομοκυστεϊνή συμβάλλει στην καρδιακή νόσο παραμένει ασαφές αλλά οι ερευνητές υποψιάζονται ότι μπορεί να αλλάζει δομικά τα αιμοφόρα αγγεία προς την προώθηση δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας, να αυξάνει την πιθανότητα δημιουργίας θρόμβου και να εμπλέκεται στο μεταβολισμό της χοληστερόλης στο ήπαρ (63).

Η ομοκυστεϊνή αποτελεί έναν αναδυόμενο καινούργιο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι αύξηση 10% στη συγκέντρωση πλάσματος μπορεί να σχετίζεται με 10-

15% αύξηση του κινδύνου για νόσηση (64). Οι αθηρογενετικοί μηχανισμοί της ομοκυστεΐνης περιλαμβάνουν προπηκτική δραστηριότητα ή τραυματισμό του ενδοθηλίου (65). Είναι ένα θειολικό συστατικό που προέρχεται από τη μεθειονίνη και εμπλέκεται σε δύο κύριες μεταβολικές οδούς: το κύκλο των ενεργοποιημένων μεθυλ-ομάδων, απαιτώντας φυλλικό και βιταμίνη B₁₂ ως συμπαράγοντες, και την πορεία τρανσουλφούρωσης σε κυσταθειόνη και κυστεΐνη απαιτώντας βιταμίνη B₆ ως συμπαράγοντα. Οι αυξήσεις στην ομοκυστεΐνη μπορεί να προκαλούνται από γενετικά ελαττώματα στα ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ή ανεπάρκειες στα επίπεδα των συμπαραγόντων (σχήμα 50). Βρέθηκε ότι ένας κοινός πολυμορφισμός στο γονίδιο που κωδικοποιεί την ρεδουκτάση του 5,10-μεθυλενο τετραϋδρο φυλλικού (MTHFR) (C677T, Ala→Val) σχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου, το οποίο είναι απαραίτητο για την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη. Στην περίπτωση ομοζυγωτίας του αλληλίου της Val, μια σχετική ανεπάρκεια στη διαδικασία απαναμεθυλίωσης της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, οδηγεί σε ήπια μέχρι μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία, μια κατάσταση που έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση. Η επικράτηση του αλληλίου αυτού διαφέρει μεταξύ των διαφόρων εθνικών ομάδων και στην Ευρώπη κυμαίνεται μεταξύ 5% και 15%, ενώ στην Ιταλία ακόμα μεγαλύτερα ποσοστά έχουν αναφερθεί σε μερικά μέρη της. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτού και άλλων γενετικών παραγόντων με περιβαλλοντικές / διατροφικές συνθήκες (όπως για παράδειγμα η πρόσληψη φυλλικού) αποτελεί κύριο καθοριστή των συγκεντρώσεων ομοκυστεΐνης σε συνθήκες καλής υγείας όπως επίσης και σε μερικές ασθένειες (όπως η νεφρική νόσος) (66).



Στη μελέτη Framingham Offspring cohort (Jacques et al, 2001), έλαβαν μέρος 1960 άτομα ηλικίας 28-82 ετών με σκοπό να καθοριστεί η σχέση μεταξύ γνωστών και υποπτευόμενων καθοριστών της ολικής ομοκυστεΐνης νηστείας πλάσματος. Η πρόσληψη καφεΐνης σχετίστηκε θετικά με τη συγκέντρωση ολικής ομοκυστεΐνης ($p < 0,001$) και η κατανάλωση ενός ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ ή δύο ή περισσότερων καφεϊνούχων κουτιών κόλα την ημέρα σχετίστηκαν με υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικής ομοκυστεΐνης (σχήμα 51). Υπήρξε μια αδύναμη αρνητική σχέση μεταξύ κατανάλωσης τσαγιού και ολικής ομοκυστεΐνης που παρέμεινε σημαντική μετά από διόρθωση για την κατανάλωση καφέ (σχήμα 51). Αν και το τσάι είναι μια σημαντική πηγή καφεΐνης οι ποσότητες ανά μερίδα είναι μικρότερες σε σχέση με του καφέ. Επίσης είναι πιθανό η παρουσία μέτριων ποσοτήτων φυλλικού που υπάρχουν

στο βρασμένο τσάι (μέχρι 20 $\mu\text{gr}/150\text{mL}$) μπορεί να ανέβαλλαν οποιαδήποτε μικρή επίδραση της καφεΐνης στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης (67).

Σχήμα 51. Μέση τιμή (geometric mean) της ολικής ομοκυστεΐνης πλάσματος ανάλογα με τη πρόσληψη καφεΐνης

Ρόφημα	Ολική ομοκυστεΐνη πλάσματος			
	Διορθωμένη για φύλο και ηλικία	P	Πολυπαραγοντική διόρθωση ¹	P
	$\mu\text{mol/L}$		$\mu\text{mol/L}$	
Καφές (φλιτζάνια)				
< 1/mo (n = 359) ²	9.0 (8.7, 9.3) ³		9.1 (8.8, 9.4)	
1-3/mo (n = 86)	9.3 (8.7, 9.9)	0.32	9.4 (8.9, 10.0)	0.26
1-6/wk (n = 197)	9.2 (8.9, 9.7)	0.27	9.4 (9.0, 9.7)	0.26
1/d (n = 296)	9.5 (9.2, 9.9)	0.02	9.6 (9.3, 9.9)	0.03
2-3/d (n = 736)	9.6 (9.4, 9.8)	<0.001	9.5 (9.3, 9.7)	0.02
≥ 4/d (n = 273)	10.0 (9.7, 10.4)	<0.001 ⁴	9.9 (9.5, 10.2)	<0.001 ⁴
Καφές χωρίς καφεΐνη (φλιτζάνια)				
< 1/mo (n = 1100) ²	9.7 (9.6, 9.9)		9.6 (9.5, 9.8)	
1-3/mo (n = 203)	9.1 (8.8, 9.5)	0.009	9.3 (9.0, 9.7)	0.13
1-6/wk (n = 274)	9.2 (8.9, 9.6)	0.02	9.4 (9.1, 9.7)	0.16
1/d (n = 167)	8.8 (8.4, 9.2)	<0.001	9.0 (8.6, 9.4)	0.003
≥ 2/d (n = 191)	9.5 (9.1, 10.0)	0.44	9.5 (9.1, 9.9)	0.51
		0.40 ⁴		0.43 ⁴
Κόλα με καφεΐνη (μεταλλικό κουτί των 360-mL)				
< 1/mo (n = 756) ²	9.4 (9.1, 9.6)		9.4 (9.2, 9.6)	
1-3/mo (n = 312)	9.5 (9.1, 9.8)	0.58	9.6 (9.3, 9.9)	0.33
1-6/wk (n = 578)	9.5 (9.2, 9.7)	0.46	9.4 (9.2, 9.7)	0.69
1/d (n = 144)	9.6 (9.2, 10.2)	0.31	9.4 (9.1, 9.9)	0.84
≥ 2/d (n = 130)	10.5 (10.0, 11.1)	<0.001	10.3 (9.8, 10.8)	<0.001
		<0.001 ⁴		<0.001 ⁴
Τσάι (φλιτζάνια)				
< 1/mo (n = 921) ²	9.7 (9.5, 9.9)		9.7 (9.5, 9.8)	
1-3/mo (n = 277)	9.3 (8.9, 9.6)	0.02	9.4 (9.1, 9.7)	0.11
1-6/wk (n = 359)	9.2 (8.9, 9.5)	0.006	9.3 (9.0, 9.5)	0.02
1/d (n = 194)	9.5 (9.1, 9.9)	0.30	9.4 (9.0, 9.8)	0.24
≥ 2/d (n = 165)	9.2 (8.8, 9.7)	0.04	9.1 (8.8, 9.5)	0.02
		0.07 ⁴		0.03 ⁴

¹ Διορθωμένο για την ηλικία, φύλο και συγκεντρώσεις κρεατινίνης πλάσματος και συγκεντρώσεις φυλλικού πλάσματος, βιταμίνης B₁₂ και φωσφορικής πυριδοξάλης.

² Κατηγορία αναφοράς για στατιστικές συγκρίσεις

³ χ (95% CI)

⁴ P για τάση της γραμμικής παλινδρόμησης συμεταβλητής της συνεχόμενης μεταβλητής ποτού (σερβιρίσματα / εβδομάδα)

⁵ Η F στατιστική από την ανάλυση της μεταβλητής δεν ήταν στατιστικά σημαντική (P > 0,05) και οι ατομικές συγκρίσεις δεν παρουσιάζονται.

Σε μελέτη (Urgert et al, 2000) που είχε δημοσιευτεί ένα χρόνο νωρίτερα, ελέγχθηκε αν η καθημερινή κατανάλωση φιλτραρισμένου με χαρτί καφέ αύξανε της συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης πλάσματος σε υγιή άτομα. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 26 άτομα ηλικίας 18-53 ετών που δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής ή γαστρεντερικής νόσου και είχαν συγκέντρωση ομοκυστεΐνης πλάσματος <20 $\mu\text{mol/L}$. Οι εθελοντές αυτοί κατανάλωσαν ένα λίτρο καφέ φίλτρου την ημέρα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια καθόλου καφέ πάλι για 4 εβδομάδες ή αντίστροφα ανάλογα με την ομάδα στην οποία ήταν. Η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η καθημερινή κατανάλωση ενός λίτρου δυνατού, φιλτραρισμένου καφέ αύξανε τη μέση συγκέντρωση ομοκυστεΐνης νηστείας πλάσματος κατά ~ 20% σε υγιείς εθελοντές. Το αποτέλεσμα φάνηκε σε 2 εβδομάδες (σχήμα 52 και σχήμα 53) (64).

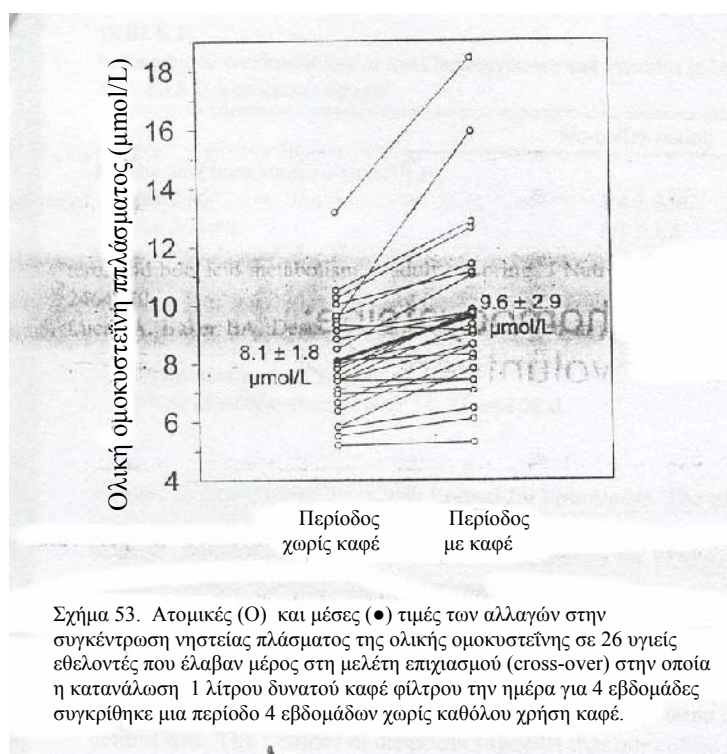
Σχήμα 52. Συγκεντρώσεις νηστείας πλάσματος της ολικής ομοκυστεΐνης και βιταμινών σε υγιείς εθελοντές που κατανάλωσαν 1 λίτρο δυνατού, καφέ φιλτραρισμένου σε χάρτινο φίλτρο ή καθόλου καφέ για 4 εβδομάδες το καθένα σε μια cross over design.

	Περίοδος χωρίς καφέ	Περίοδος με καφέ	Αλλαγή (95% CI)	P
Ολική ομοκυστεΐνη πλάσματος (μmol/L)				
Μετά από 2 εβδομάδες	8.4 ± 2.3 ²	10.0 ± 2.8	1.8 ± 1.6 ² (1.1, 2.4)	<0.001
Μετά από 3-4 εβδομάδες	8.1 ± 1.8	9.6 ± 2.9	1.5 ± 1.5 (0.9, 2.1)	<0.001
Φυλλικό οξύ (nmol/L) ³	14.6 ± 5.1	14.1 ± 5.2	-0.5 ± 2.8 (-1.7, 0.6)	0.45
Βιταμίνη B ₆ πλάσματος (nmol/L) ³	53 ± 36	49 ± 36	-3 ± 31 (-16, 9)	0.56
Βιταμίνη B ₁₂ ορού (pmol / L) ³	257 ± 92	251 ± 84	-5 ± 41 (-22, 11)	0.58

¹ $\bar{x} \pm SD$; n = 26.

² Λείπει τιμή για ένα άτομο.

³ Μέσος όρος τιμών μετά από 14, 21 και 28 ημέρες.



Σχήμα 53. Ατομικές (O) και μέσες (●) τιμές των αλλαγών στην συγκέντρωση νηστείας πλάσματος της ολικής ομοκυστεΐνης σε 26 υγιείς εθελοντές που έλαβαν μέρος στη μελέτη επιχιασμού (cross-over) στην οποία η κατανάλωση 1 λίτρου δυνατού καφέ φίλτρου την ημέρα για 4 εβδομάδες συγκρίθηκε μια περίοδο 4 εβδομάδων χωρίς καθόλου χρήση καφέ.

Το 1997 διεξήχθη η γνωστή Hordaland Homocysteine Study (Nygård et al, 1997), στην οποία συμμετείχαν 7589 άνδρες και 8585 γυναίκες ηλικίας 40-67 ετών χωρίς ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη, ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή εγκεφαλοαγγειακής νόσου. Η καταγωγή τους ήταν από τη χώρα του Hordaland στη δυτική Νορβηγία. Βρέθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και ομοκυστεΐνης πλάσματος που εξαρτώνταν από τη δόση καφέ που καταναλώνονταν. Στους άνδρες ηλικίας 40-42 ετών βρέθηκε ότι η μέση τιμή της συγκέντρωσης ολικής ομοκυστεΐνης ήταν 10,1 μmol/L για τους μη

καταναλωτές και 12μmol/L για εκείνους που έπιναν εννιά ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ την ημέρα. Οι ανάλογες συγκεντρώσεις στις γυναίκες της ίδιας ηλικίας ήταν 8,2 και 10,5μmol/L αντίστοιχα (σχήμα 54). Η αύξηση αυτή ισοδυναμεί με αύξηση του σχετικού κινδύνου για καρδιακή νόσο κατά 1,14-1,2. Για το μη καφεϊνούχο καφέ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές θέτοντας ως σημαντικό συμπέρασμα την πιθανή επίδραση της καφεΐνης στη συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης. Υπήρξε μια ισχυρή συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ και του καπνίσματος με 3-5 φορές αύξηση στην επικράτηση του καπνίσματος μεταξύ των ομάδων που κατανάλωναν υπερβολικά ποσά καφέ (σχήμα 55). Τα άτομα αυτά είχαν ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης (σχήμα 56). Αν και η κατανάλωση καφέ σχετίστηκε με το κάπνισμα και χαμηλότερη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και βιταμινούχων συμπληρωμάτων, η συσχέτιση καφέ και ομοκυστεΐνης μειώθηκε μόνο σε μέτριο βαθμό όταν διορθώθηκε για τις μεταβλητές αυτές (68).

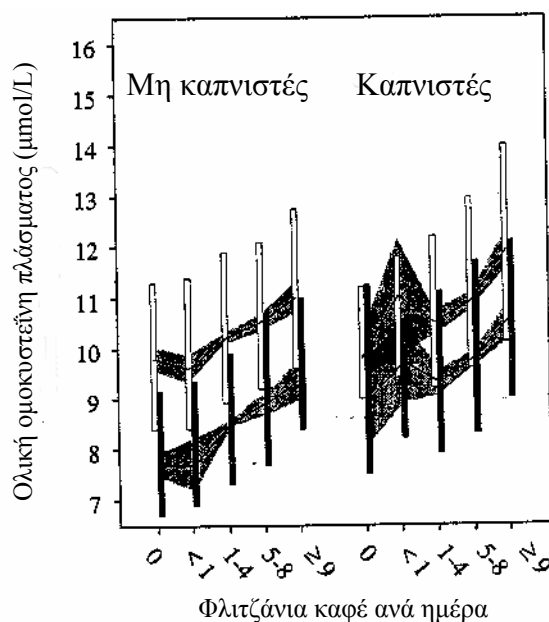
Σχήμα 54. Ολική ομοκυστεΐνη πλάσματος (tHcy) ανάλογα με την κατανάλωση καφέ ανά φύλο και ηλικία

Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια ανά ημέρα)	Ηλικία 40-42 ετών						Ηλικία 65-67 ετών			
	Άνδρες			Γυναίκες			Άνδρες		Γυναίκες	
	n	%	n	μmol/L	n	μmol/L	n	μmol/L	n	μmol/L
0	1285	7.9	476	10.1 (0.27) ²	613	8.2 (0.18)	61	11.3 (0.71)	97	10.4 (0.65)
<1	485	3.0	165	10.3 (0.43)	177	8.3 (0.33)	44	11.7 (0.94)	77	10.3 (0.63)
1-4	8146	50.4	2352	10.6 (0.11)	3167	8.9 (0.09)	873	12.1 (0.22)	1430	11.0 (0.17)
5-8	5285	32.7	2333	11.1 (0.12)	2118	9.7 (0.12)	360	12.9 (0.41)	303	11.6 (0.35)
≥9	974	6.0	590	12.0 (0.29) ³	274	10.5 (0.36) ³	48	13.1 (1.07) ³	25	12.0 (1.27) ³
	16175		5916		6349		1386		1932	

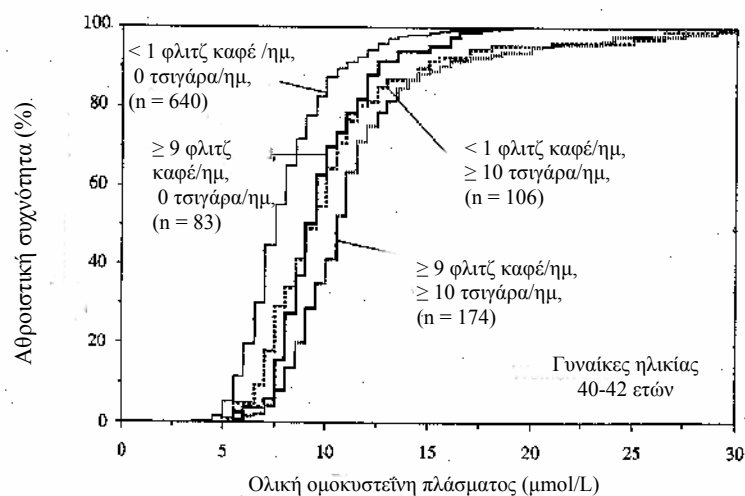
¹ Συμπεριέλαβε 592 άτομα ηλικίας 43-64 ετών

² Γεωμετρικός μέσος της tHcy και (100 X SE της log tHcy)

³ Η P value για τη γραμμική τάση (κατανάλωση καφέ) < 0,001



Σχήμα 55. Ολική ομοκυστεΐνη στο πλάσμα καπνιστών και μη ανάλογα με τον αριθμό των φλιτζανιών καφέ που καταναλώνονται ανά ημέρα σε ηλικίες 40-42 ετών. Οι γραμμές είναι μέσες τιμές και η σκιασμένη περιοχή δείχνει τα 95% CIs. Τα κουτιά δείχνουν τα διαστήματα του 25^ο έως το 75^ο εκατοστημόριο και είναι τα λευκά για τους άνδρες και τα σκούρα για τις γυναίκες



Σχήμα 56. Καμπύλες κατανομής αθροιστικής συχνότητας της ολικής ομοκυστεΐνης πλάσματος ανάλογα με τις ακραίες κατηγορίες καφέ και/ή συνθηθειών καπνίσματος σε γυναίκες ηλικιών 40-42 ετών.

Άλλη μελέτη (Grubben et al, 2000) διερεύνησε τη σχέση μεταξύ μη φιλτραρισμένου καφέ και ομοκυστεΐνης πλάσματος σε 64 υγιείς εθελοντές μέσης ηλικίας 43 ± 11 έτη. Οι εθελοντές χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες από τις οποίες η πρώτη έπινε ένα λίτρο μη φιλτραρισμένου καφέ την ημέρα για 2 εβδομάδες ενώ η δεύτερη έπινε γάλα, νερό, τσάι και σοκολατούχα ροφήματα αντί για καφέ. Μετά από μια περίοδο 8 εβδομάδων που ακολούθησε τη

παρέμβαση, οι δύο ομάδες ακολούθησαν την αντίθετη παρέμβαση από εκείνη που είχαν ακολουθήσει για επιπλέον 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης πλάσματος νηστείας αυξήθηκε κατά 10% ή 1,2 $\mu\text{mol/L}$ στα άτομα με αρχικά φυσιολογικές τιμές ομοκυστεΐνης που έπιναν ένα λίτρο μη φιλτραρισμένου καφέ την ημέρα για 2 εβδομάδες (σχήμα 57 και σχήμα 58). Ο καφές αυτός είναι επίσης γνωστός για την περιεκτικότητά του στα διτερπένια καφεστούλη και καϊβιόλη που έχουν ενοχοποιηθεί για την αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης αίματος σε άτομα που καταναλώνουν μη φιλτραρισμένο καφέ. Και σε αυτή την έρευνα παρατηρήθηκε αύξηση της χοληστερόλης κατά 10% (ή 0,5mmol/L) και των τριγλυκεριδίων κατά 36% (ή 0,4 mmol/L) (σχήμα 57). Συμπερασματικά λοιπόν άτομα με κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα δε θα πρέπει να πίνουν μεγάλες ποσότητες μη φιλτραρισμένου καφέ (47).

Σχήμα 57. Ομοκυστεΐνη πλάσματος και συγκεντρώσεις βιταμινών και λιπιδίων ορού σε άτομα κατά τη διάρκεια περιόδων καφέ και χωρίς καφέ (placebo).

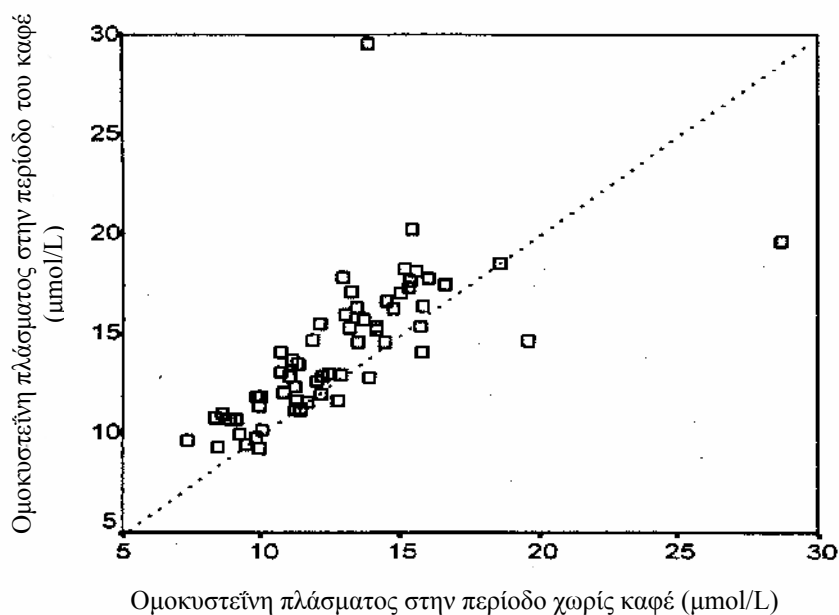
	Περίοδος χωρίς καφέ ¹	Περίοδος καφέ ¹	Διάφορα	(95% CI της διαφοράς)
Ομοκυστεΐνη πλάσματος ($\mu\text{mol/L}$)				
Όλοι (n = 64)	12,8 ± 3,3	14,0 ± 3,5	1,2 ²	(0,5, 1,9)
Πρώτα καφές (n = 30)	12,5 ± 2,2	14,0 ± 2,6	1,5	(1,1, 2,0)
Πρώτα placebo (n = 34)	13,1 ± 4,0	14,0 ± 4,2	0,9	(-0,4, 2,2)
Ομάδα Απριλίου (n = 27)	14,2 ± 3,9	15,6 ± 3,8	1,4	(-0,1, 3,0)
Ομάδα Ιουνίου (n = 17)	11,3 ± 1,8	12,3 ± 2,4	1,0	(0,1, 1,9)
Ομάδα Σεπτεμβρίου (n = 20)	12,2 ± 2,7	13,3 ± 2,9	1,2	(0,1, 1,8)
Λιπίδια ορού (mmol/L)				
Χοληστερόλη (n = 64)	4,8 ± 0,8	5,3 ± 0,8	0,5 ²	(0,3, 0,6)
Τριακυλογλυκερόλη (n = 64)	1,0 ± 0,5	1,4 ± 0,6	0,4 ²	(0,2, 0,5)
Βιταμίνες (nmol/L)				
Βιταμίνη B ₁₂ (n = 63) ⁴	263 ± 114	250 ± 100	-13	(-24, 1)
Φυλλικό (n = 64)	10,4 ± 3,7	10,8 ± 4,6	0,4	(-0,4, 1,1)
Βιταμίνη B ₆ (n = 59)	53,3 ± 17,5	42,1 ± 12,5	-11,2 ²	(-14,5, -7,8)

¹ $\bar{x} \pm \text{SD}$.

² $P = 0,001$.

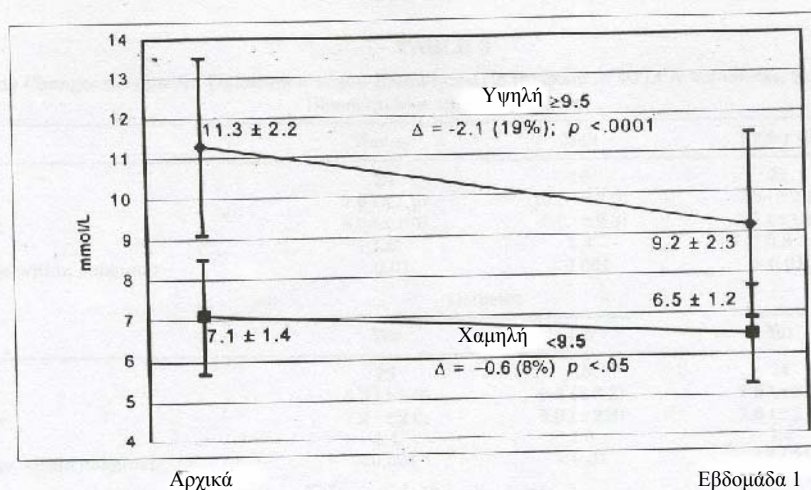
³ $P < 0,0001$.

⁴ pmol/L.



Σχήμα 58. Σύγκριση των ατομικών αλλαγών της ομοκυστεΐνης πλάσματος μεταξύ περιόδου καφέ και χωρίς καφέ. Στην περίοδο καφέ τα άτομα ήπιαν 1 λίτρο καφέ καφετιέρας την ημέρα για 2 εβδομάδες. Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει τη γραμμή ταυτοποίησης.

Τελικά φαίνεται ότι επειδή η ομοκυστεΐνη επηρεάζεται σημαντικά όχι μόνο από την πρόσληψη βιταμινών του συμπλέγματος Β αλλά και από άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής μια γενική διαιτητική παρέμβαση θα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Μια τέτοια παρέμβαση (DeRose et al, 2000) έγινε σε 40 άτομα ηλικίας 31-83 ετών και περιελάμβανε την εφαρμογή για 1 εβδομάδα μιας δίαιτας χορτοφάγων, μέτρια φυσική δραστηριότητα, ψυχολογική στήριξη και αποχή από κάπνισμα, αλκοόλ και καφεΐνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια σημαντική μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης σε άτομα με υψηλή αλλά και χαμηλή αρχική μέτρηση (σχήμα 59). Η διαπίστωση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ευρείες αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να δημιουργήσουν ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσα από τη ρύθμιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης (69).



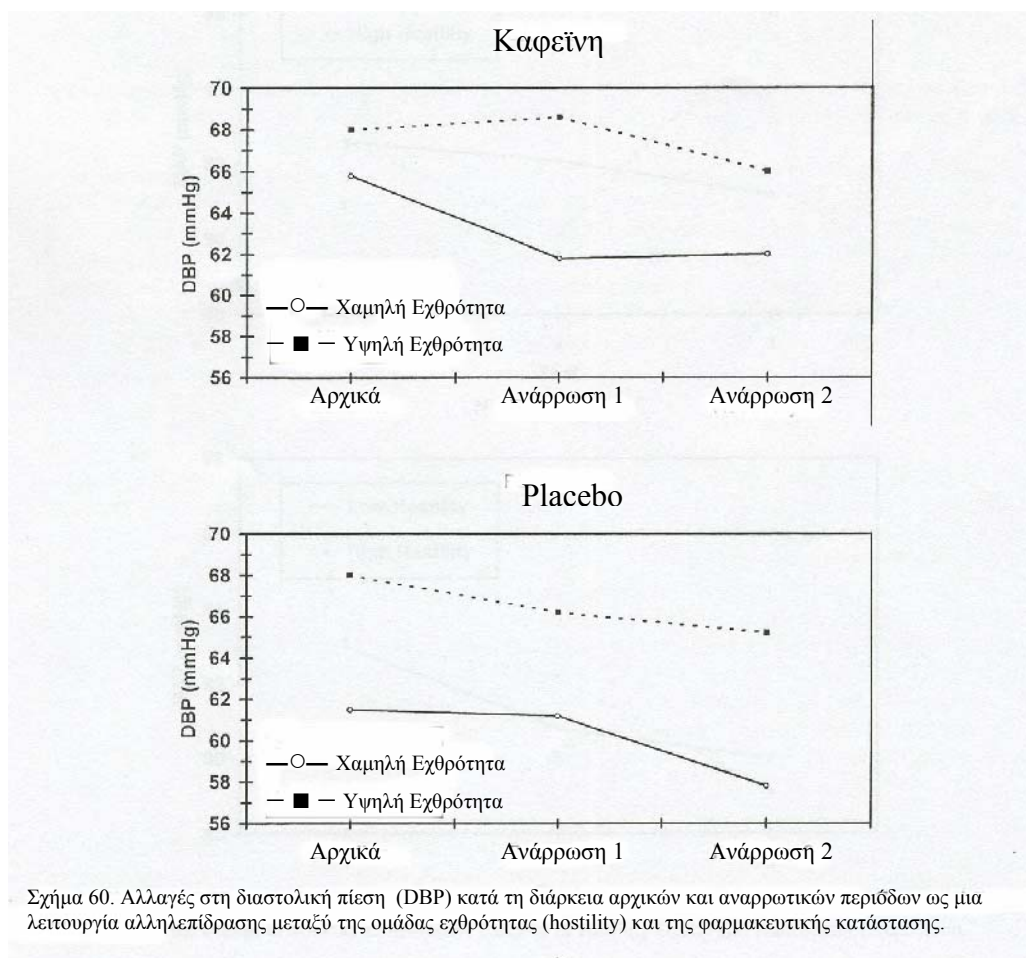
Κατάσταση ουρικού οξέος	Αρχικά	Στη 1 εβδομάδα	Μέση τιμή αλλαγής*
Υψηλή ≥ 9.5	11.3 ± 2.2	9.2 ± 2.3	2.1
Χαμηλή < 9.5	7.1 ± 1.4	6.5 ± 1.2	0.6

* Στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή αλλαγής μεταξύ των ομάδων υψηλής έναντι χαμηλής ουρικού οξέος; $P < 0.001$

Σχήμα 59. Αλλαγές της ουρικού οξέος που ακολουθούν ένα πρόγραμμα τρόπου ζωής βασισμένο στη χορτοφαγία σε 40 εθελοντές, οι οποίες εξήχθησαν βασισμένες στις τιμές ουρικού οξέος πριν το πρόγραμμα.

5.2.6 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή πίεση σε κάθε άτομο σχετίζεται με μερικά φυσιολογικά χαρακτηριστικά και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στα φυσιολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται η προσωπικότητα τύπου Α, ο θυμός και η επιθετικότητα και ο ατομικός τρόπος καταπολέμησης του στρες. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες περιλαμβάνονται το περιβάλλον εργασίας, ο φόρτος εργασίας και το οικογενειακό και το κοινωνικό περιβάλλον (70). Εκτός από τα παραπάνω η αρτηριακή πίεση κάθε ατόμου μπορεί να εξαρτάται και από γενετικούς παράγοντες καθώς και από το γενικότερο τρόπο ζωής του ατόμου (πχ διατροφή, άσκηση, κτλ). Για παράδειγμα έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι η επιθετικότητα σε συνδυασμό με τη λήψη καφεΐνης διατήρησαν τα αυξημένα επίπεδα διαστολικής πίεσης σε άτομα ηλικίας 18-25 ετών μετά από λήψη 400mg καφεΐνης αντίθετα με τα άτομα με χαμηλή επιθετικότητα που έλαβαν placebo (σχήμα 60) (71).



Η καφεΐνη είναι πιθανά η κύρια ενεργός ουσία στον καφέ. Η αντίδραση στην αρτηριακή πίεση φαίνεται να είναι ισχυρότερη σε υπέρτασικά άτομα. Σε πολλές μελέτες η επαναλαμβανόμενη χορήγηση καφεΐνης έδειξε μια επίμονη επίδραση στην πίεση ενώ σε άλλες η χρόνια λήψη καφεΐνης δεν αύξανε την αρτηριακή πίεση. Οι επιδημιολογικές μελέτες βρίσκουν συγκρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την κατανάλωση καφέ και την αρτηριακή πίεση του αίματος. Αυτό συμβαίνει πιθανώς λόγω της ανοχής που αναπτύσσεται στις καρδιαγγειακές αντιδράσεις σε μερικούς ανθρώπους κατά την τακτική κατανάλωση (72). Η καφεΐνη αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσα σε 15 λεπτά από τη λήψη καφέ, αλλά ο καφές χωρίς καφεΐνη παράγει μικρή ή καμία επίδραση. Η αύξηση είναι μέγιστη μετά από 1 ώρα και μπορεί να είναι πάνω από 10mmHg που διαρκεί περίπου 3 ώρες. Αυτές οι αλλαγές εξαρτώνται από τη συνήθη λήψη καφεΐνης και την ηλικία των ατόμων, και είναι μεγαλύτερες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που δεν πίνουν καφέ τακτικά. Η καφεΐνη έχει μια προσθετική επίδραση στην αντίδραση της αρτηριακής πίεσης αίματος στο

πνευματικό στρες και στο κάπνισμα. Παρόλα αυτά, μια τακτική αύξηση στη λήψη καφεΐνης δε σχετίζεται με υπέρταση (73).

Αρχικές μελέτες έχουν δείξει ότι η καφεΐνη έχει μια επίδραση στην αρτηριακή πίεση, αυξάνοντας την πιθανότητα να συμβάλλει στην υπέρταση. Από την άλλη πλευρά, επόμενες έρευνες έχουν δείξει ότι η καφεΐνη δεν προκαλεί επίμονη αύξηση στην αρτηριακή πίεση. Τα άτομα που δεν καταναλώνουν καφεΐνη συχνά μπορεί να παρουσιάσουν μια ελαφρά αύξηση στην αρτηριακή πίεση όταν εκτείνονται σε αυτή αλλά η ανοχή αναπτύσσεται γρήγορα και η πίεση επανέρχεται στις αρχικές τιμές που βρίσκονταν πριν την έκθεση. Φαίνεται ότι υπάρχει γενική συμφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με τις επιδράσεις της καφεΐνης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η λήψη καφεΐνης προκαλεί μικρή αύξηση στην αρτηριακή πίεση που είναι πιο προφανής σε νέους απέχοντες από την κατανάλωση καφεΐνης που λαμβάνουν μια δόση που ισοδυναμεί με αρκετά φλιτζάνια καφέ. Τα άτομα που συχνά καταναλώνουν καφεΐνη δείχνουν μικρή ή καμία επίδραση της πίεσης μετά από ταχεία δόση. Ακόμα και οι μη χρήστες καφεΐνης γρήγορα αναπτύσσουν ανοχή στις επιδράσεις της καφεΐνης μετά από δύο ή τρεις μέρες χρήσης της. Τα πιο ηλικιωμένα άτομα μπορεί να ανταποκρίνονται με μικρότερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης ασχέτως με την προηγούμενη κατάστασή τους σε σχέση με τις συνήθειες πρόσληψης καφεΐνης (74). Επίσης μετά από αποχή από τη λήψη καφεΐνης ή αντικατάσταση των τροφίμων με καφεΐνη από τρόφιμα χωρίς καφεΐνη παρατηρείται μια μέτρια μείωση στην πίεση που φαίνεται να είναι σταθερή. Η ολονύκτια αποχή για 10-12 ώρες οδηγεί σε σχεδόν ολοκληρωμένο καταβολισμό της καφεΐνης μέχρι το πρωί οπότε ο καταναλωτής γίνεται ευαίσθητος στις αιμοδυναμικές επιδράσεις της καφεΐνης όταν επανεκτείνεται σε αυτή τυπικά λίγο αφού ξυπνήσει (75). Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την εξήγηση της υποτιθέμενης επίδρασης της καφεΐνης στην αρτηριακή πίεση. Η καφεΐνη και άλλες μεθυλοξανθίνες φαίνεται να έχουν μια θετική ινοτρόπο επίδραση στον καρδιακό μυ. Οι θεωρίες που εξηγούν τη δράση αυτή περιλαμβάνουν μια αύξηση των επιπέδων της μονοφωσφορικής αδενοσίνης μέσω της αναστολής της φωσφοδιεστεράσης, η απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο λόγω καφεΐνης και ο ανταγωνισμός των ενδογενών υποδοχέων αδενοσίνης. Ένας άλλος μηχανισμός είναι επίσης η αύξηση λόγω καφεΐνης της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

(74). Φαίνεται ότι ποσότητα καφεΐνης που υπάρχει σε δύο φλιτζάνια τσαγιού ή ένα φλιτζάνι καφέ είναι ικανή να αυξήσει τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος με όλες τις φυσιολογικές συνέπειες που αυτό συνεπάγεται (76). Συγκεκριμένα στον αγγειακό λείο μυ η καφεΐνη φαίνεται ότι δρα με τρεις τρόπους: 1) ανασταλτική δράση στη φωσφοδιεστεράση, που οδηγεί σε αύξηση του AMP και κατά συνέπεια αποτρέπει η εξώθηση του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο οδηγώντας σε περιφερική αγγειοδιαστολή, 2) ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω του μπλοκαρίσματος των A1 υποδοχέων της αδενosίνης σε κεντρικό επίπεδο οδηγώντας σε αύξηση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης και 3) μπλοκάρισμα των A2 υποδοχέων της αδενosίνης που είναι περιφερικοί και κεντρικοί αγγειοδιαστολείς οδηγώντας σε αγγειοσυστολή και στους δύο αυτούς τύπους (77).

Όσον αφορά τώρα τον καρδιακό ρυθμό η καφεΐνη μπορεί να τον τροποποιήσει μέσα από διάφορους μηχανισμούς. Στις απολήξεις των συμπαθητικών νεύρων ο ανταγωνισμός της αδενosίνης από την καφεΐνη διεγείρει την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης οδηγώντας σε αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού και της σύσπασης. Αυτό μπορεί να ενισχυθεί μέσω αυξημένου συμπαθητικού ερεθίσματος στην καρδιά μέσω αυξημένης δραστηριότητας στον υπομέλα τόπο. Από την άλλη η καφεΐνη μπορεί επίσης να διεγείρει τον πυρήνα του μυελού του πνευμονογαστρικού νεύρου, άμεσα ή μέσω μηχανισμών των τασεοϋποδοχέων δημιουργώντας μείωση του καρδιακού ρυθμού. Αυτές οι αντίθετες επιδράσεις πιθανά εξηγούν γιατί η καφεΐνη έχει μικτές επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό (78).

Σε έρευνα που δημοσιεύτηκε το 1990 (Silverberg, 1990) με θέμα τη μη φαρμακολογική θεραπεία της υπέρτασης, επειδή ο ρόλος της καφεΐνης δεν είχε ξεκαθαριστεί όσον αφορά την εμπλοκή της στην υπέρταση προτεινόταν η μείωση της καφεΐνης σε όλες τις μορφές της τουλάχιστον μέχρι να υπάρξουν αποδείξεις για την απενεχοποίησή της (79).

Επόμενη έρευνα (MacDonald et al, 1991) μελέτησε την επίδραση της τροποποιημένης λήψης καφεΐνης στην αρτηριακή πίεση σε 52 ασθενείς, 23-67 ετών, με ήπια και οριακή διαστολική υπέρταση, μεταξύ 90 και 105 mm Hg. Όλοι οι ασθενείς ήταν καταναλωτές καφέ και έπιναν τουλάχιστον τρία φλιτζάνια την ημέρα. Η μελέτη αποτελούνταν από τέσσερα μοντέλα

διατροφικής τροποποίησης και το καθένα διαρκούσε δύο εβδομάδες. Αυτά ήταν: α) μια φυσιολογική διαίτα, β) μια διαίτα χωρίς καφεΐνη, γ) μια διαίτα χωρίς καφεΐνη με καφεϊνούχο καφέ που λαμβάνονταν κατά βούληση και δ) μια διαίτα χωρίς καφεΐνη με καφέ χωρίς καφεΐνη που λαμβάνονταν κατά βούληση. Δεν υπήρχε διαφορά στην ποικιλομορφία της πίεσης μεταξύ των τεσσάρων μοντέλων. Κατά τη διαίτα χωρίς καφεΐνη, η πρωινή μέτρηση περιπατικής διαστολικής πίεσης ήταν υψηλότερη (2,8 mmHg) σε σχέση με αυτή κατά τη διαίτα χωρίς καφεΐνη μη καφεϊνούχο καφέ (σχήμα 67). Η κλινική συστολική πίεση στις 17:00 ήταν υψηλότερη (4,7 mmHg) κατά τη διαίτα χωρίς καφεΐνη σε σχέση με αυτή κατά τη διαίτα χωρίς καφεΐνη με καφεϊνούχο καφέ ($p < 0,05$) (σχήμα 61). Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης καφεΐνης πλάσματος και πίεσης αίματος. Τα αποτελέσματα της παρέμβασης αυτής έδειξαν ότι ο περιορισμός της διαιτητικής καφεΐνης ή αλλαγή σε καφέ χωρίς καφεΐνη δεν αποτελεί θεραπευτικά χρήσιμη κίνηση για ασθενείς με ήπια ή οριακή υπέρταση (80).

Σχήμα 61. Περιπατική (ambulatory) συστολική και διαστολική πίεση (mm Hg) ανά χρονική περίοδο και διατητικό σχήμα σε 50 ασθενείς. Οι τιμές είναι μέσες (95% διάστημα εμπιστοσύνης).

Χρόνος (ώρες)	Φυσιολογική διαίτα	Διαίτα χωρίς καφεΐνη			Μέσος (χρονική περίοδος)
		Μόνο	Με ντεκαφεϊνέ καφέ	Με καφεϊνούχο καφέ	
Συστολική πίεση					
0600-0959	133.4 (130.5 to 136.3)	135.7 (132.8 to 138.6)	134.5 (131.6 to 137.4)	132.2 (129.3 to 135.1)	134.0 (133.3 to 134.6)
1000-2159	143.1 (140.2 to 146.0)	142.7 (139.8 to 145.6)	142.8 (139.9 to 145.7)	142.0 (139.1 to 144.9)	142.7 (142.0 to 143.3)
2200-0559	125.4 (122.5 to 128.3)	124.5 (121.6 to 127.4)	124.5 (121.6 to 127.4)	125.9 (123.0 to 128.8)	125.1 (124.4 to 125.7)
Μέσος (σχήμα)	134.0 (133.0 to 135.0)	134.3 (133.3 to 135.3)	133.9 (132.9 to 134.9)	133.4 (132.4 to 134.4)	
Διαστολική πίεση					
0600-0959	86.7 (85.0 to 88.5)	89.2 (87.4 to 90.9)*	88.2 (86.5 to 89.9)	86.4 (84.6 to 88.1)	87.6 (87.2 to 88.0)
1000-2159	94.0 (92.3 to 95.7)	93.5 (91.8 to 95.3)	93.9 (92.1 to 95.6)	93.6 (91.8 to 95.3)	93.7 (93.4 to 94.1)
2200-0559	78.2 (76.5 to 79.9)	77.4 (75.7 to 79.1)	77.0 (75.3 to 78.7)	78.6 (76.9 to 80.3)	77.8 (77.4 to 78.2)
Μέσος (σχήμα)	86.3 (85.7 to 86.9)	86.7 (86.1 to 87.3)	86.4 (85.8 to 87.0)	86.2 (85.6 to 86.8)	

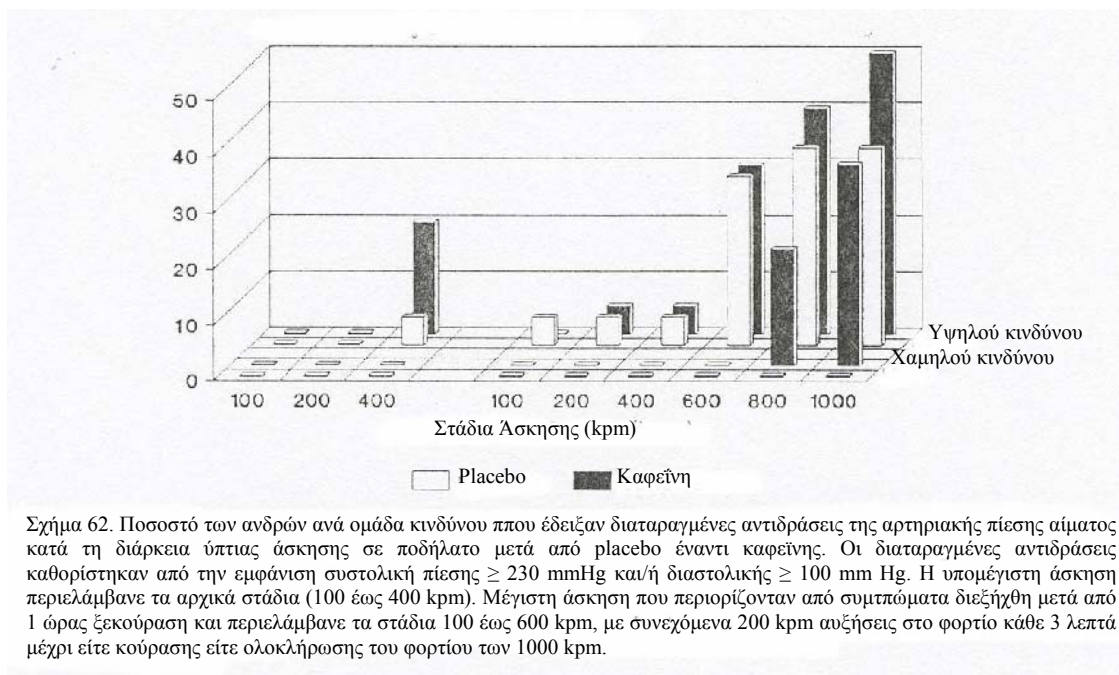
* $p < 0,01$ Όταν συγκρίθηκε με το σχήμα καφεϊνούχου καφέ

Σχήμα 61. Κλινική (clinic) συστολική και διαστολική πίεση (mm Hg) ανά διατητικό σχήμα σε 50 ασθενείς. Οι τιμές είναι μέσες (95% διάστημα εμπιστοσύνης).

	Φυσιολογική διαίτα	Διαίτα χωρίς καφεΐνη		
		Μόνο	Με ντεκαφεϊνέ καφέ	Με καφεϊνούχο καφέ
Αρτηριακή πίεση				
Συστολική	141.9 (136.9 to 145.8)	144.5 (140.0 to 149.0)*	141.5 (137.3 to 145.7)	139.7 (135.6 to 143.8)
Διαστολική	92.2 (89.3 to 95.0)	93.2 (91.1 to 95.3)	91.7 (89.4 to 94.0)	91.5 (89.0 to 94.0)

* $p < 0,05$ Όταν συγκρίθηκε με το σχήμα καφεϊνούχου καφέ

Σε έρευνα (Pincomb et al, 1991) αντιθέτως που δημοσιεύτηκε την ίδια χρονική περίοδο βρέθηκε ότι ο περιορισμός της καφεΐνης πριν την άσκηση μπορεί να ωφελεί άτομα είτε με κίνδυνο για υπέρταση ή ασυνήθη ευαισθησία στην καφεΐνη. Η έρευνα μελέτησε 35 υγιείς άνδρες που διέφεραν στον κίνδυνο για υπέρταση, ηλικίας 20-35 ετών κατά τη διάρκεια άσκησης σε ποδήλατο. Η μεγαλύτερη ευαισθησία στη καφεΐνη (3,3mg/kg) βρέθηκε σε άνδρες με τέσσερις πιθανούς παράγοντες κινδύνου για υπέρταση: θετικό οικογενειακό ιστορικό, υψηλά φυσιολογική πίεση ηρεμίας, μια υπερβολική αντίδραση της πίεσης κατά την άσκηση και υψηλό ποσοστό σωματικού λίπους. Επίσης η καφεΐνη έδειχνε να δημιουργεί αφορμή για διαταραγμένες αντιδράσεις της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση (ο αριθμός των ατόμων που παρουσίαζαν την ανωμαλία αυτή αυξήθηκε από 0 σε 36% σε αυτούς με χαμηλό κίνδυνο και από 35 σε 50% σε αυτούς με υψηλό κίνδυνο, σχήμα 62) ακόμα και σε άνδρες με τους λιγότερους ή κανέναν από τους προηγούμενους παράγοντες κινδύνου ($p=0,05$) (81).



Όσον αφορά την εμφάνιση υπέρτασης σε κάποιο άτομο, φαίνεται σημαντικό ρόλο να παίζουν η γενετική προδιάθεση και το περιβάλλον. Η υψηλή αρτηριακή πίεση πριν την ηλικία των 55 ετών εμφανίζεται 3,8 φορές συχνότερα σε άτομα με ισχυρά θετικό οικογενειακό ιστορικό υψηλής

αρτηριακής πίεσης αίματος. Σε αυτό σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και ο κοινός τρόπος ζωής που ακολουθούν τα άτομα της ίδιας οικογένειας. Πάντως η υπερινσουλιναμία και η κεντρική παχυσαρκία όπως και τα υψηλά τριγλυκερίδια και η χαμηλή HDL-C φαίνεται να είναι οι κυρίαρχοι παράγοντες για την οικογενή δυσλιπιδαιμική υπέρταση. Η καφεΐνη δε σχετίστηκε με την εμφάνιση της υπέρτασης (82).

Η επίδραση της καφεΐνης μελετήθηκε (Eggertsen et al, 1993) σε 23 ασθενείς, ηλικίας 28-74 ετών, που λάμβαναν θεραπεία για ήπια με μέτρια υπέρταση σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, έρευνα συγκρίνοντας 2 εβδομάδες με δίαιτα χωρίς καφεΐνη και 2 εβδομάδες με κανονική λήψη καφεΐνης (3-4 φλιτζάνια την μέρα). Η έρευνα δεν έδειξε διαφορά στην αρτηριακή πίεση κατά τις δύο εβδομάδες με ή χωρίς κατανάλωση καφεΐνης (σχήμα 63). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος, της αγγιοτενσίνης II πλάσματος ή στην αλδοστερόνη ορού. Έτσι η συστηματική λήψη καφεΐνης δε φαίνεται να επηρέασε το σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης (83).

Σχήμα 63. Περιπατική (ambulatory) συστολική (SBP) και διαστολική (DBP) πίεση (mm Hg) και καρδιακός ρυθμός (παλμοί ανά λεπτό) (HR) κατά περιόδους με καφεΐνη και χωρίς. Μέσες τιμές $\pm$ SEM. Διαφορά καφεΐνης/ placebo = Diff.

	SBP	DBP	Diff	% > 140	% > 90	HR	Diff
Καφεΐνη 24 h (08.00-08.00)	131.6 $\pm$ 2.5	80.3 $\pm$ 1.7		27.5 $\pm$ 5	23.5 $\pm$ 4	69.7 $\pm$ 1.6	
Χωρίς καφεΐνη 24 h	130.1 $\pm$ 3.2	79.6 $\pm$ 1.6	1.5/0.7 NS	25 $\pm$ 5.4	21.4 $\pm$ 3.8	72 $\pm$ 1.6	-2.3 NS
Καφεΐνη Ημέρα (06.00-18.00)	135.2 $\pm$ 1.9	84.3 $\pm$ 1.5		33.4 $\pm$ 5.1	30.3 $\pm$ 5	75.6 $\pm$ 2	
Χωρίς καφεΐνη Ημέρα	134.9 $\pm$ 3.7	84.4 $\pm$ 1.7	0.3/-0.1 NS	32 $\pm$ 6.3	31.9 $\pm$ 5	75.2 $\pm$ 1.7	0.4 NS
Καφεΐνη Νύχτα (18.00-06.00)	128.1 $\pm$ 3.1	76.2 $\pm$ 1.9		20.7 $\pm$ 5.4	15.6 $\pm$ 3.7	66.1 $\pm$ 1.7	
Χωρίς καφεΐνη Νύχτα	126.7 $\pm$ 2.7	75.1 $\pm$ 1.6	1.4/1.1 NS	18.3 $\pm$ 5.1	10.9 $\pm$ 2.9	68.6 $\pm$ 1.8	-2.5 NS

Σε 8 ηλικιωμένους υπερτασικούς (ηλικίας 65-82 ετών) και μη καπνιστές/καπνίστριες η επίδραση της ταχείας λήψης καφεΐνης (250 mg) στην αρτηριακή πίεση (το ισοδύναμο δύο ή τριών φλιτζανιών καφέ) φάνηκε να είναι μικρή και βραχυχρόνια ακόμα και μετά από παρατεταμένη αποχή 48 ωρών. Επίσης βρέθηκε ότι η ανοχή είναι επαρκής ακόμα και μετά από 12 ώρες αποχής. Μετά από 48 ώρες αποχής η ύπτια συστολική πίεση ήταν υψηλότερη

κατά τη μελέτη των 120 λεπτών που ακολούθησε τη χορήγηση καφεΐνης σε σχέση με τη λήψη placebo (10mmHg, $p=0,016$) αν και η συνολική αύξηση μετά τη λήψη καφεΐνης από τις αρχικές τιμές ήταν μικρή (2mmHg, $p=0,30$). Παρόμοιες διαφορές βρέθηκαν και για την ύπτια διαστολική πίεση και όρθια συστολική και διαστολική πίεση αν και ο ρυθμός παλμών δεν άλλαξε καθόλη τη διάρκεια (σχήμα 64). Μετά από 12 ώρες αποχής δε βρέθηκε επίδραση της καφεΐνης και μάλιστα η συστολική πίεση μειώθηκε κατά τη περίοδο μελέτης (-5mmHg, $p=0,05$) και δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ καφεΐνης και placebo. Δε βρέθηκε αλλαγή στην συμπαθο-μυελο-επινεφριδιακή δραστηριότητα μετά την ταχεία λήψη της καφεΐνης ή στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Φαίνεται λοιπόν ότι απίθανο ότι η ταχεία λήψη καφεΐνης θα έχει σημαντική επίδραση στην αρτηριακή πίεση στους ηλικιωμένους υπερτασικούς που είναι τακτοί καταναλωτές καφεΐνης επειδή η φυσιολογική ολονύκτια περίοδος αποχής είναι πολύ μικρή ώστε να εξουδετερωθεί η ανοχή (84).

Σχήμα 64. Συνολικές αλλαγές πίεσης αίματος και ρυθμού παλμών μεταξύ της περιόδου μακράς αποχής και placebo (P) ή καφεΐνη (LAC) και μεταξύ των φάσεων LAC και βραχείας αποχής καφεΐνης (SAC) που εκτιμήθηκαν από τα δεδομένα εκατέρωθεν της καμπύλης (AUC) για κάθε φάση.

	<i>LAC versus P</i>	<i>LAC versus SAC</i>
Ύπτια		
SBP (mmHg)	10.1 (2.6–17.6) $P = 0.016$	10.7 (2.6–18.8) $P = 0.018$
DBP (mmHg)	6.8 (1.0–12.7) $P = 0.027$	6.0 (1.2–10.8) $P = 0.022$
Παλμοί (παλμοί/λεπτό)	1.2 (-3.2–5.6) $P = 0.53$	1.1 (-3.3–5.5) $P = 0.57$
Όρθια		
SBP (mmHg)	8.5 (3.5–13.3) $P = 0.005$	7.5 (0.9–14.1) $P = 0.03$
DBP (mmHg)	6.6 (0.7–12.5) $P = 0.03$	6.6 (4.8–8.4) $P < 0.001$
Παλμοί (παλμοί/λεπτό)	1.1 (-3.9–6.1) $P = 0.62$	-0.1 (-5.4–5.2) $P = 0.95$

- Οι τιμές είναι αλλαγές της μέσης τιμής για AUC δεδομένα με 95% διάστημα εμπιστοσύνης στις παρενθέσεις.
 Οι ακριβείς πιθανότητες (p values) δίδονται μεταξύ των διαφορών φάσεων χρησιμοποιώντας τα Student's paired t-tests.

Από την άλλη πλευρά η θεραπεία της μεταγευματικής υπότασης με καφεΐνη δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Η μεταγευματική υπόταση ορίζεται ως μείωση της συστολικής πίεσης αίματος κατά 20mm Hg ή παραπάνω και μπορεί να συντελέσει σε συγκοπή, πέσιμο, ζάλη, αδυναμία, στηθάγχη και εγκεφαλικό. Είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένα άτομα που φαίνεται να έχουν μειωμένη και ανεπαρκής αντίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος για το τράβηγμα αίματος στα σπλάχνα λόγω της τροφής, ανεπαρκείς μεταγευματικές αυξήσεις στη καρδιακή απόδοση και

κατεστραμμένη περιφερική αγγειοσυστολή, αγγειοδιαστολή που προκαλείται από την ινσουλίνη και απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών γαστρεντερικών πεπτιδίων. Η χρήση της καφεΐνης για τη θεραπεία της μεταγευματικής υπότασης λόγω της αύξησης της αρτηριακής πίεσης που επιφέρει δε φαίνεται να έχει πλεονέκτημα στη συγκεκριμένη περίπτωση (85).

Η επίδραση της καφεΐνης σε συνδυασμό με το κάπνισμα εξετάστηκε (Freestone et al, 1995) σε 6 ασθενείς με υπέρταση (μέση τιμή 240/140 mmHg) και ήταν βαρείς καπνιστές και καταναλωτές καφέ. Το κάπνισμα χωρίς την καφεΐνη προκάλεσε μια μέτρια αύξηση στην πίεση (μέση τιμή 9/8 mmHg) αλλά σε συνδυασμό με την κατανάλωση καφεΐνης (200mg) προκάλεσε μια σταδιακή αύξηση σε μια μέση τιμή 21/17 mmHg παραπάνω από τις τιμές που έδινε η λήψη placebo (σχήμα 65). Η αρτηριακή πίεση στην δεύτερη περίπτωση έγινε από αποδεκτή (155/94 mmHg) σε φτωχού ελέγχου (175/107 mmHg) (σχήμα 65). Το αποτέλεσμα αυτό παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τη θεραπεία, και με ποσότητες καφέ και τσιγάρων φυσιολογικές για τα άτομα αυτά (86).

Σχήμα 65. Μέση αρτηριακή πίεση σε έξι ασθενείς με θεραπευόμενη επιταχυνόμενη υπέρταση μετά από καφέ και κάπνισμα, κάπνισμα μόνο και placebo; Και αλλαγές μεταξύ των σχημάτων για συστολική (SBP) και διαστολική (DBP) πίεση.

	Placebo	Κάπνισμα	Καφές + Κάπνισμα
Μέση αρτηριακή πίεση			
Αρχικά (mm Hg)	154/93	156/91	153/90
Στα 65-90 λεπτά (mm Hg)	155/94	166/100	175/107
Αύξηση (mm Hg) ^a	+1/+1	+10/+9	+22/+18
Κάπνισμα έναντι placebo	SBP		+8.5 (-3.6 to +20.6)
	DBP		+8.0 (-1.8 to +17.8)
Καφές + κάπνισμα έναντι placebo	SBP		+21.1 (+1.6 to +40.7)*
	DBP		+16.8 (+7.3 to +26.4)**
Καφές + κάπνισμα έναντι καπνίσματος	SBP		+12.6 (-2.7 to +28.0)
	DBP		+8.8 (+3.4 to +14.3)*

95% διάστημα εμπιστοσύνης για διαφορές μεταξύ των σχημάτων φαίνονται στις παρενθέσεις

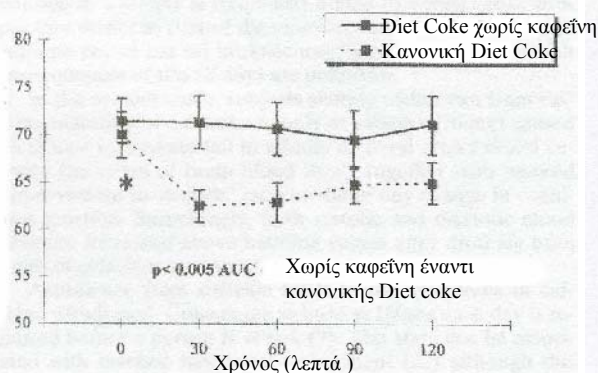
* Τρεις θεραπείες διέφεραν στην ανάλυση της μεταβλητότητας: P < 0,02 για συστολική, P < 0,003 για τη διαστολική

* P < 0,05, ** P < 0,002

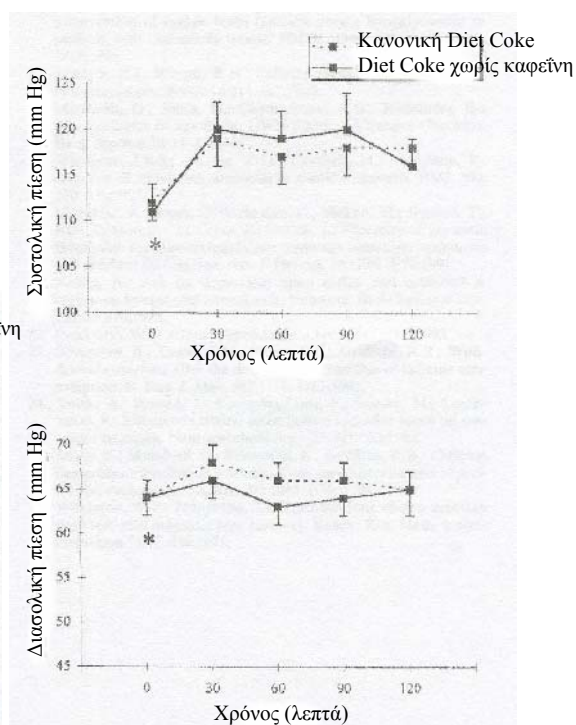
Οι φυσιολογικές και ψυχολογικές επιδράσεις μικρών δόσεων καφεΐνης, που χορηγήθηκαν με τη μορφή ενός κυρίαρχου αναψυκτικού της αγοράς, μελετήθηκαν (Watson et al, 2000) σε 11 υγιείς γυναίκες (22-40 ετών), ταχτικές λήπτριες καφεΐνης (143-773 mg καφεΐνης ημερησίως) οι οποίες για λίγο απείχαν από τη λήψη καφεΐνης. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε 2 κουτάκια κανονικής Diet Coke, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε 2 κουτάκια Diet Coke χωρίς καφεΐνη μετά από 48 ώρες αποχής και ολονύκτια νηστεία. Στην ομάδα παρέμβασης βρέθηκε μείωση κατά 10% στη μεσαία εγκεφαλική αρτηριακή

ταχύτητα (δείκτης της εγκεφαλικής ροής αίματος) (σχήμα 66) και βελτίωση των αισθημάτων ευχαρίστησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Και στις δύο ομάδες βρέθηκε αύξηση της συστολικής πίεσης αίματος κατά 15 ± 2 mmHg με την καφεΐνη και 12 ± 2 mmHg χωρίς τη λήψη καφεΐνης (σχήμα 67). Η διαστολική πίεση αυξήθηκε σε μικρότερη έκταση (9 ± 1 και 6 ± 2 mmHg αντίστοιχα) (σχήμα 67) (87).

Μέση τιμή της μέσης ταχύτητας αίματος (cm/s)



Σχήμα 66. Μέση τιμή (SE) της ταχύτητας αίματος της μεσαίας εγκεφαλικής αρτηρίας για όλα τα άτομα μετά από λήψη 2 μεταλλικών κουτιών κανονικής ή ντεκαφεϊνέ Diet Coke. * = κατανάλωση κανονικής ή ντεκαφεϊνέ diet coke και μιας Mars σοκολάτας; AUC = περιοχή κάτω από τη καμπύλη



Σχήμα 67. Μέσες (SE) τιμές για συστολική και διαστολική πίεση μετά από λήψη 2 μεταλλικών κουτιών κανονικής ή ντεκαφεϊνέ Diet Coke.

Για το αν οι αγγειοσυσταλτικές επιδράσεις της καφεΐνης ενισχύονται στα υπέρτατικά άτομα, μελετήθηκε (Pincomb et al, 1996) σε 48 υγιείς άνδρες (20-35 ετών) που κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδα ελέγχου (αρτηριακή πίεση $< 130/85$ mmHg, και χωρίς οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) και οριακή ομάδα με οριακή ή ήπια υπέρταση με ≥ 135 mmHg συστολική ή ≥ 85 mmHg διαστολική πίεση. Δόθηκε καφεΐνη 3,3 mg/kg ή placebo από 2 φορές το καθένα (πρωτόκολλο 1 και 2) και ύστερα από 12ωρη αποχή από καφεΐνη για ≥ 2 ημέρες μεταξύ των παρεμβάσεων. Υπήρξε ένα ενισχυμένο αποτέλεσμα στην αρτηριακή πίεση στα άτομα με οριακή έως ήπια υπέρταση. Συνεργισμός μεταξύ καφεΐνης και υπέρτασης βρέθηκε μόνο για την διαστολική πίεση και

τον υποκείμενο αιμοδυναμικό μηχανισμό, την αγγειακή αντίσταση. Η αντίδραση στη καφεΐνη, μέσω της διαστολικής πίεσης, από την οριακή ομάδα όταν συγκρίθηκε με την ομάδα ελέγχου ήταν 2-3 φορές μεγαλύτερη (+8,4 και +3,8 mmHg αντίστοιχα, $p < 0,0001$). Και ενώ όλα τα άτομα έδειξαν φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης στην αρχή της παρέμβασης λόγω και της ολονύκτιας αποχής, 33% των ατόμων με οριακή πίεση έφτασαν σε επίπεδα υπέρτασης μετά τη λήψη καφεΐνης (88).

Οι ανωμαλίες του μεταβολισμού του ασβεστίου έχουν συχνά συσχετιστεί με την υπέρταση. Η καφεΐνη φαίνεται ότι αυξάνει την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα οπότε η κατανάλωσή της μπορεί να αυξήσει τις μεταβολικές ανωμαλίες του ασβεστίου σε επιρρεπή άτομα όπως οι υπερτασικοί, συμβάλλοντας έτσι περισσότερο στην υπέρταση. Για την ισχύ των παραπάνω διεξήχθη έρευνα (Wise et al, 1996) με 19 υπερτασικά άτομα και 19 υγιή άτομα που κατανάλωναν τουλάχιστον 175mg καφεΐνης την ημέρα τα οποία μελετήθηκαν πριν και μετά από αποχή από την κατανάλωση καφεΐνης για 2 εβδομάδες. Η αποχή από την καφεΐνη δεν αύξησε το ολικό ασβέστιο ορού νηστείας αλλά μόνο ένα ποσοστό του αθροίσματος αυτού (υπερδιηθημένο Ca) και στις δύο ομάδες (σχήμα 68). Η παραθυροειδής ορμόνη (PTH) μειώθηκε μετά από την αποχή σε 14 από τα 18 υπερτασικά άτομα (σχήμα 69). Η πρωινή δόση καφεΐνης των 6mg/kg της μη λιπώδης μάζας σώματος αύξησε το κλάσμα ούρων Ca/κρεατινίνης για δύο ώρες μετά την λήψη αυτή παρομοίως και στις δύο ομάδες (σχήμα 70). Επίσης φάνηκε ότι η μικρότερη λήψη διαιτητικού ασβεστίου αύξανε ομοιοστατικές αντιδράσεις, όπως η παραθυροειδής ορμόνη, σε αλλαγές που προκαλούσε η καφεΐνη, όπως την αυξημένη απέκκριση ασβεστίου (σχήμα 71). Έτσι κατέληξαν ότι η κατανάλωση καφεΐνης ενέτεινε το μεταβολισμό του ασβεστίου στα υπερτασικά άτομα και ειδικά σε εκείνα που κατανάλωναν λιγότερο από 700mg ασβεστίου την ημέρα (89).

Σχήμα 68. Επίδραση της αποχής από καφεΐνη στο ολικό και υπερδιηθημένο ασβέστιο ορού νηστείας (mmol/dL) σε σχέση με την πίεση και τη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου μεταξύ των ομάδων πίεσης αίματος.

	Ασβέστιο	
	Ολικό	Υπερδιηθημένο
Υπερτασικοί		
Όλοι (n = 19)		
CAF+	2.35 ± 0.20	1.21 ± 0.24*
CAF-	2.37 ± 0.23	1.28 ± 0.31*
Χαμηλό ασβέστιο (n = 8)		
CAF+	2.41 ± 0.27	1.17 ± 0.24
CAF-	2.37 ± 0.28	1.21 ± 0.35
Υψηλό ασβέστιο (n = 11)		
CAF+	2.31 ± 0.14	1.23 ± 0.24
CAF-	2.37 ± 0.20	1.31 ± 0.30
Νορμοτασικοί		
Όλοι (n = 19)		
CAF+	2.39 ± 0.18	1.24 ± 0.28†
CAF-	2.36 ± 0.18	1.37 ± 0.21†
Χαμηλό ασβέστιο (n = 6)		
CAF+	2.34 ± 0.26	1.38 ± 0.32
CAF-	2.28 ± 0.17	1.48 ± 0.23
Υψηλό ασβέστιο (n = 13)		
CAF+	2.41 ± 0.15	1.20 ± 0.32
CAF-	2.40 ± 0.18	1.32 ± 0.23

*† Οι τιμές στην ίδια στήλη και με την ίδια επικεφαλίδα είναι σημαντικά διαφορετικές, P < 0,10.

Σχήμα 70. Προ- και μετά ροφήματος κλάσμα ασβεστίου/κρεατινίνη ούρων (mmol/mmol) σε υπερτασικά και νορμοτασικά άτομα πριν και μετά από αποχή από την καφεΐνη

	Ασβέστιο/Κρεατινίνη	
	Νηστείας	Μετά ροφήματος
Υπερτασικοί (n = 19)		
CAF+	0.31 ± 0.25	0.48 ± 0.40*
CAF-	0.34 ± 0.31	0.34 ± 0.40*
Νορμοτασικοί (n = 19)		
CAF+	0.34 ± 0.28	0.56 ± 0.42*
CAF-	0.37 ± 0.28	0.34 ± 0.23*

* Σημαντικά διαφορετικοί μεταξύ των ομάδων πίεσης αίματος, CAF+ έναντι CAF-, P < 0,01. Το ρόφημα περιείχε 6 mg καφεΐνης/kg άλιπης μάζας σώματος μετά την CAF+ και καθόλου καφεΐνη μετά την CAF- περίοδο.

Σχήμα 69. Συγκεντρώσεις της παραθυροειδούς ορμόνης (PTH) (pg/mL) σε υπερτασικά και νορμοτασικά άτομα (μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα)

	CAF+	CAF-	Αριθμός μείωσης	P
Υπερτασικοί				
<700 mg Ca	246 ± 33	178 ± 33	7/7	< .02
>700 mg Ca	154 ± 26	145 ± 26	7/11	NS
Νορμοτασικοί				
<700 mg Ca	162 ± 39	155 ± 39	2/5	NS
>700 mg Ca	198 ± 26	194 ± 26	5/11	NS

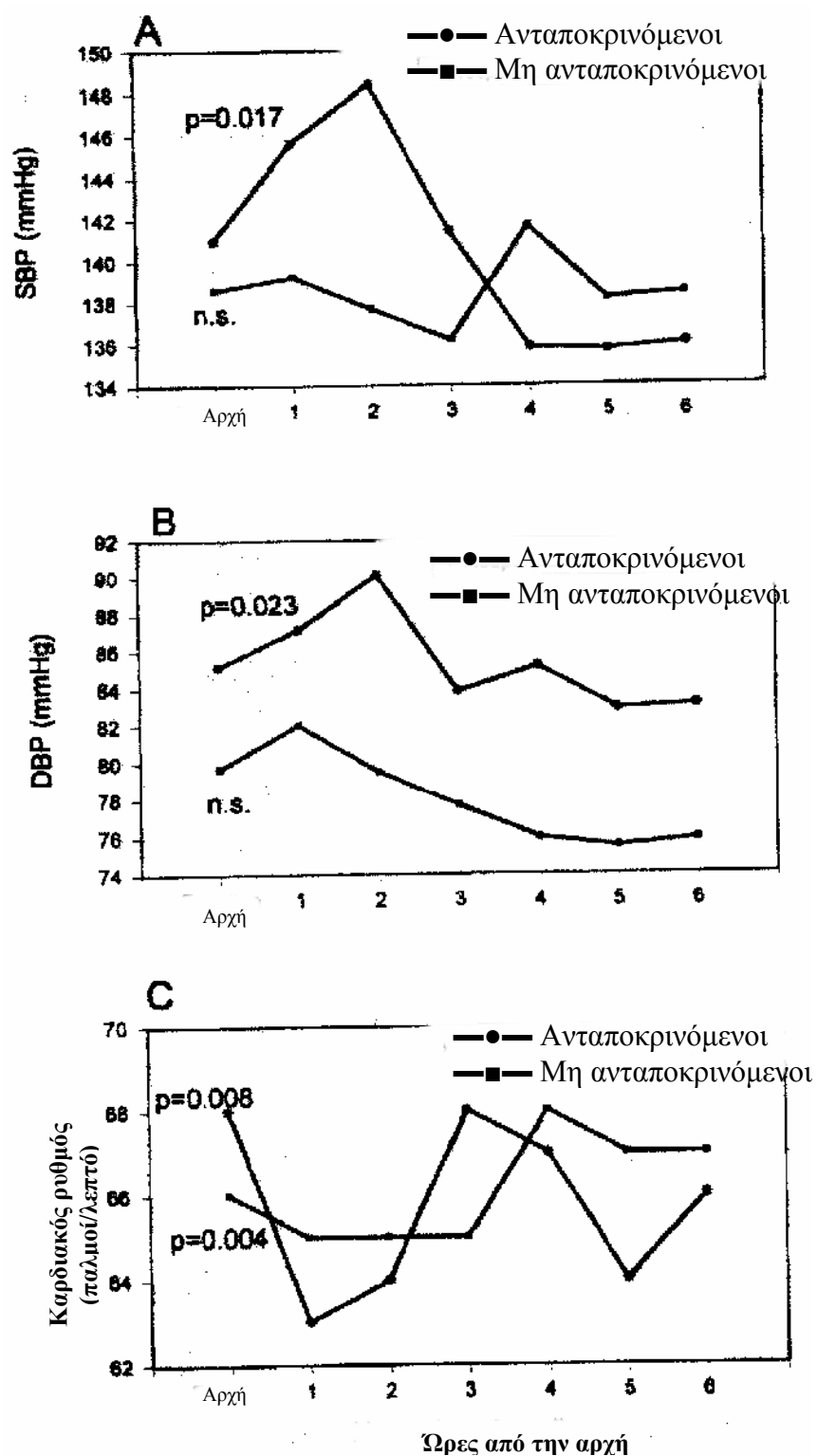
Σχήμα 71. Μέση τιμή των τριών ημερών διατροφικής πρόσληψης και έκκρισης μετάλλων σε σχέση με τις ομάδες πίεσης αίματος κατά την κατανάλωση καφεΐνης και αποχή από αυτή (mmol/24 ώρες)

	Διατροφική πρόσληψη		Έκκριση ούρων			
	Ασβέστιο	Μαγνήσιο	Ασβέστιο	Μαγνήσιο	Ασβέστιο	Μαγνήσιο
Υπερτασικοί						
CAF+	26.3 ± 16.3	16.3 ± 5.9	3.8 ± 1.8	4.1 ± 1.3	93 ± 37	63 ± 22
CAF-	25.0 ± 18.7	16.2 ± 6.0	3.8 ± 1.6	4.0 ± 1.2	99 ± 38	56 ± 19
Νορμοτασικοί						
CAF+	28.6 ± 18.9	18.6 ± 8.7	3.6 ± 1.8	4.3 ± 1.3	112 ± 49	76 ± 30
CAF-	28.0 ± 18.1	20.5 ± 13.6	3.4 ± 1.6	4.3 ± 1.3	123 ± 59	61 ± 20

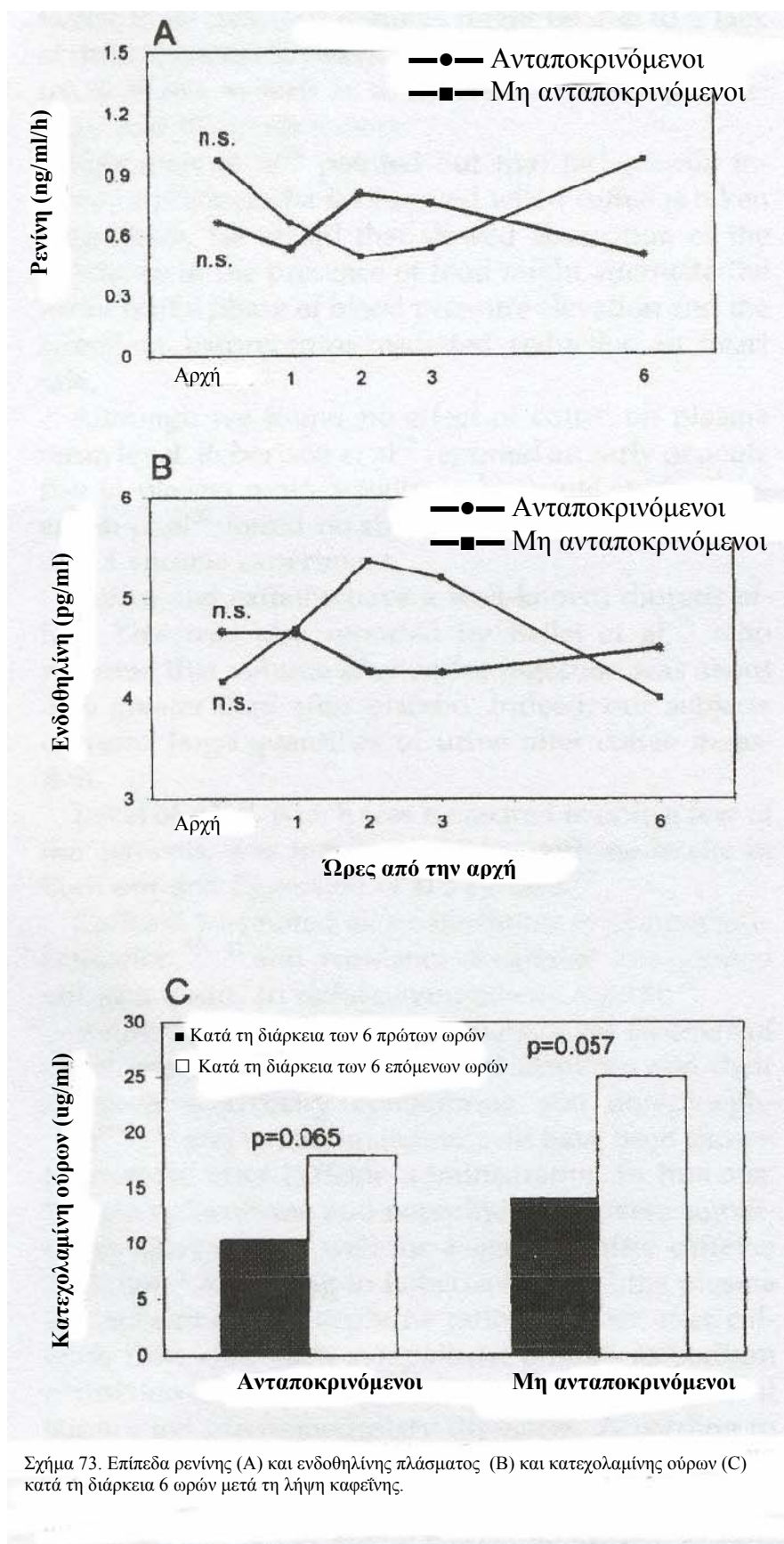
Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων πίεσης ή των θεραπειών.

Η σχέση της λήψης καφεΐνης και μερικών παραγόντων που έχουν σχέση με το υγρό στοιχείο στο σώμα που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης λόγω καφεΐνης μελετήθηκε (Rachima-Maoz et

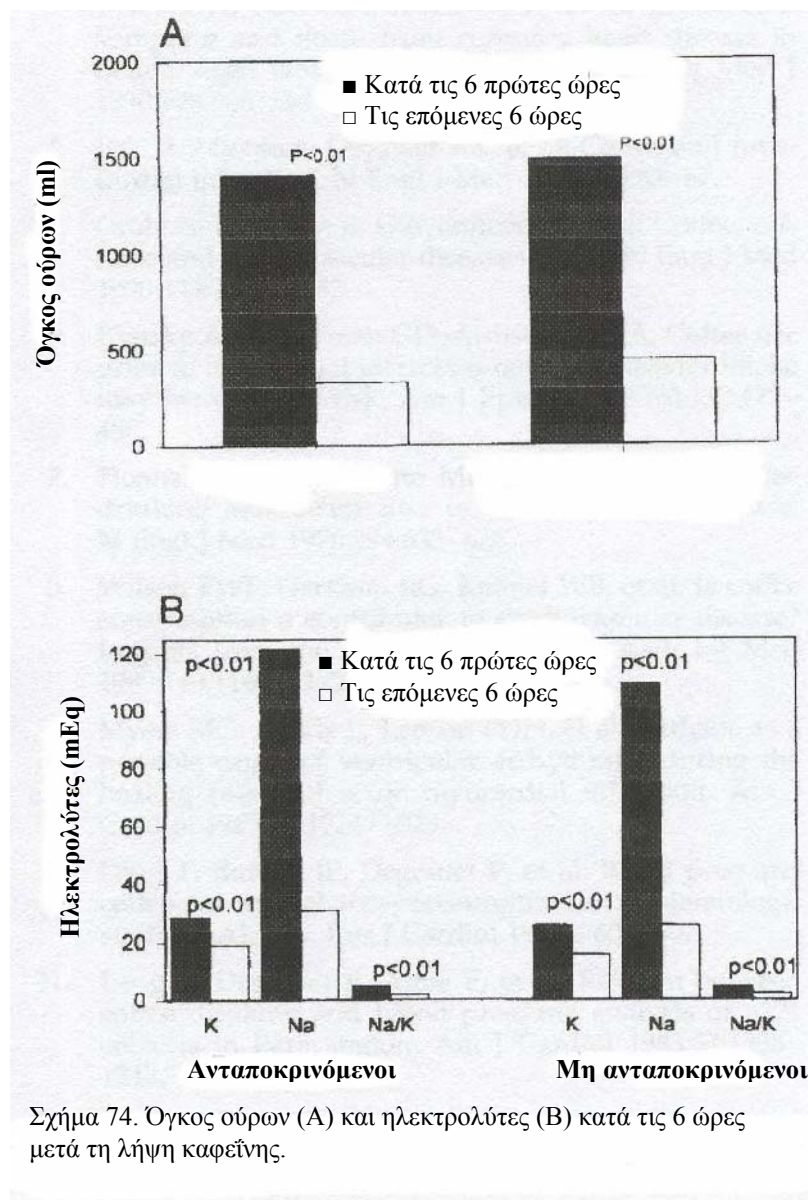
al, 1998) σε 23 υπερτασικούς ασθενείς (μέσης ηλικίας 52 ± 14 έτη). Τα άτομα απείχαν από την κατανάλωση καφεΐνης για 2-3 εβδομάδες και στη συνέχεια έλαβαν 250mg καφεΐνης σε σκόνη διαλυμένης σε νερό per os. Βρέθηκε μια σημαντική αύξηση στη συστολική ($p=0,017$) και τη διαστολική πίεση ($p=0,023$) κατά τις 3 πρώτες ώρες σε 13 άτομα ηλικίας $58 \pm 10,4$ ετών (οι οποίοι ονομάστηκαν responders ή ανταποκρινόμενοι ενώ τα άτομα που δεν παρουσίασαν αύξηση ονομάστηκαν non responders ή μη ανταποκρινόμενοι). Επίδραση δεν υπήρξε σε μερικά άτομα ηλικίας μικρότερης ($44,5 \pm 15,8$ ετών) (μη ανταποκρινόμενοι) (σχήμα 72). Παρατηρήθηκε όμως μείωση του καρδιακού ρυθμού και στις δύο ομάδες ατόμων ανταποκρινομένων και μη ($p=0,008$ και $p=0,004$ αντίστοιχα) (σχήμα 72). Παρατηρήθηκαν μη σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα ρενίνης και ενδοθηλίνης και στις δύο ομάδες. Όμως τα επίπεδα κατεχολαμινών αυξήθηκαν κατά τις 6 ώρες της δεύτερης περιόδου μετά τη λήψη καφεΐνης και στις δύο ομάδες ($p=0,065$ για τους ανταποκρινόμενους και $p=0,057$ για τους μη ανταποκρινόμενους) (σχήμα 73). Σημαντική αύξηση στη διούρηση ($p<0,01$) και στη νατριούρηση ($p<0,01$) παρατηρήθηκαν κατά τις πρώτες 6 ώρες μετά τη λήψη της καφεΐνης (σχήμα 74) (90).



Σχήμα 72. Συστολική πίεση (SBP, A), διαστολική πίεση (DBP, B), και καρδιακός ρυθμός (C), κατά τη διάρκεια 6 ωρών μετά τη λήψη καφεΐνης



Σχήμα 73. Επίπεδα ρενίνης (Α) και ενδοθηλίνης πλάσματος (Β) και κατεχολαμίνης ούρων (C) κατά τη διάρκεια 6 ωρών μετά τη λήψη καφεΐνης.



Σε έρευνα (Wakabayashi et al, 1998) που έγινε στην Ιαπωνία 3.336 άνδρες υπάλληλοι αυτοάμυνας ηλικίας 48-56 ετών βρέθηκε να παρουσιάζουν αντίθετη σχέση μεταξύ της τακτικής κατανάλωσης καφέ και αρτηριακής πίεσης αίματος αφού οι τακτικοί καταναλωτές καφέ είχαν χαμηλότερη πίεση από τους μη καταναλωτές άσχετα με τα επίπεδα χρήσης αλκοόλ, καπνίσματος, παχυσαρκίας και δυσανοχής στη γλυκόζη (σχήμα 75). Η έρευνα αυτή αντικρούει τη γενική άποψη ότι η κατανάλωση καφέ αυξάνει την αρτηριακή πίεση ίσως με τη δικαιολογία ότι η κατανάλωση καφέ έχει μια αγχολυτική επίδραση αναστέλλοντας την αύξηση της πίεσης που δημιουργούν ψυχολογικοί παράγοντες (91). Όσον αφορά τις ανακουφιστικές δράσεις της καφεΐνης συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι αλλαγή στην ποσότητα

κατανάλωσης καφεΐνης υπήρχε κάτω από περιπτώσεις στρες σε άτομα μέσης ηλικίας 22,4 ετών και μάλιστα υπήρχε αύξηση της καταναλισκόμενης ποσότητας καφεΐνης σε 47% των ατόμων που κατανάλωναν καφέ ή αναψυκτικά όχι όμως τα άτομα που κατανάλωναν τσάι όταν υπήρχε στρεσογόνος κατάσταση (92).

Σχήμα 75. Μέσες τιμές (SEM) της συστολικής (SBP) και διαστολικής (DBP) πίεσης ανάλογα με την κατανάλωση καφέ και πράσινου τσαγιού σε 3336 άνδρες υπαλλήλους αυτοάμυνας στην Ιαπωνία, 1986-1992.

Παράγοντας	Νο.	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Καφές (φλιτζάνια/ημέρα)			
0	1172	129.9(0.5)	81.7(0.3)
1-2	885	127.0(0.6)*	79.5(0.4)*
3-4	902	126.5(0.6)*	79.6(0.4)*
5+	377	124.3(0.9)*	78.4(0.6)*
		$p = 0.0001$	$p = 0.0001$
Πράσινο τσάι (φλιτζάνια/ημέρα)			
0-2	877	127.3(0.6)	80.1(0.4)
3-4	1210	127.6(0.5)	80.1(0.3)
5-6	888	127.9(0.6)	80.7(0.4)
7+	361	127.7(0.9)	79.5(0.6)
		$p = 0.90$	$p = 0.41$

Οι ακριβείς πιθανότητες βασίστηκαν σε μονόδρομη ανάλυση των μεταβλητών.
 * $P < 0,001$ συγκρινόμενο με το χαμηλότερο επίπεδο κατανάλωσης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bonferroni.

Τα φλαβονοειδή του τσαγιού φαίνεται να έχουν αγγειοδιασταλτική επίδραση και προέκυψε το ερώτημα αν η επίδραση αυτή θα μπορούσε να μειώσει ή και να εξαφανίσει την επίδραση της καφεΐνης που υπάρχει στο τσάι στην πίεση του αίματος όταν αυτό καταναλωνόταν σε τακτική βάση. Από σχετική έρευνα (Hodgson et al, 1999) που διεξήχθη πάνω στο θέμα αυτό φάνηκε ότι η χορήγηση μαύρου τσαγιού προκάλεσε μεγαλύτερες αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση από ότι η καφεΐνη μόνη της (σχήμα 76). Η αύξηση αυτή ήταν παροδική και δε σχετιζόνταν με μακροχρόνιες επιδράσεις στην πίεση. Από τα παραπάνω φαίνεται είτε ότι η φαρμακοκινητική της καφεΐνης

επηρεάζεται από το τσάι ή ότι άλλα συστατικά του τσαγιού ευθύνονται για την παροδική επίδραση στην αρτηριακή πίεση (93).

Σχήμα 76. Συστολική (SBP) πίεση, διαστολική (DBP) πίεση και καρδιακός ρυθμός αρχικά και στα 30 και 60 λεπτά μετά τη λήψη ζεστού νερού (νερό), ζεστού νερού με καφεΐνη (καφεΐνη), πράσινου τσαγιού και μαύρου τσαγιού

	Αρχικά	30 min	60 min
Νερό			
SBP (mmHg)	113.7 (108.7–118.7)	115.1 (108.6–121.6)	115.4 (108.5–122.3)
DBP (mmHg)	67.7 (64.1–71.3)	68.4 (65.1–71.7)	69.6 (66.0–73.2)
Καρδιακός ρυθμός (παλμοί/λεπτό)	62.8 (57.4–68.2)	59.1 (53.9–64.3)	59.5 (54.5–64.5)
Καφεΐνη			
SBP (mmHg)	111.4 (105.7–117.1)	118.0 (112.1–123.9)	118.1 (110.8–125.4)
DBP (mmHg)	65.9 (62.1–69.7)	69.4 (65.6–73.2)	70.9 (67.1–74.7)
Καρδιακός ρυθμός (παλμοί/λεπτό)	60.6 (56.2–65.0)	56.4 (52.6–60.2)	57.2 (55.1–59.3)
Μαύρο τσάι			
SBP (mmHg)	111.0 (106.6–115.4)	123.6 (119.8–137.4)	122.3 (115.3–129.3)
DBP (mmHg)	68.0 (62.9–69.1)	74.5 (71.9–78.1)	72.1 (69.0–75.2)
Καρδιακός ρυθμός (παλμοί/λεπτό)	59.9 (56.3–63.5)	57.4 (55.3–59.5)	56.6 (53.3–59.9)
Πράσινο τσάι			
SBP (mmHg)	112.3 (107.3–117.3)	124.8 (116.6–133.0)	120.9 (114.2–127.6)
DBP (mmHg)	67.1 (64.7–69.5)	73.4 (69.8–77.0)	71.1 (68.4–73.8)
Καρδιακός ρυθμός (παλμοί/λεπτό)	60.7 (58.0–63.4)	56.6 (53.0–60.2)	57.4 (54.1–60.7)

Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως μέσοι και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης

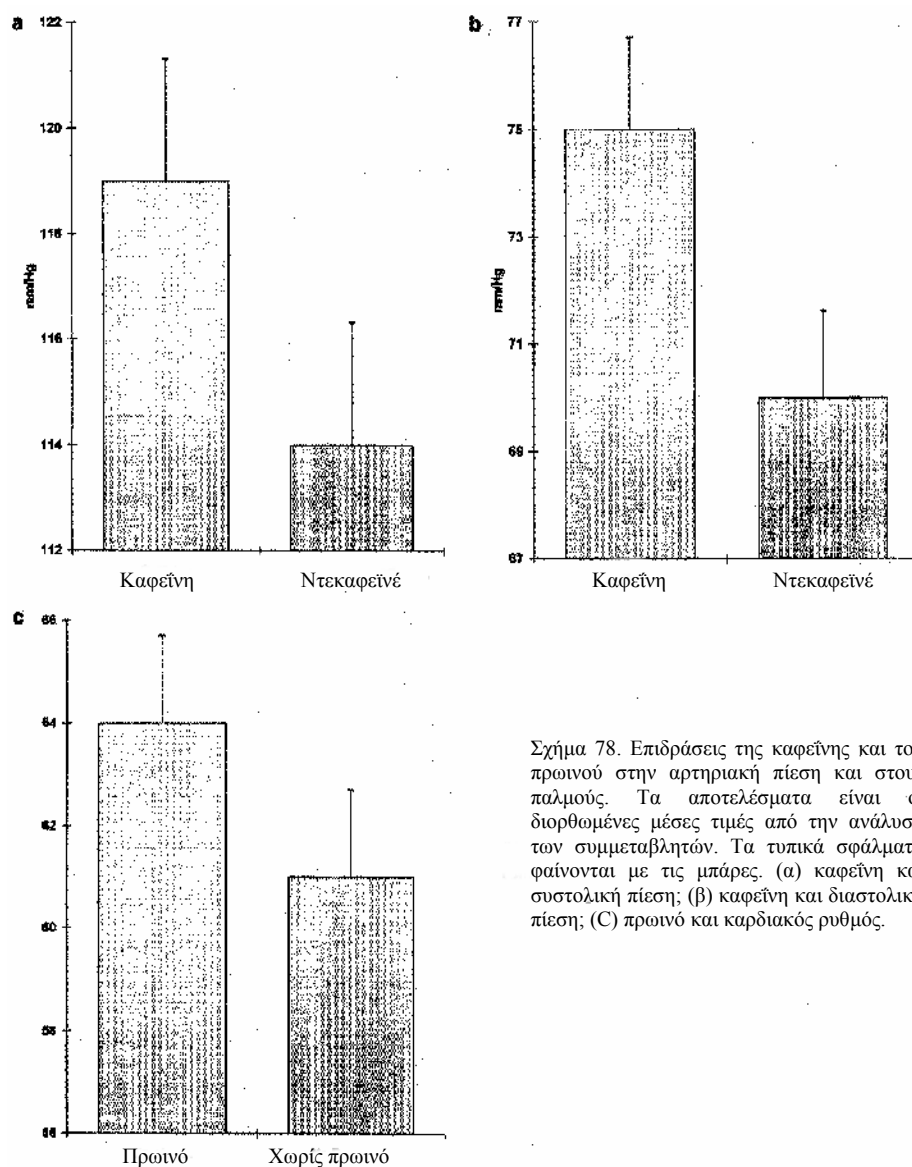
Μια άλλη έρευνα (Rakic et al, 1999) μελέτησε τις επιδράσεις της τακτική κατανάλωσης καφέ στην 24ωρη αρτηριακή πίεση ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών με υπέρταση ή χωρίς. Στην έρευνα συμμετείχαν 22 υγιή και 26 υπερτασικά άτομα, όλα μη καπνιστές, ηλικίας 54-89 ετών που μετά από δύο εβδομάδες με δίαιτα ελεύθερη καφεΐνης, με τυχαιοποίηση συνέχισαν τη δίαιτα αυτή ή έπιναν στιγμιαίο καφέ (5 φλιτζάνια τη μέρα) μαζί με τη δίαιτα ελεύθερη καφεΐνης για ακόμα 2 εβδομάδες. Στην ομάδα των υπερτασικών η αύξηση στην 24ωρη μέση συστολική πίεση ήταν μεγαλύτερη κατά 4,8mmHg ($p=0,031$) και η αύξηση στην 24ωρη μέση διαστολική πίεση ήταν μεγαλύτερη κατά 3mmHg ($p=0,010$) σε αυτούς που ήπιαν καφέ σε σχέση με εκείνους που δεν ήπιαν. Επίσης σε αυτούς που απείχαν η πίεση μειώθηκε σημαντικά. Στους υγιείς δεν υπήρχε σημαντική αλλαγή μεταξύ καταναλωτών καφέ και μη (σχήμα 77). Οι ερευνητές λοιπόν συμπέραναν ότι ο περιορισμός της λήψης καφέ με καφεΐνη μπορεί να αποτελέσει μια απλή και αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη και τον έλεγχο της αυξημένης πίεσης στους ηλικιωμένους (94).

Σχήμα 77. Πίεση συστολική (SBP) και διαστολική (DBP) και καρδιακός ρυθμός (HR) πριν και μετά την παρέμβαση ανάλογα με την αρτηριακή πίεση και την ομάδα παρέμβασης.

Αρτηριακή πίεση	Νορμοτασικοί		Υπερτασικοί	
	Αποχή (n=9)	Καφεΐνη (n=12)	Αποχή (n=13)	Καφεΐνη (n=14)
24ωρη μέτρηση				
SBP, mm Hg				
Προπαρεμβατικά	123.8 (4.0)	119.9 (2.7)	130.9 (3.7)	135.4 (3.8)
Μεταπαρεμβατικά	127.0 (5.6)	123.5 (4.8)	128.1 (3.1)	137.8 (4.3)
DBP, mm Hg				
Προπαρεμβατικά	70.0 (2.5)	66.9 (2.0)	67.5 (4.4)	72.3 (2.3)
Μεταπαρεμβατικά	69.3 (2.7)	69.2 (3.6)	65.5 (0.8)	73.0 (2.6)
HR, bpm				
Προπαρεμβατικά	74.8 (3.3)	72.5 (3.2)	68.1 (2.8)	71.1 (3.6)
Μεταπαρεμβατικά	71.6 (2.3)	72.2 (1.7)	66.3 (2.9)	72.9 (2.6)

Αύξηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος και της συχνότητας σφυγμού (pulse rate = ο αριθμός σφύξεων που διαπιστώνεται σε μια περιφερική αρτηρία στη μονάδα του χρόνου) παρατηρήθηκε σε μελέτη που έγινε για τη σύγκριση των δημητριακών πρωινού με το καφεϊνούχο καφέ στην επίδρασή τους στην μνήμη, την προσοχή, τη διάθεση και τη καρδιαγγειακή λειτουργία. Στη μελέτη (Smith et al, 1999) συμμετείχαν 142 άτομα μέσης ηλικίας 21 ετών σε συνθήκες που συνδύαζαν πρωινό (δημητριακά ή καθόλου πρωινό) και καφεΐνη (καφεϊνούχος ή ντεκαφεϊνέ καφές). Εκείνοι που έφαγαν πρωινό κατανάλωσαν δημητριακά πρωινού και ένα φλιτζάνι καφέ, με καφεΐνη (100mg) ή χωρίς. Εκείνοι που δεν έφαγαν πρωινό κατανάλωσαν μόνο ένα φλιτζάνι καφέ. Στη συνέχεια όλοι κατανάλωσαν ένα ακόμη φλιτζάνι καφέ ίδιο σε σύσταση με αυτό που κατανάλωσαν νωρίτερα, δηλαδή εκείνοι που ήπιαν καφεϊνούχο καφέ συνολικά έλαβαν 200mg καφεΐνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι εκείνοι που έφαγαν πρωινό με δημητριακά έδειξαν καλύτερη διάθεση, είχαν καλύτερη μνήμη και ένιωθαν πιο ήρεμοι από εκείνους που δεν έφαγαν πρωινό. Η λήψη καφεΐνης δεν επέδρασε στη διάθεση ή στη μνήμη αλλά βελτίωσε την κωδικοποίηση των νέων πληροφοριών και κατανίκησε την κούραση. Επίσης όπως προαναφέρθηκε αύξησε την πίεση και των ρυθμό των παλμών (πράγμα που πιθανά βοήθησε την κωδικοποίηση των πληροφοριών

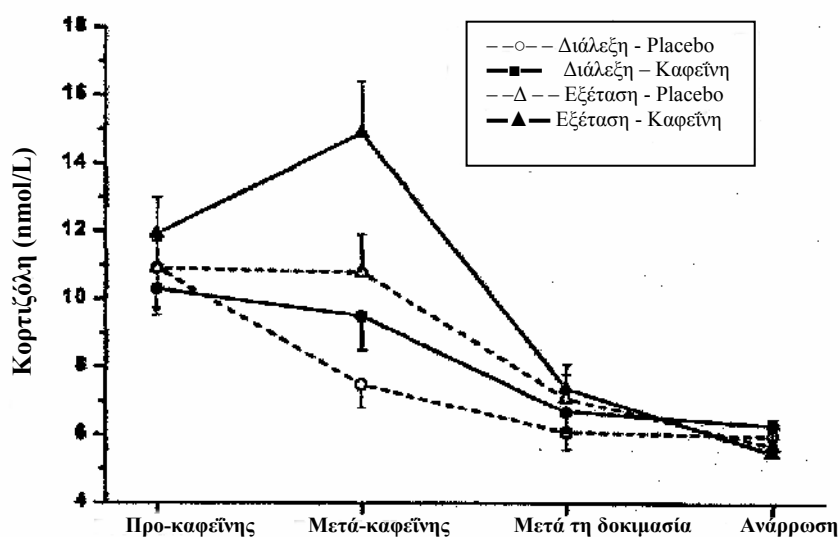
και την διατήρηση της ετοιμότητας) ενώ η κατανάλωση δημητριακών είχε μόνο επίδραση στους παλμούς (σχήμα 78) (95).



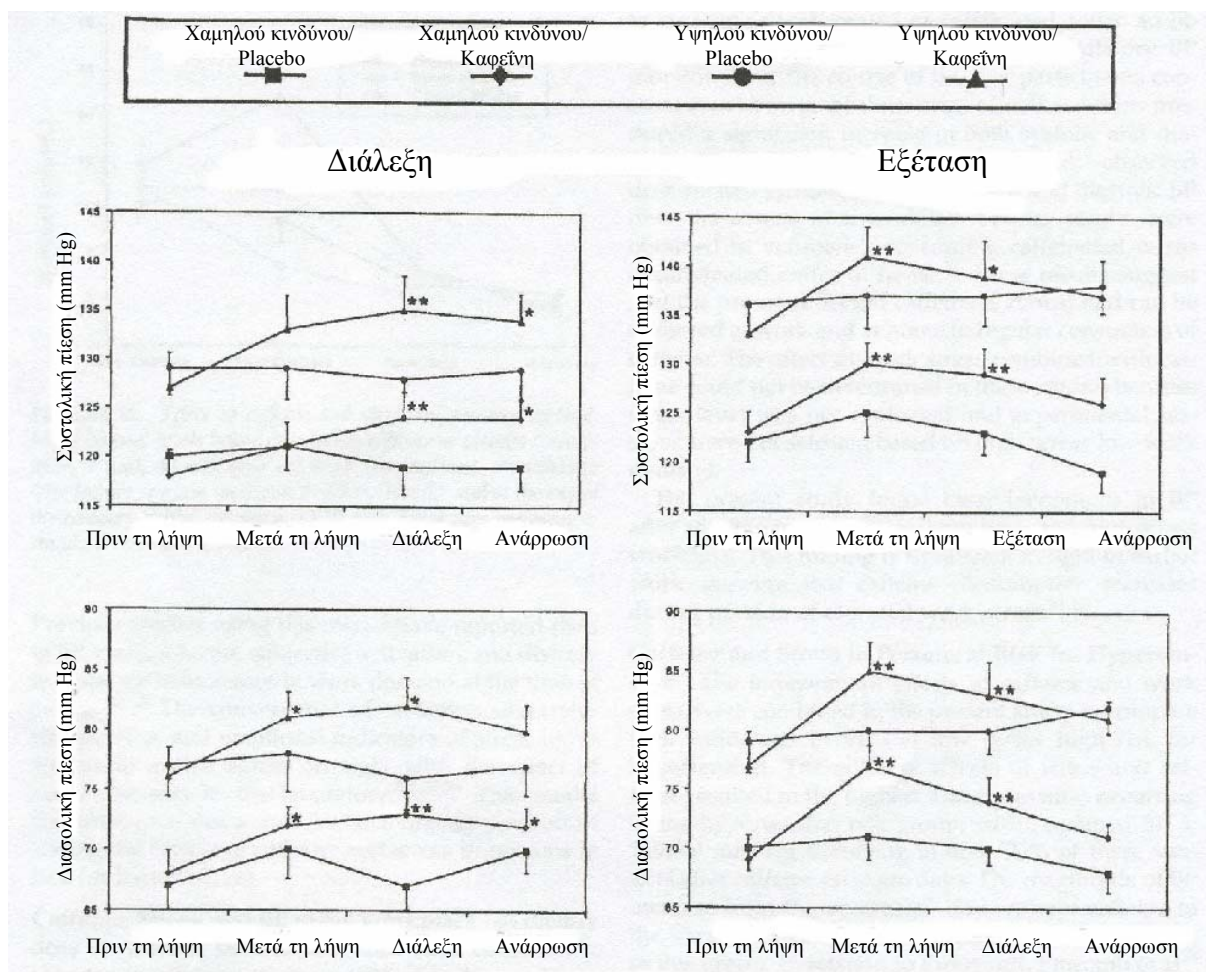
Σχήμα 78. Επιδράσεις της καφεΐνης και του πρωινού στην αρτηριακή πίεση και στους παλμούς. Τα αποτελέσματα είναι οι διορθωμένες μέσες τιμές από την ανάλυση των συμμεταβλητών. Τα τυπικά σφάλματα φαίνονται με τις μπάρες. (α) καφεΐνη και συστολική πίεση; (β) καφεΐνη και διαστολική πίεση; (γ) πρωινό και καρδιακός ρυθμός.

Συνεργιστική δράση της καφεΐνης βρέθηκε, εκτός από το κάπνισμα, να υπάρχει και με το στρες. Η συγκεκριμένη έρευνα (Shepard et al, 2000) έγινε μεταξύ 31 ανδρών φοιτητών της ιατρικής οι οποίοι ήταν τακτικοί καταναλωτές καφεΐνης, οι 20 θεωρήθηκαν χαμηλού κινδύνου για υπέρταση (αρνητικό οικογενειακό ιστορικό και ΑΠ<125/78 mmHg) ενώ οι 11 ήταν υψηλού κινδύνου (θετικό οικογενειακό ιστορικό και ΑΠ μεταξύ 125/78 και 139/89 mmHg). Τα επίπεδα κορτιζόλης και πίεσης αίματος μετρήθηκαν με και χωρίς καφεΐνη κατά τη διάρκεια δύο ομιλιών (χαμηλό στρες εργασίας) και δυο

εξεταζόμενων μαθημάτων (υψηλό στρες εργασίας). Η καφεΐνη και το στρες των εξετάσεων αύξησαν την έκκριση κορτιζόλης και στις δύο ομάδες ($p<0,05$) (σχήμα 79). Η αρτηριακή πίεση αυξήθηκε με την καφεΐνη (5/4 και 3/3mmHg) ή το στρες των εξετάσεων (4/1 και 7/3mmHg) και στις δύο ομάδες, χαμηλού και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα ($p<0,05$) (σχήμα 80). Ο συνδυασμός στρες και καφεΐνης προκάλεσε αθροιστική αύξηση στην αρτηριακή πίεση (χαμηλού κινδύνου +9/5 mmHg, υψηλού κινδύνου +10/6 mmHg) τέτοια ώστε το 46% των συμμετεχόντων υψηλού κινδύνου να έχουν μέση συστολική πίεση ≥ 140 mmHg (σχήμα 80). Αυτή η συνδυασμένη επίδραση του στρες και της καφεΐνης στην αρτηριακή πίεση δείχνει ότι μπορεί να είναι προς όφελος των ατόμων υψηλού κινδύνου για υπέρταση να απέχουν από τη κατανάλωση ποτών με καφεΐνη, ειδικά στις περιόδους εκείνες που οι εργασιακές απαιτήσεις και το παρόν στρες είναι σε υψηλά επίπεδα (96).



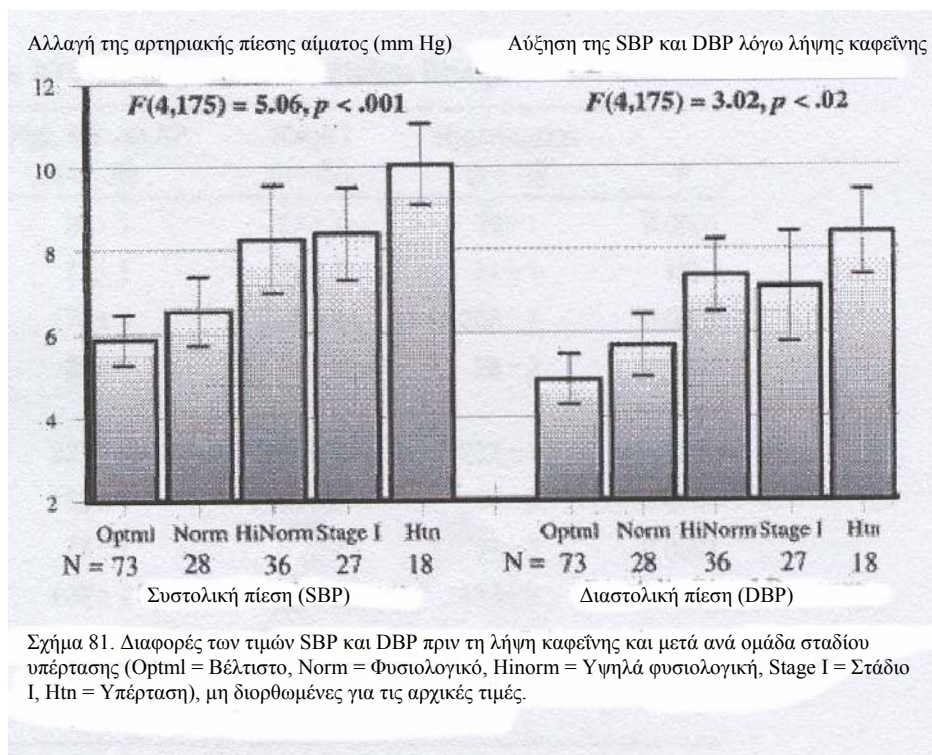
Σχήμα 79. Επίδραση της καφεΐνης και του στρες στη κορτιζόλη του σιέλου. Μέσες τιμές επιπέδων κορτιζόλης πριν τη κατανάλωση καφεΐνης ή placebo (προ-καφεΐνης, 7πμ), 40 λεπτά μετά το ρόφημα (μετά καφεΐνης), αμέσως μετά τη διάλεξη ή το διαγώνισμα (μετά τη δοκιμασία, 2-4 ώρες μετά το ρόφημα) και στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης (ανάρρωση, 12:30 πμ). Οι στήλες σφάλματος δείχνουν το $\pm$ τυπικό σφάλμα του μέσου.

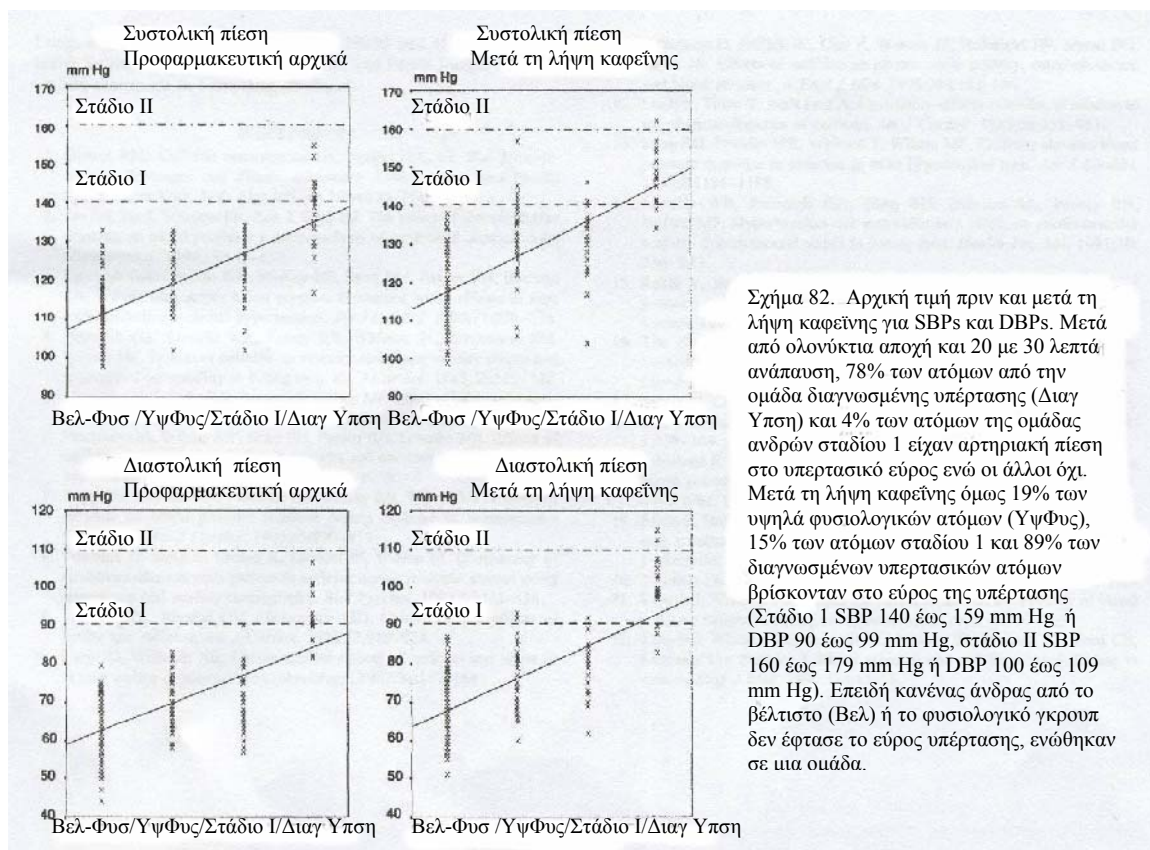


Σχήμα 80. Επίδραση της καφεΐνης και του στρες στην περιπατική αρτηριακή πίεση (ambulatory blood pressure). Τα γραμμικά διαγράμματα αντιπροσωπεύουν την επίδραση της κατανάλωσης καφεΐνης στη συστολική και διαστολική πίεση σε εθελοντές χαμηλού και υψηλού κινδύνου κατά τη διάρκεια διαλέξεων ή εξετάσεων. Οι επιδράσεις της καφεΐνης και του στρες ήταν προσθετικές και παρήγαγαν ισοδύναμες επιδράσεις στη πίεση και στα άτομα χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Οι στήλες σφάλματος αντιπροσωπεύουν $\pm$ το τυπικό σφάλμα του μέσου. Σημαντική αύξηση της πίεσης άνω των τιμών προ ποτού φαίνονται με αστερίσκους. * $P < 0,05$. ** $P < 0,01$.

Έρευνα (Hartley et al, 2000) που έλαβε υπόψη της 5 διαφορετικές ομάδες κινδύνου υπέρτασης, εξέτασε συνολικά 182 άνδρες (ηλικίας 25-40 ετών κατά μέσο όρο) τους οποίους χώρισε στις εξής ομάδες: 73 άνδρες με επιθυμητή αρτηριακή πίεση, 28 με φυσιολογική πίεση, 36 με υψηλά φυσιολογική πίεση και 27 με υπέρταση σε στάδιο 1 όλα σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης ηρεμίας. Επιπλέον συγκαταλέχθηκαν και 18 άνδρες με διαγνωσμένη υπέρταση. Η λήψη 3,3 mg/kg ή 250 mg καφεΐνης αύξησε τη συστολική και τη διαστολική πίεση σε όλες τις ομάδες ($p < 0,0001$). Την πιο μεγάλη όμως επίδραση δέχτηκαν οι άνδρες με τη διαγνωσμένη υπέρταση, ακολούθησαν εκείνοι του σταδίου 1 και η υψηλά φυσιολογική ομάδα και ύστερα η φυσιολογική και η επιθυμητή ομάδα (SBP $F_{4,175}=5,06$, $p < 0,001$ και ABP $F_{4,175}=3,02$, $p < 0,02$) (σχήμα 81). Πριν τη χορήγηση της καφεΐνης 78%

των διαγνωσμένων υπερτασικών και 4% του σταδίου 1 ήταν υπερτασικοί ενώ κανένας άλλος από τις άλλες ομάδες δεν ήταν. Μετά τη λήψη καφεΐνης 19% των υψηλά φυσιολογικών, 15% του σταδίου 1 και 89% των διαγνωσμένων υπερτασικών κατατάσσονταν στους υπερτασικούς. Φάνηκε λοιπόν ότι η καφεΐνη επηρεάζει τα άτομα κατά ένα σταδιακά αυξανόμενο βαθμό ανάλογα με την κατάταξη της αρτηριακής πίεσής τους (σχήμα 82). Οι χρόνιες αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για υπέρταση, συνοδεύονται από αυξανόμενα μεγάλες αντιδράσεις της πίεσης σε ταχείες λήψεις καφεΐνης. Έτσι η καφεΐνη φαίνεται να ασκεί μεγαλύτερη επίδραση στην πίεση των ατόμων με μεγαλύτερο κίνδυνο για υπέρταση (97).





6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

6.1 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ

Η καφεΐνη έχει συχνά κατηγορηθεί ως ουσία έναρξης αρρυθμιών προφανώς λόγω του έντονου υποκειμενικού αισθήματος παλμών που δημιουργεί. Οι έρευνες που έγιναν σε ζώα και υποστήριξαν την επίδραση της καφεΐνης στην εμφάνιση αρρυθμιών χρησιμοποίησαν εξαιρετικά μεγάλες δόσεις καφεΐνης που σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να συγκριθούν με τις συνήθεις ποσότητες που καταναλώνονται από τους ανθρώπους στους οποίους και τα αποτελέσματα ενδιέφεραν να αντιπροσωπεύουν (27).

Από την άλλη πλευρά οι κλινικές έρευνες σε ανθρώπους έδειξαν διάφορα αποτελέσματα ανάλογα με τη δόση και την ασθένεια των ατόμων. Σε άτομα που ο καρδιακός τους ρυθμός εμφανίζει ευαισθησία στην καφεΐνη, η ουσία αυτή πιθανά χειροτερεύει υπάρχουσα προδιάθεση για αρρυθμογένεση (29). Επίσης η κατανάλωση 9 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ φαίνεται να διπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης τουλάχιστον μιας έκτακτης συστολής σε σχέση με την κατανάλωση λιγότερων από 3 φλιτζάνια καφέ (27). Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα συχνή κοιλιακή εκτοπία, τα επίπεδα καφεΐνης στο αίμα της τάξεως των 2-5 $\mu\text{g/mL}$ αύξησαν τη μέση ωριαία συχνότητα έκτακτης συστολής (27). Σε εμφραγματίες ασθενείς, που πέρασαν έμφραγμα πριν 7 ημέρες, η λήψη 300mg καφεΐνης δεν δημιούργησε κοιλιακές αρρυθμίες αν και η ομάδα αυτή του πληθυσμού θεωρείται ιδιαίτερα ευαίσθητη όσον αφορά τις αρρυθμίες (28). Σε ασθενείς με κακοήγη κοιλιακή αρρυθμία η λήψη 200mg καφεΐνης δεν παρουσίασε επίδραση στη νόσο (30).

Συμπερασματικά λοιπόν, η μέτρια κατανάλωση καφεΐνης (ποσότητας που περιέχεται σε 1-2 φλιτζάνια καφέ) δε φαίνεται να δημιουργεί ερέθισμα έναρξης αρρυθμιών σε φυσιολογικά άτομα αλλά και σε ασθενείς μετεμφραγματίες, με κακοήγη κοιλιακή αρρυθμία ή με προϋπάρχουσα συχνή κοιλιακή εκτοπία. Δυστυχώς όμως δε μπορεί να δοθεί οδηγία ελεύθερης κατανάλωσης των ποσοτήτων αυτών καφεΐνης από τα άτομα αυτά επειδή υπάρχει η πιθανότητα ευαισθησίας στις επιδράσεις της καφεΐνης και αύξηση των πιθανοτήτων αρρυθμογένεσης σε άτομα με προδιάθεση. Τέλος, ειδική μνεία πρέπει να γίνει για τις εγκύους λόγω ανικανότητας του εμβρύου να

μεταβολίσει την καφεΐνη λόγω έλλειψης των απαραίτητων ενζύμων που εμφανίζονται αρκετές ημέρες μετά τον τοκετό. Συστήνεται λοιπόν η κατανάλωση λιγότερων από 250mg καφεΐνης την ημέρα μια και η υπερβολική κατανάλωση είναι σχεδόν σίγουρο ότι θα προκαλέσει αρρυθμίες και καρδιακά προβλήματα στο έμβρυο ή στο νεογνό αν η κατανάλωση έχει γίνει πριν τη γέννα.

6.2 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Όσον αφορά την κατανάλωση καφεΐνης και τη σχέση της με τη στεφανιαία καρδιακή νόσο φαίνεται πιθανώς ότι άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την κατανάλωση καφέ και όχι η ίδια η καφεΐνη επιδρούν αρνητικά στην επίπτωση της στεφανιαίας νόσου. Στη Σκοτία η κατανάλωση τσαγιού, και όχι καφέ, από μεσήλικες φάνηκε να αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ή θανάτου ενώ η κατανάλωση καφέ τις μειώνει. Το φαινόμενο αποδόθηκε πιθανά στον τρόπο ζωής και στις ηλικιακές ομάδες που κατανάλωναν τα δύο ροφήματα. Οι καταναλωτές καφέ ήταν πιο νέοι και συνδύαζαν έναν υγιεινότερο τρόπο ζωής αντίθετα με τους καταναλωτές τσαγιού (34). Η κατανάλωση καφέ φαίνεται να σχετίζεται επίσης ισχυρά με τις συνήθειες καπνίσματος. Σε νεαρά αρσενικά άτομα εκείνοι που έκοψαν το κάπνισμα ελάττωσαν την κατανάλωση καφέ, συνέχισαν να πίνουν όμως περισσότερο καφέ σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν ποτέ καπνίσει αλλά λιγότερο από εκείνους που παρέμειναν καπνιστές. Η κατανάλωση 5 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ την ημέρα είχε αυξημένη αθροιστική επίπτωση στεφανιαίας νόσου με 3 φορές περισσότερες πιθανότητες για εμφάνιση στεφανιαίας καρδιακής νόσου (35). Ισχυρή συσχέτιση κατανάλωσης καφέ και καπνίσματος βρέθηκε σε μεσήλικες νοσοκόμες αλλά η κατανάλωση 6 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ την ημέρα δε σχετίστηκε με την επίπτωση στεφανιαίας νόσου πιθανά λόγω της αυξημένης ευαισθησίας που είχαν στο θέμα λόγω του επαγγέλματός τους (37). Τέλος, η κατανάλωση πάνω από 10 φλιτζανιών καφέ την ημέρα σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδια καρδιακή ανακοπή (39).

Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται ότι η κατανάλωση έως 4 φλιτζανιών καφέ την ημέρα δε φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση στεφανιαίας καρδιακής νόσου σε άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών. Αυτό που μάλλον

ανησυχεί είναι η ισχυρή συσχέτιση της κατανάλωσης καφεΐνης με το κάπνισμα και μάλιστα φαίνεται ότι οι βαρείς καπνιστές είναι και καταναλωτές υπερβολικά μεγάλων ποσοτήτων καφέ (>9 φλιτζ/ημ). Το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο και ισχυρό παράγοντα εμφάνισης στεφανιαίας καρδιακής νόσου και φυσικά η παραπάνω σχέση είναι ανησυχητική. Δε συστήνεται η κατανάλωση >5 φλιτζανιών καφέ την ημέρα σε άτομα με υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο.

6.3 ΚΑΦΕΪΝΗ, ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΑ ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η αύξηση της χοληστερόλης μετά από κατανάλωση καφέ φαίνεται να εξαρτάται από τον τρόπο παρασκευής του καφέ ενώ η καφεΐνη δεν φαίνεται να έχει καμία επίδραση. Έτσι λοιπόν σε μεσήλικες υπερχοληστερολαιμικούς (μέτρια ή ήπια υπερχοληστερολαιμία) στη Φιλανδία, ο καφές που παρασκευάζεται με βράσιμο χωρίς φιλτράρισμα αύξησε την ολική χοληστερόλη ορού, συγκεκριμένα μέσω της αύξησης της LDL-C. Η αύξηση στην LDL-C καθώς και του πηλίκου ολικής χοληστερόλης προς HDL-C αύξησε τον κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας καρδιακής νόσου (42). Σε υγιή άτομα ηλικίας 25-65 ετών που δεν κάπνιζαν η κατανάλωση ενός επιπλέον φλιτζανιού καφέ δημιούργησε αύξηση της χοληστερόλης κατά 2-3 mg/dL και η επίδραση αυτή φάνηκε να είναι δοσοεξαρτώμενη (41). Στη Βόρεια Νορβηγία βρέθηκε θετική και ισχυρή συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ και ολικής χοληστερόλης ορού σε άτομα ηλικίας 20-54 ετών. Η αύξηση της χοληστερόλης ήταν ιδιαίτερα έντονη σε επιρρεπή άτομα για στεφανιαία καρδιακή νόσο, μέσω της ενεργοποίησης της λιπόλυσης και αύξησης των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων. Το φαινόμενο δε σχετίστηκε με τη καφεΐνη (36). Σε άνδρες με υπερχοληστερολαιμία η αποχή για 5 εβδομάδες από την κατανάλωση καφέ μείωσε τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (37). Από την άλλη πλευρά η αποχή από την κατανάλωση καφεΐνης από νεαρούς ενήλικες για 9 εβδομάδες δεν τροποποίησε προς καμία κατεύθυνση τα επίπεδα χοληστερόλης (52). Σε υπερτασικούς ηλικίας 30-69 ετών η κατανάλωση κανονικού καφέ και καφέ χωρίς καφεΐνη σχετίστηκε θετικά με αύξηση της χοληστερόλης (+0,5 mg/dL /φλιτζάνι καφέ) στο αίμα ενώ αρνητικά σχετίστηκαν το τσάι και τα αναψυκτικά με κόλα (50). Σε μεσήλικες άνδρες βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του καφέ με την ολική και την LDL

χοληστερόλη, ενώ για τις γυναίκες της ίδιας ηλικιακής ομάδας ο καφές συσχετίστηκε θετικά με την LDL-C (51). Σε νεαρά άτομα ηλικίας 18-30 ετών η καφεΐνη είχε μικρή ή καθόλου επίδραση στους παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα (52). Ο καφές χωρίς καφεΐνη σε ποσότητα άνω των 3 φλιτζανιών την ημέρα σχετίστηκε με αύξηση της LDL-C ενώ συσχετίστηκε και μέτρια με την αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (53). Οι πιο πιθανές ουσίες που δημιουργούν την αύξηση της χοληστερόλης είναι η καφεστόλη και η καϊβιόλη οι οποίες αφθονούν στον καφέ που δεν έχει φιλτραριστεί όχι όμως και στον καφέ φίλτρου.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η καφεΐνη δε σχετίζεται πιθανώς με την αύξηση της χοληστερόλης και των λιπιδίων του ορού των καταναλωτών των διαφόρων ηλικιακών ομάδων και γι' αυτό δεν είναι δόκιμο να συστήνεται στους υπερχοληστερολαιμικούς και στα άτομα επιρρεπή στην υπερχοληστερολαιμία να καταναλώνουν καφέ χωρίς καφεΐνη αντί του κανονικού. Ίσως στα άτομα αυτά να είναι καλύτερη η σύσταση αποφυγής κατανάλωσης καφέ που παρασκευάζεται χωρίς φιλτράρισμα και η κατανάλωση μετρίων μόνο ποσοτήτων φιλτραρισμένου καφέ.

6.4 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Η καφεΐνη και η σχέση της με το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι επίσης ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Φαίνεται ότι η κατανάλωση καφέ αλλά όχι και καφεΐνης σχετίζεται πολλές φορές με αύξηση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Βρέθηκε λοιπόν ότι σε ασθενείς με καρδιακή νόσο, η κατανάλωση 4-5 φλιτζάνια καφέ την ημέρα δε προκαλούσε αρρυθμίες ή αύξηση της δριμύτητας της νόσου ενώ σε υγιείς ενήλικες δεν φάνηκε ότι πρέπει να υπάρχει ανησυχία για τη μέτρια κατανάλωση καφεΐνης. Πιθανά οι βραχυχρόνιοι χρήστες να παρουσίαζαν μια μικρή αύξηση στην πίεση του αίματός τους (10). Σε άνδρες ηλικίας 40-75 ετών χωρίς ιστορικό για καρδιαγγειακά νοσήματα, τα αυξημένα επίπεδα κατανάλωσης καφέ δεν αύξαναν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Όμως η αυξημένη κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη παρουσίασε μια οριακά σημαντική αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο (57). Από την άλλη πλευρά άλλες έρευνες έδειξαν τα αντίθετα. Σε άνδρες ηλικίας κάτω των 55 ετών ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξάνονταν ανάλογα με την αύξηση της

κατανάλωσης καφέ και κατανάλωση από 5 και περισσότερα φλιτζάνια καφέ σχετίζονταν με αύξηση του κινδύνου από 2 φορές και πάνω (58). Σε γυναίκες κάτω των 55 ετών το κάπνισμα σχετίστηκε με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (οι βαριές καπνίστριες αντιμετώπιζαν 10πλάσιο κίνδυνο) καθώς και με την κατανάλωση καφέ. Η κατανάλωση καφέ δεν σχετίστηκε όμως με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (60). Σε γυναίκες ηλικίας 30-49 ετών χωρίς ιστορικό για καρδιαγγειακά νοσήματα, η κατανάλωση 10 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ την ημέρα έδινε τιμή σχετικού κινδύνου 2 η οποία αύξανε με την αύξηση της κατανάλωσης (61). Τέλος σε γυναίκες 45-69 ετών, η κατανάλωση 5 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ οποιουδήποτε τύπου την ημέρα έδινε αύξηση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 70%. Επίσης η μεγάλη κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη αύξανε τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η κατανάλωση όμως μετρίων ποσοτήτων καφέ δεν αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο (59).

Φαίνεται λοιπόν από τα παραπάνω ότι στους υγιείς ενήλικες δεν πρέπει να υπάρχει ανησυχία για τη μέτρια κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ (έως 4 φλιτζάνια την ημέρα). Όμως ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι ο καφές χωρίς καφεΐνη προκαλεί αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο στους άνδρες (40-75 ετών) και για έμφραγμα του μυοκαρδίου στις γυναίκες (45-69 ετών) της ίδιας περίπου ηλικίας. Για μια ακόμα φορά θα πρέπει να δοθεί περισσότερη σημασία στο κάπνισμα που συνδυάζεται με την κατανάλωση καφέ και στις γενικότερες συνήθειες ζωής που ακολουθούν τα συγκεκριμένα άτομα.

6.5 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ

Το αμινοξύ ομοκυστεΐνη έχει συσχετιστεί θετικά με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο και περιφερική αγγειακή νόσο γι' αυτό και μια πιθανή σχέση της καφεΐνης με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα θα έδινε ίσως έναν έμμεσο συνδετικό κρίκο της καφεΐνης με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε άτομα ηλικίας 28-82 ετών βρέθηκε ότι η καφεΐνη συσχετιζόταν θετικά με τη συγκέντρωση της ολικής ομοκυστεΐνης στο αίμα και μάλιστα η κατανάλωση 1 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ ή 2 ή περισσότερων φλιτζανιών αναψυκτικού τύπου κόλα σχετίζονταν με την αύξηση αυτή. Το τσάι παρουσίασε μια αδύναμη αρνητική συσχέτιση πιθανά λόγω των

ποσοτήτων φυλλικού που περιέχει και της πολύ μικρότερης ποσότητας καφεΐνης σε σχέση με τον καφέ (67). Σε υγιή άτομα ηλικίας 18-53 ετών η κατανάλωση 1 λίτρου καφέ φίλτρου κάθε μέρα για 4 εβδομάδες, προκάλεσε αύξηση της ομοκυστεΐνης νηστείας πλάσματος κατά 20% μέσα σε 2 εβδομάδες κατανάλωσης ενώ σε άτομα ηλικίας 43 ± 11 ετών η κατανάλωση 1 λίτρου καφέ βρασμένου χωρίς φιλτράρισμα για 2 εβδομάδες αύξησε τα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος κατά 10% (64). Σε άτομα ηλικίας 40-67 ετών από τη Δυτική Νορβηγία βρέθηκε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ καφεΐνης και επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος. Συγκεκριμένα στους άνδρες και γυναίκες ηλικίας 40 –42 ετών βρέθηκε αύξηση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης κατά $2 \mu\text{mol/L}$ σε εκείνους που έπιναν 9 ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ την ημέρα. Ο καφές χωρίς καφεΐνη δεν είχε καμία επίδραση οπότε το πιο πιθανόν είναι να εμπλέκεται η καφεΐνη στην αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος. Επίσης άτομα με υψηλή κατανάλωση καφέ παρουσίαζαν 3-5 φορές αύξηση στην επικράτηση του καπνίσματος και ο συνδυασμός αυτός αύξανε την ομοκυστεΐνη στο αίμα (68). Τέλος, άτομα ηλικίας 31-83 ετών που ακολούθησαν φυτοφαγική δίαιτα για μια εβδομάδα και απείχαν από την κατανάλωση καφεΐνης ακολουθώντας ταυτόχρονα έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης μειώθηκαν σημαντικά και στα άτομα με χαμηλές αλλά και σε εκείνα με υψηλές αρχικές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης πλάσματος (69).

Από τα παραπάνω αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι πράγματι η καφεΐνη επηρεάζει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος ακόμα και με μικρή κατανάλωση καφέ (1 φλιτζάνι την ημέρα). Άτομα λοιπόν με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα δε θα πρέπει να πίνουν μεγάλες δόσεις καφεΐνης. Από την άλλη πλευρά οι ευρείες αλλαγές στον τρόπο ζωής προς μια πιο υγιεινή προσέγγιση μπορούν να δημιουργήσουν ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσα από τη ρύθμιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης.

6.6 ΚΑΦΕΪΝΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η καφεΐνη φαίνεται να επηρεάζει την αρτηριακή πίεση μέσω των εξής μηχανισμών: διέγερση της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αύξηση της AMP μέσω αναστολής της φωσφοδιεστεράσης,

μείωση της πρόσληψης ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και ανταγωνισμός των υποδοχέων της αδενοσίνης (77). Φαίνεται από τις έρευνες ότι τα υπερτασικά άτομα παρουσίαζαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην αρτηριακή πίεση μετά από λήψη καφεΐνης σε σχέση με τα υγιή άτομα. Ο καφές χωρίς καφεΐνη δε φαίνεται να ασκεί επίδραση ενώ η τακτική λήψη καφεΐνης δε σχετίζεται με την υπέρταση. Παρόλα αυτά η αποχή από την κατανάλωσή της προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης (80). Ο περιορισμός της καφεΐνης ή αλλαγή σε καφέ χωρίς καφεΐνη σε άτομα με ήπια ή οριακή διαστολική υπέρταση δεν έδειξε βελτίωση της νόσου. Όμως πριν την άσκηση σε νεαρούς ενήλικες, ο περιορισμός της καφεΐνης φαίνεται να ωφελεί εκείνους με κίνδυνο για υπέρταση ή αυξημένη ευαισθησία στην καφεΐνη (81). Σε άτομα 28-74 ετών με ήπια ή μέτρια υπέρταση δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην πίεση λόγω λήψης καφεΐνης. Επίσης η ταχεία λήψη καφεΐνης δεν είχε σημαντική επίδραση στην πίεση ηλικιωμένων υπερτασικών που ήταν τακτικοί καταναλωτές καφεΐνης (83). Ο συνδυασμός όμως καπνίσματος και καφεΐνης σε υπερτασικά άτομα αύξησε την αρτηριακή πίεση κατά 21/17 mmHg ανεξάρτητα από τη θεραπεία που λάμβαναν (82). Σε γυναίκες ηλικίας 22-40 ετών η 48ωρη αποχή από τον καφέ μείωσε κατά 10% τη ροή αίματος της μέσης εγκεφαλικής αρτηριακής ταχύτητας, αύξησε πολύ την συστολική πίεση και λιγότερο την διαστολική, και με καφεΐνη και χωρίς, στη δεύτερη όμως περίπτωση σε μικρότερο βαθμό (87). Σε άνδρες ηλικίας 20-35 ετών, η καφεΐνη δημιούργησε ενισχυμένο αποτέλεσμα στην διαστολική πίεση στα άτομα με οριακή έως ήπια υπέρταση (88). Επίσης η καφεΐνη αύξησε την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα και αν το άτομο είχε και υπέρταση και μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου από την τροφή τότε το φαινόμενο γίνονταν ακόμα πιο έντονο (89). Σε άτομα ηλικίας $58 \pm 10,4$ ετών η λήψη καφεΐνης 250 mg, μετά από 2-3 εβδομάδες αποχής, αύξησε τη συστολική πίεση και τη διαστολική πίεση (90). Στην Ιαπωνία από την άλλη πλευρά οι μεσήλικες άνδρες που ήταν τακτικοί καταναλωτές καφέ, είχαν μικρότερη αρτηριακή πίεση από τους μη καταναλωτές φαινόμενο που αποδόθηκε στην αγχολυτική δράση που προκαλούσε ο καφές η οποία επιδρούσε αντίθετα με τους ψυχογενείς παράγοντες που αύξαναν την αρτηριακή πίεση (92). Σε ηλικιωμένους υπερτασικούς (54-89 ετών) που κατανάλωναν 5 φλιτζάνια καφέ την ημέρα για 2 εβδομάδες μετά από αποχή 2 εβδομάδων από την καφεΐνη, αυξήθηκε η

συστολική πίεση κατά 4,8 mmHg και η διαστολική κατά 3mmHg σε σχέση με αυτούς που δεν έπιναν καφέ (94). Σε φοιτητές ο συνδυασμός καφεΐνης και στρες αύξησε τα επίπεδα κορτιζόλης αίματος και δημιούργησε μια αθροιστική αύξηση στην αρτηριακή πίεση (96).

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η κατά αραιά διαστήματα λήψη της καφεΐνης (acute ingestion) δημιουργεί μια πρόσκαιρη αύξηση στην αρτηριακή πίεση ενώ η χρόνια λήψη πιθανά δημιουργεί προσαρμοστικούς μηχανισμούς τέτοιους ώστε να μην υπάρχουν αλλαγές της πίεσης με την τακτική χρήση. Από την άλλη πλευρά η καφεΐνη φαίνεται να επηρεάζει τα άτομα ανάλογα με την κατάσταση της αρτηριακής πίεσής τους. Η καφεΐνη λοιπόν φαίνεται να ασκεί μεγαλύτερη επίδραση στην αρτηριακή πίεση των ατόμων με μεγαλύτερο κίνδυνο για υπέρταση. Στους ηλικιωμένους υπερτασικούς φαίνεται ότι η ταχεία λήψη καφέ επηρεάζει λιγότερο τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τους νεότερους όμως η μεγάλη ποσότητα καφεΐνης φαίνεται να αυξάνει και σε αυτούς τα επίπεδα συστολικής και διαστολικής πίεσης αίματος. Επίσης άτομα υψηλού κινδύνου για υπέρταση καλό θα ήταν να απέχουν από την κατανάλωση καφεϊνούχων ροφημάτων ειδικά στις περιόδους εκείνες που οι εργασιακές απαιτήσεις και το άγχος βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kiple, K.F. and Ornelas, K.C. *The Cambridge World History of Food*. Vol 1. Cambridge University Press, USA (2000): 642-643, 647, 712-714, 716, 1741-1742, 1760
2. Gray, J. Caffeine, coffee and health. *Nutrition & Food Science* 1998; No 6 (Nov/Dec): 314-319
3. Matissek, R. Evaluation of xanthine derivatives in chocolate – nutritional and chemical aspects. *Z Lebensm Unters Forsch A* 1997; 205: 175 – 184
4. Seidl, R., Peyrl, A., Nicham, R., et al. A taurine and caffeine-containing drink stimulates cognitive performance and well-being. *Amino Acids* 2001; 19: 635-642
5. Alford, C., Cox, H. and Wescott, R. The effects of Red Bull Energy Drink on human performance and mood. *Amino Acids* 2001; 21: 139-150
6. Ashihara, H. and Crozier, A. Caffeine: a well-known but little mentioned compound in plant science. *Trends in Plant Science* 2001; Vol.6 (9): 407 – 413
7. Μόρτογλου, Τ. και Μόρτογλου, Κ. Διατροφή από το σήμερα για το αύριο. Τόμος ΙΙ. Εκδόσεις Γιαλλέλη. Αθήνα 2002: 369
8. Koshiishi, C., Kato, A., Yama, S., et al. A new caffeine biosynthetic pathway in tea leaves: utilisation of adenosine released from the S-adenosyl-L-methionine cycle. *FEBS Letters* 2001; 499: 50-54
9. Signorello, L. B., Nordmark, A., Granath, F. et al. Caffeine metabolism and the risk of spontaneous abortion of normal karyotype fetuses. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1059-66
10. Lynn, L.A. and Kissinger, J.F. Coronary precautions: Should caffeine be restricted in patients after myocardial infarction? *Heart Lung* 1992; 21(4): 365-370
11. Liguori, A., Hughes, J.R. and Grass, J.A. Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997; 58(3): 721-726
12. Curatolo, P.W. and Robertson, D. The health consequences of caffeine. *Annals of Internal Medicine*. 1983; 98 (Part 1): 641-653
13. Harvey, R.A. and Champe, P.C. *Φαρμακολογία*. 2nd Ed. Επιστημονικές εκδόσεις ‘Γρ. Παρισιάνος’. Αθήνα. 1997:107-108
14. Neuhäuser-Berthold, M., Beine, S., Verwied, S.C., et al. Coffee consumption and total body water homeostasis as measured by fluid balance and bioelectrical impedance analysis. *Ann Nutr Metab* 1997; 41: 29-36
15. Tomlinson, B.U., Dougherty, M.C., Pendergast, A.R., et al. Dietary caffeine, fluid intake and urinary incontinence in older rural women. *Int Urogynecol J* 1999; 10: 22-28

16. James, J.E. Caffeine, health and commercial interests. *Addiction* 1994; 89: 1595-1599
17. Garrett, B.E. and Griffiths, R.R. Physical dependence increases the relative reinforcing effects of caffeine versus placebo. *Psychopharmacology* 1998; 139: 195-202
18. Jones, H.E., Herning, R.I., Cadet, J.L., et al. Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology* 2000; 147: 371-377
19. Riesselmann, B., Rosenbaum, F., Roscher, S., et al. Fatal caffeine intoxication. *Forensic Science International* 1999; 103: S49-S52
20. Fredholm, B. B. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacology and Toxicology* 1995; 76: 93-101
21. Biaggioni, I., Paul, S., Puckett, A., et al. Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991; 258: 588-593
22. Böttcher, M., Czernin, J., Sun, K.T., et al. Effect of caffeine on myocardial blood flow at rest and during pharmacological vasodilation. *J Nucl Med* 1995; 36: 2016-2021
23. Kromhout, D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. *Public Health Nutrition* 2001; 4(2B): 441-457
24. Τριχόπουλος, Δ., Καλαποθάκη, Β. και Πετρίδου, Ε. *Προληπτική Ιατρική και Δημόσια Υγεία*. Εκδόσεις 'Ζήτα'. Αθήνα (2000): 101,121
25. Myers, M.G. Caffeine and cardiac arrhythmias. *Chest* 1988; 94 (1 July): 4-5
26. Graboys, T.B. and Bedell, S.E. Caffeine ingestion: Yet another wake-up call? *Am Heart J* 1998; 136: 574-5
27. Myers, M.G. Caffeine and cardiac arrhythmias. *Annals of Internal Medicine* 1991; 114: 147-150
28. Myers, M.G., Harris, L., Leenen, F.H.H., et al. Caffeine as a possible cause of ventricular arrhythmias during the healing phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1024-1028
29. Chelsky, L.B., Cutler, J.E., Griffith, K., et al. Caffeine and Ventricular Arrhythmias. An Electrophysiological approach. *JAMA* 1990; 264: 2236-2240
30. Graboys, T.B., Blatt, C.M. and Lown, B. The effect of caffeine on ventricular ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia. *Arch Intern Med* 1989; 149: 637-639
31. Oei, S.G., Vosters, R.P.L. and Van der Hagen, N.L.J. Fetal arrhythmia caused by excessive intake of caffeine by pregnant women. *BMJ* 1989; 298: 568

32. Hadeed, A. and Siegel, S. Newborn cardiac arrhythmias associated with maternal caffeine use during pregnancy. *Clinical Pediatrics* 1993; January: 45-47
33. Renaud, S. and Lanzmann-Petithory, D. Coronary heart disease: dietary links and pathogenesis. *Public Health Nutrition* 2001; 4(2B):459-474
34. Woodward, M. and Tunstall-Pedoe, H. Coffee and tea consumption in the Scottish Heart Study follow up: conflicting relations with coronary risk factors, coronary disease, and all cause mortality. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:481-487
35. LaCroix, A.Z., Mead, L.A., Liang, K., et al. Coffee consumption and the incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1986; 315:977-982
36. Siegler, I.C., Peterson, B.L., Barefoot, J.C., et al. Hostility during late adolescence predicts coronary risk factors at mid-life. *Am J Epidemiol* 1992; 136(2): 146-154
37. Willet, W.C., Stampfer, M.J., Manson, J.E., et al. Coffee consumption and coronary heart disease in women: A ten-year follow-up. *JAMA* 1996; 275: 458-462
38. Gabbay, F.H., Krantz, D.S., Kop, W.J., et al. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(3): 585-592
39. De Vreede-Swagemakers, J.J.M., Gorgels, A.P.M., Weijnenberg, M.P., et al. Risk Indicators for out-of-hospital cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1999; 52(7): 601-607
40. Hirsch, A.T., Gervino, E.V., Nakao, S., et al. The effect of caffeine on exercise tolerance and left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Annals of Internal Medicine* 1989; 110: 593-598
41. Wei, M., Macera, C.A., Hornung, C.A., et al. The impact of changes in coffee consumption on serum cholesterol. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(10): 1189- 1196
42. Aro, A., Tuomilehto, J., Kostinen, E., et al. Boiled coffee increases serum low density lipoprotein concentration. *Metabolism* 1987; 36(11) November: 1027-1030
43. Lane, J., Pieper, C., Barefoot, J.C., et al. Caffeine and cholesterol: interactions with hostility. *Psychosomatic Medicine* 1994; 56: 260-266
44. Thelle, D.S., Arnesen, E. and Førde, O.H. The Tromsø Heart Study: Does coffee raise serum cholesterol? *N Engl J Med* 1983; 308: 1454-7
45. Førde, O.H., Knutsen, S.F., Arnesen, E., et al. The Tromsø Heart Study: coffee consumption and serum lipid concentrations in men with hypercholesterolaemia: a randomized intervention study. *BMJ* 1985; 290 (23 Mar): 893-895

46. Bønna, K., Arnesen, E., Thelle, D.S., et al. Coffee and cholesterol: Is it all in the brewing? The Tromsø study. *BMJ* 1988; 297 (29 Oct): 1103-1104
47. Grubben, M.J., Boers, G.H., Blom, H.J., et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy individuals: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 480-484
48. Bak, A.A.A. and Grobbee, D.E. Caffeine, blood pressure, and serum lipids. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 971-975
49. Kromhout, D., Nissinen, A., Menotti, A., et al. Total and HDL cholesterol and their correlates in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol* 1990; 131(5) : 855-63
50. Davis, B.R., Curb, J.D., Borhani, N.O., et al. Coffee consumption and serum cholesterol in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Epidemiol* 1988; 128 (1): 124-36
51. Wilson, P.W.F., Garrison, R.J., Kannel, W.B., et al. Is coffee consumption a contributor to cardiovascular disease ? Insights from the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1169-1172
52. Lewis, C.E., Caan, B., Funkhouser, E., et al. Inconsistent associations of caffeine-containing beverages with blood pressure and with lipoproteins. The CARDIA Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138(7): 502-507
53. Hegele, R.A. Coffee, lipids and atherosclerosis. *Can Med Assoc J* 1991; 144(2): 179
54. Van Soeren, M.H. and Graham, T.E. Effect of caffeine on metabolism, exercise endurance, and catecholamine responses after withdrawal. *J Appl Physiol* 1998; 85(4): 1493-1501
55. Kovacs, E.M.R., Stegen, J.H.C.H. and Brouns, F. Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *J Appl Physiol* 1998; 85(2): 709-715
56. Graham, T.E., Helge, J.W., MacLean, D.A., et al. Caffeine ingestion does not alter carbohydrate or fat metabolism in human skeletal muscle during exercise. *Journal of Physiology* 2000; 529(3): 837-847
57. Grobbee, D.E., Rimm, E.B., Giovannucci, E., et al. Coffee, caffeine and cardiovascular disease in men. *N Engl J Med* 1990; 323(15): 1026-1032
58. Rosenberg, L., Palmer, J.R., Kelly, J.P., et al. Coffee drinking and nonfatal myocardial infarction in men under 55 years of age. *Am J Epidemiol* 1988; 128(3): 570-578
59. Palmer, J.R., Rosenberg, L., Rao, R.S., et al. Coffee consumption and myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol* 1995; 141(8): 724-731

60. La Vecchia, C., Franceschi, S., Decarli, A., et al. Risk factors for myocardial infarction in young women. *Am J Epidemiol* 1987; 125(5): 832-843
61. Rosenberg, L., Werler, M.M., Kaufman, D.W., et al. Coffee drinking and myocardial infarction in young women: An update. *Am J Epidemiol* 1987; 126(1): 147-149
62. Klatsky, A.L., Friedman, G.D., Armstrong, M.A. Coffee use prior to myocardial infarction restudied: Heavier intake may increase the risk. *Am J Epidemiol* 1990; 132(3): 479-488
63. Whitney, E.N., Cataldo, C.B. and Rolfes, S.R. *Understanding Normal and Clinical Nutrition*. 5th ed. West/Watdsworth.USA. 1998: 905-906
64. Urgert, R., van Vliet, T., Zock, P.L., et al. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1107-1110
65. Mahan, L.K. and Escott-Stump, S. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 10th ed. Saunders Company, USA. 2000: 574
66. Cortese, C. and Motti, C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutrition* 2001; 4(2B): 493-497
67. Jacques, P.F., Bostom, A.G., Wilson, P.W.F., et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613-621
68. Nygård, O., Refsum, H., Ueland, P.M., et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 136-143
69. DeRose, D.J., Charles-Marcel, Z.L., Jamison, J.M., et al. Vegan diet-based lifestyle program rapidly lowers homocysteine levels. *Preventive Medicine* 2000; 30: 225-233
70. Carels, R.A., Sherwood, A. and Blumenthal, J.A. Psychosocial influences on blood pressure during daily life. *International Journal of Psychophysiology* 1998; 28: 117-129
71. Smith, B.D., Cranford, D. and Green, L. Hostility and caffeine: cardiovascular effects during stress and recovery. *Personality and Individual Differences* 2001; 30: 1125-1137
72. Nurminen, M.L., Niittynen, L., Korpela, R., et al. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999; 53: 831-839
73. Coca, A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *Journal of Hypertension* 1994; 12(suppl 5): S13-S21
74. Myers, M.G. Effects of caffeine on blood pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148 (May): 1189-1193

75. James, J.E. Is habitual caffeine use a preventable cardiovascular risk factor? *Lancet* 1997; 349: 279-281
76. Quinlan, P., Lane, J., Aspinall, L. Effects of hot tea, coffee and water ingestion on physiological responses and mood: the role of caffeine, water and beverage type. *Psychopharmacology* 1997; 134: 164-173
77. Cavalcante, J.W.S., Santos Jr, P.R.M., de Menezes, M.G.F., et al. Influence of caffeine on blood pressure and platelet aggregation. *Arq Bras Cardiol* 2000 ; 75(2): 102-105
78. Quinlan, P.T., Lane, J., Moore, K.L., et al. The acute physiological and mood effects of tea and coffee : The role of caffeine level. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2000; 66 (1): 19-28
79. Silverberg, D.S. Non-pharmacological treatment of hypertension. *Journal of Hypertension* 1990; 8 (suppl 4): S21-S26
80. MacDonald, T.M., Sharpe, K., Fowler, G., et al. Caffeine restriction: effect on mild hypertension. *BMJ* 1991; 303 (Nov 16): 1235-1238
81. Pincomb, G.A., Wilson, M.F., Sung, B.H., et al. Effects of caffeine on pressor regulation during rest and exercise in men at risk for hypertension. *Am Heart J* 1991; 122: 1107-1115
82. Williams, R.R., Hunt, S.C., Hasstedt, S.J., et al. Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? *Hypertension* 1991; 18(suppl I): I29-I37
83. Eggertsen, R., Andreasson, A., Hedner, T., et al. Effect of coffee on ambulatory blood pressure in patients with treated hypertension. *Journal of Internal Medicine* 1993; 233: 351-355
84. Potter, J.F., Haigh, R.A., Harper, G.D., et al. Blood pressure, plasma catecholamine and renin responses to caffeine in elderly hypertensives. *Journal of Human Hypertension* 1993; 7: 273-278
85. Jansen, R.W.M.M. and Lipsitz, L.A. Postprandial hypotension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med* 1995; 122 (4): 286-295
86. Freestone, S., Yeo, W.W., Ramsay, L.E. Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of patients with accelerated (malignant) hypertension. *Journal of Human Hypertension* 1995; 9: 89-91
87. Watson, J.M., Lunt, M.J., Morris, S., et al. Reversal of caffeine withdrawal by ingestion of a soft beverage. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2000; 66(1): 15-18
88. Pincomb, G.A., Lovallo, W.R., McKey, B.S., et al. Acute blood pressure elevations with caffeine in men with borderline systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 270-274

89. Wise, K.J., Bergman, E.A., Sherrard, D.J., et al. Interactions between dietary calcium and caffeine consumption on calcium metabolism in hypertensive humans. *Am J Hypertens* 1996; 9(3): 223-229
90. Rachima-Maoz, C., Peleg, E., Rosenthal, T. The effect of caffeine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998; 11(12): 1426-1432
91. Wakabayashi, K., Kono, S., Shinch, K., et al. Habitual coffee consumption and blood pressure: A study of self-defense officials in Japan. *European Journal of Epidemiology* 1998; 14:669-673
92. Ratliff-Crain, J. and Kane, J. Predictors for altering caffeine consumption during stress. *Addictive Behaviors* 1995; 20(4): 509-516
93. Hodgson, J.M., Puddey, I.B., Burke, V., et al. Effects on blood pressure of drinking green and black tea. *Journal of Hypertension* 1999; 17(4): 457-463
94. Rakic, V., Burke, V. and Beilin, L.J. Effects of coffee on ambulatory blood pressure in older men and women: a randomized controlled trial. *Hypertension* 1999; 33: 869-873
95. Smith, A.P., Clark, R. and Gallagher, J. Breakfast cereal and caffeinated coffee: Effects on working memory, attention, mood and cardiovascular function. *Physiology & Behavior* 1999; 67(1): 9-17
96. Shepard, J.D., al' Absi, M., Whitsett, T.L., et al. Additive pressor effects of caffeine and stress in male medical students at risk for hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13 (5): 475-481
97. Hartley, T.R., Sung, B.H., Pincomb, G.A., et al. Hypertension risk status and effect of caffeine on blood pressure. *Hypertension* 2000; 36: 137-141
98. Garrow, J.S., James, W.P.T. and Ralph, A. *Human nutrition and dietetics*. 10th Ed. Churchill Livingstone, United Kingdom 2002: 389
99. Τριχοπούλου, Α. *Πίνακες συνθέσεως τροφίμων και ελληνικών φαγητών*. Αθήνα 1992: 30-31
100. Ανδρικόπουλος, Ν.Κ. Οργανική χημεία και δομική βιοχημεία. Τόμος Ι. Κεφάλαια θεωρίας. Σημειώσεις για το μάθημα του 2^{ου} έτους για το τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Αθήνα 1998: 174
101. Μπόσκου, Δ. Χημεία τροφίμων. 4^η Έκδοση. Εκδόσεις Γαρταγάνη. Θεσσαλονίκη 1997: 216
102. Halvorsen, B., Ranheim, T., Nenseter, M.S., et al. Effect of a coffee lipid (cafestol) on cholesterol metabolism in human skin fibroblasts. *J Lipid Res* 1998; 39: 901-912