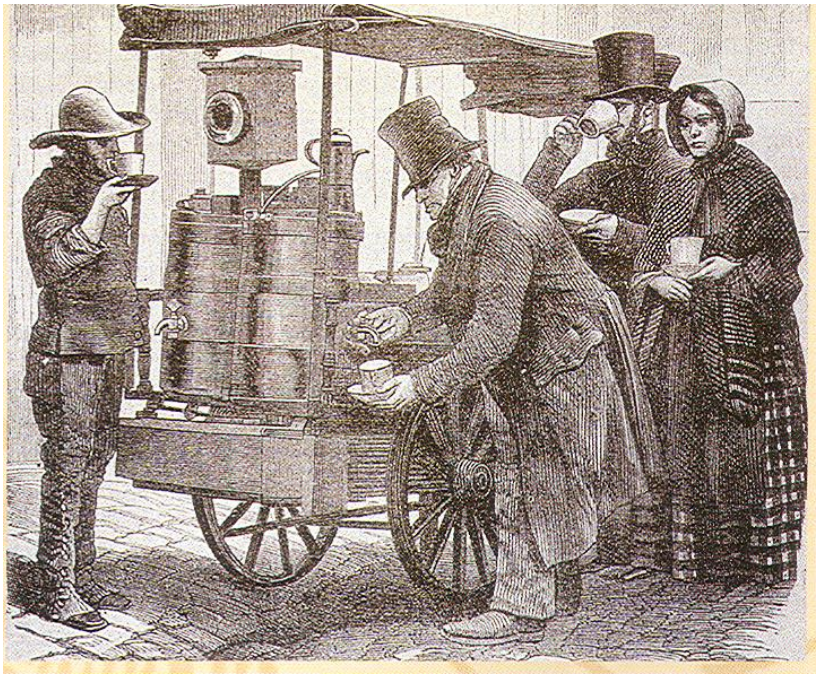
Χ Α Ρ Ο Κ Ο Π Ε Ι Ο Π Α Ν Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ι Ο

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Η επίδραση της κατανάλωσης καφέ στο ενεργειακό ισοζύγιο και σε δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη και τη φλεγμονή εθελοντών»



Πάγκος καφέ στο Λονδίνο, W. Nason, 1860, Μουσείο Johann Jacobs, Ζυρίχη

Της Γαβριέλη Άννας

Διαιτολόγου - Διατροφολόγου

ΑΘΗΝΑ, ΔΕΚΕΜΒΡΗΣ 2012

Χ Α Ρ Ο Κ Ο Π Ε Ι Ο Π Α Ν Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ι Ο

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Η επίδραση της κατανάλωσης καφέ στο ενεργειακό ισοζύγιο και σε δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη και τη φλεγμονή εθελοντών»

Της Γαβριέλη Άννας

Διαιτολόγου - Διατροφολόγου

ΑΘΗΝΑ, ΔΕΚΕΜΒΡΗΣ 2012

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γιαννακούλια Μαίρη (Επιβλέπουσα), Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Αντωνοπούλου Σμαραγδή, Καθηγήτρια Βιοχημείας του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Χρούσος Γεώργιος, Καθηγητής Παιδιατρικής και Διευθυντής της πρώτης Παιδιατρικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γιαννακούλια Μαίρη, Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Αντωνοπούλου Σμαραγδή, Καθηγήτρια Βιοχημείας του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Χρούσος Γεώργιος, Καθηγητής Παιδιατρικής και Διευθυντής της πρώτης Παιδιατρικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

Δημοσθένης Παναγιωτάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Ελισάβετ Φραγκοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Μαρία Καψοκεφάλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλέξανδρος Κόκκινος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Παχυσαρκίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

Η έγκριση της παρούσας διδακτορικής διατριβής από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν 5343/1932, άρθρο 202).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα, πρωτίστως, να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου, Επίκουρη Καθηγήτρια του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, κα. Μαίρη Γιαννακούλια, που μου εμπιστεύτηκε αυτή τη διδακτορική διατριβή και με καθοδήγησε καθόλη τη διάρκεια της με υπομονή και επιμονή. Επίσης, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για τις γνώσεις και τα εφόδια που μου παρείχε όλα αυτά τα χρόνια και για τη συμβολή της στην εξέλιξή μου ως προσωπικότητα και ως επιστήμονας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τους κα. Σμαραγδή Αντωνοπούλου, Καθηγήτρια του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και κ. Γιώργο Χρούσο, Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών που δέχτηκαν να επιβλέψουν την παρούσα διατριβή.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλα τα μέλη της ερευνητικής μας ομάδας που εργάστηκαν για την επιτυχή διεκπεραίωσή των πειραμάτων της διατριβής: τους Δημήτρη Μαργαριτόπουλο, Ελένη Καρφοπούλου και Ειρήνη Καλούδη, που εκπόνησαν την μεταπτυχιακή τους εργασία, και τις Παναγιώτα Καίσαρη, Θάλεια Καρδάτου και Ελένη Σπυρέλη, που εκπόνησαν την πτυχιακή τους εργασία στα πλαίσια της διδακτορικής αυτής διατριβής. Δε θα ήθελα να αφήσω απ' έξω τις Αντιγόνη Τσιαφίτσα και Μαράκη Μαρία για την πολύτιμη τεχνική βοήθεια που παρείχαν κατά την εκπόνηση των πειραματικών πρωτοκόλλων. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω σε όλους τους εθελοντές που έλαβαν μέρος στις μελέτες της διατριβής, χωρίς τους οποίους η πραγματοποίησή τους δεν θα ήταν δυνατή.

Οφείλω θερμές ευχαριστίες στον κ. Χρήστο Μαντζώρο, Καθηγητή του πανεπιστημίου του Harvard, για την επιστημονική καθοδήγηση όλα αυτά τα χρόνια, καθώς και για την πολύ σημαντική βοήθεια που μας προσέφερε για την υλοποίηση μέρους των μελετών και των εργασιών της διατριβής. Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου κα. Λίζα Φραγκοπούλου για όλη τη βοήθεια και καθοδήγηση σε θέματα βιοχημικών αναλύσεων και τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου κ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο για την πολύτιμη βοήθεια σε θέματα στατιστικών αναλύσεων.

Δε θα ήθελα να παραλείψω από τις ευχαριστίες τους συναδέλφους και φίλους του γραφείου 1.1: Εύη Φάππα, Σίλα Μπουντζιούκα και Γιάννη Αρναούτη για την υποστήριξη και συμπαράσταση τους στις δύσκολες στιγμές και για το κέφι και τα γέλια στις πιο ανέμελες.

Επίσης, πολλά ευχαριστώ στην Ειρήνη Μπαθρέλλου και Ελένη Σοφού για τη βοήθεια και υποστήριξή τους σε γραφειοκρατικά, και όχι μόνο, θέματα.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, στενή και ευρεία, που ήταν πάντα δίπλα μου σε όλη αυτή τη διαδρομή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ..... - 7 -

ABSTRACT ..... - 10 -

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή ..... - 13 -

Παραγωγή, Κατανάλωση και Επεξεργασία Καφέ ..... - 15 -

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Συστατικά Καφέ και Δράσεις τους ..... - 21 -

Σύσταση Καφέ ..... - 21 -

Καφεΐνη ..... - 24 -

Φαινολικά Συστατικά ..... - 28 -

Άλλα συστατικά ..... - 30 -

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Καφές και Υγεία ..... - 32 -

Καφές και Σωματικό Βάρος ..... - 33 -

Επίδραση Καφέ στην Ανάπτυξη και στον Κίνδυνο Διαφόρων Ασθενειών ..... - 37 -

Καφές και Διαβήτης ..... - 37 -

Καφές και Καρδιαγγειακά Νοσήματα ..... - 41 -

Καφές και Καρκίνος ..... - 44 -

Καφές και Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες ..... - 45 -

Καφές και άλλα Νοσήματα ..... - 47 -

Καφές και Θνησιμότητα ..... - 49 -

Καφές/Καφεΐνη και Ειδικές Ομάδες Πληθυσμού ..... - 49 -

Αντιοξειδωτική και Αντιφλεγμονώδης Ικανότητα του Καφέ και της Καφεΐνης ..... - 51 -

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Ερευνητικά Κενά – Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής ..... - 54 -

Ερευνητικά Κενά ..... - 54 -

Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής ..... - 57 -

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Μελέτη 1 ..... - 58 -

Εισαγωγή ..... - 58 -

Μεθοδολογία ..... - 61 -

Αποτελέσματα ..... - 70 -

Συζήτηση ..... - 77 -

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Μελέτη 2 ..... - 81 -

Εισαγωγή ..... - 81 -
Μεθοδολογία ..... - 83 -
Αποτελέσματα ..... - 88 -
Συζήτηση ..... - 109 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Τελικά Συμπεράσματα Διδακτορικής Διατριβής και Μελλοντικές Κατευθύνσεις Έρευνας ..... - 119 -
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ..... - 127 -
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Εργαλεία Μελετών ..... - 192 -
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά και Παρουσιάσεις σε Συνέδρια ..... - 206 -

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Ο καφές αποτελεί ένα ευρέως καταναλισκόμενο ρόφημα παγκοσμίως και η κατανάλωσή του έχει συνδεθεί με ευεργετικές, κυρίως, επιδράσεις στην υγεία. Έχει συσχετισθεί με μείωση του κινδύνου διαφόρων χρόνιων ασθενειών, μεταξύ των οποίων ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, κάποιες μορφές καρκίνου κ.α.. Όσον αφορά την επίδρασή του στο ισοζύγιο ενέργειας και στην παχυσαρκία, τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας δεν είναι καταληκτικά, ωστόσο διαφαίνεται μία, μάλλον, ωφέλιμη δράση ως προς τη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Η καφεΐνη, ως συστατικό του καφέ, έχει εξετασθεί σε μεγαλύτερο βαθμό από τον καφέ ως τρόφιμο, κυρίως ως προς την ενεργειακή δαπάνη, ενώ λίγα είναι γνωστά για την επίδραση τους στη διαιτητική πρόσληψη και στην όρεξη. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία, όπως και πολλά χρόνια νοσήματα, συνδέεται με υποβόσκουσα φλεγμονή, ενδιαφέρον προκαλεί η μελέτη της επίδρασης του καφέ σε αυτή τη διεργασία. Η επίδρασή αυτή έχει εξετασθεί σε επιδημιολογικές, κυρίως, μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, καθιστώντας άμεση την ανάγκη διεξαγωγής πειραματικών μελετών. Δεδομένων των παραπάνω βιβλιογραφικών κενών, σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να εξετάσει την επίδραση του καφέ, με ή χωρίς καφεΐνη, και σε διαφορετικές ποσότητες, πρωτίστως στην διαιτητική πρόσληψη, σε υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης και σε ορμονικούς δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη, και, δευτερευόντως σε προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, καθώς και σε δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου σε υγιείς εθελοντές.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα διατριβή υλοποιήθηκαν δύο, διασταυρούμενες και τυχαιοποιημένες εργαστηριακές μελέτες. Στην πρώτη μελέτη συμμετείχαν 16 μη παχύσαρκοι άντρες εθελοντές, ενώ στη δεύτερη συμμετείχαν 33 εθελοντές, 17 άντρες και 16 γυναίκες, 16 φυσιολογικού σωματικού βάρους και 17 υπέρβαροι/παχύσαρκοι. Στην πρώτη μελέτη κάθε εθελοντής συμμετείχε σε 3 δοκιμασίες μιας ημέρας όπου κατανάλωνε με τυχαία σειρά ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα μαζί με 200 ml α) στιγμιαίου καφεϊνούχου καφέ με 3 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους (Καφές 3), β) παρόμοια ποσότητα στιγμιαίου ντεκαφεϊνέ καφέ, γ) νερού. Στη δεύτερη μελέτη, η οποία είχε παρόμοιο σχεδιασμό με την πρώτη, οι εθελοντές κατανάλωσαν ίδια πειραματικά ποτά με εξαίρεση τον ντεκαφεϊνέ καφέ όπου στη θέση του κατανάλωσαν στιγμιαίο καφεϊνούχο καφέ με 6 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους (Καφές 6). Και στις δύο μελέτες, στη νηστεία και σε τακτά χρονικά διαστήματα, για τις επόμενες 3 ώρες από την κατανάλωση, λαμβάνονταν δείγματα αίματος, ενώ παράλληλα αξιολογούνταν τα υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης των εθελοντών που αφορούσαν την πείνα, τον χορτασμό/κορεσμό και την επιθυμία για φαγητό. Μετά τις 3 ώρες χορηγούταν

στους εθελοντές ένα *κατά βούληση* μεσημεριανό γεύμα, στο οποίο καταγραφόταν η διαιτητική τους πρόσληψη. Την επόμενη ημέρα οι ερευνητές τηλεφωνούσαν στους εθελοντές για να ανακαλέσουν τι κατανάλωσαν από τη στιγμή που έφυγαν από το εργαστήριο μέχρι και που κοιμήθηκαν. Η ανάλυση των δειγμάτων αίματος αφορούσε βιοχημικούς δείκτες και ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη (γρελίνη, πεπτίδιο τυροσίνης-τυροσίνης, προσομοιάζον της γλυκαγόνης πεπτίδιο-1), το γλυκαιμικό έλεγχο (γλυκόζη, ινσουλίνη, κορτιζόλη) και τη φλεγμονή (c-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη-6 και -18, αδιπονεκτίνη), όσον αφορά την πρώτη μελέτη, ενώ στη δεύτερη μελέτη εξετάσθηκαν ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη (γρελίνη, νευροπεπτίδιο Y) και οι συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με την ανάλυση της συνδιακύμανσης και με την ανάλυση της συνδιακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την εύρεση επίδρασης της παρέμβασης ή/και αλληλεπίδρασης της παρέμβασης με το χρόνο. Υπολογίστηκαν, επίσης, η ολική και αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη, οι οποίες αναλύθηκαν με ανάλυση της συνδιακύμανσης.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με την ανάλυση των δεδομένων από την πρώτη μελέτη, δεν υπήρξε σημαντική διαφοροποίηση στη διαιτητική πρόσληψη των εθελοντών μεταξύ των τριών δοκιμασιών. Επιπρόσθετα, δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης για τα υποκειμενικά αισθήματα και τις ορμόνες της όρεξης, τους δείκτες φλεγμονής, καθώς και τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης. Ωστόσο, ο καφεϊνούχος καφές διατήρησε αυξημένες κατά τη φυσιολογική τους πτώση τις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου (P=0,04). Όσον αφορά τη δεύτερη μελέτη, η κατανάλωση του Καφέ 6 οδήγησε σε χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη στο σύνολο της ημέρας τις γυναίκες σε σχέση με τον Καφέ 3 (P=0,01) και τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα σε σχέση με τον Καφέ 3 (P=0,04) και το νερό (P=0,008). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δοκιμασιών όσον αφορά τα αισθήματα και τις ορμόνες της όρεξης. Σχετικά με τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης, ο Καφές 6 προκάλεσε μικρότερη αύξηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης μέχρι και τη μέγιστη τιμή, δηλαδή μέχρι τα 30 πρώτα λεπτά από την κατανάλωση, σε σχέση με το νερό στο συνολικό δείγμα, στους άντρες και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα (P<0,05, για όλες τις περιπτώσεις). Η μειωμένη αυτή αύξηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης βρέθηκε να αντανακλάται στη συνέχεια, δηλαδή από τα 60 λεπτά μέχρι και τα 120 λεπτά, στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, των οποίων η πτώση από τη μέγιστη τιμή καθυστέρησε μετά την κατανάλωση του Καφέ 6 σε σχέση με την κατανάλωση του νερού στο συνολικό δείγμα, στους άντρες και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα (P<0,05, για όλες τις περιπτώσεις). Επιπρόσθετα, ο καφές, προκάλεσε αύξηση της αυξανόμενης περιοχής κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο στο συνολικό δείγμα (P=0,009),

στις γυναίκες (P=0,05) και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα (P=0,03) σε σχέση με το νερό, ενώ για τους άντρες η αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης ήταν μεγαλύτερη μόνο στη δοκιμασία του Καφέ 6 συγκριτικά με το νερό (P=0,05).

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ επηρεάζει την πρόσληψη ενέργειας και κάποιους δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η επίδραση αυτή εξαρτάται από το φύλο και την κατηγορία ΔΜΣ, καθώς και από την ποσότητα που ο καφές χορηγείται. Ειδικότερα, παρουσιάζει ευεργετική επίδραση στη μείωση της ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας, κυρίως στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα και σε μικρότερο βαθμό στις γυναίκες, όταν χορηγείται σε μία μέτρια ποσότητα (~2-4 φλιτζάνια). Ταυτοχρόνως, επάγει, για την πρώτη μισή ώρα από την κατανάλωση, μειωμένη αύξηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης και στη συνέχεια μια καθυστερημένη πτώση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο συνολικό δείγμα, στους άντρες και στους υπέρβαρους/παχύσαρκους, αλλά οι επιδράσεις αυτές είναι παροδικές. Όταν δεν λαμβάνονται υπόψη οι συγκεντρώσεις της νηστείας, τότε υπάρχει καθυστέρηση στην πτώση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και στις γυναίκες. Πιθανός μηχανισμός για την επίδραση αυτή ίσως να αποτελεί, πέρα από τις μειωμένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης, η αύξηση των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης, αλλά και άλλων ορμονών που εμπλέκονται στο γλυκαιμικό έλεγχο και που δεν εξετάσθηκαν στην παρούσα διατριβή. Επιπλέον έρευνα είναι απαραίτητη ώστε να επιβεβαιώσει τα ευρήματα αυτά και να τα επεκτείνει και σε άλλες πληθυσμιακές ομάδες. Η διερεύνηση των υπεύθυνων μηχανισμών, καθώς και των συστατικών που είναι υπεύθυνα για τις δράσεις του καφέ είναι, επίσης, αναγκαία.

ABSTRACT

Introduction: Coffee is one of the most widely consumed beverages all over the world. Its consumption has been associated with many health benefits, i.e. the reduction of the risk for developing type 2 diabetes mellitus and some types of cancer. In relation to obesity and energy balance, scientific evidence is scarce and definitely not conclusive, although preliminary data indicate a beneficial effect of coffee consumption on body weight management. Caffeine, a coffee component, has been studied more extensively than coffee, mainly in relation to energy expenditure, whereas little is known about their effects on energy intake and appetite. As obesity, and other chronic diseases are associated with subclinical inflammation, the effect of coffee on inflammation merits investigation: it has been explored mostly from epidemiological studies, and there is scarcity of information from clinical trials. Thus, the main purpose of the present thesis was to examine the effect of coffee, caffeinated and decaffeinated, and/or in different amounts on dietary intake, subjective feelings related to appetite and appetite hormones and secondarily on markers related to inflammation and glucose metabolism in healthy volunteers.

Methodology: Two clinical, crossover and randomized studies were conducted. The sample of the first study was 16 male non-obese volunteers, whereas the sample of the second study consisted of 33 individuals, 17 males and 16 females (16 normal-weight and 17 overweight/obese). In the first study, volunteers took part in 3 trials: they had to consume in a random order a standard breakfast along with 200 ml of one of the three experimental drinks: a) instant caffeinated coffee with 3 mg of caffeine/kg body weight (Coffee 3), b) same amount of instant decaffeinated coffee and c) water (Control). The second study had a similar design to the first one and participants had to consume similar experimental drinks but, instead of decaffeinated coffee, had to ingest caffeinated coffee with 6 mg of caffeine/kg body weight (Coffee 6), in order to evaluate a potential dose effect of coffee. In both studies, at fasting and at standard time points for the next 3 hours after consumption participants recorded their appetite feelings (hunger, satiety, desire to eat) and blood samples were collected and analyzed for specific markers: appetite hormones (ghrelin, peptide tyrosine tyrosine, glucagon-like peptide-1), inflammatory markers (c-reactive protein, interleukin-6 and -18, adiponectin) and glucose metabolism markers (glucose, insulin, cortisol) in the first study and for appetite hormones (ghrelin and neuropeptide-Y) and glucose and insulin concentrations in the second study. After the 3-hour period participants consumed an *ad libitum* lunch meal and the next day they recalled their food intake during the rest of the experimental day after leaving the lab, through a telephone recall. For the statistical analysis, univariate analysis of

covariance was used as well as repeated measures analysis of covariance, testing for an intervention effect or for an intervention x time interaction. Total and incremental areas under the curve were calculated and analyzed through univariate analysis of covariance.

Results: Data analysis from the first study revealed no significant differences in the dietary intakes of non-obese men between interventions. Furthermore, there was no intervention effect for appetite feelings and hormones, inflammatory markers, glucose and insulin. However, caffeinated coffee consumption resulted in elevated cortisol concentrations during their physiological fall compared to water ingestion (P=0.04). In relation to the second study, Coffee 6 ingestion led to a significantly lower energy intake in the total day compared to Coffee 3 in women (P=0.01) and compared to Coffee 3 (P=0.04) and water (P=0.008) in overweight/obese participants. However, no significant differences were observed either in appetite feelings or in appetite hormones between the three trials. On the other hand, Coffee 6 resulted in lower insulin concentrations immediately after ingestion till maximum levels (30 min) compared to water in the total sample, in males and in overweight/obese individuals (P<0.05, for all cases). This lower increase of insulin concentrations was mirrored in glucose concentrations thereafter (60-120 min). Specifically, Coffee 6 delayed glucose concentrations fall from maximum levels compared to water in the total sample, in males and in overweight/obese participants (P<0.05, for all cases). Furthermore, coffee consumption induced a greater incremental area under the curve of glucose compared to the control intervention, in a dose depended manner in the total sample (P=0.009), in females (P=0.05) and in overweight/obese participants (P=0.03) and only after Coffee 6 consumption in male volunteers (P=0.05).

Conclusions: In conclusion, caffeinated coffee can affect energy intake and some glucose metabolism markers. This effect is different between males and females and between normal-weight and overweight/obese individuals. It also depends on the amount of coffee consumed. Specifically, a moderate amount of coffee (~2-4 cups) can effectively reduce the daily energy intake of overweight/obese individuals and of women compared to a lower amount of coffee (~1-2 cups) and/or water. Furthermore, this moderate coffee amount increases in a lower extent than water insulin concentrations, immediately after ingestion and until maximum levels, and then delays glucose concentrations fall from maximum levels in the total sample, in men and in overweight/obese individuals. When baseline glucose concentrations are not taken into account, then coffee delays glucose concentrations fall from maximum levels in women, too. However the effects are transient. Concerning responsible mechanisms, apart from the decreased insulin concentrations, glucose elevations might occurred from potential increases in cortisol levels induced by coffee and/or by alterations at the concentrations of

other hormones known to affect glucose metabolism, not investigated here. Further research is needed to replicate these findings and to evaluate these effects on other population groups. Potential mechanisms, as well as the specific compounds of coffee responsible for its actions, should, also, be elucidated.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή

Ιστορία Καφέ

Τα ιστορικά στοιχεία για την πρώτη κατανάλωση καφέ από ανθρώπους δεν έχουν διασωθεί και για αυτό διάφοροι μύθοι έχουν πάρει τη θέση τους. Οι μύθοι αυτοί αναφέρονται, πρωτίστως, σε έναν Αιθίοπα βοσκό που δοκίμασε από τους πικρούς καρπούς του καφέ και οι οποίοι έδωσαν ζωντάνια στο κοπάδι του, την καλλιέργειά του σε κήπους μοναστηριών, την κατανάλωση του από σκλάβους που μεταφέρθηκαν από το Σουδάν στην Υεμένη της Αραβίας και από έμπορους της Αραβίας (1-2).

Ο καφές, αν και ευδοκιμούσε στην περιοχή Kaffa της Αιθιοπίας, μάλλον δεν πήρε το όνομά του από εκεί. Το όνομα του καφέ φαίνεται να προέρχεται από την αραβική λέξη «qabwab», επίθετο για το κρασί, δείχνοντας την αντικατάσταση του απαγορευμένου αυτού αλκοολούχου ποτού από τον καφέ. Μύθοι λένε ότι ο αρχάγγελος Γαβριήλ τον έδωσε στο Μοχάμεντ για να αντικατασταθεί το κρασί που απαγορευόταν από το Ισλάμ. Επίσης, και το όνομα του φασολιού του καφέ προέρχεται από παραλλαγή της αραβικής λέξης για το αραβικό φυτό «bunn» (2).

Ο καφές, και πιο συγκεκριμένα η ποικιλία Coffea Arabica, πρωτοεμφανίστηκε στην Αιθιοπία της Αφρικής χωρίς όμως να αξιοποιείται από τους ντόπιους (3-4). Οι Άραβες της Υεμένης ήταν οι πρώτοι που τον εκμεταλλεύτηκαν, αρχικά ως φάρμακο και ως ποτό για κοινωνικές εκδηλώσεις. Τον χρησιμοποιούσαν για την παρασκευή ελιξιρίων που θα τους δημιουργούσε οράματα για πρόσβαση στο Θεό και για να μένουν ξάγρυπνοι κατά τη διάρκεια των ολονύκτιων ψαλμωδιών και τελετουργιών τους, στις οποίες προσπαθούσαν να φτάσουν σε εκστατικές καταστάσεις (2). Για περισσότερους από δύο αιώνες η Υεμένη είχε το μονοπώλιο στην παραγωγή καφέ, ο οποίος διαδόθηκε μέχρι το 1500 μ.Χ. σε όλη την Αραβική Χερσόνησο και στη συνέχεια στον υπόλοιπο αραβικό-μουσουλμανικό κόσμο (2, 5-6). Οι Άραβες είχαν ως πολιτική να μην επιτρέπουν τις εξαγωγές γόνιμων καρπών, έτσι ώστε να μην μπορούν να καλλιεργηθούν πουθενά αλλού (1).

Τα πρώτα μαγαζιά που σέρβιραν καφέ, δηλαδή τα αντίστοιχα σημερινά καφενεία, άνοιξαν στη Μέκκα και ονομάζονταν «kaven kanes» (1). Αποτελούσαν ένα από τα ελάχιστα κοσμικά μέρη συγκέντρωσης του μουσουλμανικού κόσμου, όπου οι άντρες συναναστρέφονταν και με άτομα εκτός της οικογένειάς τους (2). Εκεί διάβαζαν, άκουγαν ιστορίες και μουσική, χόρευαν, έβλεπαν παραστάσεις με μαριονέτες, έπαιζαν τάβλι, σκάκι και χαρτιά και καμιά

φορά διασκέδαζαν με πόρνες (1-2). Τα καφενεία αποτέλεσαν μία πρωτοπορία της εποχής, όπου το καθένα είχε το δικό του χαρακτήρα, και μάζευαν κόσμο όλων των κοινωνικών ομάδων λόγω της προσιτής τιμής του καφέ (2). Πολύ γρήγορα τα Αραβικά καφενεία μετατράπηκαν σε κέντρα πολιτικής δραστηριότητας, γεγονός που είχε ως συνέπεια να απαγορευτεί η λειτουργία τους πολλές φορές τις επόμενες δεκαετίες, αλλά χωρίς αποτέλεσμα (1-2).

Ο καφές στην Ευρώπη έφτασε κατά τον 17^{ο} αιώνα μέσω εμπορίου, πολέμων, μετανάστευσης και διπλωματίας (2). Χρησιμοποιήθηκε στην αρχή, κυρίως, για τις φαρμακευτικές του ιδιότητες (1) και από τα μέσα του αιώνα άρχισε να αποκτά και κοινωνικό ρόλο (7-8). Στην Ευρώπη ο καφές διαδόθηκε από τους Βενετούς, το 1615, λίγο αφότου είχε έρθει και το τσάι στην Ευρώπη, το 1610 και η ζεστή σοκολάτα, το 1528 (1-2). Ωστόσο και οι Φλαμανδοί έπαιξαν σημαντικό ρόλο στη διάδοσή του καφέ, οι οποίοι τον καλλιεργούσαν στις αποικίες τους στην Ινδία και Ινδονησία (1).

Το πρώτο μαγαζί που σέρβιρε καφέ στην Ευρώπη άνοιξε στη Βενετία το 1683, ενώ το πιο διάσημο άνοιξε το 1720 στην πλατεία του Αγίου Μάρκου με το όνομα «Caffe Florian», το οποίο λειτουργεί μέχρι και σήμερα (1). Στη Νότια και Κεντρική Ευρώπη ανακαλύφθηκαν διάφοροι τρόποι διήθησης, ψησίματος και ανάμειξης του καφέ και οι οποίοι οδήγησαν σε διαφορετικά είδη σερβιρισμένου καφέ, όπως ο εσπρέσο, ο καπουτσίνο, ο καφές με γάλα, ο καφές φίλτρου, και ο βιενέζικος καφές, οι οποίοι και καταναλώνονται μέχρι σήμερα. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα ανακαλύφθηκε στη Γερμανία ο καφές χωρίς καφεΐνη, δηλαδή ο ντεκαφεϊνέ καφές (2). Και στην Ευρώπη, τα καφενεία συνδέθηκαν με έντονη πολιτική, εμπορική και κοινωνική δραστηριότητα, καθώς και με τις ζυμώσεις και προετοιμασία διαφόρων επαναστάσεων (9), με αποτέλεσμα να γίνει και εκεί προσπάθεια καταστολής τους από την εξουσία (2).

Η μεταφορά του καφέ το 1720 στη Βόρεια Αμερική αφορά, σύμφωνα με το μύθο, ένα Γάλλο ναυτικό που μετέφερε ένα καφεόδεντρο από το Παρίσι στη Μαρτινίκη μέσα σε μία γυάλινη θήκη για να διατηρείται η ζέστη και για να υπάρχει προστασία από το αλμυρό νερό. Μετά από ένα περιπετειώδες ταξίδι, με μάχες με πειρατές και περιορισμένο πόσιμο νερό, κατάφερε τελικά να το μεταφέρει σώο και να το μεταφυτέψει στον τελικό προορισμό του. Εκεί το δέντρο προστατευόταν από ένα φράκτη αγκαθιών που το φυλούσαν σκλάβοι. Το 1726 έγινε η πρώτη συγκομιδή και το 1777 υπήρχαν στη Μαρτινίκη 18 με 19 εκατομμύρια καφεόδεντρα (1-2).

Ο καφές αρχικά καταναλωνόταν από τους πλούσιους Αμερικάνους, λόγω της υψηλής φορολογίας σε αυτόν, και τα καφενεία ήταν πολύ λίγα. Έπειτα, όμως, από την ανεξαρτησία της Αμερικής, άρχισαν να γίνονται ανταλλαγές με διάφορες ευρωπαϊκές αποικίες, όπως της Μαρτινίκης, Αϊτής, Βραζιλίας, όπου προμήθευαν κυρίως σκλάβους σε αντάλλαγμα με καφέ. Έτσι η ζήτηση και η παραγωγή του καφέ αυξήθηκαν, η τιμή του έπεσε, ενώ η αντίστοιχη του τσαγιού, που αποτελούσε ανταγωνιστικό προϊόν, αυξήθηκε. Το 19^{ο} αιώνα, οι Αμερικάνοι αγόραζαν πράσινα φασόλια καφέ από τους μπακάληδες και τα έψηναν στο σπίτι. Αυτό έδωσε μία οικιακή κατεύθυνση στην αγοροπωλησία καφέ, με κύριους συμμετέχοντες τις γυναίκες, σε αντίθεση με την Ευρώπη και την Ασία, όπου η διακίνηση και η κατανάλωση καφέ αφορούσαν κυρίως τα καφενεία και τους άντρες (10). Μόλις τον 20^{ο} αιώνα αναπτύχθηκαν τα καφενεία στην Αμερική, και πολλοί εργαζόμενοι έκαναν «διαλλείματα καφέ» (coffee breaks) στη δουλειά τους. Λόγω της μικρής διάδοσης των καφενείων, η λειτουργία τους δεν σχετίστηκε με την διακίνηση πολιτικών ιδεών με αποτέλεσμα να μην υπάρχει και ο αντίστοιχος φόβος από τις κυβερνήσεις (2). Το Χρηματιστήριο και η Τράπεζα της Νέας Υόρκης ξεκίνησαν από καφενεία στη σημερινή Wall Street (1-2). Στην Αμερική δημιουργήθηκαν οι πρώτες μάρκες καφέ (4, 10) και η επικέντρωση των Αμερικάνων στο ψήσιμο, στη συσκευασία και στη διαφήμιση του καφέ τους οδήγησε να έχουν κύριο ρόλο στο ολιγοπώλιό του. Σήμερα τρεις εταιρείες, η General Foods, η Proctor and Gamble και η Nestle, είναι υπεύθυνες για το 80% του εμπορίου καφέ της Βόρειας Αμερικής (2).

Η παραγωγή καφέ γινόταν και γίνεται σε διάφορα μέρη του κόσμου. Η αποικιακή καλλιέργεια καφέ της Ευρώπης γινόταν αρχικά μέσω σκλάβων (2). Στη Κεντρική και Νότια Αμερική τα καφεόδεντρα πρωτοκαλλιεργήθηκαν από τους Φλαμανδούς (1). Αρχικά η καλλιέργεια ξεκίνησε το 1718 στη φλαμανδική αποικία του Σουρινάμ και στη συνέχεια στη Γαλλική Γκουϊάνα και στη Βραζιλία στην Πάρα (1-2). Το 1730 οι Βρετανοί καλλιέργησαν καφέ στη Τζαμάικα, όπου και καλλιεργείται ακόμα, και πιο συγκεκριμένα στα Blue Mountains. Ο συγκεκριμένος καφές αποτελεί έναν από τους διασημότερους και πιο ακριβούς καφέδες (1). Από το 1825 ο καφές καλλιεργείται και στη Χαβάη που θεωρείται, επίσης, ένας από τους καλύτερους καφέδες, παγκοσμίως (2).

Παραγωγή, Κατανάλωση και Επεξεργασία Καφέ

Το φυτό του καφέ ανήκει στη φυλή «Coffea» της υπο-οικογένειας «Cinchonoidea» της οικογένειας «Rubiacceae». Ο καφές είναι ένα από τα δύο γένη της φυλής «Coffea» και έχει

τρία αναγνωρισμένα υπο-γένη. Η φυλή «Coffea» έχει περισσότερα από 85 είδη, εκ των οποίων τα 3 δημοφιλέστερα αφορούν το «Coffea Arabica» από την Αιθιοπία, με 10 ποικιλίες, το «Coffea Canefora» (Robusta) από το Κονγκό και το «Coffea Liberica» (2, 11). Από το 1850 έως το 1930 περίπου το 95% της παραγωγής του καφέ γινόταν στη Λατινική Αμερική και μέχρι πριν τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο το 90% περίπου της εξαγωγής καφέ αφορούσε κυρίως τον καφέ Arabica. Μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο η καλλιέργεια καφέ άρχισε να επιστρέφει στην Αφρική (1-2). Οι Βραζιλιάνοι σήμερα αποτελούν τους μεγαλύτερους παραγωγούς καφέ (2). Μικρότερη παραγωγή καφέ γίνεται στο Βιετνάμ, στη Κολομβία, στην Ινδονησία, στην Αιθιοπία, στο Μεξικό, στην Ινδία, στο Περού, στην Ονδούρα, στην Ουγκάντα, αλλά και σε πολλά άλλα μέρη του κόσμου (2, 12).

Η παραγωγή καφέ αφορά κυρίως τις φτωχότερες χώρες, ενώ η κατανάλωση και η επεξεργασία τις πλουσιότερες. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση σχετίζεται θετικά με τον πλούτο της κάθε χώρας και αντίστροφα με τη δυνατότητα καλλιέργειας θάμνων Arabica και με την ύπαρξη ιστορικών δεσμών με το εμπόριο του καφέ (13). Περίπου τα ¾ της παγκόσμιας παραγωγής καφέ είναι Arabica, ενώ το επόμενο πιο εμπορικό είδος είναι το Robusta (14). Η παγκόσμια εξαγωγή καφέ από τις χώρες παραγωγούς προς κάθε προορισμό ήταν από τον Ιούνιο του 2011 έως τον Μάιο του 2012 6.183.684 τόνοι, με πιο σημαντικούς εξαγωγείς τη Βραζιλία και μετά το Βιετνάμ (15) και μεγαλύτερη εξαγωγή Arabica από Robusta (16). Η εισαγωγή καφέ στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το Απρίλη του 2011 έως το Μάρτιο του 2012 ήταν 4.200.386 τόνοι και στην Ελλάδα 70.334 τόνοι (17), η οποία ήταν παρόμοια με αυτήν των τελευταίων 4 χρόνων (2007-2010) (12). Ο μεγαλύτερος εισαγωγέας καφέ στον κόσμο ήταν οι ΗΠΑ και μετά η Γερμανία (17). Δεδομένα από το 2010 δείχνουν ότι την υψηλότερη κατανάλωση καφέ στην Ευρώπη είχε το Λουξεμβούργο με 28,4 kg/άτομο, ακολουθούμενο από τη Φιλανδία με 12,1 kg/άτομο, τις υπόλοιπες σκανδιναβικές χώρες, ενώ η Ελλάδα για την ίδια χρονιά είχε κατανάλωση 5,3 kg/άτομο και οι ΗΠΑ 4,1 kg/άτομο (18). Επιδημιολογικά δεδομένα από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στην οποία συμμετείχαν 4056 άτομα του νομού Αττικής, δείχνουν ότι το 91% των αντρών (1439 συμμετέχοντες) και το 76% των γυναικών (1518 συμμετέχουσες) δήλωσαν ότι κατανάλωναν τουλάχιστον 1 φλιτζάνι καφέ σε ημερήσια βάση. Από τα άτομα αυτά, το 12% των ανδρών και το 8% των γυναικών δήλωσαν ότι κατανάλωναν μόνο καφέ φίλτρου, το 9% των ανδρών και 5% των γυναικών κατανάλωναν μη φιλτραρισμένο καφέ, και οι υπόλοιποι κατανάλωναν και από τους δύο τύπους καφέ (19). Μη δημοσιευμένα στοιχεία που παραχωρήθηκαν από την εταιρία Νεστλέ αναφέρουν ότι η κατά κεφαλήν κατανάλωση καφέ στον ελληνικό πληθυσμό είναι 1,7 φλιτζάνια καφέ/ημέρα και ότι το 44,1% του πληθυσμού καταναλώνει ελληνικό καφέ, το 40,3% στιγμιαίο, το 8,3% φίλτρου

και το 7,2% εσπρέσο (προσωπική επικοινωνία με υπεύθυνο από το τμήμα του καφέ της Nestle στην Ελλάδα). Επίσης, στοιχεία από τη μελέτη MEDIS σε ηλικιωμένα άτομα των νησιών της Μεσογείου αναφέρουν ότι το 18% του πληθυσμού αυτού δεν καταναλώνει καθόλου καφέ, το 26% καταναλώνει 0-1 φλιτζάνια/ημέρα, το 29% 1-2 φλιτζάνια/ημέρα και το 27% περισσότερα από 3 φλιτζάνια/ημέρα (20).

Ο ρόλος του καφέ στη παγκόσμια οικονομία είναι πάρα πολύ σημαντικός. Αποτελεί ένα από τα κύρια προϊόντα εξαγωγής στο διεθνές εμπόριο, συνήθως δεύτερο στην τιμή μετά το λάδι στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η τιμή του καφέ, όμως, από την άνοιξη του 2011 παρουσιάζει πτωτική πορεία και τον Μάιο του 2012 ήταν 158 σεντς/λίβρα (21). Η καλλιέργεια, η βιομηχανική τροποποίηση, το εμπόριο, η μεταφορά, η διαφήμιση και η πώλησή του προσφέρουν εργασία σε εκατομμύρια κόσμο παγκοσμίως. Ο καφές στηρίζει οικονομίες και πολιτικές αρκετών αναπτυσσόμενων χωρών και αποτελεί ένα από τα κύρια προϊόντα εμπορίου στο Λονδίνο και στη Νέα Υόρκη (1).

Σχετικά με τη διαδικασία παραγωγής καφέ, τα καφεόδεντρα, 5 χρόνια μετά τη φύτευσή τους, βγάζουν καρπούς, οι οποίοι κοκκινίζουν καθώς ωριμάζουν και ονομάζονται «κεράσια». Τα ώριμα «κεράσια» συλλέγονται με το χέρι και το καθένα περιέχει από δύο φασόλια καφέ που περιβάλλονται από φλούδα και τσόφλι (22). Υπάρχουν δύο μέθοδοι επεξεργασίας του καφέ, η υγρή και η στεγνή μέθοδος (23). Στην στεγνή μέθοδο τα κεράσια μετά τη συγκομιδή καθαρίζονται από χαλασμένους καρπούς και φύλλα με το χέρι και αφήνονται να στεγνώσουν στον ήλιο. Το στέγνωμα μπορεί να διαρκέσει και τέσσερεις εβδομάδες. Στη συνέχεια μεταφέρονται σε μύλους, όπου γίνεται η απομάκρυνση των εξωτερικών περιβλημάτων των στεγνωμένων φασολιών, η διαλογή και η ταξινόμησή τους (23). Στην υγρή μέθοδο, το τσόφλι και η φλούδα απομακρύνονται από τον καρπό με ειδικά μηχανήματα (22). Αυτός ο διαχωρισμός αφήνει στο φασόλι μία φυτική κόλλα, η οποία απομακρύνεται και αυτή μέσω διαφόρων διαδικασιών πλύσης (22) και τελικά μένει ένα εξωτερικό περίβλημα πάνω στον καρπό (24). Τα φασόλια στη συνέχεια στεγνώνονται, είτε στον ήλιο είτε σε ειδικά μηχανήματα, που είναι και η προτιμότερη μέθοδος, με στόχο τη μείωση της υγρασίας από 53% σε 12%. Αφού η υγρασία φτάσει στα επιθυμητά επίπεδα, απομακρύνεται με τριβή και αέρα και το εξωτερικό περίβλημα που έχει απομείνει (22). Στη συνέχεια τα φασόλια ξεχωρίζονται ανάλογα με το μέγεθος και το χρώμα τους, είτε με το χέρι είτε από ειδικά μηχανήματα, και οι διάφοροι παραγωγοί αναμειγνύουν τα διάφορα είδη για να φτιάξουν τα προϊόντα για τις διάφορες μάρκες καφέ (25-27).

Το επόμενο στάδιο περιλαμβάνει το ψήσιμο των φασολιών. Κατά το ψήσιμο αναπτύσσονται η γεύση και το άρωμα του καφέ. Γίνεται σε φούρνο ή ειδικά μηχανήματα, τα οποία ελέγχουν αυτόματα τη θερμοκρασία, την υγρασία, την κατανομή των αερίων ψησίματος και το χρόνο παραμονής των φασολιών στο μηχάνημα. Οι σύγχρονες τεχνικές ψησίματος αφορούν ψήσιμο στους 200-260 ^{o}C για περίπου 5-10 λεπτά. Το φασόλι αναπτύσσει θερμοκρασία ~200 ^{o}C και χάνεται περισσότερο από το 5% του ξηρού του βάρους με τη μορφή πτητικών χημικών ουσιών, σε συνδυασμό με την απώλεια υγρασίας (11, 25-28). Ανάλογα με τις συνθήκες ψησίματος δημιουργούνται διαφορετικά συστατικά και, κατ' επέκταση, επηρεάζονται σημαντικά τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του καφέ (29-30). Το χρώμα, η πυκνότητα και η συγκέντρωση αρωματικών συστατικών είναι πιο έντονα στον ελαφρά ψημένο καφέ από ό,τι στον έντονα ψημένο καφέ. Επίσης, το ψήσιμο, οδηγεί και στο σχηματισμό μη επιθυμητών συστατικών, όπως πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (31-32) και άλλων τοξικών συστατικών, τα οποία ο άψητος καφές δεν περιέχει. Τα συστατικά αυτά σχηματίζονται σε θερμοκρασίες μικρότερες των 220 ^{o}C και φτάνουν σε μέγιστες συγκεντρώσεις γύρω στα 4 λεπτά ψησίματος, χωρίς να αυξάνονται περαιτέρω σε μεγαλύτερο χρόνο ψησίματος. Η δημιουργία τους δεν εξαρτάται από τη μέθοδο ψησίματος (33). Ειδικότερα, όμως, πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του ψησίματος στα συστατικά του καφέ θα αναφερθούν στο επόμενο κεφάλαιο.

Τα ψημένα φασόλια, αφού κρυώσουν, αλέθονται στο επιθυμητό μέγεθος κόκκου. Κατά το άλεσμα επιτυγχάνεται το μέγιστο άρωμα και γεύση του καφέ (11). Σε κάθε περίπτωση το μέγεθος του κόκκου επηρεάζει τον χρόνο διήθησης, το βαθμό διαύγειας στο φλιτζάνι και άλλες ιδιότητες του διηθημένου ή μη διηθημένου ποτού. Επειδή το διοξείδιο του άνθρακα και τα πτητικά αέρια επιδρούν στο άρωμα και στη γεύση του αλεσμένου καφέ, ο καφές συσκευάζεται συνήθως υπό αεροστεγείς συνθήκες ή υπό την παρουσία αδρανούς αερίου. Οι συνθήκες αποθήκευσης εξαρτώνται και από το μέγεθος του κόκκου, καθώς ο αλεσμένος καφές απελευθερώνει σημαντικές ποσότητες διοξειδίου του άνθρακα, οι οποίες πρέπει να απομακρυνθούν πριν ο καφές συσκευαστεί (25).

Τέλος, παρασκευάζεται το τελικό ρόφημα καφέ. Υπάρχουν διάφοροι τύποι καφέ ανά τον κόσμο, οι πιο δημοφιλείς από τους οποίους παρουσιάζονται στη συνέχεια. Στην περίπτωση που ο καφές διηθείται, για να επιτευχθεί η επιθυμητή «δύναμη» και γεύση, πρέπει να ληφθούν υπόψη πολλοί παράγοντες, όπως η αναλογία καφέ: νερού, το μέγεθος των αλεσμένων κόκκων, η θερμοκρασία του νερού, η ανάμιξη από το μηχάνημα, καθώς και ο χρόνος που αυτή συμβαίνει. Υπάρχει ένας βέλτιστος βαθμός διήθησης, όπου επιπλέον

απόκλιση επηρεάζει την ποιότητα του διηθημένου καφέ, καθώς αναπτύσσεται πικρότητα (25-27). Ο καφές φίλτρου φτιάχνεται από βραστό νερό, το οποίο χύνεται σε πολύ καλά αλεσμένα και ψημένα φασόλια καφέ και στη συνέχεια διηθείται από χάρτινο φίλτρο. Μπορεί να φτιαχτεί με το χέρι ή με ειδικό μηχάνημα. Μία παραλλαγή αυτής της μεθόδου είναι ο καφές φίλτρου από ειδικό δοχείο που περιέχει έμβολο (plunger-pot). Χοντροί κόκκοι καφέ αναμιγνύονται με καυτό νερό για 2-5 λεπτά και στη συνέχεια ειδικός μεταλλικός διηθητήρας πιέζεται προς τα κάτω για να ξεχωρίσει τους κόκκους από το υγρό. Ένας άλλος τύπος καφέ είναι ο διηθημένος (percolated) καφές, ο οποίος παρασκευάζεται από χοντρά αλεσμένους κόκκους καφέ από τους οποίους περνάει επανακυκλοφορούμενο βραστό νερό μέχρι να αποκτηθεί η επιθυμούμενη δύναμη της γεύσης του. Ο εσπρέσο παρασκευάζεται από καυτό νερό που περνά με υψηλή πίεση μέσω ενός στρώματος πολύ καλά αλεσμένου και συνήθως πολύ ψημένου καφέ. Η μόκα παρασκευάζεται με παρόμοιο τρόπο με τον εσπρέσο, όπου ζεστό νερό περνά από στρώμα πολύ καλά αλεσμένου και συνήθως πολύ ψημένου καφέ. Ο βραστός καφές φτιάχνεται από χοντρούς κόκκους καφέ, οι οποίοι βράζονται με νερό για τουλάχιστον 10 λεπτά και στη συνέχεια μεταγγίζονται σε ποτήρι χωρίς να περάσουν από φίλτρο. Ένα είδος βρασμένου καφέ είναι και ο Ελληνικός/Τούρκικος καφές, ο οποίος φτιάχνεται από πολύ καλά αλεσμένους κόκκους-σκόνη καφέ και νερό. Οι κόκκοι με το νερό ζεσταίνονται μέχρι το σημείο του βρασμού και στη συνέχεια το παρασκεύασμα μεταγγίζεται σε ποτήρι χωρίς να περάσει από φίλτρο. Τέλος, ο στιγμιαίος καφές φτιάχνεται με 2-3 γραμμάρια ευδιάλυτου καφέ ο οποίος διαλύεται σε καυτό νερό (14). Η παρασκευή του στιγμιαίου καφέ γίνεται με δύο τρόπους. Στην πρώτη μέθοδο που ονομάζεται «Spray Drying» διάλυμα ψημένου καφέ έρχεται σε επαφή με θερμό ρεύμα αέρα, μέσα σε έναν κυλινδρικό κάδο, το νερό εξατμίζεται και ο καφές που απομένει αποτελεί το στιγμιαίο καφέ. Η δεύτερη μέθοδος ονομάζεται «Freeze Drying» και διάλυμα ψημένου καφέ καταψύχεται στους -40^{o}C και στη συνέχεια οι κρύσταλλοι του πάγου απομακρύνονται με εξάχνωση αφήνοντας τον στιγμιαίο καφέ (34).

Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα πρώτος ο Runge ανακάλυψε και απομόνωσε την καφεΐνη, ουσία που περιέχει ο καφές και είναι κυρίως υπεύθυνη για τις διεγερτικές του ιδιότητες. Το 1900 ο Roselius ανέπτυξε την πρώτη διαδικασία αποκαφεϊνοποίησης του καφέ στη Γερμανία και έφτιαξε το 1912 τον πρότυπο εμπορικό ντεκαφεϊνέ καφέ «Kaffee Hag» (35). Η αποκαφεϊνοποίηση γίνεται στα πράσινα φασόλια του καφέ στα οποία η καφεΐνη είναι συνδεδεμένη στα χλωρογενικά οξέα. Προκειμένου να επιτευχθεί η απομάκρυνσή της θα πρέπει στα αρχικά στάδια των μεθόδων να αυξηθεί η υγρασία των φασολιών, συνήθως μέσω ατμού, και να επανέλθει στα αρχικά επίπεδα μετά το τέλος της διαδικασίας. Μέχρι τα μέσα

του 1970 όλες οι μέθοδοι απομάκρυνσης της καφεΐνης στηρίζονταν στη χρήση διαλυτών. Οι βασικοί διαλύτες αφορούν το διχλωρομεθάνιο, το οποίο δεν χρησιμοποιείται πλέον (36) λόγω επιβλαβών συνεπειών στο περιβάλλον και ενδεχομένως και στον άνθρωπο, και ο οξικός αιθυλεστέρας (37), ο οποίος είναι φυσικό συστατικό του καφέ (38), σχετίζεται με το άρωμα του και η χρήση του θεωρείται ασφαλής. Μία άλλη μέθοδος, που δεν στηρίζεται στη χρήση των παραπάνω διαλυτών, είναι η απομάκρυνση της καφεΐνης με διοξείδιο του άνθρακα (39), το οποίο αποτελεί συστατικό του φρεσκοψημένου καφέ και θεωρείται, επίσης, ασφαλής. Η μέθοδος αυτή είναι η πιο αποτελεσματική στο να απομακρύνει μόνο την καφεΐνη, χωρίς άλλα συστατικά της γεύσης και του αρώματος του καφέ, και μπορεί να πραγματοποιηθεί και στον ψημένο καφέ. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το υψηλό κόστος και ο επιδέξιος χειρισμός που απαιτείται για την πραγματοποίηση της διαδικασίας. Αποκαφεϊνοποίηση μπορεί να γίνει και με τη βοήθεια του νερού, όπως το γαλλικό νερό, το οποίο είναι νερό υψηλής καθαρότητας με pH=7 (40). Άλλες μέθοδοι για απομάκρυνση της καφεΐνης στηρίζονται στη χρήση οξειδίου του αζώτου, καφεϊκού οξέος, ενεργού άνθρακα, αιθυλικής κυτταρίνης και διμέθυλο-θειοξειδίου, ενώ έχει αναφερθεί και αποκαφεϊνοποίηση με τη χρήση του μικροοργανισμού Acinetobacter sp. (41-42). Η σύσταση του καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ, με εξαίρεση την καφεΐνη, δεν διαφοροποιείται σε μεγάλο βαθμό, αλλά μπορεί να υπάρχουν διαφορές στη γεύση, στο άρωμα, στο χρώμα και στην εμφάνιση, ανάλογα με τη μέθοδο αποκαφεϊνοποίησης που χρησιμοποιήθηκε. Η ποιότητα ενός φλιτζανιού με ντεκαφεϊνέ καφέ εξαρτάται από το βαθμό ψησίματος του. Το χρώμα τον φασολιών του ντεκαφεϊνέ καφέ πρέπει να είναι αρκετά πιο σκούρο από το αντίστοιχο του καφεϊνούχου καφέ για να επιτευχθεί ίδια ποιότητα μεταξύ των δύο ειδών (42).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Συστατικά Καφέ και Δράσεις τους

Σύσταση Καφέ

Ο καφές είναι ένα πολύπλοκο μείγμα εκατοντάδων χημικών συστατικών, πολλά εκ των οποίων έχουν βιολογική δράση. Περιέχει υδατάνθρακες, όπως σουκρόζη, ολιγοσακχαρίτες της μαννόζης, άλλα σάκχαρα και διαλυτές διαιτητικές ίνες (22, 43). Οι διαιτητικές ίνες περνούν, εν μέρει, στον διηθημένο καφέ και το περιεχόμενο τους είναι 0,47-0,75 g/100 ml καφέ (43). Επίσης, ο καφές περιέχει τανίνες και φυτικό οξύ (44). Από τα λιπίδια του καφέ τα πιο βασικά είναι οι διτερπενικές αλκοόλες: καχεόλη και καφεστόλη. Το περιεχόμενό τους κυμαίνεται από 0,1-4,4 mg/φλιτζάνι καφέ, με το μικρότερο περιεχόμενο και αύξουσα σειρά στα επόμενα είδη καφέ: φίλτρου, διηθημένος (percolated), στιγμιαίος, εσπρέσο, μόκα, βρασμένος, φίλτρου από δοχείο με έμβολο και Ελληνικός/Τούρκικος (14). Απελευθερώνονται από τα ψημένα και αλεσμένα φασόλια του καφέ με το ζεστό νερό, ενώ το φίλτρο εμποδίζει να περάσουν στο τελικό παρασκεύασμα (45-46). Άλλα συστατικά που έχουν προσδιορισθεί στον καφέ είναι πρωτεΐνες, αζωτούχα συστατικά (όπως καφεΐνη, θεοβρωμίνη και ίχνη θεοφυλλίνης), κάποιες βιταμίνες (όπως η νιασίνη, η πρόδρομη μορφή της η τριγονελλίνη, η βιταμίνη Ε), ανόργανα στοιχεία (όπως το κάλιο και το μαγνήσιο και, σε μικρότερες συγκεντρώσεις το ασβέστιο, ο φώσφορος και το θείο), φαινολικά συστατικά και μη πτητικά οξέα (όπως λιγνάνες, χλωρογενικά οξέα, καφεϊκό, κινικό, οξαλοξικό, μηλικό, κιτρικό, ταρτατικό οξύ), καθώς και διοξείδιο του άνθρακα και μελανοειδή που παράγονται από τις αντιδράσεις Maillard κατά το ψήσιμο του καφέ (22, 47-51).

Η σύσταση του καφέ διαφοροποιείται αναλόγως με την ποικιλία του, το αν είναι ψημένος και αν περιέχει καφεΐνη. Τα Arabica φασόλια περιέχουν περίπου 55-66% υδατάνθρακες, 15-18% λιπίδια, 8-11% φαινολικά συστατικά, 11-15% αζωτούχα συστατικά, μεταξύ των οποίων και αλκαλική καφεΐνη και 3-5% ανόργανα στοιχεία. Τα Robusta φασόλια περιέχουν περισσότερη καφεΐνη και φαινολικά συστατικά και λιγότερους υδατάνθρακες και λιπίδια (14). Για παράδειγμα, όσον αφορά το λιποειδικό τμήμα, και κυρίως το περιεχόμενό τους σε καχεόλη οι συγκεντρώσεις είναι 0,1-0,3% ξηρής ύλης στα Arabica φασόλια και μόνο ίχνη <0,01% στα Robusta (52).

Με το ψήσιμο μειώνεται η υγρασία του καφέ από 12% σε 2% και αυξάνεται το διοξείδιο του άνθρακα (11, 22). Τα συστατικά στα οποία παρατηρούνται σημαντικές μειώσεις με το ψήσιμο είναι οι υδατάνθρακες, όπως η σακχαρόζη, τα χλωρογενικά οξέα, το μη αλκαλικό πρωτεϊνικό περιεχόμενο, τα ελεύθερα αμινοξέα και η τριγονελλίνη, η οποία μετατρέπεται εν

μέρει σε νικοτινικό οξύ ή νιασίνη (22, 48), ενώ αυξάνονται τα επίπεδα του N-μεθυλοπυριδίου, ανεξάρτητα από την ποικιλία του καφέ (Arabica, Robusta) (53). Με την αύξηση της θερμοκρασίας και του χρόνου ψησίματος, τα χλωρογενικά οξέα του πράσινου καφέ μπορούν να μειωθούν στο ελάχιστο στον ψημένο καφέ (54) και ένα μέρος τους μετατρέπεται σε λακτόνες χλωρογενικών οξέων (55). Οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις των χλωρογενικών οξέων μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στη γεύση και στο άρωμά του καφέ (56). Το περιεχόμενο σε νιασίνη του ελαφρώς ψημένου καφέ μπορεί να τετραπλασιαστεί στον καλά ψημένο καφέ (57). Κατά το ψήσιμο δεν επηρεάζεται το περιεχόμενο του καφέ σε ανόργανα στοιχεία, τα οποία, όμως, μπορεί να απομακρυνθούν στην διήθηση. Στο ψήσιμο, επίσης, υποβαθμίζονται τα αμινικά συστατικά απελευθερώνοντας άζωτο, το οποίο μετατρέπεται σε ετεροκυκλικές αρωματικές πτητικές ουσίες (22).

Όσον αφορά την αποκαφεϊνοποίηση το κύριο συστατικό που μειώνεται και παραμένει σε ελάχιστες ποσότητες στον μη καφεϊνούχο καφέ είναι η καφεΐνη. Μειώσεις μικρότερου βαθμού παρατηρούνται, επίσης, στις πρωτεΐνες του καφέ και στη νιασίνη, ενώ αυξήσεις στο μαγνήσιο και στο κάλιο (58). Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί υψηλότερες συγκεντρώσεις καφεΐνης, τριγονελλίνης και χλωρογενικών οξέων σε βιολογικό καφέ σε σχέση με συμβατικό (59). Στους Πίνακες 1 και 2 εμφανίζονται τα πιο σημαντικά συστατικά του άψητου και ψημένου καφέ, καθώς και καφεϊνούχου και μη, αντίστοιχα.

Πίνακας 1. Περιεχόμενα συστατικά άψητου και ψημένου καφέ*

Συστατικό	**Ποσοστιαία περιεκτικότητα άψητου καφέ (%)***	**Ποσοστιαία περιεκτικότητα ψημένου καφέ (%)***
Υδατάνθρακες[2]	59-61	38-42
Ημικυτταρίνη[1]	23	24
Κυτταρίνη[1]	12,7	13,2
Λιγνίνη[1]	5,6	5,8
Σουκρόζη[1]	7,3	0,3
Αναγωγικά σάκχαρα[1]	0,7	0,5
Πρωτεΐνες (μη αλκαλικό άζωτο)[1,2]	10-12	3-8
Ελεύθερα αμινοξέα[2]	<1	ίχνη
Λιπίδια[1,2]	10-16	11-17
Καφεΐνη[1,2]	1-2	1-2
Χλωρογενικά οξέα[1,2]	7-10	3-4
Τριγονελλίνη[1,2]	1,1	0,7
Μεταλλικά στοιχεία[2]	4	5
Αλειφατικά οξέα[2]	2	3

[1] Arya and Rao, 2007

[2] Moreira *et al*., 2012

*Τα εύρη στις τιμές του πίνακα οφείλονται στο διαφορετικό βαθμό ψησίματος, ποικιλία καφέ και μέθοδο διήθησης

Πίνακας 2. Περιεχόμενα συστατικά καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ[1,]*

Συστατικό	**Καφεϊνούχος καφές (240 ml, 1,5 g ξηρού βάρους)***	**Διαιτητική Πρόσληψη Αναφοράς (DRIs) (%)**	**Ντεκαφεϊνέ καφές (240 ml, 1,5 g ξηρού βάρους)***	**Διαιτητική Πρόσληψη Αναφοράς (DRIs) (%)**
Καφεΐνη (mg)	130±20	Μη διαθέσιμο	3±2	Μη διαθέσιμο
Λιπίδια (mg)	5	0	5	0
Πρωτεΐνες (mg)	280	0,5	240	0,4
Υδατάνθρακες (mg)	75-150	0,2-0,4	75-150	0,2-0,4
Διαιτητικές ίνες (g)	1,1±0,2	2,6	1,1±0,2	2,6
Χλωρογενικά οξέα (mg)	88-250	Μη διαθέσιμο	79-242	Μη διαθέσιμο
Μαγνήσιο (mg)	7	1,7	12	2,9
Κάλιο (mg)	116	2,5	128	2,7
Νιασίνη (mg)	0,81-2	5,1-12,5	0,38-1,4	2,4-8,8
Βιταμίνη Ε (mg)	0,02	0,1	0,02	0

[1]Tunnicliffe and Shearer, 2008

*Τα εύρη στις τιμές του πίνακα οφείλονται στο διαφορετικό βαθμό ψησίματος, ποικιλία καφέ και μέθοδο διήθησης

Καφεΐνη

Η καφεΐνη είναι μία τριμεθυλοξανθίνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη) και κατηγοριοποιείται ως πουρινικό αλκαλοειδές. Απομονώθηκε πρώτη φορά από το τσάι και τον καφέ περίπου στο 1820, ενώ τα κύρια μονοπάτια βιοσύνθεσης και καταβολισμού της δεν είχαν πλήρως τεκμηριωθεί μέχρι και το 2000. Παράγεται στα νεαρά φύλλα και τα άγουρα φρούτα των φυτών που περιέχουν πουρινικά αλκαλοειδή, όπως καφές, τσάι, κακάο, γκουαρανά, ματέ και συσσωρεύεται σταδιακά έως την ωρίμανσή τους. Ο καφές, ανάλογα με το είδος του, περιέχει ίχνη έως 2,4% καφεΐνη σε ξηρό βάρος (60-61). Η σύσταση των ποτών που περιέχουν φυσικά καφεΐνη εξαρτάται από την ποικιλία του φυτού, από το ψήσιμο, το άλεσμα και τη μέθοδο παρασκευής τους (62). Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται το περιεχόμενο σε καφεΐνη διαφόρων ροφημάτων/ποτών και τροφίμων.

Πίνακας 3. Περιεκτικότητα ροφημάτων/ποτών και τροφίμων σε καφεΐνη

Ρόφημα/Ποτό-Τρόφιμο	**Ποσότητα**	**Περιεχόμενη Καφεΐνη (mg)***
Καφές διήθησης[2,5]	240 ml	71,5-200
Καφές εσπρέσο[2,4,5]	42 ml	42-126
Ελληνικός/τούρκικος καφές[3]	42 ml	33,6
Στιγμιαίος καφές[1,4,5]	240 ml	27-288
Ντεκαφεϊνέ καφές[1,4,5]	240 ml	2-12,8
Τσάι μαύρο[4]	240 ml	25-110
Τσάι πράσινο[4,5]	240 ml	30-50
Κακάο[1,5]	240 ml	3,2-14
Σοκολάτα μαύρη[1]	28 g	5-35
Σοκολάτα γάλακτος[1]	28 g	1-15
Αναψυκτικά τύπου κόλα συμπεριλαμβανομένων και διαίτης[4,5]	240 ml	23-31
Ενεργειακά ποτά τύπου Red Bull[4,5]	240 ml	72-82

[1] Fredholm *et al*., 1999

[2] McCusker *et al*., 2003

[3]Λουμίδης-Νεστλέ, 2009

[4]Heckman *et al*, 2010

[5]National Soft Drink Association, 2012

*Τα εύρη στις τιμές του πίνακα οφείλονται στη διαφορετική ποικιλία, ψήσιμο, άλεσμα, αναλογία καφέ-νερού, μέθοδο, συνταγής και χρόνο παρασκευής του καφεϊνούχου ροφήματος/ποτού και τροφίμου

Η καφεΐνη απορροφάται στο στομάχι και στο λεπτό έντερο και, στη συνέχεια, κατανέμεται σε όλο το σώμα συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, (καθώς περνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό), του σάλιου, του πλάσματος, της χολής, του σπέρματος, του ιδρώτα και όλων των οργάνων (66-68). Επίσης, έχει βρεθεί να περνάει στον πλακούντα και στο έμβρυο, καθώς και στο μητρικό γάλα (69-70). Η απορρόφηση της καφεΐνης στο γαστρεντερικό σωλήνα συμβαίνει κατά 99%, μέσα σε 30-60 λεπτά από την κατανάλωσή της, ενώ δεν είναι πλήρης όταν καταναλώνεται με τη μορφή καφέ (κατά 90% μέσα σε 20 λεπτά από την πρόσληψή) (66, 71-75). Επίσης, καθυστερεί (~στα 90 λεπτά) όταν καταναλώνεται με γεύμα (76). Ο ρυθμός απορρόφησης εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του μέσου χορήγησης της καφεΐνης και περιλαμβάνει τον όγκο, το pH και τη σύσταση του μέσου (73). Πιο συγκεκριμένα, η καφεΐνη από την τσίχλα απορροφάται πιο γρήγορα από την καφεΐνη σε κάψουλα (77), η οποία με τη σειρά της απορροφάται πιο γρήγορα από την καφεΐνη του καφέ (72), των αναψυκτικών τύπου κόλα και της σοκολάτας (78). Επίσης, η καφεΐνη του καφέ ή του τσαγιού απορροφάται πιο γρήγορα από αυτή των αναψυκτικών τύπου κόλα (74). Από την άλλη, η απορρόφηση της καφεΐνης που περιέχεται σε τρόφιμα και ποτά είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες, όπως γενετικούς, ασθένειες, ηλικία, φύλο, φάση του έμμηνου κύκλου, άσκηση, θερμικό στρες, κατανάλωση αλκοόλ, ναρκωτικών ουσιών και νικοτίνης (67, 79).

Ο μεταβολισμός της καφεΐνης συμβαίνει κυρίως στο συκώτι μέσω του κυτοχρώματος P450 στην ισομορφή CYP1A2 κατά κύριο λόγο, και σε μικρότερο βαθμό στις ισομορφές CYP2C8/9 και CYP3A4 (80). Επίσης, μεταβολίζεται από τη N-ακετυλοτρανφεράση και την οξειδάση της ξανθίνης (81). Μεταβολίζεται κατά 70-80% σε παραξανθίνη (1,7-διμεθυλοξανθίνη), κατά 3-4% σε θεοφυλλίνη (1,3-διμεθυλοξανθίνη), 8-11% σε θεοβρωμίνη (3,7-διμεθυλοξανθίνη) και κατά 15% σε 1,3,7 τριμεθυλο-ουρικό οξύ (82-84). Οι κύριοι μεταβολίτες της καφεΐνης στα ούρα είναι η παραξανθίνη, το 1,7-διμεθυλο-ουρικό οξύ, το 1 μεθυλο-ουρικό οξύ, το 5-ακετυλο-άμινο-6-φορμιλάμινο-3-μεθυλουρασικό οξύ και η 1-μεθυλοξανθίνη (85-86). Επίσης, η καφεΐνη και οι μεταβολίτες της επαναρροφώνται σε μεγάλο ποσοστό (~70%) στα νεφρά και ένα μικρό μέρος της αποβάλλεται αυτούσιο στα ούρα (83, 87).

Για δόσεις καφεΐνης 5-6 mg/kg σωματικού βάρους ο χρόνος ημιζωής βρέθηκε να κυμαίνεται από 2,7 έως 9,9 ώρες (71, 79, 88). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν μέσα στην πρώτη μισή με δύο ώρες από την κατανάλωση, φτάνοντας τα 8,5-10 μg/ml πλάσματος (71, 79). Επίσης, ο ρυθμός κάθαρσης της καφεΐνης βρέθηκε να είναι περίπου 1

ml/λεπτό/kg σωματικού βάρους (79). Για μικρότερες δόσεις, δηλαδή 100 mg καφεΐνης, ο χρόνος ημιζωής ήταν 5,5 ώρες και ο ρυθμός κάθαρσης 1,6 ml/λεπτό/kg (89). Όσο αυξάνεται η δόση καφεΐνης η κάθαρσή της μειώνεται και ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνεται λόγω κορεσμού της κυκλοφορίας με το μεταβολίτη της καφεΐνης παραξανθίνη (90-93). Ο χρόνος ημιζωής της παραξανθίνης είναι παρόμοιος με της καφεΐνης, ενώ οι χρόνοι ημιζωής της θεοβρωμίνης και θεοφυλλίνης είναι παρόμοιοι μεταξύ τους αλλά 2-4 ώρες μεγαλύτεροι από τους αντίστοιχους της καφεΐνης και της παραξανθίνης (94). Επιπλέον, η κάθαρση της καφεΐνης στο πλάσμα αντανακλάται πολύ καλά στο σάλιο τις 4 πρώτες ώρες από την κατανάλωση, ανεξαρτήτως αν έχει προηγηθεί αποχή από την κατανάλωση καφεΐνης (89).

Η δραστηριότητα του CYP1A2 εξαρτάται κυρίως από γενετικούς και λιγότερο από περιβαλλοντικούς παράγοντες (95). Μετα-ανάλυση μελετών έδειξε ότι η υψηλή κατανάλωση καφέ σχετίζεται με 2 πολυμορφισμούς του CYP1A2, τους rs2472297-T και rs6968865-T, τόσο σε καπνιστές όσο και σε μη καπνιστές (96). Πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι χαμηλότερη πρόσληψη καφέ έχουν μη καπνίστριες γυναίκες, οι οποίες ήταν ομόζυγες για το rs2472299G>A αλλήλιο, ενώ μεγαλύτεροι καταναλωτές ήταν οι άντρες καπνιστές χωρίς το A αλλήλιο (97). Υπάρχουν πολλοί πολυμορφισμοί του CYP1A2, εκ των οποίων ο CYP1A2*1A σχετίζεται με τον γρήγορο μεταβολισμό της καφεΐνης (98). Το 50% των Καυκάσιων έχουν από αργό έως μέτριο μεταβολισμό καφεΐνης (99), ενώ δεν βρέθηκε διαφορά στον αργό και γρήγορο CYP1A2 φαινότυπο μεταξύ μαύρης και λευκής φυλής (100).

Σχετικά με άλλους παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό της καφεΐνης φαίνεται ότι αυτός γίνεται πιο αργός με τη χρήση αντισυλληπτικών (81, 95, 101) και άλλων φαρμάκων, π.χ. κινολόνες (102), καθώς και όταν υπάρχουν ασθένειες του ήπατος (103). Η κάθαρση της καφεΐνης είναι μεγαλύτερη στους καπνιστές, με χρόνο ημιζωής σχεδόν μισό του αντίστοιχου των μη καπνιστών (3,5 ώρες έναντι 6 ώρες) (104), και μειώνεται στις εγκύους, όπου ο χρόνος ημιζωής της γίνεται διπλάσιος ή και τριπλάσιος στον τελευταίο μήνα της εγκυμοσύνης. Μετά τη γέννα επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα, περίπου μέσα σε ένα μήνα (105-106). Σε πρόωρα νεογνά βρέθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης είναι 65-103 ώρες (107-108) και σε μη πρόωρα νεογνά 31-132 ώρες (109). Στους παχύσαρκους ο χρόνος ημιζωής είναι 4,4 ώρες σε σχέση με τις 2,6 ώρες που είναι στα φυσιολογικού βάρους άτομα, αν και η πληροφορία αυτή στηρίζεται σε μελέτη με πολύ μικρό δείγμα (110). Η κατανάλωση αλκοόλ μειώνει την κάθαρσή κατά 36% και αυξάνει το χρόνο ημιζωής κατά 72% (111), ενώ η καθημερινή κατανάλωση καφέ αυξάνει την κάθαρση κατά 1,45 φορές/λίτρο ημερήσιας κατανάλωσης καφέ (101). Η ηλικία, η φάση του έμμηνου κύκλου των γυναικών και το

θερμικό στρες δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της καφεΐνης (79), ενώ δεν είναι ξεκάθαρος ο ρόλος της άσκησης (79, 81, 112) και του φύλου (79, 81, 95, 98, 101).

Οι βασικοί μηχανισμοί δράσης της καφεΐνης στον οργανισμό αφορούν την αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, την παρεμπόδιση της φωσφοδιεστεράσης (ένα ένζυμο που καταβολίζει το ενδοκυτταρικό c-AMP), τον ανταγωνισμό των υποδοχέων της αδενοσίνης, τον ανταγωνισμό των υποδοχέων $GABA_A$, και την αύξηση των συγκεντρώσεων των κατεχολαμίνων στο αίμα (διέγερση β-αδρενεργικών υποδοχέων) (113-115). Μέσω αυτών των μηχανισμών, η καφεΐνη ασκεί τις περισσότερες βιολογικές δράσεις της μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης (116). Η καφεΐνη μπλοκάρει τους υποδοχείς αυτούς και παρεμποδίζει τελείως τη δράση της αδενοσίνης σε δόσεις 152-1520 mg καφεΐνης ή 1-10 φλιτζάνια καφέ φίλτρου με 150 mg καφεΐνης ανά φλιτζάνι (113).

Η καφεΐνη, μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (117), μπορεί, ανάλογα με την δόση στην οποία καταναλώνεται, να έχει ευεργετικές ή δυσμενείς διεγερτικές επιδράσεις. Ευεργετικές δράσεις παρατηρούνται συνήθως με χορήγηση 100-250 mg καφεΐνης, τα οποία αντιστοιχούν σε 1-2 φλιτζάνια καφέ (118-119). Σε αυτές περιλαμβάνονται η αύξηση της πνευματικής επαγρύπνησης, η εγρήγορση, η μείωση του χρόνου αντίδρασης, η επιτάχυνση της ροής της σκέψης, η βελτίωση της προσοχής, η αύξηση της απόδοσης, της ενεργητικότητας, της αυτοπεποίθησης, της όρεξης για δουλειά, της θετικής διάθεσης, της ηρεμίας, της ευχαρίστησης, η μείωση της κούρασης και του άγχους και η καθυστέρηση της ανάγκης για ύπνο (90, 118-125). Δυσμενείς επιδράσεις παρατηρούνται σε υψηλότερες δόσεις καφεΐνης π.χ. από 450 mg και άνω, αν και μπορεί να συμβούν και σε μικρότερες δόσεις (π.χ. 100 mg), και περιλαμβάνουν μείωση της απόδοσης, άγχος, πονοκέφαλο, νευρικότητα, ανησυχία, διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα, ένταση, ζαλάδα, αλλαγές στη διάθεση, γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία), δίψα, αύξηση παλμών, διούρηση, αύξηση αρτηριακής πίεσης, έξαψη, τρέμουλο (90, 118-119, 123, 126-129). Στις μεγαλύτερες ηλικίες αμβλύνονται τα αισθήματα θυμού και έντασης που προκαλεί η καφεΐνη σε σχέση με τις νεότερες (130). Τοξικότητα εμφανίζεται σε πολύ υψηλές δόσεις, δηλαδή 15-30 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους και τα συμπτώματα είναι πιο σοβαρά, όπως παραλήρημα, σπασμοί, δύσπνοια, υποκαλιαιμία, αρρυθμίες, ενώ δόσεις 5-10 g ή 100-200 mg/kg σωματικού βάρους, δηλαδή 75-100 φλιτζάνια καφέ, 125 φλιτζάνια τσαγιού και 200 φλιτζάνια αναψυκτικών τύπου κόλα, προκαλούν θάνατο (131-132).

Η καφεΐνη μπορεί να προκαλέσει κατάχρηση και εξάρτηση που να χρειάζονται ειδικές κλινικές θεραπείες για να διακοπεί (133-134). Έχει αναφερθεί ότι η υψηλή κατανάλωση οδηγεί σε ένα σύνδρομο που ονομάζεται καφεϊνισμός και το οποίο χαρακτηρίζεται από τα αρνητικά συμπτώματα που αναφέρθηκαν παραπάνω και μπορεί να διαγνωστεί σε άτομα που έχουν αναφέρει τρεις από τις ακόλουθες περιπτώσεις: συχνούς πονοκεφάλους και ψυχοφυσιολογικές διαταραχές, δεν ανταποκρίνονται στη σχετική φαρμακευτική αγωγή, είναι χρόνιοι καταναλωτές καφέ που επισκέπτονται ψυχιατρικές κλινικές ή είναι υπερκινητικά παιδιά (135). Η αποχή από την καφεΐνη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης ακόμα και σε δόσεις καθημερινής κατανάλωσης 100 mg, αν και φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη είναι η δόση κατανάλωσης της καφεΐνης τόσο πιο έντονα είναι τα συμπτώματα στέρησης στη συνέχεια (136). Τα συμπτώματα αυτά παρατηρούνται ακόμα και όταν η κατανάλωση καφεΐνης μειώνεται σε χαμηλότερη δόση από τη συνηθισμένη δόση κατανάλωσης (136). Μπορούν να εμφανιστούν 12-24 ώρες μετά την τελευταία πρόσληψη καφεΐνης με κορύφωση της έντασής τους στις 20-51 ώρες και διάρκεια 2-9 ημέρες (137). Περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, ευερεθιστότητα, άγχος, κατάθλιψη, κούραση, μειωμένη ενεργητικότητα, μειωμένη απόδοση και διάθεση, σύγχυση, εχθρότητα, «θολούρα», υπνηλία, αϋπνία, δυσκολία συγκέντρωσης, γαστρεντερικές διαταραχές, μη συνταγογραφημένη χρήση φαρμάκων, ακαμψία και μυαλγία (136-140).

Ανάπτυξη ανοχής στις δράσεις της καφεΐνης μπορεί να συμβεί, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρο το χρονικό διάστημα που αυτή συμβαίνει, ακόμα και για τον ίδιο μετρούμενο δείκτη. Τα αποτελέσματα μελετών υποδεικνύουν ότι σε διάστημα 12 ωρών έως και 8 εβδομάδων μπορεί να αναπτυχθεί πλήρης, μερική ή καμία ανοχή στην αύξηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης, κατεχολαμίνων και ελεύθερων λιπαρών οξέων, αρτηριακής πίεσης και θερμογένεσης από την καφεΐνη (92, 141-148). Η ανάπτυξη ανοχής ίσως αποτελεί μία εξήγηση για τις αποκλίσεις μεταξύ βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων δράσεων της καφεΐνης, και κατ' επέκταση του καφέ, στην ίδια ασθένεια π.χ. στο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) και οι οποίες δράσεις θα παρουσιαστούν εκτενώς στο επόμενο κεφάλαιο.

Φαινολικά Συστατικά

Ο καφές είναι πλούσιος σε φαινολικά συστατικά, τα κυριότερα των οποίων είναι τα χλωρογενικά οξέα αλλά και οι λιγνάνες. Τα χλωρογενικά οξέα αποτελούν μια οικογένεια εστέρων που σχηματίζονται μεταξύ των σιναμικών οξέων, όπως του καφεϊκού οξέος, φερουλικού οξέος και π-κουμαρικού οξέος, με το κινικό οξύ. Το κύριο ισομερές που βρίσκεται στον καφέ είναι το 5-καφεΐλο-κινικό οξύ (149-150). Από ανάλυση 21

διαφορετικών ποικιλιών καφέ βρέθηκε ότι η περιεκτικότητα του καφέ σε χλωρογενικά οξέα κυμαίνεται από 0,79 έως 11,90% ξηρού βάρους (61). Τα πράσινα φασόλια του καφέ περιέχουν τις μεγαλύτερες ποσότητες χλωρογενικών οξέων που μπορούν να βρεθούν στα φυτά. Κατά το ψήσιμο του καφέ, μέρος των χλωρογενικών οξέων μετατρέπεται σε λακτόνες χλωρογενικών οξέων, με κύρια την 3-καφεόϊλο-κινικο-1,5-λακτόνη (55). Τα χλωρογενικά οξέα και οι λακτόνες συνεισφέρουν στο άρωμα του καφέ (151). Να σημειωθεί ότι κατά το ψήσιμο αυξάνεται η πικρότητα του καφέ ως αποτέλεσμα των αντιδράσεων Maillard και Strecker που συμβαίνουν, της απελευθέρωσης του καφεϊκού οξέος και του σχηματισμού λακτόνων και άλλων φαινολικών προϊόντων υπεύθυνων για τη γεύση και το άρωμα (56, 151). Στον στιγμιαίο και διηθημένο καφέ, μέρος των χλωρογενικών οξέων και λακτόνων απομακρύνεται (149). Επίσης, ο στιγμιαίος καφές έχει μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε χλωρογενικά οξέα από τον ελληνικό/τούρκικο (152). Κατά την αποκαφεϊνοποίηση αυξάνεται το περιεχόμενο των χλωρογενικών οξέων κατά 17% στον πράσινο ντεκαφεϊνέ καφέ σε σχέση με τον καφεϊνούχο πράσινο καφέ, ενώ μειώνεται ανάλογα με το βαθμό ψησίματος κατά 3-9% στον ψημένο ντεκαφεϊνέ καφέ σε σχέση με τον αντίστοιχο με καφεΐνη. Οι λακτόνες αυξάνονται κατά 11% στον ψημένο ντεκαφεϊνέ καφέ σε σχέση με τον ψημένο καφεϊνούχο καφέ (56).

Οι μελέτες σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα και μεταβολισμό των χλωρογενικών οξέων σε ανθρώπους είναι ελάχιστες και δεν καταλήγουν σε συγκεκριμένα συμπεράσματα. Τα χλωρογενικά οξέα απορροφώνται από το λεπτό έντερο κατά ~30% (153-155), ενώ το υπόλοιπο 70% περνάει στο παχύ έντερο, όπου υπόκειται στις δράσεις της εντερικής μικροχλωρίδας και ένα μέρος του απορροφάται (153-154, 156-157). Επίσης, το ~30% των χλωρογενικών οξέων και των μεταβολιτών τους εντοπίζονται στα ούρα (154). Η ανίχνευση των χλωρογενικών οξέων και των μεταβολιτών τους στο πλάσμα και στα ούρα δεν είναι ξεκάθαρη, καθώς οι διάφορες ερευνητικές ομάδες ανιχνεύουν διαφορετικά συστατικά σε διαφορετικές αναλογίες. Συγκεκριμένα, από τη μία εντοπίζονται στο πλάσμα κυρίως διαφορετικές ισομορφές του καφεϊλο-κινικού οξέος (155, 158) και από την άλλη εντοπίζονται κυρίως τροποποιημένες μορφές ή μεταβολίτες του φερουλικού και του καφεϊκού οξέος (150, 156). Το ίδιο πρόβλημα αφορά και τα συστατικά που εντοπίζονται στα ούρα (154-158). Οι διαφορετικές δόσεις χορήγησης και μεθοδολογίες των μελετών πιθανώς εξηγούν τις παρατηρούμενες διαφορές. Επίσης, έχει αναφερθεί μεγάλη διατομική μεταβλητότητα στο μεταβολισμό τους (155, 158). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις των χλωρογενικών οξέων και των μεταβολιτών τους στο πλάσμα παρατηρούνται σε δύο φάσεις, η πρώτη είναι μισή με μία ώρα μετά την κατανάλωση καφέ και η δεύτερη μιάμιση με πέντε ώρες μετά την κατανάλωση (156,

158). Επιπρόσθετα, δεν είναι ξεκάθαρο αν η προσθήκη γάλακτος στον καφέ μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα τους (159-160).

Τα φαινολικά συστατικά του καφέ, σύμφωνα με μελέτες σε ανθρώπους αλλά κυρίως σε πειραματόζωα, καθώς και μελέτες *in vitro* παρουσιάζουν ποικίλες δράσεις. Τα χλωρογενικά οξέα και οι μεταβολίτες τους έχουν υπογλυκαιμική (161-164), αντιμικροβιακή (165), αντικαρκινική (166-168), νευροπροστατευτική (169), υπολιπιδαιμική (163, 170), αντι-ιική (171) και αντισπασμωδική δράση (172). Επιπρόσθετα, αυξάνουν τη λιπόλυση, μειώνουν τη λιπογένεση (170, 173), καθώς και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την αγγειακή υπερτροφία (174) και έχουν και αντι-υπερτασική δράση (175-176). Την αντι-υπερτασική τους δράση παρεμποδίζει, ωστόσο, η περιεχόμενη στον καφέ υδρόξυ-υδροκινόνη (177-178). Το συστατικό αυτό, το οποίο βρίσκεται στον στιγμιαίο καφέ, φαίνεται να αυξάνει το οξειδωτικό στρες και την καταστροφή του DNA (179).

Πολλές δράσεις τους οφείλονται στην αντιοξειδωτική (180-181) και αντιφλεγμονώδη (182) ικανότητά που έχουν. Πιο συγκεκριμένα, τα χλωρογενικά οξέα και οι μεταβολίτες τους, όπως το καφεϊκό οξύ, ενσωματώνονται στο μόριο της LDL, προστατεύοντας την από οξειδωτική τροποποίηση (181). Το καφεϊκό οξύ παρουσιάζει πέρα από αντιοξειδωτική (183) και προοξειδωτική δράση (168), ενώ οι περιεχόμενες στον καφέ λιγνάνες επιδρούν θετικά στο γλυκαιμικό έλεγχο λόγω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων τους (184-185). Επίσης, τα χλωρογενικά οξέα βρέθηκαν να μειώνουν, πέρα από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, και την έκφραση μορίων προσκόλλησης που σχετίζονται με τη φλεγμονή, όπως τα αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (vascular cell adhesion molecule-1-VCAM-1), το ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (intercellular cell adhesion molecule-1-ICAM-1) και τη σελεκτίνη ενδοθηλιακών κυττάρων (e-selectin) (182). Επίσης, μαζί με το καφεϊκό οξύ βρέθηκαν να μειώνουν δείκτες φλεγμονής, όπως την ιντερλευκίνη-8 (Interleukin-8 -IL-8) και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων –α (tumor necrosis factor a-TNFa) (186).

Σε ποντίκια έχει φανεί να παρεμποδίζουν τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος 450 κυρίως της ισομορφής CYP1A2, μέσω της οποίας μεταβολίζεται η καφεΐνη (187), παρουσιάζοντας ανταγωνισμό στις δράσεις της καφεΐνης.

Άλλα συστατικά

Το μαγνήσιο βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία (188-195), αν και δεν φάνηκε να εξηγεί, έστω και μέρος, των ευρημάτων επιδημιολογικών μελετών σχετικά με την μείωση του

κινδύνου για ΣΔ2 από τον καφέ (196-200). Οι ολιγοσακχαρίτες της μαννόζης μπορούν να βοηθήσουν στην απώλεια βάρους και σωματικού λίπους κυρίως μέσω αύξησης της απέκκρισης λίπους στα κόπρανα (201). Η τριγονελλίνη έχει και αυτή υπογλυκαιμική (162, 202-203), αντιμικροβιακή (165) και αντιοξειδωτική δράση (53) και μπορεί να συμβάλλει στην καλή λειτουργία της μνήμης (204). Δεν έχει βρεθεί να επιδρά στις συγκεντρώσεις στο αίμα της ομοκυστεΐνης (205) και των ινκρετίνων, και συγκεκριμένα του εξαρτώμενου από τη γλυκόζη ινσουλινοτροπικού πεπτιδίου (glucose-depended insulinotropic polypeptide-GIP) και του προσομοιάζοντος της γλυκαγόνης πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide-1-GLP-1) (206). Το Ν-μεθυλοπυριδίνιο, προϊόν του ψημένου καφέ, φαίνεται να παρουσιάζει αντικαρκινική και αντιοξειδωτική δράση (53, 207), όπως αντιοξειδωτική δράση παρουσιάζει και η 3-μεθυλο-1,2-κυκλοπεντανοδιόνη (208). Τα μελανοειδή του καφέ έχουν βρεθεί να έχουν αντιοξειδωτική (209-210), αντι-υπερτασική (211), αντιμικροβιακή (212), αντικαρκινική (213), υπολιπιδαιμική και αντιφλεγμονώδη δράση (214).

Τα διτερπένια, καχεόλη και καφεστόλη, προκαλούν αύξηση στο αίμα των συγκεντρώσεων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και μεταβολές στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (π.χ. αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και μείωση της γ-γλουταμινοτρανσφεράσης) (215-217). Τη μεγαλύτερη υπερχοληστερολαιμική δράση την παρουσιάζει η καφεστόλη (14). Ο βρασμένος καφές, ο οποίος είναι ο πιο πλούσιος σε αυτές τις ουσίες (14), αυξάνει σε μεγαλύτερο βαθμό τις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης σε σχέση με τον καφέ φίλτρου (218-221). Η καχεόλη και καφεστόλη δεν μπορούν να περάσουν από το φίλτρο όταν ο καφές φιλτράρεται και έτσι εξηγείται η λιγότερο δυσμενής επίδραση του καφέ φίλτρου (14, 45, 222). Επίσης, τα διτερπένια παρουσιάζουν αντικαρκινική (223-225), νευροπροστατευτική (226), αντιφλεγμονώδη (227) και αντιοξειδωτική δράση (228-229).

Παραπάνω περιγράφηκαν οι δράσεις διαφόρων, βιολογικά ενεργών, συστατικών του καφέ. Η συνολική δράση του καφέ προκύπτει από τις επιμέρους δράσεις των συστατικών του, καθώς και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. Επειδή, σε πολλές περιπτώσεις, οι δράσεις της καφεΐνης αποτελούν τη βάση για τη δράση του καφέ στον οργανισμό και στην υγεία, αυτές δεν παρουσιάστηκαν σε αυτό το κεφάλαιο αλλά περιγράφονται στο επόμενο μαζί με αυτές του καφέ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Καφές και Υγεία

Ο καφές έχει μελετηθεί ως προς την επίδρασή του σε διάφορα νοσήματα μεταξύ των οποίων ο διαβήτης, ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς και στην συνολική θνησιμότητα (131, 230-231). Οι επιδράσεις του σε κάποιες ασθένειες έχουν μελετηθεί εκτενώς, ενώ σε άλλες η έρευνα βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο, και σε αρκετές από αυτές τις ασθένειες τα αποτελέσματα δεν είναι καταληκτικά. Πρόσφατα δεδομένα, από το γερμανικό κομμάτι της προοπτικής μελέτης EPIC, δείχνουν ότι η κατανάλωση τουλάχιστον 4 φλιτζανιών καφέ ανά ημέρα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 σε σχέση με την κατανάλωση λιγότερου από 1 φλιτζανιού καφέ ανά ημέρα, ενώ δεν βρέθηκε επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο (232). Οι μηχανισμοί δράσης του καφέ είναι υπό διερεύνηση στις περισσότερες ασθένειες και διάφορα συστατικά του εμπλέκονται σε αυτές, με κύρια την καφεΐνη και τα χλωρογενικά οξέα. Παρακάτω παρουσιάζεται, αρχικά, η επίδραση του καφέ ή/και της καφεΐνης στο σωματικό βάρος και στη συνέχεια η επίδρασή τους σε ασθένειες με αυξημένο επιπολασμό, ενώ στις περιπτώσεις που είναι πιο ξεκάθαρο εξετάζονται και οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης.

Καφές και Σωματικό Βάρος

Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του καφέ στο σωματικό βάρος δεν είναι καταληκτικά. Μεγάλες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, όπως οι "National Health and Nutrition Examination Survey-1" (NHANES-1) και "National Health Epidemiologic Follow-up Study", "Nurses' Health Study" και "Health Professionals Follow-up Study" στις ΗΠΑ, δείχνουν ότι η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης σχετίζεται αντίστροφα με την πρόσληψη ενέργειας ή/και την αύξηση του σωματικού βάρους (233-234). Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του βάρους των αντρών που αύξησαν την κατανάλωση καφεΐνης (η οποία αντιστοιχεί σε 1-1,5 περισσότερα φλιτζάνια καφέ/ημέρα) σε σχέση με αυτούς που τη μείωσαν (η οποία αντιστοιχεί σε 1,5-2 λιγότερα φλιτζάνια καφέ/ημέρα) μέσα σε 12 χρόνια ήταν μικρότερη κατά 0,43 kg. Αντίστοιχα, στις γυναίκες που αύξησαν την κατανάλωση καφεΐνης (η οποία αντιστοιχεί σε 0,3 περισσότερα φλιτζάνια καφέ/ημέρα) σε σχέση με αυτές που τη μείωσαν στο ίδιο χρονικό διάστημα (η οποία αντιστοιχεί σε 3-3,5 λιγότερα φλιτζάνια καφέ/ημέρα) ήταν μικρότερη κατά 0,35 kg. Παρόμοιες επιδράσεις στο σωματικό βάρος παρουσιάστηκαν με την αυξομείωση της κατανάλωσης και του ντεκαφεϊνέ καφέ, αναδεικνύοντας πιθανή ευεργετική επίδραση και μη καφεϊνούχων συστατικών του καφέ, όπως τα χλωρογενικά οξέα (233). Η ελληνική συγχρονική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ παρουσιάζει μία αντίστροφη σχέση της κατανάλωσης καφέ και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (19) αν και από την άλλη, δεδομένα από την μελέτη NHANES και την "MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease-1", δείχνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση του ΔΜΣ ή της περιφέρειας μέσης με την αυξανόμενη κατανάλωση καφέ, ούτε στους άντρες ούτε στις γυναίκες (235-236). Επιπλέον, μελέτη σε ηλικιωμένα άτομα από νησιά της Μεσογείου βρήκε ισχυρή θετική δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του ΔΜΣ, η οποία διαμεσολαβούταν από την καθιστική ζωή και τις συνήθειες καπνίσματος (20).

Ευεργετικές επιδράσεις της κατανάλωσης καφέ ή/και καφεΐνης στο σωματικό βάρος και στην πρόσληψη ενέργειας επιβεβαιώνονται και από μελέτες παρέμβασης. Οι μελέτες αυτές για να αξιολογήσουν τα παραπάνω χρησιμοποίησαν είτε εμπλουτισμένες μορφές καφέ με συστατικά που φυσιολογικά υπάρχουν σε αυτόν ή μεμονωμένα συστατικά του, με πιο πολύ μελετημένα την καφεΐνη, τα χλωρογενικά οξέα και τους ολιγοσακχαρίτες της μαννόζης. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι η καφεΐνη μπορεί να μειώσει την πρόσληψη ενέργειας (237-239). Τριάντα λεπτά μετά τη χορήγηση 300 mg καφεΐνης η ενεργειακή πρόσληψη των αντρών μειώθηκε κατά 21,7% (238) και η επαναχορήγηση 300 mg καφεΐνης, έπειτα από αποχή από την καφεΐνη δύο ημερών, οδήγησε σε μείωση της πρόσληψης ενέργειας κατά 305 kcal, λόγω μειωμένου αριθμού γευμάτων (239). Επίσης, η χορήγηση του συνδυασμού 800 mg καφεΐνης σε

ντεκαφεϊνέ καφέ και 12 g κόκκινης πιπεριάς στα ενδιάμεσα γευματίδια ενός 24ώρου μείωσε την πρόσληψη ενέργειας κατά 881 kcal σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου στα κυρίως γεύματα του 24ώρου (237). Από την άλλη, η χορήγηση 200 mg καφεΐνης 3 φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες δεν οδήγησε σε απώλεια σωματικού βάρους (240). Επιπρόσθετα, η καφεΐνη φαίνεται να σχετίζεται αντιστρόφως με τη διατήρηση των απολεσθέντων κιλών. Μετά από παρέμβαση απώλειας βάρους, τα άτομα τα οποία κατανάλωναν πριν την παρέμβαση λιγότερα από 300 mg καφεΐνης (ποσότητα που αντιστοιχεί σε 2-3 φλιτζάνια καφέ) την ημέρα διατήρησαν καλύτερα την απώλεια βάρους τους σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωναν πριν την παρέμβαση περισσότερα από 300 mg καφεΐνης την ημέρα (241-242).

Τα χλωρογενικά οξέα είναι ένα άλλο συστατικό του καφέ που έχει μελετηθεί ως προς την απώλεια βάρους. Μετα-ανάλυση τριών μελετών που εξέτασε την επίδραση εκχυλίσματος πράσινου καφέ, πλούσιο σε χλωρογενικά οξέα στην απώλεια σωματικού βάρους βρήκε ότι η χορήγηση 180-200 mg εκχυλίσματος πράσινου καφέ/ημέρα, είτε μέσω καφεϊνούχου ροφήματος είτε μέσω κάψουλας, για 4 ή 12 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική απώλεια σωματικού βάρους κατά 2,47 kg σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου (243). Πιο πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν τα ευρήματα αυτά, ενώ αναφέρεται ότι ο πολύ ψημένος καφές είναι μάλλον πιο αποδοτικός στην απώλεια βάρους σε υπέρβαρα άτομα σε σχέση με τον ελαφριά ψημένο καφέ, λόγω της υψηλής συγκέντρωσης N-μεθυλοπυριδινίου (244-246). Η απώλεια βάρους που προκάλεσε ο εμπλουτισμένος καφές με χλωρογενικά οξέα ή το εκχύλισμα πράσινου καφέ πλούσιου σε χλωρογενικά οξέα αποδόθηκε στην υπογλυκαιμική ικανότητα των χλωρογενικών οξέων, στην επακόλουθη κινητοποίηση των αποθηκών λίπους για παραγωγή ενέργειας και στη μείωση της λιπογένεσης λόγω της μειωμένης αύξησης της ινσουλίνης και καθυστερημένης εντερικής απορρόφησής των λιπαρών οξέων (161, 243, 245, 247).

Ένα άλλο συστατικό του καφέ που έχει απασχολήσει την ερευνητική κοινότητα σχετικά με την επίδραση στο σωματικό βάρος είναι οι ολιγοσακχαρίτες της μαννόζης. Η κατανάλωση στιγμιαίου καφέ πλούσιου σε ολιγοσακχαρίτες της μαννόζης (4 g/ημέρα) για 12 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική απώλεια βάρους ή/και λίπους (υποδόριου ή/και σπλαχνικού) υπέρβαρους/παχύσαρκους άντρες, αλλά όχι γυναίκες, σε σχέση με την κατανάλωση απλού στιγμιαίου καφέ που φυσιολογικά περιέχει ίχνη ολιγοσακχαριτών της μαννόζης (248-249). Οι ερευνητές αυτοί πρότειναν ως πιθανούς μηχανισμούς δράσης των ολιγοσακχαριτών της μαννόζης στο ενεργειακό ισοζύγιο την αποβολή λίπους στα κόπρανα, τη μείωση της

λιπογένεσης, την αύξηση της οξείδωσης λίπους και την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης, εν μέρει, μέσω αύξησης της παραγωγής βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, οι όποιες θετικές επιδράσεις του καφέ στο σωματικό βάρος αφορούν τον σκέτο καφέ, καθώς νέοι τύποι καφέ «γκουρμέ», όπως λάτε, καπουτσίνο, μόκα, έχουν μεγαλύτερη ενεργειακή πυκνότητα και μπορούν να αυξήσουν κατά πολύ την ενεργειακή πρόσληψη. Τα άτομα που καταναλώνουν «γκουρμέ» τύπους καφέ προσλαμβάνουν 32 g ζάχαρης και 206 kcal/ημέρα επιπλέον σε σχέση με άτομα που δεν καταναλώνουν τέτοιου τύπου ροφήματα (250).

Σχετικά με την άλλη πλευρά του ισοζυγίου ενέργειας, δεδομένα από κλινικές μελέτες, οι οποίες αξιολόγησαν την ενεργειακή δαπάνη μέσω 24ωρης άμεσης ή έμμεσης θερμιδομετρίας, υποδεικνύουν ότι ο καφεϊνούχος καφές και η καφεΐνη αυξάνουν την ενεργειακή δαπάνη προ-ή/και μεταγευματικά, με ή χωρίς δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η αύξηση αυτή προκαλείται μέσω αύξησης του βασικού μεταβολικού ρυθμού, της θερμογένεσης από την τροφή, της λιπόλυσης και της οξείδωσης λιπιδίων αλλά και υδατανθράκων (126, 147, 251-260). Η κατανάλωση 600 mg καφεΐνης βρέθηκε να αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη κατά ~100 kcal την ημέρα (147). Επιπλέον, πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι για κάθε αύξηση 1 mg καφεΐνης την ημέρα, η ενεργειακή δαπάνη και η λιπόλυση 24ώρου αυξάνονται κατά 0,1 kcal και 0,01 g, αντιστοίχως (261). Οι μελέτες που εξέτασαν τις παραπάνω επιδράσεις της καφεΐνης και του καφέ σε 24ωρη βάση, δείχνουν ότι αυτές συμβαίνουν κατά το χρονικό διάστημα χορήγησης της καφεΐνης και μετά χάνονται (147, 253). Το μέγεθος των παραπάνω επιδράσεων είναι πιο μικρό σε άτομα μεγάλης ηλικίας, σε σχέση με πιο νεαρά άτομα, και σε παχύσαρκα άτομα ή πρώην παχύσαρκα άτομα, σε σχέση με άτομα που διατηρούσαν πάντα ένα φυσιολογικό βάρος (147, 251, 255-256, 260).

Η καφεΐνη ασκεί τη λιπολυτική της δράση μέσω της αύξησης των επιπέδων των κατεχολαμίνων (262) και του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης (263-264). Δεν είναι διευκρινισμένο αν η θερμογενετική δράση της οφείλεται στην αύξηση των κατεχολαμίνων ή/και του cAMP (255, 265-267). Ωστόσο, έχει φανεί ότι ένα μέρος της αύξησης της θερμογένεσης προκαλείται από την αύξηση του γαλακτικού οξέος, των τριγλυκεριδίων και του αγγειακού τόνου των μαλακών μυών (126).

Ο συνδυασμός της καφεΐνης με άλλες ουσίες έχει βρεθεί να έχει ακόμα μεγαλύτερες επιδράσεις στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης από ό,τι η μεμονωμένη χορήγησή της. Ο

συνδυασμός εφεδρίνης με καφεΐνη αυξάνει τη θερμογένεση (240, 268-269), το μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, την απώλεια σωματικού βάρους και λίπους (270) και βοηθάει στον έλεγχο του σωματικού βάρους μακροχρονίως, αν και η εφεδρίνη έχει πολλές παρενέργειες (271). Πρόσφατες μετα-αναλύσεις ανέδειξαν τη συνεργιστική δράση της καφεΐνης με κατεχίνες στη μείωση του σωματικού βάρους, της περιφέρειας μέσης, του δείκτη μάζας σώματος (272) και στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και της λιπόλυσης (261). Επίσης, μίγμα θειαμίνης, αργινίνης, καφεΐνης και κιτρικού οξέος μείωσαν μέσα σε 12 εβδομάδες σημαντικά το σωματικό λίπος σε ανθρώπους (273).

Συνοψίζοντας, επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης πιθανώς έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο σωματικό βάρος, είτε μέσω μείωσης της πρόσληψης ενέργειας είτε μέσω αύξησης της ενεργειακής δαπάνης. Η ευεργετική επίδραση του καφέ στο σωματικό βάρος μπορεί να αποτελέσει έναν έμμεσο τρόπο μείωσης του κινδύνου διαφόρων χρόνιων ασθενειών, στις οποίες η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης έχει βρεθεί να επιδρά με ωφέλιμο τρόπο και αναφέρονται στο υπόλοιπο του Κεφαλαίου αυτού.

Επίδραση Καφέ στην Ανάπτυξη και στον Κίνδυνο Διαφόρων Ασθενειών

Καφές και Διαβήτης

Η έρευνα σχετικά με την επίδραση του καφέ και της καφεΐνης στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 και διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι αρκετά εκτεταμένη. Λιγότερο μελετημένες είναι οι επιδράσεις του καφέ και της καφεΐνης στον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1), διαβήτη κύησης και μεταβολικού συνδρόμου.

Η πλειονότητα των επιδημιολογικών, προοπτικών και συγχρονικών, μελετών δείχνουν αντίστροφη σχέση της κατανάλωσης καφέ (καφεϊνούχου ή/και ντεκαφεϊνέ, φίλτρου, εσπρέσο, στιγμιαίου, βρασμένου) ή/και της καφεΐνης με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 και προβληματικό, μεταγευματικό ή μη, μεταβολισμό της γλυκόζης (αύξηση δυσανοχής της γλυκόζης και ινσουλινοαντίστασης). Η σχέση αυτή έχει βρεθεί να συμβαίνει με ή χωρίς δοσοεξαρτώμενο τρόπο (196-198, 200, 234, 274-300). Παρόλα αυτά, υπάρχει και ο αντίλογος από πολύ λίγες μελέτες, οι οποίες δεν υποστηρίζουν κάποια σχέση μεταξύ καφέ και κίνδυνου για ΣΔ2 ή προβληματικό μεταβολισμό της γλυκόζης (301-303). Επίσης, η κατανάλωση καφέ μπορεί να καθυστερήσει τη μετάβαση από το στάδιο της δυσανοχής στη γλυκόζη στο στάδιο του ΣΔ2 (304-305). Σύμφωνα με μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, ο κίνδυνος για ΣΔ2 μειώνεται κατά 35% με την κατανάλωση περισσοτέρων από 6-7 φλιτζανιών καφέ την ημέρα σε σχέση με την κατανάλωση λιγότερων από 2 φλιτζανιών καφέ την ημέρα (306). Αντίστροφη, επίσης, σχέση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και ΣΔ2 παρατηρήθηκε όταν η ίδια μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε στην ανάλυση μόνο συγχρονικές μελέτες. Τα ευρήματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από το φύλο, τη φυλή, τη γεωγραφική κατανομή και την ύπαρξη παχυσαρκίας στους συμμετέχοντες. Από πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, που περιλάμβανε μόνο προοπτικές μελέτες, επιβεβαιώθηκε ότι ο καφές, καφεϊνούχος ή μη, σχετίζεται αντίστροφα και με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2: ο κίνδυνος μειώνεται κατά 7% για κάθε επιπλέον φλιτζάνι καφέ που καταναλώνεται (307). Από την ίδια μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι η κατανάλωση 3-4 φλιτζανιών καφέ την ημέρα σχετίζεται με 25% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 σε σχέση με την κατανάλωση ≤2 φλιτζανιών καφέ/ημέρα (307). Ομοίως, και σε αυτή την μετα-ανάλυση, τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν και όταν λήφθηκαν υπόψη πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως η φυλή, ο τύπος (φίλτρου/μη φίλτρου) και η παρασκευή του καφέ, η παρουσία συνοδευτικών (γάλα, ζάχαρη) και ο τρόπος διάγνωσης του ΣΔ2 (αυτοδηλούμενος, ιατρικές καρτέλες, δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη) (307).

Παρότι στη μετα-ανάλυση των Huxley και συν. (307) η αρνητική επίδραση του καφέ στον κίνδυνο για ΣΔ2 ήταν ανεξάρτητη από τον τύπο του καφέ, σύμφωνα με επιμέρους μελέτες ο καφές φίλτρου παρουσίαζει μεγαλύτερη ευεργετική δράση σε σχέση με τον βρασμένο καφέ, ενώ η σύγκριση του καφέ φίλτρου με τον στιγμιαίο καφέ δεν έχει οδηγήσει σε ξεκάθαρα συμπεράσματα (199, 234, 275, 277, 306, 308).

Σχετικά με δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης, η κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ επιδρά ευεργετικά στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, καθώς υπάρχει θετική συσχέτιση της κατανάλωσης ντεκαφεϊνέ καφέ με την άμεση απόκριση της ινσουλίνης και αντίστροφη συσχέτιση με τους λόγους της προ-ινσουλίνης και διασπασμένης προ-ινσουλίνης προς το πεπτίδιο-C (300). Επίσης, ανιχνεύτηκε αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ με την έκκριση του πεπτιδίου-C, το οποίο αποτελεί δείκτη έκκρισης της ινσουλίνης, δείχνοντας αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας (290). Όσον αφορά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA_{1c} η κατανάλωση ντεκαφεϊνέ, αλλά όχι καφεϊνούχου καφέ, σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά της σε διαβητικά άτομα (309-310). Επίσης, η επίδραση του καφέ είναι πιο έντονη στα άτομα με υψηλές συγκεντρώσεις γ-γλουταμινοτρανσφεράσης ορού, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διάφορες ασθένειες, μεταξύ των οποίων και ο ΣΔ2 (278). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση της κατανάλωσης καφεϊνούχου καφέ και καφεΐνης με τη σφαιρίνη δέσμευσης των ορμονών του φύλου (sex hormone-binding globulin-SHBG) (311), η οποία σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για ΣΔ2 (312). Επειδή η αρνητική συσχέτιση καφέ και καφεΐνης με τον κίνδυνο για ΣΔ2 εξασθένησε όταν λήφθηκε ως συμπαράγοντας οι συγκεντρώσεις της SHBG στο αίμα, θεωρήθηκε ότι η ευεργετική δράση του καφεϊνούχου καφέ στον κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ2 διαμεσολαβείται, εν μέρει, και από την επίδραση της καφεΐνης στη SHBG (311). Επιπρόσθετα, η ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο ΣΔ2 ίσως διαμεσολαβείται και από την αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ με τις αποθήκες σιδήρου στον οργανισμό (313). Υψηλά αποθέματα σιδήρου με τη μορφή φερριτίνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 (314), ενώ ο καφές μειώνει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την απορρόφηση σιδήρου όταν καταναλώνεται μαζί με γεύμα (315).

Όσον αφορά τα ευρήματα των κλινικών μελετών, αυτά αντικρούουν τα ευρήματα των επιδημιολογικών μελετών. Η πλειονότητα των πρώτων υποδεικνύει μία οξεία δράση της καφεΐνης ή/και του καφεϊνούχου καφέ στην αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη ή/και της δυσανοχής στη γλυκόζη, σε υγιή ή διαβητικά άτομα (50, 141, 316-327). Μελέτη που εξέτασε τη χορήγηση αλκαλικής καφεΐνης και καφεϊνούχου καφέ έδειξε ότι την πιο έντονη δράση την

έχει η αλκαλική καφεΐνη (328). Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με το ότι η πλειονότητα των μελετών υποδεικνύει ευεργετική η καμία επίδραση του ντεκαφεϊνέ καφέ στην ανοχή της γλυκόζης και στην ινσουλινοευαισθησία (50, 162, 320, 328-329), οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η οξεία δυσμενής επίδραση του καφέ στο γλυκαιμικό έλεγχο μάλλον προέρχεται από την καφεΐνη.

Μετά από χορήγηση σκέτης καφεΐνης βρέθηκε μείωση του δείκτη ινσουλινοευαισθησίας από 14 έως 25% (330-333). Μελέτες που χρησιμοποίησαν σταθερές συνθήκες ισο/ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας, έδειξαν ότι η αρνητική αυτή επίδραση της καφεΐνης οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς, κατά 13-37% (334-338), κυρίως από το σκελετικό μυ (339), καθώς χρειάζεται μικρότερος ρυθμός έγχυσης της γλυκόζης για να διατηρηθούν σταθερές οι συνθήκες. Η υπεργλυκαιμική δράση της καφεΐνης μπορεί να προκληθεί μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης (άμεσος μηχανισμός) και της αύξησης των επιπέδων της επινεφρίνης (έμμεσος μηχανισμός), αν και οι δύο έχουν αμφισβητηθεί (141, 332, 334-335, 337, 340). Η πιθανή ανάπτυξη ανοχής στις δράσεις της καφεΐνης μετά από τακτική κατανάλωση χρόνων ίσως εξηγεί τη διαφορά μεταξύ επιδημιολογικών μελετών (υποδεικνύουν προστατευτική δράση του καφέ στον κίνδυνο για ΣΔ2) και των κλινικών μελετών (αναδεικνύουν δυσμενή επίδραση του καφεϊνούχου καφέ σε δείκτες μεταβολισμού της γλυκόζης) (341), καθώς αφήνει να υπερτερήσει η υπογλυκαιμική δράση άλλων συστατικών του καφέ, όπως για παράδειγμα των χλωρογενικών οξέων (342).

Τα χλωρογενικά οξέα παρεμποδίζουν τη δράση ενζύμων πέψης των υδατανθράκων (170), καθυστερούν την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο (329, 343-345), αυξάνουν την ηπατική της πρόσληψη (346) και μειώνουν την ηπατική της έκκριση (glucose output) (347-348). Επίσης, παρεμποδίζουν τη δράση της ηπατικής 6-φωσφατάσης της γλυκόζης (247), και εμπλέκονται εμμέσως στην έκφραση παραγόντων που βοηθούν την απόκριση των β-κυττάρων στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος (349). Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι βοηθούν την πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς μέσω της ενεργοποίησης της AMP-εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης (350) και ότι παρεμποδίζουν μαζί με το καφεϊκό οξύ τον αμυλοειδή σχηματισμό του αμυλοειδούς πολυπεπτιδίου των νησιδίων του παγκρέατος (human islet amyloid polypeptide), ο οποίος είναι ένας από τους υπεύθυνους παράγοντες δημιουργίας ΣΔ2 (351). Επιπλέον, έχει βρεθεί να ανταγωνίζονται τις δράσεις της καφεΐνης μέσω των υποδοχέων της αδενοσίνης (352). Οι λακτόνες των χλωρογενικών οξέων έχουν, επίσης, υπογλυκαιμική δράση (346) και ανταγωνίζονται τη μεταφορά της αδενοσίνης στον εγκέφαλο (352). Τα χλωρογενικά οξέα μειώνουν, ακόμα, την απορρόφηση σιδήρου από τις

τροφές, ανεξάρτητα με το αν περιέχεται γάλα στον καφέ (353), εξηγώντας πιθανώς την αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ και των αποθηκών σιδήρου του οργανισμού.

Ο καφεϊνούχος και ντεκαφεϊνέ καφές φαίνεται να επιδρούν, αν και σε μικρό βαθμό, στις ινκρετίνες GIP και GLP-1, οι οποίες διεγείρουν την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης και εμπλέκονται και στο γενικότερο μεταβολισμό της γλυκόζης (354). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι ο καφεϊνούχος αλλά κυρίως ο ντεκαφεϊνέ καφές αυξάνουν τη συγκέντρωση του GLP-1 στο αίμα, και μειώνουν τη συγκέντρωση του GIP σε σχέση με δοκιμασία ελέγχου (50, 355). Παρόλα αυτά, η επίδραση του καφέ στις συγκεντρώσεις των ινκρετίνων δεν φαίνεται να εξηγεί τις επιδράσεις του στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης (206, 356), οι οποίες ερμηνεύονται κυρίως από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς.

Όταν ο καφές καταναλώνεται μαζί με κάποιο γεύμα, τότε ο γλυκαιμικός δείκτης του γεύματος μπορεί να επηρεάσει τη δράση του καφέ (322). Μεγαλύτερες αυξήσεις στη γλυκόζη αίματος παρουσίασε ο καφεϊνούχος καφές σε συνδυασμό με το γεύμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και χαμηλότερες ο ντεκαφεϊνέ καφές με το γεύμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη. Ωστόσο, τα συμπεράσματα αυτά προέρχονται από μία μόνο μελέτη (322), στην οποία δεν υπήρχε δοκιμασία ελέγχου και επομένως πρέπει να ερμηνεύονται με επιφύλαξη. Επιπρόσθετα, ο καφεϊνούχος καφές φάνηκε να δρα, αν και σε μικρό βαθμό, αθροιστικά στην αύξηση της γλυκόζης και της ινσουλίνης που προκάλεσε η πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων μετά από δοκιμασία ανοχής λιπιδίων και αργότερα μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (355).

Σχετικά με το ΣΔ1, τα δεδομένα είναι ελάχιστα και η διεξαγωγή επιπλέον μελετών είναι απαραίτητη. Η κατανάλωση καφέ από τους γονείς κατά τη σύλληψη ή της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε δεν σχετίστηκε με τον κίνδυνο ΣΔ1 (357) είτε σχετίστηκε αντίστροφα με την αυτοανοσία των β-κυττάρων (358) στα παιδιά τους. Από την άλλη, η κατανάλωση τουλάχιστον 2 φλιτζανιών καφέ ανά ημέρα από παιδιά ηλικίας μικρότερης των 15 ετών σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ1 (357). Η χορήγηση 200 mg καφεΐνης για 3 μήνες οδήγησε άτομα με ΣΔ1 να αντιλαμβάνονται καλύτερα τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας, καθώς ήταν πιο έντονα, χωρίς να αλλάζει η επίπτωση των σοβαρών επεισοδίων (359).

Στο διαβήτη κύησης τα δεδομένα είναι, επίσης, ελάχιστα. Σύμφωνα με προοπτικές μελέτες, η μέτρια κατανάλωση καφεϊνούχου αλλά όχι ντεκαφεϊνέ καφέ πριν την εγκυμοσύνη έχει βρεθεί

να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κύησης (360), ενώ η εύρεση υψηλών συγκεντρώσεων καφεΐνης και παραξανθίνης στο αίμα εγκύων στη μέση της εγκυμοσύνης βρέθηκε να σχετίζεται με μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση (361). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης η αρνητική επίδραση της καφεΐνης στο γλυκαιμικό έλεγχο παρουσιάστηκε μόνο στις εγκύους που είχαν ήδη αναπτύξει διαβήτη κύησης και όχι στις υγιείς εγκύους (333).

Τέλος, η επίδραση του καφέ στον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου ή σε κάποιους από τους παράγοντές του είναι μάλλον ευεργετική σύμφωνα με προοπτικές και συγχρονικές μελέτες (362-364). Επειδή, όμως, υπάρχουν δεδομένα που δεν την υποστηρίζουν (365), σε συνδυασμό με την ελάχιστη βιβλιογραφία, περισσότερη έρευνα κρίνεται απαραίτητη.

Καφές και Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Αρκετά εκτεταμένη είναι η έρευνα σχετικά με την επίδραση του καφέ στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στους παράγοντες που τα επηρεάζουν, αν και σε κάποια σημεία δεν είναι καταληκτική. Ειδικότερα, όσον αφορά την επίδραση του καφέ ή/και της καφεΐνης στον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαίας νόσου υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των ειδών των επιδημιολογικών μελετών. Οι μελέτες ασθενών μαρτύρων υποδεικνύουν αύξηση του κινδύνου για τις υψηλότερες κατηγορίες κατανάλωσης καφέ ή καφεΐνης (366-370), ενώ οι προοπτικές μελέτες παρουσιάζουν πολύ μικρή ή καθόλου συσχέτιση και μεγάλη ετερογένεια αποτελεσμάτων (αύξηση, μείωση, καμία επίδραση ή επίδραση τύπου J στον κίνδυνο) (310, 366-367, 371-378). Οι πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών έδειξαν ότι η μέτρια κατανάλωση καφέ (1-4 φλιτζάνια/ημέρα) μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο κατά 18% στις γυναίκες και κατά 13% στους άντρες και στις γυναίκες που παρακολουθούνταν για τουλάχιστον 10 χρόνια (379), ενώ σε υπερτασικά άτομα η κατανάλωση καφέ δεν βρέθηκε να σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων (380). Όσον αφορά τον ντεκαφεϊνέ καφέ, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ούτε στις μελέτες ασθενών μαρτύρων ούτε στις προοπτικές μελέτες (366). Το είδος του καφέ, ο τρόπος παρασκευής του και η γεωγραφική περιοχή δεν επηρέασε τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων (366-367, 373) αν και σε επιμέρους μελέτες υπάρχει διχογνωμία (φίλτρου έναντι βρασμένου) (369-370). Επίσης, σε μεγαλύτερο κίνδυνο φαίνεται να βρίσκονται οι καπνιστές (381) και η καφεΐνη να έχει μεγαλύτερες επιδράσεις σε νεαρά άτομα σε σχέση με άτομα μέσης ηλικίας και άνω (382). Οι γενετικοί πολυμορφισμοί φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που καταναλώνουν καφέ

και μεταβολίζουν γρήγορα την καφεΐνη, δηλαδή είναι ομόζυγοι ως προς το CYP1A2*1A αλλήλιο, φαίνεται να μην βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ τα άτομα που μεταβολίζουν αργά την καφεΐνη (ετερόζυγοι ή ομόζυγοι για το CYP1A2*1F αλλήλιο) έχουν αυξημένο κίνδυνο (382-383). Επιπρόσθετα, οι άντρες που ήταν υψηλοί καταναλωτές καφέ και είχαν χαμηλή δραστηριότητα του γονιδίου της κατεχολ-ο-μεθυλοτρανσφεράσης (catechol-o-methyltranferase-COMT), το οποίο είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό των κατεχολαμίνων, βρίσκονταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης οξέων στεφανιαίων συμβάντων (384).

Πέρα από τις επιδράσεις στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στη στεφανιαία νόσο, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση του καφέ ή/και της καφεΐνης με τις καρδιακές αρρυθμίες ούτε στις κλινικές (385-388) ούτε και στις επιδημιολογικές μελέτες (389-390). Επιπλέον, η πρόσληψη καφεΐνης δεν σχετίστηκε με τον κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού πτερυγισμού (389, 391). Μετα-αναλύσεις επιδημιολογικών μελετών δείχνουν σχέση τύπου J μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια (392) και ισχαιμικού και αιμορραγικού (μη σημαντική για τα αιμορραγικά επεισόδια) εγκεφαλικού επεισοδίου (393), με το μικρότερο κίνδυνο να εμφανίζεται για κατανάλωση καφέ 3-4 φλιτζανιών/ημέρα.

Ένας έμμεσος τρόπος που ο καφές μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών ασθενειών είναι μέσω της επίδρασής του στους παράγοντες κινδύνου τους. Τα αποτελέσματα των μελετών παρέμβασης υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση 6 φλιτζανιών καφέ την ημέρα αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο αίμα της ολικής χοληστερόλης (κατά 11,8 mg/dl), της LDL χοληστερόλης (κατά 6,5 mg/dl), των τριγλυκεριδίων (κατά 5,9 mg/dl) και της απολιποπρωτεΐνης β (κατά 3,9 mg/dl), χωρίς να επηρεάζει την HDL χοληστερόλη και την απολιποπρωτεΐνη α (394). Η επίδραση του καφέ στην ολική χοληστερόλη οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά στην αύξηση της LDL χοληστερόλης και είναι πιο έντονη στα άτομα που έχουν υπερλιπιδαιμία, πίνουν τουλάχιστον 6 φλιτζάνια καφέ την ημέρα, καταναλώνουν βρασμένο καφέ και είναι μεγάλοι σε ηλικία (394). Πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση κλινικών μελετών επιβεβαίωσε τα προηγούμενα ευρήματα, δείχνοντας θετική δοσοεξαρτώμενη σχέση της κατανάλωσης καφέ και της ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς και των τριγλυκεριδίων (395). Η αυξημένη υπερχοληστερολαιμική δράση του βρασμένου καφέ οφείλεται κυρίως στην καφεστόλη (14), η οποία αποτελεί αγωνιστή των υποδοχέων φαρνεζόλης Χ (farnesoid X -FXR) και πρεγνάνιου Χ (pregnana X -PXR) που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων (396), αυξάνει τη δραστηριότητα της μεταφορικής πρωτεΐνης εστέρων χοληστερόλης (397) και μειώνει τη σύνθεση της χολής (398).

Ο καφές ή/και η καφεΐνη ασκούν ευεργετική δράση σε παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης, καθώς αυξάνουν την αντίσταση της LDL στην οξείδωση (181, 399), παρεμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και, κατά επέκταση, τον κίνδυνο θρομβογένεσης (400-403). Δεν είναι ξεκάθαρο αν μειώνουν και τις στεφανιαίες ασβεστοποιήσεις (371, 404). Ο μηχανισμός που η καφεΐνη δρα προστατευτικά στον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης αφορά την υπερέκφραση των υποδοχέων της αδενοσίνης (400) και τη μείωση της διφωσφατάσης της αδενοσίνης (401). Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζει η ενσωμάτωση των φαινολικών συστατικών του καφέ στα αιμοπετάλια (180).

Η ομοκυστεΐνη αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (405). Μελέτες παρέμβασης (406-409), καθώς και επιδημιολογικές (410-411), καταλήγουν ότι ο καφεϊνούχος καφές, ανεξάρτητα από το είδος του, αυξάνει την συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης. Η καφεΐνη του καφέ είναι υπεύθυνη για τη μισή περίπου αύξηση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης (406) και τα χλωρογενικά οξέα προκαλούν, επίσης, αυξήσεις των συγκεντρώσεών της (412).

Όσον αφορά την κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης και την επίδραση στον κίνδυνο υπέρτασης, τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών δεν είναι καταληκτικά (219, 413-423). Η κατανάλωση <1 και >3 φλιτζάνια καφέ την ημέρα δεν αυξάνει τον κίνδυνο για υπέρταση, ωστόσο μια μικρή αύξηση του κινδύνου συμβαίνει για καταναλώσεις 1-3 φλιτζανιών καφέ την ημέρα (424). Φαίνεται, ξανά, ότι ο γονότυπος του ατόμου παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς τα άτομα που ήταν μέτριοι-υψηλοί καταναλωτές καφέ και ήταν ομόζυγοι ως προς το CYP1A2*1A αλλήλιο (δηλαδή άτομα που μεταβολίζουν γρήγορα την καφεΐνη) βρίσκονταν σε μειωμένο κίνδυνο να αναπτύξουν υπέρταση (425). Μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών σε υγιή και υπερτασικά άτομα δείχνουν ότι η κατανάλωση καφεΐνης και καφεϊνούχου καφέ προκαλεί μία άμεση αύξηση στην αρτηριακή πίεση, συστολική και διαστολική (426-427), η οποία διαρκεί για τουλάχιστον 3 ώρες από την κατανάλωση της (380). Η δράση του καφεϊνούχου καφέ αποδίδεται κυρίως στην καφεΐνη, καθώς η σκέτη καφεΐνη βρέθηκε να αυξάνει 2-3 φορές περισσότερο την αρτηριακή πίεση σε σχέση με καφεϊνούχο καφέ που περιέχει ίδια ποσότητα καφεΐνης (427), ενώ ο ντεκαφεϊνέ καφές δεν ασκεί δυσμενή δράση (428-430). Πιθανώς αναπτύσσεται ανοχή στις δράσεις της καφεΐνης στο πέρασμα του χρόνου, καθώς σε υπερτασικά άτομα η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ για 2 βδομάδες δεν είχε επίδραση στις τιμές της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ ή με δοκιμασία ελέγχου (380). Εξετάζοντας τον τύπο του καφέ, ο βρασμένος καφές

βρέθηκε να προκαλεί μεγαλύτερες αυξήσεις, ακολουθούμενος από τον καφέ φίλτρου, ενώ ο στιγμιαίος παρουσίασε μηδαμινή επίδραση (427, 431). Στον καρδιακό ρυθμό η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης δεν παρουσίασε σημαντική επίδραση (μη σημαντική αύξηση) (427).

Η καφεΐνη επιδρά στην αρτηριακή πίεση μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης, ο οποίος αυξάνει τη συστηματική αγγειακή αντίσταση και μειώνει την αγγειοδιαστολή (426, 432-433). Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρη η επίδρασή της στην αγγειοσύσπαση, στην αιματική ροή, και στις περιφερειακές αντιστάσεις (434-436). Η καφεΐνη αυξάνει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης, προκαλεί νεφρικές επιδράσεις και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (145, 437-439). Φαίνεται ότι η αύξηση που προκαλεί στην αρτηριακή πίεση διαμεσολαβείται από διαφορετικούς μηχανισμούς στους άντρες και στις γυναίκες: στους άντρες φαίνεται να αυξάνει την αγγειακή αντίσταση, ενώ στις γυναίκες την καρδιακή παροχή (440).

Ο καφεϊνούχος καφές καθώς και η καφεΐνη ασκούν μία οξεία δυσμενή δράση στην αρτηριακή ελαστικότητα και στα κύματα ροής των αρτηριών (430, 441-442), ενώ για τον ντεκαφεϊνέ καφέ δεν βρέθηκε αντίστοιχη επίδραση (430, 441). Όσον αφορά τη λειτουργία του ενδοθηλίου, τα δεδομένα δεν είναι ξεκάθαρα. Επιδημιολογική μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ σχετίστηκε αντίστροφα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε διαβητικές και υγιείς γυναίκες, αντίστοιχα (443). Από την άλλη, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δεν είναι καταληκτικά για τη δράση του καφεϊνούχου καφέ, αν και δείχνουν μια ευεργετική επίδραση του ντεκαφεϊνέ καφέ και της καφεΐνης (429, 444-448). Τα χλωρογενικά οξέα ίσως αποτελούν ένα άλλο συστατικό του καφέ με ευνοϊκό ρόλο στη λειτουργία του ενδοθηλίου, καθώς σε υπερτασικά ποντίκια η χορήγηση τους μείωσε τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την αγγειακή υπερτροφία (174).

Καφές και Καρκίνος

Η βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του καφέ (καφεϊνούχου και μη) στον καρκίνο είναι αρκετά εκτενής και, ανάλογα με το είδος του καρκίνου, είναι περισσότερο ή λιγότερο καταληκτική. Σε γενικές γραμμές, η κατανάλωση καφέ φαίνεται να μην σχετίζεται με τα περισσότερα είδη καρκίνου, να έχει προστατευτική δράση σε κάποια άλλα, ενώ δεν είναι ξεκάθαρο αν αυξάνει τον κίνδυνο για τους καρκίνους της ουροδόχου κύστης, του προστάτη, των πνευμόνων και της λευχαιμίας των παιδιών. Πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών που εξέτασε τη σχέση της κατανάλωσης καφέ και των καρκίνων συνολικά, κατέληξε

ότι για κάθε αύξηση της κατανάλωσης καφέ κατά ένα φλιτζάνι την ημέρα, ο κίνδυνος για καρκίνο μειώνεται κατά 3% (449).

Η κατανάλωση καφέ σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για καρκίνο του ήπατος (449-451), του ενδομητρίου (449, 452-453), των μαστών (449, 454), της λευχαιμίας (449), του στόματος και του φάρυγγα (449, 455-456). Δεν είναι διευκρινισμένο αν η κατανάλωση του προστατεύει ή δεν επιδρά στον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου (449, 457-459), του παγκρέατος (449, 460-461) και του οισοφάγου (449, 455).

Ο καφές δεν φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο των νεφρών (449, 462), των ωοθηκών (449, 463-464), του θυρεοειδούς αδένα (465), του μη μελανώματος (449), του στομάχου (449, 466) και του λάρυγγα (455). Από την άλλη, δεν είναι ξεκάθαρο αν αυξάνει σε μικρό βαθμό ή δεν επιδρά στον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου των πνευμόνων (449, 467), καθώς και ποια είναι η επίδραση του στον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη (449, 468) και της ουροδόχου κύστης (449, 469). Παλαιότερη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η κατανάλωση καφέ αυξάνει κατά ~20% τον κίνδυνο για καρκίνο στην ουρική οδό σε σχέση με τη μη κατανάλωση (470). Τέλος, η κατανάλωση καφέ από την μητέρα κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται να παρουσιάζει μια μικρή αύξηση του κινδύνου λευχαιμίας στα παιδιά τους για καταναλώσεις άνω των 2 φλιτζανιών καφέ/ημέρα και όταν υπάρχουν χρωμοσωμικές μετατοπίσεις (471).

Καφές και Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες

Μετα-αναλύσεις που αφορούσαν επιδημιολογικές μελέτες συμπεριλαμβανομένων μελετών ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές και προοπτικές, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης δρα προστατευτικά για τη νόσο του Parkinson με ή χωρίς δοσοεξαρτώμενο τρόπο (472-474). Η πρόσληψη 3 φλιτζανιών καφέ τη μέρα για 10 χρόνια βρέθηκε να μειώνει τον κίνδυνο κατά 22% (475), ενώ το μέγεθος της επίδρασης φαίνεται να εξαρτάται από το γονότυπο του ατόμου (μειωμένος κίνδυνος για τους πολυμορφισμούς rs4998386_T, rs2470890, rs762551) (476-477). Δεν είναι ξεκάθαρο πως η θεραπεία με οιστρογόνα σε μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες επιδρά στον κίνδυνο για την ασθένεια (473, 478), αν και η μη θεραπεία συνδυαστικά με την κατανάλωση καφέ σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο για θνησιμότητα από Parkinson (479). Κλινική μελέτη έδειξε ότι δόσεις καφεΐνης από 200 έως 400 mg μπορούν να γίνουν καλά ανεκτές από ασθενείς με νόσο του Parkinson, ενώ μεγαλύτερες όχι τόσο πολύ (123).

Η καφεΐνη δρα προστατευτικά στην ασθένεια του Parkinson, καθώς επηρεάζει κινητικούς και μη κινητικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο (123). Προκαλεί μείωση της ντοπαμινεργικής νευροτοξικότητας και του εκφυλισμού των ντοπαμινικών νεύρων, ακόμα και αν ο εκφυλισμός έχει ξεκινήσει να συμβαίνει, μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης (480-483).

Η βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του καφέ και της καφεΐνης στην ασθένεια του Alzheimer και στην άνοια είναι, επίσης, περιορισμένη και λιγότερο ξεκάθαρη σε σχέση με τη νόσο του Parkinson. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αντίστροφη ή καμία σχέση της κατανάλωσης καφέ ή/και καφεΐνης και του κινδύνου για Alzheimer (484-487) και της έκπτωσης μνήμης (488-492), ενώ δεν φάνηκε επίδραση στον κίνδυνο για άνοια (487, 493). Στη μελέτη CAIDE, ο κίνδυνος για άνοια και Alzheimer στην τρίτη ηλικία μειώθηκε κατά 65% όταν υπήρχε κατανάλωση καφέ 3-5 φλιτζανιών/ημέρα κατά τη μέση ηλικία (494). Σε υψηλές δόσεις καφεΐνης ο κίνδυνος νευροπαθολογικών αλλοιώσεων (487) και άνοιας μειώνεται ή υπάρχει καθυστέρηση στην εκδήλωση άνοιας όταν προϋπάρχει ήπια ανεπάρκεια μνήμης (495). Μετα-ανάλυση έδειξε μια τάση για αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης και της άνοιας και της ανεπάρκειας μνήμης, ενώ δεν βρήκε σημαντική επίδραση στον κίνδυνο της νόσου του Alzheimer και της έκπτωσης μνήμης, αν και ο σχετικός κίνδυνος ήταν μικρότερος της μονάδας (496). Πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά στηρίζονται σε πολύ λίγες έρευνες και πρέπει να ερμηνεύονται με επιφύλαξη σύμφωνα με τους συγγραφείς (496). Η προστατευτική δράση της καφεΐνης στην μνήμη ίσως να σχετίζεται και με το μέσο χορήγησης της καφεΐνης, καθώς τάση για πιο ευεργετική επίδραση παρουσίασε η κατανάλωση καφέ σε σχέση με το τσάι και την σκέτη καφεΐνη (497). Μελέτη σε ποντίκια βρήκε ότι ο καφεϊνούχος καφές αυξάνει περισσότερο τα επίπεδα του παράγοντα διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων (granulocyte-colony stimulating factor-GCSF), παράγοντα που σχετίζεται με την καλή λειτουργία της μνήμης σε σχέση με τον ντεκαφεϊνέ καφέ ή τη σκέτη καφεΐνη, υποδεικνύοντας ότι η καφεΐνη ασκεί ευεργετικές επιδράσεις σε συνεργασία με άλλα συστατικά του καφέ (498).

Η καφεΐνη εμπλέκεται στη μείωση του κινδύνου για Alzheimer μέσω της μείωσης του β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο και στο πλάσμα, της μείωσης της έκφρασης της β-και γ-σεκρετάσης και της πρεσενιλίνης-1, της μείωσης της ενεργής και της ολικής κινάσης της συνθάσης του γλυκογόνου-3, της μείωσης των διαταραχών του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, της διέγερσης νευρικών μονοπατιών προ-επιβίωσης, της μείωσης προ-αποπτοτικών μονοπατιών στον εγκέφαλο, της προαγωγής της αύξησης των δενδριτικών νευρικων

κυττάρων του εγκεφάλου, και του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης (499-507). Τα χλωρογενικά οξέα παρουσίασαν σε ποντίκια προστατευτική δράση στην αμνησία μέσω παρεμπόδισης της ακετυλοχολυνεστεράσης και της μηλονδιαλδεϋδης στον υπόκαμπο και στον εμπρόσθιο λοβό (508) και μέσω μείωσης της απόπτωσης νευρικών κυττάρων (509). Ο ψημένος καφές φαίνεται ότι έχει μεγαλύτερη νευροπροστατευτική ικανότητα από τον πράσινο καφέ λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε λακτόνες χλωρογενικών οξέων και λιπόφιλων αντιοξειδωτικών (510).

Καφές και άλλα Νοσήματα

Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση του καφέ ή/και της καφεΐνης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και είναι όλες επιδημιολογικές. Τα ευρήματα των μελετών δεν είναι καταληκτικά σχετικά με το αν ο καφές, καφεϊνούχος ή μη, επιδρά ή όχι στον κίνδυνο ρευματοειδούς αρθρίτιδας (511-515). Αν υπάρχει δυσμενής επίδραση του καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ, αυτή φάνηκε με κατανάλωση ≥4 φλιτζανιών καφέ την ημέρα (511, 515). Όσον αφορά την ουρική αρθρίτιδα, προοπτικές και συγχρονικές μελέτες έδειξαν αντίστροφη σχέση της κατανάλωσης καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ, ή/και της καφεΐνης, με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα καθώς και με τον κίνδυνο ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας (516-520). Ίσως η ευεργετική επίδραση να οφείλεται στις χαμηλές αποθήκες σιδήρου, με τις οποίες σχετίζεται η κατανάλωση καφέ, και οι οποίες σχετίζονται θετικά με τον κίνδυνο ουρικής αρθρίτιδας (521).

Η κατανάλωση καφέ μάλλον μειώνει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης (522-523) και επανεμφάνισής της (524). Παρόλα αυτά, ενδέχεται η υψηλή κατανάλωση καφεΐνης να αυξάνει τον κίνδυνο για δημιουργία πέτρας ασβεστίου-οξαλοξικού στα νεφρά σε άτομα με ή χωρίς νεφρολιθίαση (525). Επιπρόσθετα, η συστηματική κατανάλωση καφέ βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία, όπως προσδιορίστηκε από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (glomelural filtration rate - GFR) (526).

Στις ασθένειες του ήπατος, η κατανάλωση καφέ σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες σχετίζεται αντίστροφα με τα επίπεδα ενζύμων που εμπλέκονται στο ηπατικό τραύμα, και κατ' επέκταση προστατεύει από το ηπατικό τραύμα που προκαλείται από το αλκοόλ ή/και το τσιγάρο (303, 527-535). Επίσης, επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι ο καφές ή/και η καφεΐνη σχετίζονται αντίστροφα και με την ίνωση και κίρρωση, αλκοολική και μη, του ήπατος, τη σοβαρότητά και την πρόοδό της, καθώς και με το λιπώδες ήπαρ μη αλκοολικής αιτιολογίας (536-544). Ο μεταβολίτης της καφεΐνης παραξανθίνη έχει, επίσης, βρεθεί να

παρεμποδίζει τη δημιουργία ίνωσης στο συκώτι (545). Επιπρόσθετα, η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης σχετίστηκε αντίστροφα με την πρόοδο της χρόνιας ηπατίτιδας-C (539, 546), καθώς και με τη θετική απόκριση των ασθενών στην φαρμακευτική αγωγή (547). Σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης παρέμβασης, οι επιδράσεις του καφέ σε δείκτες της ηπατικής λειτουργίας ίσως διαφοροποιούνται ανάλογα με το φύλο (548).

Ο ρόλος του καφέ και της καφεΐνης στην οστεοπόρωση δεν είναι ξεκάθαρος, αν και η επικρατούσα άποψη είναι ότι δεν είναι ευεργετικός για ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες. Μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου (549-550). Ωστόσο, η πλειονότητα των μελετών έδειξε ότι η κατανάλωσή τους δεν είχε επίδραση στον κίνδυνο οστεοπόρωσης/μείωσης της οστικής πυκνότητας (551-559). Η καχεόλη έχει βρεθεί να παρεμποδίζει τη διαφοροποίηση και δραστηριότητα των οστεοκλαστών, ασκώντας προστατευτικό ρόλο για τα οστά (560). Παρόλα αυτά, η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης βρέθηκε να μειώνει την οστική πυκνότητα σε ηλικιωμένες γυναίκες (561) που δεν έπιναν γάλα σε καθημερινή βάση (562) ή είχαν πρόσληψη ασβεστίου <750 mg/ημέρα (563). Φαίνεται ότι τα γονίδια παίζουν σημαντικό ρόλο και στην περίπτωση των οστών, καθώς η πρόσληψη >300 mg καφεΐνης/ημέρα βρέθηκε να επιταχύνει την απώλεια οστών σε μεταμμηνοπαυσιακές ηλικιωμένες γυναίκες, κυρίως όταν υπήρχε συγκεκριμένος γονότυπος σχετικά με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (564). Επίσης, ότι υψηλοί καταναλωτές καφέ με γρήγορο μεταβολισμό καφεΐνης παρουσίαζαν μεγαλύτερη οστική απώλεια (565).

Τα ευρήματα των επιδημιολογικών μελετών δεν είναι καταληκτικά ούτε για το αν ο καφές ή/και η καφεΐνη αυξάνουν, μειώνουν ή δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο για κατάγματα των οστών (566-577). Η αύξηση του κινδύνου φάνηκε κυρίως στις γυναίκες με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και κατανάλωση καφεΐνης ≥330 mg/ημέρα (578). Η Massey κατέληξε ότι μπορεί με ασφάλεια να γίνει σύσταση για μέτρια κατανάλωση καφέ και καφεΐνης (≤ 300 mg καφεΐνης/μέρα) στα ηλικιωμένα άτομα (579).

Ο καφές, καφεϊνούχος και ντεκαφεϊνέ, φαίνεται να μην επιδρά σε παράγοντες σχετικούς με το άσθμα (580) ή να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του (581-582). Επίσης, η καφεΐνη βελτιώνει αναπνευστικούς παράγοντες σε άτομα που έχουν αναπτύξει ήδη άσθμα (583-584). Όσον αφορά την υγεία των ματιών, προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι η καφεΐνη μπορεί να δράσει προστατευτικά στην εμφάνιση καταρράκτη (585-587).

Τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ ή/και καφεΐνης αλλά όχι ντεκαφεϊνέ καφέ σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης σε γυναίκες και σε άντρες (588-590). Ακόμα και η προσδοκία της κατανάλωσης καφέ σχετίστηκε με μειωμένη κατάθλιψη (591). Από την άλλη, η κατανάλωση καφεΐνης έχει βρεθεί να σχετίζεται δυσμενώς με την εκδήλωση διαφόρων ψυχιατρικών συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης και του χαμηλότερου αισθήματος ευεξίας (592-595) υποδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδρασή της με άλλα συστατικά του καφέ πιθανώς οδηγούν στην ευεργετική του δράση. Έχει προταθεί, επίσης, ότι αυτή η ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην κατάθλιψη, ίσως οφείλεται στο κοινωνικό πλαίσιο που συνοδεύει την πρόσληψη του καφέ, όπως για παράδειγμα η κατανάλωση συζητώντας μαζί με φίλους (596).

Καφές και Θνησιμότητα

Ο καφές ή/και η καφεΐνη, σύμφωνα με την πλειονότητα των επιδημιολογικών δεδομένων, δεν επηρεάζουν ή μειώνουν τον κίνδυνο για θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, δηλαδή από καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο, κίρρωση του ήπατος, ΣΔ2, ρευματοειδή αρθρίτιδα, νευροεκφυλιστικές ασθένειες, ασθένειες του αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τραύματα και μολύνσεις. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν υγιή και ασθενή άτομα, καπνιστές ή μη, παχύσαρκα ή φυσιολογικού βάρους άτομα, με κάποιες μελέτες να υποστηρίζουν μια πιο ευεργετική επίδραση στις γυναίκες. Επίσης, στην περίπτωση της ευεργετικής επίδρασης αυτή συμβαίνει με ή χωρίς δοσοεξαρτώμενο τρόπο ή μπορεί να είναι σχέση τύπου U ή J (230, 310, 375-378, 501, 597-616). Η κατανάλωση τουλάχιστον 6 φλιτζανιών καφέ την ημέρα από άντρες και γυναίκες βρέθηκε να σχετίζεται με 10% και 15%, αντίστοιχα, χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (610). Επίσης, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες ο καφές ή/και η καφεΐνη σχετίζονται και με μειωμένο κίνδυνο αυτοκτονίας (602, 617). Μελέτη έδειξε ότι η σχέση αυτή ήταν σχήματος J (2-7 φλιτζάνια καφέ/μέρα ο μικρότερος κίνδυνος, 10 φλιτζάνια καφέ/μέρα ο μεγαλύτερος) (618).

Καφές/Καφεΐνη και Ειδικές Ομάδες Πληθυσμού

Σχετικά με τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η κατανάλωση καφέ και καφεΐνης (>300 mg καφεΐνης/ημέρα) σχετίζεται με προβλήματα στη γονιμότητα και στη σύλληψη με ή χωρίς δοσοεξαρτώμενο τρόπο (619-626), αν και άλλες μελέτες δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση (627-630). Όσον αφορά την ποιότητα του σπέρματος στους άντρες, πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η κατανάλωση καφέ δεν σχετίζεται με την

πυκνότητα, κινητικότητα και φυσιολογική μορφολογία του σπέρματος (631). Από την άλλη, ο καφές ή/και η καφεΐνη που καταναλώνονται πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνουν (>100 ή >300 mg/ημέρα) τον κίνδυνο αποβολής (632-643), ενώ δεν έχουν επίδραση στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (632, 644-645), αλλά μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά το μέγεθος του εμβρύου ή/και το σωματικό βάρος του νεογνού (641, 644, 646-655). Η πρόσληψη καφεΐνης βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο αποθανόντων νεογνών κατά τον τοκετό (633) και ίσως σε πολύ μικρό βαθμό ή καθόλου τον κίνδυνο εμφάνισης ανωμαλιών (>10 mg καφεΐνης/ημέρα) (656-661). Επίσης, η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης από τη μητέρα σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου Down στο παιδί (662) και προ-εκλαμψίας στη μητέρα (663). Φαίνεται, ότι και τα έμβρυα αποκτούν ανοχή στις δράσεις της καφεΐνης μετά από συστηματική κατανάλωση της μητέρας (664). Οι Christian & Brent κατέληξαν ότι η μέτρια κατανάλωση καφεΐνης από τις εγκύους είναι ασφαλής (<5-6 mg/kg σωματικού βάρους), ενώ μεγαλύτερες δόσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές στην εγκυμοσύνη (665).

Η καφεΐνη που καταναλώνεται από τις θηλάζουσες μητέρες περνάει στο μητρικό γάλα (69, 666) και πιο συγκεκριμένα στα λιπίδια του γάλακτος (667). Η καφεΐνη, ίσως, επιδρά αρνητικά στη διάρκεια του θηλασμού (668). Σε υψηλές δόσεις έχουν βρεθεί μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό, στη διάρκεια του ύπνου και στην ευερεθιστότητά των νεογνών, ενώ η μέτρια κατανάλωση, 2-3 φλιτζανιών καφεϊνούχων ποτών/ημέρα, δεν παρουσίασε δυσμενείς επιδράσεις (669-670). Επιπρόσθετα, η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή/και του θηλασμού από τη μητέρα δεν σχετίστηκε με διαταραχές υπερκινητικότητας και απόσπασης προσοχής στη μετέπειτα ζωή των παιδιών τους (671).

Στα παιδιά και τους εφήβους, οι προβληματισμοί σχετικά με την κατανάλωση καφεΐνης αφορούν πιθανές αρνητικές επιδράσεις της στην φυσιολογία, π.χ. στην ανάπτυξη του εγκεφάλου τους, κυρίως στις περιοχές με υποδοχείς αδενοσίνης, στη συμπεριφορά, ψυχολογία, απόδοση και στην ποιότητα του ύπνου τους (672). Οι προβληματισμοί αυτοί αφορούν, εμμέσως, και την ποιότητα της διατροφής και το σωματικό τους βάρος, λόγω της αυξημένης κατανάλωσης ποτών με υψηλό ενεργειακό περιεχόμενο, στα οποία περιέχεται η καφεΐνη. Φαίνεται ότι δόσεις καφεΐνης έως 3 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα είναι ασφαλείς και σχετίζονται με βελτιώσεις στην απόδοση, ενώ μεγαλύτερες δόσεις σχετίζονται με προβλήματα συμπεριφοράς όπως νευρικότητα, υπερκινητικότητα, στομαχόπονοι, ναυτία (673). Οι Nawrot και συν. πρότειναν ως συστάσεις για τον υγιή ενήλικο πληθυσμό

κατανάλωση καφεΐνης μέχρι 400 mg/ημέρα, για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μέχρι 300 mg/ημέρα και για παιδιά μέχρι 2,5 mg/kg σωματικού βάρους/μέρα (674).

Συμπερασματικά, η επίδραση του καφέ ή/και της καφεΐνης έχει μελετηθεί εκτενώς σε κάποιες ασθένειες και λιγότερο σε άλλες. Φαίνεται ότι η κατανάλωση τους επιδρά ευεργετικά στη μείωση του κινδύνου για ΣΔ2, κάποιων μορφών καρκίνου, νευροεκφυλιστικών ασθενειών, κυρίως στη νόσο του Parkinson, και λιγότερο ξεκάθαρα στη νόσο του Alzheimer, στις ασθένειες του ήπατος, στην ουρική αρθρίτιδα και στη θνησιμότητα από κάθε αιτία. Επιπρόσθετης διερεύνησης χρήζει η επίδραση στα καρδιαγγειακά νοσήματα, σε κάποιες μορφές καρκίνου, στον κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και κατάθλιψης. Επίσης, επιπλέον έρευνα είναι απαραίτητη για να αναδειχθούν και οι μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από τις δράσεις τους.

Αντιοξειδωτική και Αντιφλεγμονώδης Ικανότητα του Καφέ και της Καφεΐνης

Πολλά χρόνια νοσήματα σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό στρες και υποβόσκουσα φλεγμονή (675). Ο καφές, ως τρόφιμο, δηλαδή ως σύνολο συστατικών, και η καφεΐνη, ως συστατικό του, μπορεί να ασκήσουν τις δράσεις τους στην υγεία, εμμέσως, μέσω της επίδρασής τους στις δύο αυτές παραμέτρους. Θα αναφερθούν παρακάτω αναλυτικά πρώτα οι επιδράσεις της καφεΐνης και στη συνέχεια του καφέ στο οξειδωτικό στρες και στη φλεγμονή.

Η καφεΐνη παρουσιάζει αντιοξειδωτική (676-677) αλλά και προ-οξειδωτική δράση (678). Συγκεκριμένα, μειώνει τη λιποειδική υπεροξείδωση (679-680) και μαζί με τους μεταβολίτες της, θεοβρωμίνη και ξανθίνη, προστατεύουν το DNA από οξειδωτική καταστροφή καταπολεμώντας την παραγωγή ριζών υδροξυλίου (676). *In vitro* αυξάνει την αντίσταση στην οξείδωση της LDL, είτε με το να ενσωματώνεται στα σωματίδια της LDL και να αποτρέπει την άμεση επαφή με τις οξειδωτικές ρίζες, είτε με την αυξημένη καταπολέμηση των ριζών αυτών (681). Από την άλλη, έχει βρεθεί, *in vitro*, να παρουσιάζει προοξειδωτική δράση σε υψηλές συγκεντρώσεις, με το να επάγει την υπεροξείδωση γαλακτωμάτων του λινολεϊκού οξέος (682). Η προ-οξειδωτική της δράση, ίσως εξηγεί κάποιες δυσμενείς επιδράσεις της στην υγεία.

Η καφεΐνη έχει σε ανθρώπους (446) και ποντίκια (683-684) αντιφλεγμονώδη δράση, αν και *in vitro* έχει βρεθεί αύξηση σε κάποιους προφλεγμονώδεις δείκτες μετά τη χορήγηση της (685). Κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής στο ήπαρ ποντικιών, υψηλές δόσεις καφεΐνης 10-20 mg/kg σωματικού βάρους βρέθηκαν να την επιτείνουν μέσω του ανταγωνισμού των

υποδοχέων της αδενοσίνης, ενώ υψηλότερες δόσεις (100 mg/kg σωματικού βάρους) να την αναστέλλουν μέσω ανεξάρτητου μηχανισμού από τον ανταγωνισμό των υποδοχέων της αδενοσίνης (686). Επίσης, και ο μεταβολίτης της παραξανθίνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση σε ποντίκια με το να μειώνει μεταξύ άλλων την παραγωγή της ιντερλευκίνης-6 (interleukin-6 - IL-6) και του TNFa (687).

Σχετικά με τον καφέ, έχει βρεθεί να παρουσιάζει μια συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα, η οποία είναι μεγαλύτερη από μεμονωμένα συστατικά του, όπως καφεΐνη, χλωρογενικά οξέα και καφεϊκό οξύ (688). Ο καφές μειώνει τη λιποειδική υπεροξείδωση και την οξειδωτική τροποποίηση της LDL (399), την καταστροφή του DNA (689-690) και των πρωτεϊνών (691) και αυξάνει τις συγκεντρώσεις και δραστικότητες διαφόρων αντιοξειδωτικών ενζύμων, μεταξύ των οποίων της γλουταθειόνης και της αναγωγάσης του δισουλφιδίου της γλουταθειόνης (244). Δύο μελέτες, ωστόσο, δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια επίδραση (692-693).

Ο καφεϊνούχος καφές βρέθηκε να έχει *in vivo* και *in vitro* υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα από το μη καφεϊνούχο (694-696) και *in vitro* ο ψημένος από τον πράσινο (510). Επίσης, ο βαθμός ψησίματος φαίνεται να παίζει ρόλο (697) με τον μέτρια ψημένο καφέ να εμφανίζει, πιθανώς, το μεγαλύτερο αντιοξειδωτικό δυναμικό *in vitro* (53). Σχετικά με τον τύπο του καφέ, ο εσπρέσο και ο καφές παρασκευασμένος από μηχανή μόκας παρουσίασαν *in vitro* μεγαλύτερη αντιοξειδωτική ικανότητα από τον καφέ φίλτρου και τον καφέ παρασκευασμένο με έμβολο (698). Φαίνεται ότι ανάλογα με το μετρούμενο δείκτη οξειδωτικού στρες διαφορετικά είδη καφέ υπερτερούν από τα άλλα, αλλά σε γενικές γραμμές όλα παρουσιάζουν σημαντική αντιοξειδωτική ικανότητα *in vitro* (696). Επίσης στον πράσινο μόνο καφέ φάνηκε ότι η ποικιλία Robusta έχει υψηλότερο αντιοξειδωτικό δυναμικό από την ποικιλία Arabica *in vitro* (699). Ο καφές ανεξάρτητα από τον τύπο του, έχει τη μεγαλύτερη ή από τις μεγαλύτερες αντιοξειδωτικές ικανότητες σε σχέση με διάφορα είδη τσαγιού, χυμών, κακάο, άλλων μη αλκοολούχων αφεψημάτων, κρασιού και άλλων αλκοολούχων ποτών, *in vitro* και *in vivo* (699-704).

Όσον αφορά την επίδραση του καφέ στη φλεγμονή η έρευνα σε ανθρώπους είναι πολύ περιορισμένη, στηρίζεται κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες και παρουσιάζει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι επιδημιολογικές μελέτες στην πλειονότητά τους υποστηρίζουν αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ με την αύξηση της φλεγμονής, όπως μετρήθηκε από διάφορους προφλεγμονώδεις (c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (c-reactive protein-CRP), IL-6,

αμυλοειδές Α του ορού (serum amyloid A – SAA), TNFa και το διαλυτό υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων 2 (soluble tumor necrosis factor receptor 2-sTNFR2)) και αντιφλεγμονώδεις δείκτες (αδιπονεκτίνη) σε υγιή και άτομα με ΣΔ2 (303, 443, 534, 705-708). Ωστόσο, άλλες μελέτες είτε δεν έχουν βρει συσχέτιση (294, 709-710) είτε έχουν καταγράψει θετική συσχέτιση μεταξύ προφλεγμονωδών δεικτών και κατανάλωσης καφέ και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (19, 711). Στη μελέτη των Tsioufis και συν. η σχέση αυτή αφορούσε υπερτασικούς καπνιστές που κατανάλωναν περισσότερα από 4 φλιτζάνια καφέ ημερησίως (711). Από την άλλη, η αντιφλεγμονώδης δράση του καφέ σε μεσήλικες και ηλικιωμένους Ιάπωνες, όπως μετρήθηκε από τα επίπεδα της CRP, παρουσιάστηκε μόνο στους άντρες με υψηλή τιμή γ-γλουταμινοτρανσφεράσης ή υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, υποδεικνύοντας ότι η αντιφλεγμονώδης δράση του καφέ είναι πιο έντονη όταν υπάρχει αυξημένο οξειδωτικό στρες (712-713). Επιπρόσθετα, η κατανάλωση καφέ βρέθηκε να εξασθενεί τη θετική σχέση μεταξύ ΔΜΣ και επιπέδων CRP υπέρβαρων/παχύσαρκων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που δεν ακολουθούσαν θεραπεία αντικατάστασης ορμονών (708).

Μελέτες σε ποντίκια υποστηρίζουν στην πλειονότητά τους μια ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης καφέ στα επίπεδα φλεγμονής (498, 684, 700, 714). Από τις ελάχιστες μελέτες παρέμβασης σε ανθρώπους, βρέθηκε ότι η κατανάλωση 5-8 φλιτζανιών καφέ (φίλτρου και στιγμιαίου) την ημέρα για 1-2 μήνες αύξησε τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ή/και της IL-6, ή/και μείωσε τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-18 [interleukin-18 (IL-18)], ενώ δεν επηρεάστηκαν άλλοι δείκτες μεταξύ των οποίων οι υποδοχέας-α της ιντερλευκίνης-1 (interleukin-1 receptor a-IL-1ra), CRP και SAA (715-716). Επιπρόσθετα, η κατανάλωση 5 φλιτζανιών στιγμιαίου ντεκαφεϊνέ καφέ για 8 εβδομάδες μείωσε τα επίπεδα της φετουΐνης-Α (716). Η φετουϊνη-Α είναι μία πολυλειτουργική πρωτεΐνη, η οποία εμπλέκεται σε μία σειρά φυσιολογικών και παθολογικών διαδικασιών, όπως στις αγγειακές ασβεστοποιήσεις, στη ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών, στην ινσουλινοαντίσταση, στον έλεγχο της δραστηριότητας των πρωτεασών, στα σήματα πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού και σε νευροεκφυλιστικές διαδικασίες (717).

Φαίνεται, λοιπόν, ότι ο καφές παρουσιάζει πιο ξεκάθαρα αντιοξειδωτική δράση, ενώ η επίδρασή του στη φλεγμονή είναι μάλλον ευεργετική, αλλά απαιτείται επιπλέον διερεύνηση. Σε κάθε περίπτωση, αν και οι δύο αυτές δράσεις υπάρχουν, θα μπορούσαν να εξηγήσουν, εν μέρει, τουλάχιστον τον προστατευτικό του ρόλο στα διάφορα χρόνια νοσήματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Ερευνητικά Κενά – Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής

Ερευνητικά Κενά

Στο Κεφάλαιο 3 διερευνήθηκε η επίδραση του καφέ και της καφεΐνης στην υγεία. Φαίνεται ότι μπορούν να επηρεάσουν ένα πλήθος ασθενειών, στην πλειονότητα των περιπτώσεων ευεργετικά και έχουν προταθεί και επιμέρους μηχανισμοί. Σε κάποιες ασθένειες ο ευεργετικός τους ρόλος είναι περισσότερος ξεκάθαρος, όπως για παράδειγμα στον κίνδυνο για ΣΔ2 και νόσο του Parkinson, ενώ σε κάποιες άλλες περιπτώσεις τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα π.χ. καρδιαγγειακές ασθένειες, κάποια είδη καρκίνου και επιπλέον έρευνα κρίνεται απαραίτητη. Στη δεύτερη περίπτωση ανήκει και η επίδραση του καφέ ή/και καφεΐνης στην παχυσαρκία, καθώς οι επιδράσεις τους στο σωματικό βάρος και στο ισοζύγιο ενέργειας έχουν μελετηθεί από λίγες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες, όπως παρουσιάστηκε στην αρχή του Κεφαλαίου 3.

Δεδομένου του μεγάλου επιπολασμού της παχυσαρκίας και του κινδύνου που εγκυμονεί για πολλά χρόνια νοσήματα όπως ΣΔ2, η ανάγκη για άμεση αντιμετώπισή της είναι επιτακτική (718). Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως για παράδειγμα δίαιτα και άσκηση, μπορούν να επιφέρουν σημαντικά οφέλη στον έλεγχο του σωματικού βάρους (719), συνεπώς η εύρεση διατροφικών παραγόντων που επιδρούν στο ισοζύγιο ενέργειας είναι απαραίτητη. Ο καφές αποτελεί ένα από τα δημοφιλέστερα αφεψήματα των σύγχρονων, δυτικού τύπου, κοινωνιών, όπως για παράδειγμα των ΗΠΑ (720), οι οποίες πλήττονται άμεσα από την επιδημία της παχυσαρκίας και από τη μέχρι τώρα έρευνα φαίνεται ότι η επίδρασή του στον έλεγχο του σωματικού βάρους είναι μάλλον ωφέλιμη.

Όπως προαναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 3, η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης μπορεί να επηρεάζει ένα εύρος παραγόντων που σχετίζεται τόσο με την ενεργειακή πρόσληψη όσο και με την ενεργειακή δαπάνη. Βασικός προσδιοριστής της πρόσληψης ενέργειας είναι η όρεξη. Ως όρεξη ορίζεται ένα εύρος παραμέτρων που σχετίζονται με τη διατροφική συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένων του αισθήματος της πείνας, της δύναμης που ωθεί για αναζήτηση ενέργειας και της επιλογής συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών και γεύσεων (721). Ρυθμίζεται από παράγοντες στους οποίους συμμετέχουν τόσο το κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και η περιφέρεια. Όσον αφορά τον εγκέφαλο, η όρεξη ρυθμίζεται κυρίως από τον υποθάλαμο. Το πιο σημαντικό μέρος του υποθαλάμου για τη ρύθμιση της όρεξης αποτελεί ο

τοξοειδής πυρήνας στον οποίο βρίσκονται δύο πληθυσμοί νευρώνων, ένας που καταστέλλει την όρεξη (POMC/CART) και ένας που τη διεγείρει (NPY/AgRP) (722). Όσον αφορά την περιφέρεια, στην αναμονή και κατά τη διάρκεια της κατανάλωσης φαγητού και κατά την παρουσία θρεπτικών συστατικών στο γαστρεντερικό σωλήνα, εκκρίνονται ορμόνες από αυτόν, οι οποίες μπορούν να αλληλεπιδράσουν άμεσα με τα κέντρα όρεξης του εγκεφάλου (723). Σε γενικές γραμμές υπάρχουν δύο κατηγορίες σημάτων: τα μακράς διαρκείας σήματα τα οποία μεταφέρουν πληροφορίες στον εγκέφαλο σχετικά με τα αποθέματα ενέργειας του οργανισμού, τις ενδοκρινικές λειτουργίες και τη γενική υγεία, καθώς και τα σύντομης διαρκείας σήματα, τα οποία ρυθμίζουν την έναρξη και τον τερματισμό των γευμάτων (724). Στα μακράς διαρκείας σήματα ανήκουν κυρίως χυμικοί παράγοντες, μεταξύ των οποίων και ορμόνες, με πιο σημαντικές την λεπτίνη και την ινσουλίνη. Στα σύντομης διάρκειας σήματα ανήκουν νευρικά σήματα σχετικά με τους κιρκάδιους ρυθμούς διαφόρων δεικτών, μεταβολικά σήματα σχετικά με το ρυθμό χρήσης των «καυσίμων» από τον οργανισμό και γαστρεντερικά σήματα από τη διάταση του στομάχου και την απελευθέρωση γαστρεντερικών πεπτιδίων σε απόκριση της λήψης θρεπτικών συστατικών (725).

Η απόκριση του γαστρεντερικού συστήματος στην είσοδο θρεπτικών συστατικών μπορεί να χωριστεί σε τρεις φάσεις και περιλαμβάνει αισθητικούς, ορμονικούς και μηχανικούς παράγοντες: (α) την κεφαλική φάση, η οποία περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, οπτικά ερεθίσματα και ερεθίσματα όσφρησης ή/και γεύσης πριν και κατά τη διάρκεια της κατανάλωσης φαγητού, (β) την γαστρική φάση, η οποία περιλαμβάνει κυρίως την γαστρική διάταση και κένωση του στομάχου και (γ) την εντερική φάση, η οποία περιλαμβάνει κυρίως την κινητικότητα του λεπτού εντέρου, την μεταφορά και απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, καθώς και την έκκριση γαστρεντερικών ορμονών (726). Οι ορμόνες που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα και συμβάλλουν στο βραχυπρόθεσμο έλεγχο της όρεξης μπορούν να χωριστούν στις ανορεξιογόνες, όπως είναι το πεπτίδιο τυροσίνης-τυροσίνης (peptide tyrosine-tyrosine - PYY), το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (pancreatic polypeptide - PP), το GLP-1, η οξυνομοντιουλίνη, η χολοκυστοκινίνη, η αμυλίνη και στην ορεξιογόνο γρελίνη, στην ακυλιωμένη της μορφή (727).

Από τους διατροφικούς παράγοντες έχουν μελετηθεί εκτενώς ως προς την επίδραση τους στην όρεξη τα μακροθρεπτικά συστατικά και οι διαιτητικές ίνες. Όσον αφορά τα μακροθρεπτικά συστατικά, φαίνεται ότι οι πρωτεΐνες είναι αυτές που επάγουν το μεγαλύτερο βαθμό κορεσμού, ακολουθούμενες από τους υδατάνθρακες και τα λιπίδια (728), ενώ σημαντική αύξηση του κορεσμού επιφέρει και η κατανάλωση διαιτητικών ινών (729). Όσον

αφορά τον καφέ και την επίδρασή του στην όρεξη, ενώ υπάρχουν ανέκδοτες πεποιθήσεις στον πληθυσμό, σύμφωνα με τις οποίες η κατανάλωσή καφέ μπορεί να "ανοίξει" την όρεξη ή να την περιορίσει (730-731), η επιστημονική έρευνα είναι πολύ περιορισμένη. Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη βρήκε αντίστροφη δοσοεξαρτώμενη σχέση της κατανάλωσης καφέ και της συγκέντρωσης της λεπτίνης στο αίμα Ιαπώνων (303), αντίθετα με παλαιότερη μελέτη που δεν βρήκε σημαντική σχέση σε ηλικιωμένα άτομα (732). Επιπλέον, το αίσθημα του κορεσμού βρέθηκε να είναι μεγαλύτερο και οι συγκεντρώσεις λεπτίνης χαμηλότερες σε καταναλωτές μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης σε σχέση με καταναλωτές μικρότερων ποσοτήτων (241-242). Σχετικά με τις εργαστηριακές μελέτες και τα υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης, η χορήγηση καφεΐνης σε ντεκαφεϊνέ καφέ συνδυαστικά με κόκκινη πιπεριά στα γευματίδια του 24ώρου δεν επηρέασε τα αισθήματα πείνας, πληρότητας, κορεσμού, επιθυμίας για φαγητό και προσδοκώμενης κατανάλωσης φαγητού (237). Από την άλλη, η χορήγηση καφεΐνης μείωσε περαιτέρω το αίσθημα της πείνας και αύξησε το αίσθημα της πληρότητας που είχε ήδη προκαλέσει η νικοτίνη (733). Όσον αφορά τις ορμόνες της όρεξης, ο καφεϊνούχος ή/και ο ντεκαφεϊνέ καφές βρέθηκαν να αυξάνουν τα επίπεδα της χολοκυστοκινίνης (734) και να αυξάνουν ή να μην επιδρούν στις συγκεντρώσεις του GLP-1 (50, 355). Επιπρόσθετα, δεν είναι ξεκάθαρο αν ο καφές επιταχύνει ή όχι τη γαστρική κένωση (735-736). Ενδιαφέρον δείχνει η πρόταση των Dorri και συν. ότι ο καφές μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποδεσμευτούν οι υποδοχείς της όσφρησης μετά το μαγείρεμα και να αυξηθεί η όρεξη, η οποία χάνετε εν μέρει με αυτό (737).

Φαίνεται, λοιπόν, από τα πρώιμα αυτά δεδομένα ότι η κατανάλωση καφέ ή/και καφεΐνης, πιθανώς, μειώνει την πρόσληψη ενέργειας και την όρεξη, αλλά το πεδίο αυτό χρήζει επιπλέον διερεύνησης. Καμία εργαστηριακή μελέτη δε βρέθηκε να αξιολογεί την πρόσληψη ενέργειας μετά από κατανάλωση καφέ. Επιπρόσθετα, μόνο σε μία μελέτη διερευνήθηκε ως προς την αιτιολογία η επίδραση της καφεΐνης συνδυαστικά με κόκκινη πιπεριά στη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης, μέσω της αξιολόγησης υποκειμενικών αισθημάτων της όρεξης (237). Καμία, όμως, άλλη προσπάθεια δεν έχει γίνει σχετικά με τη αξιολόγηση άλλων παραγόντων που επιδρούν στην όρεξη. Συνεπώς, θα ήταν σημαντικό να διεξαχθούν μελέτες σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη, μέσω της αξιολόγησης υποκειμενικών αισθημάτων της όρεξης, καθώς και ορμονικών δεικτών που σχετίζονται με αυτή.

Η παχυσαρκία, όπως και τα περισσότερα χρόνια νοσήματα, είναι πια αποδεδειγμένο ότι χαρακτηρίζονται από χρόνια υποβόσκουσα φλεγμονή και αυξημένο οξειδωτικό στρες (675,

738). Η αντιοξειδωτική δράση του καφέ έχει διερευνηθεί και θα μπορούσε να αποτελέσει έναν ακόμα μηχανισμό στη προστασία για ανάπτυξη χρόνιων ασθενειών και παχυσαρκίας. Από την άλλη, η επίδραση του καφέ στη φλεγμονή είναι ελάχιστα μελετημένη και δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα. Επιπλέον έρευνα κρίνεται, λοιπόν, απαραίτητη ώστε να διευκρινιστεί ο ρόλος του καφέ και στη φλεγμονή. Πέρα από επιδημιολογικές μελέτες, μελέτες παρέμβασης καθώς και μελέτες που να εξετάζουν την άμεση επίδραση της κατανάλωσης καφέ σε δείκτες φλεγμονής είναι αναγκαίες.

Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη της επίδρασης του καφέ, πρωτίστως, στα αισθήματα της πείνας, του χορτασμού/κορεσμού και της επιθυμίας για φαγητό, στη διαιτητική πρόσληψη και σε ορμονικούς δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη και δευτερευόντως σε προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου, σε υγιείς εθελοντές, άντρες ή/και γυναίκες, φυσιολογικού ή/και αυξημένου σωματικού βάρους στο πλαίσιο δύο κλινικών μελετών.

- Στην πρώτη μελέτη αξιολογήθηκαν τα παραπάνω με τη χορήγηση καφεϊνούχου και μη καφεϊνούχου καφέ, προκειμένου να ελεγχθεί η δράση της καφεΐνης.
- Στη δεύτερη μελέτη, και αφού ελήφθησαν υπόψη τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης, διερευνήθηκε η επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών, σε υποκειμενικούς και βιολογικούς δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη και στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης, με τη χορήγηση διαφορετικών ποσοτήτων καφεϊνούχου καφέ σε άντρες και γυναίκες, φυσιολογικού και αυξημένου σωματικού βάρους. Στόχος της ήταν να αναγνωρισθεί πιθανός δοσοεξαρτώμενος μηχανισμός, καθώς και η επίδραση του φύλου και του ΔΜΣ.

Και οι δύο μελέτες ήταν μονά τυφλές και διασταυρούμενες. Η μεθοδολογική βάση αυτών, ήταν κοινή και διαφοροποιήθηκαν ως προς το δείγμα, το είδος και την ποσότητα του καφέ και τις βιοχημικές μετρήσεις. Τα προσωπικά στοιχεία των εθελοντών διατηρήθηκαν κρυφά και τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν ανώνυμα. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν μετά από έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (21/15-01-2009 & 26/30-04-2010). Όλα τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες παρουσιάζονται στο Παράρτημα Α.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Μελέτη 1

Εισαγωγή

Ο καφές, λόγω της ευρείας κατανάλωσής του, έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον της ερευνητικής κοινότητας τις τελευταίες δεκαετίες, η οποία συνεχώς αναδεικνύει έναν ωφέλιμο ρόλο του σε πολλές παραμέτρους της υγείας, όπως καταγράφηκε στο Κεφάλαιο 3. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν βρει μία αντίστροφη σχέση της κατανάλωσης καφέ ή/και καφεΐνης και του ΣΔ2 (306-307), της αύξησης του σωματικού βάρους (233) και της φλεγμονής (443, 706). Από την άλλη, δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν μια άμεση δυσμενή επίδραση της κατανάλωσης καφέ ή/και καφεΐνης σε δείκτες που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης (143, 328), ενώ λιγοστά δεδομένα δείχνουν ότι η κατανάλωση καφεΐνης, επιδρώντας και στις δύο πλευρές του ισοζυγίου ενέργειας (237-238), μπορεί να βοηθήσει στην απώλεια σωματικού βάρους (242). Επιπλέον, από τα ελάχιστα διαθέσιμα δεδομένα, η συστηματική κατανάλωση καφέ φαίνεται να οδηγεί σε μείωση προφλεγμονωδών και σε αύξηση αντιφλεγμονωδών δεικτών (715-716). Καμία μελέτη, ωστόσο, δεν έχει ερευνήσει την άμεση επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην πρόσληψη ενέργειας και σε δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη και τη φλεγμονή.

Σχετικά με τις ορμόνες της όρεξης, θα ήταν ενδιαφέρον να εξετασθούν ορμόνες που συμμετέχουν στη βραχυχρόνια ρύθμιση της όρεξης και πιο συγκεκριμένα στην έναρξη και στον τερματισμό των γευμάτων. Η γρελίνη, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι η μοναδική ορεξιογόνος ορμόνη της περιφέρειας, και από τα ανορεξιογόνα πεπτίδια το PYY και GLP-1, είναι από τα πλέον δημοφιλή πεπτίδια στην αξιολόγηση της όρεξης. Επίσης, η γρελίνη και το PYY δεν έχουν ξαναμελετηθεί στο παρελθόν όσον αφορά την απόκρισή τους στη πρόσληψη καφέ, ενώ οι μελέτες που μέτρησαν το GLP-1 μετά τη λήψη καφέ χορήγησαν πολύ μεγαλύτερες ποσότητες ή ποσότητες που δεν αναφέρονται (50, 206, 355-356).

Η γρελίνη παράγεται κυρίως στο στομάχι αλλά και στο λεπτό έντερο (κυρίως δωδεκαδάκτυλο) και στο κόλον (739-741). Έχει κεντρική και περιφερειακή δράση (742), συμπεριλαμβανομένης της επιτάχυνσης της γαστρικής κένωσης (743). Θεωρείται εκκινητής των γευμάτων καθώς η συγκέντρωσή της είναι αυξημένη πριν από κάθε γεύμα και μειώνεται αμέσως μετά από αυτό (744). Οι συγκεντρώσεις της καταστέλλονται κατά αναλογία της ενεργειακής πρόσληψης (745) και κυρίως από τη λήψη πρωτεϊνών, στη συνέχεια υδατανθράκων και λιγότερο λιπιδίων (746). Στα παχύσαρκα άτομα οι συγκεντρώσεις νηστείας της είναι μειωμένες και η απόκρισή της στη λήψη φαγητού είναι αμβλυμμένη σε

σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους (747). Επίσης, σχετίζεται με την επιβράβευση και την ηδονική αξία της τροφής (748).

Το PYY παράγεται στο λεπτό έντερο, κυρίως στον ειλεό (κύτταρα L), αλλά και στο κόλον και στον όρθο (749). Δρα τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια (π.χ. μείωση γαστρικής κένωσης (750)), ασκώντας ανορεξιογόνο δράση (κυρίως στη μορφή PYY_{3-36}) (751). Αυξάνεται ως απόκριση στη λήψη τροφής (749), κατά αναλογία της πρόσληψης ενέργειας (752) και κυρίως μετά την κατανάλωση λιπιδίων και πρωτεϊνών (753-755). Σχετίζεται, όπως και η γρελίνη, με το αίσθημα επιβράβευσης από την τροφή (756). Στην παχυσαρκία τα επίπεδά νηστείας του μειώνονται αλλά δεν αναπτύσσεται ανοχή στις μεταγευματικές αποκρίσεις του (752, 757).

Το GLP-1 παράγεται, επίσης, στον ειλεό (κύτταρα-L) και στο κόλον και μειώνει την όρεξη δρώντας στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στην περιφέρεια (π.χ. μείωση γαστρικής κένωσης (758)) (759). Οι συγκεντρώσεις του στο αίμα αυξάνονται μετά τη λήψη τροφής (760), αναλογικά με την πρόσληψη ενέργειας (761), και από τα μακροθρεπτικά συστατικά οι υδατάνθρακες, κυρίως, αλλά και τα λιπίδια, σχετίζονται με μεγαλύτερες αυξήσεις των συγκεντρώσεών του (762). Στα παχύσαρκα άτομα φαίνεται ότι υπάρχουν μειωμένες μεταγευματικές αποκρίσεις (763).

Όσον αφορά τη φλεγμονή, η συστηματική πρόσληψη καφέ σε δείκτες που σχετίζονται με αυτή έχει μελετηθεί από δύο μελέτες παρέμβασης, όπως έχει αναφερθεί στο Κεφάλαιο 3. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους, η κατανάλωση καφέ οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης ή/και της IL-6, σε μείωση των επιπέδων της IL-18, ενώ δεν επηρεάστηκαν οι συγκεντρώσεις της CRP (715-716). Καμία μελέτη, ωστόσο, δεν έχει εξετάσει την άμεση επίδραση της κατανάλωσης καφέ στους δείκτες αυτούς, οι οποίοι σχετίζονται μεταξύ άλλων με το μεταβολισμό της γλυκόζης, την παχυσαρκία ή/και το ισοζύγιο ενέργειας και αποτελούν αντικείμενο συστηματικής μελέτης από έρευνες που διερευνούν την επίδραση τροφίμων και θρεπτικών συστατικών σε δείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή (764). Πιο συγκεκριμένα:

Η CRP είναι μια πρωτεΐνη της θετικής οξείας φάσης, δηλαδή οι συγκεντρώσεις της αυξάνονται κατά το φλεγμονώδες ερέθισμα, παράγεται στο ήπαρ και εμπλέκεται στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων, του μεταβολικού συνδρόμου, του διαβήτη και της παχυσαρκίας (765). Οι συγκεντρώσεις της είναι αυξημένες στα παχύσαρκα άτομα (766).

Η IL-6 παράγεται από ινωβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και μονοκύτταρα και μπορεί να δράσει ως προφλεγμονώδης αλλά και ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας (767). Στις προφλεγμονώδεις δράσεις της ανήκουν η αύξηση της ηπατικής παραγωγής της CRP, η επαγωγή της έκκρισης των πολύς χαμηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεϊνών και η υπερτριγλυκεριδαιμία, η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και η μείωση της αδιπονεκτίνης. Ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας παρεμποδίζει την παραγωγή της ιντερλευκίνης-1 και του TNF από τα μακροφάγα (767). Οι συγκεντρώσεις της είναι αυξημένες όταν υπάρχει παχυσαρκία (768) και η εξωγενής χορήγησή της σε ποντίκια φαίνεται να προκαλεί μείωση της πρόσληψης ενέργειας, αύξησης της ενεργειακής δαπάνης και μείωση του σωματικού βάρους (769-770).

Η IL-18 είναι ένας προφλεγμονώδης δείκτης που παράγεται από πληθώρα κυττάρων μεταξύ των οποίων μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, και επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. Βοηθάει την ωρίμανση των Τ λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων, την παραγωγή κυτταροκίνων και αυξάνει την κυτταροτοξικότητα (771). Εμπλέκεται σε πλήθος ασθενειών μεταξύ των οποίων διάφορες μορφές αρθρίτιδας, ΣΔ2 και σκλήρυνση κατά πλάκας, κατά τις οποίες τα επίπεδά της είναι αυξημένα (771). Όσον αφορά τα παχύσαρκα άτομα οι συγκεντρώσεις της είναι αυξημένες (772), ενώ προκαταρκτικά δεδομένα σε ποντίκια την παρουσιάζουν να έχει ανορεξιογόνο ρόλο (773).

Η αδιπονεκτίνη παράγεται στο λιπώδη ιστό και δρα προστατευτικά στην αθηροσκλήρωση επεμβαίνοντας σε διάφορα στάδια της διαδικασίας, όπως στη μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα και στην αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνοντας την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης (768). Επίσης, ρυθμίζει τη φλεγμονώδη απόκριση του TNFa μέσω μείωσης της έκκρισής του. Τα επίπεδά της μειώνονται στην παχυσαρκία, στο ΣΔ2 και στις καρδιαγγειακές ασθένειες (768). Η εξωτερική χορήγησή της σε ποντίκια μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του σωματικού βάρους επιδρώντας και στις δύο πλευρές του ισοζυγίου ενέργειας (774-775).

Στον γλυκαιμικό έλεγχο εμπλέκεται μία σειρά ορμονών μεταξύ των οποίων η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, το πεπτίδιο-C (ως δείκτης έκκρισης της ινσουλίνης), οι ινκρετίνες GIP και GLP-1, η αυξητική ορμόνη, ο προσομοιάζων με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας, η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη, η ντοπαμίνη και η κορτιζόλη (354, 776-777). Η εργαστηριακή έρευνα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του καφέ ή/και της καφεΐνης στα παραπάνω έχει επικεντρωθεί κυρίως στη γλυκόζη και στην ινσουλίνη όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 3. Έχουν μελετηθεί, επίσης, οι κατεχολαμίνες και, σε μικρότερο βαθμό ή καθόλου, οι

υπόλοιπες ορμόνες. Πιο συγκεκριμένα, ο καφές ή/και η καφεΐνη αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης (145, 334, 339, 778), ενώ λιγότερο μελετημένη είναι η επίδραση τους στην ντοπαμίνη, για την οποία τα αποτελέσματα όλων των ερευνών δεν συμφωνούν (145, 779). Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τις επιδράσεις τους στην αυξητική ορμόνη, στης οποίας τις συγκεντρώσεις, μάλλον, δεν προκαλούν μεταβολές (144, 780-781), ενώ δεν βρέθηκαν μελέτες που να εξετάζουν τη δράση τους στον προσομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικό παράγοντα. Σχετικά με το πεπτίδιο-C ο καφές ή/και η καφεΐνη δεν έχουν ξεκάθαρη επίδραση (322, 328, 336, 338, 355, 429), ενώ δεν έχει μελετηθεί η γλυκαγόνη. Η επίδραση του καφέ στις ινκρετίνες έχει παρουσιαστεί στο Κεφάλαιο 3. Όσον αφορά την κορτιζόλη, η επίδραση της πρόσληψης καφέ και καφεΐνης στις συγκεντρώσεις της στο αίμα είναι αμφιλεγόμενη (781-784). Η κορτιζόλη, πέρα από την αύξηση που προκαλεί στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης (785-786), σχετίζεται και με το πρωινό ξύπνημα (787), όπως και η κατανάλωση καφέ, κυρίως λόγω των διεγερτικών δράσεων της καφεΐνης (788). Λόγω του διπλού αυτού ρόλου της κορτιζόλης, θεωρήθηκε ενδιαφέρον να μετρηθούν οι συγκεντρώσεις της στη μελέτη αυτή.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, πραγματοποιήσαμε μία τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη με δοκιμασία ελέγχου, προκειμένου να διερευνήσουμε την άμεση επίδραση συνήθων δόσεων καφεϊνούχου και μη καφεϊνούχου καφέ στην πρόσληψη ενέργειας, σε αισθήματα και ορμόνες της όρεξης, σε δείκτες φλεγμονής και σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου σε φαινομενικά υγιείς άντρες. Ο ντεκαφεϊνέ καφές επιλέχθηκε προκειμένου να διερευνηθεί η δράση της καφεΐνης.

Μεθοδολογία

Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν δεκαέξι υγιείς, άντρες εθελοντές. Τα κριτήρια επιλογής τους ήταν:

- ✓ Να μην είναι καπνιστές, καθώς ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης είναι ο μισός στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές (104). Επίσης, το κάπνισμα σχετίζεται με αύξηση της φλεγμονής (789) και η νικοτίνη μειώνει την όρεξη (733) και την πρόσληψη ενέργειας (790).
- ✓ Να είναι άντρες ώστε να αποφευχθεί η επίδραση του έμμηνου κύκλου στην όρεξη, στη διαιτητική πρόσληψη και σε δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης που υπάρχει στις γυναίκες (791-792).

- ✓ Να έχουν φυσιολογική συμπεριφορά απέναντι στο φαγητό, καθώς περιοριστικές συμπεριφορές ή απόκριση σε συναισθηματικούς και σε εξωτερικούς παράγοντες με λήψη φαγητού, μπορεί να οδηγήσουν σε υπό- ή υπερκατανάλωση τροφής (793-794).
- ✓ Να είναι συστηματικοί καταναλωτές καφεΐνης, ώστε να μην υπάρχουν οι οξείες επιδράσεις της καφεΐνης για τις οποίες δεν έχει αναπτυχθεί ανοχή σε μη καταναλωτές καφεΐνης (795-796).
- ✓ Να είναι υγιείς, δηλαδή να μην πάσχουν από κάποια χρόνια ή οξεία νόσο, να μην έχουν κάνει πρόσφατη χειρουργική επέμβαση και να μη λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, προκειμένου να περιοριστούν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, γνωστοί ή μη, που μπορεί να επηρεάσουν τις μετρήσεις.
- ✓ Να μην είναι παχύσαρκοι, καθώς η παχυσαρκία σχετίζεται με αλλαγές στο ορμονικό προφίλ της όρεξης (727) και στους φλεγμονώδεις δείκτες (797).
- ✓ Να είναι νέοι ενήλικες (18-40 ετών), καθώς φαίνεται ότι η αντίληψη των αισθημάτων της όρεξης διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα (798).
- ✓ Να μην ακολουθούν κάποια ειδική διατροφή και να έχουν σταθερό βάρος για τουλάχιστον ένα μήνα πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.
- ✓ Να μην είναι αθλητές σε αγωνιστική περίοδο ή έχουν αυξημένη φυσική δραστηριότητα, καθώς η άσκηση σχετίζεται με μεταβολές στα προφίλ της όρεξης (799) και της φλεγμονής (800-801).

Το δείγμα αποτελούσαν άτομα από το φιλικό περιβάλλον των ερευνητών, καθώς και από τους φοιτητές του Πανεπιστημίου. Τα χαρακτηριστικά του παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι υποψήφιοι συμμετέχοντες δεν ενημερώθηκαν εξ'αρχής για τον πραγματικό σκοπό της μελέτης, παρά αφού ολοκλήρωσαν την πειραματική διαδικασία. Πληροφορήθηκαν ότι συμμετείχαν σε μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης της κατανάλωσης πρωινού στα λιπίδια του αίματος. Ο πραγματικός σκοπός της μελέτης δεν αποκαλύφθηκε προκειμένου να αποφευχθεί ή να μειωθεί η απόκριση των εθελοντών στην κατάταξη των αισθημάτων της όρεξης και στην πρόσληψη ενέργειας σύμφωνα με ενδεχόμενες πεποιθήσεις τους σχετικά με την κατανάλωση καφέ και την επίδρασή του στην όρεξη και στην πρόσληψη ενέργειας. Έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Μεταβολική Μονάδα του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου κατά τους μήνες Μάρτιο – Απρίλιο του 2009.

Σχεδιασμός μελέτης και πειραματικό πρωτόκολλο

Η μελέτη είχε τυχαιοποιημένο, διασταυρούμενο σχεδιασμό. Οι συμμετέχοντες συμμετείχαν σε κάθε δοκιμασία με τυχαία σειρά, καθώς με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η εσωτερική εγκυρότητα των συγκρίσεων των δοκιμασιών με την ομάδα ελέγχου (802). Ο διασταυρούμενος σχεδιασμός επιλέχθηκε προκειμένου να περιοριστεί η διατομική μεταβλητότητα μεταξύ των δοκιμασιών (803). Το πειραματικό πρωτόκολλο της μελέτης παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικόνα 1. Κάθε εθελοντής συμμετείχε σε 3 ημερήσιες δοκιμασίες με τυχαία σειρά (από πίνακα τυχαίων αριθμών), οι οποίες είχαν τουλάχιστον μία εβδομάδα κενό μεταξύ τους. Αρχικά έγινε προκαταρκτικός έλεγχος κατά τον οποίο οι εθελοντές συμπλήρωσαν ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food Frequency Questionnaire-FFQ) ειδικά διαμορφωμένο για καφεϊνούχα τρόφιμα και ροφήματα, προκειμένου να αξιολογηθεί η συνήθης πρόσληψη καφεΐνης των εθελοντών για τον τελευταίο χρόνο. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλάμβανε κάθε πιθανή πηγή καφεΐνης (διάφοροι τύποι καφεϊνούχου και μη καφεϊνούχου καφέ, τσαγιού, καφεϊνούχων αναψυκτικών, ενεργειακών ποτών και σοκολάτα). Οι εθελοντές κλήθηκαν να επιλέξουν τη συχνότητα που κατανάλωναν συγκεκριμένες ποσότητες από τα καφεϊνούχα ροφήματα και τρόφιμα του ερωτηματολογίου αυτού κατά τον τελευταίο χρόνο. Επιπρόσθετα, συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας, το οποίο είναι το ελληνικό ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (Harokopio Physical Activity Questionnaire - HPAQ). Το ερωτηματολόγιο αυτό αξιολογεί την ενεργειακή δαπάνη κάθε φυσικής δραστηριότητας που συμβαίνει στο πλαίσιο της εργασίας, του σπιτιού και της διασκέδασης την εβδομάδα που προηγείται της συμπλήρωσής του. Το ερωτηματολόγιο είναι ελεγμένο για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία του (804). Η αξιολόγηση της συμπεριφοράς απέναντι στο φαγητό διερευνήθηκε με βάση το Ολλανδικό Ερωτηματολόγιο Διαιτητικής Συμπεριφοράς (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ). Το ερωτηματολόγιο αυτό αξιολογεί το βαθμό ενσυνείδητου αυτο-περιορισμού όσον αφορά την πρόσληψη τροφής (Restrained eating), το βαθμό πρόσληψης της τροφής ως απάντηση σε συναισθηματικές καταστάσεις (Emotional eating) και το βαθμό πρόσληψης της τροφής ως απάντηση σε εξωτερικά ερεθίσματα (External eating) (805). Συνολικό σκορ αποκλεισμού ή/και σκορ αποκλεισμού για την υποκατηγορία του αυτοπεριορισμού θεωρήθηκε το 3. Τέλος, οι εθελοντές συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο γενικών ερωτήσεων, συμπεριλαμβανομένων ανθρωπομετρικών στοιχείων και στοιχείων για τις συνήθειες κατανάλωσης καφέ. Για πιθανές ασθένειες, φαρμακευτική αγωγή, περιστατικά χειρουργείου, ειδική διατροφή και συνήθειες καπνίσματος οι εθελοντές ερωτήθηκαν προφορικώς. Το σωματικό βάρος και ύψος μετρήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες (φορώντας ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς παπούτσια)

στο πληρέστερο 0,5 kg και 0,5 cm, αντίστοιχα. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε με τον τύπο ΔΜΣ = βάρος (kg)/ύψος^2 (m^2) και η παχυσαρκία εκτιμήθηκε με βάση την παρακάτω κατάταξη:

Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	**Χαρακτηρισμός**
< 18,5	Λιποβαρής
18,5-24,9	Φυσιολογικού βάρους
25-29,9	Υπέρβαρος/η
30-34,9	Παχύσαρκος/η 1^{ου} βαθμού
35-39,9	Παχύσαρκος/η 2^{ου} βαθμού
>40	Παχύσαρκος/η 3^{ου} βαθμού

Πηγή: WHO, 2012

Για την ημέρα που προηγούταν της κάθε πειραματικής δοκιμασίας οι εθελοντές έπρεπε:

- Να μην καταναλώσουν οτιδήποτε περιέχει καφεΐνη, ώστε να μην υπάρχουν αθροιστικά αποτελέσματα σε περίπτωση που δεν έχει μεταβολιστεί η καφεΐνη της προηγούμενης ημέρας.
- Να μην καταναλώσουν αλκοόλ ώστε να περιοριστούν οι πιθανότητες ο εθελοντής να είναι αφυδατωμένος (806) και άρα να βρεθούν πλασματικές αιματολογικές τιμές σε βιοχημικούς δείκτες. Επίσης, το αλκοόλ έχει βρεθεί, βραχυχρονίως, ότι αυξάνει την πρόσληψη ενέργειας (807), ενώ μπορεί να επιδράσει ποικιλοτρόπως σε δείκτες φλεγμονής (764).
- Να μην κάνουν άσκηση ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες αφυδάτωσης του εθελοντή (808), καθώς και να προκληθούν αλλαγές στην όρεξη (799) και στα επίπεδα φλεγμονής (800-801).
- Να κοιμηθούν επαρκείς ώρες το βράδυ (~7 ώρες), καθώς η έλλειψη ύπνου οδηγεί σε ορεξιογόνο περιβάλλον και σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας (809), σε μείωση των επιπέδων ινσουλίνης (810) και σε αύξηση των επιπέδων φλεγμονής (811).
- Να κάνουν 10ωρη νηστεία ώστε να αποφευχθεί ως συγχυτικός παράγοντας η προηγούμενη λήψη τροφής.
- Την ημέρα πριν από τη δεύτερη και τρίτη δοκιμασία να καταναλώσουν περίπου τα ίδια τρόφιμα με την προηγούμενη ημέρα της πρώτης δοκιμασίας (όσο το δυνατόν γίνεται αντιπροσωπευτικά της καθημερινότητάς τους), στις ίδιες ποσότητες και στις

ίδιες ώρες, ώστε να αποφευχθεί ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας η διαιτητική πρόσληψη της προηγούμενης ημέρας.

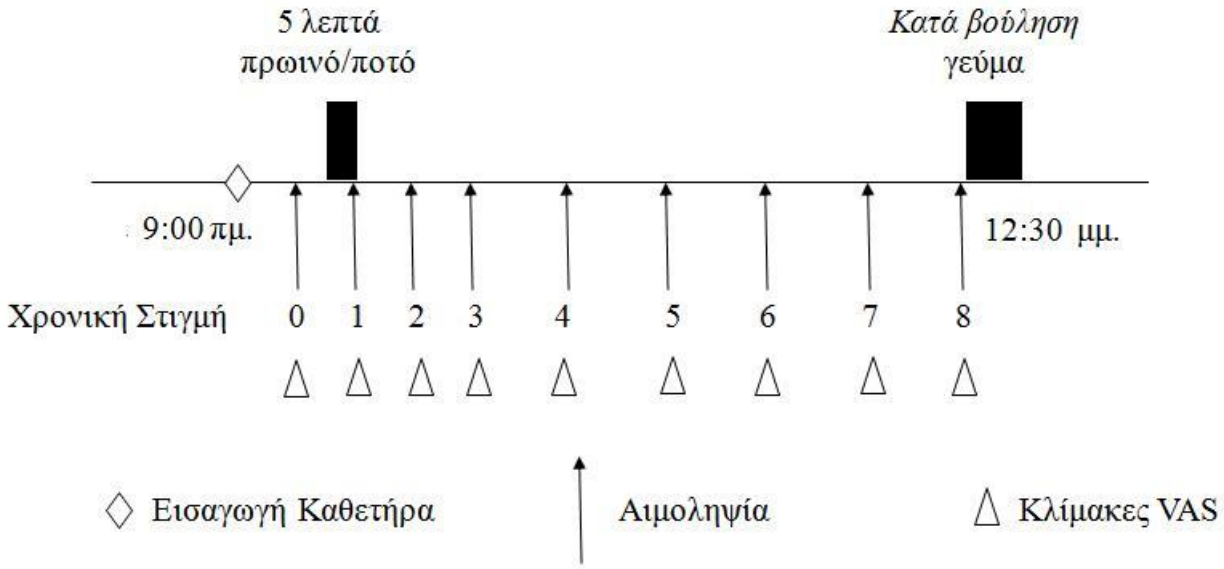
Την πειραματική ημέρα, οι εθελοντές ήρθαν στο εργαστήριο κατά τις 9.00 π.μ. όπου έγινε εισαγωγή φλεβοκαθετήρα στη μεσοβασιλική φλέβα και λήφθηκε το πρώτο δείγμα νηστείας έπειτα από 15 λεπτά (-15 λεπτά). Δέκα λεπτά αργότερα οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν μέσα σε 5 λεπτά ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα το οποίο περιελάμβανε 1 φέτα λευκό ψωμί του τοστ, 5 g βούτυρο και 10 g λευκή ζάχαρη, δίνοντας 142 kcal (6,5% της συνολικής ενέργειας από πρωτεΐνες, 62,5% από υδατάνθρακες και 31,0% από λιπίδια), μαζί με ένα από τα τρία πειραματικά ποτά: 1) 200 ml στιγμιαίου καφεϊνούχου καφέ με 3 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους, 2) 200 ml στιγμιαίου ντέκαφεϊνέ καφέ (σε ίδια ποσότητα με τον καφεϊνούχο καφέ) και 3) 200 ml νερού (δοκιμασία ελέγχου). Το πρωινό γεύμα δόθηκε στην προσπάθεια μίμησης των καθημερινών συνθηκών ζωής, καθώς και για να δοθεί στους εθελοντές λίγη ενέργεια. Η ενέργεια αυτή επιλέχθηκε να είναι χαμηλή έτσι ώστε να αποφευχθούν πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του πρωινού και του καφέ.

Αμέσως μετά την κατανάλωση του πρωινού, λήφθηκε το δεύτερο δείγμα αίματος (0 λεπτά) και μετά στα επόμενα 15, 30, 60, 90, 120, 150 και 180 λεπτά. Μετά από κάθε αιμοληψία γινόταν έγχυση φυσιολογικού ορού (0,9% NaCl) στο σωληνάκι του φλεβοκαθετήρα, έτσι ώστε να αποφευχθεί η απόφραξη του από το πήξιμο του αίματος. Περίπου 100 ml αίματος συλλέχθηκαν από κάθε συμμετέχοντα ανά δοκιμασία. Μετά από κάθε αιμοληψία τα αίματα φυγοκεντρούνταν στις 3000 rpm (στροφές ανά λεπτό), στους 4 ^{o}C για 10 λεπτά, είτε αμέσως προκειμένου να απομονωθεί το πλάσμα (προσθήκη αιθυλενο-διαμινο-τετραοξικού οξέος (ethylenediaminetetraacetic acid – EDTA) στα σωληνάρια συλλογής του αίματος), είτε 30 λεπτά αφού είχαν αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου να πήξουν για απομόνωση ορού. Στη συνέχεια τοποθετούνταν σε ependorfs και αποθηκεύονταν σε καταψύκτη στους -80 ^{o}C μέχρι να αναλυθούν.

Σε κάθε αιμοληψία, κάθε εθελοντής έπρεπε να συμπληρώνει 3 οπτικές 10βάθμιες αναλογικές κλίμακες (visual analogue scales-VAS) προκειμένου να καταγραφούν τα υποκειμενικά αισθήματα της πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό. Οι κλίμακες αυτές είναι ευθείες οριζόντιες γραμμές 10 εκατοστών, στα δύο άκρα των οποίων τοποθετούνται τα ακραία αρνητικά και θετικά αισθήματα. Για παράδειγμα, σχετικά με το αίσθημα της πείνας οι δύο ακραίες τιμές στην ερώτηση «Πόσο πεινασμένος νοιώθεις;» είναι «καθόλου» για το αριστερό άκρο και «υπερβολικά πεινασμένος» για το δεξιό άκρο. Οι κλίμακες VAS είναι

ελεγμένες για την αξιοπιστία, την επαναληψημότητα και την εγκυρότητα τους όσον αφορά τα αισθήματα της όρεξης (812-813). Κάθε εθελοντής έπρεπε να σημειώσει, τοποθετώντας μία κάθετη γραμμή, το σημείο εκείνο της κλίμακας που ανταποκρινόταν καλύτερα στα αισθήματά του. Οι εθελοντές δεν επιτρεπόταν να κάνουν άσκηση, να πιουν ή να φάνε κάτι καθόλη την 3ωρη διάρκεια της δοκιμασίας και παρέμεναν σε καθιστή στάση. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου οι ερευνητές έκαναν μία ανάκληση 24ώρου στους εθελοντές σχετικά με τη διαιτητική πρόσληψη της προηγούμενης της πειραματικής ημέρας. Οι εθελοντές κλήθηκαν να δηλώσουν ακριβώς τι κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα συμπεριλαμβανομένων τροφίμων, ποτών, συμπληρωμάτων διατροφής, μεθόδους παρασκευής των τροφών, εμπορικές ονομασίες προϊόντων όπου ήταν δυνατόν, καθώς και την ώρα και ποσότητα όλων αυτών που κατανάλωσαν. Σε γενικές γραμμές η ανάκληση 24ώρου θεωρείται έγκυρη μέθοδος, αν και υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να υπο- ή υπερεκτιμήσει τη διαιτητική πρόσληψη (814).

Στο τέλος της 3ωρης περιόδου, οι εθελοντές κατανάλωσαν ένα *κατά βούληση* μεσημεριανό γεύμα, το οποίο αποτελούταν από τρόφιμα συνήθη της ελληνικής κουζίνας (μακαρόνια, σάλτσα ντομάτας, μπιφτέκια, σαλάτα, τυρί, γιαούρτι, φρούτα, χυμό και σοκολάτα). Το πειραματικό αυτό γεύμα τύπου «μπουφέ» έχει ξαναχρησιμοποιηθεί σε προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου και είναι καλά αποδεκτό από τους εθελοντές (815). Επιπλέον, αυτός ο τύπος γεύματος είναι ελεγμένος ως προς την επαναληψημότητα στη μέτρηση της αυθόρμητης πρόσληψης ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών σε πειραματικές συνθήκες (816-817). Από τους εθελοντές ζητήθηκε να καταναλώσουν από όποιο τρόφιμο επιθυμούσαν σε όση ποσότητα ήθελαν, μέχρι να νοιώσουν χορτασμό. Τα φαγητά προσφέρονταν σε μεγάλες ποσότητες (ώστε να υπάρχει περίσσεια) και οι εθελοντές σέρβιραν στο πιάτο τους τις ποσότητες που επιθυμούσαν. Η ποσότητα κάθε τροφίμου που κατανάλωνε κάθε εθελοντής, καθώς και τυχόν υπολείμματα, ζυγίζονταν και καταγράφονταν από τους ερευνητές έτσι ώστε να μπορεί να υπολογιστεί στη συνέχεια η διαιτητική του πρόσληψη. Προκειμένου να ελεγχθεί αν η διαιτητική πρόσληψη των εθελοντών μειώθηκε με την πάροδο των δοκιμασιών λόγω μειωμένης αρεσκείας από την επαναλαμβανόμενη έκθεση στο ίδιο γεύμα, μια τέταρτη κλίμακα VAS συμπληρώθηκε από τους εθελοντές στο τέλος κάθε πειραματικού γεύματος σχετικά με το πόσο τους άρεσε το γεύμα αυτό. Την επόμενη ημέρα, οι ερευνητές πραγματοποιούσαν μία τηλεφωνική ανάκληση στους εθελοντές σχετικά με το τι κατανάλωσαν από τη στιγμή που έφυγαν από το εργαστήριο μέχρι και που κοιμήθηκαν, με τον τρόπο που περιγράφηκε παραπάνω στην ανάκληση 24ώρου, έτσι ώστε να υπολογιστεί η διαιτητική πρόσληψη της συνολικής πειραματικής ημέρας.



Εικόνα 1. Πειραματικός σχεδιασμός μελέτης 1

Ανάλυση συστατικών καφέ

Για τον προσδιορισμό της περιεκτικότητας του στιγμιαίου καφέ που χρησιμοποιήθηκε σε καφεΐνη έγινε ανάλυση με τη μέθοδο της υγρής χρωματαγραφίας υψηλής πίεσης/απόδοσης (HPLC) (818). Πιο συγκεκριμένα, η διάλυση 1,8 γραμμαρίων στιγμιαίου καφέ σε 200 ml νερό σε θερμοκρασία δωματίου έδωσε συγκέντρωση καφεΐνης 344 μg/ml. Συνεπώς, το 1 g καφέ περιέχει 38,3 mg καφεΐνης. Επιπλέον, σύμφωνα με τις ετικέτες των συσκευασιών ο καφεϊνούχος καφές και ο ντεκαφεϊνέ καφές έχουν την ίδια σύσταση σε ενέργεια (49kcal/100γρ), υδατάνθρακες (34,4γρ/100γρ) και απλά σάκχαρα (5,6γρ/100γρ), πρωτεΐνες (6,1γρ/100γρ), λιπίδια (0,3γρ/100γρ) και κορεσμένα λιπίδια (0γρ/100γρ), διαιτητικές ίνες (28,9γρ/100γρ), νάτριο (0γρ/100γρ) και αντιοξειδωτικά συστατικά (27γρ/100γρ) (819).

Ανάλυση Βιοχημικών Δεικτών

Η ανάλυση της γλυκόζης πλάσματος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση αυτόματου αναλυτή χρησιμοποιώντας τυποποιημένα αντιδραστήρια (ACE Schiapparelli, Biosystems). Η ινσουλίνη και αδιπονεκτίνη ορού, καθώς και η ολική γρελίνη πλάσματος μετρήθηκαν με

ραδιοανοσομετρική μέθοδο (radioimmunoassay –RIA) (Millipore) με ευαισθησία 2 μU/ml, 1 ng/ml και 93pg/ml και εντός των μεθόδων συντελεστή μεταβλητότητας 2,2-4,4, 1,8-6,2% και 3,3-10,0, αντιστοίχως. Τα επίπεδα πλάσματος των PYY, GLP-1 και υψηλής ευαισθησίας CRP, καθώς και της IL-18 ορού προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια ενζυμο-ανοσομετρικής μεθόδου (enzyme-linked immunosorbent assay –ELISA) (Millipore, R&D Systems και MBL) με ευαισθησία 10 pg/ml, 2,0 pmol/L, 0,01 ng/ml και 12,5 pg/ml και εντός των μεθόδων συντελεστή μεταβλητότητας 0,9-5,8%, 6,0-9,0%, 3,8-8,3% και 5,0-9,9%, αντιστοίχως. Οι συγκεντρώσεις της IL-6 πλάσματος μετρήθηκαν με αντιδραστήριο χημειοφωταύγειας ELISA (R&D Systems) με ευαισθησία 0,16 pg/L και εντός των μεθόδων συντελεστή μεταβλητότητας 3,0-5,8%. Οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης ορού προσδιορίστηκαν με αυτόματο ανοσομετρικό ορμονικό αναλυτή (Immulite, Siemens), ο οποίος είχε ευαισθησία 0,2 μg/dl και εντός των μεθόδων συντελεστή μεταβλητότητας 5,8-8,8%. Όλα τα δείγματα αίματος αναλύθηκαν εις διπλούν.

Ανάλυση διαιτητικής πρόσληψης, ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης καφεΐνης και ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας

Η ανάλυση της διαιτητικής πρόσληψης αφορούσε την ενέργεια και τα μακροθρεπτικά συστατικά του πρωινού, του *κατά βούληση* γεύματος και της υπόλοιπης πειραματικής ημέρας, καθώς και την ενέργεια της προηγούμενης της πειραματικής ημέρας. Για την ανάλυση του πρωινού και του *κατά βούληση* γεύματος χρησιμοποιήθηκαν οι διατροφικές πληροφορίες από τις ετικέτες των αντίστοιχων τροφίμων. Για τα τρόφιμα που δεν είχαν ετικέτες, για παράδειγμα φρούτα και λαχανικά, καθώς και για την ανάλυση των τροφίμων που καταναλώθηκαν στην υπόλοιπη πειραματική ημέρα και στην προηγούμενη της πειραματικής ημέρα χρησιμοποιήθηκε το διατροφικό λογισμικό Nutritionist Pro, έκδοση 2,2 (Axxya Systems-Nutritionist Pro). Η βάση του λογισμικού εμπλουτίστηκε με παραδοσιακά ελληνικά φαγητά και συνταγές, καθώς και με πληροφορίες από τις εταιρίες τροφίμων. Η πρόσληψη καφεΐνης από τα τρόφιμα και ποτά του FFQ υπολογίστηκε από πληροφορίες του United States Department of Agriculture (USDA): National Nutrient Database for Standard Reference (820) και των βιομηχανιών τροφίμων. Οι πληροφορίες του ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τα μεταβολικά ισοδύναμα των δραστηριοτήτων (821) που πραγματοποιήθηκαν από τους εθελοντές την προηγούμενη εβδομάδα της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας υπολογίστηκε για κάθε συμμετέχοντα μέσω της διαίρεσης της συνολικής ενεργειακής δαπάνης προς το βασικό μεταβολικό ρυθμό.

Στατιστική Ανάλυση

Για τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος χρησιμοποιήθηκαν οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, προκειμένου να ανιχνευτεί μια αύξηση κατά 0,5 τυπικές αποκλίσεις στα επίπεδα της γλυκόζης, ένα μέγεθος δείγματος 15 ατόμων ανά δοκιμασία κρίθηκε απαραίτητο προκειμένου να επιτευχθεί στη μελέτη 80% στατιστική δύναμη σε 5% επίπεδο σημαντικότητας σε αμφίπλευρη υπόθεση. Στη μελέτη συμμετείχαν 16 άτομα στην περίπτωση που κάποιος την εγκατέλειπε.

Η κανονικότητα των δεδομένων ελέγχθηκε με PP-plots και για τις μεταβλητές που δεν την ακολουθούσαν, δηλαδή για τις IL-6, CRP, PYY και GLP-1, οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν για τις διατεταγμένες τιμές τους. Η σύγκριση των δεδομένων σχετικά με τα αισθήματα της όρεξης, τις συγκεντρώσεις γλυκόζης, ινσουλίνης, γρελίνης, GLP-1, PYY, κορτιζόλης, αδιπονεκτίνης, IL-6 και IL-18 μεταξύ των τριών δοκιμασιών έγινε με την ανάλυση της συνδιακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ο κωδικός του εθελοντή χρησιμοποιήθηκε ως συμπαράγοντας) για την εύρεση πιθανής επίδρασης της παρέμβασης ή αλληλεπίδρασης μεταξύ της παρέμβασης και του χρόνου. Για τις επιμέρους συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος του Bonferroni προκειμένου να συγκριθεί η μία παρέμβαση ως προς την άλλη. Επιπρόσθετα, υπολογίστηκε η ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη (total area under the curve-AUC) από το άθροισμα των επιμέρους περιοχών κάτω και πάνω από το σημείο νηστείας, καθώς και η αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη (incremental area under the curve-IAUC) με βάση τον τύπο: *ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη-(τιμή νηστείας x 3,25 ώρες)/2* για όλους τους προαναφερόμενους δείκτες. Οι περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη συγκρίθηκαν με ανάλυση της διακύμανσης και για τις επιμέρους συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Bonferroni. Οι συγκρίσεις των μέσων τιμών σχετικά με την πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών του μεσημεριανού γεύματος και της συνολικής ημέρας (άθροισμα πρόσληψης πρωινού, *κατά βούληση* γεύματος και υπόλοιπης πειραματικής ημέρας), μεταξύ των τριών δοκιμασιών πραγματοποιήθηκαν με την ανάλυση της διακύμανσης και στη συνέχεια επαναλήφθηκαν χρησιμοποιώντας ως συμπαράγοντα την ενεργειακή πρόσληψη της προηγούμενης της πειραματικής ημέρας. Ξανά για τις επιμέρους συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Bonferroni. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences έκδοση 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε για $P<0,05$.

Αποτελέσματα

Ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την ενέργεια και τα μακροθρεπτικά συστατικά του *κατά βούληση* γεύματος και της συνολικής ημέρας μεταξύ των τριών δοκιμασιών (Πίνακας 5), ακόμα και όταν χρησιμοποιήθηκε ως συμπαράγοντας η ενέργεια της προηγούμενης ημέρας. Επίσης, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δοκιμασιών όσον αφορά την αρέσκεια στο πειραματικό γεύμα.

Αισθήματα όρεξης

Τα επίπεδα της πείνας και της επιθυμίας για φαγητό μειώθηκαν αμέσως μετά την κατανάλωση του πρωινού/ποτού σε σχέση με τα επίπεδα νηστείας (Γράφημα 1Α και Γ, αντιστοίχως). Άρχισαν να αυξάνονται ξανά στα 30 λεπτά μετά την κατανάλωση, φτάνοντας στο μέγιστο επίπεδο στα 180 λεπτά και στις τρεις δοκιμασίες. Τα επίπεδα του κορεσμού παρουσίασαν αντίστροφη πορεία (Γράφημα 1Β). Για κανένα από τα τρία αυτά αισθήματα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων ή σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο. Ωστόσο, στα 180 λεπτά τα επίπεδα της επιθυμίας για φαγητό ήταν χαμηλότερα μετά τη δοκιμασία του καφεϊνούχου καφέ σε σχέση με τη δοκιμασία του ντεκαφεϊνέ καφέ (P=0,03) και τη δοκιμασία ελέγχου (P=0,06). Οι συγκρίσεις των ολικών και αυξανόμενων περιοχών κάτω από την καμπύλη δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δοκιμασιών για κανένα από τα τρία αισθήματα με εξαίρεση την αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της επιθυμίας για φαγητό (P=0,05). Η επιμέρους ανάλυση έδειξε ότι η αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της επιθυμίας για φαγητό μετά τη δοκιμασία του καφεϊνούχου καφέ έτεινε να είναι πιο χαμηλή σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου (P=0,07).

Ορμόνες όρεξης

Οι συγκεντρώσεις της γρελίνης πλάσματος άρχισαν να αυξάνονται 60 λεπτά μετά την κατανάλωση πρωινού/ποτού, φτάνοντας στις μέγιστες συγκεντρώσεις στα 150-180 λεπτά (~23% αύξηση από τις συγκεντρώσεις νηστείας) (Γράφημα 1Δ), οι συγκεντρώσεις του PYY πλάσματος άρχισαν να πέφτουν στα 60-90 λεπτά μετά την κατανάλωση πρωινού/ποτού (~15% μείωση στα 180 λεπτά σε σχέση με τις συγκεντρώσεις νηστείας) (Γράφημα 1Ε) και οι συγκεντρώσεις του GLP-1 πλάσματος παρέμειναν σταθερές καθόλη τη διάρκεια των δοκιμασιών και στις τρεις παρεμβάσεις (Γράφημα 1ΣΤ). Δε βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο για τις συγκεντρώσεις

της γρελίνης, PYY και GLP-1 και, επίσης, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην ολική και αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη μεταξύ των δοκιμασιών για τις ορμόνες αυτές. Ωστόσο, μετά την κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ παρατηρήθηκαν σημαντικά πιο αυξημένες συγκεντρώσεις στο PYY στα 0 και 15 λεπτά σε σχέση με την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ (P=0,05 και στις δύο περιπτώσεις).

Δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου

Τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος και της ινσουλίνης ορού έφτασαν στις μέγιστες συγκεντρώσεις στα 30 λεπτά μετά από όλες τις δοκιμασίες (Γράφημα 2Α και Β, αντιστοίχως). Για κανέναν από τους δύο δείκτες δεν παρουσιάστηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο. Ομοίως, δε διέφεραν οι ολικές και αυξανόμενες περιοχές κάτω από την καμπύλη. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις γλυκόζης ήταν σημαντικά υψηλότερες στα 60 λεπτά (P=0,03) και έτειναν να είναι υψηλότερες στα 120 και 180 λεπτά (P=0,07 και P=0,08, αντιστοίχως) μετά την κατανάλωση του καφεϊνούχου καφέ σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου.

Οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης παρουσίασαν καθοδική πορεία καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, φτάνοντας στο χαμηλότερο σημείο στα 180 λεπτά (Γράφημα 2Γ). Βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης (P=0,04) καθώς και σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο (P=0,02). Οι περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη διέφεραν, επίσης, σημαντικά μεταξύ των δοκιμασιών (P=0,02 και P<0,001, αντιστοίχως). Η επιμέρους ανάλυση έδειξε ότι η ολική και αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στη δοκιμασία του καφεϊνούχου καφέ σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου (P=0,005 και P<0,001, αντιστοίχως).

Δείκτες φλεγμονής

Οι συγκεντρώσεις της IL-6 πλάσματος ξεκίνησαν να αυξάνονται 60 λεπτά μετά την κατανάλωση πρωινού/ποτού και ήταν ~40% υψηλότερες στο τέλος των πειραμάτων συγκριτικά με τις αντίστοιχες στη νηστεία σε όλες τις δοκιμασίες (Γράφημα 3Β). Βρέθηκε μια σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο (P=0,01), ενώ δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή σημαντική διαφοροποίηση στις περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη μεταξύ των τριών δοκιμασιών. Τα επίπεδα της CRP, αδιπονεκτίνης και IL-18 παρέμειναν σταθερά καθόλη τη διάρκεια της πειραματικής δοκιμασίας και στις τρεις παρεμβάσεις (Γράφημα 3Α, Γ-Δ, αντιστοίχως).

Πίνακας 4. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ανδρών εθελοντών, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης καφεΐνης κατά τη δοκιμασία του καφεϊνούχου καφέ και της ποσότητας καφέ στις δύο δοκιμασίες του καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, n=16

Χαρακτηριστικά	**Πληθυσμός Μελέτης**
Ηλικία, *έτη*	27,8 ± 5,2
Βάρος, *kg*	81,8 ± 7,5
Δείκτης Μάζας Σώματος, *kg/m*^{2}	25,5 ± 2,3
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας	1,5 ± 0,3
Σκορ DEBQ[1] $_{\text{ολικό,}}$ *(1-5)*	2,3 ± 0,4
Σκορ DEBQ[1] $_{\text{αυτοπεριορισμός,}}$ *(1-5)*	2,6 ± 0,5
Ενεργειακή κατανάλωση προηγούμενης ημέρας, *kcal/ημέρα*	2595 ± 796
Συνήθης πρόσληψη καφεΐνης, *mg/ημέρα*	250 ± 170
προερχόμενη από πηγές εκτός καφέ, *%*	32,4 ± 32,6
Συνήθης πρόσληψη καφέ[2], *μερίδες/ημέρα*	1,3 ± 1,0
Καφεΐνη στη δοκιμασία του καφεϊνούχου καφέ, *mg*	247 ± 24
Καφές σε κάθε μία από τις δύο δοκιμασίες του καφέ, *g*	6,4 ± 0,6

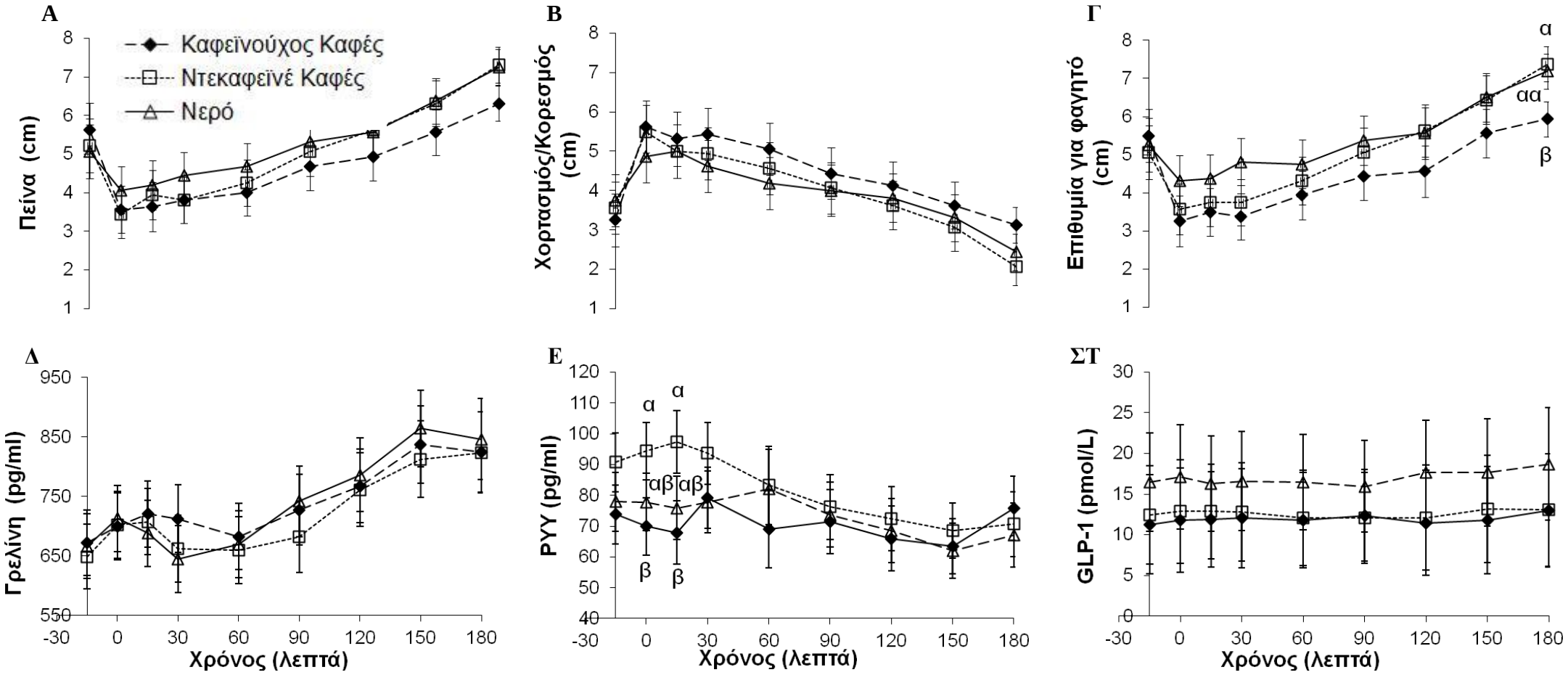
[1]Dutch Eating Behavior Questionnaire

[2] Μία μερίδα αντιστοιχεί σε 240 ml καφέ φίλτρου/στιγμιαίου ή 60 ml καφέ τύπου εσπρέσο ή ελληνικού

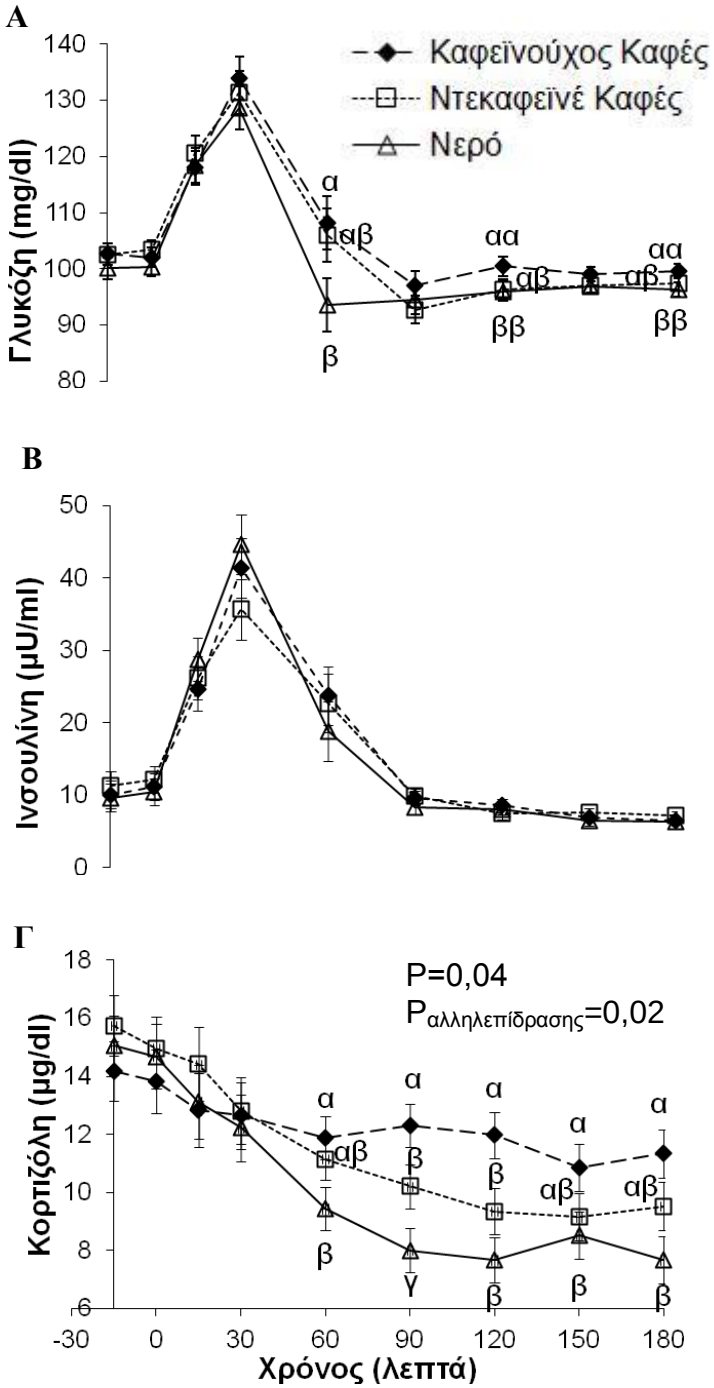
Πίνακας 5. Πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών στο πειραματικό γεύμα *κατά βούληση*, στο υπόλοιπο της πειραματικής ημέρας και στη συνολική πειραματική ημέρα από τους άντρες εθελοντές στις δοκιμασίες του καφεϊνούχου καφέ, ντεκαφεϊνέ καφέ και νερού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, n=16

Διαιτητική Πρόσληψη	**Καφεϊνούχος Καφές**	**Ντεκαφεϊνέ Καφές**	**Νερό**	**P-value**
Γεύμα *Κατά Βούληση*				
Ενέργεια, *kcal*	1749 ± 407	1720 ± 402	1750 ± 442	0,97
Υδατάνθρακες, *E%*	55,4 ± 12,6	55,4 ± 13,0	56,5 ± 13,2	0,96
Πρωτεΐνες, E%	16,7 ± 3,7	16,5 ± 4,2	16,5 ± 4,0	0,98
Λιπίδια, E%	28,3 ± 9,1	28,4 ± 9,1	27,5 ± 9,0	0,95
Υπόλοιπη Πειραματική Ημέρα				
Ενέργεια, *kcal*	1474 ± 800	1725 ± 728	1552 ± 702	0,63
Υδατάνθρακες, *E%*	42,8 ± 12,5	45,6 ± 13,1	48,5 ± 11,7	0,44
Πρωτεΐνες, E%	15,9 ± 5,3	13,4 ± 5,0	14,0 ± 5,4	0,41
Λιπίδια, E%	38,0 ± 9,2	39,2 ± 10,1	35,3 ± 10,9	0,55
Συνολική Πειραματική Ημέρα				
Ενέργεια, *kcal*	3365 ± 735	3587 ± 871	3444 ± 971	0,76
Υδατάνθρακες, *E%*	50,8 ± 7,7	51,0 ± 8,8	53,0 ± 10,4	0,76
Πρωτεΐνες, E%	15,7 ± 2,6	14,5 ± 3,2	14,9 ± 4,0	0,59
Λιπίδια, E%	31,6 ± 3,3	33,5 ± 5,8	31,4 ±7,7	0,52

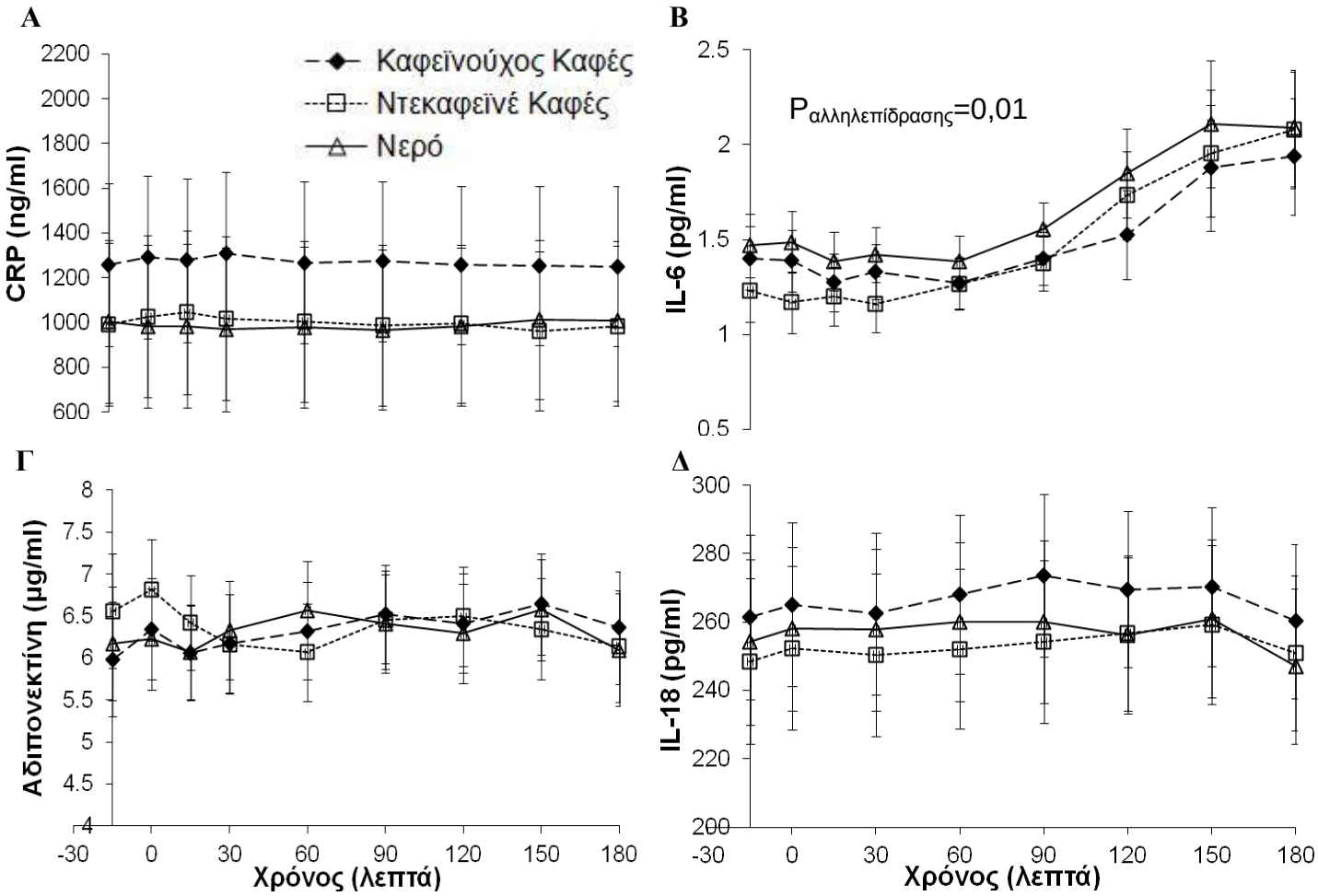
Γράφημα 1. Κατάταξη των υποκειμενικών αισθημάτων της όρεξης: πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό πριν και μετά την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ, ντεκαφεϊνέ καφέ και νερού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα, n=16. Διαφορετικά μονά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05. Διαφορετικά διπλά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,10.



Γράφημα 2. Συγκεντρώσεις στο αίμα γλυκόζης, ινσουλίνης και κορτιζόλης πριν και μετά την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ, ντεκαφεϊνέ καφέ και νερού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα, n=16. Διαφορετικά μονά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05. Διαφορετικά διπλά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,10.



Γράφημα 3. Συγκεντρώσεις στο αίμα δεικτών φλεγμονής: c-αντιδρώσα πρωτεΐνη-CRP, ιντερλευκίνης-6 – IL-6, ιντερλευκίνης-18 – IL-18 και αδιπονεκτίνης πριν και μετά την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ, ντεκαφεϊνέ καφέ και νερού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα, n=16.



Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν οι άμεσες επιδράσεις του καφεϊνούχου και μη καφεϊνούχου καφέ στην πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών, σε υποκειμενικά αισθήματα και ορμόνες της όρεξης, καθώς και σε βιοχημικούς δείκτες σχετικούς με τη φλεγμονή. Επίσης, διερευνήθηκε η άμεση επίδραση του καφέ, με και χωρίς καφεΐνη, σε δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης συμπεριλαμβανομένων των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης. Η δόση της καφεΐνης που χορηγήθηκε στη μελέτη αυτή υπολογίστηκε με βάση το σωματικό βάρος κάθε συμμετέχοντα (240 mg για ένα άτομο που ζυγίζει 80 kg). Η ποσότητα αυτή είναι αντίστοιχη της συνήθους ποσότητας καφεΐνης που δήλωσαν ότι καταναλώνουν οι εθελοντές, σύμφωνα με την ανάλυση του ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου των πηγών καφεΐνης (Πίνακας 4). Επιπρόσθετα, αντιπροσωπεύει και μια συνήθη ποσότητα κατανάλωσης καφεΐνης στον ευρύτερο πληθυσμό, στον οποίο ανήκουν οι συμμετέχοντες (19). Η συγκεκριμένη ποσότητα καφεΐνης έχει βρεθεί από προηγούμενες μελέτες να έχει διάφορες μεταβολικές επιδράσεις στον οργανισμό (145, 334). Τα ευρήματά της παρούσας μελέτης, όμως, δείχνουν ότι μια τέτοια δόση δεν έχει άμεσες επιδράσεις στην διαιτητική πρόσληψη, σε υποκειμενικά αισθήματα και ορμόνες της όρεξης, καθώς και σε δείκτες φλεγμονής, παρά σε συγκεκριμένους δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης, δηλαδή στις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης και σε πολύ μικρό βαθμό στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης.

Σύμφωνα με τον κιρκάδιο ρυθμό της κορτιζόλης, η βασική φάση έκκρισης της είναι κατά την έκτη και όγδοη ώρα του ύπνου και κατά την πρώτη ώρα μετά το ξύπνημα, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί η πτώση των επιπέδων της (822). Στην παρούσα μελέτη η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ δεν αύξησε, αλλά εμπόδισε τη φυσιολογική πτώση των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης, διατηρώντας ένα προφίλ "ξυπνήματος". Η χορήγηση παρόμοιων δόσεων σκέτης καφεΐνης (3,3 mg ανά kg σωματικού βάρους) οδήγησε σε αύξηση τις συγκεντρώσεις κορτιζόλης μία ώρα μετά τη χορήγηση σε υγιείς άντρες εθελοντές (823), ενώ η πρόσληψη 250 mg καφεΐνης σε ντεκαφεϊνέ καφέ δεν παρουσίασε κάποια επίδραση (781), υποδεικνύοντας ότι μη καφεϊνούχα συστατικά του καφέ ίσως εμποδίζουν τη δράση της καφεΐνης. Στην παρούσα μελέτη, η διατήρηση και όχι αύξηση των επίπεδων της κορτιζόλης μετά την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ, φαίνεται να υποστηρίζει αυτό τον ανταγωνισμό των μη καφεϊνούχων συστατικών του καφέ στη δράση της καφεΐνης. Η καφεΐνη μπορεί, μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης και της παρεμπόδισης της φωσφοδιεστεράσης, να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης διεγείροντας τον άξονα υποθαλάμου υπόφυσης-επινεφριδίων (823-824). Από την άλλη έχει παρατηρηθεί από *in vitro*

μελέτη ότι μη καφεϊνούχα συστατικά του καφέ, τα οποία δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστούν, μειώνουν τη δραστικότητα της 11β-υδρόξυστεροειδικής αφυδρογονάσης τύπου 1, η οποία εμπλέκεται στο σχηματισμό της κορτιζόλης (825).

Πέρα από την κορτιζόλη, η μελέτη επικεντρώθηκε σε υποκειμενικά αισθήματα όρεξης και στις συγκεντρώσεις επιλεγμένων δεικτών με ορεξιογόνο ή ανορεξιογόνο δράση. Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική επίδραση της παρέμβασης για κανένα από τα πεπτίδια ή τα αισθήματα της όρεξης. Οι συγκεντρώσεις της γρελίνης, του μοναδικού πεπτιδίου της περιφέρειας που διεγείρει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής (826), ακολουθούσαν, όπως ήταν αναμενόμενο, την αυξητική τάση που παρουσίασαν τα αισθήματα της πείνας και της επιθυμίας για φαγητό. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις του PYY, ως ανορεξιογόνο πεπτίδιο (751), ακολούθησαν την πτωτική τάση των επιπέδων του χορτασμού/κορεσμού. Οι σημαντικές διαφοροποιήσεις που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρώσεις του κατά το πρώτο τέταρτο από την κατανάλωση μεταξύ των δύο δοκιμασιών του καφέ διήρκησαν για πολύ λίγο και στη συνέχεια εξαφανίστηκαν χωρίς να έχουν κάποια επίδραση στη διαιτητική πρόσληψη του *κατά βούληση* γεύματος στη συνέχεια. Πέρα από τις επιδράσεις των μακροθρεπτικών συστατικών στις ορμόνες αυτές, στη μελέτη αυτή, εξετάσθηκε για πρώτη φορά από όσο γνωρίζουμε, η επίδραση του καφέ, ως ένας ακόμα διαιτητικός παράγοντας στις συγκεντρώσεις τους. Σχετικά με το ανορεξιογόνο πεπτίδιο GLP-1, στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε επίδραση της παρέμβασης, ενώ σε προηγούμενη μελέτη που παρατηρήθηκε αύξηση των συγκεντρώσεών του μόνο μετά την κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ η ποσότητα καφέ που χορηγήθηκε πιθανώς ήταν μεγαλύτερη (αναφέρεται ότι δόθηκαν 400 ml καφέ) (50).

Όσον αφορά τις επιδράσεις της κατανάλωσης καφέ ή καφεΐνης στα επίπεδα δεικτών του μεταβολισμού της γλυκόζης αυτές έχουν διερευνηθεί από πλήθος μελετών. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση 4,45 ή 5 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους οδήγησε σε αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης, αν και οι επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης σε μια 3-4ωρη περίοδο παρουσίασαν ετερογένεια μεταξύ των μελετών σε υγιή άτομα, παχύσαρκα άτομα και άτομα με ΣΔ2 (328, 330-331). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, δεν δείχνουν επίδραση της παρέμβασης, ούτε στις συγκεντρώσεις γλυκόζης αλλά ούτε στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης, αν και η ποσότητα καφεΐνης που χορηγήθηκε ήταν χαμηλότερη από τις παραπάνω μελέτες. Η χαμηλή αυτή ποσότητα, που αντιστοιχεί σε ένα με δύο φλιτζάνια καφέ, παρότι δεν είχε δυσμενείς επιδράσεις βραχυχρόνια στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές, δε γνωρίζουμε τι επιδράσεις θα είχε σε άτομα με διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως άτομα με ΣΔ2. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι συγκεντρώσεις της

κορτιζόλης παρέμειναν πιο αυξημένες μετά την κατανάλωση του καφεϊνούχου καφέ συγκριτικά με το νερό και τον ντεκαφεϊνέ καφέ. Δεδομένου ότι η κορτιζόλη σχετίζεται με αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης (786), θα ήταν αναμενόταν η αύξηση των τελευταίων στην παρούσα μελέτη. Επειδή, ωστόσο, μια τέτοια αύξηση δεν παρατηρήθηκε (παρά σε πολύ μικρό βαθμό), θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί ποιες είναι οι ελάχιστες συγκεντρώσεις κορτιζόλης που χρειάζονται για να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης μετά την κατανάλωση καφέ.

Η χαμηλή δόση καφέ που χορηγήθηκε ίσως εξηγεί και τη μη εύρεση επίδρασης στους δείκτες φλεγμονής. Στις μελέτες που εξέτασαν την επίδραση του καφέ σε δείκτες φλεγμονής, παρόλο που βρέθηκε μείωση των επιπέδων της IL-18 και αύξηση των συγκεντρώσεων αδιπονεκτίνης ή/και IL-6, η ποσότητα καφέ που χορηγήθηκε ήταν πολύ μεγαλύτερη και δόθηκε για παρατεταμένη χρονική περίοδο σε σχέση με την παρούσα μελέτη, δηλαδή για 4-8 εβδομάδες (715-716). Ωστόσο σε καμία από τις δύο μελέτες δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση στις συγκεντρώσεις της CRP μεταξύ των δοκιμασιών, όπως φάνηκε και από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής.

Η παρούσα μελέτη έχει πλεονεκτήματα και περιορισμούς. Ο τυχαιοποιημένος διασταυρούμενος σχεδιασμός της αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα. Επίσης, η επιλογή του μεγέθους του δείγματος πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με ανάλυση ισχύος για τις συγκεντρώσεις γλυκόζης, ενός δείκτη με μεγάλη μεταβλητότητα στον πληθυσμό, και αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα δείγματα της σχετικής βιβλιογραφίας που αφορά μεταβολικές μελέτες με άμεσες παρεμβάσεις (50, 753, 827-828). Έγινε προσπάθεια μίμησης των συνθηκών της καθημερινότητας, καθώς ο καφές δόθηκε νωρίς το πρωί συνοδευμένος από πρωινό γεύμα και στη συνέχεια, έπειτα από 3 ώρες, ακολούθησε μεσημεριανό γεύμα. Επιπλέον, η μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών όσον αφορά τη συλλογή, το διαχωρισμό και την ανάλυση των δειγμάτων αίματος. Ανάμεσα στους περιορισμούς της μελέτης μπορεί να αναφερθεί το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες ήταν υγιείς άντρες, μη καπνιστές και συστηματικοί καταναλωτές καφεΐνης με αποτέλεσμα τα ευρήματα της μελέτης αυτής να μην μπορούν να γενικευτούν σε άλλους πληθυσμούς. Πιο συγκεκριμένα, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι μια χαμηλότερη συνήθης κατανάλωση καφεΐνης (π.χ. μη συστηματική ή μηδενική κατανάλωση καφεΐνης) θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο έντονες επιδράσεις στους μελετώμενους δείκτες, λόγω μη ανάπτυξης ανοχής στις δράσεις της καφεΐνης. Επιπλέον, τα αποτελέσματα μπορεί να ήταν διαφορετικά αν είχαν μελετηθεί μη υγιείς εθελοντές, όπως άτομα με διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης ή/και με αυξημένα

επίπεδα δεικτών φλεγμονής, όπως τα άτομα με ΣΔ2 και οι παχύσαρκοι. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα γύρω από αυτόν τον τομέα έρευνας είναι πολύ περιορισμένα και μόνο υποθέσεις μπορούν να γίνουν. Η μελέτη υγιών ατόμων αποτελεί ένα σημείο εκκίνησης για μελλοντική έρευνα. Τέλος, το ενεργειακό περιεχόμενο του πρωινού γεύματος δε δόθηκε με βάση της εξατομικευμένες ανάγκες των εθελοντών, οι πειραματικές συνθήκες δεν παύουν να αποτελούν ένα μειονέκτημα, ενώ η χορηγούμενη δόση καφεΐνης θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως χαμηλή. Ωστόσο, ενώ υψηλότερες δόσεις ίσως να ήταν ικανές να προκαλέσουν κάποια επίδραση στους μελετώμενους δείκτες, η ποσότητα που χορηγήθηκε μπορεί να θεωρηθεί ως μία συνήθης ποσότητα κατανάλωσης.

Συμπερασματικά, ο καφεϊνούχος καφές, που περιέχει 3 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους, βρέθηκε να εμποδίζει την πρωινή πτώση των επιπέδων της κορτιζόλης και να διατηρεί ένα προφίλ ξυπνήματος, ενώ δεν επηρεάζει άμεσα την πρόσληψη ενέργειας, δείκτες όρεξης, φλεγμονής και τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης. Επιπλέον έρευνα κρίνεται αναγκαία προκειμένου να επαληθευτούν και να επεκταθούν τα ευρήματα αυτά σε γυναίκες, σε μη καταναλωτές καφέ/καφεΐνης, σε παχύσαρκους, σε μη υγιή άτομα, καθώς και να διερευνηθούν οι επιδράσεις υψηλότερων ποσοτήτων καφέ/καφεΐνης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δημοσιεύτηκαν στο Journal of Nutrition:

Gavrieli A, Yannakoulia M, Fragopoulou E, Margaritopoulos D, Chamberland JP, Kaisari P, Kavouras SA & Mantzoros CS. Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite, or inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men. J Nutr 2011;141:703-7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Μελέτη 2

Εισαγωγή

Η ρύθμιση της όρεξης επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες μεταξύ των οποίων και η τροφή, τόσο σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών όσο και σε επίπεδο τροφίμων. Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 4 της παρούσας διατριβής, για τα μακροθρεπτικά συστατικά φαίνεται να υπάρχει μία ιεραρχία αυτών, όσον αφορά την επίδρασή τους στο αίσθημα του κορεσμού, με τις πρωτεΐνες να οδηγούν σε υψηλότερα αισθήματα κορεσμού, ακολουθούμενες από τους υδατάνθρακες και τα λιπίδια (829-832). Σε επίπεδο τροφίμων, εμπλουτισμένο με ασβέστιο γάλα, το οποίο είναι πλούσια πηγή πρωτεΐνης, βρέθηκε να μειώνει την αύξηση της όρεξης που επάγει η απώλεια βάρους (833).

Ένα άλλο συστατικό της δίαιτας το οποίο έχει μελετηθεί εκτενώς ως προς την επίδρασή του στην αύξηση του αισθήματος του κορεσμού και στη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης είναι οι διαιτητικές ίνες (834). Λόγω του ρόλου των διαιτητικών ινών στην αύξηση του κορεσμού, τρόφιμα πλούσια σε διαιτητικές ίνες φαίνεται να παρουσιάζουν αντίστοιχες επιδράσεις, όπως για παράδειγμα φρούτα (835), λαχανικά (836), όσπρια (837) και ολικής άλεσης δημητριακά (838). Άλλα τρόφιμα και συστατικά που έχουν μελετηθεί ως προς την αύξηση του κορεσμού, τη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης ή/και την καλύτερη ρύθμιση του σωματικού βάρους είναι η κόκκινη πιπεριά και η περιεχόμενη καψαϊσίνη (237), το πράσινο τσάι και η περιεχόμενη καφεΐνη (839).

Ο καφές, επίσης καφεϊνούχο ποτό, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης της παρούσας διδακτορικής διατριβής δεν βρέθηκε να παρουσιάζει, είτε με είτε χωρίς καφεΐνη, κάποια επίδραση, σε αισθήματα και ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη, καθώς και στην πρόσληψη ενέργειας υγιών αντρών εθελοντών 3 ώρες μετά την κατανάλωση (840). Ωστόσο, η ερευνητική δραστηριότητα σε αυτόν τον τομέα είναι πολύ πρώιμη και χρειάζεται επιπλέον διερεύνηση. Επειδή, στην πρώτη μελέτη βρέθηκε ο καφεϊνούχος καφές να έχει μία πολύ μικρή επίδραση στην επιθυμία για φαγητό αμέσως πριν το *κατά βούληση* μεσημεριανό πειραματικό γεύμα, υποτέθηκε μήπως η δόση που χορηγήθηκε δεν ήταν επαρκής. Για το λόγο αυτό, θεωρήσαμε ότι θα ήταν ενδιαφέρον να εξετασθεί και μια υψηλότερη δόση καφεϊνούχου καφέ, μήπως οι τυχόν επιδράσεις στην όρεξη και στην πρόσληψη ενέργειας υπάρχουν σε αυξημένες καταναλώσεις. Στην προηγούμενη μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση του καφέ σε πεπτίδια της όρεξης από την περιφέρεια. Επειδή η καφεΐνη έχει και κεντρική δράση (841), θα

ήταν σημαντικό να αξιολογηθεί και κάποιο νευροπεπτίδιο που εμπλέκεται στη ρύθμιση της όρεξης, μήπως και τελικά η δράση του καφέ στην όρεξη, αν υπάρχει, αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε αυτή την κατεύθυνση, ένα πολύ σημαντικό νευροπεπτίδιο είναι το νευροπεπτίδιο Y (neuropeptide Y - NPY). Το NPY παράγεται κυρίως από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, σχετίζεται με αύξηση της όρεξης και οι νευρώνες του αποτελούν ένα από τα πιο σημαντικά ορεξιογόνα κέντρα του υποθαλάμου (842). Πιο συγκεκριμένα, οι τιμές του στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου αυξάνονται πριν το γεύμα και μειώνονται κατά τη διάρκεια του (843). Επειδή, το NPY σχετίζεται με αύξηση της όρεξης στον εγκέφαλο, θα ήταν ενδιαφέρον να αξιολογηθεί παράλληλα με αυτό η γρελίνη, ως το αντίστοιχο ορεξιογόνο πεπτίδιο της περιφέρειας, αλλά και ταυτόχρονα να επαναληφθεί η μέτρηση της προηγούμενης μελέτης για επαλήθευση των αποτελεσμάτων. Η γρελίνη, επίσης, είναι γνωστό ότι ασκεί την ορεξιογόνο δράση της μέσω της διέγερσης των νευρώνων του NPY (844).

Σε συνέχεια της πρώτης μελέτης, θα ήταν ενδιαφέρον να εξετασθούν οι επιδράσεις του καφέ στην όρεξη και στην πρόσληψη ενέργειας γυναικών, έτσι ώστε να διερευνηθεί πιθανή επίδραση του φύλου, όπως και σε άτομα αυξημένου σωματικού βάρους, έτσι ώστε να μελετηθεί και η επίδραση των διαφορετικών κατηγοριών του ΔΜΣ. Είναι γνωστό, ότι η όρεξη και η πρόσληψη ενέργειας στο γυναικείο φύλο είναι μεταβαλλόμενη, λόγω του έμμηνου κύκλου (791), όπως επίσης και στα παχύσαρκα άτομα τα αισθήματα (845) και οι συγκεντρώσεις των σχετικών ορμονών (727) διαφοροποιούνται σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους άτομα. Η έρευνα σχετικά με την επίδραση του καφέ στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης, η οποία είναι αρκετά εκτεταμένη, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια, θα είχε, επίσης, ενδιαφέρον, να επεκταθεί και στις ομάδες αυτές.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω κενά στη βιβλιογραφία, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της κατανάλωσης διαφορετικών ποσοτήτων καφεϊνούχου καφέ στην πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών, σε αισθήματα και ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη, καθώς και στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε υγιείς εθελοντές, άντρες και γυναίκες, φυσιολογικού σωματικού βάρους και υπέρβαρους/παχύσαρκους.

Μεθοδολογία

Πληθυσμός μελέτης

Τριάντα τέσσερα άτομα (17 άτομα φυσιολογικού βάρους και 17 υπέρβαρα/παχύσαρκα, εκ των οποίων 17 άντρες και 17 γυναίκες) ήταν οι εθελοντές της μελέτης (άτομα από το περιβάλλον των ερευνητών και φοιτητές του Πανεπιστημίου). Ωστόσο, μία γυναίκα φυσιολογικού βάρους εγκατέλειψε τη μελέτη, χωρίς να δώσει κάποια δικαιολογία, με αποτέλεσμα να συμμετέχουν τελικά 16 άτομα φυσιολογικού βάρους (8 άντρες και 8 γυναίκες) και 17 υπέρβαροι/παχύσαρκοι (9 άντρες και 8 γυναίκες), συνολικά 33 άτομα. Τα χαρακτηριστικά των εθελοντών παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Τα κριτήρια επιλογής του δείγματος ήταν παρόμοια με αυτά της πρώτης μελέτης, με εξαίρεση τη συμμετοχή αυτή τη φορά και γυναικών, καθώς και παχύσαρκων ατόμων. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν φαινομενικά υγιείς και συστηματικοί καταναλωτές καφέ (≥1 φλιτζάνι καφέ ημερησίως). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα που ήταν καπνιστές, αθλητές, με υψηλό σκορ αυτοπεριορισμού (805) (ολικό σκορ στο DEBQ και σκορ στην υποκατηγορία αυτοπεριορισμού >3), βρίσκονταν σε δίαιτα, λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, είχαν πρόσφατο ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων (τελευταίο 6μηνο) ή έπασχαν από κάποια χρόνια ή οξεία νόσο. Επίσης, έπρεπε να είχαν σταθερό σωματικό βάρος για τουλάχιστον ένα μήνα πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη και να είναι νέοι ενήλικες.

Οι συμμετέχοντες δεν ενημερώθηκαν για τον πραγματικό σκοπό της μελέτης προκειμένου να αποφευχθούν αποκρίσεις στην κατάταξη των αισθημάτων της όρεξης και στην πρόσληψη ενέργειας σχετικές με ήδη υπάρχουσες αντιλήψεις όσον αφορά την επίδραση του καφέ στην όρεξη και στην πρόσληψη ενέργειας. Ενημερώθηκαν ότι συμμετέχουν σε έρευνα σχετικά με την επίδραση του καφέ σε βιοχημικούς δείκτες και έμαθαν τον πραγματικό σκοπό της μελέτης μετά την ολοκλήρωση των πειραματικών δοκιμασιών. Όλοι έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, και τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν στη Μεταβολική Μονάδα του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου από τον Φεβρουάριο έως τον Ιούνιο του 2010 και 2011.

Σχεδιασμός μελέτης και πειραματικό πρωτόκολλο

Ο σχεδιασμός της μελέτης και το πειραματικό πρωτόκολλο ήταν παρόμοιο με αυτό της μελέτης 1 και παρουσιάζεται στην Εικόνα 2. Επίσης, για τη διεξαγωγή της δεύτερης μελέτης χρησιμοποιήθηκαν παρόμοια εργαλεία με της πρώτης και δεν περιγράφονται αναλυτικά στο παρόν κεφάλαιο. Η βασική διαφορά στις μελέτες ήταν, πέρα από τα διαφορετικά χαρακτηριστικά του δείγματος, τα πειραματικά ποτά.

Η μελέτη είχε τυχαιοποιημένο, διασταυρούμενο σχεδιασμό. Κάθε εθελοντής έλαβε μέρος με τυχαία σειρά σε 3 ημερήσιες δοκιμασίες, οι οποίες απείχαν τουλάχιστον μία βδομάδα η μία από την άλλη. Οι γυναίκες συμμετείχαν στα πειράματα κατά την ωοθυλακική φάση του έμμηνου κύκλου τους, προκειμένου να αποφευχθούν διακυμάνσεις στην πρόσληψη ενέργειας, στην όρεξη και σε δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης λόγω των διαφορετικών φάσεων του έμμηνου κύκλου (791-792).

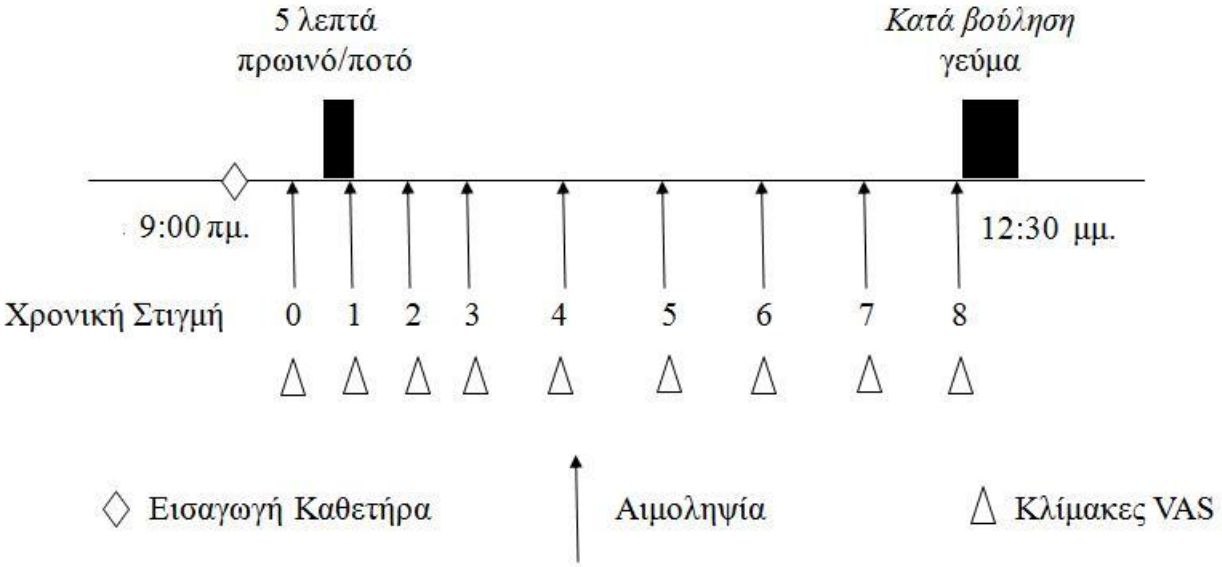
Όλοι οι εθελοντές συμπλήρωσαν κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, προσαρμοσμένο στο να περιλαμβάνει μόνο καφεϊνούχα τρόφιμα και ποτά, έτσι ώστε να αξιολογηθεί η πρόσληψη καφεΐνης του τελευταίου χρόνου των εθελοντών (συμπεριλαμβάνονταν ποικίλοι τύποι καφεϊνούχου και μη καφεϊνούχου καφέ, τσαγιού, καφεϊνούχα αναψυκτικά, ενεργειακά ποτά καθώς και σοκολάτα), ένα ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας (804), το ερωτηματολόγιο DEBQ, καθώς και ένα ερωτηματολόγιο ιατρικού ιστορικού. Το σωματικό βάρος και ύψος των εθελοντών μετρήθηκαν στο πληρέστερο 0,5 kg και cm, αντίστοιχα και ο ΔΜΣ υπολογίστηκε από τη διαίρεση του βάρους (kg) με το τετράγωνο του ύψους (m^2) (846).

Την ημέρα πριν από κάθε δοκιμασία οι εθελοντές έπρεπε να αποφύγουν την κατανάλωση καφεΐνης και αλκοόλ, την άσκηση, να κοιμηθούν τουλάχιστον 7 ώρες το βράδυ και να έρθουν στο εργαστήριο μετά από 10ωρη νηστεία. Επιπρόσθετα, τις προηγούμενες ημέρες των δυο τελευταίων δοκιμασιών, οι εθελοντές έπρεπε να καταναλώσουν παρόμοια τρόφιμα, στις ίδιες περίπου ποσότητες και ώρες της ημέρας με την προηγούμενη ημέρα της πρώτης δοκιμασίας. Οι συμμετέχοντες ήρθαν στο εργαστήριο στις ~9.00 π.μ. όπου έγινε τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα στη μεσοβασιλική φλέβα. Δεκαπέντε λεπτά αργότερα, λήφθηκε το πρώτο δείγμα αίματος στη νηστεία (-15 λεπτά). Έπειτα από δέκα λεπτά δόθηκε στους εθελοντές να καταναλώσουν ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα μαζί με ένα από τα τρία πειραματικά ποτά. Το πρωινό αποτελούταν από μία φέτα λευκό ψωμί τοστ, 5 g βουτύρου και 10 g λευκής ζάχαρης, τα οποία έδιναν 142 kcal, εκ των οποίων το 6,5% προερχόταν από πρωτεΐνες, το 62,5% από υδατάνθρακες και το 31,0% από λιπίδια. Τα πειραματικά ποτά ήταν 200 ml είτε α) στιγμιαίου καφεϊνούχου καφέ με 3 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους (Καφές 3), είτε β) στιγμιαίου καφέ με 6 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους (Καφές 6) ή γ) νερού (δοκιμασία ελέγχου). Οι εθελοντές έπρεπε να καταναλώσουν το πρωινό με το πότο μέσα σε 5 λεπτά. Μέσα στα επόμενα 30 λεπτά από την κατανάλωση, οι εθελοντές έπρεπε να καταναλώσουν 150 ml νερού, σε κάθε δοκιμασία. Το νερό δόθηκε λόγω της υψηλής

πικρότητας του καφέ στη δοκιμασία του Καφέ 6. Αμέσως μετά την κατανάλωση του πρωινού/ποτού λήφθηκε το δεύτερο δείγμα αίματος (0 λεπτά) και στη συνέχεια στα 15, 30, 60, 90, 120, 150 και 180 λεπτά. Σε κάθε αιμοληψία γινόταν έγχυση φυσιολογικού ορού (0,9% NaCl) στο σωληνάκι του καθετήρα, προκειμένου να παραμένει ανοιχτό από πήγματα αίματος. Περίπου 100 ml αίματος λαμβάνονταν από κάθε εθελοντή ανά δοκιμασία. Αμέσως μετά τη λήψη αίματος, αυτό είτε φυγοκεντρούταν για 10 λεπτά στις 3000 rpm (στροφές ανά λεπτό) και 4 ^{o}C κατ' ευθείαν προκειμένου να απομονωθεί το πλάσμα (προσθήκη EDTA στα σωληνάρια συλλογής του αίματος), είτε 30 λεπτά αφού είχε αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου να πήξει για να απομονωθεί ο ορός. Στη συνέχεια, το πλάσμα και ο ορός μεταφέρονταν σε ependorfs και αποθηκεύονταν σε καταψύκτη στους -80 ^{o}C μέχρι να αναλυθούν.

Προκειμένου να καταγραφούν τα αισθήματα όρεξης των εθελοντών, οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν τρεις κλίμακες VAS σχετικές με τα αισθήματα της πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό κάθε φορά που γινόταν αιμοληψία. Οι εθελοντές δεν επιτρεπόταν να κάνουν άσκηση ή να καταναλώσουν κάτι καθόλη την 3ωρη διάρκεια της δοκιμασίας και παρέμεναν σε καθιστή στάση. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ερωτήθηκαν τι κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα της πειραματική δοκιμασίας και η καταγραφή της πρόσληψης έγινε μέσω μιας ανάκλησης 24ώρου.

Μετά την 3ωρη περίοδο προσφέρθηκε στους εθελοντές να καταναλώσουν ένα *κατά βούληση* μεσημεριανό γεύμα από μπουφέ, ο οποίος περιείχε κοινά φαγητά της ελληνικής κουζίνας (μακαρόνια, σάλτσα ντομάτας, μπιφτέκι, σαλάτα, τυρί, γιαούρτι, φρούτα, χυμός, σοκολάτα). Το φαγητό προσφερόταν σε μεγάλες ποσότητες (ώστε να υπάρχει περίσσεια) και οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να καταναλώσουν όσο φαγητό ήθελαν από ότι τρόφιμα επιθυμούσαν μέχρι να νοιώσουν χορτασμό, μέσα σε 30 λεπτά. Οι ερευνητές ζύγιζαν και κατέγραφαν ότι οι εθελοντές έβαζαν στο πιάτο τους καθώς και ότι υπολείμματα άφηναν, προκειμένου να υπολογιστεί η διαιτητική τους πρόσληψη. Για να ελεγχθεί αν η διαιτητική τους πρόσληψη μειώθηκε με την πάροδο των δοκιμασιών λόγω επαναλαμβανόμενης έκθεσης στο ίδιο φαγητό, μια τέταρτη κλίμακα VAS συμπληρώθηκε από τους εθελοντές στο τέλος κάθε πειραματικού γεύματος σχετικά με το πόσο τους άρεσε το γεύμα. Τέλος, την επόμενη ημέρα της πειραματικής δοκιμασίας, οι ερευνητές τηλεφώνησαν στους εθελοντές για να ανακαλέσουν τι κατανάλωσαν στο υπόλοιπο της πειραματικής ημέρας από τη στιγμή που έφυγαν από το εργαστήριο μέχρι και που κοιμήθηκαν. Η ανάλυση των συστατικών του στιγμιαίου καφέ που χρησιμοποιήθηκε είναι παρόμοια με αυτή που περιγράφηκε στη Μελέτη 1.



Εικόνα 2. Πειραματικό πρωτόκολλο μελέτης 2

Ανάλυση Βιοχημικών Δεικτών

Η ινσουλίνη, η γρελίνη και το NPY ορού μετρήθηκαν με εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια ενζυμο-ανοσομετρικής μεθόδου ELISA (Invitrogen για ινσουλίνη και Millipore για γρελίνη και NPY) με ευαισθησία 0,17 μIU/ml, 100 pg/ml και 3 pg/ml και εντός των μεθόδων συντελεστή μεταβλητότητας 4,8-6,0%, 0,99-1,26% και 3,89-4,27%, αντιστοίχως. Η ανάλυση της γλυκόζης ορού πραγματοποιήθηκε με τη φασματοφωτομετρική μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης (Biosis). Πιο συγκεκριμένα, σε πλάκα 96 πηγαδιών (96 well plate) τοποθετήθηκε νερό και δείγμα ορού ή πρότυπο διάλυμα γλυκόζης, έτσι ώστε ο τελικός όγκος να ήταν 40 μl. Η τοποθέτηση των προτύπων και των δειγμάτων έγινε εις διπλούν. Στη συνέχεια προστέθηκαν 200 μl διαλύματος εργασίας (ρυθμιστικό διάλυμα + ένζυμα και συμπαράγοντες) ανά πηγάδι, πραγματοποιήθηκε ανάδευση και τέλος επώαση για 10 λεπτά σε θερμοκρασία 37 ^{o}C. Μετά το πέρας της επώασης έγινε φωτομέτρηση σε μήκος κύματος 510 nm σε φωτόμετρο Elisa reader Tecan Sunrise Remote F039300. Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης της γλυκόζης έγινε με βάση την πρότυπη καμπύλη της.

Ανάλυση διαιτητικής πρόσληψης, ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης καφεΐνης και ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας

Η ανάλυση της διαιτητικής πρόσληψης και των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης καφεΐνης και φυσικής δραστηριότητας έγινε όπως περιγράφηκε στη Μελέτη 1.

Στατιστική Ανάλυση

Ο πειραματικός σχεδιασμός ήταν 3 (δοκιμασίες) x 2 (ομάδες). Οι ομάδες αφορούσαν δύο περιπτώσεις. Στη μία περίπτωση αναφέρονταν στο φύλο, όπου οι δύο ομάδες ήταν οι άντρες και οι γυναίκες και στη δεύτερη περίπτωση αναφέρονταν στο ΔΜΣ, όπου οι δύο ομάδες ήταν άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος και υπέρβαρα/παχύσαρκα. Προκειμένου να ανιχνευτεί μια αύξηση 0,5 τυπικών αποκλίσεων στις κλίμακες που αξιολογούν τα αισθήματα της όρεξης, ένα μέγεθος δείγματος 8 συμμετεχόντων ανά δοκιμασία κρίθηκε απαραίτητο προκειμένου να επιτευχθεί στατιστική δύναμη 80% σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% με αμφίπλευρο έλεγχο.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences, έκδοση 18 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Η κανονικότητα των μεταβλητών ελέγχθηκε με PP-plots και για όσα δεδομένα δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, δηλαδή της γρελίνης, ινσουλίνης και της ενέργειας στο υπόλοιπο και σύνολο της πειραματικής ημέρας, στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν οι διατεταγμένες τιμές τους. Οι μέσοι όροι των χαρακτηριστικών των δύο, κάθε φορά, ομάδων συγκρίθηκαν με t-test για ανεξάρτητες παρατηρήσεις. Η ανάλυση της διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (με συμπαράγοντα τον κωδικό των εθελοντών) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθεί η επίδραση της παρέμβασης και η αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο για τα υποκειμενικά αισθήματα της πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό, καθώς και για τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, ινσουλίνης, γρελίνης και NPY. Ο έλεγχος του Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθεί η μία παρέμβαση ως προς τις άλλες. Σχετικά με το NPY τα δεδομένα αναλύθηκαν για τους 29 από τους 33 εθελοντές, καθώς για τρεις άντρες εθελοντές (δύο φυσιολογικού βάρους και έναν υπέρβαρο/παχύσαρκο) και για μια υπέρβαρη/παχύσαρκη γυναίκα δε μπόρεσαν να ανιχνευτούν οι συγκεντρώσεις του στον ορό. Επιπρόσθετα, υπολογίστηκε η ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη από το άθροισμα των επιμέρους περιοχών κάτω και πάνω από το σημείο νηστείας, καθώς και η αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη με βάση τον τύπο: *ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη-(τιμή νηστείας x 3,25 ώρες)/2* για όλους τους προαναφερόμενους δείκτες. Οι περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη συγκρίθηκαν με την ανάλυση της συνδιακύμανσης (με

συμπαράγοντα τον κωδικό των εθελοντών) και για τις επιμέρους συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Bonferroni. Οι μέσες τιμές της ενέργειας και των μακροθρεπτικών συστατικών στο *κατά βούληση* γεύμα, στο υπόλοιπο της πειραματικής ημέρας, καθώς και συνολικά μέσα στην ημέρα (άθροισμα προσλήψεων πρωινού, *κατά βούληση* γεύματος και υπόλοιπο της ημέρας) μεταξύ των τριών δοκιμασιών συγκρίθηκαν με την ανάλυση της συνδιακύμανσης (με συμπαράγοντα τον κωδικό των εθελοντών) και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ως συμπαράγοντας η ενέργεια που καταναλώθηκε την προηγούμενη της πειραματικής ημέρα. Για τις επιμέρους συγκρίσεις των τριών δοκιμασιών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Bonferroni. Για την συνολική πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών η ανάλυση πραγματοποιήθηκε και με συμπαράγοντα την ποσότητα καφέ που καταναλώθηκε στο υπόλοιπο της ημέρας της πειραματικής διαδικασίας από τους εθελοντές. Επιπλέον, για τις επιμέρους ομάδες, οι αναλύσεις ξαναέγιναν με συμπαράγοντες τα χαρακτηριστικά για τα οποία υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο, κάθε φορά, ομάδων. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγούταν από την παρέμβαση για κάθε ομάδα, ελέγχθηκε με το H^2 της παρέμβασης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε για $P<0,05$.

Αποτελέσματα

Συνολικό Δείγμα

Ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά

Η πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών στο *κατά βούληση* γεύμα και στο σύνολο της πειραματικής ημέρας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών δοκιμασιών, εκτός από την πρόσληψη υδατανθράκων στο σύνολο της ημέρας (P=0,06) (Πίνακας 7). Πιο συγκεκριμένα, οι εθελοντές κατανάλωσαν μετά τη δοκιμασία του Καφέ 6 μεγαλύτερο ποσοστό υδατανθράκων σε σχέση με τη δοκιμασία του Καφέ 3 (P=0,03) και τη δοκιμασία του νερού (P=0,06). Τα αποτελέσματα παρέμειναν παρόμοια όταν χρησιμοποιήθηκε ως συμπαράγοντας η ενέργεια που καταναλώθηκε την προηγούμενη της πειραματικής ημέρα και η ποσότητα καφέ που καταναλώθηκε στην υπόλοιπη της πειραματικής ημέρα. Όσον αφορά την αρέσκεια στο γεύμα δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δοκιμασιών.

Αισθήματα όρεξης

Τα αισθήματα της πείνας και της επιθυμίας για φαγητό μειώθηκαν αμέσως μετά την κατανάλωση του πρωινού/ποτού και άρχισαν να αυξάνονται σταδιακά από τα 15 λεπτά για να

κορυφωθούν στα 180 λεπτά (Γράφημα 4Α και Γ, αντιστοίχως). Ακριβώς την αντίθετη πορεία ακολούθησε το αίσθημα του χορτασμού/κορεσμού (Γράφημα 4Β). Από την ανάλυση των δεδομένων δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδρασης της παρέμβασης με το χρόνο για κανένα από τα τρία αισθήματα. Ωστόσο, οι επιμέρους αναλύσεις έδειξαν ότι ο Καφές 3 προκάλεσε στους εθελοντές χαμηλότερο αίσθημα πείνας στα 0, 30 και 60 λεπτά (P=0,05, P=0,03 και P=0,02, αντιστοίχως), υψηλότερο αίσθημα κορεσμού στα 15 (P=0,003) και 60 λεπτά (P=0,01) και χαμηλότερο αίσθημα επιθυμίας για φαγητό στα 60 λεπτά (P=0,02) σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου. Επίσης, προκάλεσε σημαντικά υψηλότερο αίσθημα κορεσμού στα 15 λεπτά σε σχέση με τη δοκιμασία του Καφέ 6 (P=0,02). Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δοκιμασιών για καμία από τις δύο περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη. Ωστόσο, η ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη του αισθήματος του χορτασμού/κορεσμού ήταν σημαντικά υψηλότερη μετά τη δοκιμασία του Καφέ 3 σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου (P=0,03).

Συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης

Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της γλυκόζης αυξήθηκαν μετά την κατανάλωση του πρωινού/ποτού φτάνοντας σε μέγιστα σημεία στα 30 λεπτά από την κατανάλωση και στη συνέχεια ακολούθησαν πτωτική πορεία, φτάνοντας στα επίπεδα νηστείας στα 120 λεπτά η ινσουλίνη και στα 150 λεπτά η γλυκόζη (Γράφημα 5Α και Γ, αντιστοίχως). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων για τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης έδειξε μια σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο (P<0,001), αλλά όχι σημαντική επίδραση της παρέμβασης. Η ανάλυση στις επιμέρους χρονικές στιγμές έδειξε ότι ο Καφές 6 αύξησε λιγότερο τα επίπεδα της ινσουλίνης στα 15 (P<0,001) και 30 λεπτά (P=0,05), ενώ διατήρησε τα επίπεδα πιο αυξημένα στα 60 λεπτά (P=0,05) σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου. Επίσης, στα 15 λεπτά ο Καφές 6 αύξησε λιγότερο τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης σε σχέση με τον Καφέ 3 (P=0,05), ο οποίος Καφές 3 αύξησε λιγότερο τις συγκεντρώσεις της σε σχέση με το νερό (P=0,006). Δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δοκιμασιών ούτε για την ολική ούτε για την αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη. Σχετικά με τη γλυκόζη, η ανάλυση των δεδομένων δεν έδειξε σημαντική επίδραση της παρέμβασης, ωστόσο παρουσιάστηκε σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο (P=0,02). Η ανάλυση στις επιμέρους χρονικές στιγμές έδειξε ότι ο Καφές 6 διατήρησε πιο αυξημένες τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στα 60, 90 και 120 λεπτά (P=0,01, P=0,006 και P= 0,02 αντιστοίχως) σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου. Επίσης, η αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη διέφερε σημαντικά μεταξύ των δοκιμασιών (P=0,009). Πιο συγκεκριμένα, ήταν μικρότερη μετά τη

δοκιμασία ελέγχου σε σχέση με τις δοκιμασίες του Καφέ 3 (P=0,01) και του Καφέ 6 (P=0,005).

Ορμόνες όρεξης

Οι συγκεντρώσεις της γρελίνης ακολούθησαν παρόμοια πορεία με αυτή των αισθημάτων της πείνας και της επιθυμίας για φαγητό (Γράφημα 5Β), ενώ του NPY έμειναν σχετικά σταθερές καθόλη τη διάρκεια των δοκιμασιών (Γράφημα 5Δ). Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών παρεμβάσεων, αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο και σημαντική διαφορά για την ολική και αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη για καμία από τις δύο ορμόνες.

Πίνακας 6. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των εθελοντών, στο σύνολο και στις επιμέρους ομάδες, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης καφέ και καφεΐνης κατά τις δοκιμασίες του καφέ. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτη τιμή ή ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση.

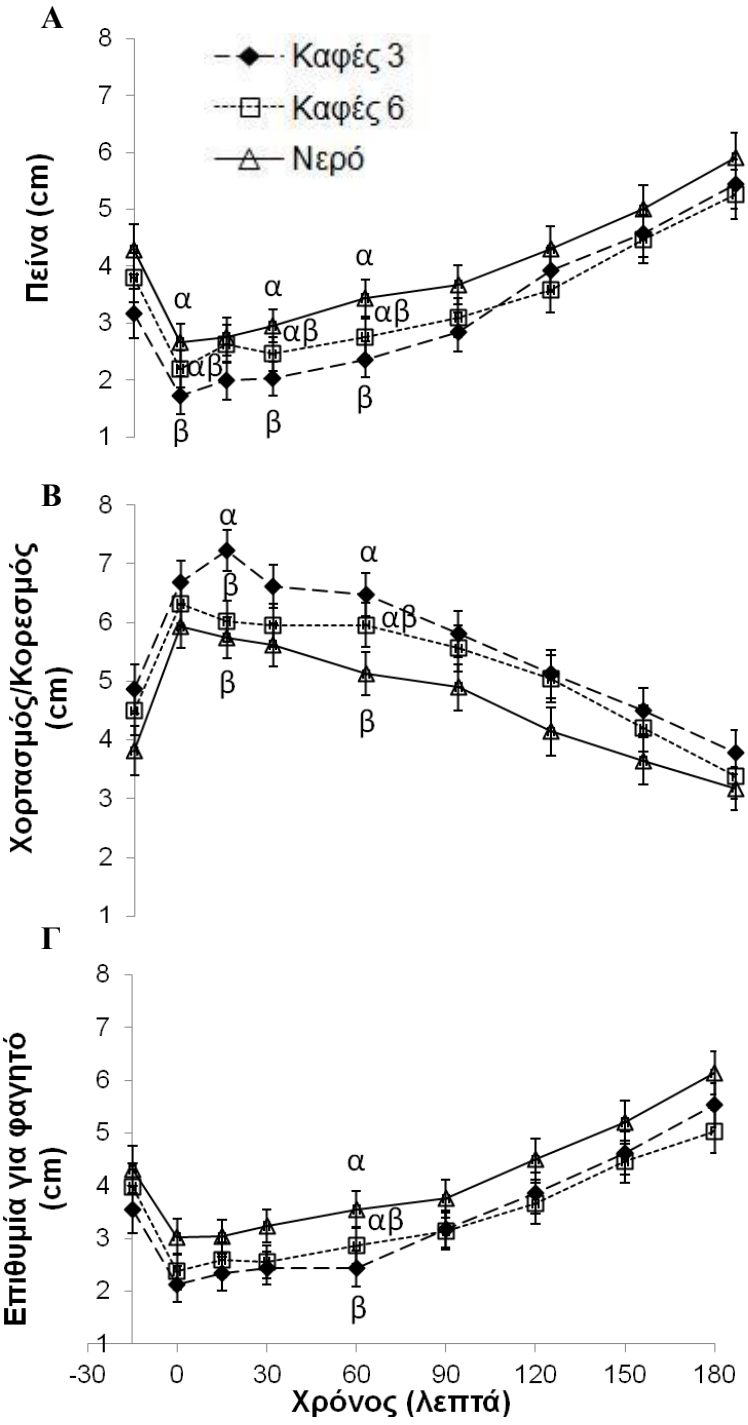
Χαρακτηριστικά	Συνολικός Πληθυσμός	Άνδρες	Γυναίκες	P-value	Φυσιολογικού βάρους άτομα	Υπέρβαρα/Παχύσαρκα άτομα	P-value
Δείγμα, *n*	33	17	16		16	17	
Ηλικία, *έτη*	27,3 ± 7,2	27,3 ± 7,7	27,4 ± 6,7	0,96	25,4 ± 6,1	29,2 ±7,6	0,01
Βάρος, *kg*	76,2 ± 18,7	85,9 ± 19,5	66,0 ± 10,9	<0,001	64,0 ± 8,2	87,7 ± 18,6	<0,001
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg/m^2	25,8 ± 5,3	26,7 ± 6,0	24,9 ± 4,4	0,1	21,3 ± 1,9	30,0 ± 3,9	<0,001
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,1	0,14	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,3	0,07
Σκορ DEBQ[1] $_{ολικό,}$ *(1-5)*	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,5	2,6 ± 0,5	0,01	2,2 ± 0,4	2,8 ± 0,5	<0,001
Σκορ DEBQ[1] $_{αυτοπεριορισμός,}$ *(1-5)*	2,3 ± 0,6	2,2 ± 0,8	2,5 ± 0,5	0,01	1,9 ± 0,6	2,7 ± 0,5	<0,001
Ενεργειακή κατανάλωση προηγούμενης ημέρας, *kcal/ημέρα*	2300 ± 861	2753 ± 833	1820 ± 593	<0,001	2360±788	2244±929	0,51
Συνήθης πρόσληψη καφεΐνης, *mg/ημέρα*	281 ± 128	306 ± 149	254 ± 96	0,05	229 ± 122	329 ± 115	<0,001
Καφεΐνη στη δοκιμασία του Καφέ 3, *mg*	228 ± 57	257 ± 60	198 ± 34	0,001	192 ± 26	263 ± 57	<0,001
Καφές στη δοκιμασία του Καφέ 3, *g*	6,0 ± 1,5	6,7 ± 1,6	5,2 ± 0,9	0,002	5,0 ± 0,7	6,9 ± 1,5	<0,001
Καφεΐνη στη δοκιμασία του Καφέ 6, *mg*	457 ± 114	515 ± 119	395 ± 67	0,001	383 ± 51	526 ± 114	<0,001
Καφές στη δοκιμασία του Καφέ 6, *g*	11,9 ± 3,0	13,4 ± 3,1	10,3 ± 1,8	0,001	10,0 ± 1,3	13,7 ± 3,0	<0,001
Συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας (μIU/ml)	13,8 ± 3,8	13,8 ± 3,6	13,8 ± 4,0	0,96	12,7 ± 3,0	14,8 ± 4,2	0,005
Συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας (mg/dl)	85,6 ± 8,9	82,5 ± 9,5	88,9 ± 6,9	< 0,001	83,4 ± 9,5	87,8 ± 7,8	0,02
Συγκεντρώσεις γρελίνης νηστείας (pg/ml)	700 ± 434	577 ± 271	831 ± 530	0,004	868 ± 511	542 ± 266	<0,001
Συγκεντρώσεις NPY[2] νηστείας (pg/ml)	12,7 ± 6,4	11,8 ± 6,0	13,6 ± 6,7	0,20	14,1 ± 6,3	11,5 ± 6,3	0,06

[1]Dutch Eating Behavior Questionnaire, [2]Νευροπεπτίδιο Y

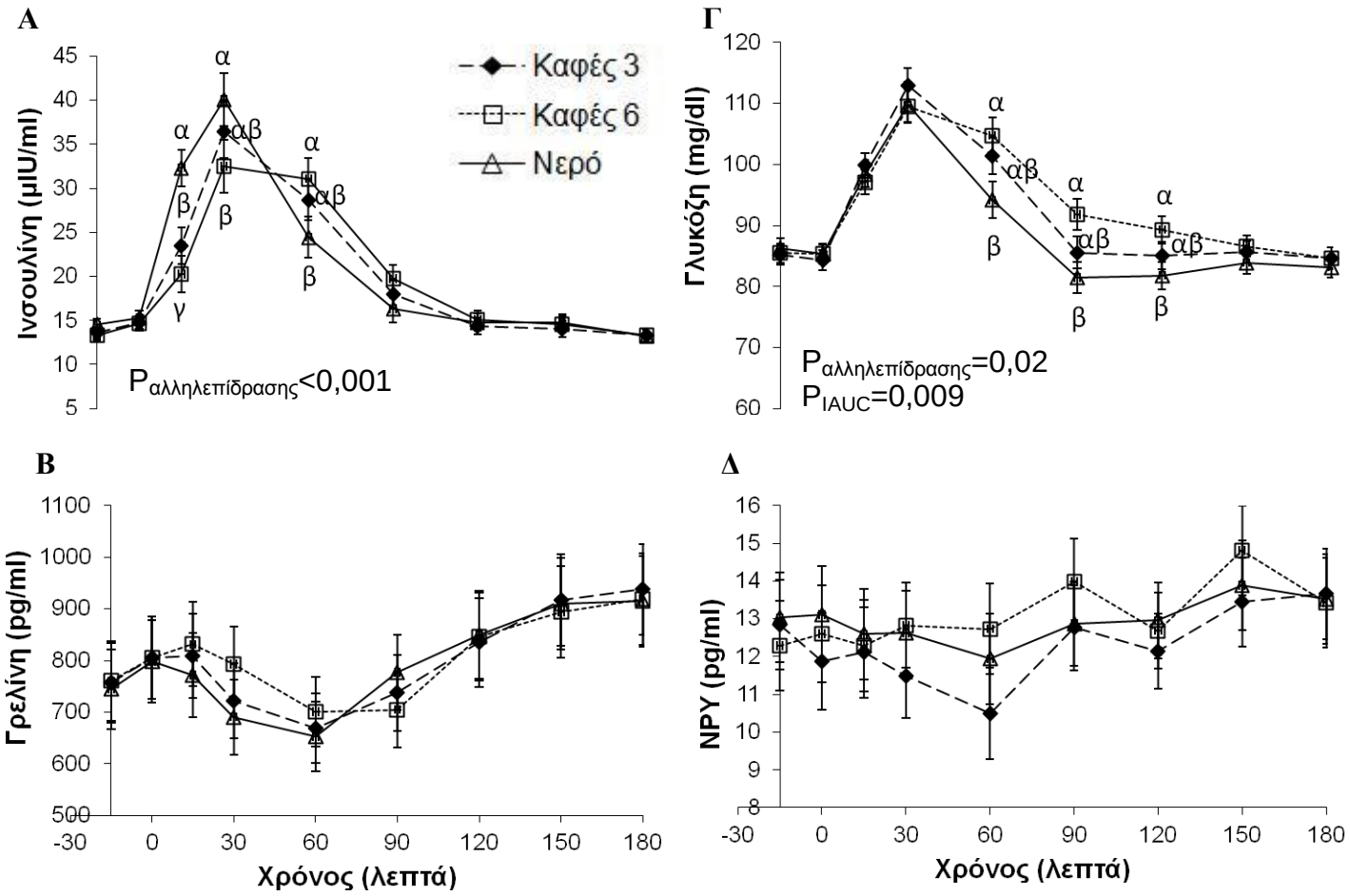
Πίνακας 7. Πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών στο πειραματικό γεύμα *κατά βούληση*, στο υπόλοιπο της πειραματικής ημέρας και στη συνολική πειραματική ημέρα από όλους τους εθελοντές στις δοκιμασίες του Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, n=33. Διαφορετικά μονά γράμματα δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05. Διαφορετικά διπλά γράμματα δηλώνουν τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,10.

Διαιτητική Πρόσληψη	**Καφές 3**	**Καφές 6**	**Νερό**	**P-value**
Γεύμα *Κατά Βούληση*				
Ενέργεια, *kcal*	856 ± 370	738 ± 300	755 ± 326	0,31
Υδατάνθρακες, *E%*	41,7 ± 12,8	40,8 ± 16,8	40,4 ± 14,7	0,94
Πρωτεΐνες, Ε%	18,9 ± 5,2	20,2 ± 6,2	20,0 ± 5,6	0,59
Λιπίδια, Ε%	39,1 ± 8,5	39,1 ± 11,6	39,7 ± 9,7	0,96
Υπόλοιπη Πειραματική Ημέρα				
Ενέργεια, *kcal*	1268 ± 511	1201 ± 758	1453 ± 725	0,30
Υδατάνθρακες, *E%*	$39,1 \pm 9,7^{\beta}$	$46,4 \pm 11,7^{\alpha}$	$41,6 \pm 10,0^{\beta\beta}$	0,02
Πρωτεΐνες, Ε%	14,6 ± 5,5	13,3 ± 4,8	15,4 ± 5,0	0,25
Λιπίδια, Ε%	40,4 ± 12,1	38,9 ± 10,6	38,4 ± 10,9	0,74
Συνολική Πειραματική Ημέρα				
Ενέργεια, *kcal*	2267 ± 640	2080 ± 842	2351 ± 877	0,37
Υδατάνθρακες, *E%*	$41,7 \pm 6,3^{\beta}$	$45,8 \pm 8,8^{\alpha}$	$42,4 \pm 6,1^{\beta\beta}$	0,06
Πρωτεΐνες, Ε%	15,6 ± 3,0	15,1 ± 3,5	16,1 ± 3,1	0,44
Λιπίδια, Ε%	39,2 ± 7,2	38,2 ± 6,8	39,0 ± 6,2	0,80

Γράφημα 4. Κατάταξη των υποκειμενικών αισθημάτων της όρεξης: πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα, n=33. Διαφορετικά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05.



Γράφημα 5. Αλλαγές στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης, γλυκόζης, γρελίνης και NPY στο αίμα πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα, n=33 (για το NPY n=29). Διαφορετικά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05.



Άντρες και γυναίκες

Ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά

Όταν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για άντρες και γυναίκες, δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης στην πρόσληψη ενέργειας (Γράφημα 6Α και Γ) και μακροθρεπτικών συστατικών, ούτε στο *κατά βούληση* γεύμα ούτε στο σύνολο της ημέρας, στους άντρες εθελοντές. Στις γυναίκες, όμως, η πρόσληψη ενέργειας στο *κατά βούληση* γεύμα και στο σύνολο της ημέρας διέφερε σημαντικά μεταξύ των δοκιμασιών (P=0,002 και P=0,05, αντιστοίχως) (Γράφημα 6Β και Δ, αντιστοίχως), ενώ δεν διαφοροποιήθηκε η κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών. Πιο συγκεκριμένα, οι εθελόντριες της μελέτης κατανάλωσαν σημαντικά περισσότερη ενέργεια στο *κατά βούληση* γεύμα μετά τη δοκιμασία του Καφέ 3 σε σχέση με τη δοκιμασία του Καφέ 6 (P=0,001) και του νερού (P=0,004) κατά 391 και 333 kcal, αντιστοίχως. Στο σύνολο της ημέρας, ωστόσο, η πρόσληψη ενέργειας μετά τη δοκιμασία του Καφέ 3 διέφερε σημαντικά μόνο με τη δοκιμασία του Καφέ 6 (P=0,01), η οποία ήταν πιο αυξημένη κατά 485 kcal στη δοκιμασία του Καφέ 3. Τα αποτελέσματα έμειναν παρόμοια όταν συμπεριλήφθηκε ως συμπαράγοντας η ενέργεια της προηγούμενης της πειραματικής ημέρας, η ποσότητα καφέ που καταναλώθηκε στην υπόλοιπη της πειραματικής ημέρα, το ολικό σκορ καθώς και το σκορ αυτοπεριορισμού στο DEBQ, η συνήθης πρόσληψη καφεΐνης και το σωματικό βάρος των εθελοντών. Το ποσοστό της μεταβλητότητας για την ενέργεια του *κατά βούληση* γεύματος και της συνολικής ημέρας που εξηγούταν από την παρέμβαση ήταν στους άντρες 3,7 και 3,9% και στις γυναίκες 25,4 και 12,9%, αντιστοίχως. Όσον αφορά την αρέσκεια στο γεύμα, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δοκιμασιών σε καμία από τις δύο ομάδες.

Αισθήματα Όρεξης

Τα επίπεδα των αισθημάτων της όρεξης ακολουθούσαν παρόμοιες πορείες και στα δύο φύλα. Από την ανάλυση, δε βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδρασης της παρέμβασης με το χρόνο για κανένα από τα τρία αισθήματα της όρεξης ούτε στους άντρες ούτε στις γυναίκες (Γράφημα 7). Ωστόσο, οι αναλύσεις στις επιμέρους χρονικές στιγμές έδειξαν, για τους άντρες, ότι μετά την κατανάλωση του Καφέ 3 το αίσθημα της πείνας ήταν σημαντικά χαμηλότερο στα 30 και 60 λεπτά σε σχέση με την κατανάλωση νερού (P=0,04 και P=0,05, αντιστοίχως) και το αίσθημα του χορτασμού/κορεσμού ήταν υψηλότερο στα 15 λεπτά σε σχέση με την κατανάλωση Καφέ 6 (P=0,02). Επίσης, μετά τη δοκιμασία του Καφέ 6 η επιθυμία για φαγητό ήταν χαμηλότερη στα 150 και 180 λεπτά σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου (P=0,05 και P=0,04, αντιστοίχως). Όσον αφορά τις γυναίκες, η πρόσληψη του Καφέ

3 προκάλεσε χαμηλότερο αίσθημα πείνας στα 15 (P=0,02) και 60 λεπτά (P=0,03) σε σχέση με την πρόσληψη νερού. Επίσης, βρέθηκε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δοκιμασιών για την ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη του χορτασμού/κορεσμού (P=0,03) με τον Καφέ 3 να έχει σημαντικά υψηλότερη καμπύλη από αυτή του νερού (P=0,01). Επιπρόσθετα, η αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη του χορτασμού/κορεσμού ήταν υψηλότερη μετά τη δοκιμασία του Καφέ 3 σε σχέση με το νερό (P=0,05), ενώ η ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη της επιθυμίας για φαγητό ήταν σημαντικά χαμηλότερη μετά τη δοκιμασία του Καφέ 6 σε σχέση με το νερό (P=0,05). Για το αίσθημα της πείνας το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγούταν από την παρέμβαση ήταν στους άντρες 5,1% και στις γυναίκες 2,4%, για το χορτασμό/κορεσμό 6,8% και 4,3% και για την επιθυμία για φαγητό 4,7% και 3,5% αντιστοίχως.

Συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης

Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης, έφτασαν στις μέγιστες τιμές τους στα 30 λεπτά και στους άντρες και στις γυναίκες και στις τρεις δοκιμασίες. Ωστόσο στη δοκιμασία του Καφέ 6 οι μέγιστες συγκεντρώσεις ήταν χαμηλότερες από τις άλλες δύο δοκιμασίες. Από την ανάλυση των δεδομένων, προέκυψε σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο μόνο στους άντρες (P<0,001), ενώ δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης για κανένα από τα δύο φύλα (Γράφημα 8). Στους άντρες μόνο, η δοκιμασία του Καφέ 6 προκάλεσε μικρότερη αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης στα 15 (P<0,001) και 30 λεπτά (P=0,02) και του Καφέ 3 στα 15 λεπτά σε σχέση με τη δοκιμασία του νερού (P<0,001). Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δοκιμασιών για καμία από τις δύο, ολική και αυξανόμενη, περιοχές κάτω από την καμπύλη σε κανένα από τα δύο φύλα. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγούταν από την παρέμβαση στους άντρες ήταν 2,1% και στις γυναίκες 0,2%.

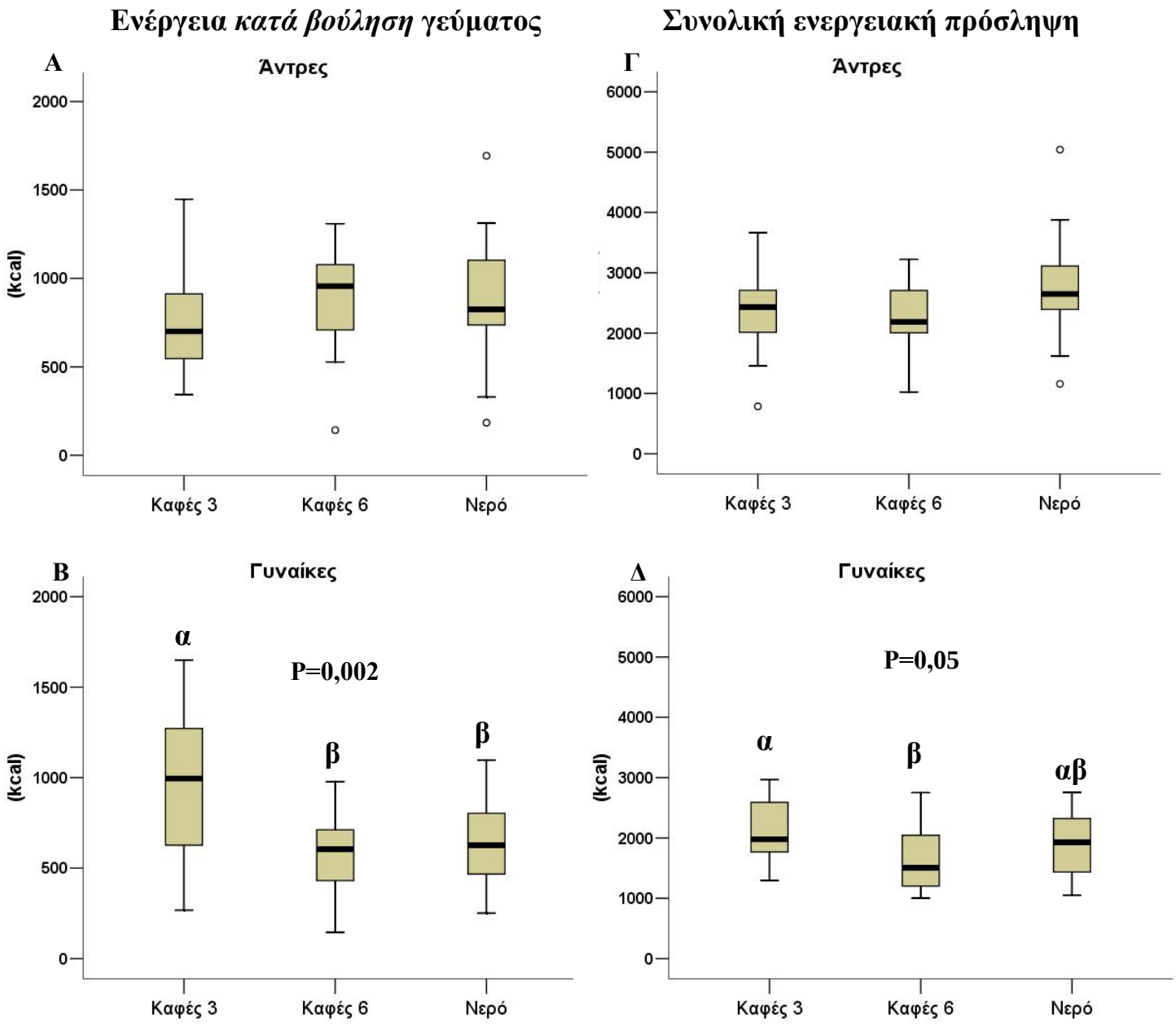
Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης έφτασαν στα μέγιστα σημεία τους στα 30 λεπτά και στις τρεις δοκιμασίες και στους άντρες και στις γυναίκες. Στη συνέχεια ακολούθησε η πτώση των επιπέδων τους, η οποία φάνηκε ότι καθυστέρησε μετά τη δοκιμασία, κυρίως, του Καφέ 6 και στα δύο φύλα (Γράφημα 8). Η ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση της παρέμβασης σε καμία από τις δύο ομάδες, αλλά φάνηκε σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο στους άντρες (P=0,02). Επίσης, η ανάλυση στις επιμέρους χρονικές στιγμές έδειξε για τους άντρες ότι η κατανάλωση του Καφέ 6 οδήγησε σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στα 60 και 90 λεπτά (P=0,02 και στις δύο περιπτώσεις) (Γράφημα 8Γ), ενώ στις γυναίκες στα 120 λεπτά σε σχέση με δοκιμασία ελέγχου (P=0,03) (Γράφημα 8Δ). Η αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη ήταν σημαντικά υψηλότερη μετά τη δοκιμασία

του Καφέ 6 στους άντρες σε σχέση με το νερό (P=0,05), ενώ στις γυναίκες βρέθηκε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δοκιμασιών στην αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη (P=0,05). Πιο συγκεκριμένα, ήταν υψηλότερη μετά τις δοκιμασίες του Καφέ 3 και Καφέ 6 (P=0,03 και στις δύο περιπτώσεις) σε σχέση με τη δοκιμασία του νερού. Το ποσοστό της μεταβλητότητας στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης που εξηγούταν από την παρέμβαση ήταν στους άντρες 1% και στις γυναίκες 8,6%.

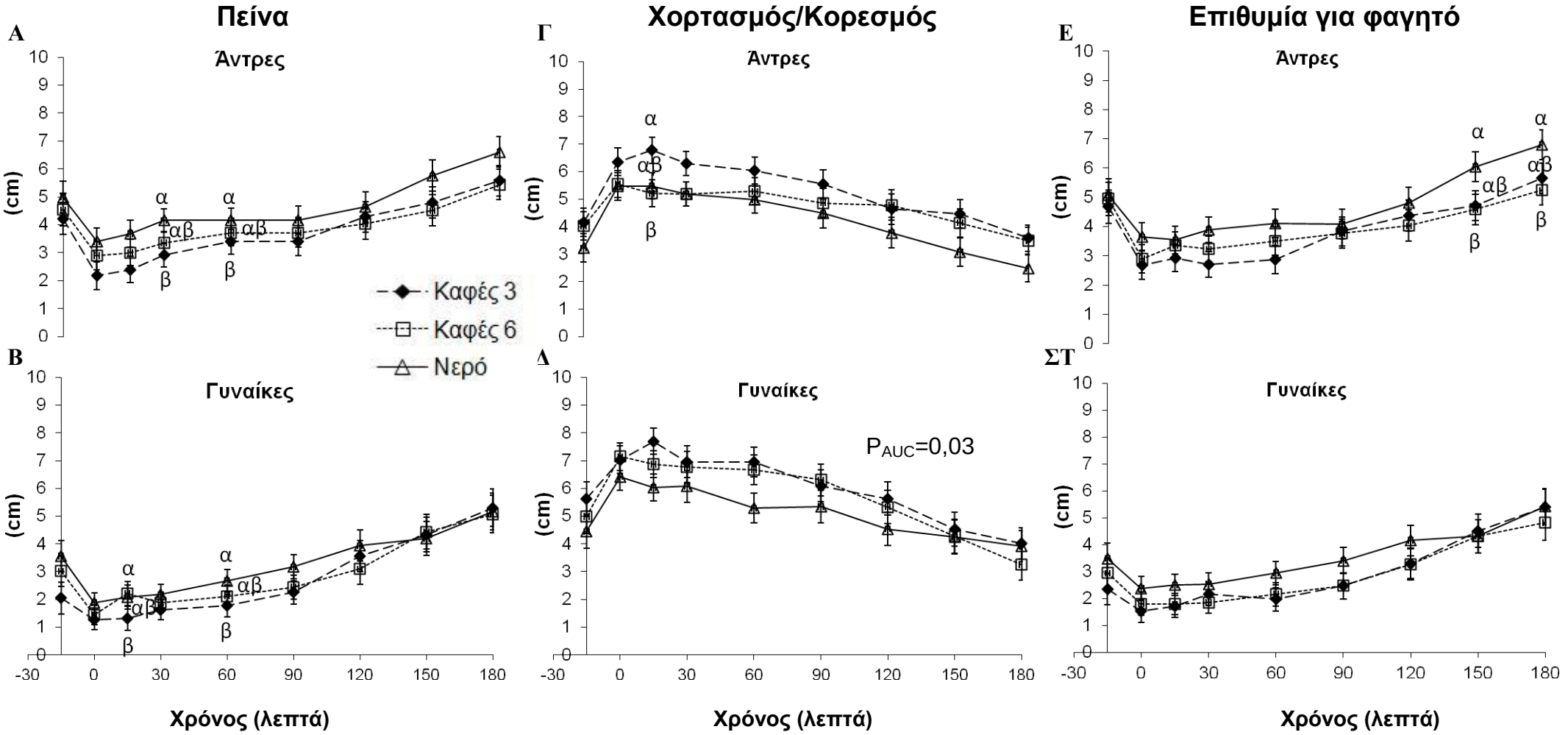
Ορμόνες όρεξης

Τα επίπεδα της γρελίνης και του NPY ήταν πιο αυξημένα στις γυναίκες από τους άντρες (Γράφημα 9). Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών δοκιμασιών, ούτε αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο σε κανένα από τα δύο φύλα για καμία από τις δύο ορμόνες. Επίσης, δε βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων ούτε στις περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη.

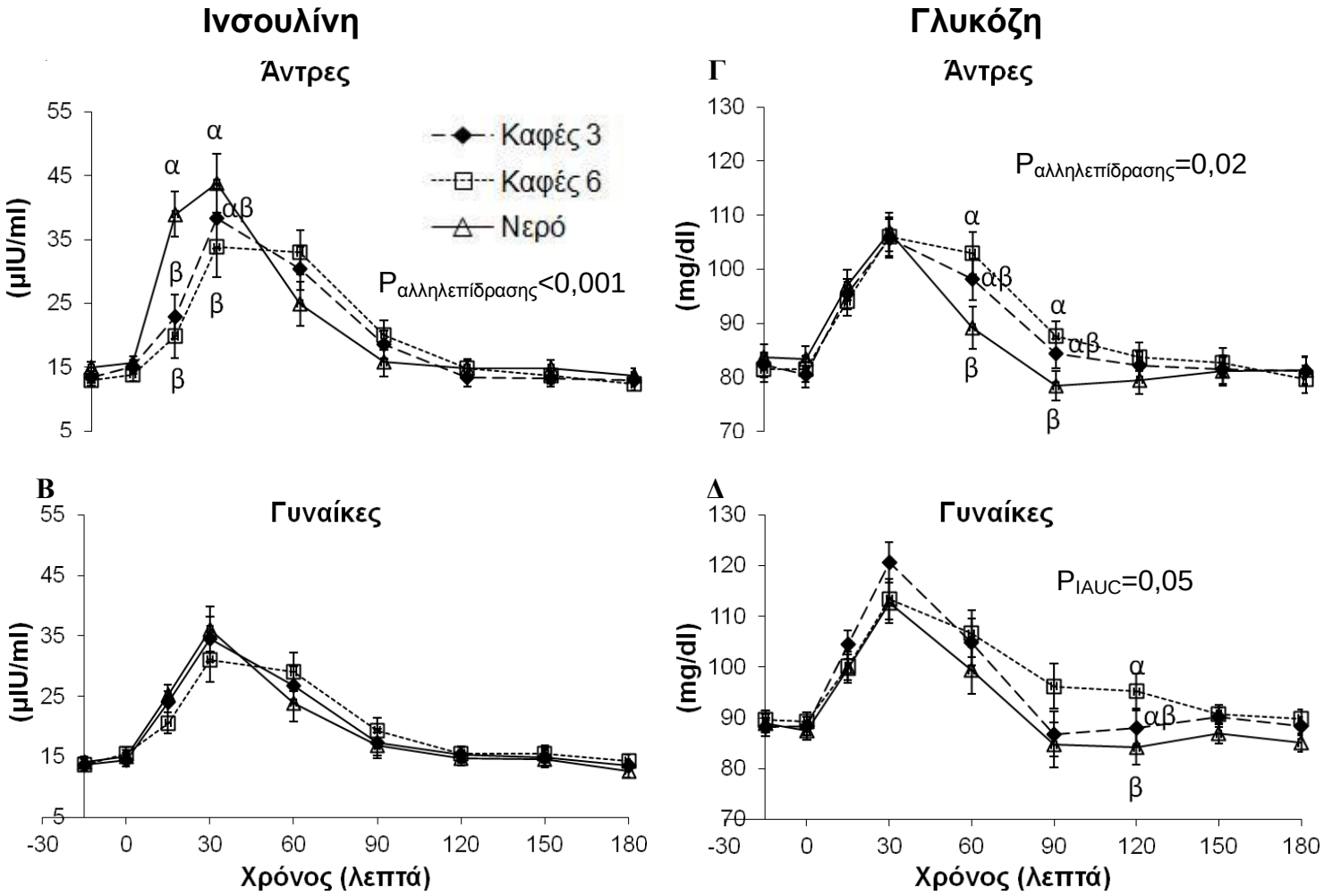
Γράφημα 6. Διαφορές στην πρόσληψη ενέργειας στο *κατά βούληση* γεύμα και στο σύνολο της ημέρας μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού σε άντρες (n=17) και γυναίκες (n=16). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως τεταρτημόρια της κατανομής της ενεργειακής πρόσληψης. Διαφορετικά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05.



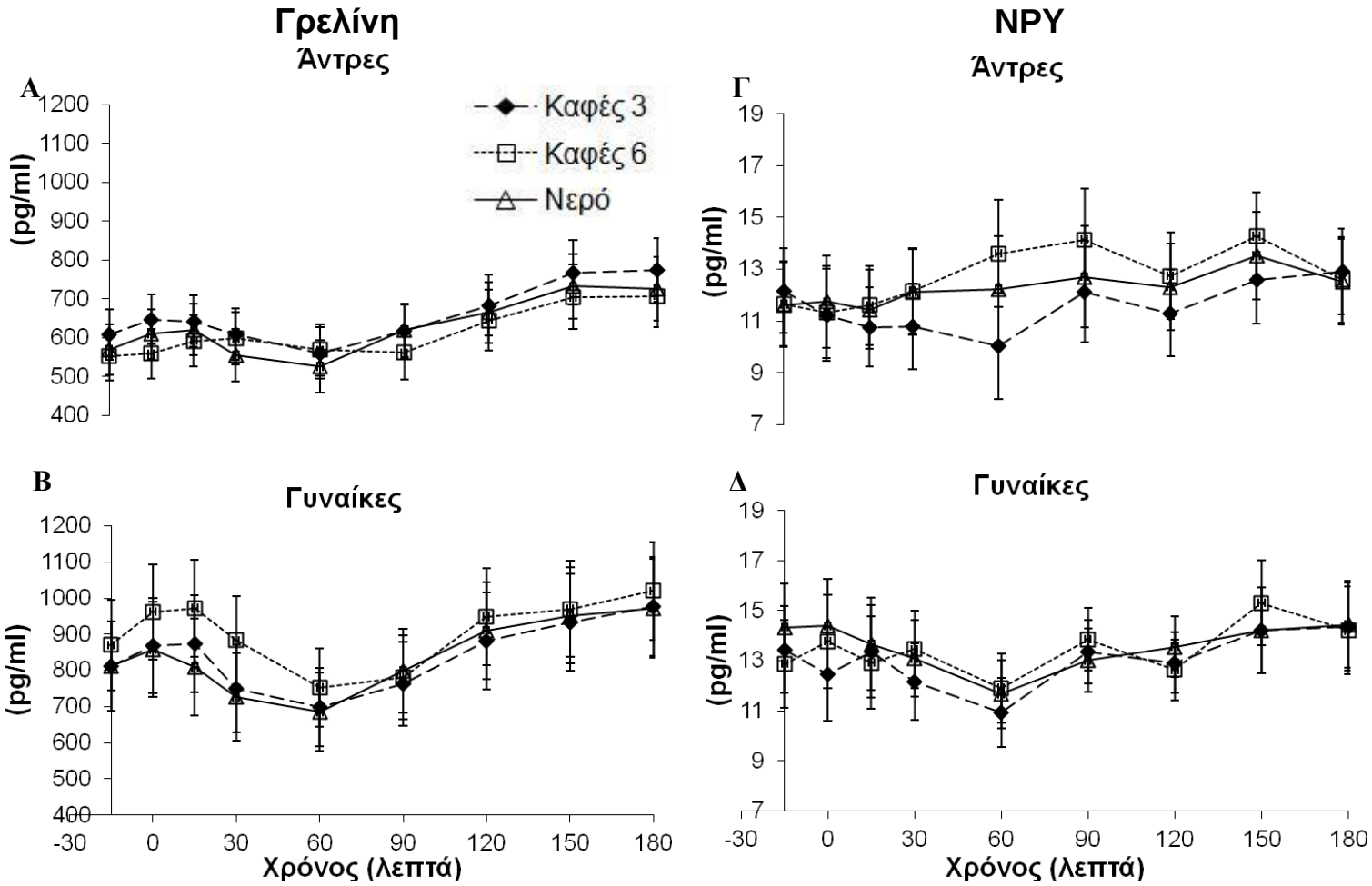
Γράφημα 7. Κατάταξη των υποκειμενικών αισθημάτων της όρεξης: πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού στους άντρες (n=17) και στις γυναίκες (n=16). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα. Διαφορετικά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05.



Γράφημα 8. Αλλαγές στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης στο αίμα πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού στους άντρες (n=17) και στις γυναίκες (n=16). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα. Διαφορετικά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05.



Γράφημα 9. Αλλαγές στις συγκεντρώσεις γρελίνης και NPY στο αίμα πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού στους άντρες n=17 (για το NPY n=14) και στις γυναίκες n=16 (για το NPY n=15). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα.



Φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα

Ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά

Η ενεργειακή κατανάλωση στα άτομα φυσιολογικού βάρους ήταν παρόμοια στο *κατά βούληση* γεύμα και στις τρεις παρεμβάσεις (Γράφημα 10Α). Το ίδιο φάνηκε και για την πρόσληψη ενέργειας στο σύνολο της ημέρας (Γράφημα 10Γ). Από την άλλη, η ενεργειακή κατανάλωση στο *κατά βούληση* γεύμα (P=0,05) και στη συνολική ημέρα (P=0,02) των υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων διέφερε σημαντικά μεταξύ των δοκιμασιών (Γράφημα 10Β και Δ, αντιστοίχως). Πιο συγκεκριμένα, μετά την κατανάλωση του Καφέ 6 η πρόσληψη ενέργειας στο *κατά βούληση* γεύμα ήταν παρόμοια με αυτή της δοκιμασίας ελέγχου. Ωστόσο, η κατανάλωση του Καφέ 3 οδήγησε σε αύξηση της πρόσληψης ενέργειας κατά 233 kcal συγκριτικά με την κατανάλωση νερού (P=0,06) και κατά 281 kcal σε σχέση με την κατανάλωση Καφέ 6 (P=0,03). Στο σύνολο της ημέρας, η πρόσληψη του Καφέ 3 οδήγησε, τελικά, σε παρόμοια κατανάλωση ενέργειας με τη δοκιμασία ελέγχου, ενώ η πρόσληψη του Καφέ 6 είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης κατά 550 kcal συγκριτικά με την πρόσληψη νερού (P=0,04) και κατά 724 kcal σε σχέση με την πρόσληψη Καφέ 3 (P=0,008). Τα αποτελέσματα παρέμειναν στατιστικά σημαντικά όταν λήφθηκε ως συμπαράγοντας η ενέργεια που καταναλώθηκε την προηγούμενη της πειραματικής ημέρα, η ποσότητα καφέ που καταναλώθηκε στην υπόλοιπη της πειραματικής ημέρα, η συνήθης κατανάλωση καφεΐνης των εθελοντών, το ολικό σκορ καθώς και το σκορ αυτοπεριορισμού του DEBQ των εθελοντών. Το ποσοστό της μεταβλητότητας για την ενεργειακή πρόσληψη στο *κατά βούληση* γεύμα και στο σύνολο της ημέρας που εξηγούταν από την παρέμβαση ήταν για τα φυσιολογικού βάρους άτομα 0,6%, και 5,0% και για τους υπέρβαρους/παχύσαρκους 11,4%, και 15,0%, αντιστοίχως. Όσον αφορά την αρέσκεια στο γεύμα δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δοκιμασιών σε καμία από τις δύο ομάδες.

Η ανάλυση για τα μακροθρεπτικά συστατικά παρουσίασε σημαντική επίδραση της παρέμβασης στην πρόσληψη υδατανθράκων των υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων στο σύνολο της ημέρας (P=0,008). Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση Καφέ 6 οδήγησε στην πρόσληψη μεγαλύτερου ποσοστού υδατανθράκων σε σχέση με την κατανάλωση νερού (P=0,002) και Καφέ 3 (P=0,06) κατά 7,7% και 4,5%, αντιστοίχως. Στα φυσιολογικού βάρους άτομα, η κατανάλωση Καφέ 3 οδήγησε σε κατανάλωση χαμηλότερου ποσοστού υδατανθράκων κατά 4,7% σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου (P=0,06). Τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν όταν λήφθηκαν υπόψη οι προαναφερθέντες συμπαράγοντες. Το ποσοστό της μεταβλητότητας για την πρόσληψη υδατανθράκων στο σύνολο της ημέρας που εξηγούταν

από την παρέμβαση ήταν για τα φυσιολογικού βάρους άτομα 8,3% και για τους υπέρβαρους/παχύσαρκους 18,1%.

Αισθήματα όρεξης

Δεν βρέθηκε επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο, για κανένα από τα τρία αισθήματα της όρεξης, ούτε στα φυσιολογικού βάρους ούτε στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα (Γράφημα 11). Ωστόσο, μόνο στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα, η κατανάλωση Καφέ 3 προκάλεσε μεγαλύτερο αίσθημα χορτασμού/κορεσμού στα 15 και 60 λεπτά σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου (P=0,02 και P=0,04, αντιστοίχως) και στα 15 λεπτά σε σχέση με την κατανάλωση Καφέ 6 (P=0,03) (Γράφημα 11Δ). Οι περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δοκιμασιών για κανένα από τα τρία αισθήματα σε καμία από τις δύο ομάδες. Το ποσοστό της μεταβλητότητας στα αισθήματα της πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό που εξηγούταν από την παρέμβαση ήταν για τα φυσιολογικού βάρους άτομα 2,2%, 2,8% και 2,2% και για τους υπέρβαρους/παχύσαρκους 5,2%, 9,0% και 5,8%, αντιστοίχως.

Συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης

Η πορεία των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του χρόνου ήταν διαφορετική στα φυσιολογικού βάρους από τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα στις διαφορετικές δοκιμασίες (Γράφημα 12Α και Β, αντιστοίχως). Πιο συγκεκριμένα, στα φυσιολογικού βάρους άτομα οι μέγιστες συγκεντρώσεις ινσουλίνης επιτεύχθηκαν στα 15 λεπτά στη δοκιμασία του νερού, ενώ στα 30 λεπτά στις δοκιμασίες του Καφέ 3 και του Καφέ 6. Στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα από την άλλη, οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν στα 30 λεπτά μετά τις δοκιμασίες του Καφέ 3 και του νερού και στα 60 λεπτά μετά τη δοκιμασία του Καφέ 6. Στη συνέχεια, η πτώση των επιπέδων της ινσουλίνης ήταν παρόμοια στις τρεις δοκιμασίες στα φυσιολογικού βάρους άτομα, ενώ υπήρχε μία μικρή καθυστέρηση μετά τις δύο δοκιμασίες καφέ, κυρίως του Καφέ 6, στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε σημαντική επίδραση της παρέμβασης για καμία από τις δύο ομάδες, αλλά βρέθηκε για τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο (P<0,001). Στην ομάδα αυτή, ο Καφές 6 αύξησε λιγότερο τις τιμές των συγκεντρώσεων ινσουλίνης στα 15 (P<0,001) και 30 λεπτά (P=0,007) και περισσότερο στα 60 λεπτά (P=0,07) συγκριτικά με το νερό. Επίσης, στα 15 λεπτά ο Καφές 6 αύξησε λιγότερο τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης σε σχέση με τον Καφέ 3 (P=0,02), ο οποίος Καφές 3 αύξησε λιγότερο τις συγκεντρώσεις της σε σχέση με το νερό (P=0,01). Όσον αφορά τα φυσιολογικού βάρους άτομα, η ανάλυση στις επιμέρους στιγμές έδειξε ότι ο Καφές 6 αύξησε λιγότερο τις τιμές της

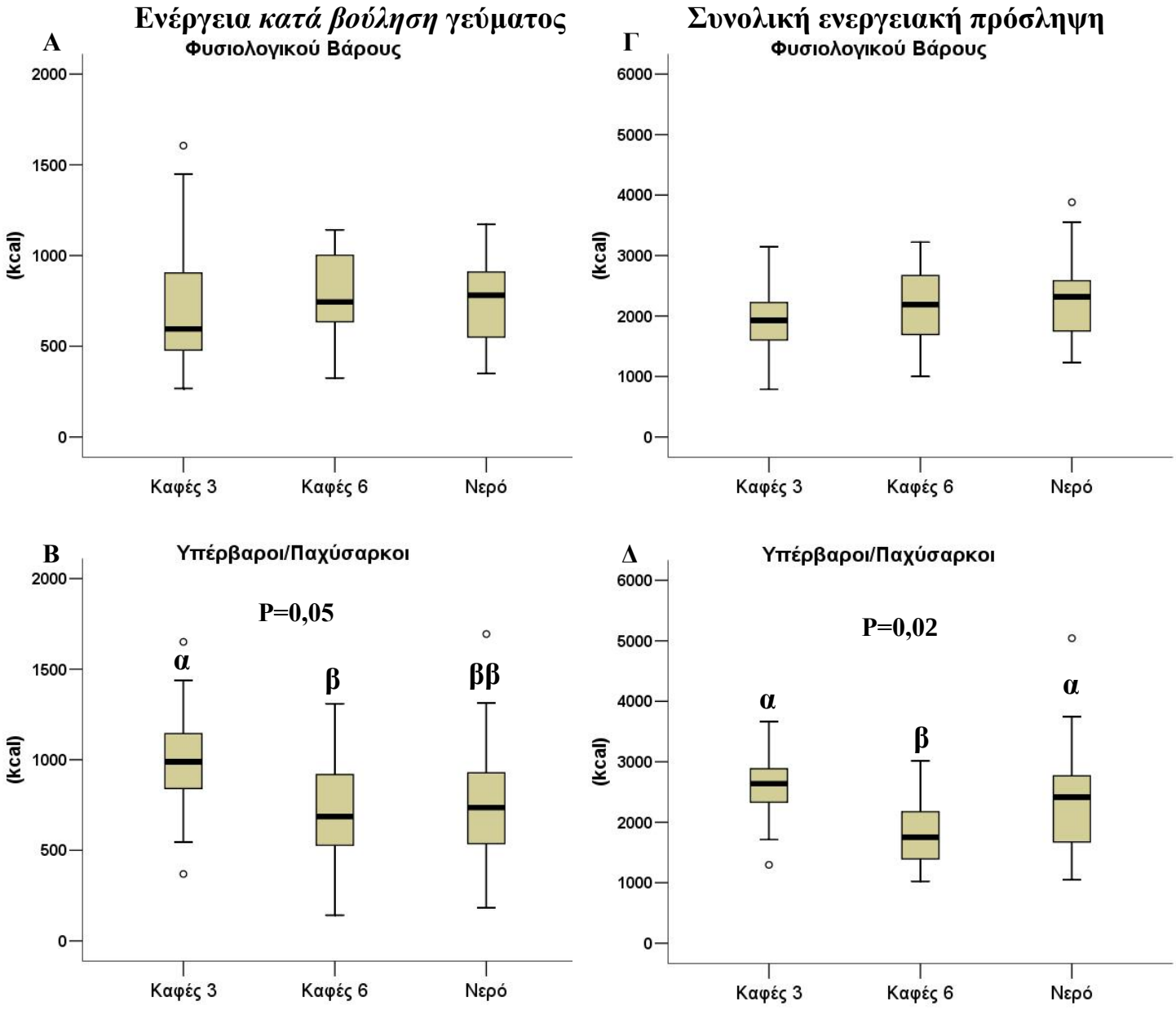
ινσουλίνης στα 15 λεπτά σε σχέση με το νερό (P=0,05). Δεν βρέθηκε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δοκιμασιών ούτε για την ολική ούτε για την αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη σε καμία από τις δύο ομάδες. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγούταν από την παρέμβαση ήταν για τα φυσιολογικού βάρους άτομα 0,2% και για τους υπέρβαρους/παχύσαρκους 0,8%.

Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης έφτασαν στο μέγιστο σημείο τους στα 30 λεπτά από την κατανάλωση του πρωινού/ποτού και στα φυσιολογικού βάρους και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα (Γράφημα 12Γ και Δ, αντιστοίχως). Στη συνέχεια, και στις δυο ομάδες η πτώση των επιπέδων καθυστέρησε μετά την κατανάλωση και των δύο δόσεων καφέ αλλά, κυρίως, μετά την κατανάλωση του Καφέ 6. Παρόλα αυτά, η ανάλυση των δεδομένων δεν έδειξε σημαντική επίδραση της παρέμβασης, ούτε στα φυσιολογικού βάρους, ούτε στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Παρουσιάστηκε, όμως, στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο (P=0,04). Επιπρόσθετα, η ανάλυση στις επιμέρους χρονικές στιγμές έδειξε για την ομάδα αυτή ότι τα επίπεδα της γλυκόζης ήταν περισσότερο αυξημένα μετά την κατανάλωση του Καφέ 6 σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου στα 60 (P=0,02), 90 λεπτά (P=0,006) και 120 λεπτά (P=0,07). Επίσης, βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δοκιμασιών όσον αφορά την αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη (P=0,03). Η καμπύλη ήταν μεγαλύτερη μετά τη δοκιμασία του Καφέ 3 και του Καφέ 6 σε σχέση με τη δοκιμασία του νερού (P=0,03 και P=0,02, αντιστοίχως). Όσον αφορά τα φυσιολογικού βάρους άτομα, δε παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δοκιμασιών στις περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγούταν από την παρέμβαση ήταν για τα φυσιολογικού βάρους άτομα 3,7% και για τους υπέρβαρους/παχύσαρκους 3,6%.

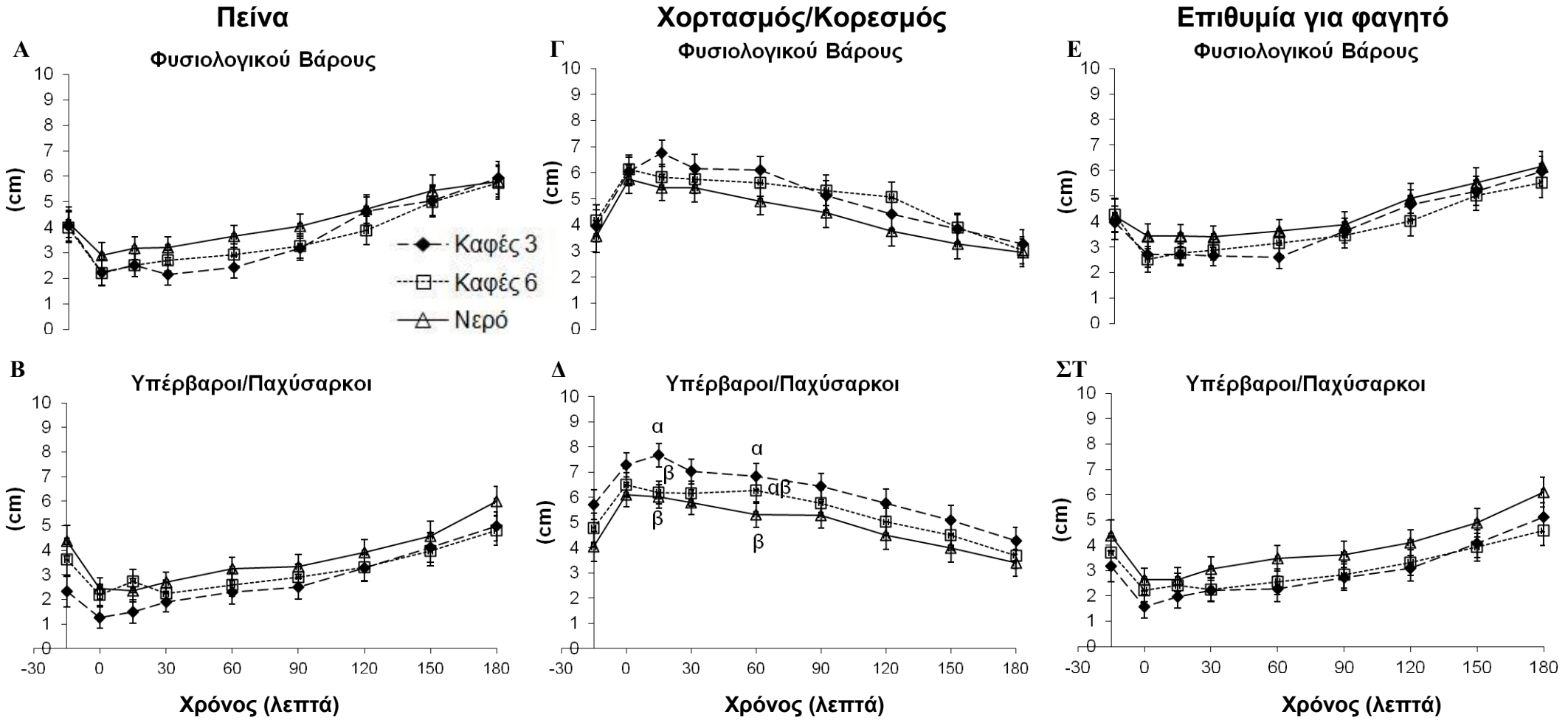
Ορμόνες όρεξης

Οι συγκεντρώσεις της γρελίνης και του NPY βρέθηκαν να είναι χαμηλότερες στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους άτομα. Από την ανάλυση των δεδομένων, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές σε καμία από τις δύο ομάδες για τις ορμόνες αυτές (Γράφημα 13).

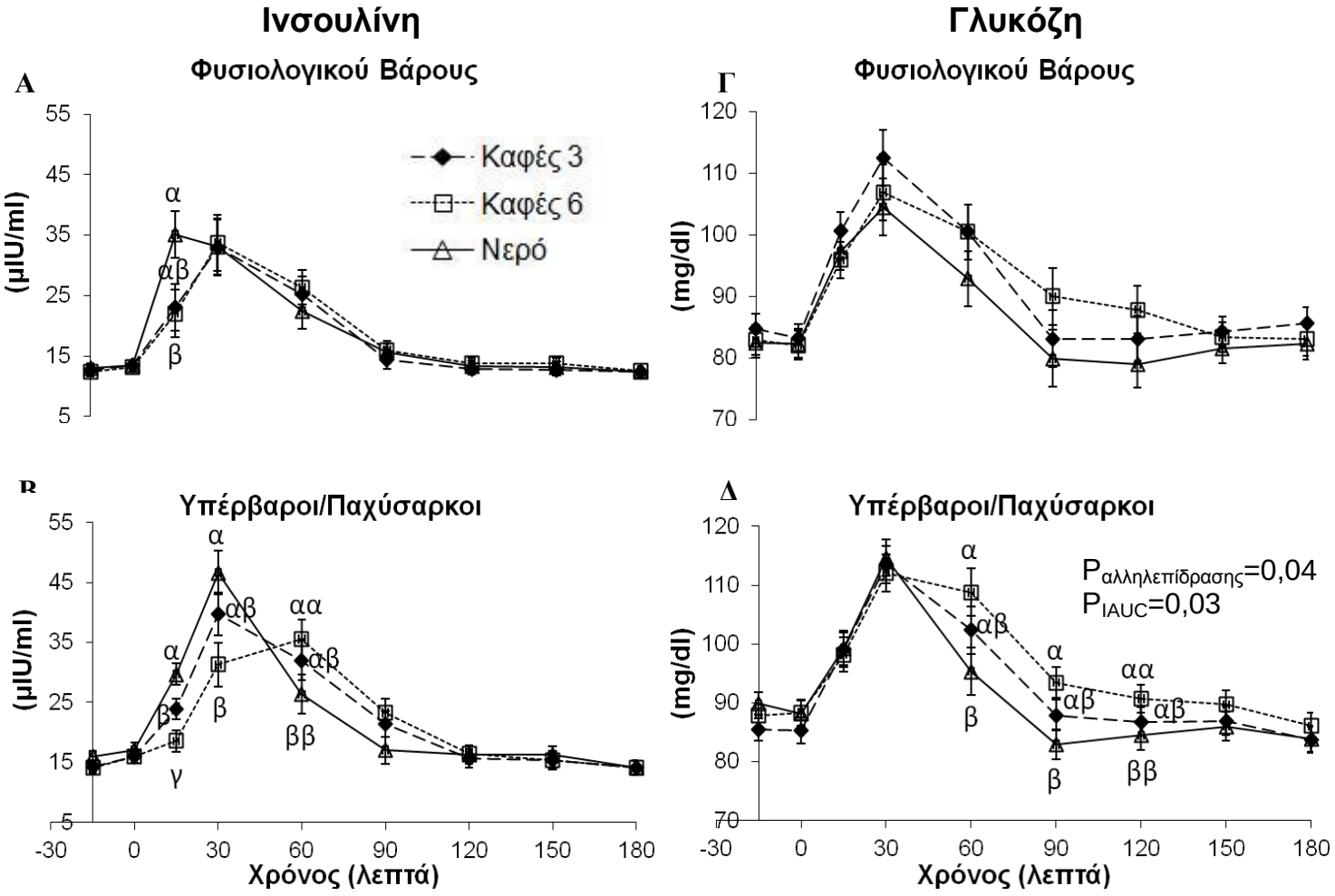
Γράφημα 10. Διαφορές στην πρόσληψη ενέργειας στο *κατά βούληση* γεύμα και στο σύνολο της ημέρας μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού στα φυσιολογικού βάρους (n=16) και υπέρβαρα/παχύσακα άτομα (n=17). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως τεταρτημόρια της κατανομής της ενεργειακής πρόσληψης. Διαφορετικά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05. Διαφορετικά διπλά γράμματα δηλώνουν τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,10.



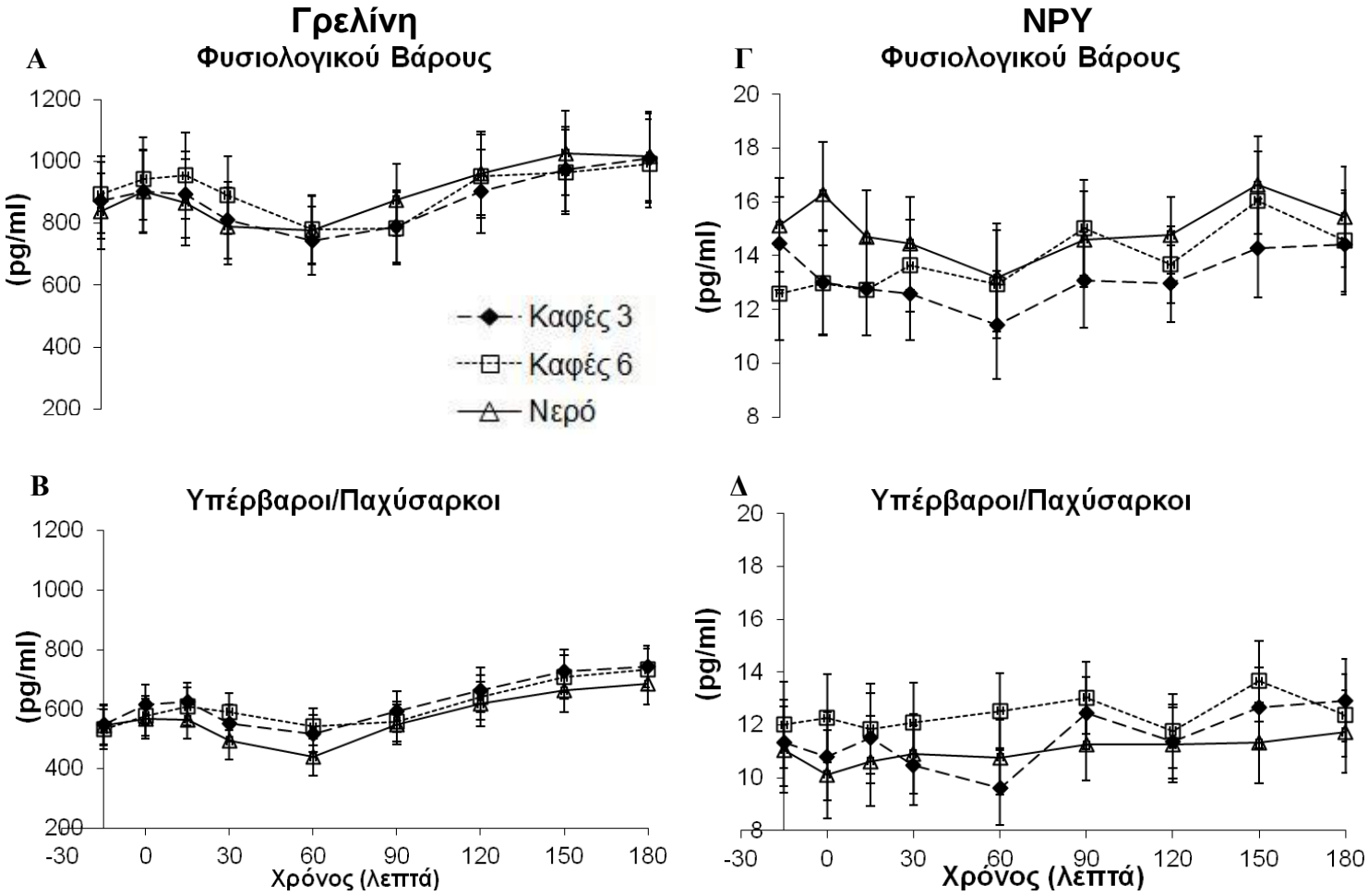
Γράφημα 11. Κατάταξη των υποκειμενικών αισθημάτων της όρεξης: πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού στα φυσιολογικού βάρους (n=16) και υπέρβαρα/παχύσακα άτομα (n=17). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα. Διαφορετικά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05.



Γράφημα 12. Αλλαγές στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης στο αίμα πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού στα φυσιολογικού βάρους (n=16) και υπέρβαρα/παχύσακα άτομα (n=17). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα. Διαφορετικά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,05. Διαφορετικά διπλά γράμματα δηλώνουν τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά, P<0,10.



Γράφημα 13. Αλλαγές στις συγκεντρώσεις γρελίνης και NPY στο αίμα πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού στα φυσιολογικού βάρους n=16 (για το NPY n=14) και υπέρβαρα/παχύσακα άτομα n=17 (για το NPY n=15). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα.



Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή εξετάσθηκε για πρώτη φορά η επίδραση διαφορετικών ποσοτήτων καφέ σε αισθήματα και ορμόνες της όρεξης, στη διαιτητική πρόσληψη και στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε άντρες και γυναίκες, καθώς και σε φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Τα βασικά ευρήματα της μελέτης αυτής αφορούν την πρόσληψη ενέργειας και τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης, όπου η κατανάλωση καφέ είχε διαφορετικές επιδράσεις στις διαφορετικές ομάδες που μελετήθηκαν. Η μελέτη είχε τέτοιο μέγεθος δείγματος ώστε να υπάρχει επαρκής δύναμη για να γίνουν οι αναλύσεις σε επιμέρους ομάδες, στην προκειμένη περίπτωση για το φύλο και την κατηγορία ΔΜΣ. Η συζήτηση, λοιπόν, των αποτελεσμάτων αφορά όπου χρειάζεται το σύνολο του δείγματος και τις επιμέρους ομάδες για τις οποίες βρέθηκαν σημαντικές διαφορές, καθώς και μία προσπάθεια να εξηγηθούν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων που παρατηρήθηκαν οι διαφορές και των αντίστοιχων ομάδων που δεν παρατηρήθηκαν.

Πιο συγκεκριμένα, ενώ στο σύνολο του δείγματος δεν παρατηρήθηκε επίδραση του καφέ στην πρόσληψη ενέργειας, ούτε στο *κατά* βούληση γεύμα ούτε συνολικά μέσα στην ημέρα, υπήρχαν διαφοροποιήσεις μεταξύ των δοκιμασιών για τις γυναίκες και τους υπέρβαρους/παχύσαρκους εθελοντές. Οι γυναίκες και τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα κατανάλωσαν περισσότερη ενέργεια στο *κατά βούληση* γεύμα μετά την πρόσληψη του Καφέ 3 συγκριτικά με τις άλλες δύο δοκιμασίες. Η επίδραση αυτή μετριάστηκε στο υπόλοιπο της ημέρας, με αποτέλεσμα στο σύνολο της ημέρας η ενεργειακή πρόσληψη του Καφέ 3 και του νερού να είναι παρόμοιες στις δύο ομάδες. Η κατανάλωση του Καφέ 6, ωστόσο, οδήγησε στο σύνολο της ημέρας σε χαμηλότερη πρόσληψη ενέργειας τις γυναίκες σε σχέση με τον Καφέ 3 και τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα σε σχέση με τον Καφέ 3 και το νερό.

Ο καφές περιέχει διάφορα συστατικά τα οποία μπορούν να εμπλακούν στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και του σωματικού βάρους, όπως η καφεΐνη, τα χλωρογενικά οξέα και οι ολιγοσακχαρίτες της μαννόζης (βλέπε Κεφάλαιο 3). Μία υπόθεση που έχει προταθεί από άλλες ερευνητικές ομάδες, οι οποίες εξέτασαν τη σχέση του καφέ με δείκτες φλεγμονής ή τον κίνδυνο υπέρτασης, και ίσως θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη διαφοροποίηση των επιδράσεων του καφέ στις δύο ποσότητες χορήγησης στις γυναίκες και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα στην παρούσα μελέτη, είναι ότι παραπάνω από μία συγκεκριμένη ποσότητα κατανάλωσης καφέ, η ισορροπία μεταξύ των επιδράσεων των διαφόρων συστατικών του αλλάζει (424, 711). Για παράδειγμα, μη καφεϊνούχα συστατικά του καφέ, πάνω από μία ποσότητα κατανάλωσης μπορεί να αντισταθμίζουν τη δυσμενή επίδραση της καφεΐνης στην αρτηριακή

πίεση και έτσι να εξηγείται η σχέση τύπου αντίστροφου J (μείωση κινδύνου για τις υψηλότερες καταναλώσεις) που βρήκαν οι ερευνητές στον κίνδυνο για υπέρταση μετά την κατανάλωση καφέ (424). Έτσι, λοιπόν, θα μπορούσε στην παρούσα μελέτη μετά την κατανάλωση της χαμηλής δόσης καφέ να υπερτερούν οι δράσεις συστατικών που ευνοούν την πρόσληψη ενέργειας, ενώ σε υψηλότερες ποσότητες να ευνοείται η δράση συστατικών που καταστέλλουν την πρόσληψη ενέργειας. Ωστόσο, η έλλειψη εργαστηριακών μελετών δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για το ποια είναι αυτά τα συστατικά που ευνοούν την πρόσληψη ενέργειας, μιας και η καφεΐνη, τα χλωρογενικά οξέα και οι ολιγοσακχαρίτες της μαννόζης έχουν σχετισθεί με μείωση της πρόσληψης ενέργειας ή/και του σωματικού βάρους (161, 249, 847-848) και το αν τελικά ισχύει μια τέτοια η υπόθεση.

Το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις στην πρόσληψη ενέργειας στους άντρες και στα φυσιολογικού βάρους άτομα, πιθανώς, δείχνει ότι εάν υπάρχει μία ελάχιστη δόση καφέ, από την οποία και έπειτα υπάρχει επίδραση στην πρόσληψη ενέργειας, αυτή η δόση είναι διαφορετική μεταξύ αντρών και γυναικών, καθώς και μεταξύ φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων ή ότι υπάρχει μόνο για τις γυναίκες και τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Ίσως να είχε ενδιαφέρον η μελλοντική διερεύνηση της επίδρασης στην πρόσληψη ενέργειας μιας ακόμα υψηλότερης ποσότητας καφέ σε άντρες και φυσιολογικού βάρους εθελοντές. Ωστόσο, προβληματισμοί τίθενται σχετικά με την πρακτικότητα κατανάλωσης μιας τέτοιας δόσης εφάπαξ. Μία άλλη εξήγηση ίσως αφορά την καφεΐνη. Στην προηγούμενη μελέτη της διδακτορικής διατριβής, η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ με 3 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους και αντίστοιχης ποσότητας μη καφεϊνούχου καφέ δεν οδήγησε σε διαφοροποίηση της ενεργειακής πρόσληψης μεταξύ των δοκιμασιών (βλέπε Κεφάλαιο 5), υποδεικνύοντας ότι σε αυτή την ποσότητα καφέ, ούτε η καφεΐνη ούτε άλλα μη καφεϊνούχα συστατικά μπορούν να επηρεάσουν την επακόλουθη πρόσληψη ενέργειας μη παχύσαρκων αντρών εθελοντών. Εάν, ωστόσο, υποτεθεί ότι η δράση του καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη οφείλεται στην καφεΐνη, τότε ο ενδεχόμενος διαφορετικός μεταβολισμός της καφεΐνης σε άντρες και γυναίκες και σε φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα άτομα ίσως εξηγεί τις διαφορές. Ειδικότερα, μελέτες υποστηρίζουν ότι η καφεΐνη μεταβολίζεται πιο αργά στις γυναίκες από τους άντρες (95) και στα παχύσαρκα άτομα από τα φυσιολογικού βάρους άτομα (110). Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει τους άντρες και τα φυσιολογικού βάρους άτομα σε αλλαγές στην πρόσληψη ενέργειας μετά από την κατανάλωση καφέ πιο σύντομα από ό,τι τις γυναίκες και τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Πιθανώς, ο λόγος που δεν παρατηρήσαμε κάποια επίδραση του καφέ στην ενεργειακή κατανάλωση των ομάδων αυτών να οφείλεται στο ότι η επίδραση αυτή τρεις ώρες αργότερα

είχε χαθεί. Σε συμφωνία με αυτή την υπόθεση δείχνουν τα αποτελέσματα των Tremblay και συν., τα οποία υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη καφεΐνης μειώνει την ενεργειακή πρόσληψη σε φυσιολογικού βάρους άντρες 30 λεπτά μετά την κατανάλωση, αλλά όχι σε γυναίκες (238). Θα ήταν, λοιπόν, ενδιαφέρον να μετρηθεί η ενεργειακή πρόσληψη ανδρών και φυσιολογικού βάρους ατόμων μετά την κατανάλωση καφέ σε συντομότερο χρονικό διάστημα.

Τα αποτελέσματα για την ενεργειακή πρόσληψη των γυναικών και των υπέρβαρων/παχύσαρκων εθελοντών δεν μπορούν να εξηγηθούν από διαφορές στα αισθήματα της όρεξης, καθώς οι επιδράσεις του καφέ σε αυτά διήρκησαν για την πρώτη ώρα από την κατανάλωσή του και εξαφανίστηκαν στη συνέχεια. Πιθανώς, οι υπεύθυνοι μηχανισμοί να αφορούν τον ορμονικό έλεγχο της όρεξης. Παρότι δεν παρουσιάστηκαν διαφοροποιήσεις στις δύο ορεξιογόνες ορμόνες που προσδιορίστηκαν στο αίμα, δηλαδή στη γρελίνη και στο NPY, υπάρχει ένα πλήθος άλλων ορμονών που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης. Όσον αφορά τις γυναίκες, μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να προέλθει από τις ορμόνες του φύλου, των οποίων οι συγκεντρώσεις διαφοροποιούνται ανάλογα με τη φάση του έμμηνου κύκλου και αυτό αντανακλάται και στην πρόσληψη ενέργειας. Πιο συγκεκριμένα, η προγεστερόνη, της οποίας τα επίπεδα αυξάνονται κατά την ωχρινική φάση, σχετίζεται με αύξηση της πρόσληψης ενέργειας, ενώ η οιστραδιόλη, της οποίας τα επίπεδα αυξάνονται κατά την φάση της ωορρηξίας, σχετίζεται με μείωση της πρόσληψης ενέργειας (849). Στην παρούσα μελέτη, προσπαθήσαμε να ελέγξουμε για αυτές τις διακυμάνσεις με το να συμμετέχουν οι γυναίκες εθελόντριες στα πειράματα κατά την ωοθηλακική φάση του κύκλου τους, δηλαδή στις πρώτες 10 ημέρες του κύκλου, όπου η πρόσληψη ενέργειας δεν παρουσιάζει αυξομειώσεις λόγω διαφορετικών ορμονικών συγκεντρώσεων (849). Συνεπώς, η εξήγηση για τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φαίνεται να μην προέρχεται από τις ορμόνες του φύλου. Πέρα, από τις ορεξιογόνες ορμόνες που εξετάσθηκαν στην παρούσα διατριβή υπάρχουν και οι ανορεξιογόνες, οι οποίες δεν προσδιορίστηκαν και ίσως να είναι αυτές τις οποίες επηρέασε τελικά η κατανάλωση καφέ. Η χολοκυστοκινίνη είναι μία ορμόνη που καταστέλλει την όρεξη, την οποία ο καφεϊνούχος καφές έχει βρεθεί να αυξάνει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε άντρες και γυναίκες μαζί (734). Έχει βρεθεί, επίσης, ότι οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στις μεταγευματικές αποκρίσεις της χολοκυστοκινίνης από τους άντρες, με διαφορετικού τύπου γεύματα να διαφοροποιούν με διαφορετικό τρόπο τα επίπεδά της χολοκυστοκινίνης στις γυναίκες, αλλά με παρόμοιο στους άντρες (850). Συνδυάζοντας, λοιπόν, τα παραπάνω μια πιθανή διαφορετική απόκριση της χολοκυστοκινίνης μετά την κατανάλωση καφέ στις γυναίκες από τους άντρες, ίσως να εξηγεί τα διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ των δύο φύλων, αν και σημαντικό ρόλο μπορεί να παίζουν και άλλες ορμόνες που δεν

προσδιορίστηκαν. Σχετικά με τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα, είναι γνωστό ότι έχουν διαφορετικό προφίλ ορμονών της όρεξης από τα φυσιολογικού βάρους άτομα (727). Θα μπορούσε, λοιπόν, να υποτεθεί ότι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε μεταβολές των ορμονών αυτών από διαιτητικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων και ο καφές, ο οποίος έχει φανεί ότι επιδρά σε αυτές (50, 734). Ωστόσο, επιπλέον έρευνα είναι απαραίτητη ώστε να αξιολογηθούν και οι ανορεξιογόνες ορμόνες στο αίμα μετά την κατανάλωση διαφορετικών ποσοτήτων καφέ, για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Μία άλλη θεωρία αφορά το γλυκοστατικό μηχανισμό ρύθμισης της όρεξης. Σύμφωνα με το μηχανισμό αυτό, υπάρχουν υποδοχείς στον εγκέφαλο που ανιχνεύουν τις αυξομειώσεις των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα και επηρεάζουν την πρόσληψη φαγητού: όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης είναι αυξημένες, αυξάνεται το αίσθημα του κορεσμού και καταστέλλεται η πρόσληψη ενέργειας, ενώ το αντίθετο συμβαίνει όταν οι συγκεντρώσεις της είναι μειωμένες (851). Στην παρούσα μελέτη, υπήρχε αλληλεπίδραση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης με τα αισθήματα της όρεξης στη νηστεία (δεδομένα από αναλύσεις που δεν παρουσιάστηκαν στα αποτελέσματα). Ωστόσο, ενώ φαίνεται να ισχύει η γλυκοστατική θεωρία, τα αποτελέσματα μετά την κατανάλωση καφέ δε φαίνεται να εξηγούνται από αυτή, καθώς θα έπρεπε, τα αισθήματα του κορεσμού να είναι αντίστοιχα των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα στις τρεις δοκιμασίες, τόσο στο συνολικό δείγμα όσο και στις επιμέρους ομάδες. Επίσης, η πρόσληψη ενέργειας δε θα έπρεπε να διαφοροποιούταν μεταξύ των δοκιμασιών ούτε στο σύνολο του δείγματος, ούτε στις επιμέρους ομάδες, μιας και στις 3 ώρες οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης δε διέφεραν μεταξύ των δοκιμασιών για καμία ομάδα. Πιθανώς, εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί, όπως περιγράφηκε παραπάνω, οι οποίοι οδηγούν στα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν.

Πέρα από την πρόσληψη ενέργειας, παρατηρήθηκαν διαφορές και στην πρόσληψη υδατανθράκων στο σύνολο της ημέρας μεταξύ των δοκιμασιών σε όλο δείγμα, οι οποίες αναδείχτηκαν και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση του Καφέ 6 οδήγησε σε πρόσληψη μεγαλύτερου ποσοστού υδατανθράκων σε σχέση με τον Καφέ 3 και το νερό. Στη μελέτη των Yoshioka et al, μετά τη χορήγηση καφεΐνης σε ντεκαφεϊνέ καφέ και κόκκινης πιπεριάς στο διαιτολόγιο 24ώρου, παρατηρήθηκε παρόμοια κατανάλωση ποσοστού υδατανθράκων με τη δοκιμασία ελέγχου (237). Ωστόσο, ο σχεδιασμός της προηγούμενης αυτής μελέτης δεν επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης της κόκκινης πιπεριάς ξεχωριστά από της καφεΐνης. Η έλλειψη άλλων μελετών στο συγκεκριμένο πεδίο κάνει δύσκολο να διακρίνουμε αν το εύρημα αυτό είναι αληθινό ή οφείλεται στην τύχη. Η

εξήγηση δεν είναι εύκολη, καθώς το ενδεχόμενο αυξημένης πρόσληψης υδατανθράκων λόγω της πολύ πικρής γεύσης του Καφέ 6, αν μπορεί να γίνει μια τέτοια σύνδεση, που χορηγήθηκε σε μεγαλύτερη ποσότητα στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα λόγω του βάρους τους, θα έπρεπε να είχε οδηγήσει σε διαφοροποιήσεις της πρόσληψης υδατανθράκων και στο *κατά βούληση* γεύμα.

Στη μελέτη αυτή εξετάσθηκε, εκτός από την όρεξη και την διαιτητική πρόσληψη, η επίδραση του καφέ στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης. Προηγούμενες πειραματικές μελέτες παρουσιάζουν ετερογένεια στα αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση του καφέ ή/και της καφεΐνης στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης (αύξηση ή/και καμία επίδραση), τόσο σε υγιή (317, 328, 356, 429) όσο και σε άτομα με ΣΔ2 (316, 321, 325). Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε στο σύνολο των εθελοντών ότι η κατανάλωση καφέ καθυστερεί την πτώση των επιπέδων της γλυκόζης όταν καταναλώνεται σε μία μέτρια ποσότητα που περιέχει 6 mg καφεΐνης και με δοσοεξαρτώμενο τρόπο όταν δεν λαμβάνονται υπόψη οι συγκεντρώσεις της νηστείας συγκριτικά με το νερό Από την άλλη, η διατήρηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης σε χαμηλότερες τιμές μέχρι και τη μέγιστη τιμή από τον καφέ σε σχέση με το νερό, δεν έχει ξανααναφερθεί στη βιβλιογραφία. Οι Buscemi και συν., μία ώρα μετά την κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ παρατήρησαν ότι οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης μειώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τις αρχικές τιμές, ενώ της γλυκόζης δεν διαφοροποιήθηκαν, προτείνοντας αύξηση της περιφερειακής ινσουλινοευαισθησίας (429). Στην παρούσα μελέτη, ωστόσο, μετά τις μειωμένες συγκεντρώσεις της ινσουλίνης από την κατανάλωση του Καφέ 6 ακολούθησαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης. Οι αυξημένες αυτές συγκεντρώσεις ίσως προκλήθηκαν, τουλάχιστον εν μέρει, από τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις τις ινσουλίνης, αλλά ίσως και από άλλους μηχανισμούς, μιας και στα 60 λεπτά οι τιμές της ινσουλίνης ήταν σημαντικά πιο αυξημένες στη δοκιμασία του Καφέ 6 από το νερό, τους οποίους η παρούσα μελέτη δεν μπορεί να αναδείξει. Στη μελέτη των Pizziol και συν., βρέθηκαν, σε άντρες και γυναίκες μαζί, παρόμοια αποτελέσματα, δηλαδή καθυστέρηση της πτώσης των συγκεντρώσεων της γλυκόζης χωρίς αντίστοιχη καθυστέρηση στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης μετά την κατανάλωση καφεΐνης σε ντεκαφεϊνέ καφέ (318). Οι ερευνητές, ωστόσο, επειδή δεν βρήκαν πουθενά διαφοροποιήσεις στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης μεταξύ των δοκιμασιών, απέδωσαν την αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης, σε ανεξάρτητους από την ινσουλίνη μηχανισμούς, όπως στην αύξηση των επιπέδων της επινεφρίνης και στον ανταγωνισμό των υποδοχέων της αδενοσίσης.

Ειδικότερα, η δυσμενής δράση του καφέ σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου έχει αποδοθεί στην καφεΐνη, η οποία παρουσιάζει πιο έντονες επιδράσεις όταν χορηγείται μόνη της σε σχέση με όταν χορηγείται μέσω καφεϊνούχου καφέ (328). Ο καφές περιέχει συστατικά με υπογλυκαιμική δράση (για παράδειγμα χλωρογενικά οξέα, μαγνήσιο, τριγονελλίνη) τα οποία μετριάζουν την δράση της (202, 342, 852). Η καφεΐνη έχει βρεθεί να εμποδίζει την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς παρουσία ινσουλίνης, μέσω ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης (853). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί να αυξάνει τα επίπεδα της επινεφρίνης (145), η οποία επινεφρίνη παρεμποδίζει και αυτή την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς (854). Πέρα από τους δύο αυτούς μηχανισμούς, που χρησιμοποιούνται από στην πλειονότητα των μελετών που εξετάζουν την επίδραση του καφέ ή/και της καφεΐνης σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου, ένας ακόμα μηχανισμός μπορεί να αφορά την κορτιζόλη. Στην προηγούμενη μελέτη της παρούσας διατριβής, ο καφεϊνούχος καφές διατήρησε τα επίπεδα της κορτιζόλης πιο αυξημένα κατά την πτώση τους, ενώ είχε μηδαμινές επιδράσεις στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης συγκριτικά με το νερό (βλέπε Κεφάλαιο 5). Δεδομένου ότι η κορτιζόλη σχετίζεται και αυτή με αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης (786), επιπλέον έρευνα είναι απαραίτητη ως προς τη διερεύνηση του πιθανού αυτού μηχανισμού.

Η κατανάλωση του καφέ προκάλεσε στους άντρες εθελοντές παρόμοιες επιδράσεις στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης με αυτές που παρατηρήθηκαν στο συνολικό δείγμα. Ειδικότερα, η κατανάλωση του Καφέ 6 προκάλεσε χαμηλότερες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης μέχρι και τη μέγιστη τιμή, δηλαδή μέσα στα 30 πρώτα λεπτά, και στη συνέχεια διατήρησε τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης πιο αυξημένες κατά την πτώση τους από τη μέγιστη τιμή σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου. Κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε στις γυναίκες. Ωστόσο, όταν δεν λήφθηκαν υπόψη οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στη νηστεία, η κατανάλωση καφέ διατήρησε και στις γυναίκες τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης πιο αυξημένες κατά την πτώση από τη μέγιστη τιμή, κάτι το οποίο συνέβη και με τις δύο ποσότητες καφέ, ενώ στους άντρες μόνο με τη μέτρια ποσότητα. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα δύο φύλα έχουν διαφορετικές μεταβολικές αποκρίσεις στην κατανάλωση καφέ, ενώ οι συγκεντρώσεις νηστείας παίζουν σημαντικό ρόλο. Προφανώς, η διαφοροποίηση των αλλαγών στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αίμα μετά την κατανάλωση καφέ στα δύο φύλα οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι στις γυναίκες μάλλον δεν αφορούν την ινσουλίνη, αλλά πιθανώς άλλες ορμόνες που εμπλέκονται στο γλυκαιμικό έλεγχο. Ίσως η αυξημένη ινσουλινοευαισθησία που έχουν οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (855) να τις καθιστά λιγότερο ευαίσθητες σε παράγοντες που επηρεάζουν την ινσουλίνη, στην προκειμένη περίπτωση στον καφέ, ενώ οι άντρες να είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε τέτοιους

παράγοντες. Από την άλλη, ίσως οι διαφοροποιήσεις στα δύο φύλα να σχετίζονται και με τις σημαντικά πιο αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης στη νηστεία που παρουσίασαν οι γυναίκες σε σχέση με τους άντρες ή και με τον ενδεχόμενο διαφορετικό μεταβολισμό της καφεΐνης στα δύο φύλα (95). Επιπλέον έρευνα είναι, συνεπώς, απαραίτητη ώστε να διερευνηθούν οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για τις αυξήσεις των συγκεντρώσεων της γλυκόζης των γυναικών. Ωστόσο ανεξάρτητα από τους υπεύθυνους μηχανισμούς, οι αυξήσεις που συμβαίνουν παραμένουν σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις και είναι παροδικές, δηλαδή χάνονται μετά τις δύο ώρες, υποδεικνύοντας ότι αυτή η επίδραση του καφέ ίσως να μην είναι τόσο επιβλαβής για την υγεία υγιών ατόμων. Συγκριτικά με άλλες μελέτες, μία μόνο πολύ πρόσφατη μελέτη βρέθηκε να εξετάζει την επίδραση, ελαφρώς χαμηλότερων από τις αντίστοιχες της παρούσας μελέτης, διαφορετικών ποσοτήτων καφέ (με 150 και 300 mg καφεΐνης) σε γυναίκες, κατά κύριο λόγο, εθελόντριες, μιας και στο δείγμα συμπεριλαμβανόταν και ένας άντρας, χωρίς να αναδείξει σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή διαφοροποιήσεις στις αυξανόμενες περιοχές κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης μεταξύ των δοκιμασιών (856). Ωστόσο, στη μελέτη αυτή δεν έγινε έλεγχος για τη φάση του έμμηνου κύκλου των γυναικών, γεγονός που μπορεί να λειτούργησε ως συγχυτικός παράγοντας. Από την άλλη έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση μιας μέτριας ποσότητας καφέ, όπως καφές με 5 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους, σε υγιείς άντρες εθελοντές προκαλεί σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης και ινσουλίνης καθώς και στην ινσουλινοαντίσταση συγκριτικά με τη δοκιμασία ελέγχου (857).

Η κατανάλωση του καφέ στη μέτρια ποσότητα, ενώ προκάλεσε μικρότερες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης μέσα στο πρώτο τέταρτο ή/και μισή ώρα στα φυσιολογικού βάρους και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα, αύξησε μόνο στα υπέρβαρα/παχύσαρκα τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης. Μάλιστα, η επίδραση αυτή του καφέ είχε δοσοεξαρτώμενο χαρακτήρα όταν δε λήφθηκαν υπόψη οι συγκεντρώσεις νηστείας της γλυκόζης. Παρόλο, όμως, που δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα φυσιολογικού βάρους άτομα για τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, οι καμπύλες των διαφορετικών δοκιμασιών ακολούθησαν παρόμοια πορεία με τις αντίστοιχες των υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων. Η δυσμενής επίδραση του καφέ στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στα άτομα αυξημένου σωματικού βάρους σε σχέση με τα άτομα που διατηρούν ένα φυσιολογικό βάρος, ίσως οφείλεται στον πιθανό διαφορετικό μεταβολισμό της καφεΐνης στις δύο ομάδες (110) ή στο γεγονός ότι όσο πιο αυξημένες είναι οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στη νηστεία, τόσο πιο έντονη είναι η επίδραση του καφέ, ακόμα και αν οι συγκεντρώσεις βρίσκονται μέσα σε φυσιολογικά όρια.

Μπορεί, επίσης, να οφείλεται και σε πιθανή διαφορετική απόκριση δεικτών του μεταβολισμού της γλυκόζης στην κατανάλωση καφέ μεταξύ των δύο ομάδων. Όποιος και να είναι ο λόγος, η επίδραση στην παρούσα μελέτη μετά τις δύο ώρες από την κατανάλωση του καφέ δεν υπήρχε, δείχνοντας ότι η διαταραχή που προκλήθηκε μπορεί να αποκατασταθεί άμεσα. Επιπλέον, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης παρέμειναν μέσα σε φυσιολογικά όρια. Σχετικά με τις μειωμένες τιμές της ινσουλίνης που παρατηρήθηκαν στη μελέτη μας, αυτές δεν μπορούν να εξηγηθούν από τα ευρήματα των άλλων μελετών, καθώς είναι σε αντίθεση με αυτά. Ίσως, η διαφορετική μεθοδολογία (στις περισσότερες μελέτες εξετάσθηκε η επίδραση του καφέ μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη), η δόση και ο τύπος καφέ ή η χορήγηση σκέτης καφεΐνης αντί για καφέ, η χρονική διάρκεια των δοκιμασιών, καθώς και ότι σε πολλές μελέτες παρουσιάζονται μόνο τα αποτελέσματα των περιοχών κάτω από την καμπύλη σε πίνακες και όχι σε γραφήματα ώστε να μπορεί να φανεί η πορεία τους στο χρόνο, να μπορούν να εξηγήσουν το διαφορετικό αυτό εύρημα. Μία μόνο, παλιά μελέτη έχει βρεθεί να εξετάζει την επίδραση του καφέ με 4 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης και ινσουλίνης παχύσαρκων ατόμων χωρίς να αναδείξει σημαντικές διαφορές μεταξύ των δοκιμασιών, δηλαδή της δοκιμασίας του καφεϊνούχου καφέ και του μη καφεϊνούχου καφέ (251). Ωστόσο, η έλλειψη δοκιμασίας ελέγχου με νερό, καθώς και το πολύ μικρό δείγμα των 4 εθελοντών, το οποίο ίσως να μην έδινε στη μελέτη επαρκή στατιστική δύναμη για την ανίχνευση διαφοροποιήσεων στις δοκιμασίες, μπορεί να εξηγούν τις διαφορές με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Επίσης, στη μελέτη των Petrie και συν, (2004) παρατηρήθηκε σε παχύσαρκα άτομα ότι μετά την κατανάλωση 5 mg σκέτης καφεΐνης/kg σωματικού βάρους η ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης παρουσίασε μη σημαντική αύξηση, ενώ της ινσουλίνης αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με δοκιμασία ελέγχου, πριν και μετά από πρόγραμμα απώλειας βάρους. Η κατανάλωση καφεΐνης αντί για καφέ και η συμμετοχή μόνο αντρών εθελοντών ίσως αποτελούν τις αιτίες της διαφοράς, καθώς και το πιο μικρό μέγεθος δείγματος, το οποίο ίσως δεν έδωσε αρκετή δύναμη στη μελέτη να ανιχνεύσει σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης.

Οι ποσότητες καφέ που χορηγήθηκαν μπορούν να θεωρηθούν η μία ως συνήθης ποσότητα (Καφές 3), η οποία αντιστοιχεί σε κατανάλωση 1-2 φλιτζανιών καφέ, και η άλλη ως μέτρια ποσότητα (Καφές 6), η οποία αντιστοιχεί σε κατανάλωση 2-4 φλιτζανιών καφέ. Η συνήθης πρόσληψη καφεΐνης των εθελοντών, στο σύνολο και στις επιμέρους ομάδες, βρισκόταν στο ενδιάμεσο από τις δύο αυτές πειραματικές δόσεις και πιο κοντά στην ποσότητα του Καφέ 3. Είναι σημαντικό να διερευνηθεί κατά πόσο στην καθημερινή ζωή, η κατανάλωση μιας

ποσότητας καφέ που περιέχει 6 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους είναι εφικτό να καταναλώνεται ως μία εφάπαξ δόση και αν μία τέτοια ποσότητα μοιρασμένη σε μικρότερες μέσα στην ημέρα μπορεί να προκαλέσει τα ίδια αποτελέσματα με την εφάπαξ κατανάλωση. Το γεγονός ωστόσο, ότι υπάρχουν άτομα που στην καθημερινότητά τους καταναλώνουν πολλά φλιτζάνια καφέ συνεχόμενα και σε μικρό χρονικό διάστημα, καθιστά τη χορήγηση της μέτριας πειραματικής δόσης καφέ ρεαλιστική.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγεται το γεγονός ότι επιλέχθηκαν οι δύο ποσότητες καφέ που αναφέρθηκαν παραπάνω, καθώς και μεθοδολογικά το μέγεθος δείγματος και ο τυχαιοποιημένος, διασταυρούμενος σχεδιασμός της. Επίσης, έγινε προσπάθεια μίμησης των συνθηκών της καθημερινότητας με το να χορηγηθεί ο καφές το πρωί συνοδευόμενος από ένα μικρό πρωινό γεύμα. Η μελέτη αυτή συμπεριλάμβανε τόσο άντρες όσο και γυναίκες, καθώς και άτομα διαφορετικής κατηγορίας ΔΜΣ προκειμένου να επεκταθούν τα ευρήματα και στις ομάδες αυτές. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών που αφορούσαν τη συλλογή, το διαχωρισμό και την ανάλυση των δειγμάτων του αίματος. Στα μειονεκτήματα της μελέτης μπορούν να αναφερθούν ότι τα αποτελέσματα δε μπορούν να γενικευτούν στον ευρύτερο πληθυσμό, ή σε πληθυσμούς με κάποιο νόσημα, καθώς οι εθελοντές επιλέχθηκαν με συγκεκριμένα κριτήρια και επιπλέον διερεύνηση χρειάζεται για άλλες πληθυσμιακές ομάδες. Θα ήταν ενδιαφέρον επόμενες μελέτες να εστιάσουν στην επίδραση του καφέ στην όρεξη και στην πρόσληψη ενέργειας σε άτομα με ΣΔ2 ή κάποιο άλλο χρόνιο νόσημα, καθώς και σε καπνιστές ή μη συστηματικούς καταναλωτές καφέ. Ίσως τα άτομα που έχουν διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης να παρουσιάζουν και διαφορετικές μεταβολικές αποκρίσεις στην πρόσληψη καφέ ή/και καφεΐνης. Για παράδειγμα, η καφεΐνη επέδρασε δυσμενώς σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου εγκύων που είχαν αναπτύξει σακχαρώδη διαβήτη κύησης, ενώ δεν είχε κάποια επίδραση σε υγιείς εγκύους (333). Ένα ακόμα μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί ο περιορισμένος αριθμός των ορμονών της όρεξης που μετρήθηκε με αποτέλεσμα να καθίσταται αναγκαία η μέτρηση επιπλέον ορμονών ώστε να υπάρξει μία πιο ολοκληρωμένη εικόνα. Μειονέκτημα αποτελεί, επίσης, το γεγονός ότι ενώ ο καφές δόθηκε με βάση το σωματικό βάρος των εθελοντών, δεν έγινε το ίδιο και για το πρωινό γεύμα που συνόδευε την κατανάλωση του πειραματικού ποτού. Τέλος, να σημειωθεί ότι οι εθελοντές δήλωσαν δυσκολία στην κατανάλωση της εφάπαξ μέτριας ποσότητας καφέ (που περιείχε 6 mg καφεΐνης ανά kg σωματικού βάρους) και ίσως να την ανέχονταν καλύτερα αν ήταν διασπασμένη σε μικρότερες δόσεις μέσα στην ημέρα.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η κατανάλωση διαφορετικών ποσοτήτων καφεϊνούχου καφέ επιδρά διαφορετικά στην ενεργειακή πρόσληψη γυναικών και υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων. Η κατανάλωση μιας μέτριας ποσότητας καφέ μειώνει την πρόσληψη ενέργειας στο σύνολο της ημέρας σε σχέση με μία χαμηλότερη ποσότητα καφέ ή/και το νερό σε γυναίκες και υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Επίσης, η κατανάλωση καφέ στη μέτρια ποσότητα κρατά αυξημένες τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης κατά την πτώση τους από τη μέγιστη τιμή στο συνολικό δείγμα, στους άντρες και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Ωστόσο, η επίδραση χάνεται δύο ώρες μετά την κατανάλωση. Οι αυξημένες τιμές της γλυκόζης, οι οποίες παραμένουν σε φυσιολογικά όρια, φαίνεται να προκύπτουν τουλάχιστον εν μέρει, από τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις της ινσουλίνης στα αρχικά στάδια από την κατανάλωση, αλλά πιθανώς εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί. Επιπλέον έρευνα χρειάζεται ώστε να διερευνηθούν οι υπεύθυνοι μηχανισμοί και τα συστατικά δράσης του καφέ, καθώς και το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης της κατανάλωσης καφέ ως μία διατροφική συμπεριφορά που θα συμπεριλαμβάνεται σε δίαιτες απώλειας βάρους.

Μέρος των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής έγιναν δεκτά για δημοσίευση στο Obesity και στην Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας-Διατροφής:

Gavrieli A., Karfopoulou E., Kardatou E., Spyreli E., Fragopoulou E., Mantzoros CS., Yannakoulia M. Effect of different amounts of coffee on dietary intake and appetite of normal-weight and overweight/obese individuals. Obesity (υπό δημοσίευση).

Γαβριέλη Α., Καλούδη Ε., Γιαννακούλια Μ. Η επίδραση διαφορετικών δόσεων καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη και σε αισθήματα όρεξης υγιών ανδρών εθελοντών. Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας-Διατροφή (υπό δημοσίευση).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Τελικά Συμπεράσματα Διδακτορικής Διατριβής και Μελλοντικές Κατευθύνσεις Έρευνας

Η παχυσαρκία, έχει χαρακτηριστεί από πολλούς ερευνητές ως επιδημία των σύγχρονων δυτικού τύπου κοινωνιών, καθώς πλήττει ολοένα και μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο πολλών χρόνιων νοσημάτων, επιπλοκών της υγείας και τη θνησιμότητα. Επομένως, είναι επιτακτική η ανάγκη να βρεθούν τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισής της (718). Η εύρεση τροποποιήσιμων παραγόντων που σχετίζονται με αυτή είναι απαραίτητη. Προς αυτήν την κατεύθυνση μελετάται τόσο η δίαιτα στο σύνολό της όσο και μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά και τρόφιμα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τρόφιμα που καλύπτουν μεγάλο μέρος των ενεργειακών αναγκών ή καταναλώνονται με μεγάλη συχνότητα ή/και από μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Ο καφές, ο οποίος ανήκει στην τελευταία κατηγορία, μιας και αποτελεί ένα από τα δημοφιλέστερα ροφήματα κατανάλωσης νέων ενηλίκων άνω των 20 ετών έως και ατόμων της τρίτης ηλικίας (720), συζητιέται πολύ τόσο μεταξύ των επιστημόνων υγείας όσο και στο γενικό κοινό. Σε αυτό το πλαίσιο, και με δεδομένη την συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας (ως θετικό ισοζύγιο ενέργειας), ινσουλινοαντίστασης και φλεγμονής (768), στην παρούσα διατριβή έγινε μία πρώτη ερευνητική προσπάθεια να αξιολογηθούν οι άμεσες επιδράσεις του καφέ στην πρόσληψη ενέργειας, σε υποκειμενικούς και ορμονικούς δείκτες της όρεξης, σε δείκτες φλεγμονής και μεταβολισμού της γλυκόζης σε άντρες και γυναίκες, καθώς και σε άτομα φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα. Εξετάσθηκε τόσο ο καφεϊνούχος όσο και ο ντεκαφεϊνέ καφές, καθώς και διαφορετικές ποσότητες καφεϊνούχου καφέ.

Τα αποτελέσματα των μελετών ανέδειξαν ότι η κατανάλωση καφέ επηρεάζει την ημερήσια πρόσληψη ενέργειας και δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης, καθώς και το ότι η επίδραση αυτή εξαρτάται από το φύλο και την κατηγορία ΔΜΣ, αλλά και από την ποσότητα του χορηγούμενου καφέ. Έτσι, η κατανάλωση μιας ποσότητας καφεϊνούχου καφέ, που αντιστοιχεί σε 2-4 φλιτζάνια, μπορεί να οδηγήσει υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα σε μείωση της ημερήσιας ενεργειακής τους πρόσληψης σε σχέση με την μη κατανάλωση ή την κατανάλωση μικρότερης ποσότητας καφέ. Την ίδια επίδραση έχει και στις γυναίκες όσον αφορά τη μικρότερη συγκριτικά με τη μεγαλύτερη ποσότητα καφέ, δηλαδή οι γυναίκες καταναλώνουν περισσότερη ενέργεια όταν προσλαμβάνουν μία χαμηλή ποσότητα καφέ σε σχέση με όταν προσλαμβάνουν μία μεγαλύτερη ποσότητα καφέ. Αντίθετα, στους άντρες και στα άτομα φυσιολογικού βάρους ο καφές δεν επηρεάζει την επακόλουθη ενεργειακή πρόσληψη.

Ομοίως, ούτε η κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ δεν επηρεάζει την πρόσληψη ενέργειας. Ωστόσο, ο ντεκαφεϊνέ καφές εξετάσθηκε στη χαμηλή ποσότητα και μόνο σε μη παχύσαρκους άντρες εθελοντές, οπότε δεν μπορούν εξαχθούν συμπεράσματα για τις υπόλοιπες πληθυσμιακές ομάδες. Προκειμένου να μελετήσουμε κάποιους από τους μηχανισμούς που μπορεί να εξηγούν αυτά τα ευρήματα, αξιολογήθηκαν υποκειμενικοί και αντικειμενικοί δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη. Πιο συγκεκριμένα, σε τακτά χρονικά διαστήματα αξιολογήθηκαν βασικά αισθήματα της όρεξης, όπως η πείνα, ο χορτασμός/κορεσμός και η επιθυμία για φαγητό που ένοιωθαν οι εθελοντές, καθώς και πεπτίδια που εμπλέκονται στον ορμονικό έλεγχο της όρεξης και σχετίζονται με τη διέγερσή της. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της διατριβής δεν μπορούν να εξηγηθούν από τα αισθήματα της όρεξης, καθώς η κατανάλωση καφέ παρουσίασε μιας σύντομης διάρκειας επιδράσεις σε αυτά. Επίσης, δεν μπορούν να εξηγηθούν από μεταβολές στις ορεξιογόνες ορμόνες της όρεξης, δηλαδή στη γρελίνη από την περιφέρεια και το NPY από τον υποθάλαμο, καθώς δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση. Παρόλα αυτά, ο ορμονικός έλεγχος της όρεξης είναι πολύπλοκος και ελέγχεται από πλήθος άλλων ορμονών, οι οποίες είναι επί το πλείστον ανορεξιογόνες και δεν μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή για τη μέτρια ποσότητα καφέ, στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα και στις γυναίκες. Πιθανώς, η εξήγηση να βρίσκεται στις ορμόνες αυτές, αν ο καφές τελικά επηρεάζει τις συγκεντρώσεις τους, και επιπλέον έρευνα χρειάζεται να δώσει απαντήσεις σε αυτές τις υποθέσεις.

Επίσης, η κατανάλωση καφέ διατήρησε τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης πιο αυξημένες κατά την πτώση τους σε σχέση με την κατανάλωση νερού στο σύνολο του δείγματος, στους άντρες και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα όταν δόθηκε στη μέτρια ποσότητα, ενώ προκάλεσε την ίδια επίδραση με δοσοεξαρτώμενο τρόπο στο σύνολο του δείγματος, στις γυναίκες και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα όταν δεν λήφθηκαν υπόψη οι συγκεντρώσεις της νηστείας. Η αύξηση αυτή, η οποία παρήλθε έπειτα από δύο ώρες, πιθανώς προκλήθηκε στους άντρες και στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα, εν μέρει, από τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις της ινσουλίνης που προκάλεσε ο καφές σε σχέση με το νερό στην πρώτη μισή ώρα από την κατανάλωση, ενώ ενδέχεται να εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι εξηγούν την μη εξαρτώμενη από την ινσουλίνη αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης των γυναικών. Οι πιθανοί, αυτοί, μηχανισμοί αύξησης των επιπέδων της γλυκόζης, πέρα από τον ανταγωνισμό των υποδοχέων της αδενοσίνης από την καφεΐνη, ενδεχομένως αφορούν άλλες ορμόνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως για παράδειγμα την επινεφρίνη και την κορτιζόλη, εκ των οποίων εξετάσθηκε στην παρούσα διατριβή μόνο η τελευταία. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ στη χαμηλή ποσότητα, διατήρησε πιο

αυξημένες τις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης κατά την πτώση τους σε σχέση με το νερό σε μη παχύσαρκους άντρες εθελοντές, ενώ η κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ δεν επηρέασε κάποιον από τους παραπάνω δείκτες (γλυκόζη, ινσουλίνη, κορτιζόλη). Η υπάρχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η δυσμενής δράση του καφέ σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου οφείλεται στην καφεΐνη, ενώ άλλα μη καφεϊνούχα συστατικά που περιέχει, όπως για παράδειγμα τα χλωρογενικά οξέα, ανταγωνίζονται τη δράση της καφεΐνης. Για το λόγο αυτό, ο ντεκαφεϊνέ καφές δεν παρουσιάζει δυσμενή αλλά σε κάποιες περιπτώσεις ευεργετική επίδραση (50, 328). Από τα δεδομένα της διατριβής δεν μπορούμε να συνάγουμε ότι η καφεΐνη είναι υπεύθυνη για τις επιδράσεις του καφέ στο γλυκαιμικό έλεγχο, καθώς ούτε ο καφεϊνούχος αλλά ούτε ο ντεκαφεϊνέ καφές στη χαμηλή ποσότητα δεν επέδρασαν στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης μη παχύσαρκων αντρών εθελοντών, ενώ δεν μελετήθηκε ο ντεκαφεϊνέ καφές στην μέτρια ποσότητα και στις διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες για να συγκριθεί με τον καφεϊνούχο καφέ. Ενδείξεις μονάχα ότι η δράση του καφέ μπορεί να αποδοθεί στην καφεΐνη είναι ότι ο καφεϊνούχος, αλλά όχι ο ντεκαφεϊνέ, καφές διατήρησε σημαντικά πιο αυξημένες τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στα 60 λεπτά από την κατανάλωση σε σχέση με τη δοκιμασία του νερού, καθώς και η διαφορετική απόκριση των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης μη παχύσαρκων αντρών εθελοντών στην κατανάλωση καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ. Αν η αύξηση των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης αποτελεί μηχανισμό δράσης του καφέ για την αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης, τότε η δράση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στην καφεΐνη. Αυτό, άλλωστε, υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες οι οποίες παρατηρούν αυξήσεις των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης μετά τη χορήγηση καφεΐνης (823) και οι οποίες παύουν να υπάρχουν όταν η καφεΐνη προστίθεται σε ντεκαφεϊνέ καφέ (781), καθώς μη καφεϊνούχα συστατικά έχουν βρεθεί να παρεμποδίζουν τη μετατροπή της κορτιζόνης και 11-δευδροκορτικοστερόνης σε κορτιζόλη και κορτικοστερόνη, αντιστοίχως (825). Το καινούριο που προσθέτει η παρούσα διατριβή στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, η οποία είναι αρκετά εκτενής (βλέπε Κεφάλαιο 3), είναι η διαφορετική απόκριση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης των εθελοντών μετά την πρόσληψη διαφορετικών ποσοτήτων καφέ αναλόγως με το φύλο και την κατηγορία του ΔΜΣ. Επίσης, η μελέτη της κορτιζόλης, ως πιθανός μηχανισμός δράσης του καφέ στην αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης, δεν έχει ξαναμελετηθεί στο πλαίσιο χορήγησης καφεϊνούχου και ντεκαφεϊνέ καφέ.

Τόσο ο καφεϊνούχος καφές στη χαμηλή ποσότητα, όσο και ο ντεκαφεϊνέ καφές δεν είχαν κάποια επίδραση σε δείκτες φλεγμονής μη παχύσαρκων αντρών, δείχνοντας ότι η κατανάλωσή τους σε αυτή την ποσότητα δεν παρουσιάζει ωφέλιμη, αλλά ούτε επιβαρυντική

δράση. Το γεγονός ότι δεν εξετάσθηκε η μέτρια ποσότητα του καφέ σε όλες τις επιμέρους ομάδες δεν μας επιτρέπει να δούμε τις αντίστοιχες πιθανές επιδράσεις. Στις μελέτες των Wedick και συν. και Kempf και συν. όταν χορηγήθηκε μία αυξημένη ποσότητα καφέ, η οποία αντιστοιχούσε σε 5 και 8 φλιτζάνια, σε υπέρβαρους/παχύσρακους εθελοντές και των δύο φύλων, οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης ή/και της IL-6 αυξήθηκαν, οι συγκεντρώσεις της IL-18 μειώθηκαν, ενώ δεν επηρεάστηκαν οι συγκεντρώσεις της CRP (715-716). Ωστόσο, ο καφές στις μελέτες αυτές χορηγήθηκε σε διάστημα 1-2 μηνών με αποτέλεσμα να μην είναι ξεκάθαρο αν στην παρούσα διατριβή η μη εύρεση επίδρασης από την κατανάλωση καφέ στους αντίστοιχους δείκτες φλεγμονής οφείλεται στην πιο αυξημένη ποσότητα καφέ που δόθηκε στις άλλες μελέτες, στο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα που χορήγησαν τον καφέ, στην επιλογή να μελετήσουν υπέρβαρους/παχύσαρκους εθελοντές ή σε κάποιο συνδυασμό όλων αυτών. Ίσως οι άμεσες επιδράσεις του καφέ, αν υπάρχουν, να μπορούσαν να αναδειχθούν πιο εύκολα σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα, τα οποία χαρακτηρίζονται από μία υπάρχουσα υποβόσκουσα φλεγμονή (738). Από την άλλη, πιθανώς ο λόγος που δεν παρατηρήσαμε κάποια επίδραση από την κατανάλωση καφέ σε δείκτες φλεγμονής να οφείλεται στο γεγονός ότι ο καφές, τελικά, δεν επηρεάζει άμεσα κάποιον από τους παραπάνω δείκτες αλλά άλλους ή και κανέναν. Η φλεγμονή, άλλωστε, είναι μία διαδικασία στην οποία εμπλέκεται πλήθος προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων. Από τις επιδημιολογικές μελέτες που εξέτασαν τη σχέση του καφέ με τη φλεγμονή βρέθηκαν μεταξύ άλλων ότι ο καφές επηρεάζει είτε ευεργετικά είτε δυσμενώς τον TNF-a, το SAA, τον 2-sTNFR2, τον αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (plasminogen-activator inhibitor type 1), την ε-σελεκτίνη, το διαλυτό διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 και το διαλυτό αγγειακό διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (soluble intracellular cell adhesion molecule 1 και soluble vascular cell adhesion molecule 1, αντιστοίχως) (19, 443, 705, 711). Ίσως, οι άμεσες επιδράσεις του καφέ, αν υπάρχουν, να αφορούν κάποιον από αυτούς τους δείκτες ή και άλλους, οι οποίοι δεν εξετάσθηκαν στην παρούσα διατριβή και μελλοντική έρευνα στο πεδίο αυτό πιθανώς να δώσει απαντήσεις.

Από όλα τα παραπάνω, φαίνεται ότι ο καφές μπορεί να επηρεάσει ευεργετικά παραμέτρους που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως η πρόσληψη ενέργειας, ενώ, στον περιορισμένο βαθμό που εξετάσθηκαν στην παρούσα διατριβή, δε φαίνεται να επιδρά σε άλλες παραμέτρους, όπως είναι η φλεγμονή. Τα δεδομένα αυτά, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών, όπως η Nurses' Health Study και Health Professionals Follow-Up Study, οι οποίες δείχνουν μία ευεργετική επίδραση του καφέ στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και της φλεγμονής (233, 443), δύναται να μας οδηγήσουν στο

συμπέρασμα ότι η κατανάλωση καφέ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο πλαίσιο των στρατηγικών της πρόληψης της παχυσαρκίας ειδικά σε γυναίκες, χωρίς να επιβαρύνει σημαντικά το γλυκαιμικό τους προφίλ. Πέρα από την πρόληψη, τα αποτελέσματα της διατριβής δείχνουν ότι ο καφές θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί και στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Εάν η ευεργετική επίδραση του καφέ στην πρόσληψη ενέργειας των υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων διαρκούσε στην πάροδο του χρόνου, η κατανάλωσή του θα μπορούσε να αποτελέσει μέρος των προγραμμάτων απώλειας βάρους. Ωστόσο, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή ερευνών για τις μεσοχρόνιες επιδράσεις της κατανάλωσης καφέ στην πρόσληψη ενέργειας και στο σωματικό βάρος για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, τα οφέλη που παρατηρούνται στην πρόσληψη ενέργειας συνοδεύονται από σύντομης διάρκειας και μικρού βαθμού διαταραχές στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης. Δεδομένου, όμως, ότι η βιβλιογραφία από τις επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζει μια ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο για ΣΔ2 (306-307), πιθανώς αυτή η δυσμενής επίδραση να χάνεται σε βάθος χρόνου. Έρευνες, άλλωστε, έχουν δείξει την ανάπτυξη ανοχής στη δράση της καφεΐνης και του καφέ στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης μετά από συστηματική χορήγηση ημερών ή εβδομάδων (92, 143).

Από τα αποτελέσματα της διατριβής αυτής, καθώς και από την ευρύτερη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του καφέ στην υγεία, η κατανάλωση καφέ σχετίζεται ευεργετικά με κάποιες παραμέτρους της, ενώ δυσμενώς με κάποιες άλλες. Πιθανώς για το λόγο αυτό, επίσημοι οργανισμοί υγείας δεν έχουν προβεί στη διεξαγωγή συστάσεων για την κατανάλωση καφέ, αν και οι Καναδοί έχουν κάνει μεμονωμένες προτάσεις, οι οποίες αφορούν την κατανάλωση καφεΐνης μέχρι 400 mg/ημέρα από τον υγιή ενήλικο πληθυσμό, μέχρι 300 mg/ημέρα από γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και μέχρι 2,5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα από παιδιά (674). Ωστόσο, η γενική εικόνα είναι ότι ο καφές παρουσιάζει περισσότερο ευεργετικό παρά δυσμενή ρόλο στην υγεία σε μακροχρόνιο επίπεδο. Συνεπώς, ο διαιτολόγος δημόσιας υγείας θα μπορούσε να εμπλέξει τον καφέ σε προγράμματα πρωτογενούς ή δευτερογενούς πρόληψης διαφόρων χρόνιων ασθενειών που είναι ξεκάθαρη η ευεργετική δράση του καφέ π.χ. στο ΣΔ2 ή σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες, αλλά δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στις περιπτώσεις που ο ρόλος του καφέ δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, όπως για παράδειγμα στα καρδιαγγειακά νοσήματα και κάποιες μορφές καρκίνου. Από την παρούσα διατριβή, ενισχύονται τα πλεονεκτήματα πιθανής χρήσης του καφέ και σε προγράμματα αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Ο κλινικός διαιτολόγος από την πλευρά του, ίσως να μην είναι ακόμα σε θέση να συστήσει σε κάποιον που δεν καταναλώνει καφέ, την

έναρξη της κατανάλωσής του, ωστόσο, θα μπορούσε να συστήσει σε συστηματικούς καταναλωτές καφέ να συνεχίσουν την πρόσληψή του. Επίσης, είναι σημαντικό να λαμβάνει υπόψη την διαφορετική επίδραση του καφέ στην πρόσληψη ενέργειας ανάλογα με το φύλο και την κατηγορία του ΔΜΣ. Πιθανώς είναι πολύ πρώιμο να συστήσει σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα και σε γυναίκες που συστηματικά καταναλώνουν μια χαμηλή ποσότητα καφέ, δηλαδή ένα με δύο φλιτζάνια ημερησίως, να αυξήσουν την πρόσληψη σε τρία με τέσσερα φλιτζάνια ως έναν τρόπο να περιορίσουν την ενεργειακή τους πρόσληψη, καθώς περισσότερες μελέτες χρειάζονται ώστε να επιβεβαιώσουν μία τέτοια επίδραση του καφέ, ενώ οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης αποτελούν ένα σημείο που πρέπει να παρακολουθεί.

Η διατριβή αυτή έχει κάποια δυνατά σημεία και κάποιους περιορισμούς. Είναι η πρώτη μελέτη που γίνεται σχετικά με την άμεση επίδραση του καφέ στην διαιτητική πρόσληψη, σε υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης, σε ορμόνες της όρεξης και σε δείκτες φλεγμονής. Οι μελέτες είχαν τυχαιοποιημένο, διασταυρούμενο σχεδιασμό και μεγάλο μέγεθος δείγματος. Εξετάσθηκαν οι επιδράσεις του καφέ, πέρα από το σύνολο των εθελοντών, σε επιμέρους πληθυσμιακές ομάδες, όπως άντρες και γυναίκες χωριστά, καθώς και φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα χωριστά, για να εξετασθεί η επίδραση του φύλου και της κατηγορίας του ΔΜΣ. Επιπρόσθετα, ο καφές χορηγήθηκε σε διαφορετικές μορφές, δηλαδή καφεϊνούχος και μη καφεϊνούχος, καθώς και σε διαφορετικές ποσότητες, η χαμηλότερη εκ των οποίων αντιπροσώπευε μια συνήθη ποσότητα κατανάλωσης, και, τέλος, έγινε προσπάθεια προσομοίωσης των συνθηκών της καθημερινότητας με το να δοθεί ο καφές το πρωί μαζί με ένα μικρό πρωινό γεύμα. Στους περιορισμούς, εκτός αυτά που έχουν αναφερθεί σε κάθε μία από τις μελέτες, συμπεριλαμβάνεται και η μη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων σε μη υγιή άτομα, σε καπνιστές, σε μη συστηματικούς καταναλωτές καφέ, σε άτομα με προβληματική συμπεριφορά απέναντι στο φαγητό και ειδικές ομάδες του πληθυσμού π.χ. αθλητές, καθώς οι εθελοντές που συμμετείχαν στις μελέτες της διατριβής επιλέχθηκαν με συγκεκριμένα κριτήρια. Να σημειωθεί, επίσης, ότι η κατανάλωση της μέτριας ποσότητας καφέ δεν καταναλώθηκε με ευκολία από την πλειονότητα των εθελοντών, αν και δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την πορεία των αντίστοιχων δοκιμασιών.

Επιπλέον έρευνα είναι απαραίτητη για να επιβεβαιώσει τα ευρήματα της διατριβής και να τα επεκτείνει σε άλλες ομάδες του πληθυσμού, όπως άτομα με χρόνια νοσήματα, μη συστηματικούς καταναλωτές καφέ, καπνιστές και ειδικές ομάδες πληθυσμού. Επίσης, η

αναζήτηση των μηχανισμών και των συστατικών που κρύβονται πίσω από τις δράσεις του καφέ είναι αναγκαία, όπως επίσης, και η διερεύνηση των απαραίτητων δόσεων, των χρονικών στιγμών και του διατροφικού ή μη πλαισίου μέσα στο οποίο πρέπει να καταναλώνεται ο καφές από τις διάφορες ομάδες πληθυσμού προκειμένου να παρατηρούνται οι εκάστοτε δράσεις του. Επιπλέον, θα ήταν σημαντικό να εξετασθεί αν η χορήγηση της μέτριας δόσης καφέ κατανεμημένης σε μικρότερες ποσότητες μέσα στην ημέρα, θα είχε τις ίδιες επιδράσεις με την κατανάλωσή της ως εφάπαξ δόση. Η διερεύνηση της διάρκειας των δράσεων του καφέ στους παραπάνω δείκτες θα αποτελούσε πολύτιμη πληροφορία.

Ειδικότερα, θα ήταν ενδιαφέρον να εξετασθεί κατά πόσο η κατανάλωση καφέ μπορεί να επηρεάσει την πρόσληψη ενέργειας αντρών και φυσιολογικού βάρους ατόμων όταν αυτή αξιολογείται σε μικρότερο χρονικό διάστημα από τις τρεις ώρες που αξιολογήθηκε στην παρούσα διατριβή. Επίσης, προκειμένου να διερευνηθούν οι μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από την επίδραση του καφέ στην πρόσληψη ενέργειας υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων και γυναικών, είναι σημαντικό να μελετηθούν στις επιμέρους υποομάδες και τα ανορεξιογόνα πεπτίδια που εμπλέκονται στον ορμονικό έλεγχο της όρεξης, όπως για παράδειγμα η χολοκυστοκινίνη και το PYY. Επιπλέον, για την διερεύνηση των μηχανισμών πίσω από την αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης είναι σημαντικό να προσδιοριστούν και άλλες ορμόνες που σχετίζονται με το μεταβολισμό της, όπως για παράδειγμα οι κατεχολαμίνες και η κορτιζόλη, να εξετασθεί πιθανή δοσοεξαρτώμενη σχέση της κατανάλωσης καφέ με τα επίπεδα τους, καθώς και ποιά είναι η επίδραση του φύλου και του ΔΜΣ. Είναι σημαντικό, επίσης, να μελετηθεί εάν η επίδραση κυρίως της μέτριας ποσότητας του καφέ στην πρόσληψη ενέργειας και στο γλυκαιμικό έλεγχο παραμένει σε βάθος χρόνου ή εάν αναπτύσσεται τελικά ανοχή. Ενδιαφέρον θα παρουσίαζε η μελέτη της χορήγησης μιας μεγαλύτερης ποσότητας καφέ σε δείκτες φλεγμονής, καθώς και η επίδραση σε γυναίκες και υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Τέλος, θα ήταν σημαντικό να εξετασθεί αν η πρόσληψη ντεκαφεϊνέ καφέ σε διαφορετικές ποσότητες μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές διαφοροποιήσεις τη διαιτητική πρόσληψη, την όρεξη, τη φλεγμονή και το γλυκαιμικό έλεγχο τόσο του συνολικού δείγματος όσο και των επιμέρους υποομάδων, ώστε να διερευνηθεί και η πιθανή δράση των μη καφεϊνούχων συστατικών του καφέ.

Συμπερασματικά, η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ έχει ευεργετική επίδραση στη μείωση της ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας κυρίως υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων και σε μικρότερο βαθμό γυναικών. Ταυτοχρόνως προκαλεί μία μείωση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης αμέσως μετά την κατανάλωσή του κυρίως σε άντρες και

υπέρβαρους/παχύσαρκους, η οποία ακολουθείται από αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στη συνέχεια. Οι επιδράσεις αυτές, όμως, είναι παροδικές. Τα δεδομένα της παρούσας διατριβής αποτελούν την αρχή της ερευνητικής δραστηριότητας γύρω από ένα νέο πεδίο έρευνας, το οποίο αφορά τη σχέση της κατανάλωσης καφέ με την παχυσαρκία και ειδικότερα τις άμεσες επιδράσεις του στην διαιτητική πρόσληψη, στην όρεξη και στη φλεγμονή. Θα μπορούσε κανείς να πει ότι τα αποτελέσματα της διατριβής αυτής έδωσαν λιγότερες απαντήσεις από τα ερωτήματα που δημιούργησαν. Ωστόσο, αυτό αποτελεί τη κεντρομόλο δύναμη της έρευνας, η οποία εξελίσσεται μέσω της ατέρμονης διαδικασίας κατά την οποία μία απάντηση δημιουργεί δεκάδες νέα ερωτήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ICO. The story of coffee. http://www.ico.org/coffee_story.asp?section=About_Coffee 2012 [Last Access: 29/08/2012].
2. Topik. The Cambridge World History of Food. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Ukers W. The romance of coffee: an outline history of coffee and coffee-drinking through a thousand years. New York, 1948.
4. Uribe CA. Brown Gold: The amazing story of coffee. New York, 1954.
5. Hattox R. Coffee and coffeehouses: The origins of a social beverage in the medieval Near East. Seattle Wash, 1985.
6. Wenner M. The Yemen Arab Republic: Development and change in an ancient land. Boulder, Colo, 1991.
7. Heise U. Coffee and coffee-houses, trans. Paul Roper. West Chester, Pa., 1987.
8. Lecland J. Food and drink in bistory. Baltimore, Md, 1979.
9. Barrows S. Drinking Behavior and belif in modern history. Berkeley, Calif, 1991.
10. Ukers W. All about coffee. New York, 1935.
11. George SE, Ramalakshmi K, Mohan Rao LJ. A perception on health benefits of coffee. Crit Rev Food Sci Nutr 2008;48:464-86.
12. ICO. Historical Data. http://www.ico.org/new_historical.asp?section=Statistics 2010 [Last Access: 29/08/2012].
13. United States Department of Agriculture FgS. World coffee situation. Washington DC, 1993.
14. Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. J R Soc Med 1996;89:618-23.
15. ICO. Exports by exporting countries to all destinations. http://www.ico.org/prices/m1.htm 2012 [Last Access: 29/08/2012].
16. ICO. Breakdown of exports of green arabica and green robusta for countries exporting significant volumes of both types of coffee. http://dev.ico.org/prices/m1a.htm 2012 [Last Access: 29/08/2012].
17. ICO. Trade Statistics, Imports, Cumulative-Comparisons. http://www.ico.org/prices/m4.htm 2012 [Last Access: 29/08/2012].
18. ICO. Country Datasheets. http://www.ico.org/profiles_e.asp?section=Statistics 2010 [Last Access: 29/08/2012].

19. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study. Am J Clin Nutr 2004;80:862-7.
20. Yannakoulia M, Tyrovolas S, Bountziouka V, et al. The mediating effect of physical activity and smoking on the relationship between coffee drinking and body weight in elderly individuals: the Mediterranean Islands study. J Am Geriatr Soc 2010;58:1208-10.
21. ICO. Monthly Coffee Market Report, May. http://dev.ico.org/documents/cmr-0512-e.pdf 2012 [Last Access: 29/08/2012].
22. Arya M, Rao LJ. An impression of coffee carbohydrates. Crit Rev Food Sci Nutr 2007;47:51-67.
23. ISIC. All about coffee: Initial Processing. http://www.coffeeandhealth.org/all-about-coffee/initial-processing/ 2012 [Last Access: 29/08/2012].
24. Potter N, Joseph, N., Hotchkiss H. Food Science, Beverages: Coffee. 5th ed. Darya Ganj, New Delhi, India: CBS Publishers and Distributors, 2001.
25. Clifford MN. Coffee-Botany, Biochemistry and Production of Beans and Beverage. Croom Helm, London, 1985.
26. Sivetz M, Desrosier, N. Coffee Technology. AVI, Westport, Connecticut, 1979.
27. Varnam AH, Sutherland, J.P. Technology, Chemistry and Microbiology. London, 1994.
28. Eggers R, Pietsch, A. Coffee: Recent Developments. Osney Mead, Oxford OX2 0EL: Blackwell Science, 2001.
29. Moon JK, Shibamoto T. Role of roasting conditions in the profile of volatile flavor chemicals formed from coffee beans. J Agric Food Chem 2009;57:5823-31.
30. Baggenstoss J, Poisson L, Kaegi R, Perren R, Escher F. Coffee roasting and aroma formation: application of different time-temperature conditions. J Agric Food Chem 2008;56:5836-46.
31. Houessou JK, Maloug S, Leveque AS, Delteil C, Heyd B, Camel V. Effect of roasting conditions on the polycyclic aromatic hydrocarbon content in ground Arabica coffee and coffee brew. J Agric Food Chem 2007;55:9719-26.
32. Houessou JK, Goujot D, Heyd B, Camel V. Modeling the formation of some polycyclic aromatic hydrocarbons during the roasting of Arabica coffee samples. J Agric Food Chem 2008;56:3648-56.

33. Albertini S, Friederich U, Schlatter C, Wurgler FE. The influence of roasting procedure on the formation of mutagenic compounds in coffee. Food Chem Toxicol 1985;23:593-7.
34. Nestle. Η ιστορία του καφέ: Η ποιότητα Nescafe. http://www.nescafe.gr/html/story-nescafe-quality-gr.htm 2007 [Last Access: 29/08/2012].
35. Schoenholt DN. Decaffeinated-not decapitated. Tea & Coffee Trade Journal 1993;165:32-34.
36. FDA. Cosmetics: proposed ban on the use of methylene chloride as an ingredient of aerosol cosmetic products Fed Reg 1985;243:51551-51559.
37. Morrison L, Phillips, JH. Accelerated decaffeination process. Eur Patent 1987.
38. Schoenholt DN. Decaffeinated-not decapitated. Tea & Coffee Trade Journal 1985;157:16-18.
39. Katz S, Spence, JE., O' Brien, MJ., Skiff, RH., Vogel, GJ., Prasad, R. Decaffeination of coffee. Eur Patent 1991.
40. Sturdivant S. Grounds for discussion: French water decaffeination. Tea & Coffee Trade Journal 1992;164:31-32.
41. Farr D. Decaffeination process. Swiss Patent 626781 1981.
42. Ramalakshmi K, Raghavan B. Caffeine in coffee: its removal. Why and how? Crit Rev Food Sci Nutr 1999;39:441-56.
43. Diaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Dietary fiber in brewed coffee. J Agric Food Chem 2007;55:1999-2003.
44. Harland BF. Caffeine and nutrition. Nutrition 2000;16:522-6.
45. van Dusseldorp M, Katan MB, van Vliet T, Demacker PN, Stalenhoef AF. Cholesterol-raising factor from boiled coffee does not pass a paper filter. Arterioscler Thromb 1991;11:586-93.
46. Ranheim T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health--beneficial or detrimental?--Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Mol Nutr Food Res 2005;49:274-84.
47. Tunnicliffe JM, Erdman KA, Reimer RA, Lun V, Shearer J. Consumption of dietary caffeine and coffee in physically active populations: physiological interactions. Appl Physiol Nutr Metab 2008;33:1301-10.
48. Minamisawa M, Yoshida S, Takai N. Determination of biologically active substances in roasted coffees using a diode-array HPLC system. Anal Sci 2004;20:325-8.

49. Rufian-Henares JA, Morales FJ. Effect of in vitro enzymatic digestion on antioxidant activity of coffee melanoidins and fractions. J Agric Food Chem 2007;55:10016-21.
50. Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. Am J Clin Nutr 2003;78:728-33.
51. Moreira AS, Nunes FM, Domingues MR, Coimbra MA. Coffee melanoidins: structures, mechanisms of formation and potential health impacts. Food Funct 2012.
52. Rubayiza AB, Meurens M. Chemical discrimination of arabica and robusta coffees by Fourier transform Raman spectroscopy. J Agric Food Chem 2005;53:4654-9.
53. Bakuradze T, Lang R, Hofmann T, et al. Antioxidant effectiveness of coffee extracts and selected constituents in cell-free systems and human colon cell lines. Mol Nutr Food Res 2010;54:1734-43.
54. Moon JK, Yoo HS, Shibamoto T. Role of roasting conditions in the level of chlorogenic acid content in coffee beans: correlation with coffee acidity. J Agric Food Chem 2009;57:5365-9.
55. Farah A, de Paulis T, Trugo LC, Martin PR. Effect of roasting on the formation of chlorogenic acid lactones in coffee. J Agric Food Chem 2005;53:1505-13.
56. Farah A, de Paulis T, Moreira DP, Trugo LC, Martin PR. Chlorogenic acids and lactones in regular and water-decaffeinated arabica coffees. J Agric Food Chem 2006;54:374-81.
57. Adrian J, Frangne R. Synthesis and availability of niacin in roasted coffee. Adv Exp Med Biol 1991;289:49-59.
58. Tunnicliffe JM, Shearer J. Coffee, glucose homeostasis, and insulin resistance: physiological mechanisms and mediators. Appl Physiol Nutr Metab 2008;33:1290-300.
59. Carvalho Ddo C, Brigagao MR, dos Santos MH, de Paula FB, Giusti-Paiva A, Azevedo L. Organic and conventional Coffea arabica L.: a comparative study of the chemical composition and physiological, biochemical and toxicological effects in Wistar rats. Plant Foods Hum Nutr 2011;66:114-21.
60. Ashihara H, Sano H, Crozier A. Caffeine and related purine alkaloids: biosynthesis, catabolism, function and genetic engineering. Phytochemistry 2008;69:841-56.
61. Campa C, Doulbeau, S., Dussert, S., Hamon, S., Noirot, M. Qualitative relationship between caffeine and chlorogenic acid contents among wild Coffea species. Food Chemistry 2005;93:135-139.

62. McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ. Caffeine content of specialty coffees. J Anal Toxicol 2003;27:520-2.
63. Λουμίδης-Νεστλέ. Ένας ελληνικός στην υγειά μας! Οι ευεργετικές ιδιότητες και τα πολύτιμα συστατικά του ελληνικού καφέ, για τον οργανισμό μας. Ενημερωτικό Φυλλάδιο. 2009.
64. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. J Food Sci 2010;75:R77-87.
65. National Soft Drink Association UFaDA, Bunker and McWilliams, Pepsi, Slim-Fast. Caffeine content of common drinks. http://www.diabetesdaily.com/wiki/Caffeine_Content_of_Common_Drinks 2012 [Last Access: 29/08/2012].
66. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacol Rev 1999;51:83-133.
67. Arnaud MJ. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. Handb Exp Pharmacol 2011:33-91.
68. Delahunty T, Schoendorfer D. Caffeine demethylation monitoring using a transdermal sweat patch. J Anal Toxicol 1998;22:596-600.
69. Berlin CM, Jr., Denson HM, Daniel CH, Ward RM. Disposition of dietary caffeine in milk, saliva, and plasma of lactating women. Pediatrics 1984;73:59-63.
70. Mose T, Kjaerstad MB, Mathiesen L, Nielsen JB, Edelfors S, Knudsen LE. Placental passage of benzoic acid, caffeine, and glyphosate in an ex vivo human perfusion system. J Toxicol Environ Health A 2008;71:984-91.
71. Blanchard J, Sawers SJ. The absolute bioavailability of caffeine in man. Eur J Clin Pharmacol 1983;24:93-8.
72. Magkos SAKaF. Nutritional Ergogenic Aids: CRC Press 2004.
73. Bonati M, Latini R, Galletti F, Young JF, Tognoni G, Garattini S. Caffeine disposition after oral doses. Clin Pharmacol Ther 1982;32:98-106.
74. Marks V, Kelly JF. Absorption of caffeine from tea, coffee, and coca cola. Lancet 1973;1:827.
75. James JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. Psychosom Med 2004;66:63-71.
76. Brachtel D, Richter E. Effect of altered gastric emptying on caffeine absorption. Z Gastroenterol 1988;26:245-51.

77. Kamimori GH, Karyekar CS, Otterstetter R, et al. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. Int J Pharm 2002;234:159-67.
78. Mumford GK, Benowitz NL, Evans SM, et al. Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. Eur J Clin Pharmacol 1996;51:319-25.
79. McLean C, Graham TE. Effects of exercise and thermal stress on caffeine pharmacokinetics in men and eumenorrheic women. J Appl Physiol 2002;93:1471-8.
80. Kot M, Daniel WA. The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: an in vitro comparative study with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms. Biochem Pharmacol 2008;76:543-51.
81. Vistisen K, Poulsen HE, Loft S. Foreign compound metabolism capacity in man measured from metabolites of dietary caffeine. Carcinogenesis 1992;13:1561-8.
82. Kot M, Daniel WA. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. Pharmacol Rep 2008;60:789-97.
83. Tang-Liu DD, Williams RL, Riegelman S. Disposition of caffeine and its metabolites in man. J Pharmacol Exp Ther 1983;224:180-5.
84. Lelo A, Miners JO, Robson RA, Birkett DJ. Quantitative assessment of caffeine partial clearances in man. Br J Clin Pharmacol 1986;22:183-6.
85. Krul C, Hageman G. Analysis of urinary caffeine metabolites to assess biotransformation enzyme activities by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1998;709:27-34.
86. Crews HM, Olivier L, Wilson LA. Urinary biomarkers for assessing dietary exposure to caffeine. Food Addit Contam 2001;18:1075-87.
87. Bianco G, Abate S, Labella C, Cataldi TR. Identification and fragmentation pathways of caffeine metabolites in urine samples via liquid chromatography with positive electrospray ionization coupled to a hybrid quadrupole linear ion trap (LTQ) and Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry and tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 2009;23:1065-74.
88. Callahan MM, Robertson RS, Arnaud MJ, Branfman AR, McComish MF, Yesair DW. Human metabolism of [1-methyl-14C]- and [2-14C]caffeine after oral administration. Drug Metab Dispos 1982;10:417-23.
89. Perera V, Gross AS, Xu H, McLachlan AJ. Pharmacokinetics of caffeine in plasma and saliva, and the influence of caffeine abstinence on CYP1A2 metrics. J Pharm Pharmacol 2011;63:1161-8.

90. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, et al. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. J Clin Pharmacol 1997;37:693-703.
91. Denaro CP, Brown CR, Wilson M, Jacob P, 3rd, Benowitz NL. Dose-dependency of caffeine metabolism with repeated dosing. Clin Pharmacol Ther 1990;48:277-85.
92. Denaro CP, Brown CR, Jacob P, 3rd, Benowitz NL. Effects of caffeine with repeated dosing. Eur J Clin Pharmacol 1991;40:273-8.
93. Kamimori GH, Lugo SI, Penetar DM, et al. Dose-dependent caffeine pharmacokinetics during severe sleep deprivation in humans. Int J Clin Pharmacol Ther 1995;33:182-6.
94. Lelo A, Birkett DJ, Robson RA, Miners JO. Comparative pharmacokinetics of caffeine and its primary demethylated metabolites paraxanthine, theobromine and theophylline in man. Br J Clin Pharmacol 1986;22:177-82.
95. Rasmussen BB, Brix TH, Kyvik KO, Brosen K. The interindividual differences in the 3-demthylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. Pharmacogenetics 2002;12:473-8.
96. Sulem P, Gudbjartsson DF, Geller F, et al. Sequence variants at CYP1A1-CYP1A2 and AHR associate with coffee consumption. Hum Mol Genet 2011;20:2071-7.
97. Rodenburg EM, Eijgelsheim M, Geleijnse JM, et al. CYP1A2 and coffee intake and the modifying effect of sex, age, and smoking. Am J Clin Nutr 2012.
98. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Aklillu E, Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:537-46.
99. Landi MT, Sinha R, Lang NP, Kadlubar FF. Human cytochrome P4501A2. IARC Sci Publ 1999:173-95.
100. Muscat JE, Pittman B, Kleinman W, Lazarus P, Stellman SD, Richie JP, Jr. Comparison of CYP1A2 and NAT2 phenotypes between black and white smokers. Biochem Pharmacol 2008;76:929-37.
101. Tantcheva-Poor I, Zaigler M, Rietbrock S, Fuhr U. Estimation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. Pharmacogenetics 1999;9:131-44.
102. Fuhr U, Anders EM, Mahr G, Sorgel F, Staib AH. Inhibitory potency of quinolone antibacterial agents against cytochrome P450IA2 activity in vivo and in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:942-8.

103. Park GJ, Katelaris PH, Jones DB, Seow F, Le Couteur DG, Ngu MC. Validity of the 13C-caffeine breath test as a noninvasive, quantitative test of liver function. Hepatology 2003;38:1227-36.
104. Parsons WD, Neims AH. Effect of smoking on caffeine clearance. Clin Pharmacol Ther 1978;24:40-5.
105. Knutti R, Rothweiler H, Schlatter C. The effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. Arch Toxicol Suppl 1982;5:187-92.
106. Knutti R, Rothweiler H, Schlatter C. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. Eur J Clin Pharmacol 1981;21:121-6.
107. Aranda JV, Cook CE, Gorman W, et al. Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea. J Pediatr 1979;94:663-8.
108. Gorodischer R, Karplus M. Pharmacokinetic aspects of caffeine in premature infants with apnoea. Eur J Clin Pharmacol 1982;22:47-52.
109. Parsons WD, Neims AH. Prolonged half-life of caffeine in healthy tem newborn infants. J Pediatr 1981;98:640-1.
110. Kamimori GH, Somani SM, Knowlton RG, Perkins RM. The effects of obesity and exercise on the pharmacokinetics of caffeine in lean and obese volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1987;31:595-600.
111. George J, Murphy T, Roberts R, Cooksley WG, Halliday JW, Powell LW. Influence of alcohol and caffeine consumption on caffeine elimination. Clin Exp Pharmacol Physiol 1986;13:731-6.
112. Collomp K, Anselme F, Audran M, Gay JP, Chanal JL, Prefaut C. Effects of moderate exercise on the pharmacokinetics of caffeine. Eur J Clin Pharmacol 1991;40:279-82.
113. Garrett BE, Griffiths RR. The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and humans. Pharmacol Biochem Behav 1997;57:533-41.
114. Echeverri D, Montes FR, Cabrera M, Galan A, Prieto A. Caffeine's Vascular Mechanisms of Action. Int J Vasc Med 2010;2010:834060.
115. Daly JW. Caffeine analogs: biomedical impact. Cell Mol Life Sci 2007;64:2153-69.
116. Ribeiro JA, Sebastiao AM. Caffeine and adenosine. J Alzheimers Dis 2010;20 Suppl 1:S3-15.
117. Glade MJ. Caffeine-Not just a stimulant. Nutrition 2010;26:932-8.
118. Smit HJ, Rogers PJ. Effects of low doses of caffeine on cognitive performance, mood and thirst in low and higher caffeine consumers. Psychopharmacology (Berl) 2000;152:167-73.

119. Childs E, de Wit H. Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. Psychopharmacology (Berl) 2006;185:514-23.
120. Smith A. Effects of caffeine in chewing gum on mood and attention. Hum Psychopharmacol 2009;24:239-47.
121. Maridakis V, O'Connor PJ, Tomporowski PD. Sensitivity to change in cognitive performance and mood measures of energy and fatigue in response to morning caffeine alone or in combination with carbohydrate. Int J Neurosci 2009;119:1239-58.
122. Brice C, Smith A. The effects of caffeine on simulated driving, subjective alertness and sustained attention. Hum Psychopharmacol 2001;16:523-531.
123. Altman RD, Lang AE, Postuma RB. Caffeine in Parkinson's disease: a pilot open-label, dose-escalation study. Mov Disord 2011;26:2427-31.
124. Silverman K, Griffiths RR. Low-dose caffeine discrimination and self-reported mood effects in normal volunteers. J Exp Anal Behav 1992;57:91-107.
125. 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 (Berl) 1997;134:164-73.
126. Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Breum L, Madsen J. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. Am J Clin Nutr 1990;51:759-67.
127. Richardson NJ, Rogers PJ, Elliman NA, O'Dell RJ. Mood and performance effects of caffeine in relation to acute and chronic caffeine deprivation. Pharmacol Biochem Behav 1995;52:313-20.
128. Landolt HP, Werth E, Borbely AA, Dijk DJ. Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. Brain Res 1995;675:67-74.
129. Nussberger J, Mooser V, Maridor G, Juillerat L, Waeber B, Brunner HR. Caffeine-induced diuresis and atrial natriuretic peptides. J Cardiovasc Pharmacol 1990;15:685-91.
130. Arciero PJ, Gardner AW, Benowitz NL, Poehlman ET. Relationship of blood pressure, heart rate and behavioral mood state to norepinephrine kinetics in younger and older men following caffeine ingestion. Eur J Clin Nutr 1998;52:805-12.
131. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. Crit Rev Food Sci Nutr 2006;46:101-23.
132. Westerterp-Plantenga MS. Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation. Physiol Behav 2010;100:42-6.

133. Juliano LM, Evatt DP, Richards BD, Griffiths RR. Characterization of Individuals Seeking Treatment for Caffeine Dependence. Psychol Addict Behav 2012.
134. Hughes JR, Oliveto AH, Liguori A, Carpenter J, Howard T. Endorsement of DSM-IV dependence criteria among caffeine users. Drug Alcohol Depend 1998;52:99-107.
135. Greden JF. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. Am J Psychiatry 1974;131:1089-92.
136. Evans SM, Griffiths RR. Caffeine withdrawal: a parametric analysis of caffeine dosing conditions. J Pharmacol Exp Ther 1999;289:285-94.
137. Juliano LM, Griffiths RR. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. Psychopharmacology (Berl) 2004;176:1-29.
138. Evans SM, Griffiths RR. Dose-related caffeine discrimination in normal volunteers: individual differences in subjective effects and self-reported cues. Behav Pharmacol 1991;2:345-356.
139. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. N Engl J Med 1992;327:1109-14.
140. Dews PB, Curtis GL, Hanford KJ, O'Brien CP. The frequency of caffeine withdrawal in a population-based survey and in a controlled, blinded pilot experiment. J Clin Pharmacol 1999;39:1221-32.
141. Dekker MJ, Gusba JE, Robinson LE, Graham TE. Glucose homeostasis remains altered by acute caffeine ingestion following 2 weeks of daily caffeine consumption in previously non-caffeine-consuming males. Br J Nutr 2007;98:556-62.
142. Brown CR, Benowitz NL. Caffeine and cigarette smoking: behavioral, cardiovascular, and metabolic interactions. Pharmacol Biochem Behav 1989;34:565-70.
143. van Dam RM, Pasman WJ, Verhoef P. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and insulin concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. Diabetes Care 2004;27:2990-2.
144. Debrah K, Haigh R, Sherwin R, Murphy J, Kerr D. Effect of acute and chronic caffeine use on the cerebrovascular, cardiovascular and hormonal responses to orthostasis in healthy volunteers. Clin Sci (Lond) 1995;89:475-80.
145. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. J Clin Invest 1981;67:1111-7.
146. Superko HR, Myll J, DiRicco C, Williams PT, Bortz WM, Wood PD. Effects of cessation of caffeinated-coffee consumption on ambulatory and resting blood pressure in men. Am J Cardiol 1994;73:780-4.

147. Dulloo AG, Geissler CA, Horton T, Collins A, Miller DS. Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. Am J Clin Nutr 1989;49:44-50.
148. McMullen MK, Whitehouse JM, Shine G, Towell A. Habitual coffee and tea drinkers experienced increases in blood pressure after consuming low to moderate doses of caffeine; these increases were larger upright than in the supine posture. Food Funct 2011;2:197-203.
149. Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. Journal of the Science of Food and Agriculture 2000;80:1033-1043.
150. Nardini M, Cirillo E, Natella F, Scaccini C. Absorption of phenolic acids in humans after coffee consumption. J Agric Food Chem 2002;50:5735-41.
151. Variyar PS, Ahmad R, Bhat R, Niyas Z, Sharma A. Flavoring components of raw monsooned arabica coffee and their changes during radiation processing. J Agric Food Chem 2003;51:7945-50.
152. Yardim Y. Electrochemical behavior of chlorogenic acid at a boron-doped diamond electrode and estimation of the antioxidant capacity in the coffee samples based on its oxidation peak. J Food Sci 2012;77:C408-13.
153. Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. J Nutr 2001;131:66-71.
154. Stalmach A, Steiling H, Williamson G, Crozier A. Bioavailability of chlorogenic acids following acute ingestion of coffee by humans with an ileostomy. Arch Biochem Biophys 2010;501:98-105.
155. Farah A, Monteiro M, Donangelo CM, Lafay S. Chlorogenic acids from green coffee extract are highly bioavailable in humans. J Nutr 2008;138:2309-15.
156. Stalmach A, Mullen W, Barron D, et al. Metabolite profiling of hydroxycinnamate derivatives in plasma and urine after the ingestion of coffee by humans: identification of biomarkers of coffee consumption. Drug Metab Dispos 2009;37:1749-58.
157. Olthof MR, Hollman PC, Buijsman MN, van Amelsvoort JM, Katan MB. Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans. J Nutr 2003;133:1806-14.
158. Monteiro M, Farah A, Perrone D, Trugo LC, Donangelo C. Chlorogenic acid compounds from coffee are differentially absorbed and metabolized in humans. J Nutr 2007;137:2196-201.

159. Duarte GS, Farah A. Effect of simultaneous consumption of milk and coffee on chlorogenic acids' bioavailability in humans. J Agric Food Chem 2011;59:7925-31.
160. Renouf M, Marmet C, Guy P, et al. Nondairy creamer, but not milk, delays the appearance of coffee phenolic acid equivalents in human plasma. J Nutr 2010;140:259-63.
161. Thom E. The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. J Int Med Res 2007;35:900-8.
162. van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, Seebus E, Heine RJ, van Dam RM. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. Diabetes Care 2009;32:1023-5.
163. Rodriguez de Sotillo DV, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. J Nutr Biochem 2002;13:717-726.
164. Rodriguez de Sotillo DV, Hadley M, Sotillo JE. Insulin receptor exon 11+/- is expressed in Zucker (fa/fa) rats, and chlorogenic acid modifies their plasma insulin and liver protein and DNA. J Nutr Biochem 2006;17:63-71.
165. Almeida AA, Farah A, Silva DA, Nunan EA, Gloria MB. Antibacterial activity of coffee extracts and selected coffee chemical compounds against enterobacteria. J Agric Food Chem 2006;54:8738-43.
166. Nkondjock A. Coffee consumption and the risk of cancer: an overview. Cancer Lett 2009;277:121-5.
167. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways. Mol Nutr Food Res 2008;52:507-26.
168. Rajendra Prasad N, Karthikeyan A, Karthikeyan S, Reddy BV. Inhibitory effect of caffeic acid on cancer cell proliferation by oxidative mechanism in human HT-1080 fibrosarcoma cell line. Mol Cell Biochem 2011;349:11-9.
169. Cho ES, Jang YJ, Hwang MK, Kang NJ, Lee KW, Lee HJ. Attenuation of oxidative neuronal cell death by coffee phenolic phytochemicals. Mutat Res 2009;661:18-24.
170. Murase T, Yokoi Y, Misawa K, et al. Coffee polyphenols modulate whole-body substrate oxidation and suppress postprandial hyperglycaemia, hyperinsulinaemia and hyperlipidaemia. Br J Nutr 2012;107:1757-65.
171. Robinson WE, Jr., Cordeiro M, Abdel-Malek S, et al. Dicaffeoylquinic acid inhibitors of human immunodeficiency virus integrase: inhibition of the core catalytic domain of human immunodeficiency virus integrase. Mol Pharmacol 1996;50:846-55.

172. Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from Hedera helix. Planta Med 1997;63:125-9.
173. Murase T, Misawa K, Minegishi Y, et al. Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/6J mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2011;300:E122-33.
174. Suzuki A, Yamamoto N, Jokura H, et al. Chlorogenic acid attenuates hypertension and improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 2006;24:1065-73.
175. Kozuma K, Tsuchiya S, Kohori J, Hase T, Tokimitsu I. Antihypertensive effect of green coffee bean extract on mildly hypertensive subjects. Hypertens Res 2005;28:711-8.
176. Watanabe T, Arai Y, Mitsui Y, et al. The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension. Clin Exp Hypertens 2006;28:439-49.
177. Suzuki A, Fujii A, Yamamoto N, et al. Improvement of hypertension and vascular dysfunction by hydroxyhydroquinone-free coffee in a genetic model of hypertension. FEBS Lett 2006;580:2317-22.
178. Ochiai R, Chikama A, Kataoka K, et al. Effects of hydroxyhydroquinone-reduced coffee on vasoreactivity and blood pressure. Hypertens Res 2009;32:969-74.
179. Hiramoto K, Li X, Makimoto M, Kato T, Kikugawa K. Identification of hydroxyhydroquinone in coffee as a generator of reactive oxygen species that break DNA single strands. Mutat Res 1998;419:43-51.
180. Natella F, Nardini M, Belelli F, et al. Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. Br J Nutr 2008;100:1276-82.
181. Natella F, Nardini M, Belelli F, Scaccini C. Coffee drinking induces incorporation of phenolic acids into LDL and increases the resistance of LDL to ex vivo oxidation in humans. Am J Clin Nutr 2007;86:604-9.
182. Chang WC, Chen CH, Lee MF, Chang T, Yu YM. Chlorogenic acid attenuates adhesion molecules upregulation in IL-1beta-treated endothelial cells. Eur J Nutr 2009.
183. Gulcin I. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). Toxicology 2006;217:213-20.
184. Prasad K, Mantha SV, Muir AD, Westcott ND. Protective effect of secoisolariciresinol diglucoside against streptozotocin-induced diabetes and its mechanism. Mol Cell Biochem 2000;206:141-9.

185. Prasad K. Oxidative stress as a mechanism of diabetes in diabetic BB prone rats: effect of secoisolariciresinol diglucoside (SDG). Mol Cell Biochem 2000;209:89-96.
186. Zhao Z, Shin HS, Satsu H, Totsuka M, Shimizu M. 5-caffeoylquinic acid and caffeic acid down-regulate the oxidative stress- and TNF-alpha-induced secretion of interleukin-8 from Caco-2 cells. J Agric Food Chem 2008;56:3863-8.
187. Baer-Dubowska W, Szaefer H, Krajka-Kuzniak V. Inhibition of murine hepatic cytochrome P450 activities by natural and synthetic phenolic compounds. Xenobiotica 1998;28:735-43.
188. McCarty MF. Magnesium may mediate the favorable impact of whole grains on insulin sensitivity by acting as a mild calcium antagonist. Med Hypotheses 2005;64:619-27.
189. Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, et al. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. Am J Clin Nutr 1992;55:1161-7.
190. Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, Gonzalez-Gonzalez G, et al. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. Diabetes Metab 2004;30:253-8.
191. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. Mol Aspects Med 2003;24:39-52.
192. Yokota K, Kato M, Lister F, et al. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. J Am Coll Nutr 2004;23:506S-509S.
193. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. Diabetes Care 2003;26:1147-52.
194. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. Am J Hypertens 1997;10:346-55.
195. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. Diabetologia 1990;33:511-4.
196. van Dam RM, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study. Diabetologia 2004;47:2152-9.
197. Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. Arch Intern Med 2006;166:1311-6.

198. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;140:1-8.
199. Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, et al. Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study. Am J Clin Nutr 2010.
200. van Dieren S, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, et al. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2561-9.
201. Kumao T, Fujii S. Mannooligosaccharides blended coffee beverage intake increases the fat level in feces. Journal of Health Science 2006;52:329-332.
202. Mishkinsky J, Joseph B, Sulman FG. Hypoglycaemic effect of trigonelline. Lancet 1967;2:1311-2.
203. Yoshinari O, Sato H, Igarashi K. Anti-diabetic effects of pumpkin and its components, trigonelline and nicotinic acid, on Goto-Kakizaki rats. Biosci Biotechnol Biochem 2009;73:1033-41.
204. Tohda C, Kuboyama T, Komatsu K. Search for natural products related to regeneration of the neuronal network. Neurosignals 2005;14:34-45.
205. Slow S, Miller WE, McGregor DO, et al. Trigonelline is not responsible for the acute increase in plasma homocysteine following ingestion of instant coffee. Eur J Clin Nutr 2004;58:1253-6.
206. Olthof MR, van Dijk AE, Deacon CF, Heine RJ, van Dam RM. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on incretin hormones. Nutr Metab (Lond) 2011;8:10.
207. Somoza V, Lindenmeier M, Wenzel E, Frank O, Erbersdobler HF, Hofmann T. Activity-guided identification of a chemopreventive compound in coffee beverage using in vitro and in vivo techniques. J Agric Food Chem 2003;51:6861-9.
208. Kim AR, Zou Y, Kim HS, et al. Selective peroxynitrite scavenging activity of 3-methyl-1,2-cyclopentanedione from coffee extract. J Pharm Pharmacol 2002;54:1385-92.
209. Goya L, Delgado-Andrade C, Rufian-Henares JA, Bravo L, Morales FJ. Effect of coffee melanoidin on human hepatoma HepG2 cells. Protection against oxidative stress induced by tert-butylhydroperoxide. Mol Nutr Food Res 2007;51:536-45.
210. Tagliazucchi D, Verzelloni E, Conte A. Effect of dietary melanoidins on lipid peroxidation during simulated gastric digestion: their possible role in the prevention of oxidative damage. J Agric Food Chem 2010;58:2513-9.

211. Rufian-Henares JA, Morales FJ. Angiotensin-I converting enzyme inhibitory activity of coffee melanoidins. J Agric Food Chem 2007;55:1480-5.
212. Rurian-Henares JA, Morales FJ. Antimicrobial activity of melanoidins against Escherichia coli is mediated by a membrane-damage mechanism. J Agric Food Chem 2008;56:2357-62.
213. De Marco LM, Fischer S, Henle T. High molecular weight coffee melanoidins are inhibitors for matrix metalloproteases. J Agric Food Chem 2011;59:11417-23.
214. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. Hepatology 2010;52:1652-61.
215. Weusten-Van der Wouw MP, Katan MB, Viani R, et al. Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. J Lipid Res 1994;35:721-33.
216. Urgert R, Essed N, van der Weg G, Kosmeijer-Schuil TG, Katan MB. Separate effects of the coffee diterpenes cafestol and kahweol on serum lipids and liver aminotransferases. Am J Clin Nutr 1997;65:519-24.
217. Urgert R, Schulz AG, Katan MB. Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. Am J Clin Nutr 1995;61:149-54.
218. Urgert R, Weusten-van der Wouw MP, Hovenier R, Lund-Larsen PG, Katan MB. Chronic consumers of boiled coffee have elevated serum levels of lipoprotein(a). J Intern Med 1996;240:367-71.
219. Stensvold I, Tverdal A, Foss OP. The effect of coffee on blood lipids and blood pressure. Results from a Norwegian cross-sectional study, men and women, 40-42 years. J Clin Epidemiol 1989;42:877-84.
220. Pietinen P, Aro A, Tuomilehto J, Uusitalo U, Korhonen H. Consumption of boiled coffee is correlated with serum cholesterol in Finland. Int J Epidemiol 1990;19:586-90.
221. Green MS, Harari G. Association of serum lipoproteins and health-related habits with coffee and tea consumption in free-living subjects examined in the Israeli CORDIS Study. Prev Med 1992;21:532-45.
222. Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. Annu Rev Nutr 1997;17:305-24.
223. Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, Constable A, Huber WW, Schilter B. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. Food Chem Toxicol 2002;40:1155-63.

224. Huber WW, Scharf G, Nagel G, Prustomersky S, Schulte-Hermann R, Kaina B. Coffee and its chemopreventive components Kahweol and Cafestol increase the activity of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in rat liver--comparison with phase II xenobiotic metabolism. Mutat Res 2003;522:57-68.
225. Choi MJ, Park EJ, Oh JH, et al. Cafestol, a coffee-specific diterpene, induces apoptosis in renal carcinoma Caki cells through down-regulation of anti-apoptotic proteins and Akt phosphorylation. Chem Biol Interact 2011;190:102-8.
226. Hwang YP, Jeong HG. The coffee diterpene kahweol induces heme oxygenase-1 via the PI3K and p38/Nrf2 pathway to protect human dopaminergic neurons from 6-hydroxydopamine-derived oxidative stress. FEBS Lett 2008;582:2655-62.
227. Kim JY, Kim DH, Jeong HG. Inhibitory effect of the coffee diterpene kahweol on carrageenan-induced inflammation in rats. Biofactors 2006;26:17-28.
228. Lee KJ, Jeong HG. Protective effects of kahweol and cafestol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damage. Toxicol Lett 2007;173:80-7.
229. Cardenas C, Quesada AR, Medina MA. Anti-angiogenic and anti-inflammatory properties of kahweol, a coffee diterpene. PLoS One 2011;6:e23407.
230. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, Rodriguez-Artalejo F, Hu FB. The relationship of coffee consumption with mortality. Ann Intern Med 2008;148:904-14.
231. Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks. Crit Rev Food Sci Nutr 2011;51:363-73.
232. Floegel A, Pischon T, Bergmann MM, Teucher B, Kaaks R, Boeing H. Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. Am J Clin Nutr 2012;95:901-8.
233. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. Am J Clin Nutr 2006;83:674-80.
234. Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, Boozer CN. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. Int J Obes (Lond) 2005;29:1121-9.
235. Bouchard DR, Ross R, Janssen I. Coffee, tea and their additives: association with BMI and waist circumference. Obes Facts 2010;3:345-52.
236. Halkjaer J, Sorensen TI, Tjonneland A, Togo P, Holst C, Heitmann BL. Food and drinking patterns as predictors of 6-year BMI-adjusted changes in waist circumference. Br J Nutr 2004;92:735-48.

237. Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V, Dionne I, Tremblay A. Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24 h energy balance in subjects given free access to foods. Br J Nutr 2001;85:203-11.

238. Tremblay A, Masson E, Leduc S, Houde A, Despres J. Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. Nutr Res 1988;8:553-558.

239. Comer SD, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of caffeine withdrawal on humans living in a residential laboratory. Exp Clin Psychopharmacol 1997;5:399-403.

240. Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. Int J Obes Relat Metab Disord 1992;16:269-77.

241. Kovacs EM, Lejeune MP, Nijs I, Westerterp-Plantenga MS. Effects of green tea on weight maintenance after body-weight loss. Br J Nutr 2004;91:431-7.

242. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. Obes Res 2005;13:1195-204.

243. Onakpoya I, Terry R, Ernst E. The use of green coffee extract as a weight loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Gastroenterol Res Pract 2011;2011.

244. Bakuradze T, Boehm N, Janzowski C, et al. Antioxidant-rich coffee reduces DNA damage, elevates glutathione status and contributes to weight control: results from an intervention study. Mol Nutr Food Res 2011;55:793-7.

245. Vinson JA, Burnham BR, Nagendran MV. Randomized, double-blind, placebo-controlled, linear dose, crossover study to evaluate the efficacy and safety of a green coffee bean extract in overweight subjects. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:21-7.

246. Kotyczka C, Boettler U, Lang R, et al. Dark roast coffee is more effective than light roast coffee in reducing body weight, and in restoring red blood cell vitamin E and glutathione concentrations in healthy volunteers. Mol Nutr Food Res 2011;55:1582-6.

247. Henry-Vitrac C, Ibarra A, Roller M, Merillon JM, Vitrac X. Contribution of chlorogenic acids to the inhibition of human hepatic glucose-6-phosphatase activity in vitro by Svetol, a standardized decaffeinated green coffee extract. J Agric Food Chem 2010;58:4141-4.

248. St-Onge MP, Salinardi T, Herron-Rubin K, Black RM. A weight-loss diet including coffee-derived mannooligosaccharides enhances adipose tissue loss in overweight men but not women. Obesity (Silver Spring) 2012;20:343-8.

249. Salinardi TC, Rubin KH, Black RM, St-Onge MP. Coffee mannooligosaccharides, consumed as part of a free-living, weight-maintaining diet, increase the proportional reduction in body volume in overweight men. J Nutr 2010;140:1943-8.
250. Shields DH, Corrales KM, Metallinos-Katsaras E. Gourmet coffee beverage consumption among college women. J Am Diet Assoc 2004;104:650-3.
251. Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P, Anantharaman K, Jequier E. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. Am J Clin Nutr 1980;33:989-97.
252. Bellet S, Kershbaum A, Finck EM. Response of free fatty acids to coffee and caffeine. Metabolism 1968;17:702-7.
253. Rumpler W, Seale J, Clevidence B, et al. Oolong tea increases metabolic rate and fat oxidation in men. J Nutr 2001;131:2848-52.
254. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. Am J Clin Nutr 1999;70:1040-5.
255. Jung RT, Shetty PS, James WP, Barrand MA, Callingham BA. Caffeine: its effect on catecholamines and metabolism in lean and obese humans. Clin Sci (Lond) 1981;60:527-35.
256. Arciero PJ, Bougopoulos CL, Nindl BC, Benowitz NL. Influence of age on the thermic response to caffeine in women. Metabolism 2000;49:101-7.
257. Hollands MA, Arch JR, Cawthorne MA. A simple apparatus for comparative measurements of energy expenditure in human subjects: the thermic effect of caffeine. Am J Clin Nutr 1981;34:2291-4.
258. Costill DL, Dalsky GP, Fink WJ. Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. Med Sci Sports 1978;10:155-8.
259. Tagliabue A, Terracina D, Cena H, Turconi G, Lanzola E, Montomoli C. Coffee induced thermogenesis and skin temperature. Int J Obes Relat Metab Disord 1994;18:537-41.
260. Bracco D, Ferrarra JM, Arnaud MJ, Jequier E, Schutz Y. Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. Am J Physiol 1995;269:E671-8.
261. Hursel R, Viechtbauer W, Dulloo AG, et al. The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: a meta-analysis. Obes Rev 2011;12:e573-81.

262. Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. Prog Lipid Res 2009;48:275-97.
263. Fredholm BB. Effect of adenosine, adenosine analogues and drugs inhibiting adenosine inactivation on lipolysis in rat fat cells. Acta Physiol Scand 1978;102:191-8.
264. Cheung WT, Lee CM, Ng TB. Potentiation of the anti-lipolytic effect of 2-chloroadenosine after chronic caffeine treatment. Pharmacology 1988;36:331-9.
265. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev 2004;84:277-359.
266. Astrup A, Simonsen L, Bulow J, Madsen J, Christensen NJ. Epinephrine mediates facultative carbohydrate-induced thermogenesis in human skeletal muscle. Am J Physiol 1989;257:E340-5.
267. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandermander J. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:252-8.
268. Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Madsen J. Thermogenic synergism between ephedrine and caffeine in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled study. Metabolism 1991;40:323-9.
269. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L. Potentiation of the thermogenic antiobesity effects of ephedrine by dietary methylxanthines: adenosine antagonism or phosphodiesterase inhibition? Metabolism 1992;41:1233-41.
270. Greenway FL, De Jonge L, Blanchard D, Frisard M, Smith SR. Effect of a dietary herbal supplement containing caffeine and ephedra on weight, metabolic rate, and body composition. Obes Res 2004;12:1152-7.
271. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;292:R77-85.
272. Phung OJ, Baker WL, Matthews LJ, Lanosa M, Thorne A, Coleman CI. Effect of green tea catechins with or without caffeine on anthropometric measures: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010;91:73-81.
273. Muroyama K, Murosaki S, Yamamoto Y, Ishijima A, Toh Y. Effects of intake of a mixture of thiamin, arginine, caffeine, and citric acid on adiposity in healthy subjects with high percent body fat. Biosci Biotechnol Biochem 2003;67:2325-33.
274. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet 2002;360:1477-8.

275. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. JAMA 2004;291:1213-9.

276. Hu G, Jousilahti P, Peltonen M, Bidel S, Tuomilehto J. Joint association of coffee consumption and other factors to the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland. Int J Obes (Lond) 2006;30:1742-9.

277. van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. Diabetes Care 2006;29:398-403.

278. Bidel S, Silventoinen K, Hu G, Lee DH, Kaprio J, Tuomilehto J. Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase and risk of type II diabetes. Eur J Clin Nutr 2008;62:178-85.

279. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. J Intern Med 2004;255:89-95.

280. Carlsson S, Hammar N, Grill V, Kaprio J. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes in Finnish twins. Int J Epidemiol 2004;33:616-7.

281. Paynter NP, Yeh HC, Voutilainen S, et al. Coffee and sweetened beverage consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol 2006;164:1075-84.

282. Oba S, Nagata C, Nakamura K, et al. Consumption of coffee, green tea, oolong tea, black tea, chocolate snacks and the caffeine content in relation to risk of diabetes in Japanese men and women. Br J Nutr 2009:1-7.

283. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. Ann Intern Med 2006;144:554-62.

284. Fuhrman BJ, Smit E, Crespo CJ, Garcia-Palmieri MR. Coffee intake and risk of incident diabetes in Puerto Rican men: results from the Puerto Rico Heart Health Program. Public Health Nutr 2009;12:842-8.

285. Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet 2003;361:703-4.

286. Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, et al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. J Intern Med 2004;255:645-52.

287. Soriguer F, Rojo-Martinez G, de Antonio IE. Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141:321-3; author reply 323-4.
288. Yamaji T, Mizoue T, Tabata S, et al. Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. Diabetologia 2004;47:2145-51.
289. Bidel S, Hu G, Sundvall J, Kaprio J, Tuomilehto J. Effects of coffee consumption on glucose tolerance, serum glucose and insulin levels--a cross-sectional analysis. Horm Metab Res 2006;38:38-43.
290. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. Diabetes Care 2005;28:1390-6.
291. Arnlov J, Vessby B, Riserus U. Coffee consumption and insulin sensitivity. JAMA 2004;291:1199-201.
292. Odegaard AO, Pereira MA, Koh WP, Arakawa K, Lee HP, Yu MC. Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. Am J Clin Nutr 2008;88:979-85.
293. Machado LM, da Costa TH, da Silva EF, Dorea JG. Association of moderate coffee intake with self-reported diabetes among urban Brazilians. Int J Environ Res Public Health 2011;8:3216-31.
294. Rebello SA, Chen CH, Naidoo N, et al. Coffee and tea consumption in relation to inflammation and basal glucose metabolism in a multi-ethnic Asian population: a cross-sectional study. Nutr J 2011;10:61.
295. Hjellvik V, Tverdal A, Strom H. Boiled coffee intake and subsequent risk for type 2 diabetes. Epidemiology 2011;22:418-21.
296. Lin WY, Xaiver Pi-Sunyer F, Chen CC, et al. Coffee consumption is inversely associated with type 2 diabetes in Chinese. Eur J Clin Invest 2011;41:659-66.
297. Boggs DA, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women. Am J Clin Nutr 2010;92:960-6.
298. Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, Fabsitz RR, Howard BV. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes in men and women with normal glucose tolerance: the Strong Heart Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:418-23.
299. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S. Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. Endocr J 2009;56:459-68.

300. Loopstra-Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ. Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function. Diabetologia 2011;54:320-8.
301. Saremi A, Tulloch-Reid M, Knowler WC. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:2211-2.
302. Hamer M, Witte DR, Mosdol A, Marmot MG, Brunner EJ. Prospective study of coffee and tea consumption in relation to risk of type 2 diabetes mellitus among men and women: the Whitehall II study. Br J Nutr 2008;100:1046-53.
303. Yamashita K, Yatsuya, H., Muramatsu, T., Toyoshima, H., Murohara, T., Tamakoshi, K. Association of coffee consumption with serum adiponectin, leptin, inflammation and metabolic markers in Japanese workers: a cross-sectional study. Nutrition and Diabetes 2012;2:e33.
304. Hiltunen LA. Are there associations between coffee consumption and glucose tolerance in elderly subjects? Eur J Clin Nutr 2006;60:1222-5.
305. Smith B, Wingard DL, Smith TC, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose? Diabetes Care 2006;29:2385-90.
306. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. JAMA 2005;294:97-104.
307. Huxley R, Lee CM, Barzi F, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis. Arch Intern Med 2009;169:2053-63.
308. Reunanen A, Heliovaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet 2003;361:702-3; author reply 703.
309. Mackenzie T, Brooks B, O'Connor G. Beverage intake, diabetes, and glucose control of adults in America. Ann Epidemiol 2006;16:688-91.
310. Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:810-7.
311. Goto A, Song Y, Chen BH, Manson JE, Buring JE, Liu S. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. Diabetes 2011;60:269-75.
312. Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. N Engl J Med 2009;361:1152-63.

313. Tuomainen TP, Lagundoye A, Voutilainen S. Coffee intake and glucose homeostasis: is there a role for body iron? Arch Intern Med 2010;170:1400-1.
314. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. JAMA 2004;291:711-7.
315. Morck TA, Lynch SR, Cook JD. Inhibition of food iron absorption by coffee. Am J Clin Nutr 1983;37:416-20.
316. Lane JD, Barkauskas CE, Surwit RS, Feinglos MN. Caffeine impairs glucose metabolism in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2047-8.
317. Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, Marko N, Greer F, Battram D. Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. Can J Physiol Pharmacol 2001;79:559-65.
318. Pizziol A, Tikhonoff V, Paleari CD, et al. Effects of caffeine on glucose tolerance: a placebo-controlled study. Eur J Clin Nutr 1998;52:846-9.
319. Graham TE, Helge JW, MacLean DA, Kiens B, Richter EA. Caffeine ingestion does not alter carbohydrate or fat metabolism in human skeletal muscle during exercise. J Physiol 2000;529 Pt 3:837-47.
320. Louie JC, Atkinson F, Petocz P, Brand-Miller JC. Delayed effects of coffee, tea and sucrose on postprandial glycemia in lean, young, healthy adults. Asia Pac J Clin Nutr 2008;17:657-62.
321. Lane JD, Hwang AL, Feinglos MN, Surwit RS. Exaggeration of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes by administration of caffeine in coffee. Endocr Pract 2007;13:239-43.
322. Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE. Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. Am J Clin Nutr 2008;87:1254-61.
323. Wachman A, Hattner RS, George B, Bernstein DS. Effects of decaffeinated and nondecaffeinated coffee ingestion on blood glucose and plasma radioimmunoreactive insulin responses to rapid intravenous infusion of glucose in normal man. Metabolism 1970;19:539-46.
324. Moisey LL, Robinson LE, Graham TE. Consumption of caffeinated coffee and a high carbohydrate meal affects postprandial metabolism of a subsequent oral glucose tolerance test in young, healthy males. Br J Nutr 2009:1-9.
325. Krebs JD, Parry-Strong A, Weatherall M, Carroll RW, Downie M. A cross-over study of the acute effects of espresso coffee on glucose tolerance and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2012.

326. MacKenzie T, Comi R, Sluss P, et al. Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. Metabolism 2007;56:1694-8.
327. Lane JD, Feinglos MN, Surwit RS. Caffeine increases ambulatory glucose and postprandial responses in coffee drinkers with type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31:221-2.
328. Battram DS, Arthur R, Weekes A, Graham TE. The glucose intolerance induced by caffeinated coffee ingestion is less pronounced than that due to alkaloid caffeine in men. J Nutr 2006;136:1276-80.
329. Shearer J, Sellars EA, Farah A, Graham TE, Wasserman DH. Effects of chronic coffee consumption on glucose kinetics in the conscious rat. Can J Physiol Pharmacol 2007;85:823-30.
330. Robinson LE, Savani S, Battram DS, McLaren DH, Sathasivam P, Graham TE. Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes. J Nutr 2004;134:2528-33.
331. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, et al. Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. Am J Clin Nutr 2004;80:22-8.
332. Thong FS, Graham TE. Caffeine-induced impairment of glucose tolerance is abolished by beta-adrenergic receptor blockade in humans. J Appl Physiol 2002;92:2347-52.
333. Robinson LE, Spafford C, Graham TE, Smith GN. Acute caffeine ingestion and glucose tolerance in women with or without gestational diabetes mellitus. J Obstet Gynaecol Can 2009;31:304-12.
334. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. Diabetes Care 2002;25:364-9.
335. Battram DS, Graham TE, Richter EA, Dela F. The effect of caffeine on glucose kinetics in humans--influence of adrenaline. J Physiol 2005;569:347-55.
336. Greer F, Hudson R, Ross R, Graham T. Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. Diabetes 2001;50:2349-54.
337. Battram DS, Graham TE, Dela F. Caffeine's impairment of insulin-mediated glucose disposal cannot be solely attributed to adrenaline in humans. J Physiol 2007;583:1069-77.

338. Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Caffeine ingestion is associated with reductions in glucose uptake independent of obesity and type 2 diabetes before and after exercise training. Diabetes Care 2005;28:566-72.
339. Thong FS, Derave W, Kiens B, et al. Caffeine-induced impairment of insulin action but not insulin signaling in human skeletal muscle is reduced by exercise. Diabetes 2002;51:583-90.
340. Battram DS, Bugaresti J, Gusba J, Graham TE. Acute caffeine ingestion does not impair glucose tolerance in persons with tetraplegia. J Appl Physiol 2007;102:374-81.
341. Natella F, Scaccini C. Role of coffee in modulation of diabetes risk. Nutr Rev 2012;70:207-17.
342. Tunnicliffe JM, Eller LK, Reimer RA, Hittel DS, Shearer J. Chlorogenic acid differentially affects postprandial glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide response in rats. Appl Physiol Nutr Metab 2011;36:650-9.
343. Song J, Kwon O, Chen S, et al. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin C and Glucose. J Biol Chem 2002;277:15252-60.
344. Ishikawa A, Yamashita H, Hiemori M, et al. Characterization of inhibitors of postprandial hyperglycemia from the leaves of Nerium indicum. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2007;53:166-73.
345. Welsch CA, Lachance PA, Wasserman BP. Dietary phenolic compounds: inhibition of Na+-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. J Nutr 1989;119:1698-704.
346. Shearer J, Farah A, de Paulis T, et al. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. J Nutr 2003;133:3529-32.
347. Bassoli BK, Cassolla P, Borba-Murad GR, et al. Chlorogenic acid reduces the plasma glucose peak in the oral glucose tolerance test: effects on hepatic glucose release and glycaemia. Cell Biochem Funct 2008;26:320-8.
348. Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, et al. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. Arch Biochem Biophys 1997;339:315-22.
349. McCarty MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. Med Hypotheses 2005;64:848-53.

350. Ong KW, Hsu A, Tan BK. Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: a contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes. PLoS One 2012;7:e32718.
351. Cheng B, Liu X, Gong H, et al. Coffee components inhibit amyloid formation of human islet amyloid polypeptide in vitro: possible link between coffee consumption and diabetes mellitus. J Agric Food Chem 2011;59:13147-55.
352. de Paulis T, Schmidt DE, Bruchey AK, et al. Dicinnamoylquinides in roasted coffee inhibit the human adenosine transporter. Eur J Pharmacol 2002;442:215-23.
353. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. Br J Nutr 1999;81:289-95.
354. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. Diabetes Metab 2008;34 Suppl 2:S65-72.
355. Beaudoin MS, Robinson LE, Graham TE. An oral lipid challenge and acute intake of caffeinated coffee additively decrease glucose tolerance in healthy men. J Nutr 2011;141:574-81.
356. Greenberg JA, Owen DR, Geliebter A. Decaffeinated coffee and glucose metabolism in young men. Diabetes Care 2010;33:278-80.
357. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, et al. Is children's or parents' coffee or tea consumption associated with the risk for type 1 diabetes mellitus in children? Childhood Diabetes in Finland Study Group. Eur J Clin Nutr 1994;48:279-85.
358. Virtanen SM, Uusitalo L, Kenward MG, et al. Maternal food consumption during pregnancy and risk of advanced beta-cell autoimmunity in the offspring. Pediatr Diabetes 2011;12:95-9.
359. Watson JM, Jenkins EJ, Hamilton P, Lunt MJ, Kerr D. Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free-living patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:455-9.
360. Adeney KL, Williams MA, Schiff MA, Qiu C, Sorensen TK. Coffee consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:161-6.
361. Laughon SK, Powers RW, Roberts JM, Parana S, Catov J. Caffeine and insulin resistance in pregnancy. Am J Perinatol 2011;28:571-8.
362. Matsuura H, Mure K, Nishio N, Kitano N, Nagai N, Takeshita T. Relationship between coffee consumption and prevalence of metabolic syndrome among Japanese civil servants. J Epidemiol 2012;22:160-6.

363. Balk L, Hoekstra T, Twisk J. Relationship between long-term coffee consumption and components of the metabolic syndrome: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Eur J Epidemiol 2009;24:203-9.
364. Hino A, Adachi H, Enomoto M, et al. Habitual coffee but not green tea consumption is inversely associated with metabolic syndrome: an epidemiological study in a general Japanese population. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:383-9.
365. Driessen MT, Koppes LL, Veldhuis L, Samoocha D, Twisk JW. Coffee consumption is not related to the metabolic syndrome at the age of 36 years: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Eur J Clin Nutr 2009;63:536-42.
366. Sofi F, Conti AA, Gori AM, et al. Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;17:209-23.
367. Kawachi I, Colditz GA, Stone CB. Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis. Br Heart J 1994;72:269-75.
368. Kabagambe EK, Baylin A, Campos H. Nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica: modifiable risk factors, population-attributable risks, and adherence to dietary guidelines. Circulation 2007;115:1075-81.
369. Hammar N, Andersson T, Alfredsson L, et al. Association of boiled and filtered coffee with incidence of first nonfatal myocardial infarction: the SHEEP and the VHEEP study. J Intern Med 2003;253:653-9.
370. Nilsson LM, Wennberg M, Lindahl B, Eliasson M, Jansson JH, Van Guelpen B. Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of first acute myocardial infarction; a nested case/referent study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009.
371. Reis JP, Loria CM, Steffen LM, et al. Coffee, decaffeinated coffee, caffeine, and tea consumption in young adulthood and atherosclerosis later in life: the CARDIA study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:2059-66.
372. Rosner SA, Akesson A, Stampfer MJ, Wolk A. Coffee consumption and risk of myocardial infarction among older Swedish women. Am J Epidemiol 2007;165:288-93.
373. Myers MG, Basinski A. Coffee and coronary heart disease. Arch Intern Med 1992;152:1767-72.
374. Greenland S. A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. Epidemiology 1993;4:366-74.
375. de Koning Gans JM, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, et al. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:1665-71.

376. Mineharu Y, Koizumi A, Wada Y, et al. Coffee, green tea, black tea and oolong tea consumption and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese men and women. J Epidemiol Community Health 2011;65:230-40.
377. Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1043-5.
378. Greenberg JA, Chow G, Ziegelstein RC. Caffeinated coffee consumption, cardiovascular disease, and heart valve disease in the elderly (from the Framingham Study). Am J Cardiol 2008;102:1502-8.
379. Wu JN, Ho SC, Zhou C, et al. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. Int J Cardiol 2009;137:216-25.
380. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2011;94:1113-26.
381. Klatsky AL, Koplik S, Kipp H, Friedman GD. The confounded relation of coffee drinking to coronary artery disease. Am J Cardiol 2008;101:825-7.
382. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. JAMA 2006;295:1135-41.
383. Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. Genetic polymorphism of CYP1A2 increases the risk of myocardial infarction. J Med Genet 2004;41:758-62.
384. Happonen P, Voutilainen S, Tuomainen TP, Salonen JT. Catechol-o-methyltransferase gene polymorphism modifies the effect of coffee intake on incidence of acute coronary events. PLoS One 2006;1:e117.
385. Chelsky LB, Cutler JE, Griffith K, Kron J, McClelland JH, McAnulty JH. Caffeine and ventricular arrhythmias. An electrophysiological approach. JAMA 1990;264:2236-40.
386. Myers MG. Caffeine and cardiac arrhythmias. Ann Intern Med 1991;114:147-50.
387. Myers MG, Harris L. High dose caffeine and ventricular arrhythmias. Can J Cardiol 1990;6:95-8.
388. Myers MG, Harris L, Leenen FH, Grant DM. Caffeine as a possible cause of ventricular arrhythmias during the healing phase of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59:1024-8.
389. Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. Am J Clin Nutr 2005;81:578-82.

390. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. J Intern Med 2001;250:382-9.
391. Conen D, Chiuve SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. Am J Clin Nutr 2010;92:509-14.
392. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual Coffee Consumption and Risk of Heart Failure: A Dose-Response Meta-Analysis. Circ Heart Fail 2012.
393. Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol 2011;174:993-1001.
394. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Am J Epidemiol 2001;153:353-62.
395. Cai L, Ma D, Zhang Y, Liu Z, Wang P. The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr 2012.
396. Ricketts ML, Boekschoten MV, Kreeft AJ, et al. The cholesterol-raising factor from coffee beans, cafestol, as an agonist ligand for the farnesoid and pregnane X receptors. Mol Endocrinol 2007;21:1603-16.
397. De Roos B, Van Tol A, Urgert R, et al. Consumption of French-press coffee raises cholesteryl ester transfer protein activity levels before LDL cholesterol in normolipidaemic subjects. J Intern Med 2000;248:211-6.
398. Post SM, de Roos B, Vermeulen M, et al. Cafestol increases serum cholesterol levels in apolipoprotein E*3-Leiden transgenic mice by suppression of bile acid synthesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1551-6.
399. Yukawa GS, Mune M, Otani H, et al. Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of low-density lipoproteins and serum lipid levels in humans. Biochemistry (Mosc) 2004;69:70-4.
400. Varani K, Portaluppi F, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, Borea PA. Caffeine alters A2A adenosine receptors and their function in human platelets. Circulation 1999;99:2499-502.
401. Lev EI, Arikan ME, Vaduganathan M, et al. Effect of caffeine on platelet inhibition by clopidogrel in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Am Heart J 2007;154:694 e1-7.
402. Bydlowski SP, Yunker RL, Rymaszewski Z, Subbiah MT. Coffee extracts inhibit platelet aggregation in vivo and in vitro. Int J Vitam Nutr Res 1987;57:217-23.

403. Bhaskar S, Rauf AA. Modulatory effect of coffee on platelet function. Indian J Physiol Pharmacol 2010;54:141-8.
404. van Woudenbergh GJ, Vliegenthart R, van Rooij FJ, et al. Coffee consumption and coronary calcification: the Rotterdam Coronary Calcification Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1018-23.
405. Splaver A, Lamas GA, Hennekens CH. Homocysteine and cardiovascular disease: biological mechanisms, observational epidemiology, and the need for randomized trials. Am Heart J 2004;148:34-40.
406. Verhoef P, Pasman WJ, Van Vliet T, Urgert R, Katan MB. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. Am J Clin Nutr 2002;76:1244-8.
407. Urgert R, van Vliet T, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. Am J Clin Nutr 2000;72:1107-10.
408. Strandhagen E, Landaas S, Thelle DS. Folic acid supplement decreases the homocysteine increasing effect of filtered coffee. A randomised placebo-controlled study. Eur J Clin Nutr 2003;57:1411-7.
409. Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. Am J Clin Nutr 2000;71:480-4.
410. Ulvik A, Vollset SE, Hoff G, Ueland PM. Coffee consumption and circulating B-vitamins in healthy middle-aged men and women. Clin Chem 2008;54:1489-96.
411. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr 1997;65:136-43.
412. Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, Katan MB. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. Am J Clin Nutr 2001;73:532-8.
413. Salvaggio A, Periti M, Miano L, Zambelli C. Association between habitual coffee consumption and blood pressure levels. J Hypertens 1990;8:585-90.
414. Salvaggio A, Periti M, Quaglia G, Marzorati D, Tavanelli M. The independent effect of habitual cigarette and coffee consumption on blood pressure. Eur J Epidemiol 1992;8:776-82.
415. Lang T, Bureau JF, Degoulet P, Salah H, Benattar C. Blood pressure, coffee, tea and tobacco consumption: an epidemiological study in Algiers. Eur Heart J 1983;4:602-7.

416. Lang T, Degoulet P, Aime F, et al. Relation between coffee drinking and blood pressure: analysis of 6,321 subjects in the Paris region. Am J Cardiol 1983;52:1238-42.
417. Lewis CE, Caan B, Funkhouser E, et al. Inconsistent associations of caffeine-containing beverages with blood pressure and with lipoproteins. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Am J Epidemiol 1993;138:502-7.
418. Lancaster T, Muir J, Silagy C. The effects of coffee on serum lipids and blood pressure in a UK population. J R Soc Med 1994;87:506-7.
419. Funatsu K, Yamashita T, Nakamura H. Effect of coffee intake on blood pressure in male habitual alcohol drinkers. Hypertens Res 2005;28:521-7.
420. Winkelmayer WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. JAMA 2005;294:2330-5.
421. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and the incidence of antihypertensive drug treatment in Finnish men and women. Am J Clin Nutr 2007;86:457-64.
422. Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, et al. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. Arch Intern Med 2002;162:657-62.
423. Palatini P, Dorigatti F, Santonastaso M, et al. Association between coffee consumption and risk of hypertension. Ann Med 2007;39:545-53.
424. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Am J Clin Nutr 2011;93:1212-9.
425. Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F, et al. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. J Hypertens 2009;27:1594-601.
426. Jee SH, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. Hypertension 1999;33:647-52.
427. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2005;23:921-8.
428. Buscemi S, Mattina A, Tranchina MR, Verga S. Acute effects of coffee on QT interval in healthy subjects. Nutr J 2011;10:15.
429. Buscemi S, Verga S, Batsis JA, et al. Acute effects of coffee on endothelial function in healthy subjects. Eur J Clin Nutr 2010;64:483-9.

430. Karatzis E, Papaioannou TG, Aznaouridis K, et al. Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: should we consider monitoring central blood pressure? Int J Cardiol 2005;98:425-30.
431. van Dusseldorp M, Smits P, Lenders JW, Thien T, Katan MB. Boiled coffee and blood pressure. A 14-week controlled trial. Hypertension 1991;18:607-13.
432. Smits P, Boekema P, De Abreu R, Thien T, van 't Laar A. Evidence for an antagonism between caffeine and adenosine in the human cardiovascular system. J Cardiovasc Pharmacol 1987;10:136-43.
433. Smits P, Lenders JW, Thien T. Caffeine and theophylline attenuate adenosine-induced vasodilation in humans. Clin Pharmacol Ther 1990;48:410-8.
434. Casiglia E, Paleari CD, Petucco S, et al. Haemodynamic effects of coffee and purified caffeine in normal volunteers: a placebo-controlled clinical study. J Hum Hypertens 1992;6:95-9.
435. Casiglia E, Bongiovi S, Paleari CD, et al. Haemodynamic effects of coffee and caffeine in normal volunteers: a placebo-controlled clinical study. J Intern Med 1991;229:501-4.
436. Umemura T, Ueda K, Nishioka K, et al. Effects of acute administration of caffeine on vascular function. Am J Cardiol 2006;98:1538-41.
437. Geleijnse JM. Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. Vasc Health Risk Manag 2008;4:963-70.
438. Myers MG. Effects of caffeine on blood pressure. Arch Intern Med 1988;148:1189-93.
439. Smits P, Pieters G, Thien T. The role of epinephrine in the circulatory effects of coffee. Clin Pharmacol Ther 1986;40:431-7.
440. Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL. Cardiovascular effects of caffeine in men and women. Am J Cardiol 2004;93:1022-6.
441. Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. Hypertension 2001;38:227-31.
442. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. J Hypertens 2003;21:563-70.
443. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. Am J Clin Nutr 2006;84:888-93.
444. Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN, et al. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. Clin Sci (Lond) 2005;109:55-60.

445. Buscemi S, Verga S, Batsis JA, et al. Dose-dependent effects of decaffeinated coffee on endothelial function in healthy subjects. Eur J Clin Nutr 2009;63:1200-5.
446. Shechter M, Shalmon G, Scheinowitz M, et al. Impact of acute caffeine ingestion on endothelial function in subjects with and without coronary artery disease. Am J Cardiol 2011;107:1255-61.
447. Spyridopoulos I, Fichtlscherer S, Popp R, et al. Caffeine enhances endothelial repair by an AMPK-dependent mechanism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1967-74.
448. Toda E, Ishida H, Aoki T, et al. Possible mechanism of preventive effects of coffee intake on the formation of arterial occlusive thrombosis. Tokai J Exp Clin Med 2010;35:133-6.
449. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. BMC Cancer 2011;11:96.
450. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, La Vecchia C. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2009;50:1317-8.
451. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. Gastroenterology 2007;132:1740-5.
452. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. Am J Obstet Gynecol 2009;200:130-5.
453. Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: Findings from a large up-to-date meta-analysis. Int J Cancer 2011.
454. Tang N, Zhou B, Wang B, Yu R. Coffee consumption and risk of breast cancer: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2009;200:290 e1-9.
455. Turati F, Galeone C, La Vecchia C, Garavello W, Tavani A. Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational studies. Ann Oncol 2011;22:536-44.
456. Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, et al. Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:1723-36.
457. Galeone C, Turati F, La Vecchia C, Tavani A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. Cancer Causes Control 2010;21:1949-59.
458. Je Y, Liu W, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cancer 2009;124:1662-8.

459. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. J Natl Cancer Inst 2010;102:771-83.
460. Dong J, Zou J, Yu XF. Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. World J Gastroenterol 2011;17:1204-10.
461. Turati F, Galeone C, Edefonti V, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. Ann Oncol 2012;23:311-8.
462. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. Int J Cancer 2007;121:2246-53.
463. Steevens J, Schouten LJ, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis. Br J Cancer 2007;97:1291-4.
464. Braem MG, Onland-Moret NC, Schouten LJ, et al. Coffee and tea consumption and the risk of ovarian cancer: a prospective cohort study and updated meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012;95:1172-81.
465. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. Cancer Causes Control 2003;14:773-85.
466. Botelho F, Lunet N, Barros H. Coffee and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. Cad Saude Publica 2006;22:889-900.
467. Tang N, Wu Y, Ma J, Wang B, Yu R. Coffee consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer 2010;67:17-22.
468. Park CH, Myung SK, Kim TY, Seo HG, Jeon YJ, Kim Y. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. BJU Int 2010;106:762-9.
469. Zhou Y, Tian C, Jia C. A dose-response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer. Prev Med 2012.
470. Zeegers MP, Tan FE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2001;30:353-62.
471. Milne E, Royle JA, Bennett LC, et al. Maternal consumption of coffee and tea during pregnancy and risk of childhood ALL: results from an Australian case-control study. Cancer Causes Control 2011;22:207-18.

472. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. Ann Neurol 2002;52:276-84.

473. Liu R, Guo X, Park Y, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. Am J Epidemiol 2012;175:1200-7.

474. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Alzheimers Dis 2010;20 Suppl 1:S221-38.

475. Tan EK, Tan C, Fook-Chong SM, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. J Neurol Sci 2003;216:163-7.

476. Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Coffee, ADORA2A, and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2011;18:756-65.

477. Hamza TH, Chen H, Hill-Burns EM, et al. Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene GRIN2A as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. PLoS Genet 2011;7:e1002237.

478. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. Neurology 2003;60:790-5.

479. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, et al. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. Am J Epidemiol 2004;160:977-84.

480. Schwarzschild MA, Xu K, Oztas E, et al. Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. Neurology 2003;61:S55-61.

481. Kalda A, Yu L, Oztas E, Chen JF. Novel neuroprotection by caffeine and adenosine A(2A) receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. J Neurol Sci 2006;248:9-15.

482. Sonsalla PK, Wong LY, Harris SL, et al. Delayed caffeine treatment prevents nigral dopamine neuron loss in a progressive rat model of Parkinson's disease. Exp Neurol 2012;234:482-7.

483. Xu K, Xu YH, Chen JF, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine: time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson's disease. Neuroscience 2010;167:475-81.

484. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. Am J Epidemiol 2002;156:445-53.
485. Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, Fernandez-Crehuet Navajas R. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. Neurol Res 2007;29:91-5.
486. Maia L, de Mendonca A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? Eur J Neurol 2002;9:377-82.
487. Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, Ross GW, White LR. Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. J Alzheimers Dis 2011;23:607-15.
488. Ritchie K, Artero S, Portet F, et al. Caffeine, Cognitive Functioning, and White Matter Lesions in the Elderly: Establishing Causality from Epidemiological Evidence. J Alzheimers Dis 2010.
489. Santos C, Lunet N, Azevedo A, de Mendonca A, Ritchie K, Barros H. Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: a cohort study from Portugal. J Alzheimers Dis 2010;20 Suppl 1:S175-85.
490. van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, et al. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. Eur J Clin Nutr 2007;61:226-32.
491. Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, Raiha I, Rinne JO, Silventoinen K. Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. Am J Clin Nutr 2009;90:640-6.
492. Arab L, Biggs ML, O'Meara ES, Longstreth WT, Crane PK, Fitzpatrick AL. Gender differences in tea, coffee, and cognitive decline in the elderly: the cardiovascular health study. J Alzheimers Dis 2011;27:553-66.
493. Ritchie K, Carriere I, de Mendonca A, et al. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). Neurology 2007;69:536-45.
494. Eskelinen MH, Kivipelto M. Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2010;20 Suppl 1:S167-74.
495. Cao C, Loewenstein DA, Lin X, et al. High Blood Caffeine Levels in MCI Linked to Lack of Progression to Dementia. J Alzheimers Dis 2012;30:559-72.
496. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2010;20 Suppl 1:S187-204.

497. Corley J, Jia X, Kyle JA, et al. Caffeine consumption and cognitive function at age 70: the Lothian Birth Cohort 1936 study. Psychosom Med 2010;72:206-14.

498. Cao C, Wang L, Lin X, et al. Caffeine synergizes with another coffee component to increase plasma GCSF: linkage to cognitive benefits in Alzheimer's mice. J Alzheimers Dis 2011;25:323-35.

499. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, et al. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. Neuroscience 2006;142:941-52.

500. Arendash GW, Mori T, Cao C, et al. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. J Alzheimers Dis 2009;17:661-80.

501. Cao C, Cirrito JR, Lin X, et al. Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. J Alzheimers Dis 2009;17:681-97.

502. Arendash GW, Cao C. Caffeine and Coffee as Therapeutics Against Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2010.

503. Zeitlin R, Patel S, Burgess S, Arendash GW, Echeverria V. Caffeine induces beneficial changes in PKA signaling and JNK and ERK activities in the striatum and cortex of Alzheimer's transgenic mice. Brain Res 2011;1417:127-36.

504. Canas PM, Porciuncula LO, Cunha GM, et al. Adenosine A2A receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. J Neurosci 2009;29:14741-51.

505. Chen X, Gawryluk JW, Wagener JF, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease. J Neuroinflammation 2008;5:12.

506. Dall'Igna OP, Fett P, Gomes MW, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Caffeine and adenosine A(2a) receptor antagonists prevent beta-amyloid (25-35)-induced cognitive deficits in mice. Exp Neurol 2007;203:241-5.

507. Vila-Luna S, Cabrera-Isidoro S, Vila-Luna L, et al. Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in CA1 hippocampal neurons. Neuroscience 2012;202:384-95.

508. Kwon SH, Lee HK, Kim JA, et al. Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice. Eur J Pharmacol 2010;649:210-7.

509. Kim J, Lee S, Shim J, et al. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and the phenolic phytochemical chlorogenic acid up-regulate NQO1 expression and prevent H(2)O(2)-induced apoptosis in primary cortical neurons. Neurochem Int 2012;60:466-74.
510. Chu YF, Brown PH, Lyle BJ, et al. Roasted coffees high in lipophilic antioxidants and chlorogenic acid lactones are more neuroprotective than green coffees. J Agric Food Chem 2009;57:9801-8.
511. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2002;46:83-91.
512. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:3055-60.
513. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjonneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. J Rheumatol 2005;32:1249-52.
514. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. Arthritis Res Ther 2006;8:R133.
515. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59:631-5.
516. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. Arthritis Rheum 2007;56:2049-55.
517. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. Br J Nutr 1999;82:125-30.
518. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. Arthritis Rheum 2007;57:816-21.
519. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. Am J Clin Nutr 2010;92:922-7.
520. Pham NM, Yoshida D, Morita M, et al. The relation of coffee consumption to serum uric Acid in Japanese men and women aged 49-76 years. J Nutr Metab 2010;2010.
521. Mascitelli L, Goldstein MR. Does inhibition of iron absorption by coffee reduce the risk of gout? Int J Clin Pract 2011;65:713.
522. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. Ann Intern Med 1998;128:534-40.

523. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. Am J Epidemiol 1996;143:240-7.
524. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, et al. Urine volume: stone risk factor and preventive measure. Nephron 1999;81 Suppl 1:31-7.
525. Massey LK, Sutton RA. Acute caffeine effects on urine composition and calcium kidney stone risk in calcium stone formers. J Urol 2004;172:555-8.
526. Kotani K, Sakane N, Yamada T, Taniguchi N. Association between coffee consumption and the estimated glomerular filtration rate in the general Japanese population: preliminary data regarding C-reactive protein concentrations. Clin Chem Lab Med 2010;48:1773-6.
527. Honjo S, Kono S, Coleman MP, et al. Coffee drinking and serum gamma-glutamyltransferase: an extended study of Self-Defense Officials of Japan. Ann Epidemiol 1999;9:325-31.
528. Nakanishi N, Nakamura K, Nakajima K, Suzuki K, Tatara K. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase: a study of middle-aged Japanese men. Eur J Epidemiol 2000;16:419-23.
529. Kono S, Shinchi K, Imanishi K, Todoroki I, Hatsuse K. Coffee and serum gamma-glutamyltransferase: a study of self-defense officials in Japan. Am J Epidemiol 1994;139:723-7.
530. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. Gastroenterology 2005;128:24-32.
531. Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. Int J Epidemiol 1998;27:438-43.
532. Honjo S, Kono S, Coleman MP, et al. Coffee consumption and serum aminotransferases in middle-aged Japanese men. J Clin Epidemiol 2001;54:823-9.
533. Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Effects of coffee consumption against the development of liver dysfunction: a 4-year follow-up study of middle-aged Japanese male office workers. Ind Health 2000;38:99-102.
534. Imatoh T, Tanihara S, Miyazaki M, Momose Y, Uryu Y, Une H. Coffee consumption but not green tea consumption is associated with adiponectin levels in Japanese males. Eur J Nutr 2011;50:279-84.

535. Ikeda M, Maki T, Yin G, et al. Relation of coffee consumption and serum liver enzymes in Japanese men and women with reference to effect modification of alcohol use and body mass index. Scand J Clin Lab Invest 2010;70:171-9.
536. Corrao G, Lepore AR, Torchio P, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol 1994;10:657-64.
537. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. Am J Epidemiol 1992;136:1248-57.
538. Modi AA, Feld JJ, Park Y, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. Hepatology 2010;51:201-9.
539. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. Hepatology 2009;50:1360-9.
540. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med 2006;166:1190-5.
541. Gutierrez-Grobe Y, Chavez-Tapia N, Sanchez-Valle V, et al. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. Ann Hepatol 2012;11:350-5.
542. Birerdinc A, Stepanova M, Pawloski L, Younossi ZM. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:76-82.
543. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. Hepatology 2012;55:429-36.
544. Catalano D, Martines GF, Tonzuso A, Pirri C, Trovato FM, Trovato GM. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Dig Dis Sci 2010;55:3200-6.
545. Klemmer I, Yagi S, Gressner OA. Oral application of 1,7-dimethylxanthine (paraxanthine) attenuates the formation of experimental cholestatic liver fibrosis. Hepatol Res 2011;41:1094-109.
546. Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. J Hepatol 2011;54:1123-9.
547. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140:1961-9.

548. Onuegbu AJ, Olisekodiaka JM, Adebolu OE, Adesiyan A, Ayodele OE. Coffee consumption could affect the activity of some liver enzymes and other biochemical parameters in healthy drinkers. Med Princ Pract 2011;20:514-8.
549. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Caffeine and the calcium economy revisited. Osteoporos Int 1995;5:97-102.
550. Hasling C, Sondergaard K, Charles P, Mosekilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporotic women is determined by dietary calcium and coffee intake. J Nutr 1992;122:1119-26.
551. Demirbag D, Ozdemir F, Ture M. Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density. Rheumatol Int 2006;26:530-5.
552. Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, Chilvers CE, Hosking DJ. Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group. Osteoporos Int 1998;8:355-63.
553. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2000;15:710-20.
554. Lloyd T, Johnson-Rollings N, Eggli DF, Kieselhorst K, Mauger EA, Cusatis DC. Bone status among postmenopausal women with different habitual caffeine intakes: a longitudinal investigation. J Am Coll Nutr 2000;19:256-61.
555. Lloyd T, Rollings N, Eggli DF, Kieselhorst K, Chinchilli VM. Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1997;65:1826-30.
556. Lloyd T, Rollings NJ, Kieselhorst K, Eggli DF, Mauger E. Dietary caffeine intake is not correlated with adolescent bone gain. J Am Coll Nutr 1998;17:454-7.
557. Saitoglu M, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Kamanli A, Kaya A. Osteoporosis risk factors and association with somatotypes in males. Arch Med Res 2007;38:746-51.
558. Wetmore CM, Ichikawa L, LaCroix AZ, Ott SM, Scholes D. Association between caffeine intake and bone mass among young women: potential effect modification by depot medroxyprogesterone acetate use. Osteoporos Int 2008;19:519-27.
559. Cauley JA, Fullman RL, Stone KL, et al. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. Osteoporos Int 2005;16:1525-37.
560. Fumimoto R, Sakai E, Yamaguchi Y, et al. The coffee diterpene kahweol prevents osteoclastogenesis via impairment of NFATc1 expression and blocking of Erk phosphorylation. J Pharmacol Sci 2012;118:479-86.
561. Cooper C, Atkinson EJ, Wahner HW, et al. Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis? J Bone Miner Res 1992;7:465-71.

562. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. JAMA 1994;271:280-3.

563. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1994;60:573-8.

564. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. Am J Clin Nutr 2001;74:694-700.

565. Hallstrom H, Melhus H, Glynn A, Lind L, Syvanen AC, Michaelsson K. Coffee consumption and CYP1A2 genotype in relation to bone mineral density of the proximal femur in elderly men and women: a cohort study. Nutr Metab (Lond) 2010;7:12.

566. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int 1999;9:45-54.

567. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1995;10:1802-15.

568. Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Coffee intake and risk of hip fracture in women in northern Italy. Prev Med 1995;24:396-400.

569. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. Osteoporos Int 1992;2:122-7.

570. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. Am J Clin Nutr 1991;54:157-63.

571. Hansen SA, Folsom AR, Kushi LH, Sellers TA. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. Public Health Nutr 2000;3:253-61.

572. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1990;132:675-84.

573. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-73.

574. Trimpou P, Landin-Wilhelmsen K, Oden A, Rosengren A, Wilhelmsen L. Male risk factors for hip fracture-a 30-year follow-up study in 7,495 men. Osteoporos Int 2010;21:409-16.

575. Jokinen H, Pulkkinen P, Korpelainen J, et al. Risk factors for cervical and trochanteric hip fractures in elderly women: a population-based 10-year follow-up study. Calcif Tissue Int 2010;87:44-51.
576. Yoshimura N, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H. Epidemiology of hip fracture in Japan: incidence and risk factors. J Bone Miner Metab 2005;23 Suppl:78-80.
577. Jha RM, Mithal A, Malhotra N, Brown EM. Pilot case-control investigation of risk factors for hip fractures in the urban Indian population. BMC Musculoskelet Disord 2010;11:49.
578. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. Osteoporos Int 2006;17:1055-64.
579. Massey LK. Is caffeine a risk factor for bone loss in the elderly? Am J Clin Nutr 2001;74:569-70.
580. Yurach MT, Davis BE, Cockcroft DW. The effect of caffeinated coffee on airway response to methacholine and exhaled nitric oxide. Respir Med 2011;105:1606-10.
581. Schwartz J, Weiss ST. Caffeine intake and asthma symptoms. Ann Epidemiol 1992;2:627-35.
582. Pagano R, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. Coffee drinking and prevalence of bronchial asthma. Chest 1988;94:386-9.
583. Gong H, Jr., Simmons MS, Tashkin DP, Hui KK, Lee EY. Bronchodilator effects of caffeine in coffee. A dose-response study of asthmatic subjects. Chest 1986;89:335-42.
584. VanHaitsma TA, Mickleborough T, Stager JM, Koceja DM, Lindley MR, Chapman R. Comparative effects of caffeine and albuterol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. Int J Sports Med 2010;31:231-6.
585. Varma SD, Hegde KR, Kovtun S. Oxidative stress in lens in vivo: inhibitory effect of caffeine. A preliminary report. Mol Vis 2010;16:501-5.
586. Varma SD, Kovtun S, Hegde K. Effectiveness of topical caffeine in cataract prevention: studies with galactose cataract. Mol Vis 2010;16:2626-33.
587. Varma SD, Hegde KR, Kovtun S. Inhibition of selenite-induced cataract by caffeine. Acta Ophthalmol 2010;88:e245-9.
588. Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, Mursu J, Kaplan GA, Voutilainen S. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Public Health Nutr 2010;13:1215-20.

589. Lucas M, Mirzaei F, Pan A, et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. Arch Intern Med 2011;171:1571-8.
590. Smith AP. Caffeine, cognitive failures and health in a non-working community sample. Hum Psychopharmacol 2009;24:29-34.
591. Dawkins L, Shahzad FZ, Ahmed SS, Edmonds CJ. Expectation of having consumed caffeine can improve performance and mood. Appetite 2011;57:597-600.
592. Benko CR, Farias AC, Farias LG, Pereira EF, Louzada FM, Cordeiro ML. Potential link between caffeine consumption and pediatric depression: A case-control study. BMC Pediatr 2011;11:73.
593. Dosh T, Helmbrecht T, Anestis J, Guenthner G, Kelly TH, Martin CA. A comparison of the associations of caffeine and cigarette use with depressive and ADHD symptoms in a sample of young adult smokers. J Addict Med 2010;4:52-4.
594. Xu Q, Anderson D, Courtney M. A longitudinal study of the relationship between lifestyle and mental health among midlife and older women in Australia: findings from the Healthy Aging of Women Study. Health Care Women Int 2010;31:1082-96.
595. Luebbe AM, Bell DJ. Mountain Dew or mountain don't?: a pilot investigation of caffeine use parameters and relations to depression and anxiety symptoms in 5th- and 10th-grade students. J Sch Health 2009;79:380-7.
596. Lapane KL, Cooke ME. Coffee or camaraderie? Arch Intern Med 2012;172:595; discussion 595-6.
597. Andersen LF, Jacobs DR, Jr., Carlsen MH, Blomhoff R. Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. Am J Clin Nutr 2006;83:1039-46.
598. Iwai N, Ohshiro H, Kurozawa Y, et al. Relationship between coffee and green tea consumption and all-cause mortality in a cohort of a rural Japanese population. J Epidemiol 2002;12:191-8.
599. Heyden S, Tyroler HA, Heiss G, Hames CG, Bartel A. Coffee consumption and mortality. Total mortality, stroke mortality, and coronary heart disease mortality. Arch Intern Med 1978;138:1472-5.
600. Kleemola P, Jousilahti P, Pietinen P, Vartiainen E, Tuomilehto J. Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. Arch Intern Med 2000;160:3393-400.
601. Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Coffee and tea consumption in the Scottish Heart Health Study follow up: conflicting relations with coronary risk factors, coronary disease, and all cause mortality. J Epidemiol Community Health 1999;53:481-7.

602. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Coffee, tea, and mortality. Ann Epidemiol 1993;3:375-81.
603. Tverdal A, Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol 2003;13:419-23.
604. Rosengren A, Wilhelmsen L. Coffee, coronary heart disease and mortality in middle-aged Swedish men: findings from the Primary Prevention Study. J Intern Med 1991;230:67-71.
605. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. Br J Cancer 2005;93:607-10.
606. Greenberg JA, Dunbar CC, Schnoll R, Kokolis R, Kokolis S, Kassotis J. Caffeinated beverage intake and the risk of heart disease mortality in the elderly: a prospective analysis. Am J Clin Nutr 2007;85:392-8.
607. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2006;49:2618-26.
608. Ahmed HN, Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Coffee consumption and risk of heart failure in men: an analysis from the Cohort of Swedish Men. Am Heart J 2009;158:667-72.
609. Sugiyama K, Kuriyama S, Akhter M, et al. Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. J Nutr 2010;140:1007-13.
610. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. N Engl J Med 2012;366:1891-904.
611. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Mukamal KJ, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and mortality in women with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2011;94:218-24.
612. Levitan EB, Ahmed HN, Mittleman MA, Wolk A. Coffee consumption and incidence of heart failure in women. Circ Heart Fail 2011;4:414-8.
613. Tamakoshi A, Lin Y, Kawado M, Yagyu K, Kikuchi S, Iso H. Effect of coffee consumption on all-cause and total cancer mortality: findings from the JACC study. Eur J Epidemiol 2011;26:285-93.
614. Leurs LJ, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Total fluid and specific beverage intake and mortality due to IHD and stroke in the Netherlands Cohort Study. Br J Nutr 2010;104:1212-21.

615. Paganini-Hill A, Kawas CH, Corrada MM. Non-alcoholic beverage and caffeine consumption and mortality: the Leisure World Cohort Study. Prev Med 2007;44:305-10.
616. Mukamal KJ, Hallqvist J, Hammar N, et al. Coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction: the Stockholm Heart Epidemiology Program. Am Heart J 2009;157:495-501.
617. Kawachi I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of coffee drinking and suicide in women. Arch Intern Med 1996;156:521-5.
618. Tanskanen A, Tuomilehto J, Viinamaki H, Vartiainen E, Lehtonen J, Puska P. Heavy coffee drinking and the risk of suicide. Eur J Epidemiol 2000;16:789-91.
619. Hatch EE, Bracken MB. Association of delayed conception with caffeine consumption. Am J Epidemiol 1993;138:1082-92.
620. Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. Am J Epidemiol 1995;142:1322-9.
621. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, et al. Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. Reprod Toxicol 1998;12:289-95.
622. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. Am J Epidemiol 1997;145:324-34.
623. Florack EI, Zielhuis GA, Rolland R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake and fecundability. Prev Med 1994;23:175-80.
624. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. Lancet 1988;2:1453-6.
625. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertil Steril 2004;81:384-92.
626. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. Am J Epidemiol 1997;146:32-41.
627. Caan B, Quesenberry CP, Jr., Coates AO. Differences in fertility associated with caffeinated beverage consumption. Am J Public Health 1998;88:270-4.
628. Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM, et al. Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. Epidemiology 2012;23:393-401.
629. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Caffeinated and alcoholic beverage intake in relation to ovulatory disorder infertility. Epidemiology 2009;20:374-81.

630. Taylor KC, Small CM, Dominguez CE, et al. alcohol, smoking, and caffeine in relation to fecundability, with effect modification by NAT2. Ann Epidemiol 2011;21:864-72.
631. Li Y, Lin H, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. Fertil Steril 2011;95:116-23.
632. Al-Saleh I, El-Doush I, Grisellhi B, Coskun S. The effect of caffeine consumption on the success rate of pregnancy as well various performance parameters of in-vitro fertilization treatment. Med Sci Monit 2010;16:CR598-605.
633. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. Eur J Epidemiol 2010;25:275-80.
634. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2008;198:279 e1-8.
635. Matijasevich A, Barros FC, Santos IS, Yemini A. Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-control study in Uruguay. Paediatr Perinat Epidemiol 2006;20:100-9.
636. Bech BH, Nohr EA, Vaeth M, Henriksen TB, Olsen J. Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data. Am J Epidemiol 2005;162:983-90.
637. Giannelli M, Doyle P, Roman E, Pelerin M, Hermon C. The effect of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage. Paediatr Perinat Epidemiol 2003;17:316-23.
638. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:182-8.
639. Wen W, Shu XO, Jacobs DR, Jr., Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. Epidemiology 2001;12:38-42.
640. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. N Engl J Med 2000;343:1839-45.
641. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. Reprod Toxicol 1998;12:435-44.
642. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158:220-4.

643. Tolstrup JS, Kjaer SK, Munk C, et al. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? Hum Reprod 2003;18:2704-10.
644. Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. Maternal caffeine intake and its effect on pregnancy outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;160:156-60.
645. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, Michels KB. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010;92:1120-32.
646. Conde A, Teves C, Figueiredo B. Maternal coffee intake and associated risk factors: effects on fetal growth and activity. Acta Med Port 2011;24:241-8.
647. Infante-Rivard C. Caffeine intake and small-for-gestational-age birth: modifying effects of xenobiotic-metabolising genes and smoking. Paediatr Perinat Epidemiol 2007;21:300-9.
648. Clausson B, Granath F, Ekbom A, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. Am J Epidemiol 2002;155:429-36.
649. Grosso LM, Rosenberg KD, Belanger K, Saftlas AF, Leaderer B, Bracken MB. Maternal caffeine intake and intrauterine growth retardation. Epidemiology 2001;12:447-55.
650. Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. Am J Clin Nutr 2010;91:1691-8.
651. CAREStudyGroup. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. BMJ 2008;337:a2332.
652. Vik T, Bakketeig LS, Trygg KU, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. Paediatr Perinat Epidemiol 2003;17:324-31.
653. Balat O, Balat A, Ugur MG, Pence S. The effect of smoking and caffeine on the fetus and placenta in pregnancy. Clin Exp Obstet Gynecol 2003;30:57-9.
654. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. Am J Epidemiol 2003;157:456-66.
655. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Morris S. Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review. Cad Saude Publica 1998;14:523-30.

656. Browne ML, Hoyt AT, Feldkamp ML, et al. Maternal caffeine intake and risk of selected birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011;91:93-101.
657. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, et al. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010;88:560-9.
658. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Browne ML, Druschel CM, Olney RS. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85:879-89.
659. Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85:842-9.
660. Johansen AM, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: a population-based case-control study in Norway. Am J Epidemiol 2009;169:1216-22.
661. Browne ML, Bell EM, Druschel CM, et al. Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007;79:533-43.
662. Torfs CP, Christianson RE. Effect of maternal smoking and coffee consumption on the risk of having a recognized Down syndrome pregnancy. Am J Epidemiol 2000;152:1185-91.
663. Bakker R, Steegers EA, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Maternal caffeine intake, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy. The Generation R Study. Am J Hypertens 2011;24:421-8.
664. Mulder EJ, Tegaldo L, Bruschettini P, Visser GH. Foetal response to maternal coffee intake: role of habitual versus non-habitual caffeine consumption. J Psychopharmacol 2010;24:1641-8.
665. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. Teratology 2001;64:51-78.
666. Hildebrandt R, Gundert-Remy U. Lack of pharmacological active saliva levels of caffeine in breast-fed infants. Pediatr Pharmacol (New York) 1983;3:237-44.
667. Tyrala EE, Dodson WE. Caffeine secretion into breast milk. Arch Dis Child 1979;54:787-9.
668. Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, Koletzko B, Fromme H. [Smoking, alcohol and caffeine consumption of mothers before, during and after pregnancy--results of the study 'breast-feeding habits in Bavaria']. Gesundheitswesen 2009;71:391-8.
669. American Academy of Pediatrics CoD. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. Pediatrics 2001;108:776-789.

670. Ryu JE. Effect of maternal caffeine consumption on heart rate and sleep time of breast-fed infants. Dev Pharmacol Ther 1985;8:355-63.
671. Linnet KM, Wisborg K, Secher NJ, et al. Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: a prospective cohort study. Acta Paediatr 2009;98:173-9.
672. Temple JL. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. Neurosci Biobehav Rev 2009;33:793-806.
673. Hughes JR, Hale KL. Behavioral effects of caffeine and other methylxanthines on children. Exp Clin Psychopharmacol 1998;6:87-95.
674. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. Food Addit Contam 2003;20:1-30.
675. Terlecky SR, Terlecky LJ, Giordano CR. Peroxisomes, oxidative stress, and inflammation. World J Biol Chem 2012;3:93-7.
676. Azam S, Hadi N, Khan NU, Hadi SM. Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. Med Sci Monit 2003;9:BR325-30.
677. Leite MR, Wilhelm EA, Jesse CR, Brandao R, Nogueira CW. Protective effect of caffeine and a selective A2A receptor antagonist on impairment of memory and oxidative stress of aged rats. Exp Gerontol 2011;46:309-15.
678. Biaggioni I, Paul S, Puckett A, Arzubiaga C. Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans. J Pharmacol Exp Ther 1991;258:588-93.
679. Mukhopadhyay S, Mondal A, Poddar MK. Chronic administration of caffeine: effect on the activities of hepatic antioxidant enzymes of Ehrlich ascites tumor-bearing mice. Indian J Exp Biol 2003;41:283-9.
680. Devasagayam TP, Kamat JP, Mohan H, Kesavan PC. Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. Biochim Biophys Acta 1996;1282:63-70.
681. Krisko A, Kveder M, Pifat G. Effect of caffeine on oxidation susceptibility of human plasma low density lipoproteins. Clin Chim Acta 2005;355:47-53.
682. Gulcin I. In vitro prooxidant effect of caffeine. J Enzyme Inhib Med Chem 2008;23:149-52.
683. Sherman H, Gutman R, Chapnik N, Meylan J, le Coutre J, Froy O. Caffeine alters circadian rhythms and expression of disease and metabolic markers. Int J Biochem Cell Biol 2011;43:829-38.

684. Matsuda Y, Kobayashi M, Yamauchi R, et al. Coffee and caffeine improve insulin sensitivity and glucose tolerance in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. Biosci Biotechnol Biochem 2011;75:2309-15.

685. Ganapathi MK, Mackiewicz A, Samols D, et al. Induction of C-reactive protein by cytokines in human hepatoma cell lines is potentiated by caffeine. Biochem J 1990;269:41-6.

686. Ohta A, Lukashev D, Jackson EK, Fredholm BB, Sitkovsky M. 1,3,7-trimethylxanthine (caffeine) may exacerbate acute inflammatory liver injury by weakening the physiological immunosuppressive mechanism. J Immunol 2007;179:7431-8.

687. Geraets L, Haegens A, Weseler AR, et al. Inhibition of acute pulmonary and systemic inflammation by 1,7-dimethylxanthine. Eur J Pharmacol 2010;629:132-9.

688. Yoshida Y, Hayakawa M, Niki E. Evaluation of the antioxidant effects of coffee and its components using the biomarkers hydroxyoctadecadienoic acid and isoprostane. J Oleo Sci 2008;57:691-7.

689. Misik M, Hoelzl C, Wagner KH, et al. Impact of paper filtered coffee on oxidative DNA-damage: results of a clinical trial. Mutat Res 2010;692:42-8.

690. Bichler J, Cavin C, Simic T, et al. Coffee consumption protects human lymphocytes against oxidative and 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole acetate (Trp-P-2) induced DNA-damage: results of an experimental study with human volunteers. Food Chem Toxicol 2007;45:1428-36.

691. Hoelzl C, Knasmuller S, Wagner KH, et al. Instant coffee with high chlorogenic acid levels protects humans against oxidative damage of macromolecules. Mol Nutr Food Res 2010;54:1722-33.

692. Teekachunhatean S, Tosri N, Sangdee C, et al. Antioxidant effects after coffee enema or oral coffee consumption in healthy Thai male volunteers. Hum Exp Toxicol 2012.

693. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, et al. The effects of coffee consumption on lipid peroxidation and plasma total homocysteine concentrations: a clinical trial. Free Radic Biol Med 2005;38:527-34.

694. Buscemi S, Batsis JA, Arcoleo G, Verga S. Coffee and endothelial function: a battle between caffeine and antioxidants? Eur J Clin Nutr 2010;64:1242-3.

695. Viana AL, Fonseca M, Meireles EL, Duarte SM, Rodrigues MR, Paula FB. Effects of the consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee beverages on oxidative stress induced by strenuous exercise in rats. Plant Foods Hum Nutr 2012;67:82-7.

696. Parras P, Martinez-Tome, M., Jimenez, A.M., Murcia, M.A. Antioxidant capacity of coffees of several origins brewed following three different procedures. Food Chemistry 2007;102:582-592.
697. Paur I, Balstad TR, Blomhoff R. Degree of roasting is the main determinant of the effects of coffee on NF-kappaB and EpRE. Free Radic Biol Med 2010;48:1218-27.
698. Perez-Martinez M, Caemmerer B, De Pena MP, Cid C, Kroh LW. Influence of brewing method and acidity regulators on the antioxidant capacity of coffee brews. J Agric Food Chem 2010;58:2958-65.
699. Richelle M, Tavazzi I, Offord E. Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa, and tea) prepared per cup serving. J Agric Food Chem 2001;49:3438-42.
700. Fukushima Y, Kasuga M, Nakao K, Shimomura I, Matsuzawa Y. Effects of coffee on inflammatory cytokine gene expression in mice fed high-fat diets. J Agric Food Chem 2009;57:11100-5.
701. Karakaya S, El SN, Tas AA. Antioxidant activity of some foods containing phenolic compounds. Int J Food Sci Nutr 2001;52:501-8.
702. Kwon do Y, Choi KH, Kim SJ, Choi DW, Kim YS, Kim YC. Comparison of peroxyl radical scavenging capacity of commonly consumed beverages. Arch Pharm Res 2009;32:283-7.
703. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. J Nutr 2003;133:2812-9.
704. Svilaas A, Sakhi AK, Andersen LF, et al. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. J Nutr 2004;134:562-7.
705. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. Am J Clin Nutr 2005;82:675-84; quiz 714-5.
706. Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, et al. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. Diabetes Care 2008;31:504-7.
707. Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, et al. The relationship between usual coffee consumption and serum C-reactive protein level in a Japanese female population. Clin Chem Lab Med 2008;46:1434-7.
708. Arsenault BJ, Earnest CP, Despres JP, Blair SN, Church TS. Obesity, coffee consumption and CRP levels in postmenopausal overweight/obese women: importance of hormone replacement therapy use. Eur J Clin Nutr 2009;63:1419-24.

709. Kotani K, Fujiwara S, Hamada T, Tsuzaki K, Sakane N. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: response to Williams et al. Diabetes Care 2008;31:e46; author reply e47.
710. Hamer M, Williams ED, Vuononvirta R, Gibson EL, Steptoe A. Association between coffee consumption and markers of inflammation and cardiovascular function during mental stress. J Hypertens 2006;24:2191-7.
711. Tsioufis C, Dimitriadis K, Vasiliadou C, et al. Heavy coffee consumption in conjunction with smoking is accompanied by increased inflammatory processes and impaired thrombosis/fibrinolysis system in essential hypertensive subjects. J Hum Hypertens 2006;20:470-2.
712. Pham NM, Wang Z, Morita M, et al. Combined effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on serum C-reactive protein in middle-aged and elderly Japanese men and women. Clin Chem Lab Med 2011;49:1661-7.
713. Maki T, Pham NM, Yoshida D, et al. The relationship of coffee and green tea consumption with high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men and women. Clin Chem Lab Med 2010;48:849-54.
714. Yamauchi R, Kobayashi M, Matsuda Y, et al. Coffee and caffeine ameliorate hyperglycemia, fatty liver, and inflammatory adipocytokine expression in spontaneously diabetic KK-Ay mice. J Agric Food Chem 2010;58:5597-603.
715. Kempf K, Herder C, Erlund I, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. Am J Clin Nutr 2010;91:950-7.
716. Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Nutr J 2011;10:93.
717. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov 2011;5:124-46.
718. Nguyen N, Champion JK, Ponce J, et al. A review of unmet needs in obesity management. Obes Surg 2012;22:956-66.
719. Galani C, Schneider H. Prevention and treatment of obesity with lifestyle interventions: review and meta-analysis. Int J Public Health 2007;52:348-59.
720. Storey ML, Forshee RA, Anderson PA. Beverage consumption in the US population. J Am Diet Assoc 2006;106:1992-2000.

721. King NA, Tremblay A, Blundell JE. Effects of exercise on appetite control: implications for energy balance. Med Sci Sports Exerc 1997;29:1076-89.
722. Schloegl H, Percik R, Horstmann A, Villringer A, Stumvoll M. Peptide hormones regulating appetite--focus on neuroimaging studies in humans. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:104-12.
723. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. The gut hormones in appetite regulation. J Obes 2011;2011:528401.
724. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. Exp Physiol 2004;89:507-16.
725. Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. Am J Clin Nutr 1999;69:584-96.
726. Delzenne N, Blundell J, Brouns F, et al. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. Obes Rev 2010;11:234-50.
727. Neary MT, Batterham RL. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. Pharmacol Ther 2009;124:44-56.
728. Paddon-Jones D, Westman E, Mattes RD, Wolfe RR, Astrup A, Westerterp-Plantenga M. Protein, weight management, and satiety. Am J Clin Nutr 2008;87:1558S-1561S.
729. Wanders AJ, van den Borne JJ, de Graaf C, et al. Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials. Obes Rev 2011;12:724-39.
730. Body Building. Πρωινό Ξύπνημα. http://www.bodybuilding.gr/forum/showthread.php?3580-%CE%A0%CF%81%CF%89%CE%B9%CE%BD%CE%BF-%CE%9E%CF%85%CF%80%CE%BD%CE%B7%CE%BC%CE%B1-0-%CE%9F%CF%81%CE%B5%CE%BE%CE%B7-%CE%B3%CE%B9%CE%B1-%CF%86%CE%B1%CE%B9... 2009 [Last Access: 28/08/2012].
731. Eating Disorders. Καφές και Όρεξη. http://www.eatingdisorders.gr/forum/viewthread.php?tid=2341 2010 [Last Access: 28/08/2012].
732. Lagiou P, Signorello LB, Mantzoros CS, Trichopoulos D, Hsieh CC, Trichopoulou A. Hormonal, lifestyle, and dietary factors in relation to leptin among elderly men. Ann Nutr Metab 1999;43:23-9.
733. Jessen A, Buemann B, Toubro S, Skovgaard IM, Astrup A. The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. Diabetes Obes Metab 2005;7:327-33.

734. Douglas BR, Jansen JB, Tham RT, Lamers CB. Coffee stimulation of cholecystokinin release and gallbladder contraction in humans. Am J Clin Nutr 1990;52:553-6.
735. Akimoto K, Inamori M, Iida H, et al. Does postprandial coffee intake enhance gastric emptying?: a crossover study using continuous real time 13C breath test (BreathID system). Hepatogastroenterology 2009;56:918-20.
736. Franke A, Harder H, Orth AK, Zitzmann S, Singer MV. Postprandial walking but not consumption of alcoholic digestifs or espresso accelerates gastric emptying in healthy volunteers. J Gastrointestin Liver Dis 2008;17:27-31.
737. Dorri Y, Sabeghi M, Kurien BT. Awaken olfactory receptors of humans and experimental animals by coffee odourants to induce appetite. Med Hypotheses 2007;69:508-9.
738. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. J Physiol Biochem 2012.
739. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-60.
740. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 2000;141:4255-61.
741. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4753-8.
742. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. Endocr Rev 2004;25:426-57.
743. Levin F, Edholm T, Schmidt PT, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3296-302.
744. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001;50:1714-9.
745. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1319-24.

746. Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, et al. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1971-9.
747. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2984.
748. Skibicka KP, Dickson SL. Ghrelin and food reward: the story of potential underlying substrates. Peptides 2011;32:2265-73.
749. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. Gastroenterology 1985;89:1070-7.
750. Witte AB, Gryback P, Holst JJ, et al. Differential effect of PYY1-36 and PYY3-36 on gastric emptying in man. Regul Pept 2009;158:57-62.
751. Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. Regul Pept 2008;145:12-6.
752. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. Endocrinology 2006;147:3-8.
753. Helou N, Obeid O, Azar ST, Hwalla N. Variation of postprandial PYY 3-36 response following ingestion of differing macronutrient meals in obese females. Ann Nutr Metab 2008;52:188-95.
754. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, et al. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. Cell Metab 2006;4:223-33.
755. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4052-5.
756. Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. Nature 2007;450:106-9.
757. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. N Engl J Med 2003;349:941-8.
758. Edholm T, Degerblad M, Gryback P, et al. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. Neurogastroenterol Motil 2010;22:1191-200, e315.
759. Torekov SS, Madsbad S, Holst JJ. Obesity - an indication for GLP-1 treatment? Obesity pathophysiology and GLP-1 treatment potential. Obes Rev 2011;12:593-601.

760. Orskov C, Rabenhoj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. Diabetes 1994;43:535-9.

761. Vilsboll T, Krarup T, Sonne J, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2706-13.

762. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. J Endocrinol 1993;138:159-66.

763. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:1206-14.

764. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. Br J Nutr 2011;106 Suppl 3:S5-78.

765. Herman WA, Senko A, Korczowska I, Lacka K. Assessment of selected serum inflammatory markers of acute phase response and their correlations with adrenal androgens and metabolic syndrome in a population of men over the age of 40. Pol Arch Med Wewn 2009;119:704-11.

766. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. Diabetes Res Clin Pract 2005;69:29-35.

767. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. Chest 2000;117:1162-72.

768. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Netw 2006;17:4-12.

769. Wallenius K, Wallenius V, Sunter D, Dickson SL, Jansson JO. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. Biochem Biophys Res Commun 2002;293:560-5.

770. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. Nat Med 2002;8:75-9.

771. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. J Leukoc Biol 2003;73:213-24.

772. Bruun JM, Stallknecht B, Helge JW, Richelsen B. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss. Eur J Endocrinol 2007;157:465-71.

773. Zorrilla EP, Sanchez-Alavez M, Sugama S, et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:11097-102.
774. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nat Med 2004;10:524-9.
775. Shklyaev S, Aslanidi G, Tennant M, et al. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:14217-22.
776. Mujais S, Tapiawala SN, Yip P, et al. Glucoregulatory hormones and choice of osmotic agent in peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2010;30:626-32.
777. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? Eur J Clin Invest 2009;39:81-93.
778. Bellet S, Roman L, DeCastro O, Kim KE, Kershbaum A. Effect of coffee ingestion on catecholamine release. Metabolism 1969;18:288-91.
779. Patwardhan RV, Desmond PV, Johnson RF, et al. Effects of caffeine on plasma free fatty acids, urinary catecholamines, and drug binding. Clin Pharmacol Ther 1980;28:398-403.
780. Collomp K, Candau R, Millet G, et al. Effects of salbutamol and caffeine ingestion on exercise metabolism and performance. Int J Sports Med 2002;23:549-54.
781. Spindel ER, Wurtman RJ, McCall A, et al. Neuroendocrine effects of caffeine in normal subjects. Clin Pharmacol Ther 1984;36:402-7.
782. Lovallo WR, Farag NH, Vincent AS, Thomas TL, Wilson MF. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. Pharmacol Biochem Behav 2006;83:441-7.
783. al'Absi M, Lovallo WR, McKey B, Sung BH, Whitsett TL, Wilson MF. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to psychological stress and caffeine in men at high and low risk for hypertension. Psychosom Med 1998;60:521-7.
784. al'Absi M, Lovallo WR, Pincomb GA, Sung BH, Wilson MF. Adrenocortical effects of caffeine at rest and during mental stress in borderline hypertensive men. Int J Behav Med 1995;2:263-75.
785. Tonelli J, Kishore P, Lee DE, Hawkins M. The regulation of glucose effectiveness: how glucose modulates its own production. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:450-6.

786. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. Clin Sci (Lond) 2001;101:739-47.
787. Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, Evans P, Thorn L. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. Neurosci Biobehav Rev 2010;35:97-103.
788. Lazarus M, Shen HY, Cherasse Y, et al. Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. J Neurosci 2011;31:10067-75.
789. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. J Dent Res 2012;91:142-9.
790. Hughes JR, Hatsukami DK. Effects of three doses of transdermal nicotine on post-cessation eating, hunger and weight. J Subst Abuse 1997;9:151-9.
791. Brennan IM, Feltrin KL, Nair NS, et al. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;297:G602-10.
792. Escalante Pulido JM, Alpizar Salazar M. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. Arch Med Res 1999;30:19-22.
793. Bellisle F. Why should we study human food intake behaviour? Nutr Metab Cardiovasc Dis 2003;13:189-93.
794. Sung J, Lee K, Song YM. Relationship of eating behavior to long-term weight change and body mass index: the Healthy Twin study. Eat Weight Disord 2009;14:e98-105.
795. Corti R, Binggeli C, Sudano I, et al. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. Circulation 2002;106:2935-40.
796. Siegel S, Sokolowska M, Kim JA. Caffeine and coffee tolerance. Circulation 2003;108:e38-40; author reply e38-40.
797. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. Gerontology 2009;55:379-86.
798. Gregersen NT, Moller BK, Raben A, et al. Determinants of appetite ratings: the role of age, gender, BMI, physical activity, smoking habits, and diet/weight concern. Food Nutr Res 2011;55.
799. Stensel D. Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control. Ann Nutr Metab 2010;57 Suppl 2:36-42.

800. Lavie CJ, Church TS, Milani RV, Earnest CP. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. J Cardiopulm Rehabil Prev 2011;31:137-45.

801. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. Exerc Immunol Rev 2011;17:6-63.

802. Schmoor C, Olschewski M, Schumacher M. Randomized and non-randomized patients in clinical trials: experiences with comprehensive cohort studies. Stat Med 1996;15:263-71.

803. Cleophas TJ, Zwinderman AH. Crossover studies with continuous variables: power analysis. Am J Ther 2002;9:69-73.

804. Kollia M, Gioxari, A., Maraki, M., Kavouras, SA. Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics. Athens, Greece: Beta Medical Publishing, 2006.

805. van Strien T, Frijters, JER., Bergers, GPA. & Defares. The DEBQ for assessment of Restrained, Emotional and External Eating Behaviour. International Journal of Eating Disorders 1986;5:295-315.

806. Wiese JG, Shlipak MG, Browner WS. The alcohol hangover. Ann Intern Med 2000;132:897-902.

807. Yeomans MR. Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? Physiol Behav 2010;100:82-9.

808. Melzer K, Kayser B, Pichard C. Physical activity: the health benefits outweigh the risks. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004;7:641-7.

809. Zimberg IZ, Damaso A, Re MD, et al. Short sleep duration and obesity: mechanisms and future perspectives. Cell Biochem Funct 2012.

810. Hipolide DC, Suchecki D, Pimentel de Carvalho Pinto A, Chiconelli Faria E, Tufik S, Luz J. Paradoxical sleep deprivation and sleep recovery: effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, energy balance and body composition of rats. J Neuroendocrinol 2006;18:231-8.

811. Motivala SJ. Sleep and inflammation: psychoneuroimmunology in the context of cardiovascular disease. Ann Behav Med 2011;42:141-52.

812. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:38-48.

813. Chaput JP, Gilbert JA, Gregersen NT, Pedersen SD, Sjodin AM. Comparison of 150-mm versus 100-mm visual analogue scales in free living adult subjects. Appetite 2010;54:583-586.
814. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. J Nutr 1994;124:2245S-2317S.
815. Αγγελοπούλου Δ. Η επίδραση του είδους του πρωϊνού στο αίσθημα της πείνας και σε ορμονικούς δείκτες που σχετίζονται με την πείνα. Μεταπτυχιακή Διατριβή. Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής. Αθήνα: Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, 2008:44.
816. Arvaniti K, Richard D, Tremblay A. Reproducibility of energy and macronutrient intake and related substrate oxidation rates in a buffet-type meal. Br J Nutr 2000;83:489-95.
817. Gregersen NT, Flint A, Bitz C, Blundell JE, Raben A, Astrup A. Reproducibility and power of ad libitum energy intake assessed by repeated single meals. Am J Clin Nutr 2008;87:1277-81.
818. Madison BL, Kozarek WJ, Damo CP. High-pressure liquid chromatography of caffeine in coffee. J Assoc Off Anal Chem 1976;59:1258-61.
819. Nestle. Η ιστορία του καφέ: Διατροφικές πληροφορίες. http://www.nescafe.gr/html/story-nutritional-gr.htm 2007 [Last Access: 29/08/2012].
820. USDA. Nutrient database for standard reference. http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/index.html 2011 [Last Access: 29/08/2012].
821. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc 2000;32:S498-504.
822. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1971;33:14-22.
823. Lovallo WR, Al'Absi M, Blick K, Whitsett TL, Wilson MF. Stress-like adrenocorticotropin responses to caffeine in young healthy men. Pharmacol Biochem Behav 1996;55:365-9.
824. Lovallo WR, Whitsett TL, al'Absi M, Sung BH, Vincent AS, Wilson MF. Caffeine stimulation of cortisol secretion across the waking hours in relation to caffeine intake levels. Psychosom Med 2005;67:734-9.
825. Atanasov AG, Dzyakanchuk AA, Schweizer RA, Nashev LG, Maurer EM, Odermatt A. Coffee inhibits the reactivation of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid

dehydrogenase type 1: a glucocorticoid connection in the anti-diabetic action of coffee? FEBS Lett 2006;580:4081-5.

826. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. Physiol Behav 2006;89:71-84.

827. Caton SJ, Ball M, Ahern A, Hetherington MM. Dose-dependent effects of alcohol on appetite and food intake. Physiol Behav 2004;81:51-8.

828. Leidy HJ, Racki EM. The addition of a protein-rich breakfast and its effects on acute appetite control and food intake in 'breakfast-skipping' adolescents. Int J Obes (Lond) 2010;34:1125-33.

829. Johnstone AM, Stubbs RJ, Harbron CG. Effect of overfeeding macronutrients on day-to-day food intake in man. Eur J Clin Nutr 1996;50:418-30.

830. Marmonier C, Chapelot D, Louis-Sylvestre J. Effects of macronutrient content and energy density of snacks consumed in a satiety state on the onset of the next meal. Appetite 2000;34:161-8.

831. Stubbs RJ, van Wyk MC, Johnstone AM, Harbron CG. Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance. Eur J Clin Nutr 1996;50:409-17.

832. Poppitt SD, McCormack D, Buffenstein R. Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. Physiol Behav 1998;64:279-85.

833. Gilbert JA, Joanisse DR, Chaput JP, et al. Milk supplementation facilitates appetite control in obese women during weight loss: a randomised, single-blind, placebo-controlled trial. Br J Nutr 2011;105:133-43.

834. Kristensen M, Jensen MG. Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. Appetite 2011;56:65-70.

835. Farajian P, Katsagani M, Zampelas A. Short-term effects of a snack including dried prunes on energy intake and satiety in normal-weight individuals. Eat Behav 2010;11:201-3.

836. Roe LS, Meengs JS, Rolls BJ. Salad and satiety. The effect of timing of salad consumption on meal energy intake. Appetite 2011;58:242-248.

837. Mollard RC, Zykus A, Luhovyy BL, Nunez MF, Wong CL, Anderson GH. The acute effects of a pulse-containing meal on glycaemic responses and measures of satiety and satiation within and at a later meal. Br J Nutr 2011:1-9.

838. Rosen LA, Ostman EM, Bjorck IM. Effects of cereal breakfasts on postprandial glucose, appetite regulation and voluntary energy intake at a subsequent standardized lunch; focusing on rye products. Nutr J 2011;10:7.

839. Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM, Berube-Parent S, Tremblay A. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. Physiol Behav 2006;89:85-91.
840. Gavrieli A, Yannakoulia M, Fragopoulou E, et al. Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite, or inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men. J Nutr 2011;141:703-7.
841. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. Brain Res Brain Res Rev 1992;17:139-70.
842. Mercer RE, Chee MJ, Colmers WF. The role of NPY in hypothalamic mediated food intake. Front Neuroendocrinol 2011;32:398-415.
843. Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP, Kalra PS. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:10931-5.
844. Andrews ZB. Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. Peptides 2011;32:2248-55.
845. Delgado-Aros S, Cremonini F, Castillo JE, et al. Independent influences of body mass and gastric volumes on satiation in humans. Gastroenterology 2004;126:432-40.
846. WHO. Global database on body mass index. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html 2012 [Last Access: 29/08/2012].
847. St-Onge MP, Salinardi T, Herron-Rubin K, Black RM. A Weight-Loss Diet Including Coffee-Derived Mannooligosaccharides Enhances Adipose Tissue Loss in Overweight Men but Not Women. Obesity (Silver Spring) 2011.
848. Tremblay A ME, Leduc S, Houde A & Despres JP Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. Nutr Res 1988;8:553-558.
849. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. Maturitas 2012;71:248-56.
850. Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Interaction of fat availability and sex on postprandial satiety and cholecystokinin after mixed-food meals. Am J Clin Nutr 2004;80:1207-14.
851. Chaput JP, Tremblay A. The glucostatic theory of appetite control and the risk of obesity and diabetes. Int J Obes (Lond) 2009;33:46-53.
852. Mooren FC, Kruger K, Volker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Diabetes Obes Metab 2011;13:281-4.

853. Vergauwen L, Hespel P, Richter EA. Adenosine receptors mediate synergistic stimulation of glucose uptake and transport by insulin and by contractions in rat skeletal muscle. J Clin Invest 1994;93:974-81.

854. Lee AD, Hansen PA, Schluter J, Gulve EA, Gao J, Holloszy JO. Effects of epinephrine on insulin-stimulated glucose uptake and GLUT-4 phosphorylation in muscle. Am J Physiol 1997;273:C1082-7.

855. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. Acta Physiol (Oxf) 2011;203:259-69.

856. Hatonen KA, Virtamo J, Eriksson JG, et al. Coffee does not modify postprandial glycaemic and insulinaemic responses induced by carbohydrates. Eur J Nutr 2012;51:801-6.

857. Moisey LL, Robinson LE, Graham TE. Consumption of caffeinated coffee and a high carbohydrate meal affects postprandial metabolism of a subsequent oral glucose tolerance test in young, healthy males. Br J Nutr 2010;103:833-41.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Εργαλεία Μελετών

1) Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης συμπεριφοράς απέναντι στο φαγητό (Dutch Eating Behaviour Questionnaire – DEBQ)

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____ _____

Ημερομηνία: _____

Σημείωσε την απάντηση που σου ταιριάζει περισσότερο:

1. Αν έχεις πάρει βάρος, τρως λιγότερο από όσο συνήθως τρως;
   - □ Ποτέ
   - □ Σπάνια
   - □ Μερικές φορές
   - □ Συχνά
   - □ Πολύ συχνά
   - □ Δεν παίρνω ποτέ βάρος

2. Αν το φαγητό μυρίζει και φαίνεται νόστιμο, τρως περισσότερο από όσο συνήθως;
   - □ Ποτέ
   - □ Σπάνια
   - □ Μερικές φορές
   - □ Συχνά
   - □ Πολύ συχνά

3. Έχεις επιθυμία να τρως όταν είσαι απογοητευμένος/η;
   - □ Ποτέ
   - □ Σπάνια
   - □ Μερικές φορές
   - □ Συχνά
   - □ Πολύ συχνά
   - □ Δεν είμαι ποτέ απογοητευμένος/η

4. Έχεις την επιθυμία να τρως κάτι όταν νιώθεις μοναξιά;
   - □ Ποτέ
   - □ Σπάνια
   - □ Μερικές φορές
   - □ Συχνά
   - □ Πολύ συχνά
   - □ Δεν νιώθω ποτέ μοναξιά

5. Αν περάσεις μπροστά από ένα κατάστημα που πουλάει τυρόπιτες, γλυκά ή άλλα σνακ, έχεις την επιθυμία να αγοράσεις κάτι νόστιμο;
   - □ Ποτέ
   - □ Σπάνια
   - □ Μερικές φορές
   - □ Συχνά
   - □ Πολύ συχνά

6. Έχεις ποτέ την επιθυμία να τρως όταν είσαι εκνευρισμένος/η;
   - □ Ποτέ
   - □ Σπάνια
   - □ Μερικές φορές
   - □ Συχνά
   - □ □ Πολύ συχνά
   - □ Δεν είμαι ποτέ εκνευρισμένος/η

7. Επιλέγεις εσκεμμένα τρόφιμα διαίτης ή "light";
   - □ Ποτέ
   - □ Σπάνια
   - □ Μερικές φορές
   - □ Συχνά
   - □ Πολύ συχνά

8. Έχεις επιθυμία να τρως όταν είσαι καταθλιμμένος/η ή αποθαρρυμένος/η;
   - □ Ποτέ
   - □ Σπάνια
   - □ Μερικές φορές
   - □ Συχνά
   - □ Πολύ συχνά
   - □ Δεν είμαι ποτέ καταθλιμμένος/η ή αποθαρρυμένος/η

1

9. Μπορείς να αντισταθείς στο να φας λαχταριστά φαγητά;
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

10. Λαμβάνεις υπόψη το βάρος σου σχετικά με αυτό που τρως;
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

11. Προσπαθείς να τρως λιγότερο στα γεύματά σου από όσο θα ήθελες να τρως;
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

12. Έχεις την επιθυμία να τρως όταν κάποιος σε απογοητεύει (σε εγκαταλείπει, σου τη "σπάει");
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά
- □ Δεν με απογοητεύει ποτέ κάποιος

13. Πόσο συχνά προσπαθείς να μην τρως ανάμεσα στα γεύματα επειδή προσέχεις το βάρος σου;
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

14. Έχεις την επιθυμία να τρως όταν είσαι "τσαντισμένος/η";
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά
- □ Δεν είμαι ποτέ "τσαντισμένος/η"

15. Έχεις την επιθυμία να τρως καθώς πλησιάζει η ώρα να συμβεί κάτι άσχημο;
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

16. Προσέχεις ακριβώς τι τρως;
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

17. Έχεις την επιθυμία να τρως όταν είσαι αγχωμένος/η, ανήσυχος/η ή βρίσκεσαι σε ένταση;
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

18. Πόσο συχνά αρνείσαι φαγητό ή ποτό που σου προσφέρουν, επειδή ανησυχείς για το βάρος σου;
- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

19. Έχεις την επιθυμία να τρως όταν είσαι φοβισμένος/η;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά
- □ Δεν είμαι ποτέ φοβισμένος/η

20. Πόσο συχνά προσπαθείς τα βράδια να μην τρως επειδή προσέχεις το βάρος σου;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

21. Όταν προετοιμάζεις ένα γεύμα, έχεις την τάση να τρως κάτι;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

22. Έχεις επιθυμία να τρως όταν είσαι αναστατωμένος/η συναισθηματικά;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά
- □ Δεν είμαι ποτέ αναστατωμένος/η συναισθηματικά

23. Αν δεις άλλους να τρώνε, έχεις και εσύ την επιθυμία να φας;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

24. Έχεις επιθυμία να τρως όταν βαριέσαι ή είσαι ανυπόμονος/η;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά
- □ Δεν μου συμβαίνει ποτέ να βαριέμαι ή να είμαι ανυπόμονος/η

25. Αν βρίσκεις νόστιμο το φαγητό που τρως, τρως περισσότερο από όσο συνήθως;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

26. Τρως εσκεμμένα λιγότερο, προσπαθώντας να μην παχύνεις;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

27. Έχεις την επιθυμία να τρως όταν τα πράγματα πάνε στραβά ή εναντίον σου;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά
- □ Τα πράγματα δεν πάνε ποτέ στραβά ή εναντίον μου.

28. Αν δεις ή μυρίσεις κάτι νόστιμο, έχεις την επιθυμία να το φας;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

29. Αν έχεις κάτι πολύ νόστιμο να φας, το τρως αμέσως;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

30. Αν περάσεις μπροστά από έναν φούρνο, έχεις την επιθυμία να αγοράσεις κάτι νόστιμο;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

31. Όταν έχεις φάει πάρα πολύ, τρως λιγότερο από όσο συνήθως τις επόμενες μέρες;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά
- □ Δεν τρώω ποτέ πάρα πολύ

32. Έχεις την επιθυμία να τρως κάτι όταν δεν έχεις τίποτα να κάνεις;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά
- □ Δεν συμβαίνει ποτέ να μην έχω τίποτα να κάνω

33. Τρως περισσότερο από όσο συνήθως όταν βλέπεις άλλους να τρώνε;

- □ Ποτέ
- □ Σπάνια
- □ Μερικές φορές
- □ Συχνά
- □ Πολύ συχνά

Σημείωση: *Ειδική άδεια για τη μετάφραση, την προσαρμογή και την αναπαραγωγή αυτού του ερωτηματολογίου (Dutch Eating Behavior Questionnaire - DEBQ) έχει δοθεί από τον εκδότη, τους Boom Test Uitgevers, Amsterdam, The Netherlands, copyright 2005 από Boom Test Uitgevers. Περαιτέρω αναπαραγωγή του ερωτηματολογίου απαγορεύεται χωρίς την άδεια από τους Boom Test Uitgevers.*

2) <u>Ημιποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Καφεϊνούχων Τροφίμων και Ποτών</u>

Ερωτηματολόγιο Διαιτητικών Συνηθειών **Κωδικός** | |

		Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία 2 χρόνια								
	Τρόφιμα & Ποσότητες	6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ	1-3 φορές /μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
	Καφεϊνούχα Τρόφιμα και Ποτά									
	Καφές φίλτρου (1 φλιτζάνι)									
	Καφές στιγμιαίος (1 φλιτζάνι)									
	Καφές ελληνικός (1 φλιτζάνι)									
	Καφές εσπρέσο (1 φλιτζάνι)									
	Καφές ντεκαφεϊνέ (1 φλιτζάνι)									
	Άλλο είδος καφέ (1 φλιτζάνι)									
	Τσάι (1 φλιτζάνι)									
	Τσάι πράσινο (1 φλιτζάνι)									
	Καφεϊνούχα αναψυκτικά π.χ. Coca Cola (1 φλιτζάνι)									
	Καφεϊνούχα ενεργειακά ποτά π.χ. Red Bull (1 φλιτζάνι)									
	Σοκολατούχα ροφήματα (1 φλιτζάνι)									
	Σοκολάτα (1 μικρή)									
	Προσθήκη καφέ σε κάποιο τρόφιμο π.χ. στο γάλα (1 κουταλάκι γλυκού)									
	Άλλο καφεϊνούχο ρόφημα (1 φλιτζάνι) ή τρόφιμο (1 τραπουλόχαρτο)									

3) <u>Ανάκληση 24ώρου</u>

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ID: ……. Ημερομηνία ……/……/……

Ώρα	Περιγραφή τροφής (αναλυτικά)	Ποσότητα

4) <u>Οπτικές 10βάθμιες αναλογικές κλίμακες (Visual Analogue Scales – VAS)</u>

Ημερομηνία ___/___/_____ Κωδικός _____ Χρονική Στιγμή ____

Πόσο πεινασμένος/η νοιώθεις;

_____

Καθόλου Υπερβολικά πεινασμένος/η

Πόσο χορτασμένος/η νοιώθεις;

_____

Καθόλου Υπερβολικά χορτασμένος/η

Πόσο μεγάλη είναι η επιθυμία σου να φας;

_____

Δεν έχω Καμία επιθυμία Υπερβολικά μεγάλη

Συστολική Πίεση (mmHg) _____

Διαστολική Πίεση (mmHg)_____

Καρδιακός Ρυθμός (bps)_____

5) Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

(Harokopio Physical Activity Questionnaire – HPAQ)

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας Κωδικός ☐

Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 μέρες (εβδομάδα)**. Θα θέλαμε να μας δώσετε κάποιες πληροφορίες για την φυσική σας δραστηριότητα.**

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____
- Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;
  Όχι ☐ **➔προχωρήστε στην ενότητα 2**
  Ναι ☐ Πόσες μέρες; _____ (*1*)

– Πόσες ώρες τη μέρα κατά μέσο όρο; _____ώρες/ ημέρα εργασίας(*2*)
– Εκ των οποίων πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

	Ώρες/ ημέρα εργασίας	
καθιστή/ος		(*3*)
όρθια/ος		(*4*)
σε κίνηση		(*5*)
μεταφέροντας βάρος		(*6*)
Συνολικός χρόνος εργασίας		

– Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνηση σας **από και προς** τη δουλειά σας αυτές τις μέρες;
_____ λεπτά/ ημέρα (*7*)
– **Εκ του οποίου χρόνου** πόση ώρα α)περπατήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(*8*)
β)οδηγήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(*9*)

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) **την <u>ημέρα</u>:**
κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____ώρες/ ημέρα (*10*)
είδατε τηλεόραση-βίντεο; _____ ώρες/ ημέρα (*11*)
Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες **<u>συνολικά</u>** καταναλώσατε:
για ελαφριές δουλειές σπιτιού (π.χ. μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ); _____ώρες/ εβδομάδα (*12*)
για βαριές δουλειές σπιτιού(π.χ. πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ); _____ώρες/ εβδομάδα(*13*)
για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____ ώρες/ εβδομάδα (*14*)

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

- Τις τελευταίες 7 μέρες πόσες ώρες **συνολικά**:

	Ώρες/ εβδομάδα	
χορέψατε σε club ή/και bar:		(*15*)
ήσασταν καθιστός/η ή στεκόσασταν όρθιος/α με φίλους σε καφετέρια – μπαρ – ταβέρνα – εστιατόριο- θέατρο-σινεμά;		(*16*)
περπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά):		(*17*)

- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε;
  Ναι ☐ Όχι ☐

- Αν ναι τι ακριβώς κάνετε και πόσες ώρες **συνολικά** τις τελευταίες 7 μέρες:

	Ώρες/ εβδομάδα	
		(*18*)
		(*19*)
		(*20*)

- Με τι μέσο μετακινηθήκατε κυρίως την τελευταία εβδομάδα (σημειώστε **μόνο ένα**);

Μοτοσικλέτα ☐ Ι.Χ. ☐ Περπατώντας ☐ Ποδήλατο ☐
Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (πχ. λεωφορείο, μετρό κλπ) ☐ Ταξί ☐

Τα στοιχεία θα χρησιμοποιηθούν ανώνυμα και εμπιστευτικά

6) <u>Στοιχεία Εθελοντή</u> (Μελέτη 1)

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

Ονοματεπώνυμο: _____

Ηλικία:_____

Ύψος: _____

Βάρος:_____

Συχνότητα κατανάλωσης καφέ:_____

Ποσότητα καταναλισκόμενου καφέ:_____

Είδος καφέ:_____

Ζάχαρη:_____

Γάλα:_____

mg καφεΐνης:_____

gr καφέ:_____

Στοιχεία Εθελοντή

Ονοματεπώνυμο

Ηλικία

Ύψος

Βάρος

Δείκτης Μάζας Σώματος (*συμπληρώνεται από τον ερευνητή*)

Ασθένειες

Φάρμακα

Κάπνισμα

Πόση ζάχαρη βάζετε στο καφεϊνούχο ρόφημα σε κουταλάκια γλυκού

Πόσο γάλα βάζετε στο καφεϊνούχο ρόφημα σε δάκτυλα ή ατομικές μερίδες

mg καφεΐνης (*συμπληρώνεται από τον ερευνητή*)

gr καφέ (*συμπληρώνεται από τον ερευνητή*)

7) **<u>Πίνακας ποσότητας καφέ και καφεΐνης που θα χορηγήθηκε στους εθελοντές στις διάφορες δοκιμασίες των μελετών</u>**

Βάρος (kg)	**3 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους**	**γραμμάρια καφέ**	**6 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους**	**γραμμάρια καφέ**
40	120	3,130434783	240	6,26087
41	123	3,208695652	246	6,417391
42	126	3,286956522	252	6,573913
43	129	3,365217391	258	6,730435
44	132	3,443478261	264	6,886957
45	135	3,52173913	270	7,043478
46	138	3,6	276	7,2
47	141	3,67826087	282	7,356522
48	144	3,756521739	288	7,513043
49	147	3,834782609	294	7,669565
50	150	3,913043478	300	7,826087
51	153	3,991304348	306	7,982609
52	156	4,069565217	312	8,13913
53	159	4,147826087	318	8,295652
54	162	4,226086957	324	8,452174
55	165	4,304347826	330	8,608696
56	168	4,382608696	336	8,765217
57	171	4,460869565	342	8,921739
58	174	4,539130435	348	9,078261
59	177	4,617391304	354	9,234783
60	180	4,695652174	360	9,391304
61	183	4,773913043	366	9,547826
62	186	4,852173913	372	9,704348
63	189	4,930434783	378	9,86087
64	192	5,008695652	384	10,01739
65	195	5,086956522	390	10,17391
66	198	5,165217391	396	10,33043
67	201	5,243478261	402	10,48696
68	204	5,32173913	408	10,64348

69	207	5,4	414	10,8
70	210	5,47826087	420	10,95652
71	213	5,556521739	426	11,11304
72	216	5,634782609	432	11,26957
73	219	5,713043478	438	11,42609
74	222	5,791304348	444	11,58261
75	225	5,869565217	450	11,73913
76	228	5,947826087	456	11,89565
77	231	6,026086957	462	12,05217
78	234	6,104347826	468	12,2087
79	237	6,182608696	474	12,36522
80	240	6,260869565	480	12,52174
81	243	6,339130435	486	12,67826
82	246	6,417391304	492	12,83478
83	249	6,495652174	498	12,9913
84	252	6,573913043	504	13,14783
85	255	6,652173913	510	13,30435
86	258	6,730434783	516	13,46087
87	261	6,808695652	522	13,61739
88	264	6,886956522	528	13,77391
89	267	6,965217391	534	13,93043
90	270	7,043478261	540	14,08696
91	273	7,12173913	546	14,24348
92	276	7,2	552	14,4
93	279	7,27826087	558	14,55652
94	282	7,356521739	564	14,71304
95	285	7,434782609	570	14,86957
96	288	7,513043478	576	15,02609
97	291	7,591304348	582	15,18261
98	294	7,669565217	588	15,33913
99	297	7,747826087	594	15,49565
100	300	7,826086957	600	15,65217
101	303	7,904347826	606	15,8087
102	306	7,982608696	612	15,96522

103	309	8,060869565	618	16,12174
104	312	8,139130435	624	16,27826
105	315	8,217391304	630	16,43478
106	318	8,295652174	636	16,5913
107	321	8,373913043	642	16,74783
108	324	8,452173913	648	16,90435
109	327	8,530434783	654	17,06087
110	330	8,608695652	660	17,21739
111	333	8,686956522	666	17,37391
112	336	8,765217391	672	17,53043
113	339	8,843478261	678	17,68696
114	342	8,92173913	684	17,84348
115	345	9	690	18
116	348	9,07826087	696	18,15652
117	351	9,156521739	702	18,31304
118	354	9,234782609	708	18,46957
119	357	9,313043478	714	18,62609
120	360	9,391304348	720	18,78261
121	363	9,469565217	726	18,93913
122	366	9,547826087	732	19,09565
123	369	9,626086957	738	19,25217
124	372	9,704347826	744	19,4087
125	375	9,782608696	750	19,56522
126	378	9,860869565	756	19,72174
127	381	9,939130435	762	19,87826
128	384	10,0173913	768	20,03478
129	387	10,09565217	774	20,1913
130	390	10,17391304	780	20,34783
131	393	10,25217391	786	20,50435
132	396	10,33043478	792	20,66087
133	399	10,40869565	798	20,81739
134	402	10,48695652	804	20,97391
135	405	10,56521739	810	21,13043
136	408	10,64347826	816	21,28696

137	411	10,72173913	822	21,44348
138	414	10,8	828	21,6
139	417	10,87826087	834	21,75652
140	420	10,95652174	840	21,91304
141	423	11,03478261	846	22,06957
142	426	11,11304348	852	22,22609
143	429	11,19130435	858	22,38261
144	432	11,26956522	864	22,53913
145	435	11,34782609	870	22,69565
146	438	11,42608696	876	22,85217
147	441	11,50434783	882	23,0087
148	444	11,5826087	888	23,16522
149	447	11,66086957	894	23,32174
150	450	11,73913043	900	23,47826

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά και Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά

- Gavrieli A., Yannakoulia M., Fragopoulou E., Margaritopoulos D., Chamberland JP., Kaisari P., Kavouras SA., Mantzoros CS. Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite and inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men. *Journal of Nutrition*, 2011 Apr;141(4):703-7
- Gavrieli A., Karfopoulou E., Kardatou T., Spyreli E., Fragopoulou E., Mantzoros C.S., Yannakoulia M. Effect of different amounts of coffee on dietary intake and appetite of normal-weight and overweight/obese individuals. *Obesity*, υπό δημοσίευση
- Γαβριέλη Α., Καλούδη Ε., Γιαννακούλια Μ. Η επίδραση διαφορετικών δόσεων καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη και σε αισθήματα όρεξης υγιών ανδρών εθελοντών. *Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας-Διατροφής*, υπό δημοσίευση

Συμμετοχή σε συνέδρια

Προφορικές Ανακοινώσεις

- Gavrieli A., Karfopoulou E., Kardatou T., Spyreli E., Kaloudi E., Yannakoulia M. The effect of different doses of caffeinated coffee on energy intake and appetite feelings of healthy male and female volunteers. Nutrition Society Winter Meeting, London, 6-7/12, 2011
- Γαβριέλη Α., Καρφοπούλου Ε., Καρδάτου Θ., Σπυρέλη Ε., Καλούδη Ε., Φραγκοπούλου Ε., Γιαννακούλια Μ. Η επίδραση της κατανάλωσης διαφορετικών δόσεων καφεϊνούχου καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη ατόμων φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρων/παχύσαρκων. 11^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Διατροφής και Διαιτολογίας, Αθήνα, 24-27/11, 2011

  Η εργασία βραβεύτηκε από την οργανωτική και επιστημονική επιτροπή του συνεδρίου
- Μαργαριτόπουλος Δ., Γαβριέλη Α., Φραγκοπούλου Ε., Champerland J., Μαντζώρος Χ., Γιαννακούλια Μ. Επίδραση της κατανάλωσης καφέ σε βιοχημικούς δείκτες που σχετίζονται με ινσουλινοαντίσταση και φλεγμονή. 1^{η} Ημερίδα του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, 16/12, 2010

- Γαβριέλη Α., Γιαννακούλια Μ., Φραγκοπούλου Ε., Μαργαριτόπουλος Δ., Chamberland J., Μαντζώρος Χ. Η επίδραση του καφέ και της περιεχόμενης καφεΐνης σε δείκτες φλεγμονής εθελοντών. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Ιωάννινα, 13-16/11, 2010
- Γαβριέλη Α., Καίσαρη Π., Μαργαριτόπουλος Δ., Φραγκοπούλου Ε., Γιαννακούλια Μ. Η επίδραση του καφέ με ή χωρίς καφεΐνη στα επίπεδα γλυκόζης και την πρόσληψη ενέργειας. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διατροφής & Διαιτολογίας, Αθήνα, 13-15/11, 2009

Αναρτημένες Ανακοινώσεις

- Γαβριέλη Α., Καρφοπούλου Ε., Καλούδη Ε., Καρδάτου Ε., Σπυρέλη Ε., Φραγκοπούλου Ε., Γιαννακούλια Μ. Η επίδραση της καφεΐνης με τη μορφή καφέ στα επίπεδα γρελίνης υγιών εθελοντών πριν την κατανάλωση γεύματος. 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 29/11-1/12, 2012
- Γαβριέλη Α., Καρφοπούλου Ε., Φραγκοπούλου Ε., Γιαννακούλια Μ. Η επίδραση του καφέ στις συγκεντρώσεις γλυκόζης, στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό υγιών εθελοντών. 4ο Συμπόσιο ομάδων εργασίας της Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα, 2-3/12, 2011
- Καρφοπούλου Ε., Καίσαρη Π., Καρδάτου Ε., Γαβριέλη Α., Γιαννακούλια Μ. Η επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην διατροφική πρόσληψη ενέργειας. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Ιωάννινα, 13-16/11, 2010

The Journal of Nutrition. First published ahead of print February 23, 2011 as doi: 10.3945/jn.110.137323.

The Journal of Nutrition
Ingestive Behavior and Neurosciences

Caffeinated Coffee Does Not Acutely Affect Energy Intake, Appetite, or Inflammation but Prevents Serum Cortisol Concentrations from Falling in Healthy Men[1–4]

Anna Gavrieli,[5] Mary Yannakoulia,[5,8]* Elizabeth Fragopoulou,[5] Dimitris Margaritopoulos,[5] John P. Chamberland,[6] Panagiota Kaisari,[5] Stavros A. Kavouras,[5] and Christos S. Mantzoros[6,7]

[5]Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens 17671, Greece; [6]Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215; and [7]VA Boston Healthcare System, Boston, MA 02130

Abstract

Our aim in this crossover study was to investigate the acute effects of caffeinated and decaffeinated coffee consumption on appetite feelings, energy intake, and appetite-, inflammation-, stress-, and glucose metabolism-related markers. Sixteen healthy men (age range, 21–39 y; BMI range, 19.7–28.6 kg/m^2) received in a random order on 3 separate occasions a standard breakfast snack with 200 mL of either caffeinated coffee (3 mg caffeine/kg body weight), decaffeinated coffee, or water (control). Before intervention (−15 min) and at standard time points following breakfast consumption (0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min), participants recorded their appetite feelings and we collected blood samples for measurements of circulating glucose, insulin, cortisol, and appetite- and inflammation-related markers. At 180 min, participants consumed a meal ad libitum. The appetite-related ratings, the appetite plasma hormonal responses as well as the plasma glucose, serum insulin, and plasma and serum inflammatory marker responses did not show an overall intervention effect or a time x intervention interaction. Ad libitum energy intake did not differ among the 3 interventions. However, a significant intervention effect ($P = 0.04$) and a time x intervention interaction (P-interaction = 0.02) were found for serum cortisol; cortisol concentrations were significantly higher following the caffeinated coffee intervention, compared to control, at 60 min and thereafter. In conclusion, the usually consumed amount of caffeinated coffee does not have short-term effects on appetite, energy intake, glucose metabolism, and inflammatory markers, but it increases circulating cortisol concentrations in healthy men. J. Nutr. doi: 10.3945/jn.110.137323.

Introduction

Coffee is a pharmacologically active, widely consumed beverage. Scientific interest in relation to coffee consumption has remained very active during the last decade in light of new, mainly epidemiological, evidence indicating coffee's potential health benefits. Both cross-sectional and prospective observational studies show that habitual coffee consumption is associated with a lower risk for type 2 diabetes in both normal-weight and obese individuals (1,2). Furthermore, an inverse association has been found between habitual coffee consumption and markers of inflammation in healthy and/or diabetic participants (3,4). The opposite effect has also been reported in apparently healthy participants (5). Epidemiological data suggest that increasing caffeine consumption is associated with lower mean weight gain and energy intake during a 12-y period in men and women without chronic disease (6).

Information from clinical studies is scarce. Battram et al. (7) showed that the consumption of 4.45 mg caffeine/kg body weight, either in capsule form or as coffee, increased glucose and insulin concentrations over a 3-h period in healthy males, whereas high coffee consumption for 4 wk increased fasting insulin concentrations compared with coffee abstinence in nondiabetic participants (8). Furthermore, in habitual coffee drinkers, adiponectin blood concentrations increased and IL-18 concentrations decreased following an 1-mo intervention including daily ingestion of 8 cups of coffee (9).

Westerterp-Plantenga et al. (10) studied overweight or obese individuals and reported a positive association between habitual caffeine intake and body weight loss achieved through a very low-energy diet. The ingestion of 300 mg of caffeine prior to

[1] Supported by the Graduate Program of the Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University and a discretionary grant from Beth Israel Deaconess Medical Center.
[2] Author disclosures: A. Gavrieli, M. Yannakoulia, E. Fragopoulou, D. Margaritopoulos, J. P. Chamberland, P. Kaisari, S. A. Kavouras, and C. S. Mantzoros, no conflicts of interest.
[3] This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT01174576.
[4] Supplemental Figures 1 and 2 are available from the "Online Supporting Material" link in the online posting of the article and from the same link in the online table of contents at jn.nutrition.org.
[8] Present address: Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, El. Venizelou 70, Athens 17671, Greece.
* To whom correspondence should be addressed. E-mail: myiannak@hua.gr.

© 2011 American Society for Nutrition.
Manuscript received December 20, 2010. Initial review completed January 19, 2011. Revision accepted January 19, 2011.
doi: 10.3945/jn.110.137323.

Copyright (C) 2011 by the American Society for Nutrition

Downloaded from jn.nutrition.org at Hellenic Foundation of Gastro & Nutrition on February 27, 2011

food intake, compared to placebo, was shown to significantly reduce energy intake by 21.7% in healthy men, but not in women (11). More recently, the consumption of caffeine and red pepper was found to positively affect energy expenditure and negatively affect energy intake (12).

Taking into consideration the limited clinical evidence, we undertook a randomized, crossover, controlled study to investigate the acute effects of regular doses of caffeinated or decaffeinated coffee on energy intake, appetite feelings, appetite hormones, inflammatory markers, and cortisol and glucose metabolism in apparently healthy men.

Methods

Study population. Sixteen apparently healthy, nonobese, young men who were habitual coffee drinkers were recruited by local advertisement to participate in this study (**Table 1**). Smokers, restrained eaters [assessed using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (13)], those who reported being on a slimming or any other special diet, competitive athletes, and those with a diagnosis of hypertension, metabolic or endocrine disease, gastrointestinal disorders, or a recent history of medical or surgical events were excluded from participation. Also, individuals who were taking medications that may affect glucose metabolism, appetite, or sensory functioning were not included. Potential participants were informed that the purpose of the project was to investigate the effect of breakfast consumption on blood lipids; the true purpose of the study was not revealed to decrease participants' response associated with preconceived cognitions regarding the effect of coffee on appetite. They reported a stable body weight for at least 1 mo prior to the beginning of the study. They gave informed consent and the experimental protocol was approved by the University Ethics Committee. The study was undertaken at the Metabolic Unit of the Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, from February to May 2009.

Study design. The experiment had a randomized crossover design. Each volunteer participated in 3 interventions on separate days, at least 1 wk apart, in a random order (using a random-number table). One of the study investigators (A.G.) was responsible for the randomization and the enrollment of the participants. Preliminary testing included a semiquantitative FFQ for the assessment of their usual caffeine intake over the previous year (including several types of caffeinated and decaffeinated coffee, tea, caffeinated soft drinks, energy drinks, and chocolate), a physical activity questionnaire (14), and a medical history questionnaire. Body weight and height were measured in all participants (wearing light clothing, without shoes) on a leveled platform scale and a wall-mounted stadiometer to the nearest 0.5 kg and 0.5 cm, respectively. BMI was computed as weight (kg)/height^2 (m).

TABLE 1 Baseline characteristics of the male participants, including caffeine intake during the CAF intervention[1]

Characteristics	Study population
Age, *y*	27.8 ± 5.2 (21.0–39.0)
Weight, *kg*	81.8 ± 7.5 (66.7–93.3)
BMI, *kg/m^2*	25.5 ± 2.3 (19.7–28.6)
Physical activity level	1.5 ± 0.3 (1.3–2.1)
Energy intake in previous day, *MJ/d*	10.9 ± 3.3 (6.1–20.8)
Habitual caffeine intake, *mg/d*	250 ± 170 (20–562)
Derived from noncoffee sources, *%*	32.4 ± 32.6
Habitual coffee intake,[2] *servings/d*	1.3 ± 1.0 (0.0–3.5)
Exclusive Greek-style coffee consumption, *%*	6.3
Exclusive espresso-style coffee consumption, *%*	12.5
Consumption of several types of coffee, *%*	81.8
Caffeine intake during CAF intervention, *mg*	247 ± 24 (201–279)

[1] Values are means ± SD (range) or relative frequencies, n = 16.
[2] One serving corresponds to 240 mL filtered/instant coffee or 60 mL Greek-style/espresso coffee.

For the 3 d preceding the experimental days, participants were instructed to eat and drink similar foods, to abstain from caffeine and alcohol, to avoid excessive exercise, and to sleep at least 7 h. After fasting overnight (nothing to eat or drink except for water after 2300 h), participants came to the Metabolic Unit at around 0900 h. A cannula was inserted into an antecubital vein and a baseline blood sample was obtained 15 min later (−15 min). Ten minutes later, participants consumed in 5 min a breakfast snack consisting of 1 slice of white bread, 5 g butter, and 10 g white sugar, providing 594 kJ (6.5% of energy from proteins, 62.5% from carbohydrates, and 31.0% from lipids), along with 1 of the 3 interventions: *1*) 200 mL of instant caffeinated coffee with 3 mg caffeine/kg body weight (CAF);[9] 2) 200 mL of instant decaffeinated coffee (same amount of coffee as the previous intervention) (DECAF); or *3*) 200 mL of water (control). The breakfast snack was provided to imitate real-life settings in terms of time and context of coffee consumption and to supply some energy for the participants; the energy and nutrient content were, however, kept low to avoid any potential nutrient effects. Immediately after breakfast consumption, a second blood sample was obtained (0 min) and subsequently obtained at 15, 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min. After each blood draw, the cannula was flushed with saline (0.9% NaCl). Approximately 90 mL of blood in total was collected from each participant. Along with each blood draw, participants had to complete three 10-point visual analog scales (VAS) to record their subjective feelings of hunger, satiety, and desire to eat. Participants were not allowed to exercise or drink and eat anything for 3 h following the experiment and rested in a sitting position. Study investigators supervised them to ensure compliance. During this period, participants were interviewed about the previous day's dietary intake using the 24-h recall method.

At the end of the 3-h period, participants consumed ad libitum a buffet-style lunch consisting of common Greek diet foods (pasta, tomato sauce, beef, salad, cheese, yogurt, fruit, and chocolate). They were instructed to eat until they were satiated, within 30 min. Foods were provided in excess amounts and participants had to serve themselves the quantities they wanted to eat. Food quantities were measured as well as any leftovers to estimate dietary intake in the ad libitum meal. One day after the experiment, participants were asked in a telephone interview to report their food intake for the rest of the experimental day.

Analyses of biochemical markers. Blood samples from all time points were analyzed for glucose, insulin, ghrelin, peptide tyrosine-tyrosine (PYY), and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) concentrations. Because no immediate effect of a meal was hypothesized, analyses for cortisol, IL-6, IL-18, and adiponectin concentrations were conducted for the baseline samples and then for the 30- to 180-min samples.

Plasma glucose analysis was performed in an automated analyzer using standard reagents (ACE Schiapparelli, Biosystems). Serum insulin and adiponectin and plasma ghrelin concentrations were measured by RIA (Millipore) with sensitivities of 12 pmol/L, 27.5 pmol/L, and 1 pg/L and intra-assay CV of 2.2–4.4, 3.3–10.0, and 1.8–6.2%, respectively. Plasma PYY and active GLP-1 concentrations were determined by commercially available human ELISA kits (Millipore) with intra-assay CV of 0.9–5.8 and 6.0–9.0% and sensitivities of 2.5 and 2 pmol/L, respectively. Plasma IL-6 concentrations were measured by a chemiluminescent ELISA kit (R&D Systems) with an intra-assay CV of 3.0–5.8% and a sensitivity of 0.16 pg/L, whereas serum IL-18 was determined by commercially available human ELISA kit (MBL) with an intra-assay CV of 5.0–9.9% and a sensitivity of 12.5 μg/L. Serum cortisol concentrations were determined using an automated immunoassay hormone analyzer (Immulite; Siemens), which had a sensitivity of 5.5 nmol/L and an intra-assay CV of 5.8–8.8%. All blood samples were analyzed in duplicate and laboratory staff was not aware of the intervention assignment.

Analysis of dietary intake and physical activity information. All food intake data were analyzed for energy and macronutrient content

[9] Abbreviations used: AUC, area under the curve; CAF, caffeinated coffee; DECAF, decaffeinated coffee; GLP-1, glucagon-like peptide-1; IAUC; incremental area under the curve; PYY, peptide tyrosine-tyrosine; VAS, visual analog scale.

JN THE JOURNAL OF NUTRITION

Downloaded from jn.nutrition.org at Hellenic Foundation of Gastro & Nutrition on February 27, 2011

using the Nutritionist Pro, version 2.2 software (Axxya Systems-Nutritionist Pro). The software food database was expanded by the analyses of traditional Greek foods and recipes as well as information provided by food companies. Caffeine intake from the various foods and beverages included in the FFQ was calculated using information from the USDA National Nutrient Database for Standard Reference (15) and the food industry. The information collected through the physical activity questionnaire (14) was analyzed using the metabolic equivalents of all activities of the previous week as reported by the study participants. A physical activity level, i.e. the ratio of total energy expenditure:basal metabolic rate, was then calculated for each participant.

Statistical analysis. Variables are presented as means ± SD, unless otherwise stated. For the determination of sample size, changes in blood glucose concentrations were used. To detect an increase of 0.5 SD with a 2-sided 5% significance level and a power of 80%, a sample size of 15 patients was necessary. We recruited 16 participants, because we anticipated a dropout rate of 5–10%.

Comparisons of the response curves of glucose, insulin, ghrelin, GLP-1, PYY, cortisol, adiponectin, IL-6, IL-18, and the VAS ratings after the 3 interventions were performed using the repeated-measures ANCOVA (participant as a covariate) by testing for intervention effect and time × intervention interaction. Bonferroni post hoc test was used to compare one intervention to another. Total and incremental areas under the curve (AUC and IAUC, respectively) for the above-mentioned biochemical markers as well as for the VAS ratings were calculated. Total AUC was defined as the sum of the areas under and over the baseline, whereas IAUC was defined as AUC − (baseline × 3.25 h)/2. AUC and IAUC were compared by 1-way ANOVA and post hoc analysis was conducted using a Bonferroni test. Comparisons of mean values of energy and macronutrient intake during the ad libitum meal, the rest of the day, and the total day (sum of ad libitum and rest of the day intakes) between the 3 trials were performed using a univariate ANOVA and they were further adjusted for the previous day's energy intake (ANCOVA, using previous day energy intake as a covariate). The SPSS statistical software package, version 18 was used for all statistical calculations. All reported *P*-values compared with a significance level of 5%.

Results

Ad libitum energy and macronutrient intakes from the test meal and during the rest of the day or the total day did not differ among the 3 interventions (**Table 2**) even after adjustment for the previous day's energy intake. Ratings in the hunger and desire to eat VAS scales decreased immediately after breakfast snack consumption compared to the prebreakfast levels and started to increase again at 30 min, reaching maximum levels at 180 min in all 3 interventions. Satiety ratings were similar. The ratings in these 3 scales over time did not differ among the 3 interventions and there was no time × intervention interaction. However, at 180 min in the CAF intervention, participants reported lower desire to eat compared to the DECAF intervention ($P = 0.03$) and the control ($P = 0.06$) (**Supplemental Fig. 1**). Comparison of the AUC and IAUC did not differ among the 3 interventions, except in the IAUC for the desire to eat ($P = 0.05$) (data not shown). Post hoc analysis revealed that the CAF tended to result in a lower IAUC compared to the control intervention ($P = 0.07$) (data not shown).

Among the appetite-related hormones, plasma ghrelin started to increase 60 min after breakfast consumption, reaching the highest concentrations at 150–180 min (~23% increase from prebreakfast concentrations), plasma PYY values fell around 60–90 min after breakfast ingestion (~15% decrease at 180 min compared to prebreakfast concentrations), and plasma GLP-1 concentrations remained stable during the entire study period in all interventions. Ghrelin, PYY, and GLP-1 responses did not show an overall intervention effect or a time × intervention interaction and the comparison of the corresponding AUC and IAUC did not reveal differences among the 3 interventions (Supplemental Fig. 1).

TABLE 2 Ad libitum energy and macronutrient intakes from the test meal and energy and macronutrient intakes during the rest of the day and the total experimental day by men after the control, CAF, and DECAF interventions[1]

Dietary intake	CAF	DECAF	Control	*P*-value
Ad libitum test meal				
Energy, *MJ*	7.3 ± 1.7	7.2 ± 1.7	7.3 ± 1.9	0.97
Carbohydrates,[2] *E%*	55.4 ± 12.6	55.4 ± 13.0	56.5 ± 13.2	0.96
Proteins, *E%*	16.7 ± 3.7	16.5 ± 4.2	16.5 ± 4.0	0.98
Lipids, *E%*	28.3 ± 9.1	28.4 ± 9.1	27.5 ± 9.0	0.95
Rest of the experimental day				
Energy, *MJ*	6.2 ± 3.3	7.2 ± 3.0	6.5 ± 2.9	0.63
Carbohydrates, *E%*	42.8 ± 12.5	45.6 ± 13.1	48.5 ± 11.7	0.44
Proteins, *E%*	15.9 ± 5.3	13.4 ± 5.0	14.0 ± 5.4	0.41
Lipids, *E%*	38.0 ± 9.2	39.2 ± 10.1	35.3 ± 10.9	0.55
Total experimental day				
Energy, *MJ*	13.5 ± 3.1	14.4 ± 3.6	13.8 ± 4.1	0.76
Carbohydrates, *E%*	50.3 ± 8.0	50.5 ± 9.2	52.5 ± 11.0	0.76
Proteins, *E%*	16.1 ± 2.7	14.8 ± 3.4	15.3 ± 4.3	0.59
Lipids, *E%*	31.6 ± 3.4	33.7 ± 6.0	31.4 ± 8.2	0.52

[1] Values are means ± SD, $n = 16$.
[2] E%, percent energy.

Plasma glucose and insulin concentrations peaked at 30 min following all interventions. Neither glucose nor insulin responses presented an overall intervention effect or a time × intervention interaction (**Fig. 1**; **Supplemental Fig. 2**). Similarly, the corresponding AUC and IAUC did not differ. However, the glucose concentration was higher at 60 min ($P = 0.03$) and tended to be higher at 120 and 180 min ($P = 0.08$) of the CAF intervention compared to the control intervention.

Serum cortisol concentrations fell throughout the study period, reaching the lowest values at the end, 180 min (Fig. 1). Cortisol concentrations over time differed among the 3 interventions ($P = 0.04$); furthermore, there was a time × intervention interaction (P-interaction = 0.02). The AUC and IAUC also differed among the 3 interventions ($P = 0.02$ and $P = 0.01$, respectively). Post hoc analysis revealed a greater AUC and IAUC for the CAF compared to the control intervention (data not shown).

Plasma IL-6 concentrations started to increase 60 min after breakfast consumption and they were ~40% higher at the end of the experiment compared to the prebreakfast concentrations in all interventions (Supplemental Fig. 2). IL-6 concentrations presented a significant time × intervention interaction (P-interaction = 0.01). There was no effect of intervention and the AUC or IAUC did not differ among the 3 treatments. Serum IL-18 and adiponectin remained stable throughout the study course.

Discussion

We studied the acute effects of caffeinated and decaffeinated coffee consumption on energy and macronutrient intakes, subjective feelings, and biochemical markers of appetite, as well as on biochemical markers related to inflammation. The caffeine dose used in this study was estimated on the basis of body weight (240 mg for a 80-kg person). This corresponds to the usual intake of the study participants based on their dietary assessment and represents a usual intake for this population at large (5).

Downloaded from jn.nutrition.org at Hellenic Foundation of Gastro & Nutrition on February 27, 2011

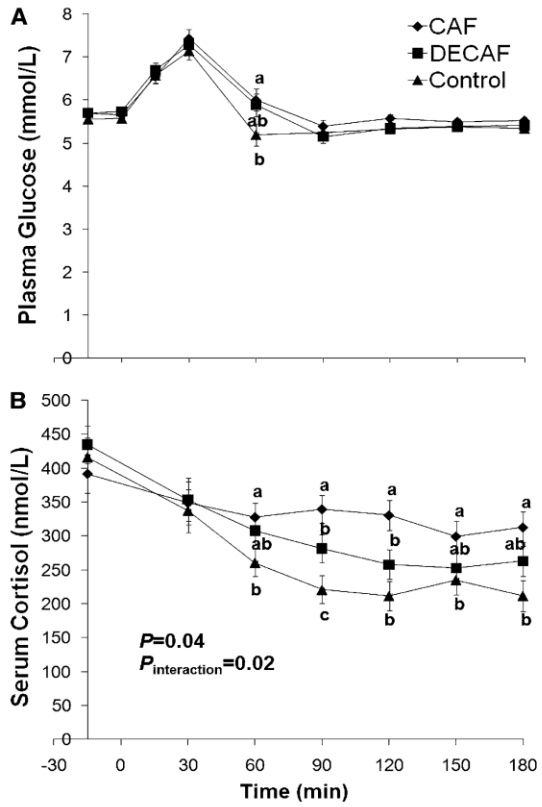


FIGURE 1 Changes in plasma glucose (*A*) and serum cortisol (*B*) concentrations in men after the control, CAF, and DECAF interventions. Values are means ± SEM, $n = 16$. Labeled means at a time without a common letter differ, $P < 0.05$.

Moreover, this dose has been previously shown to produce metabolic effects in the long term (16,17). Our findings, however, indicate that this level of coffee consumption has no major acute effect on the subjective feelings of appetite or on molecules related to appetite, glucose metabolism, or inflammation, but does affect cortisol concentrations. In healthy men, acute administration of approximately similar doses (i.e. 3.3 mg caffeine/kg body weight) increased cortisol concentrations 1 h following administration (18), whereas administration of 200 mg of caffeine twice per day had no effect on cortisol levels after 7 d (19). In the present study, caffeinated coffee consumption prevented cortisol concentrations from falling rather than causing an absolute increase. This "awakening" profile would be expected on the basis of the known circadian rhythm of cortisol; despite the great intra-individual variability, cortisol's main secretory phase is during the sixth to eighth hours of sleep and the first hour of awakening (20).

In addition to serum cortisol, we focused on appetite feelings and the concentrations of selected molecules with either orexigenic or anorexigenic effects. The blood concentrations of ghrelin, the only known gut hormone that stimulates appetite and food intake (21,22), paralleled the subjective feelings of hunger and desire to eat, as expected. However, there was no significant intervention effect for any of the hormones or the subjective ratings. Furthermore, concentrations of PYY, a gut anorexigenic peptide, paralleled the satiety ratings reported by the study participants. There is some recent evidence in relation to the effect of dietary factors on PYY blood concentrations: specifically, it has been shown that dietary lipid and protein intakes induce greater increases compared to carbohydrate intake (23,24). This is the first study to our knowledge to examine the effects of coffee, as another dietary factor, on PYY and ghrelin concentrations.

Changes in glucose metabolism markers following coffee or caffeine consumption have been investigated in a number of studies; 4.45 or 5 mg caffeine/kg body weight resulted in elevated insulin concentrations, but the effects on glucose responses over a 3- to 4-h period are not consistent across studies (7,25,26). The findings of the present study indicate no intervention effect on the glucose or insulin concentrations, but the caffeine dose was much less than that used in previous investigations. This may also explain why we did not find a treatment effect for the inflammation markers we measured. Although Kempf et al. (9) reported a decrease in IL-18 and an increase in serum adiponectin concentrations, a much higher dose was used for an extended period of time.

Our study has several strengths and limitations. The sample size was selected according to the power calculations performed for blood glucose concentrations and it is among the largest in the relevant literature comprising metabolic studies of acute interventions (23,27–29). Only men were included in order to eliminate potential sex-specific effects. The experimental conditions were similar to those of everyday life, because coffee was given early in the morning, accompanied by a small standardized breakfast snack. The study was performed with the use of state-of-the-art techniques for blood collection, separation, and analysis. Among the limitations is the fact that the participants were healthy males, nonsmokers, and moderate coffee consumers; thus, the results cannot be generalized to other populations. In particular, we think that a background of lower caffeine consumption (i.e. irregular coffee intake or coffee abstinence) might had resulted in more pronounced effects on the biomarkers studied, as a tolerance to the effects of caffeine probably would not have already developed. Moreover, the results would be different if nonhealthy participants were included in the study, such as people with disturbed glucose metabolism or inflammatory markers, including obese and/or diabetic patients. However, the evidence in this area is very scarce and we may only speculate on these outcomes; studying healthy participants is a starting point for future research. Finally, the energy content of the breakfast snack was not calculated on the basis of energy requirements of the participants and the caffeine dose was moderate; although higher doses may be needed to induce significant changes in the measured markers, the dose used corresponds to a commonly consumed dose.

In conclusion, coffee, providing 3 mg of caffeine/kg body weight, was found to prevent morning cortisol concentrations from falling; no significant acute or immediate effects on energy intake, appetite, or inflammatory markers were observed. Further research is needed to replicate and extend these findings to women or to no coffee/caffeine consumers and to explore potential outcomes using higher doses.

Acknowledgments

We thank Antigoni Tsiafitsa for her technical assistance. M.Y., C.S.M., E.F., and S.A.K. designed the research; A.G., D.M., and P.K. conducted the research; A.G., D.M., P.K., J.P.C., E.F., and M.Y. analyzed the data and/or performed statistical analysis; A.G., M.Y., C.S.M., and E.F. wrote the paper; and M.Y. and C.S.M. had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

Downloaded from jn.nutrition.org at Hellenic Foundation of Gastro & Nutrition on February 27, 2011

Literature Cited

1. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. JAMA. 2005;294:97–104.
2. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. Arch Intern Med. 2009;169:2053–63.
3. Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, van Dam RM, Blackburn GL, Hu FB, Mantzoros CS. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. Diabetes Care. 2008;31:504–7.
4. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. Am J Clin Nutr. 2006;84:888–93.
5. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study. Am J Clin Nutr. 2004;80:862–7.
6. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. Am J Clin Nutr. 2006;83:674–80.
7. Battram DS, Arthur R, Weekes A, Graham TE. The glucose intolerance induced by caffeinated coffee ingestion is less pronounced than that due to alkaloid caffeine in men. J Nutr. 2006;136:1276–80.
8. van Dam RM, Pasman WJ, Verhoef P. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and insulin concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. Diabetes Care. 2004;27:2990–2.
9. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. Am J Clin Nutr. 2010;91:950–7.
10. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. Obes Res. 2005;13:1195–204.
11. Tremblay A, Masson E, Leduc S, Houde A, Despres JP. Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. Nutr Res. 1988;8:553–8.
12. Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V, Dionne I, Tremblay A. Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24 h energy balance in subjects given free access to foods. Br J Nutr. 2001;85:203–11.
13. van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The DEBQ for assessment of restrained, emotional and external eating behaviour. Int J Eat Disord. 1986;5:295–315.
14. Kollia M, Kavouras SA, Gioxari A, Maraki M, Sidossis LS. Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics. Abstract Book. Athens, Greece: Beta Medical Arts; 2006; p. 130–1.
15. USDA ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23. Nutrient Data Laboratory. 2010 [cited November, 2010]. Available from: http://www.ars.usda.gov/nutrientdata.
16. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. Diabetes Care. 2002;25:364–9.
17. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. J Clin Invest. 1981;67:1111–7.
18. Lovallo WR, Al'Absi M, Blick K, Whitsett TL, Wilson MF. Stress-like adrenocorticotropin responses to caffeine in young healthy men. Pharmacol Biochem Behav. 1996;55:365–9.
19. MacKenzie T, Comi R, Sluss P, Keisari R, Manwar S, Kim J, Larson R, Baron JA. Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. Metabolism. 2007;56:1694–8.
20. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1971;33:14–22.
21. Hameed S, Dhillo WS, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. Oral Dis. 2009;15:18–26.
22. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes. 2001;50:1714–9.
23. Helou N, Obeid O, Azar ST, Hwalla N. Variation of postprandial PYY 3–36 response following ingestion of differing macronutrient meals in obese females. Ann Nutr Metab. 2008;52:188–95.
24. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4052–5.
25. Robinson LE, Savani S, Battram DS, McLaren DH, Sathasivam P, Graham TE. Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes. J Nutr. 2004;134:2528–33.
26. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, Duncan AM, McLaren DH, Conquer JA, Graham TE. Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. Am J Clin Nutr. 2004;80:22–8.
27. Caton SJ, Ball M, Ahern A, Hetherington MM. Dose-dependent effects of alcohol on appetite and food intake. Physiol Behav. 2004;81:51–8.
28. Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. Am J Clin Nutr. 2003;78:728–33.
29. Leidy HJ, Racki EM. The addition of a protein-rich breakfast and its effects on acute appetite control and food intake in 'breakfast-skipping' adolescents. Int J Obes (Lond). 2010;34:1125–33.

Downloaded from jn.nutrition.org at Hellenic Foundation of Gastro & Nutrition on February 27, 2011

J. ID: ZAY Customer A. ID: 12-0233-Orig-R2 Cadmus Art: OBY20190 Date: 12-December-12 Stage: Page: 1

Articles
ADIPOCYTE BIOLOGY

Obesity

Effect of Different Amounts of Coffee on Dietary Intake and Appetite of Normal-Weight and Overweight/Obese Individuals

AQ1 *A. Gavrieli[1], E. Karfopoulou[1], E. Kardatou[1], E. Spyreli[1], E. Fragopoulou[1], C.S. Mantzoros[2,3] and M. Yannakoulia[1]*

Objective: To investigate the effects of different coffee amounts on energy intake and appetite feelings in normal-weight and overweight/obese individuals.

Design and Methods: Thirty-three volunteers (16 normal-weight, 17 overweight/obese) participated in three trials: they consumed a standard breakfast along with 200 ml of either coffee with 3 or 6 mg caffeine/kg body weight (Coffee 3 and Coffee 6, respectively), or water. At fasting and at standard time points for the 3 h following breakfast/drink consumption participants recorded their appetite feelings on visual analogue scales. At 180 min, participants consumed an *ad libitum* meal and the next day they recalled their food intake during the experimental day.

Results: A significant intervention effect was found for the energy intake of the *ad libitum* meal ($P = 0.05$) and of the whole day ($P = 0.02$) only in overweight/obese individuals. Specifically, Coffee 6 resulted in a reduced energy intake during the *ad libitum* meal compared to Coffee 3 ($P = 0.03$) and in the total day compared to both water ($P = 0.04$) and Coffee 3 ($P = 0.008$). No effect was observed for the appetite feelings.

Conclusions: A moderate coffee amount can effectively reduce energy intake in the following meal and in the total day compared to lower or no coffee intake in overweight/obese participants.

Obesity (2012) **00**, 0000-0000. doi:10.1038/oby.20190

Introduction

Coffee has received special attention the last decade, as many health benefits have been found to be associated with its consumption (1). However, limited research has been undertaken with regard to the effect of coffee and/or caffeine consumption on energy intake and body weight control, despite the anecdotal perception of the general public that coffee exerts an appetite suppressing role.

Cross-sectional studies indicate that coffee consumers have lower body mass index (BMI) compared to individuals who do not consume coffee (2,3). Epidemiological evidence also indicates a negative association between coffee and/or caffeine consumption, and body weight gain in the long term (4,5). However, a study in elderly individuals from the Mediterranean islands found a strong positive dose response relationship of coffee drinking and BMI that was mediated by physical inactivity and smoking habits (6).

Limited experimental research has been undertaken with regard to the effect of coffee on energy balance and especially energy intake. The majority of the clinical studies have evaluated the effects of caffeine, a coffee constituent, and not those of coffee (which is a mixture of chemical substances) on energy expenditure. According to a recent meta-analysis, including studies dated back to 80s, a dose-response effect of caffeine on 24 h energy expenditure exists with a mean increase of 0.1 kcal mg^{-1} (7). Caffeine has also been studied, but in a lesser extent, in relation to its effect on energy intake and appetite related feelings. In specific, Tremblay et al. observed a lower energy intake in the following meal 30 min after 300 mg of caffeine administration only in men (8). The combination of 400 mg of caffeine with 6 g of red pepper in the experimental daily dietary plan resulted in ~880 kcal lower daily energy intake compared to the no treatment (9), whereas 50 and 100 mg of caffeine amplified the hunger-suppressing effect of nicotine (10).

In relation to coffee, a recent study of our group found no acute effect of coffee containing 3 mg of caffeine/kg of body weight on energy intake and minor changes on appetite-related feelings in nonobese participants compared to decaffeinated coffee and water (11). It is unknown, however, whether higher amounts of caffeinated coffee

AQ3 [1] Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece. Correspondence: Mary Yannakoulia (myiannak@hua.gr) [2] Endocrinology Section, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts, USA [3] Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Beth Israel Deaconess Medical Center Boston, Massachusetts, USA

Disclosure: The authors declared no conflict of interest.

Funding agencies: The study was supported through funding from the Graduate Program of the Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Received: 22 February 2012 **Accepted:** 7 November 2012 **Published online 00 Month 2012. doi:10.1038/oby.20190**

ID: **bharathi.s** | Black Lining: **[ON]** | Time: **12:19** | Path: **//xinchnasin/01journals/Wiley/3B2/OBY#/Vol00000/120138/APPFile/JW-OBY#120138**

TABLE 1 Participants' baseline characteristics, including previous day's energy intake and coffee-caffeine intake during the coffee interventions

Characteristics	Normal-weight participants ($N = 16$)	Overweight/obese participants ($N = 17$)	*P* value
Females, %	50	47	0.78
Age, y	25.4 ± 6.1	29.2 ± 7.7	0.01
Weight, kg	64.0 ± 8.2	87.7 ± 18.6	<0.001
Body mass index, kg m^{-2}	21.3 ± 1.9	30.0 ± 3.9	<0.001
Physical activity level	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.3	0.07
Energy intake in previous day, kcal day^{-1}	2,360 ± 788	2,244 ± 929	0.51
Habitual caffeine intake, mg day^{-1}	229 ± 122	329 ± 115	<0.001
Caffeine in Coffee 3 intervention[a], mg	192 ± 26	263 ± 57	<0.001
Coffee in Coffee 3 intervention[a], g	5.0 ± 0.7	6.9 ± 1.5	<0.001
Caffeine in Coffee 6 intervention[b], mg	383 ± 51	526 ± 114	<0.001
Coffee in Coffee 6 intervention[b], g	10.0 ± 1.3	13.7 ± 3.0	<0.001

Values are means ± SD or relative frequencies; significant difference was set for $P < 0.05$.
[a]Coffee containing 3 mg caffeine/kg body weight.
[b]Coffee containing 6 mg caffeine/kg body weight.

may have a different or a dose-response effect on normal-weight or overweight/obese individuals. Therefore, we conducted a randomized, crossover, controlled study to investigate the acute effects of different amounts of caffeinated coffee on energy intake and appetite feelings, in apparently healthy normal-weight and overweight/obese volunteers.

Methods and Procedures

Subjects

Seventeen normal-weight (of whom nine females) and seventeen overweight/obese (of whom eight females) individuals were recruited for this study. One normal-weight volunteer dropped out without giving a reason after her participation in her first experimental trial, leaving 16 normal-weight individuals participating in the study. Participants' characteristics are presented in Table 1. All of them were apparently healthy and habitual coffee drinkers (≥1 cup of coffee/day). Smokers, athletes, restrainers [total score in the Dutch eating behavior questionnaire (12) and in the Restraint subscale >3], individuals on a diet, those taking medication or having a chronic or acute disease were excluded from the study. All volunteers completed a semiquantitative food frequency questionnaire (FFQ) for the assessment of their usual caffeine intake over the previous year (including several types of caffeinated and decaffeinated coffee, tea, caffeinated soft drinks, energy drinks and chocolate), a physical activity questionnaire (13) and a medical history questionnaire. They were not informed about the true purpose of the study to avoid responses associated with preconceived cognitions regarding the effect of coffee on appetite. All of them gave informed written consent and the experimental protocol was approved by the Harokopio University Ethics Committee. The study was undertaken at the Metabolic Unit of the Department of Nutrition and Dietetics of Harokopio University, from March to June 2011.

Study design and experimental protocol

The study had a randomized, crossover design. Each volunteer took part in three daily trials, separated by, at least, 1-week time. Female participants were on the follicular phase of their menstrual cycle during the experiments to avoid variability of their energy intake due to the different phases of the menstrual cycle (14). Participants' body weight and height were measured on a levelled platform scale and a wall-mounted stadiometer, to the nearest 0.5 kg and 0.5 cm, respectively and BMI was calculated as weight (kg)/height^2 (m^2). The cut-off point of BMI 25 kg m^{-2} was taken to categorize participants as normal-weight (<25 kg m^{-2}) and overweight/obese (≥25 kg m^{-2}) (15).

The day prior each experiment volunteers had to abstain from any caffeine source, alcohol and physical exercise, to sleep at least 7 h and to come at the lab after an overnight fast of 10 h. Furthermore, for the day preceding the second and third experimental day they had to consume similar foods with the day preceding the first experimental day at about the same quantities and hours daily. Participants came to the lab at 9.00 am and they consumed a standardized breakfast snack along with one of the three experimental drinks. The breakfast snack consisted of one slice of white bread, 5 g of butter, and 10 g of white sugar, providing 142 kcal (6.5% of energy from proteins, 62.5% from carbohydrates and 31.0% from lipids). The experimental drinks were 200 ml of either (a) instant coffee with 3 mg caffeine/kg body weight (Coffee 3), (b) instant coffee with 6 mg caffeine/kg body weight (Coffee 6) or (c) water (Control). Volunteers had to consume the breakfast and the drink within 5 min. To record their appetite feelings they completed three 10-cm visual analogue scales (VAS) related to hunger, satiety and desire to eat, in the fasted state (−15 min), immediately after breakfast and drink consumption (0 min) and at the subsequent 15, 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min. During this 3-h period participants were interviewed about the previous day's dietary intake using the 24-h recall method. Blood pressure and heart rate were measured at baseline, 60 and 180 min. Blood pressure was measured in the right forearm of the subject in a sitting position at rest using a standard mercury sphygmomanometer. Heart rate was measured at the wrist.

After the 3-h period participants were offered an *ad libitum* lunch meal from a buffet, consisting of common Greek diet foods (pasta,

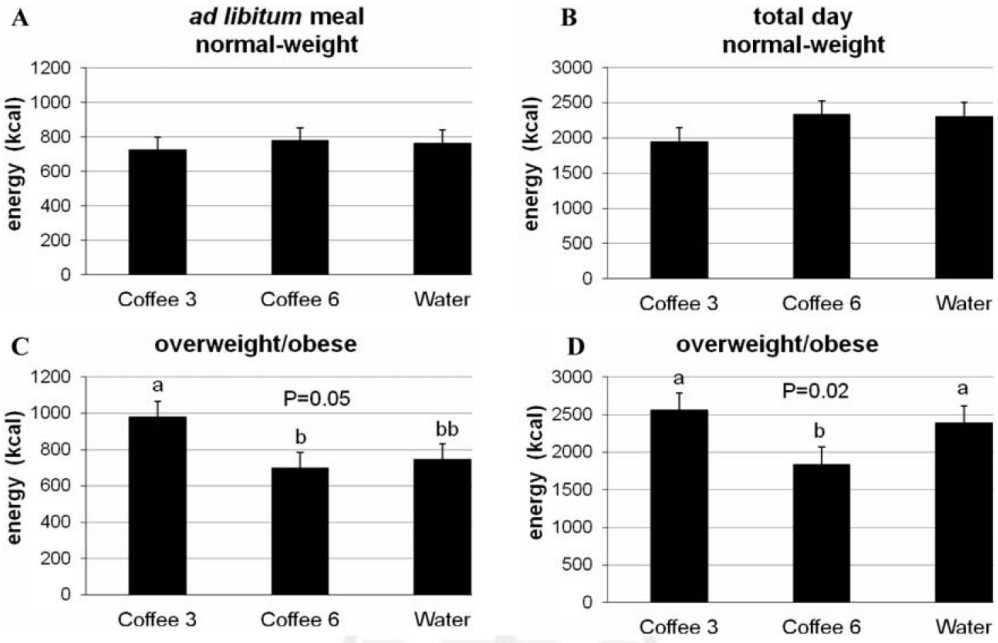


FIGURE 1 Energy intake in the *ad libitum* meal and during total day after the coffee with 3 mg caffeine/kg body weight (Coffee 3), coffee with 6 mg caffeine/kg body weight (Coffee 6) and water interventions in normal-weight and overweight/obese participants. Data are presented as mean ± SD. Means at a time without a common letter differ, $P<0.05$. Double letters indicate marginal significant difference, $P < 0.01$.

tomato sauce, beef, salad, cheese, yogurt, fruit, juice, and chocolate). They consumed as much food as they desired until they felt satiated, within 30 min. Researchers weighted any food participants placed on their plate as well as any leftovers, to record their dietary intake. To monitor a possible decrease in food consumption due to a habituation and a reduced liking of the food, another VAS for meal liking was completed by the participants each time they finished their experimental lunch meal. Finally, the day following the experiment, participants were asked to report their food and fluid intake for the rest of the experimental day—after leaving the lab until they slept—through a telephone recall.

Analysis dietary intake and physical activity information

For the analysis of the dietary intake, in terms of energy and macronutrient intake, the Nutritionist Pro, version 2.2 software (Axxya Systems-Nutritionist Pro, Stafford, TX) was used. The software food database was expanded by the analyses of traditional Greek foods and recipes as well as information provided by food companies. For the determination of participants' usual caffeine intake the caffeine content from the various foods and beverages included in the FFQ was calculated using information from the United States Department of Agriculture National Nutrient Database for Standard Reference (16) as well as the food industry. The physical activity questionnaire was analyzed for participant's energy expenditure of the week prior the completion of the questionnaire and the Physical Activity Level (PAL) (the ratio of total energy expenditure to basal metabolic rate) was calculated for each participant.

Statistical analysis

The experimental design was 3 (intervention groups) × 2 (blocks, i.e., normal-weight vs. overweight/obese). Thus, to adequately detect an increase of 0.5 SD in appetite ratings score, a sample of eight participants per intervention group, i.e., a total of 24 participants was considered necessary to achieve 80% statistical power at 5% significance level of two-sided hypotheses. Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences statistical software package version 18 (SPSS, Chicago, IL). Means for baseline characteristics were compared using the Independed-samples T test and the X^2 test. Repeated measures analysis of covariance (participant code as a covariate) was used for the comparisons of the response curves of VAS ratings, by testing for an intervention effect and a time × intervention interaction. Bonferroni post-hoc test was used to compare one intervention to another. The mean values of energy and macronutrient intake during the *ad libitum* meal and the total day (sum of breakfast, *ad libitum* and rest of the day intakes) between the three trials were compared through univariate analysis of variance and further adjustment was made for the previous day's energy intake or habitual caffeine intake. Furthermore, blood pressure and heart rate values were compared within interventions at the three time points (baseline, 60 and 180 min), through one-way analysis of variance. All tests were two-sided and differences were considered significant at $P < 0.05$. Data are presented as mean ± standard deviation (SD), unless otherwise stated.

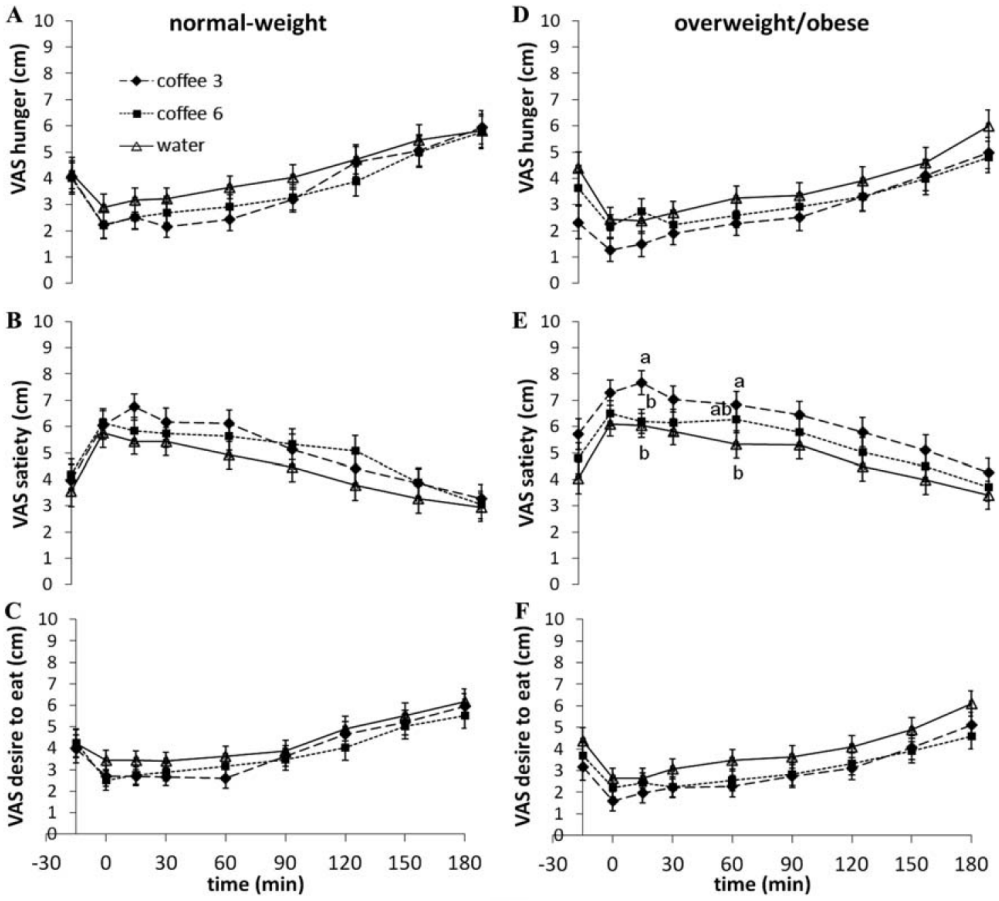


FIGURE 2 Feelings related to hunger, satiety and desire to eat, following coffee with 3 mg caffeine/kg body weight (Coffee 3), coffee with 6 mg caffeine/kg body weight (Coffee 6) and water interventions in normal-weight and overweight/obese participants. Data are presented as mean ± SEM. Means at a time without a common letter differ, $P < 0.05$.

Author Proof

Results

Normal-weight participants consumed comparable energy in the *ad libitum* meal in the three interventions (Figure 1A). The same was also evident for their total daily energy intake (Figure 1B). However, in overweight/obese participants, significant differences were revealed in the energy intake during the *ad libitum* meal ($P = 0.05$) and the whole day ($P = 0.02$) (Figure 1C,D, respectively). In specific, the consumption of Coffee 3 resulted in an elevated energy intake of 233 kcal at the *ad libitum* meal compared to the consumption of water ($P = 0.06$), whereas Coffee 6 consumption presented no difference compared to water consumption. Furthermore, Coffee 3 ingestion resulted in an increased energy intake of 281 kcal at the *ad libitum* meal compared to Coffee 6 ingestion ($P = 0.03$). The consumption of Coffee 6 resulted in 550 kcal lower total daily intake compared to the consumption of water ($P = 0.04$) whereas Coffee 3 consumption presented no difference compared to water consumption. Coffee 6 induced also a 725 kcal lower total energy intake compared to the consumption of Coffee 3 ($P = 0.008$). The results remained unchanged when the energy of the previous day or the habitual caffeine intake were used as covariates in the analysis.

Macronutrient analysis revealed a statistical significant difference in carbohydrates consumption in the total day among the three interventions in overweight/obese volunteers ($P = 0.008$) (data not shown). Coffee 6 consumption induced a significantly higher percentage of energy from carbohydrates compared to water ingestion ($P = 0.002$). Similar results occurred when the energy of the previous day or the habitual caffeine intake were used as covariates.

No significant intervention effect or a time × intervention interaction was found for the ratings in the three VAS scales in normal-weight or overweight/obese participants (Figure 2). However, in overweight/obese participants only, post hoc analysis revealed higher satiety ratings after Coffee 3 consumption at 15 and 60 min compared to water consumption ($P = 0.02$ and 0.04, respectively) and at 15 min compared to Coffee 6 consumption ($P = 0.03$) (Figure 2E).

The VAS ratings for meal liking were not different between the interventions.

Data for blood pressure and heart rate at baseline, 60 and 180 min following breakfast/beverage ingestion are presented in Supporting Information Table 1. No statistical significant difference was observed within the three interventions neither in normal-weight nor in overweight/obese participants.

Discussion

Coffee is one of the most frequently consumed beverages (17). This is the first study that examined a potential dose effect of coffee on energy intake and appetite related feelings in normal-weight and overweight/obese participants. We found that a moderate coffee intake results in lower energy consumption in the subsequent meal as well as in the total day, compared to lower or no intake, only in overweight/obese participants. Thus, if a minimum appetite suppressant amount exists, this is different between overweight/obese and normal-weight individuals; otherwise, a cut-off amount exists only for overweight/obese people. Potential mechanisms that may explain these hypotheses could be related to the appetite hormones and glucose metabolism markers (18). It is known that overweight/obese individuals have different metabolic and/or hormonal profiles compared to normal-weight individuals (19,20) and thus, they may respond differently to dietary factors, like coffee, that can affect appetite hormones and glucose metabolism (21,22). Another potential explanation might be a potentially different rate of caffeine metabolism between the two groups, if the results are mainly attributed to caffeine (23). It remains to be investigated whether higher amounts of coffee and/or caffeine may alter the energy intake of normal-weight individuals, although it is also of question whether higher coffee amounts could be easily drunk as a single dose. Further research is also necessary to evaluate whether the effects observed after Coffee 6 ingestion in the current study, still exist when coffee is administered in two to four doses during the day.

The present study does not indicate a dose-response relationship between coffee drinking and energy intake or appetite-related feelings. A potential explanation might be that by increasing the amount of caffeine and coffee there is also a potential alteration of the equilibrium between the actions of the different coffee compounds. Thus, it could be hypothesized that when a small coffee amount is consumed, i.e., Coffee 3, then the dominant effect comes from the compounds that promote energy intake, but when a higher coffee amount is consumed, i.e., Coffee 6 then the balance is changed in favor of the compounds that prevent energy consumption. However, further research is necessary to confirm such a hypothesis and to examine which compounds may promote energy intake, as caffeine, chlorogenic acids and mannooligosaccharides are known to promote a negative energy balance and/or induce a reduction in body weight (24-29).

The crossover, randomized design of the study is one of the study strengths. The small coffee amount given in the experiment represented the usual intake and the experimental conditions, with the breakfast accompanying coffee consumption in the morning, imitated everyday life conditions. We included men and women and we controlled for women's menstrual cycle to extend our results to both sexes. On the other hand, the results cannot be generalized to other population groups, i.e., nonhealthy, smokers, noncoffee consumers, as the volunteers participated in the study were selected according to specific criteria. Lastly, Coffee 6 was not easily consumed by most of the volunteers, although no major adverse effects were mentioned.

In conclusion, there was no effect of coffee on energy intake and appetite related feelings in normal-weight individuals; however, in overweight/obese coffee was found to exert an effect as consumption of a moderate amount in the morning, providing 6 mg of caffeine/kg body weight (equivalent to two to four cups), significantly reduced energy intake in the lunch, compared to a lower or no intake, and this effect was maintained during the rest of the day. Further research is needed to elucidate responsible mechanisms and the potential of using coffee drinking as an eating behavior included in weight reducing diets. O

Acknowledgments

We would like to thank Antigoni Tsiafitsa for her technical assistance.

© 2012 The Obesity Society

References

1. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:101-123.
2. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, et al. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in US women. *Diabetes Care* 2005;28:1390-1396.
3. Odegaard AO, Pereira MA, Koh WP, et al. Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:979-985.
4. Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, et al. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1121-1129.
5. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Rajpathak S, et al. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:674-680.
6. Yannakoulia M, Tyrovolas S, Bountziouka V, et al. The mediating effect of physical activity and smoking on the relationship between coffee drinking and body weight in elderly individuals: the Mediterranean Islands study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1208-1210.
7. Hursel R, Viechtbauer W, Dulloo AG, et al. The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: a meta-analysis. *Obes Rev* 2011;12:e573-e581.
8. Tremblay A, Masson E, Leduc S, et al. Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. *Nutr Res* 1988;8:553-558.
9. Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V, et al. Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24 h energy balance in subjects given free access to foods. *Br J Nutr* 2001;85:203-211.
10. Jessen A, Buemann B, Toubro S, et al. The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:327-333.
11. Gavrieli A, Yannakoulia M, Fragopoulou E, et al. Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite, or inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men. *J Nutr* 2011;141:703-707.
12. van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares JP. The DEBQ for assessment of restrained, emotional and external eating behaviour. *Int J Eating Disord* 1986;5:295-315.
13. *Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults Proceedings of the Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics*, Athens, Greece: Beta Medical Publishing, 2006.
14. Brennan IM, Feltrin KL, Nair NS, et al. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G602-G610.
15. Global database on body mass index. Available at: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (2012) Accessed 29 August 2012.
16. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23. Nutrient Data Laboratory Home Page, Available at: http://www.ars.usda.gov/nutrientdata (2010).
17. Storey ML, Forshee RA, Anderson PA. Beverage consumption in the US population. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1992-2000.
18. Wynne K, Stanley S, McGowan B, et al. Appetite control. *J Endocrinol* 2005;184:291-318.

19. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:207-223.
20. Neary MT, Batterham RL. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. *Pharmacol Ther* 2009;124:44-56.
21. Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr* 2003;78:728-733.
22. Douglas BR, Jansen JB, Tham RT, et al. Coffee stimulation of cholecystokinin release and gallbladder contraction in humans. *Am J Clin Nutr* 1990;52:553-556.
23. Kamimori GH, Somani SM, Knowlton RG, et al. The effects of obesity and exercise on the pharmacokinetics of caffeine in lean and obese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;31:595-600.
24. Thom E. The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. *J Int Med Res* 2007;35:900-908.
25. St-Onge MP, Salinardi T, Herron-Rubin K, et al. A weight-loss diet including coffee-derived mannooligosaccharides enhances adipose tissue loss in overweight men but not women. *Obesity (Silver Spring)* 2011. AQ2
26. Salinardi TC, Rubin KH, Black RM, et al. Coffee mannooligosaccharides, consumed as part of a free-living, weight-maintaining diet, increase the proportional reduction in body volume in overweight men. *J Nutr* 2010;140:1943-1948.
27. Tremblay AME, Leduc S, Houde A, Despres JP. Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. *Nutr Res* 1988;8:553-558.
28. Vinson JA, Burnham BR, Nagendran MV. Randomized, double-blind, placebo-controlled, linear dose, crossover study to evaluate the efficacy and safety of a green coffee bean extract in overweight subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:21-27.
29. Dulloo AG, Geissler CA, Horton T, et al. Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. *Am J Clin Nutr* 1989;49:44-50.

Author Proof

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΚΑΦΕ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΕ ΑΙΣΘΗΜΑΤΑ ΟΡΕΞΗΣ ΥΓΙΩΝ ΑΝΔΡΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

Άννα Γαβριέλη, Ειρήνη Καλούδη, Μαίρη Γιαννακούλια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, Ελλάδα

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Γιαννακούλια Μαίρη, Ελ. Βενιζέλου 70, 17671, Καλλιθέα, Ελλάδα, τηλέφωνο: 210 9549175, fax: 210 9549141, e-mail: myianna@hua.gr

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης διαφορετικών ποσοτήτων καφέ σε αισθήματα όρεξης και στην πρόσληψη ενέργειας υγιών εθελοντών. **Υλικό-Μέθοδος:** Συγκεκριμένα, στη μελέτη συμμετείχαν 17 άντρες, συστηματικοί καταναλωτές καφέ οι οποίοι πήραν μέρος σε τρεις δοκιμασίες με τυχαία σειρά όπου έπρεπε να καταναλώσουν ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα μαζί με 200ml είτε καφέ με 3 ή 6mg καφεΐνης/κιλό σωματικού βάρους ή νερό. Πριν τη κατανάλωση (νηστεία) και σε τακτά χρονικά διαστήματα για τρεις ώρες μετά την κατανάλωση οι εθελοντές αξιολογούσαν τα αισθήματα της πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό σε 10βάθμιες οπτικές κλίμακες. Στη συνέχεια κατανάλωσαν ένα μεσημεριανό γεύμα *κατά βούληση*, και οι ερευνητές κατέγραψαν τη διαιτητική τους πρόσληψη. Την επόμενη ημέρα ζητήθηκε από τους εθελοντές να ανακαλέσουν τη διαιτητική πρόσληψη της υπόλοιπης πειραματικής ημέρας, φεύγοντας από το εργαστήριο. **Αποτελέσματα:** Η κατανάλωση καφέ με 3mg καφεΐνης μείωσε το αίσθημα της πείνας στα 30 και 60 λεπτά σε σχέση με την κατανάλωση νερού, ενώ η κατανάλωση καφέ με 6mg καφεΐνης μείωσε το αίσθημα της επιθυμίας για φαγητό 150 και 180 λεπτά με την κατανάλωση σε σχέση το νερό ($P \leq 0,05$ για όλα). Δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση μεταξύ των δοκιμασιών στην ενεργειακή πρόσληψη στο γεύμα *κατά βούληση* ή στο σύνολο της ημέρας. **Συμπεράσματα:** Η κατανάλωση διαφορετικών ποσοτήτων καφέ (~2 και ~4 φλιτζάνια) παρουσιάζει μικρή επίδραση σε αισθήματα όρεξης σε σχέση με την κατανάλωση νερού χωρίς να οδηγεί σε στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στην ενεργειακή πρόσληψη.

Λέξεις κλειδιά: καφές, όρεξη, ενεργειακή πρόσληψη, κλινική δοκιμασία

Abstract

Purpose: Purpose of the present study is to investigate the effect of different amounts of coffee on appetite-related feelings and on energy intake. **Methods:** Seventeen healthy males participated in the study. Each of them took part in 3 daily trials in a random order. Participants had to consume a standardized breakfast along with one of the three 200 ml experimental drinks i.e. coffee with 3 or 6 mg caffeine/kg body weight or water. At fasting and at standard time points for the 3 hours following consumption participants rated their feelings in relation to hunger, satiety and desire to eat on 10cm visual analogues scales. At the end of the 3 h period they consumed an *ad libitum* lunch meal, while investigators recorded their dietary intake. The next day participants recalled what they had consumed during the rest of the experimental day after leaving the lab. **Results:** Consumption of coffee with 3 mg caffeine reduced hunger feelings at 30 and 60 min compared to water consumption, whereas coffee with 6 mg ingestion decreased desire to eat at 150 and 180 min compared to water consumption ($P \leq 0.05$ for all values). No significant difference was observed for the energy intake of the *ad libitum* meal or in the total day between the three trials. **Discussion:** The ingestion of different amounts of coffee (~2 and ~4 cups) presents a minor impact on appetite feelings but no effect on energy intake.

Key words: coffee, appetite, energy intake, clinical study

Εισαγωγή

Η ρύθμιση της όρεξης επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες μεταξύ των οποίων και η τροφή, τόσο σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών όσο και σε επίπεδο τροφίμων. Για τα μακροθρεπτικά συστατικά φαίνεται να υπάρχει μία ιεραρχία αυτών όσον αφορά την επίδρασή τους στο αίσθημα του κορεσμού, με τις πρωτεΐνες να οδηγούν σε υψηλότερα αισθήματα κορεσμού, ακολουθούμενες από τους υδατάνθρακες και τα λιπίδια, χωρίς ωστόσο να υπάρχει σε όλες τις περιπτώσεις και αντίστοιχη επίδραση στην ενεργειακή πρόσληψη.[1-4] Για τα μικροθρεπτικά συστατικά, η έρευνα δεν είναι τόσο εκτεταμένη και έχει εστιάσει κυρίως στο ασβέστιο και στη βιταμίνη D. Ενώ η πρόσληψη γευμάτων υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο και βιταμίνη D συμβάλλει σε χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη στο επόμενο 24ώρο, συγκριτικά με αντίστοιχα ισοθερμιδικά γεύματα χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο και βιταμίνη D,[5] σε επίπεδο τροφίμων φαίνεται από επιδημιολογικά δεδομένα ότι η υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων σχετίζεται με υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη σε σχέση με τη χαμηλή κατανάλωση (≥4 σε σύγκριση με ≤1 μερίδες γαλακτοκομικών/ημέρα).[6]

Ένα άλλο συστατικό της δίαιτας το οποίο έχει μελετηθεί εκτενώς ως προς την επίδρασή του στην αύξηση του αισθήματος του κορεσμού και στη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης είναι οι διαιτητικές ίνες.[7] Λόγω του ρόλου των διαιτητικών ινών στην αύξηση του κορεσμού, τρόφιμα πλούσια σε διαιτητικές ίνες φαίνεται να παρουσιάζουν αντίστοιχες επιδράσεις, όπως για παράδειγμα τα φρούτα,[8] τα λαχανικά,[9] τα όσπρια[10] και τα ολικής άλεσης δημητριακά.[11] Άλλα τρόφιμα και συστατικά που έχουν μελετηθεί ως προς την αύξηση του κορεσμού, τη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης ή/και την καλύτερη ρύθμιση του σωματικού βάρους είναι η κόκκινη πιπεριά και η περιεχόμενη καψαϊσίνη, το πράσινο τσάι και η περιεχόμενη καφεΐνη.[12]

Ο καφές, επίσης καφεϊνούχο ποτό, φαίνεται να έχει διπλή δράση: αφενός φαίνεται να αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη, κυρίως λόγω της δράσης της καφεΐνης,[13] αφετέρου νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν τις επιδράσεις του στην ενεργειακή πρόσληψη και στο σωματικό βάρος. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση καφέ σχετίζεται με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος,[14] και η αύξηση της κατανάλωσής του στο πέρασμα των χρόνων σχετίζεται με μικρότερη αύξηση σωματικού βάρους.[15] Από την άλλη, ο καφές δεν φαίνεται να επιδρά στην όρεξη και στην πρόσληψη ενέργειας υγιών εθελοντών 3 ώρες μετά την κατανάλωση.[16] Ωστόσο, η ερευνητική δραστηριότητα σε αυτόν τον τομέα είναι πολύ πρώιμη και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η

διερεύνηση της κατανάλωσης διαφορετικών δόσεων καφεϊνούχου καφέ στην πρόσληψη ενέργειας, μακροθρεπτικών συστατικών και σε αισθήματα που σχετίζονται με την όρεξη σε υγιείς άντρες εθελοντές.

Μεθοδολογία

Για τη μελέτη προσεγγίστηκαν σαράντα τρεις άντρες. Από αυτούς ξεκίνησαν την πειραματική διαδικασία δεκαοχτώ εθελοντές, ωστόσο ένας από αυτούς δεν την ολοκλήρωσε λόγω γαστρεντερικών διαταραχών μετά τη λήψη της υψηλής δόσης καφέ. Τελικά στη μελέτη συμμετείχαν δεκαεφτά εθελοντές, τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον Πίνακα 1. Η δειγματοληψία βασίστηκε σε δείγμα ευκολίας. Οι συμμετέχοντες ήταν υγιείς, συστηματικοί καταναλωτές καφέ (≥1 φλιτζάνι καφέ/ημέρα), μη καπνιστές, με φυσιολογική συμπεριφορά απέναντι στο φαγητό [ερωτηματολόγιο Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), $DEBQ_{score}$ ≤3].[17] Από τη μελέτη αποκλείστηκαν εθελοντές που ήταν αθλητές, άτομα με κάποια ασθένεια, όσοι έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή, καθώς και άτομα που ακολουθούσαν κάποια ειδική διατροφή. Όλοι οι συμμετέχοντες συμμετείχαν σε έναν προκαταρκτικό έλεγχο όπου συμπλήρωσαν ένα ιατρικό ιστορικό, ένα ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας,[18] το ερωτηματολόγιο DEBQ, ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο για την κατανάλωση καφεϊνούχων ποτών και τροφίμων και, στο τέλος, έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στην ερευνητική μελέτη. Οι εθελοντές δεν ενημερώθηκαν για τον πραγματικό σκοπό της μελέτης προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αποκρίσεις τους στην πρόσληψη φαγητού σύμφωνα με προσωπικές τους πεποιθήσεις σχετικά με την επίδραση του καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη, και πληροφορήθηκαν τον πραγματικό σκοπό της μελέτης αφού ολοκλήρωσαν την πειραματική διαδικασία. Το πειραματικό πρωτόκολλο της μελέτης πήρε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μεταβολική Μονάδα του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Κάθε εθελοντής συμμετείχε σε 3 ημερήσιες δοκιμασίες με τυχαία σειρά, που απείχαν η μία από την άλλη τουλάχιστον μία εβδομάδα. Η σειρά αυτή καθορίστηκε από πίνακα τυχαίων αριθμών. Την ημέρα πριν από κάθε πειραματική δοκιμασία κάθε συμμετέχοντας έπρεπε να αποφύγει να καταναλώσει οποιαδήποτε πηγή καφεΐνης και αλκοόλ, να αποφύγει την γυμναστική, να κοιμηθεί καλά το βράδυ (≥ 7 ώρες/νύχτα), να κάνει 10ωρη νηστεία πριν έρθει στο εργαστήριο και να καταναλώσει τα ίδια τρόφιμα, στις ίδιες περίπου ώρες και ποσότητες με τις αντίστοιχες που καταναλώθηκαν την ημέρα πριν από την πρώτη πειραματική διαδικασία.

Το πρωί κάθε πειραματικής δοκιμασίας οι εθελοντές έρχονταν στο εργαστήριο (~9.00 π.μ.), όπου κατανάλωναν ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα (1 φέτα λευκό ψωμί τοστ, 5 γρ βούτυρο, 10 γρ ζάχαρη -το πρωινό γεύμα παρείχε 142 kcal με 6,5% της συνολικής ενέργειας από πρωτεΐνες, 62,5% από υδατάνθρακες και 31,0% από λιπίδια-) μαζί με ένα από τα τρία πειραματικά ποτά: α) 200 ml στιγμιαίου καφεϊνούχου καφέ με 3 mg καφεΐνης /κιλό σωματικού βάρους (Καφές 3), β) 200 ml στιγμιαίου καφεϊνούχου καφέ με 6 mg καφεΐνης /κιλό σωματικού βάρους (Καφές 6), γ) 200 ml νερού (δοκιμασία ελέγχου). Στη νηστεία και σε τακτά χρονικά διαστήματα (0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 και 180 λεπτά) για τις επόμενες 3 ώρες οι εθελοντές αξιολογούσαν τα υποκειμενικά αισθήματά τους σχετικά με την πείνα, τον χορτασμό/κορεσμό και την επιθυμία τους για φαγητό σε τρεις 10βάθμιες οπτικές κλίμακες (visual analogue scales-VAS).[19] Κατά τη διάρκεια της 3ωρης αυτής περιόδου ανακάλεσαν τα τρόφιμα και τις ποσότητες που κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα μέσω μιας ανάκλησης 24ώρου. Όταν τελείωσε η 3ωρη περίοδος, προσφέρθηκε στους εθελοντές ένα μεσημεριανό γεύμα *κατά βούληση*[20] από μπουφέ (με τα εξής τρόφιμα: μακαρόνια, σάλτσα, μπιφτέκι, τυριά, σαλάτα, φρούτα, χυμός, γιαούρτι, μέλι, σοκολάτα), και τους ζητήθηκε να καταναλώσουν ό,τι και όσο φαγητό ήθελαν μέχρι να νοιώσουν χορτασμό. Ταυτόχρονα, οι ερευνητές κατέγραφαν λεπτομερώς και ζύγιζαν οτιδήποτε οι εθελοντές έβαζαν στο πιάτο τους καθώς και όποια υπολείμματα άφηναν. Την επόμενη ημέρα οι ερευνητές τηλεφώνησαν στους εθελοντές για να ανακαλέσουν τα τρόφιμα και ποτά που κατανάλωσαν από τη στιγμή που έφυγαν από το εργαστήριο μέχρι και που κοιμήθηκαν.

Τα διατροφικά δεδομένα αναλύθηκαν ως προς την ενέργεια και τα μακροθρεπτικά συστατικά με το διατροφικό πρόγραμμα Nutritionist Pro 2.2 (Axxya Systems-Nutritionist Pro, Stafford, TX, USA), του οποίου η βάση δεδομένων εμπλουτίστηκε με παραδοσιακά τρόφιμα καθώς και με διατροφικές πληροφορίες από εταιρίες τροφίμων. Από σχετικό ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας (REF), εκτιμήθηκε η ημερήσια ενεργειακή δαπάνη των εθελοντών από δραστηριότητες που έκαναν την εβδομάδα που προηγούνταν της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Στη συνέχεια υπολογίστηκε το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (Physical Activity Level-PAL) των εθελοντών, ως το πηλίκο της ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης προς τον ημερήσιο μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας. Η συνήθης πρόσληψη καφεΐνης των εθελοντών προσδιορίστηκε από την εκτίμηση της περιεχόμενης καφεΐνης των καφεϊνούχων τροφίμων και ποτών του ειδικά διαμορφωμένου ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου, με τη χρήση διατροφικών πληροφοριών από το United States Department

of Agriculture National Nutrient Database for Standard Reference[21] καθώς και από τη βιομηχανία τροφίμων.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences έκδοση 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, εκτός αν αναφέρεται κάτι διαφορετικό. Για τον καθορισμό του αριθμού των εθελοντών έγινε εκτίμηση ισχύος πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας. Συγκεκριμένα, για να ανιχνευτεί μια αύξηση κατά 0,5 τυπικές αποκλίσεις στις αναλογικές κλίμακες που αξιολογούσαν τα αισθήματα της όρεξης, απαιτούνταν 9 άτομα ανά δοκιμασία προκειμένου να επιτευχθεί στη μελέτη 90% στατιστική ισχύς σε 5% επίπεδο σημαντικότητας σε αμφίπλευρη υπόθεση. Η κανονικότητα των δεδομένων ελέγχθηκε με PP-plots και όλα τα δεδομένα ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Η σύγκριση των δεδομένων σχετικά με τα αισθήματα της όρεξης έγινε με τη ανάλυση της συνδιακύμανσης (ο κωδικός του εθελοντή χρησιμοποιήθηκε ως συμπαράγοντας) για την εύρεση πιθανής επίδρασης της παρέμβασης ή αλληλεπίδρασης μεταξύ της παρέμβασης και του χρόνου. Για τις επιμέρους συγκρίσεις ο έλεγχος του Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθεί η μία παρέμβαση με την άλλη. Επιπλέον, υπολογίστηκε η ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη [από το άθροισμα των επιμέρους περιοχών κάτω και πάνω από το σημείο νηστείας], καθώς και η αυξανόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη [με βάση τον τύπο: *ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη-(τιμή νηστείας x 3,25 ώρες)/2*] για τα αισθήματα της όρεξης. Η σύγκριση της ολικής και αυξανόμενης περιοχής κάτω από την καμπύλη, των δεδομένων σχετικά με την ενεργειακή πρόσληψη του μεσημεριανού γεύματος και της συνολικής ημέρας, καθώς και των μακροθρεπτικών συστατικών αντίστοιχα, έγινε με την ανάλυση της διακύμανσης για την εύρεση πιθανής επίδρασης της παρέμβασης. Για τις επιμέρους συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος του Bonferroni. Τέλος, όλες οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν χρησιμοποιώντας ως συμπαράγοντα την ενεργειακή πρόσληψη της προηγούμενης ημέρας. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε για $P<0,05$.

Αποτελέσματα

Η ανάλυση των δεδομένων σχετικά με τα αισθήματα της όρεξης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή αλληλεπίδραση της παρέμβασης και του χρόνου στα αισθήματα της όρεξης (Γράφημα 1). Ωστόσο, η ανάλυση στις επιμέρους χρονικές στιγμές ανέδειξε κάποιες σημαντικές διαφορές και τάσεις διαφοροποίησης μεταξύ των δοκιμασιών (Γράφημα 1). Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε σημαντική μείωση του αισθήματος της πείνας μετά την κατανάλωση Καφέ 3 σε σχέση με την κατανάλωση νερού στα 30 και 60 λεπτά ($P=0,04$

και P=0,05, αντιστοίχως). Επιπρόσθετα, η κατανάλωση Καφέ 3 αύξησε σημαντικά περισσότερο το αίσθημα του χορτασμού/κορεσμού σε σχέση με την κατανάλωση Καφέ 6 στα 15 λεπτά (P=0,02). Βρέθηκε, επίσης, σημαντική μείωση του αισθήματος της επιθυμίας για φαγητό μετά την κατανάλωση Καφέ 6 στα 150 και 180 λεπτά σε σχέση με την κατανάλωση νερού (P=0,05 και P=0,04, αντιστοίχως).

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις περιοχές, ολική και αυξανόμενη, κάτω από την καμπύλη των αισθημάτων της όρεξης μεταξύ των τριών δοκιμασιών. Στις επιμέρους αναλύσεις, υπήρξε μία τάση για υψηλότερη ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη του χορτασμού/κορεσμού μετά την πρόσληψη Καφέ 3 σε σχέση με την κατανάλωση νερού (P=0,07). Όταν λήφθηκε υπόψη ως συμπαράγοντας η ενέργεια που καταναλώθηκε την προηγούμενη ημέρα ή η κατηγορία δείκτη μάζας σώματος, η τάση αυτή έγινε σημαντική διαφορά (P=0,04 και P=0,03, αντιστοίχως), ενώ τα υπόλοιπα αποτελέσματα παρέμειναν ίδια. Όσον αφορά την πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών (Πίνακας 2), δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δοκιμασίες ούτε στο γεύμα *κατά βούληση* ούτε στο σύνολο της ημέρας. Τα αποτελέσματα παρέμειναν ίδια και αφού λήφθηκε υπόψη ως συμπαράγοντας η ενέργεια της προηγούμενης ημέρας ή η κατηγορία του δείκτη μάζας σώματος.

Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η κατανάλωση μιας συνήθους δόσης καφέ, η οποία περιέχει 3 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους και αντιστοιχεί σε ~1-2 φλιτζάνια καφέ, φαίνεται να έχει μία μικρή επίδραση στα αισθήματα της όρεξης υγειών αντρών εθελοντών. Επίσης μικρή επίδραση φαίνεται να έχει η διπλάσια δόση, ενώ καμία από τις δύο ποσότητες καφέ δεν επηρέασε την ενεργειακή πρόσληψη των εθελοντών.

Η κατανάλωση καφεΐνης ενισχύει το αίσθημα της πληρότητας και αμβλύνει το αίσθημα της πείνας που προκαλεί η νικοτίνη.[22] Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα των Tremblay et al υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη καφεΐνης μειώνει την ενεργειακή πρόσληψη ανδρών 30 λεπτά μετά την κατανάλωση.[23] Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη 3 ώρες μετά την κατανάλωση καφέ δεν καταγράφηκε επίδραση στη διαιτητική πρόσληψη εθελοντών. Η διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων μας σε σχέση με την προηγούμενη έρευνα μπορεί πιθανώς να εξηγηθεί από το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης διαφόρων μη- καφεϊνούχων συστατικών του καφέ με την καφεΐνη ή/και από το γεγονός ότι η επίδραση του καφέ, αν υπάρχει, μπορεί να χάνεται τρεις

ώρες μετά την κατανάλωση, οπότε να αξίζει να μετρηθεί η ενεργειακή πρόσληψη σε συντομότερο χρονικό διάστημα.

Συστατικά του καφέ όπως τα χλωρογενή οξέα και οι ολιγοσακχαρίτες της μαννόζης έχουν μελετηθεί ως προς την επίδρασή τους στη ρύθμιση του σωματικού βάρους, παρουσιάζοντας ευεργετική επίδραση στην απώλεια βάρους,[24-26] χωρίς ωστόσο να έχει μελετηθεί η άμεση επίδρασή τους στην πρόσληψη ενέργειας. Σε προηγούμενη μελέτη, η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ, ο οποίος περιείχε 3 mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους, και μη καφεϊνούχου καφέ δεν οδήγησε σε διαφοροποίηση της ενεργειακής πρόσληψης μεταξύ των δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένης και δοκιμασίας ελέγχου,[16] υποδεικνύοντας ότι σε αυτή την ποσότητα καφέ, ούτε η καφεΐνη ούτε άλλα μη καφεϊνούχα συστατικά μπορούν να επηρεάσουν την επακόλουθη πρόσληψη ενέργειας των εθελοντών.

Η παρούσα μελέτη δεν υποστηρίζει κάποια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και των υποκειμενικών αισθημάτων όρεξης και της διαιτητικής πρόσληψης εθελοντών. Η χαμηλή δόση καφέ που χορηγήθηκε περιείχε ποσότητα καφεΐνης πολύ κοντά στη συνήθη ποσότητα που κατανάλωναν οι εθελοντές, ενώ η υψηλή δόση καφέ περιείχε καφεΐνη σε αρκετά υψηλότερη ποσότητα από τη συνήθη των εθελοντών. Η υψηλή δόση καφέ αναμενόταν ως πιο πιθανή να προκαλέσει διαφοροποίηση σε σχέση με τη συνήθη δόση κατανάλωσης καφέ των εθελοντών, ωστόσο η υπόθεση ότι κάποια συστατικά του καφέ μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετικές δράσεις σε διαφορετικές ποσότητες χορήγησης[27] δεν φαίνεται να ισχύει για την πρόσληψη ενέργειας που εξετάσθηκε στην παρούσα μελέτη αν και ίσως οι ποσότητες χορήγησης δεν ήταν επαρκείς για να φανεί μία τέτοια διαφοροποίηση.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγονται το επαρκές μέγεθος δείγματος και ο τυχαιοποιημένος, διπλά διασταυρούμενος σχεδιασμός της. Εξετάσθηκε, πέρα από την υψηλή δόση καφέ, και μία μικρότερη δόση η οποία μπορεί να χαρακτηρισθεί ως συνήθης. Επίσης, έγινε προσπάθεια μίμησης των συνθηκών της καθημερινότητας με το να χορηγηθεί ο καφές το πρωί συνοδευόμενος από ένα πρωινό γεύμα. Στα μειονεκτήματα μπορούν να αναφερθούν ότι τα αποτελέσματα δε μπορούν να γενικευτούν στον ευρύτερο πληθυσμό, ή σε πληθυσμούς με κάποιο νόσημα, καθώς οι εθελοντές επιλέχθηκαν με συγκεκριμένα κριτήρια και περαιτέρω διερεύνηση χρειάζεται για συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες. Θα ήταν ενδιαφέρον επόμενες μελέτες να εξετάσουν την επίδραση του καφέ στην όρεξη και στην πρόσληψη ενέργειας και σε γυναίκες, καθώς και σε άτομα διαφορετικού δείκτη μάζας σώματος. Τα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν διαφορετικό προφίλ όρεξης σε σχέση με τα

φυσιολογικού βάρους άτομα και ίσως να αποκρίνονται διαφορετικά στην κατανάλωση καφέ όσον αφορά τα παραπάνω, όπως συμβαίνει σε δείκτες μεταβολισμού της γλυκόζης. Τέλος, να σημειωθεί ότι οι εθελοντές δήλωσαν δυσκολία στην κατανάλωση της εφάπαξ υψηλής δόσης καφέ (που περιείχε 6 mg καφεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους) και ίσως να την ανέχονταν καλύτερα αν ήταν διασπασμένη σε μικρότερες δόσεις μέσα στην ημέρα.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η κατανάλωση διαφορετικών ποσοτήτων καφέ (~2 και ~4 φλιτζανιών) μπορεί να μειώσει σε μικρό βαθμό την όρεξη όπως αξιολογείται από υποκειμενικά αισθήματα, χωρίς όμως αυτό να αντανακλάται στην πρόσληψη ενέργειας τρεις ώρες μετά την κατανάλωση σε σχέση με την κατανάλωση νερού. Περαιτέρω έρευνα κρίνεται απαραίτητη προκειμένου να διερευνηθούν οι όποιες επιδράσεις του σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες, καθώς και αν υπάρχει επίδραση στην διαιτητική πρόσληψη γεύματος που καταναλώνεται σε λιγότερο από 3 ώρες από την κατανάλωση καφέ.

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την κυρία Τσιαφίτσα Αντιγόνη για την τεχνική υποστήριξή της στη μελέτη, καθώς, και τις εταιρίες τροφίμων Barilla, Kraft και ΦΑΓΕ για τις δωρεές τροφίμων που βοήθησαν στην επιτυχή πραγματοποίηση της μελέτης.

Δήλωση Συμφερόντων

Οι ερευνητές της μελέτης, Αννα Γαβριέλη, Ειρήνη Καλούδη και Μαρία Γιαννακούλια, δεν έχουν να δηλώσουν κάποιο συμφέρον από τη μελέτη.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Johnstone AM, Stubbs RJ, Harbron CG. Effect of overfeeding macronutrients on day-to-day food intake in man. *Eur J Clin Nutr* 1996; **50**(7)**:** 418-30.
2. Marmonier C, Chapelot D, Louis-Sylvestre J. Effects of macronutrient content and energy density of snacks consumed in a satiety state on the onset of the next meal. *Appetite* 2000; **34**(2)**:** 161-8.
3. Stubbs RJ, van Wyk MC, Johnstone AM, Harbron CG. Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance. *Eur J Clin Nutr* 1996; **50**(7)**:** 409-17.
4. Poppitt SD, McCormack D, Buffenstein R. Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiol Behav* 1998; **64**(3)**:** 279-85.
5. Ping-Delfos WC, Soares M. Diet induced thermogenesis, fat oxidation and food intake following sequential meals: influence of calcium and vitamin D. *Clin Nutr* 2011; **30**(3)**:** 376-83.
6. Ranganathan R, Nicklas TA, Yang SJ, Berenson GS. The nutritional impact of dairy product consumption on dietary intakes of adults (1995-1996): the Bogalusa Heart Study. *J Am Diet Assoc* 2005; **105**(9)**:** 1391-400.
7. Kristensen M, Jensen MG. Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite* 2011; **56**(1)**:** 65-70.
8. Farajian P, Katsagani M, Zampelas A. Short-term effects of a snack including dried prunes on energy intake and satiety in normal-weight individuals. *Eat Behav* 2010; **11**(3)**:** 201-3.
9. Roe LS, Meengs JS, Rolls BJ. Salad and satiety. The effect of timing of salad consumption on meal energy intake. *Appetite* 2011; **58**(1)**:** 242-248.
10. Mollard RC, Zykus A, Luhovyy BL, Nunez MF, Wong CL, Anderson GH. The acute effects of a pulse-containing meal on glycaemic responses and measures of satiety and satiation within and at a later meal. *Br J Nutr* 2011**:** 1-9.
11. Rosen LA, Ostman EM, Bjorck IM. Effects of cereal breakfasts on postprandial glucose, appetite regulation and voluntary energy intake at a subsequent standardized lunch; focusing on rye products. *Nutr J* 2011; **10:** 7.
12. Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM, Berube-Parent S, Tremblay A. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiol Behav* 2006; **89**(1)**:** 85-91.

13. Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P, Anantharaman K, Jequier E. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1980; **33**(5)**:** 989-97.
14. Odegaard AO, Pereira MA, Koh WP, Arakawa K, Lee HP, Yu MC. Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008; **88**(4)**:** 979-85.
15. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**(3)**:** 674-80.
16. Gavrieli A, Yannakoulia M, Fragopoulou E, Margaritopoulos D, Chamberland JP, Kaisari P *et al.* Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite, or inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men. *J Nutr* 2011; **141**(4)**:** 703-7.
17. van Strien T, Frijters, JER., Bergers, GPA. & Defares. The DEBQ for assessment of Restrained, Emotional and External Eating Behaviour. *International Journal of Eating Disorders* 1986; **5**(2)**:** 295-315.
18. Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. *Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics*; Athens, Greece. Beta Medical Publishing, 2006.
19. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**(1)**:** 38-48.
20. Gregersen NT, Flint A, Bitz C, Blundell JE, Raben A, Astrup A. Reproducibility and power of ad libitum energy intake assessed by repeated single meals. *Am J Clin Nutr* 2008; **87**(5)**:** 1277-81.
21. U.S. Department of Agriculture ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23. . In, 2010. .
22. Jessen A, Buemann B, Toubro S, Skovgaard IM, Astrup A. The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. *Diabetes Obes Metab* 2005; **7**(4)**:** 327-33.
23. Tremblay A, Masson E, Leduc S, Houde A, Despres J. Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. *Nutr Res* 1988; **8:** 553-558.
24. Thom E. The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. *J Int Med Res* 2007; **35**(6)**:** 900-8.

25. St-Onge MP, Salinardi T, Herron-Rubin K, Black RM. A Weight-Loss Diet Including Coffee-Derived Mannooligosaccharides Enhances Adipose Tissue Loss in Overweight Men but Not Women. *Obesity (Silver Spring)* 2011.
26. Salinardi TC, Rubin KH, Black RM, St-Onge MP. Coffee mannooligosaccharides, consumed as part of a free-living, weight-maintaining diet, increase the proportional reduction in body volume in overweight men. *J Nutr* 2010; **140**(11)**:** 1943-8.
27. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr* 2011; **93**(6)**:** 1212-9.

Λεζάντες γραφημάτων

Γράφημα 1. Κατάταξη των υποκειμενικών αισθημάτων της όρεξης: πείνας, χορτασμού/κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό πριν και μετά την κατανάλωση Καφέ 3, Καφέ 6 και νερού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα. Διαφορετικά μονά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, $P<0,05$. Διπλά γράμματα στην ίδια χρονική στιγμή δηλώνουν τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά, $P<0,1$.

Πίνακες

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά εθελοντών. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή ως ποσοστό, N=17.

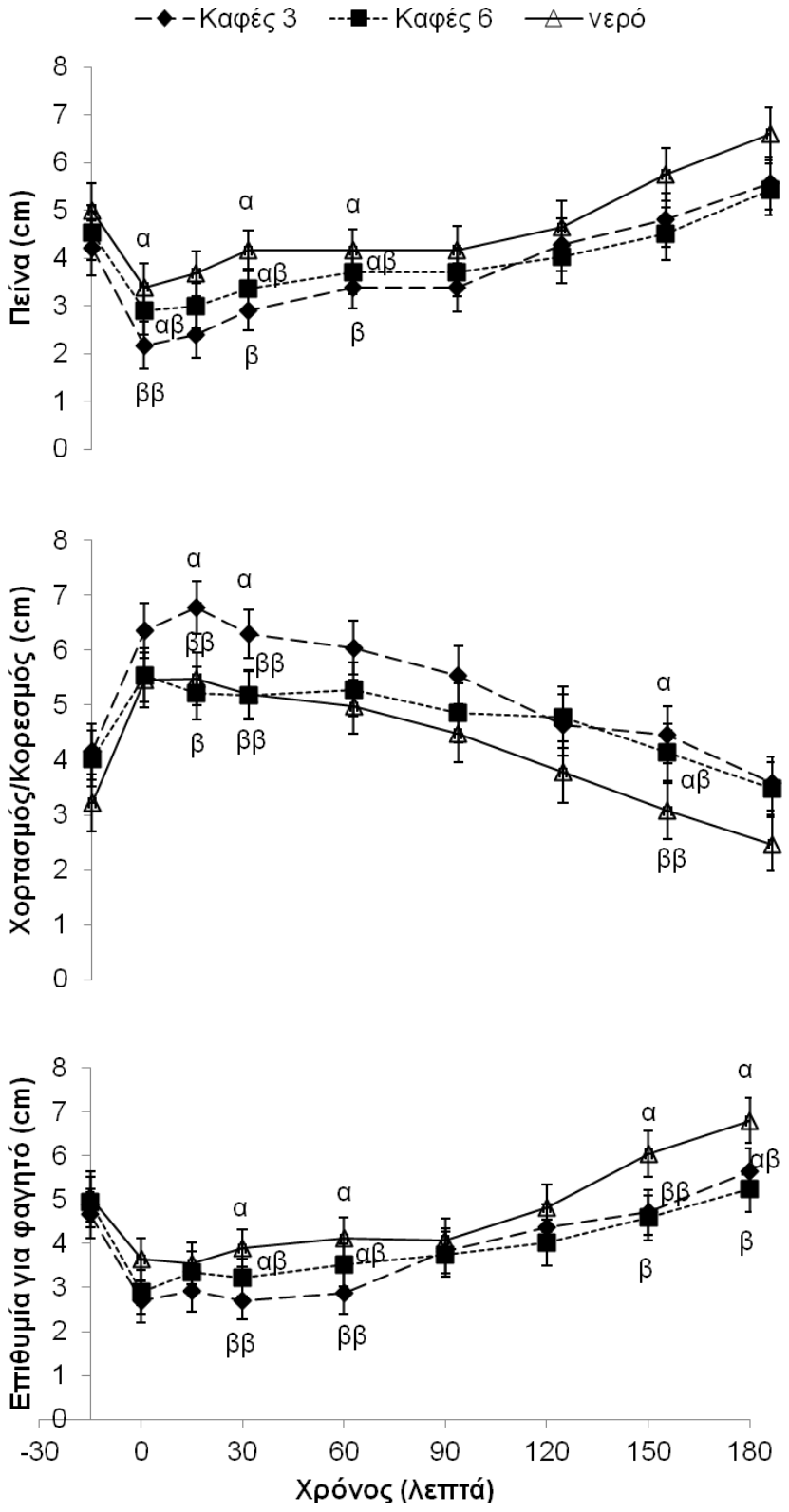
Χαρακτηριστικά	Πληθυσμός μελέτης
Ηλικία (έτη)	27,3 ± 7,7
Βάρος (κιλά)	85,9 ± 19,5
Δείκτης Μάζας Σώματος (κιλά/μέτρο^2)	26,7 ± 6,0
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας	1,4 ± 0,3
Ενεργειακή Πρόσληψη Προηγούμενης Ημέρας (kcal)	2753 ± 833
Συνήθης Πρόσληψη Καφεΐνης (mg/ημέρα)	306 ±149
Καφεΐνη Πειραματικής Δοκιμασίας Καφέ 3 (mg)	257 ± 60
Καφεΐνη Πειραματικής Δοκιμασίας Καφέ 6 (mg)	515 ± 119

Πίνακας 2. Διαιτητική πρόσληψη εθελοντών στο κατά βούληση μεσημεριανό γεύμα και στη συνολική ημέρα μετά από τις 3 παρεμβάσεις. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, N=17.

Διαιτητική Πρόσληψη	Καφές 3	Καφές 6	νερό	*P*-value
Γεύμα κατά βούληση				
Ενέργεια (kcal)	746 ± 290	884 ± 296	863 ± 364	0,40
Υδατάνθρακες (Ε%)	41,2 ± 13,3	44,5 ± 17,5	43,1 ± 16,0	0,83
Πρωτεΐνες (Ε%)	19,6 ± 5,1	18,9 ± 5,8	19,0 ± 5,4	0,93
Λιπίδια (Ε%)	39,3 ± 8,5	36,6 ± 12,9	38,1 ± 11,0	0,78
Συνολική ημέρα				
Ενέργεια (kcal)	2382 ± 731	2476 ± 888	2892 ± 1302	0,30
Υδατάνθρακες (Ε%)	41,9 ± 6,2	46,4 ± 9,6	42,1 ± 7,0	0,17
Πρωτεΐνες (Ε%)	15,9 ± 3,0	15,4 ± 4,1	16,5 ± 2,6	0,66
Λιπίδια (Ε%)	37,9 ± 8,2	36,5 ± 6,9	37,7 ± 6,0	0,84

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει τεθεί για P<0,05.

Γράφημα 1


Καφές 3
Καφές 6
νερό
Πείνα (cm)
Χορτασμός/Κορεσμός (cm)
Επιθυμία για φαγητό (cm)
Χρόνος (λεπτά)
-30
0
30
60
90
120
150
180

The effect of different doses of caffeinated coffee on energy intake and appetite feelings of healthy male and female volunteers.

Gavrieli A., Karfopoulou E., Kardatou T., Spyreli E., Kaloudi E., Yannakoulia M.

Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

Introduction-Objective: Few studies have explored the effects of coffee/caffeine on appetite-related feelings and energy intake, especially in females. Studies that included male participants have investigated the effects of caffeine on appetite feelings in combination with other substances like red pepper[(1)] and nicotine[(2)] and their results were inconsistent. A previous trial from our group reported minor differences between the coffee and the control interventions in relation to subjective ratings of appetite and no effect on energy intake[(3)]. On the other hand, the study of Tremblay et al found increased energy intake following caffeine ingestion only in male participants[(4)]. Thus, the objective of this randomized crossover study was to explore the potential effects of different doses of caffeinated coffee on appetite feelings and energy intake of healthy, male and female, volunteers. **Methods-Material:** Sixteen women and seventeen men, (age: 27±7 y, body mass index 25.8±5.3 kg/m^2) participated in three daily trials in a random order: they received a standard breakfast with 200 ml of either instant caffeinated coffee with 3 mg of caffeine/ kg of body weight (Coffee A) or instant caffeinated coffee with 6 mg of caffeine/ kg of body weight (Coffee B) or water. The participants had to complete at fasting, immediately (i.e. 0 min), 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 min after breakfast and beverage consumption three 10cm visual analogue scales (VAS) in order to record their feelings of hunger, satiety and desire to eat, respectively. At the end of this period they consumed *ad libitum* a buffet style lunch and their food intake was recorded. The following day participants recalled their food and fluid intake from the time they left the lab until they slept through a telephone recall. The data from VAS were analyzed using the repeated-measures ANCOVA whereas the data for energy intakes were analyzed using univariate ANCOVA. **Results:** Data analysis revealed that, in men, Coffee A induced a significant reduction in hunger feelings at 30 (P=0.04) and 60 min (P=0.05) compared to water and a significant increase in satiety at 15 min (P=0.02) compared to Coffee B. Furthermore, Coffee B was found to significantly reduce the desire to eat at 150 (P=0.05) and 180 min (P=0.04) compared to water. No significant difference was observed in energy intake from the *ad libitum* meal, the rest of the day or the total day (*ad libitum* meal plus rest of the day energy intakes) among the three interventions. On the other hand, in women Coffee A

significantly increased satiety feelings at 15 (P=0.02) and 60 min (P=0.03) compared to water. A significant difference was observed for the *ad libitum* energy intake (P=0.001) and for the total energy intake (P=0.05) among the three interventions. In specific, the consumption of Coffee B and water led to a lower energy intake at the *ad libitum* meal compared to Coffee A (P=0.001 and P=0.004, respectively). Moreover, the consumption of Coffee B led to a reduced total energy intake compared to Coffee A (P=0.01). The results remained the same even when the energy from the previous day was used as a covariate. **Conclusions:** The results of the present study revealed a sex-specific effect of coffee on appetite related feelings and energy intake: only in women consumption of a high coffee dose in the morning resulted in lower energy intake in the lunch time. Further research is required in order to elucidate physiological mechanisms and to replicate these results in real life situations.

1. Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V *et al*. (2001) *Br J Nutr* 85, 203–211.
2. Jessen A, Buemann B, Toubro S *et al.* (2005) *Diabetes Obes Metab* 7, 327-333.
3. Gavrieli A, Yannakoulia M, Fragopoulou E *et al.* (2011) *J Nutr* 141,703-707.
4. Tremblay A, Masson E, Leduc S *et al*. (1988) *Nutr Res* 8, 553-558.

Η επίδραση της κατανάλωσης διαφορετικών δόσεων καφεϊνούχου καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη ατόμων φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρων/παχύσαρκων

Γαβριέλη Α., Καρφοπούλου Ε., Καρδάτου Θ., Σπυρέλη Ε., Καλούδη Ε., Φραγκοπούλου Ε., Γιαννακούλια Μ.

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Σκοπός: Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι υπάρχουν λίγες έρευνες για την επίδραση του καφέ στο ισοζύγιο ενέργειας, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης διαφορετικών δόσεων καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη κατά το επόμενο γεύμα ατόμων φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρων/παχύσαρκων. **Μεθοδολογία-Υλικό:** Στη μελέτη συμμετείχαν 33 άτομα ηλικίας 27±7ετών (από αυτά 17 υπέρβαρα/παχύσαρκα). Οι εθελοντές συμμετείχαν σε 3 δοκιμασίες, κατά τις οποίες έλαβαν με τυχαία σειρά ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα μαζί με 200ml είτε καφέ Α [3mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους (ΣΒ)], είτε καφέ Β (6mg καφεΐνης/kg ΣΒ), είτε νερού. Έπειτα από 3 ώρες τους προσφέρθηκε *ad libitum* γεύμα με ποικιλία τροφίμων, και η διαιτητική τους πρόσληψη καταγράφηκε. Την επόμενη ημέρα ερωτήθηκαν τηλεφωνικά για την διαιτητική τους πρόσληψη από τη στιγμή που έφυγαν από το εργαστήριο μέχρι το τέλος της ημέρας. **Αποτελέσματα:** Μόνο στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης στην ενέργεια του *ad libitum* γεύματος (P=0,05) και στη συνολική της ημέρας (P=0,05). Αναλυτικότερα, όταν οι εθελοντές κατανάλωσαν τον καφέ Β και το νερό κατανάλωσαν αντίστοιχα 281 και 233 kcal λιγότερες στο *ad libitum* γεύμα σε σχέση με τον καφέ Α. Επιπλέον, η πρόσληψη της ενέργειας των εθελοντών στο σύνολο της μέρας μετά την κατανάλωση του καφέ Β ήταν 550 kcal μικρότερη από την αντίστοιχη μετά την κατανάλωση νερού και 725 kcal μικρότερη από αυτή του καφέ Α. **Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι ο καφές μπορεί να επηρεάσει την ενεργειακή πρόσληψη των υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων, όταν λαμβάνεται σε ποσότητες που αντιστοιχούν σε 6mg καφεΐνης/kg ΣΒ ή ~4 φλιτζάνια καφέ.

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

Μαργαριτόπουλος Δ.[1], Γαβριέλη Α.[1], Φραγκοπούλου Ε.[1], Chamberland J.[2], Μαντζώρος Χ.[2], Γιαννακούλια Μ.[1]

[1]Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, Ελλάδα
[2]Division of Endocrinology, Beth Isreal Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, U.S.A.

Σκοπός: Ο καφές είναι ένα από τα πιο δημοφιλή ροφήματα παγκοσμίως. Η ποικιλία των συστατικών του ευθύνεται για τις σύνθετες δράσεις του στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την επίδρασή του μεταγευματικά σε μεταβολικούς δείκτες είναι, όμως, περιορισμένα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της οξείας επίδρασης του καφέ, με ή χωρίς καφεΐνη, σε βιοχημικούς δείκτες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή. **Μεθοδολογία-Υλικό:** Δεκαέξι υγιείς άνδρες (ηλικία: 27,8±5,2έτη, BMI: 25,5±2,3kg/m^2) συμμετείχαν με τυχαία σειρά στις ακόλουθες παρεμβάσεις σε τρεις διαφορετικές ημέρες: τυποποιημένο πρωινό (142 Kcal) με 200ml είτε καφεϊνούχο καφέ (3mg καφεΐνης/kgΣΒ), είτε ντεκαφεϊνέ καφέ, είτε νερό. Πριν την παρέμβαση και σε καθορισμένα χρονικά σημεία μετά από αυτή (0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180λεπτά) συλλέχθηκαν δείγματα αίματος για τη μέτρηση γλυκόζης, ινσουλίνης αδιπονεκτίνης, IL-6 και IL18. **Αποτελέσματα**: Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης στους προαναφερθέντες βιοχημικούς δείκτες. Παρόλα αυτά, οι επιμέρους αναλύσεις στις διάφορες χρονικές στιγμές έδειξαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης στα 60λεπτά μετα την παρέμβαση του καφεϊνούχου καφέ σε σχέση με το νερό (p=0,03). Όταν οι εθελοντές χωρίστηκαν σε φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρους παρατηρήθηκε επίδραση της παρέμβασης όσον αφορά στη γλυκόζη. Οι υπέρβαροι παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στα 60, 120 και 180λεπτά μετά τον καφεϊνούχο καφέ σε σύγκριση με το νερό (p=0,001, p=0,04 και p=0,009, αντίστοιχα). **Συμπεράσματα**: Μια συνηθισμένη δόση καφεϊνούχου καφέ έδειξε τάση να αυξήσει οξέως τη γλυκόζη, αφήνοντας ανεπηρέαστη την ινσουλίνη. Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης, της IL-6 και της IL-18 δεν βρέθηκε να επηρεάζονται, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα, από την κατανάλωση καφεΐνης ή καφέ.

Η επίδραση του καφέ και της περιεχόμενης καφεΐνης σε δείκτες φλεγμονής υγιών εθελοντών

Γαβριέλη Α.[1], Γιαννακούλια Μ.[1], Φραγκοπούλου Ε.[1], Μαργαριτόπουλος Δ.[1], Chamberland J.[2], Μαντζώρος Χ.[2]

[1]Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, Ελλάδα
[2]Beth Isreal Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA

Εισαγωγή-Σκοπός: Ο καφές είναι ένα από τα δημοφιλέστερα ποτά παγκοσμίως. Τα ερευνητικά δεδομένα, όμως, σχετικά με την επίδρασή του μεταγευματικά σε μεταβολικούς δείκτες είναι περιορισμένα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του καφέ με ή χωρίς καφεΐνη σε δείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή σε υγιείς εθελοντές. **Μεθοδολογία-Υλικό:** Δεκαέξι, υγιείς άνδρες (ηλικία: 27,8±5,2 έτη, BMI: 25,5±2,3 kg/m^2) συμμετείχαν σε τρεις δοκιμασίες μιας ημέρας με τυχαία σειρά. Σε κάθε δοκιμασία οι εθελοντές λάμβαναν ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα μαζί με 200 ml είτε καφεϊνούχου καφέ (3mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους), είτε ντεκαφεϊνέ καφέ ή νερού (πρωινό αναφοράς). Σε διάστημα 3 ωρών και 15 λεπτών, εννέα δείγματα αίματος λήφθηκαν στη νηστεία και σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά το πρωινό γεύμα. Τα αίματα αναλύθηκαν για τις συγκεντρώσεις κορτιζόλης, ιντερλευκίνης-6 (IL-6), ιντερλευκίνης-18 (IL-18) και αδιπονεκτίνης. **Αποτελέσματα**: Όσον αφορά τις αλλαγές στα επίπεδα της κορτιζόλης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου με τις δοκιμασίες (p=0,02). Οι επιμέρους αναλύσεις στις χρονικές στιγμές έδειξαν ότι τα επίπεδα της κορτιζόλης μετά την κατανάλωση του πρωινού γεύματος με καφεϊνούχο καφέ ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στα 60, 90, 120, 150 και 180 λεπτά σε σχέση με τα αντίστοιχα μετά την κατανάλωση του πρωινού γεύματος αναφοράς (όλα τα p<0,05). Οι τιμές της κορτιζόλης στο αίμα μετά την κατανάλωση πρωινού με ντεκαφεϊνέ καφέ διέφεραν σε σχέση με τις αντίστοιχες του πρωινού αναφοράς μόνο στα 90 λεπτά (p=0,04). Για τους υπόλοιπους δείκτες, αδιπονεκτίνη, IL-6 και IL-18, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συνολική επίδραση ούτε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου και δοκιμασιών. **Συμπεράσματα:** Η κατανάλωση πρωινού γεύματος με καφεϊνούχο καφέ οδηγεί σε υψηλότερα μεταγευματικά επίπεδα κορτιζόλης σε σχέση με την κατανάλωση πρωινού γεύματος χωρίς καφέ. Η επίδραση του ντεκαφεϊνέ καφέ δεν ήταν αντίστοιχα σημαντική, υποδεικνύοντας πιθανή δράση

περισσότερο της καφεΐνης, και λιγότερο των άλλων συστατικών του καφέ, στα μεταγευματικά επίπεδα της κορτιζόλης.

Η επίδραση του καφέ με ή χωρίς καφεΐνη στα επίπεδα γλυκόζης και την πρόσληψη ενέργειας

Γαβριέλη Α., Καίσαρη Π., Μαργαριτόπουλος Δ., Φραγκοπούλου Ε., Γιαννακούλια Μ.

Εισαγωγή-Σκοπός: Τα ερευνητικά δεδομένα για τον ενδεχόμενο ρόλο του καφέ στη γλυκαιμική απόκριση και στην ενεργειακή πρόσληψη είναι περιορισμένα. Σκοπός της παρούσας τυχαιοποιημένης, μονά τυφλής, κλινικής μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης του καφέ, με ή χωρίς καφεΐνη, στα επίπεδα γλυκόζης και στη διαιτητική πρόσληψη υγιών εθελοντών. **Μεθοδολογία-Υλικό:** Στη μελέτη συμμετείχαν δεκαέξι άντρες (ηλικία: 27,8±5,2 έτη, ΔΜΣ: 25,5±2,3 kg/m^2). Κάθε εθελοντής έλαβε μέρος με τυχαία σειρά σε 3 δοκιμασίες μιας ημέρας, κάθε μία από τις οποίες περιλάμβανε ένα από τα παρακάτω ποτά: 200 ml στιγμιαίου καφέ (3 mg καφείνης/kg σωματικού βάρους), 200 ml στιγμιαίου καφέ χωρίς καφεΐνη, 200 ml νερό, μαζί με ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν σε νηστεία, μετά το τέλος της κατανάλωσης του ποτού και του πρωινού και στα επόμενα 15, 30, 60, 90, 120, 150 και 180 λεπτά. Στη συνέχεια προσφέρθηκε στους εθελοντές *ad libitum* γεύμα από ποικιλία τροφίμων, το οποίο καταγράφηκε με λεπτομέρεια. **Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι, όσον αφορά την πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών στο *ad libitum* γεύμα, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 3 δοκιμασιών. Βρέθηκαν, όμως, στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα γλυκόζης αίματος στις χρονικές στιγμές από τα 60 λεπτά και έπειτα μεταξύ των δοκιμασιών του καφεϊνούχου καφέ και του ντεκαφεϊνέ καφέ ή του νερού: πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση καφεϊνούχου καφέ καθυστέρησε την μείωση των επιπέδων γλυκόζης, υποδεικνύοντας ότι η καφεΐνη μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση σταθερότερων επίπεδων γλυκόζης στο χρόνο. **Συμπεράσματα:** Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και πιθανή εύρεση δοσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ της περιεχόμενης στον καφέ καφεΐνης και των επιπέδων γλυκόζης.

Η επίδραση της καφεΐνης με τη μορφή καφέ στα επίπεδα γρελίνης υγιών εθελοντών πριν την κατανάλωση γεύματος

Γαβριέλη Α., Καρφοπούλου Ε., Καλούδη Ε., Καρδάτου Ε., Σπυρέλη Ε., Φραγκοπούλου Ε., Γιαννακούλια Μ.

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, Ελλάδα

Εισαγωγή-Σκοπός: Η επίδραση της καφεΐνης στο ισοζύγιο ενέργειας έχει μελετηθεί κυρίως ως προς την ενεργειακή δαπάνη και ελάχιστα ως προς την ενεργειακή πρόσληψη. Η γρελίνη είναι μία ορμόνη της περιφέρειας, η οποία έχει βρεθεί να αυξάνει την όρεξη. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει την επίδραση της πρόσληψης καφεΐνης με τη μορφή καφέ στα επίπεδα γρελίνης υγιών εθελοντών. **Μεθοδολογία-Υλικό:** Στη μελέτη συμμετείχαν τριάντα-τρία άτομα, υγιή, συστηματικοί καταναλωτές καφέ (16♀/17♂, 16 φυσιολογικού βάρους(ΦΒ)/17 υπέρβαροι-παχύσαρκοι(Υ/Π), ηλικίας: 27,3±7,2 έτη) καθένας από τους οποίους έλαβε μέρος σε 3 δοκιμασίες με τυχαία σειρά. Σε κάθε δοκιμασία κάθε εθελοντής κατανάλωνε ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα 142kcal μαζί με 200ml καφεϊνούχου καφέ με 3 ή 6mg καφεΐνης/κιλό σωματικού βάρους ή νερού. Στη νηστεία και σε τακτά χρονικά διαστήματα για τις επόμενες τρεις ώρες από την κατανάλωση του πρωινού/ποτού λήφθηκαν εννέα δείγματα αίματος και στη συνέχεια ακολούθησε μεσημεριανό γεύμα. Τα αίματα αναλύθηκαν ως προς τις συγκεντρώσεις γρελίνης. **Αποτελέσματα:** Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τις συγκεντρώσεις γρελίνης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης ή της αλληλεπίδρασης της παρέμβασης με το χρόνο. Όταν η ανάλυση έγινε ξεχωριστά είτε ως προς τα δύο φύλα είτε ως προς τις δύο διαφορετικές κατηγορίες ΔΜΣ (ΦΒ έναντι Υ/Π) δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δοκιμασιών σε καμία από τις δύο υπο-αναλύσεις. **Συμπεράσματα:** Φαίνεται ότι η κατανάλωση διαφορετικών δόσεων καφεΐνης με τη μορφή καφέ τρεις ώρες πριν από γεύμα δεν επιδρά στις συγκεντρώσεις γρελίνης προγευματικά. Επίσης, δεν φαίνεται το αποτέλεσμα αυτό να διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο ή την κατηγορία του ΔΜΣ.

Η επίδραση του καφέ στις συγκεντρώσεις γλυκόζης, στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό υγιών εθελοντών

Γαβριέλη Α., Καρφοπούλου Ε., Φραγκοπούλου Ε., Γιαννακούλια Μ.

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, Ελλάδα

Εισαγωγή-Σκοπός: Ο καφές είναι ένα από τα δημοφιλέστερα ποτά στον κόσμο. Τα ερευνητικά δεδομένα, όμως, σχετικά με την επίδρασή του στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, καθώς και στην αρτηριακή πίεση είναι περιορισμένα ή/και αντικρουόμενα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του καφέ στις συγκεντρώσεις γλυκόζης, στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό. **Μεθοδολογία-Υλικό:** Εικοσιεννέα υγιείς άνδρες (ηλικία: 27,6±6,7 έτη, BMI: 25,8±4,4 kg/m^2) συμμετείχαν σε δύο δοκιμασίες μιας ημέρας με τυχαία σειρά. Σε κάθε δοκιμασία οι εθελοντές λάμβαναν ένα τυποποιημένο πρωινό γεύμα μαζί με 200ml είτε καφεϊνούχου καφέ (3mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους) ή νερού. Σε διάστημα 3 ωρών και 15 λεπτών, εννέα δείγματα αίματος λήφθηκαν στη νηστεία και σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά το πρωινό γεύμα. Τα αίματα αναλύθηκαν για τις συγκεντρώσεις γλυκόζης. Η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός μετρήθηκαν στην αρχή και στο τέλος κάθε δοκιμασίας. **Αποτελέσματα:** Όσον αφορά τις αλλαγές στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης. Ωστόσω, οι επιμέρους αναλύσεις στις χρονικές στιγμές έδειξαν ότι οι μεταγευματικές συγκεντρώσεις της γλυκόζης μετά την κατανάλωση του καφεϊνούχου καφέ ήταν σημαντικά υψηλότερες στα 60 λεπτά σε σχέση με τις αντίστοιχες μετά την κατανάλωση του νερού (p<0,003). Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, συστολική και διαστολική, καθώς και τον καρδιακό ρυθμό, δεν υπήρξε σημαντική επίδραση της παρέμβασης. **Συμπεράσματα**: Ο καφεϊνούχος καφές οδηγεί σε υψηλότερες μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης μία ώρα μετά την κατανάλωσή του σε σχέση με την κατανάλωση νερού, ενώ δεν έχει επίδραση στις τιμές της αρτηριακής πίεσης 3 ώρες μετά την κατανάλωση του.

Η επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην διατροφική πρόσληψη ενέργειας

Ε. Καρφοπούλου, Π. Καίσαρη, Ε. Καρδάτου, Α. Γαβριέλη, Μ. Γιαννακούλια.

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, Ελλάδα

Εισαγωγή-Σκοπός: Τα ερευνητικά δεδομένα για τον ενδεχόμενο ρόλο του καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη είναι περιορισμένα. Σκοπός της παρούσας κλινικής μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης του καφέ στην ενεργειακή πρόσληψη, σε υγιείς εθελοντές. **Μεθοδολογία-Υλικό:** Στη μελέτη συμμετείχαν 21 υγιείς άντρες, συστηματικοί καταναλωτές καφέ, μη παχύσαρκοι, ηλικίας 27±6 ετών. Κάθε εθελοντής συμμετείχε με τυχαία σειρά σε δύο δοκιμασίες. Κάθε δοκιμασία περιελάμβανε την κατανάλωση τυποποιημένου πρωινού γεύματος μαζί με ένα από τα δύο πειραματικά ποτά: 200mL καφέ με 3mg καφεΐνης/kg σωματικού βάρους ή 200mL νερό. Τρεις ώρες μετά την κατανάλωση του πρωινού γεύματος προσφέρθηκε στους εθελοντές *ad libitum* μεσημεριανό γεύμα με ποικιλία τροφίμων, το οποίο καταγράφηκε λεπτομερώς. Επίσης, καταγράφηκε η διατροφική πρόσληψη των εθελοντών την υπόλοιπη ημέρα καθώς και την προηγούμενη ημέρα του πειράματος. Τα διατροφικά δεδομένα από το *ad libitum* γεύμα, την υπόλοιπη και την προηγούμενη ημέρα αναλύθηκαν ως προς τη σύστασή τους σε ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά. **Αποτελέσματα:** Η πρόσληψης ενέργειας στο *ad libitum* γεύμα δεν διέφερε μεταξύ των 2 δοκιμασιών (ενέργεια δοκιμασίας καφέ: 1.565±498 kcal, ενέργεια δοκιμασίας χωρίς καφέ: 1.584±504, p=0,90). Τα αποτελέσματα δεν διέφεραν ακόμα και όταν έγινε έλεγχος για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ενεργειακή πρόσληψη την προηγούμενη ημέρα και η ηλικία. Ομοίως, μη στατιστικά σημαντικές ήταν οι διαφορές στην ενεργειακή πρόσληψη στο υπόλοιπο της ημέρας. Τέλος, δεν βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στα βασικά τους χαρακτηριστικά οι εθελοντές που κατανάλωσαν περισσότερη ενέργεια μετά τη δοκιμασία του καφέ σε σχέση με τη δοκιμασία του νερού, από τους εθελοντές που κατανάλωσαν λιγότερη ενέργεια μετά τη δοκιμασία του καφέ. **Συμπεράσματα**: Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη καφέ δεν επηρεάζει την πρόσληψη ενέργειας στο επόμενο γεύμα σε υγιείς άντρες εθελοντές. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και σε γυναίκες εθελόντριες, καθώς και διερεύνηση πιθανής δοσοεξαρτώμενης επίδρασης της περιεχόμενης στον καφέ καφεΐνης στην ενεργειακή πρόσληψη.