ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

Πτυχιακή Εργασία:

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΑΦΕ ΣΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Κουρούπη Ασημένια

Αθήνα 2012

Τριμελής επιτροπή

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας,* Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μαρία Γιαννακούλια, *Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς,* Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ευάγγελος Πολυχρονόπουλος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Διαιτολογίας – Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής,* Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1^{ο}: Εισαγωγή……...…….....8
1.1.Επιδημιολογία Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου στον κόσμο, την Ευρώπη, την Ελλάδα……...……8
1.2. Αιτιοπαθογένεια αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου…….....9
1.2.1. Παθοφυσιολογία Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου…….....…...9
1.2.2.Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.....12
1.3. Ο ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση ΑΕΕ.....…….....16
1.3.1. Καφές και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο…….…17
1.3.2. Βιολογικές επιδράσεις της κατανάλωσης καφέ……..….22
1.3.3. Λοιπά τρόφιμα και αγγειακό εγκεφαλικό…….....26
1.3.4. Διατροφικά πρότυπα και εγκεφαλικό…….....29
Σκοπός……..…….……31
Κεφάλαιο 2^{ο}: Μεθοδολογία……..……..…….31
2.1. Σχεδιασμός και δειγματοληψία…….……..…....31
2.2. Βιοηθική…….....32
2.3. Διάγνωση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου……....32
2.4. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά…….……....….32
2.4.1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά……..……33
2.4.2. Κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά……..…..…...33
2.4.3. Φυσική δραστηριότητα……...…….33
2.4.4. Καπνιστικές συνήθειες…….....34
2.4.5. Διατροφική αξιολόγηση…….....34
2.4.6. Ψυχολογική αξιολόγηση…….…….....35
2.4.7. Ιατρικό ιστορικό……..……...……...35
Κεφάλαιο 3^{ο}:Αποτελέσματα……..…….....…35
3.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά……...…...35
3.2. Πολλαπλή Λογαριθμική παλινδρόμηση……..…….…...….39
Κεφάλαιο 4^{ο}:Συζήτηση……...…47
4.1. Σχολιασμός αποτελεσμάτων……..…...……..47
4.2. Περιορισμοί……...49
4.3. Συμπεράσματα……..…….……...…….51
Βιβλιογραφία……...……52

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας αποτελεί αποτέλεσμα προσπάθειας και συνεργασίας αρκετών ανθρώπων, τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω. Ξεκινώντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά το Δρ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο, Αναπληρωτή Καθηγητή Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών για την εξαιρετική συνεργασία μας. Σε αυτόν οφείλεται μεγάλο μέρος των γνώσεων που απαιτήθηκαν για την συγγραφή της εργασίας, καθώς το ενδιαφέρον μου για την ενασχόληση με την έρευνα. Η συμμετοχή μου στη διεξαγωγή της έρευνας, στην οποία υπήρξε επιστημονικός υπεύθυνος ήταν πολύτιμη εμπειρία για μένα. Παράλληλα, θα ήθελα να ήθελα να τον ευχαριστήσω για το ενδιαφέρον του, την καθοδήγηση του και την διόρθωση της παρούσας εργασίας.

Ακόμη, ευχαριστώ θερμά την Δρ. Μαρία Γιαννακούλια, Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών και τον τον Δρ. Ευάγγελο Πολυχρονόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή Διαιτολογίας-Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών για την αξιολόγηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του Νοσοκομείου Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ερυθρός Σταυρός, του Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» και του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων που συμμετείχε στη διεξαγωγή της έρευνας. Σημαντική ήταν και η συμβολή των φοιτητών που εργάστηκαν για τη συλλογή των δεδομένων και τους ευχαριστώ θερμά για αυτό. Θα ήθελα ακόμη ευχαριστήσω για τη συνεργασία μας την κ. Αλεξία Κατσαρού, Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και την κ. Χριστίνα-Μαρία Καστορίνη, Υποψήφια Διδάκτωρ του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την επεξεργασία των δεδομένων και τη πολύτιμη βοήθεια της στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Καλογερόπουλο Νικόλαο, Επίκουρο Καθηγητή Χημείας Τροφίμων και Περιβάλλοντος του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών για τη συμβολή του στην συγγραφή της εργασίας, καθώς και τους συμφοιτητές μου Ευαγγελία Νάνου και Κωνσταντίνο Συριάνο για την εποικοδομητική συνεργασία μας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η πρόσληψη καφέ στον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου έχει ήδη μελετηθεί. Ωστόσο, η επίδραση του καφέ στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παραμένει άγνωστη. Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της επίδρασης της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Μέθοδος: Διενεργήθηκε μελέτη ασθενών-μαρτύρων, χρονικής διάρκειας 15 μηνών (2009-2010). Στη μελέτη εντάχθηκαν 500 άτομα, εκ των οποίων 250 υγιή και 250 ασθενή με πρώτη εκδήλωση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από νοσοκομεία Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ερυθρός Σταυρός, Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» και Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Οι πληροφορίες που λήφθηκαν από τους συμμετέχοντες περιελάμβαναν ανθρωπομετρικά και κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες του τρόπου ζωής (φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα), διατροφική και ψυχολογική αξιολόγηση και ιατρικό ιστορικό. Όσον αφορά στον καφέ, οι εθελοντές ρωτήθηκαν για την συχνότητα κατανάλωσης καφέ, τον ημερήσιο αριθμό προσλαμβανόμενων φλιτζανιών, το είδος και τον τύπο του καφέ, την προσθήκη ζάχαρης ή υποκατάστατου, καθώς και την ποσότητα ζάχαρης και καφέ ανά φλιτζάνι. Η στατιστική ανάλυση περιελάμβανε την ανάλυση περιγραφικών χαρακτηριστικών και χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την κατανάλωση καφέ και την ανάπτυξη μοντέλων πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα κατανάλωσης καφέ δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση ΑΕΕ. Αντίθετα, η κατανάλωση 0-1 φλιτζανιού καφέ ημερησίως συγκριτικά με τη μη κατανάλωση σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου κατά 52,8% (ΣΛ:0,472 95%ΔΕ:0,251-0,890) μετά από προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία. Αντίστοιχα, η ποσότητα της προστιθέμενης ζάχαρης προκαλεί αύξηση του κινδύνου κατά 31,3% (ΣΛ:1,313 95%ΔΕ:1,001-1,722) για κάθε επιπλέον κ.γ. που προστίθεται στον καφέ. Ανάμεσα στα διαφορετικά είδη και τύπους καφέ, μόνο ο ελληνικός (ΣΛ:0,584 95%ΔΕ:0,348-0,98) και ελαφρύς καφές (ΣΛ:0,491 95%ΔΕ:0,264-0,913) φάνηκε να δρα προστατευτικά. Τέλος, η προσθήκη υποκατάστατου στον καφέ μειώνει κατά 97,3% την πιθανότητα αγγειακού εγκεφαλικού (ΣΛ:0,027 95%ΔΕ:0,003-0,277) ανεξάρτητα της ηλικίας, του φύλου, της ύπαρξης κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και της ψυχολογικής κατάστασης των ατόμων.

Συμπεράσματα: Η κατανάλωση 0-1 φλιτζανιού ελαφρύ καφέ ημερησίως με προσθήκη υποκατάστατου ζάχαρης πιθανώς να μειώνει το κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση των παραπάνω ευρημάτων.

Λέξεις-κλειδιά: καφές, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ABSTRACT

Objectives: The coffee intake on the risk of coronary heart disease has already been studied. However, the effect of coffee on stroke remains unknown. The purpose of this study is to investigate the effect of coffee consumption on risk of stroke.

Material and Method: A 15-month case-control study was conducted (2009-2010). The study included 500 subjects, 250 of which control and 250 patients with first event of stroke. The data were collected from Korgialenio-Benaki Red Cross Hospital, "Alexandra" Hospital and University Hospital of Ioannina. The information obtained from participants included sociodemographic and anthropometric characteristics, lifestyle habits (physical activity, smoking), nutritional and psychological assessment and medical history. Regarding coffee, the volunteers were asked about the frequency of coffee consumption, the daily number of cups consumed, the kind and type of coffee, the addition of sugar or substitute, and the amount of sugar and coffee per cup. The statistical analysis included analysis of descriptive features and characteristics associated with coffee consumption and the development of multiple logarithmic regression models.

Results: The frequency of coffee consumption was not associated statistically significantly with the prevalence of stroke. In contrast, consumption of 0-1 cup of coffee per day compared to non-consumption was associated with a risk reduction of 52.8% (OR: 0.472 95%CI: 0,251-0,890) after adjustment for gender and age. Correspondingly, the amount of added sugar causes a reduction of risk by 31.3% (OR: 1.313 95%CI: 1,001-1,722) for each additional tsp added to coffee. Among the different kinds and types of coffee, only Turkish (OR: 0.584 95%CI: 0,348-0,981) and light coffee (OR: 0.491 95% CI: 0,264-0, 913) seemed to act protectively. Finally, the addition of substitute to coffee reduces by 97.3% the probability of stroke (OR: 0.027 95%CI: 0,003-0,277) regardless of age, sex, the presence of conventional cardiovascular risk factors and psychological status of individuals.

Conclusions: The daily consumption of 0-1 cup of light coffee with added substitute probably reduces the risk of stroke. More studies are needed to confirm these findings.

Key-words: coffee, stroke

Συντμήσεις

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΣΚ: Σχετικός Κίνδυνος

ΣΛ: Σχετικός Λόγος

AHA: American Heart Association

WHO: World Health Organization

Κεφάλαιο 1ο : Εισαγωγή

1.1.Επιδημιολογία Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου στον κόσμο, την Ευρώπη, την Ελλάδα

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η εμφάνιση του ευθύνεται για το 10% των θανάτων ετησίως, αποτελώντας την 3η αιτία θανάτου παγκοσμίως μετά τη στεφανιαία νόσο και τον καρκίνο. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο γύρω στα 15 εκ. άνθρωποι εκδηλώνουν κάποια μορφή ΑΕΕ. Από το σύνολο αυτών περίπου 5,5 εκ. καταλήγουν, ενώ άλλα 5 εκ. επιβιώνουν έχοντας κάποιου είδους αναπηρία. Η επίπτωση της νόσου στις ανεπτυγμένες χώρες φαίνεται πως μειώνεται με την πάροδο των ετών χάρη στην τροποποίηση παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση και το κάπνισμα. Ωστόσο, ο αριθμός των θανάτων εκτιμάται ότι θα εξακολουθήσει να αυξάνεται τα επόμενα χρόνια αφενός μεν λόγω της αύξησης του πληθυσμού, αφετέρου λόγω της γήρανσης του. Μάλιστα, σύμφωνα με προβλέψεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization –WHO), ο αριθμός των θανάτων από εγκεφαλικό το 2030 θα ανέρχεται σε περίπου 8 εκατομμύρια.

Η επίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι μεγαλύτερη στην Ασία και την Ευρώπη, ενώ ακολουθούν η Αμερική και η Αφρικανική ήπειρος. Στις χώρες με τη μεγαλύτερη θνησιμότητα από ΑΕΕ συμπεριλαμβάνονται η Ρωσία, η Κίνα, η Ινδία, η Ιαπωνία, η Ινδονησία, η Ουκρανία, οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και η Βραζιλία. Στα παραπάνω κράτη, ο αριθμός των θανάτων από ΑΕΕ ξεπερνούσε τις 100.000 και σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμη και τις 200.000 πριν από μια δεκαετία. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στις ΗΠΑ κάθε 3 λεπτά ένας άνθρωπος πεθαίνει από εγκεφαλικό επεισόδιο. Χαμηλότερη θνησιμότητα (10.000-99.000 θάνατοι/έτος) έχει παρατηρηθεί στην Αυστραλία, σε χώρες όπως ο Καναδάς, το Μεξικό, η Αργεντινή, η Αίγυπτος, η Αιθιοπία, η Κορέα, οι Φιλιππίνες και στην πλειοψηφία των Ευρωπαϊκών κρατών.

Η εκδήλωση ενός εγκεφαλικού επεισοδίου επιφέρει συχνά σημαντικές αλλαγές στη ζωή των ατόμων που το βιώνουν. Η μέτρια ή σοβαρή αναπηρία που μπορεί να προκύψει ως απόρροια της νόσου μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ατόμων που επιβιώνουν. Έτσι, παρά το γεγονός ότι παρατηρούνται περισσότεροι θάνατοι από εγκεφαλικό στις ανεπτυγμένες χώρες, η ανικανότητα που αποκτούν τα άτομα, όπως αυτή εκτιμάται βάση των «Ετών Χαμένης Ζωής» είναι υπερδιπλάσια σε χώρες χαμηλού εισοδήματος.

Στην Ευρώπη, το ΑΕΕ ευθύνεται για το 14,3% των θανάτων ετησίως, ενώ περισσότερα από τα 2/3 αυτών αφορούν χώρες μέτριου και χαμηλού εισοδήματος. Υψηλότερη θνησιμότητα από εγκεφαλικό έχουν η Ρωσία, η Λιθουανία και η Ουκρανία. Ακολουθούν η Αγγλία, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία, Τουρκία, Βουλγαρία, Ρουμανία, Ουγγαρία, Πολωνία και Σερβία. Η επίπτωση της νόσου φαίνεται να μειώνεται από τα ανατολικά προς τα δυτικά. Τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτου από εγκεφαλικό παρατηρούνται κυρίως στη Βόρεια Ευρώπη (Φιλανδία, Σουηδία, Νορβηγία, Δανία, Εσθονία, Βέλγιο, Ιρλανδία, Ισλανδία), σε ορισμένα κράτη της Κεντρικής Ευρώπης (Ελβετία, Αυστρία, Κροατία, Αλβανία, Σλοβενία, Σλοβακία, Μολδαβία, Βοσνία, Λουξεμβούργο) και την Κύπρο. Η μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης καθώς και η χαμηλή ποιότητα ζωής λόγω αναπηρίας είναι φαινόμενα που συναντώνται κυρίως στην Ανατολική Ευρώπη (WHO).

Στην Ελλάδα, περισσότερο από το 50% του πληθυσμού πεθαίνει από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Παρότι τα δεδομένα είναι ελάχιστα, φαίνεται ότι περίπου 19.500 άνθρωποι ετησίως πεθαίνουν από εγκεφαλικό επεισόδιο εκ των οποίων η συντριπτική πλειοψηφία είναι γυναίκες (58,2%).

1.2. Αιτιοπαθογένεια Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

1.2.1. Παθοφυσιολογία Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι βλάβες του εγκεφαλικού ιστού, οι οποίες προκύπτουν ως αποτέλεσμα οξείας ισχαιμίας ή αιμορραγίας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει το ΑΕΕ ως το κλινικό σύνδρομο εστιακής ή γενικευμένης εγκεφαλικής βλάβης που χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη και διάρκεια μεγαλύτερη των 24 ωρών ή που είναι ικανή να οδηγήσει σε θάνατο χωρίς άλλη αιτία πλην της αγγειακής. Οι κλινικές εκφράσεις των ΑΕΕ απηχούν τις λειτουργικές επιπτώσεις των περιοχών του εγκεφάλου που πλήττονται. Χαρακτηρίζονται από οξεία εισβολή και εστιακή νευρολογική σημειολογία, ενώ η πορεία τους ποικίλλει, καθώς η κατάσταση των ασθενών μπορεί να βελτιωθεί, να επιδεινωθεί ή να παραμείνει στάσιμη. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν συνήθως ετερόπλευρη απώλεια της κινητικότητας ή αισθητικότητας, διαταραχή της όρασης, της βάδισης, της ομιλίας ή ξαφνική και συχνά έντονη κεφαλαλγία. Τα ΑΕΕ, με βάση την απεικόνιση με αξονική τομογραφία, διακρίνονται σε ισχαιμικά και αιμορραγικά. Η συντριπτική πλειοψηφία των

ΑΕΕ οφείλονται σε ισχαιμία, αποτελώντας περίπου το 87% του συνόλου των ΑΕΕ, ενώ σε αιμορραγία οφείλεται μόλις το 13%.

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ κατηγοριοποιούνται σε υποομάδες ανάλογα με την αιτία, την κλινική εικόνα, την πορεία, αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση που απαιτείται. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ αποδίδονται σε οξεία διακοπή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, η οποία οδηγεί σε απώλεια της νευρολογικής λειτουργίας της αρδευόμενης περιοχής του εγκεφάλου λόγω έλλειψης οξυγόνου, καθώς και της γλυκόζης που απαιτείται για την παραγωγή ενέργειας. Η διακοπή της αιμάτωσης μπορεί να διαρκέσει από δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά. Ο όγκος του οξυγόνου που καταναλώνεται από την περιοχή του εγκεφαλικού ιστού που πλήττεται είναι εκείνος που θα καθορίσει την έκβαση του επεισοδίου, οδηγώντας τελικά σε υποστροφή ή δημιουργία εμφράκτου. Σε περιπτώσεις που η κυκλοφορία αποκαθίσταται γρήγορα, συνήθως σε 5-15 λεπτά, το ισχαιμικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται ως παροδικό και αναστρέφεται, χωρίς να προκαλείται εγκεφαλική βλάβη. Αντιθέτως, εάν η ισχαιμία παρατεθεί περισσότερο, δημιουργείται έμφρακτο με αποτέλεσμα τη θανάτωση των νευρώνων. Το παροδικό εγκεφαλικό συχνά καλείται και «προειδοποιητικό», καθώς το 1/3 των ατόμων που το βιώνουν αναμένεται να εκδηλώσουν ισχαιμικό ΑΕΕ μέσα στον επόμενο χρόνο (Ntourakis S, Vasilopoulos D).

Η ισχαιμία του εγκεφαλικού ιστού μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα κάποιας αγγειακής, καρδιακής ή αιματολογικής διαταραχής. Ωστόσο, την συνηθέστερη αιτία αποτελεί η αθηροσκλήρυνση. Η αθηρογένεση είναι μια εκφυλιστική συστηματική διαδικασία που προσβάλλει τις αρτηρίες και συνήθως οδηγεί σε αγγειακή βλάβη και παρεμπόδιση της ροής του αίματος. Η νόσος που προκαλείται ονομάζεται αθηροσκλήρυνση. Η αθηροσκλήρυνση ξεκινά κατά την παιδική ηλικία και εξελίσσεται με την πάροδο των ετών. Στο μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού τα συμπτώματα της γίνονται εμφανή μετά την ηλικία των 50-60 ετών (American Stroke Association, 2012).

Η αθηρογενετική διαδικασία ξεκινά από βλάβη στο ενδοθήλιο των αρτηριών, στην οποία εμπλέκονται και τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα. Ειδικότερα, η οξειδωμένη LDL χοληστερόλη διεισδύει στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος, με αποτέλεσμα τη δημιουργία φλεγμονής. Η τελευταία περιλαμβάνει αυξημένη προσκόλληση μονοκυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων στην προσβεβλημένη περιοχή, ενώ παράλληλα πραγματοποιείται διήθηση των αιμοπεταλίων στον ιστό του ενδοθηλίου. Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Τόσο τα λεία μυϊκά κύτταρα, όσο και τα μακροφάγα προσλαμβάνουν την οξειδωμένη LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα πλούσια σε λιποειδή. Ακολουθεί

έκκριση αυξητικών και χημειοτακτικών παραγόντων από τα μακροφάγα, γεγονός που ελκύει ακόμη περισσότερα μακροφάγα. Κατά αυτό τον τρόπο, ο πληθυσμός των αφρωδών κυττάρων αυξάνεται, διαιωνίζοντας την αθηρογενετική διαδικασία. Τελικό αποτέλεσμα αυτής είναι η συσσώρευση αφρωδών και λείων μυϊκών κυττάρων, τα οποία σχηματίζουν προεκβολή στον αυλό της αρτηρίας στενεύοντάς τον σε βαθμό που να παρεμποδίζεται η ροή του αίματος. Έτσι, μειώνεται η ποσότητα του αίματος που φθάνει στον εγκεφαλικό ιστό, οδηγώντας σε ισχαιμία (Sindosis L, Anastasiou K, 2007).

Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αφορούν άλλοτε μεγάλα και άλλοτε μικρά αγγεία του εγκεφαλικού ιστού. Με βάση την αιτιολογία τους διακρίνονται σε αθηροθρομβωτικά και αθηροθρομβοεμβολικά, ανάλογα με το εάν η απόφραξη του αγγείου προκαλείται από θρόμβο ή έμβολο. Στα θρομβωτικά ΑΕΕ παρατηρείται τοπική απόφραξη κάποιας αρτηρίας, συνήθως λόγω αρτηριοσκλήρυνσης. Η θρόμβωση συνήθως αφορά την έσω καρωτίδα, τη μέση εγκεφαλική ή τις βασικές αρτηρίες του εγκεφάλου. Αντίθετα, στα εμβολικά ΑΕΕ πραγματοποιείται απόφραξη εγκεφαλικών αγγείων από θρόμβους ή άλλα υλικά που αποσπώνται από άλλες περιοχές του κυκλοφορικού συστήματος. Συνήθως, τα έμβολα αυτά προέρχονται από την καρδιά ή από αθηρωματικές πλάκες μεγάλων αρτηριακών στελεχών (αορτικό τόξο ή καρωτίδες) και μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στο εγκέφαλο, φράσσοντας αγγεία από τα οποία δεν μπορούν να διέλθουν. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αθηροθρομβοεμβολικά επεισόδια είναι συχνότερα από τα αθηροθρομβωτικά.

Τα εγκεφαλικά επεισόδια που οφείλονται σε ρήξη κάποιου αρτηριδίου με αποτέλεσμα τη δημιουργία αιματώματος καλούνται αιμορραγικά. Σε αντίθεση με τα ισχαιμικά, τα αιμορραγικά συμβαίνουν κατά την καταβολή προσπάθειας από το άτομο, όπως για παράδειγμα κατά τη σωματική άσκηση. Ανάλογα με την εντόπιση του εγκεφαλικού επεισοδίου, η αιμορραγία διακρίνεται σε ενδοεγκεφαλική και υπαραχνοειδή. Η συχνότητα εκδήλωσής τους είναι η ίδια. Ωστόσο, η θνητότητα στην εγκεφαλική αιμορραγία είναι ελαφρώς μεγαλύτερη. Οι νευρολογικές διαταραχές που προκύπτουν ως απόρροια της αιμορραγίας δεν μπορούν να προβλεφθούν με ακρίβεια, καθώς επηρεάζονται τόσο από τη θέση της, όσο και από τη λειτουργικότητα των εγκεφαλικών περιοχών που δεν υπέστησαν βλάβη.

Στις ανεπτυγμένες χώρες υπολογίζεται ότι το 60% των ατόμων που εμφανίζουν ΑΕΕ πεθαίνουν ή αποκτούν κάποιο είδος αναπηρίας. Απαρχή των παραπάνω προβλημάτων αποτελεί η διαδικασία της αθηρογένεσης, στη οποία καθοριστικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η διατροφή. Ο έλεγχος στην κατανάλωση λίπους και άλατος, καθώς και η

ενίσχυση της πρόσληψης αντιοξειδωτικών θα μπορούσε να συμβάλλει σημαντικά τόσο στην πρωτογενή πρόληψη ΑΕΕ, όσο και στην αποτροπή εμφάνισης των σοβαρών επιπλοκών τους.

1.2.2. Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Τροποποιήσιμοι παράγοντες

Η τροποποίηση των παραγόντων που παρατίθενται παρακάτω μπορεί να επιφέρει αξιοσημείωτα οφέλη σε κάθε ηλικία τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (WHO).

Υπέρταση

Αποτελεί τον πιο σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΑΕΕ. Για κάθε 10 ανθρώπους που πεθαίνουν από εγκεφαλικό, οι 4 θα μπορούσαν να είχαν σωθεί εάν η αρτηριακή τους πίεση είχε ρυθμιστεί. Με άλλα λόγια, η ρύθμιση της μπορεί να μειώσει τη θνητότητα του ΑΕΕ κατά 40%. Παράλληλα η υπέρταση φαίνεται να αποτελεί την κύρια αιτία της νόσου σε άτομα νεότερα των 40 ετών. Έχει αναφερθεί ότι μέχρι την ηλικία των 50 ετών τόσο η συστολική όσο και η διαστολική πίεση συνδέονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο, σε μεγαλύτερη ηλικία η συστολική πίεση έχει πολύ μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα για την εκδήλωση ΑΕΕ. Ειδικότερα, συστολική πίεση μεγαλύτερη από 115 mm Hg παρατηρείται στο 62% των ισχαιμικών ΑΕΕ. Αξίζει να σημειωθεί ότι αύξηση του κινδύνου παρατηρείται και στις ανώτερες φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για το ΑΕΕ. Παρά το γεγονός ότι μπορεί να αντιμετωπιστεί με κατάλληλη διατροφή και φαρμακευτική αγωγή, ο κίνδυνος για εγκεφαλικό παραμένει υψηλός. Η Ελλάδα ανήκει στις χώρες με την υψηλότερη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη παγκοσμίως. Μια δεκαετία πριν το ποσοστό των ατόμων με ΣΔ στην Ελλάδα ανέρχονταν στο 10-14,9% του πληθυσμού.

Διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ

Αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ. Το 2002, η υψηλή

χοληστερόλη συνείσφερε στο 18% των ισχαιμικών ΑΕΕ. Ακόμη έχει φανεί ότι η χαμηλή HDL χοληστερόλη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ στους άνδρες, αλλά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να επιβεβαιωθεί η δράση της στις γυναίκες.

Συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος

Το ιστορικό ΑΕΕ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για επόμενο εγκεφαλικό. Ο κίνδυνος ΑΕΕ για κάποιον που έχει ήδη υποστεί ένα στο παρελθόν είναι πολύ μεγαλύτερος από κάποιον που δεν έχει ιστορικό. Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια είναι γνωστά και ως «προειδοποιητικά εγκεφαλικά», καθώς αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες του ΑΕΕ. Ένα άτομο που έχει υποστεί ένα ή περισσότερα παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά έχει σχεδόν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάθει ΑΕΕ συγκριτικά με ένα άτομο ίδιας ηλικίας και φύλου που δεν έχει αντίστοιχο ιστορικό.

Η παροχή αίματος στον εγκέφαλο γίνεται μέσω των καρωτιδικών αρτηριών. Σε περίπτωση που μειωθεί η διάμετρος τους λόγω των σχηματιζόμενων αθηρωματικών πλακών ένας θρόμβος είναι πιθανό να προκαλέσει απόφραξη.

Η περιφερική αρτηριοπάθεια αφορά στένωση αγγείων που διοχετεύουν αίμα στους μύες των άνω και κάτω άκρων. Προκαλείται από τη σταδιακή συσσώρευση λίπους στα αρτηριακά τοιχώματα. Άτομα με περιφερική αρτηριοπάθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο καρωτιδικής νόσου, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ.

Στην κολπική μαρμαρυγή παρατηρείται καρδιακή αρρυθμία η οποία οφείλεται στη μη αποτελεσματική συστολή των κόλπων της καρδιάς. Αυτό έχει σαν συνέπεια τη διαφυγή αίματος και τη δημιουργία θρόμβων. Εάν ένας θρόμβος αποκοπεί, μπαίνει στην κυκλοφορία του αίματος και φράσσει κάποια αρτηρία που οδηγεί στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την εκδήλωση εγκεφαλικού.

Άτομα με στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια έχουν υψηλότερο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο συγκριτικά με τους υγιείς. Η διατατική μυοκαρδιοπάθεια, η βαλβιδοπάθεια και μερικοί τύποι συγγενών καρδιακών ανωμαλιών αυξάνουν επίσης την πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ. Ασθενείς με στεφανιαία νόσο, στηθάγχη ή όσοι έχουν υποστεί καρδιακή προσβολή εξαιτίας της αθηροσκλήρωσης έχουν υπερδιπλάσιο κίνδυνο για ΑΕΕ συγκριτικά με τους υγιείς. Αυτό συμβαίνει διότι η αθηροσκλήρωση δεν περιορίζεται στις στεφανιαίες αρτηρίες, αλλά επεκτείνεται και σε άλλα σημεία του σώματος.

Λήψη αντισυλληπτικών

Παλαιότερα η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων είχε ενοχοποιηθεί για την αύξηση της επίπτωσης ΑΕΕ στις γυναίκες. Ωστόσο, η χρήση νέων δισκίων χαμηλής δόσης έχει περιορίσει τον συγκεκριμένο κίνδυνο.

Κάπνισμα

Το 40% των θανάτων από ΑΕΕ σε ηλικίες μικρότερες των 65 συνδέονται με το κάπνισμα. Η νικοτίνη και το μονοξείδιο του άνθρακα που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου βλάπτει το καρδιαγγειακό σύστημα με πολλούς τρόπους. Καταστρέφει το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων, αυξάνει την εναπόθεση λίπους στις αθηρωματικές πλάκες, αυξάνει τη θρόμβωση και τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και μειώνει τα επίπεδα της HDL- χοληστερόλης. Μάλιστα, το παθητικό κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΑΕΕ στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά προκαλεί βλάβη των αρτηριών και ευθύνεται για την πρώιμη έναρξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Έχει αναφερθεί ότι η συνήθεια του καπνίσματος εγκυμονεί μεγαλύτερο κίνδυνο για τις γυναίκες από ότι για τους άνδρες.

Ανθυγιεινή διατροφή

Η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών εκτιμάται ότι προκαλεί το 11% των ΑΕΕ παγκοσμίως. Αντιθέτως, η διατροφή που περιλαμβάνει 5 ή περισσότερες μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ΑΕΕ. Δίαιτες πλούσιες σε νάτριο (αλάτι) μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Υπερθερμιδικές δίαιτες συμβάλλουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας. Η κατάχρηση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε αρκετές επιπλοκές, μεταξύ των οποίων ανήκει και το ΑΕΕ. Λεπτομερής ανάλυση της σχέσης της διατροφής με το εγκεφαλικό γίνεται παρακάτω.

Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας

Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 50%. Η φυσική δραστηριότητα ακόμη και σε μεγαλύτερη ηλικία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού.

Παχυσαρκία

Το υπέρβαρο και η παχυσαρκία αυξάνουν τον κίνδυνο για υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, διαβήτη, καρδιακή νόσο και ΑΕΕ. Υπέρβαρα άτομα έχουν διπλάσιο κίνδυνο για ισχαιμικό και αιμορραγικό ΑΕΕ συγκριτικά με άτομα που έχουν Δείκτη Μάζας

Σώματος μικρότερο από 23 kg/m^2 (Kurth T et al., 2002). Κάθε μονάδα αύξησης του ΔΜΣ έχει συσχετιστεί με 6% αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ (Kurth T et al., 2002). Έχει δειχθεί ότι σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 kg/m^2 αυξάνει την πιθανότητα θανάτου από ΑΕΕ κατά 40% (Withlock G et al., 2009).

Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

Το χαμηλό κοινωνικό επίπεδο σχετίζεται με αύξηση, ενώ η οικονομική ευημερία με μείωση του κινδύνου.

Ψυχοκοινωνικό στρες

Το χρόνιο άγχος και η κοινωνική απομόνωση αυξάνουν τον κίνδυνο ΑΕΕ. Το ψυχοκοινωνικό στρες και η κατάθλιψη έχουν συνδεθεί με αύξηση του ΑΕΕ κατά 30% και 35% αντίστοιχα (O' Donnell et al., 2010).

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Το ΑΕΕ εκδηλώνεται στο 8% των παιδιών με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια γενετική διαταραχή που επηρεάζει κυρίως τα παιδιά Αφροαμερικανών και Ισπανών. Τα δρεπανοκύτταρα είναι λιγότερο ικανά να μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς και τα όργανα του σώματος. Ακόμη, έχουν την τάση να προσκολλώνται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, φράσσοντας τις αρτηρίες που κατευθύνονται προς τον εγκέφαλο με συνέπεια την εκδήλωση ΑΕΕ.

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία

Ο κίνδυνος ΑΕΕ διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 55.

Οικογενειακό ιστορικό

Αυξημένος κίνδυνος για εκδήλωση εγκεφαλικού παρατηρείται σε περίπτωση εμφάνισης αντίστοιχου περιστατικού σε συγγενή 1^{ου} βαθμού πριν την ηλικία των 55 (εάν πρόκειται για άνδρα) ή πριν την ηλικία των 65 ετών (εάν πρόκειται για γυναίκα). Ωστόσο, εγκεφαλικό μπορεί να εκδηλωθεί και ως αποτέλεσμα γενετικών διαταραχών, όπως η Εγκεφαλική Αυτοσωμική Αρτηριοπάθεια CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with

Sub-cortical Infarcts and Leukoencephalopathy), στην οποία η πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ είναι εξαιρετικά υψηλή.

Φύλο

Το ΑΕΕ εκδηλώνεται συχνότερα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Στις περισσότερες ηλικιακές ομάδες, περισσότεροι άνδρες από ότι γυναίκες θα εκδηλώσουν ΑΕΕ σε ένα δεδομένο χρόνο. Ωστόσο, περισσότερο από το 50% του συνόλου των θανάτων από ΑΕΕ παρατηρείται στις γυναίκες. Μάλιστα το φαινόμενο αυτό φαίνεται να είναι ανεξάρτητο της ηλικίας, αφού σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ο αριθμός των γυναικών που πεθαίνουν από ΑΕΕ είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των ανδρών.

Φυλή

Αυξημένη συχνότητα ΑΕΕ έχει παρατηρηθεί στους Έγχωμους, μερικούς Ισπανόφωνους Αμερικάνους, στους Κινέζους και τους Ιάπωνες. Στους Αφροαμερικανούς το ενδεχόμενο θανάτου από ΑΕΕ είναι πολύ υψηλότερο από ότι στους Καυκάσιους. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο ότι οι Έγχρωμοι έχουν μεγαλύτερη επίπτωση παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η παχυσαρκία.

Εθνικότητα

Μειωμένη επίπτωση σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, κυρίως ως αποτέλεσμα της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης και των χαμηλών επιπέδων καπνίσματος.

Γεωγραφική τοποθεσία

Τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι συχνότερα στις νοτιοανατολικές ΗΠΑ συγκριτικά με άλλες περιοχές των Ηνωμένων Πολιτειών. Αυτές είναι πολιτείες της επονομαζόμενης «ζώνης ΑΕΕ».

1.3. Ο ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

Η υψηλή θνησιμότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει δημιουργήσει την ανάγκη για πρωτογενή πρόληψη αυτών. Μεταξύ των παραγόντων του τρόπου ζωής που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη μείωση του φαινομένου αυτού ανήκει και η διατροφή. Η

επίδραση της διατροφής σε παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος όπως η στεφανιαία νόσος έχει μελετηθεί εκτενώς. Ωστόσο, λόγω του ότι η αθηροσκληρωτική διαδικασία αποτελεί την απαρχή των περισσότερων νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος, τα δεδομένα που διερευνούν τη σχέση της διατροφής με το αγγειακό εγκεφαλικό είναι σχετικά περιορισμένα. Η μελέτη της επίδρασης της διατροφής στην πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού έχει μελετηθεί τόσο σε επίπεδο τροφίμων, ποτών, αφεψημάτων και θρεπτικών συστατικών, όσο και σε επίπεδο διατροφικών προτύπων.

1.3.1. Καφές και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Ο καφές αποτελεί ένα από τα πιο δημοφιλή ποτά παγκοσμίως. Στην Ελλάδα, η κατανάλωση καφέ είναι αρκετά διαδεδομένη. Υπολογίζεται ότι τουλάχιστον 3 στα 4 άτομα καταναλώνουν καφέ σε ημερήσια βάση. Η πλειοψηφία αυτών επιλέγει το μη φιλτραρισμένο καφέ. Όσον αφορά στις προτιμήσεις των καταναλωτών στην χώρα μας, φαίνεται πως ο ελληνικός καφές αποτελεί την πρώτη επιλογή για το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού (44%). Ακολουθεί ο στιγμιαίος καφές (40%), ενώ χαμηλότερη και σχεδόν ίδια κατανάλωση φαίνεται να σημειώνουν ο καφές φίλτρου (8,3%) και ο εσπρέσο (7,7%). Η συχνή κατανάλωση καφέ από μεγάλο τμήμα του πληθυσμού καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη τη μελέτη της επίδρασης του καφέ στην υγεία και ιδιαίτερα στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς και θνησιμότητας από αυτά έχει μελετηθεί αρκετά. Ωστόσο, τα αποτελέσματα που εξετάζουν τη σχέση αυτή παραμένουν αμφιλεγόμενα. Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει επικεντρωθεί κυρίως στην ενδεχόμενη σχέση στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος του μυοκαρδίου με την πρόσληψη καφέ. Αντιθέτως, τα ερευνητικά δεδομένα που μελετούν την επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι περιορισμένα.

Η πρώτη προσπάθεια διερεύνησης της σχέσης κατανάλωσης καφέ με τον κίνδυνο για ΑΕΕ πραγματοποιήθηκε στα τέλη της δεκαετία του 1980 (Heyden S et al., 1976). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο θάνατος από ΑΕΕ σε μία περιοχή των ΗΠΑ με υψηλή επίπτωση της νόσου, γνωστή ως «Stroke Belt» δεν συσχετίζεται με την συνήθεια της κατανάλωσης καφέ. Ωστόσο, όταν οι ίδιοι ερευνητές εξέτασαν άτομα που δεν άνηκαν στη ζώνη αυτή, βρήκαν τη συνήθεια αυτή να είναι επιβλαβής για τις γυναίκες και προστατευτική για τους άνδρες (Heyden et al., 1978). Από τότε, τα δεδομένα που αφορούν τη σχέση αυτή έχουν μεταβληθεί σημαντικά.

Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών που έχουν ως αντικείμενο τον καφέ και την εκδήλωση ΑΕΕ είναι προοπτικές προκειμένου να μπορέσουν να υποστηρίξουν την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ των δύο. Επιπλέον, τα ευρήματά τους μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το δείγμα που χρησιμοποιούν. Η πρώτη κατηγορία εξετάζει την επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον υγιή πληθυσμό, ενώ η δεύτερη σε άτομα με έναν ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος, κάπνισμα, υπέρταση). Η διαφοροποίηση αυτή είναι απαραίτητη, καθώς από ότι φαίνεται ίδια κατανάλωση καφέ μπορεί να έχει αντίθετη επίδραση σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Όσον αφορά στην συμβολή της μακροχρόνιας πρόσληψης καφέ στον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ στον υγιή πληθυσμό, μερικές μελέτες συγκλίνουν στην ουδέτερη επίδραση του καφέ, ενώ άλλες υποστηρίζουν την ενδεχόμενη προστατευτική δράση του (Patil H et al., 2011). Ειδικότερα, πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες που εξέτασαν τη σχέση αυτή δεν βρήκαν την νοσηρότητα (Floegel A et al., 2012) ή θνησιμότητα από ΑΕΕ να επηρεάζεται από την κατανάλωση καφέ (Sugiyama K et al., 2010, de Koning Gans JM et al., 2010), επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα της παλαιότερης μελέτης Health Professionals Follow-up Study, στην οποία δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της συνολικής κατανάλωσης καφέ ή της πρόσληψης καφεΐνης με τον κίνδυνο ΑΕΕ στους άνδρες (Grobbee et al., 1990). Οι παραπάνω μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ευρωπαϊκούς, αμερικάνικους και ασιατικούς πληθυσμούς, οι οποίοι που διαφέρουν σημαντικά ως προς την συνήθεια κατανάλωσης καφέ. Ωστόσο, σε καμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω της πρόσληψης καφέ. Παρά το γεγονός ότι ο de Koning Gans JM και οι συνεργάτες του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση περισσότερων από 6 φλιτζανιών καφέ ημερησίως πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ (ΣΚ 1,41 95%ΔΕ:1,03-1,91, p=0,03), το εύρημα αυτό έπαψε να είναι στατιστικά σημαντικό όταν πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση.

Η σπουδαιότερη μελέτη που αναδεικνύει την προστατευτική επίδραση του καφέ έναντι του ΑΕΕ βασίστηκε στα δεδομένα που συλλέχθηκαν στα πλαίσια της προοπτικής μελέτης Nurses' Health Study (Esther Lopez-Garcia et al., 2004). Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν λήφθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 1980-2004 και αφορούσαν Αμερικανίδες νοσηλεύτριες. Οι πληροφορίες σχετικά με την κατανάλωση του καφέ προέρχονταν από ερωτηματολόγια κατανάλωσης τροφίμων που επαναλαμβάνονταν ανά 4 χρόνια. Η Esther Lopez-Garcia και οι συνεργάτες της (2011) βρήκαν ότι η κατανάλωση 2 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ ημερησίως μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ κατά 20% (ΣΚ 0,81; ΔΕ 95% 0,70-0,95), ενώ

οι γυναίκες που έπιναν τουλάχιστον 4 φλιτζάνια καφέ ημερησίως είχαν 19% λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ευεργετική αυτή δράση του καφέ παρατηρήθηκε ακόμη και όταν αυτός δεν περιείχε καφεΐνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συσχέτιση αυτή ήταν ελαφρώς εξασθενημένη όταν πραγματοποιήθηκε προσαρμογή για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, υψηλής χοληστερόλης ή υπέρτασης. Ακόμη, η επίδραση του καφέ φάνηκε να είναι ισχυρότερη για τους μη καπνιστές από ότι για τους καπνιστές. Η προστατευτική δράση του καφέ για το εγκεφαλικό πιθανόν να αναιρείται σε καπνιστές λόγω της βλαπτικής δράσης του καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα, η οποία ενδέχεται να υπερβαίνει τις ευεργετικές δράσεις του καφέ, ενώ δεν αποκλείεται και μια συνεργιστική δράση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του καπνίσματος (Vlachopoulos C et al., 2004). Συμπερασματικά, η κατανάλωση καφέ δεν αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ στις γυναίκες. Αντιθέτως, σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, η κατανάλωση καφέ πιθανόν να προκαλεί μέτρια μείωση του κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΕ σε υγιείς γυναίκες.

Σε παρόμοια ευρήματα κατέληξαν 2 ακόμη μελέτες (Mineharu Y et al., 2011, Larsson SC et al., 2011). Στην πρώτη, φάνηκε ότι οι Ιάπωνες που κατανάλωναν 1-2φλ. καφέ /ημ είχαν 33% χαμηλότερο κίνδυνο για ΑΕΕ (ΣΚ 0,67, 95%ΔΕ: 0,47-0,96), ενώ όσοι έπιναν 3 ή περισσότερα φλιτζάνια την ημέρα είχαν 55% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού (ΣΚ 0,45, 95%ΔΕ: 0,17-0,87) συγκριτικά με εκείνους που δεν κατανάλωναν καθόλου καφέ. Την προστατευτική δράση του καφέ υποστηρίζουν και τα δεδομένα της μελέτης Swedish Mammography Cohort. Έπειτα από 10ετή παρακολούθηση, η Larsson και οι συνεργάτες της κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση καφέ σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μικρότερο κίνδυνο για ΑΕΕ (συγκεκριμένα για εγκεφαλικό έμφρακτο και υπαραχνοειδή αιμορραγία όχι όμως για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία). Στη μελέτη αυτή, η κατανάλωση 1-2, 3-4 και 5 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ ημερησίως οδήγησε σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ κατά 22% (ΣΚ 0,78, 95%ΔΕ: 0,66- 0,91) , 25% (ΣΚ 0,75, 95%ΔΕ: 0,64-0,88), και 23% (ΣΚ 0,77, 95%ΔΕ: 0,63- 0,92) αντίστοιχα. Οι ερευνητές με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα πρότειναν ότι η χαμηλή ή καθόλου κατανάλωση καφέ πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ.

Μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη είναι οι μικροαγγειοπάθειες. Όπως έχει αποδειχθεί οι ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (Nathan DM, 1993). Ωστόσο μόνο δύο μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό την αξιολόγηση της σχέσης πρόσληψης καφέ και καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ. Η πιο πρόσφατη έλαβε

χώρα στις ΗΠΑ και απέτυχε να δείξει την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της μακροχρόνιας λήψης καφέ και του κινδύνου για ΑΕΕ (Zhang WL et al., 2009). Αντίστοιχα, σε μία μελέτη 20-ετούς παρακολούθησης στη Φιλανδία, η κατανάλωση 3-7 φλ. καφέ ημερησίως φάνηκε να έχει κάποια προστατευτική επίδραση, όμως όταν πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση τα ευρήματα που προέκυψαν έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικά (Bidel S et al., 2006).

Ανάμεσα στους επιστημονικά αποδεδειγμένους παράγοντες που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι η υπέρταση και το κάπνισμα. Η διερεύνηση της σχέσης του καφέ με το ΑΕΕ σε υπερτασικούς μεσήλικες ασθενείς μελετήθηκε στα πλαίσια του Honolulu Heart Program των ΗΠΑ (Hakkim AA et al., 1998). Πρόκειται για τη σημαντικότερη μελέτη, η οποία έδειξε επιβαρυντική δράση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο θρομβοεμβολικού, όχι όμως και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Μάλιστα, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι άνδρες που έπιναν 3 φλ. καφέ ημερησίως είχαν υπερδιπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν θρομβοεμβολικό ΑΕΕ σε σχέση με εκείνους που δεν έπιναν καθόλου καφέ (ΣΚ 2,1, 95%ΔΕ: 1,2-3,7). Τα παραπάνω ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παλαιότερης αναδρομικής μελέτης Melbourne Risk Factor Study (MERFS), η οποία αφορούσε υπερτασικούς ασθενείς, οι οποίοι όμως είχαν καλά ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση. Η Amanda G. Thrift και οι συνεργάτες της διαπίστωσαν ότι οι υγιείς είχαν μεγαλύτερη κατανάλωση καφέ από τους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προτείνοντας ότι η πρόσληψη καφέ πιθανόν να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για ΑΕΕ.

Η εκδήλωση εγκεφαλικού σε καπνιστές μελετήθηκε στη πλαίσια της προοπτικής μελέτης Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (Larsson SC et al., 2008). Η μελέτη αυτή διήρκησε σχεδόν 14 χρόνια και υποστήριξε ότι η κατανάλωση καφέ μειώνει τον κίνδυνο για εγκεφαλικό έμφρακτο, όχι όμως για αιμορραγία. Οι άνδρες της μελέτης που κατανάλωναν τουλάχιστον 8 φλ. καφέ ημερησίως συγκριτικά με εκείνους που έπιναν λιγότερα από 2 είχαν 23% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν εγκεφαλικό έμφρακτο (ΣΚ 0,77, 95%ΔΕ: 0,66-0,90). Μια τρίτη μελέτη, η Netherlands Cohort Study έρχεται σε αντίθεση με τις παραπάνω, καθώς κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος ΑΕΕ δεν επηρεάζεται από την κατανάλωση καφέ όταν συνυπάρχουν διάφοροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, η υπέρταση και το κάπνισμα (Leurs LJ et al., 2010).

Ελάχιστες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακού επεισοδίου σε άτομα που έχουν ήδη υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου στο παρελθόν. Παρότι τα δεδομένα που υπάρχουν είναι ελάχιστα και η διάρκεια

των μελετών αρκετά μικρή (1,5-2 έτη) για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων φαίνεται πως η πρόσληψη καφέ δεν επηρεάζει τον κίνδυνο για ΑΕΕ στους συγκεκριμένους ασθενείς (Silletta MG et al., 2007, Mukamal KJ et al, 2009).

Η εμφάνιση ΑΕΕ ως αποτέλεσμα της κατανάλωσης καφέ έχει μελετηθεί όχι μόνο μακροπρόθεσμα, αλλά και βραχυπρόθεσμα (Mostofsky E et al., 2010). Η υπόθεση αυτή προέκυψε με βάση τις παροδικές επιδράσεις της κατανάλωσης καφέ, οι οποίες φαίνεται να είναι επιβλαβείς για το καρδιαγγειακό σύστημα. Στην επονομαζόμενη Stroke Onset Study εξετάστηκε η πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ την ώρα που ακολουθεί μετά την πρόσληψη καφέ. Η μελέτη αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση καφέ συγκριτικά με τη μη κατανάλωση διπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικού ΑΕΕ την αμέσως επόμενη ώρα (ΣΚ 2,0, 95%ΔΕ: 1,4-2,8). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η σχέση αυτή είναι εμφανής μόνο σε άτομα που κατανάλωναν έως 1 φλ. καφέ την ημέρα και όχι σε όσους έπιναν περισσότερο συστηματικά (p=0,002).Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στην προσαρμογή των συχνών καταναλωτών του καφέ στις παροδικές επιδράσεις του. Σύμφωνη με τα παραπάνω είναι μία ακόμη μελέτη, η οποία εξέτασε όμως αποκλειστικά την εκδήλωση υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (ΣΚ 1,7, 95%ΔΕ: 1,2–2,4). Μάλιστα, η τελευταία υποστηρίζει πως η κατανάλωση καφέ ερμηνεύει το 10,6% των περιστατικών υπαραχνοειδούς αιμορραγίας στον πληθυσμό μεταξύ των παραγόντων που το πυροδοτούν (Vlak MH et al., 2011).

Συμπερασματικά, η συστηματική κατανάλωση καφέ δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ενός ΑΕΕ στον υγιή πληθυσμό. Μάλιστα υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η πρόσληψη καφέ από υγιής πιθανόν να έχει προστατευτική δράση έναντι του εγκεφαλικού (Larsson SC et al., 2011). Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ, η πρόσληψη καφέ δεν φαίνεται να επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης ενός τέτοιου επεισοδίου. Σε άτομα με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η υπέρταση, τα δεδομένα είναι ανεπαρκή. Έτσι, παρά τις ενδείξεις για επιβαρυντική επίδραση του καφέ σε υπερτασικούς ασθενείς και προστατευτική σε καπνιστές, η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων είναι δύσκολη. Σε άτομα με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου στο παρελθόν, ο καφές δεν φαίνεται να επηρεάζει το ενδεχόμενο μελλοντικής εκδήλωσης ΑΕΕ. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι η κατανάλωση του καφέ αυξάνει παροδικά τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού σε άτομα με μη συχνή κατανάλωση του. Τα παραπάνω ευρήματα είναι σημαντικά. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν προκειμένου να συστηθούν επιστημονικά τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον πρόσληψη καφέ, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και τις υποομάδες του.

1.3.2. Βιολογικές επιδράσεις της κατανάλωσης καφέ

Ο καφές είναι ένα πολύπλοκο μίγμα περισσότερων από 2000 ενώσεων με ποικίλες επιδράσεις στον οργανισμό. Η μελέτη των μηχανισμών με τους οποίους δρουν τα επιμέρους συστατικά του καφέ στο καρδιαγγειακό σύστημα παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και μπορεί να συμβάλλει στην ερμηνεία της επίδρασης της μακροχρόνιας κατανάλωσης καφέ στην πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.

Τα συστατικά του καφέ των οποίων οι βιολογικές δράσεις έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι οι φαινολικές ενώσεις και η καφεΐνη. Οι φαινολικές ενώσεις φαίνεται να επιφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ οι επιπτώσεις της καφεΐνης παραμένουν αντικρουόμενες με τις περισσότερες μελέτες να υποστηρίζουν την επιβαρυντική δράση της, κυρίως παροδικά.

Η πρόσληψη καφέ δρα προστατευτικά στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης μέσω διαφόρων μηχανισμών. Αρχικά, έχει βρεθεί ότι ο καφές μειώνει την οξείδωση της LDL χοληστερόλης (Yukawa GS et al., 2004) και αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη θρομβογένεση (Bydlowski SP et al., 1987, Natella F et al., 2008), οφέλη που αποδίδονται στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες των φαινολικών ενώσεων. Η αναστολή των αιμοπεταλίων προκαλείται εν μέρει από την καφεΐνη, πιθανόν μέσω της αύξησης των υποδοχέων A2A (Nardini M et al., 2007). Ακόμη, έχει βρεθεί ότι ο καφές προλαμβάνει τη φλεγμονή (Andersen LF et al., 2006) και την ενθοθηλιακή δυσλειτουργία (Lopez-Garcia E et al., 2006). Η δράση αυτή οφείλεται στην ισχυρή αντιοξειδωτική ικανότητα 3 φαινολικών ενώσεων: του χλωρογενικού, του φερουλικού και του π-κουμαρικού οξέος, τα οποία μειώνουν την έκφραση φλεγμονωδών μορίων (Gomez-Ruiz JA, 2007). Και σε αυτό το μηχανισμό φαίνεται να συμβάλει η καφεΐνη, καθώς η οξεία πρόσληψή της έχει συσχετιστεί με μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ανεξάρτητα από την ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου (Shechter M et al., 2011). Η μείωση της φλεγμονώδους διεργασίας με την μέτρηση του συγκεκριμένου δείκτη έχει φανεί τόσο σε διαβητικές γυναίκες που κατανάλωναν καφέ με καφεΐνη, όσο και σε υγιείς γυναίκες που έπιναν ντεκαφεϊνούχο καφέ (Lopez-Garcia E et al., 2006). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η αντιφλεγμονώδη δράση του καφέ οφείλεται κυρίως σε άλλα συστατικά του, ενώ η παρουσία της καφεΐνης διαδραματίζει λιγότερο σημαντικό ρόλο. Αρκετές είναι οι προοπτικές μελέτες που έχουν συσχετίσει την υψηλή συγκέντρωση της πρωτεΐνης αυτής με αυξημένη επίπτωση ισχαιμικού ΑΕΕ (Wakugawa Y et al., 2006, Cao JJ et al., 2003, Rost NS et al., 2001, Tanne D et al., 2006).

Άλλη μία ευεργετική επίδραση του καφέ στον οργανισμό, η οποία επηρεάζει έμμεσα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αφορά το μεταβολισμό της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση καφέ μειώνει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία (Yamaji T et al., 2004*,* van Dam RM 2004*)* και βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία (Árnlöv J et al., 2004*,* Tuomilehto J *et al.,* 2004*,* Agardh EE et al., 2004*,* Wu T et al., 2005*,* Bidel S et al., 2006), μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ τύπου ΙΙ (van Dam RM et al., 2005*,* Sato Y et al., 1989), η ύπαρξη του οποίου αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΑΕΕ. Η δράση αυτή του καφέ έχει αποδοθεί κυρίως σε 3 συστατικά: στο μαγνήσιο (Rodriguez-Moran M et al., 2003*,* Paolisso G *et al.,* 1989), τη τριγονελίνη και τις quinides (van Dam RM et al., 2006). Ενάντια στο μηχανισμό αυτό φαίνεται να δρα η καφεΐνη, καθώς και ορισμένες διτερπενικές αλκοόλες, οι οποίες μειώνουν την ινσουλινοευαισθησία (Cornelis MCet al., 2007, Riksen NP et al*.,* 2009*)*. Επιπρόσθετα, ο Lane DJ και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η καφεΐνη αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης μεταγευματικά σε διαβητικούς ασθενείς (Lane JD et al., 2008). Παρόλα αυτά, η μειωμένη επίπτωση εγκεφαλικού σε ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ που καταναλώνουν συστηματικά καφέ αποτελεί ένδειξη ότι η δυσμενής δράση της καφεΐνης στα επίπεδα γλυκόζης εξουδετερώνεται από άλλα συστατικά του καφέ.

Η πρόσληψη καφέ έχει μελετηθεί σε συνάρτηση με διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και ομοκυστεϊνης του πλάσματος και η υπέρταση. Η καφεΐνη αποτελεί το πιο μελετημένο συστατικό του καφέ και έχει ενοχοποιηθεί για αρκετές από τις βλαβερές επιδράσεις του. Έχει βρεθεί ότι η καφεΐνη αυξάνει τα επίπεδα ομοκυστεϊνης του πλάσματος (Urgert R et al., 2000, Verhoef P et al., 2002, Panagiotakos DB et al., 2004), μια δράση η οποία διατηρείται μετά από μακροχρόνια κατανάλωση (Ulvik A et al., 2008). Ωστόσο, φαίνεται πως η καφεΐνη ευθύνεται μόνο μερικώς για την αύξηση αυτή (Verhoef P et al., 2002).

Η επίδραση του καφέ στην αρτηριακή πίεση δεν αποτελεί νέο ερευνητικό αντικείμενο, καθώς προσέλκυσε για πρώτη φορά το ενδιαφέρον των Horst K et al 80 περίπου χρόνια πριν. Παρόλα αυτά, η σχέση αυτή διερευνάται ακόμη. Η ενδεχόμενη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης ως αποτέλεσμα της πρόσληψης καφέ έχει εξεταστεί βραχυπρόθεσμα από αρκετές κλινικές δοκιμές. Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών υποστηρίζει ότι ο καφές αυξάνει παροδικά την αρτηριακή πίεση (Nurminen et al., 1999, Fredholm BB et al., 1999, Karatzis et al., 2005). Στο ίδιο συμπέρασμα έχουν καταλήξει και 2 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, που συμπεριέλαβαν 11 (Jee, 1999) και 16 δοκιμές (Noordzij et al., 2005), αντίστοιχα. Μια μόνο συγχρονική μελέτη έχει δείξει ότι κατανάλωση τουλάχιστον 1 φλιτζανιού καφέ φίλτρου ημερησίως μειώνει τον κίνδυνο υπέρτασης (Stensvold I et al.,

1989). Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν μπορεί να υποστηρίξει την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ καφέ και υπέρτασης. Παρότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά την πρόσληψη καφέ θεωρείται δεδομένη, δεν είναι ξεκάθαρο εάν η επίδραση αυτή οφείλεται στην καφεΐνη. Από τις δοκιμές που εξέτασαν ξεχωριστά τη δράση της, κάποιες δείχνουν ότι η καφεΐνη ευθύνεται για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Shirlow et al., 1988, Nurminen et al., 1999, Hartley et al., 2004 Karatzis et al., 2005) ενώ άλλες υποδεικνύουν ουδέτερη (Lewis CE et al., 1993) ή ακόμη και αντίστροφη σχέση της με την αρτηριακή πίεση (Stamler et al., 1997). Η λήψη δισκίων καφεΐνης φαίνεται να αυξάνει την αρτηριακή πίεση 4 φορές περισσότερο από ότι ο καφές, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίδραση της αυτή πιθανόν να αντισταθμίζεται από άλλα συστατικά του καφέ (Noordzij M et al., 2005).

Μακροπρόθεσμα, η επίδραση του καφέ στην αρτηριακή πίεση έχει μελετηθεί ελάχιστα. Στην Johns Hopkins Precursors Study ο Klag και οι συνεργάτες του, μετά από 33 χρόνια παρακολούθησης, βρήκαν ότι η επίπτωση της υπέρτασης ήταν 9,5% μεγαλύτερη στους άνδρες που κατανάλωναν καφέ συγκριτικά με όσους δεν έπιναν. Ωστόσο, όταν λήφθηκαν υπόψη παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης, η σχέση καφέ – υπέρτασης έπαψε να υφίσταται (Klag MJ et al., 2002). Δύο ακόμη προοπτικές μελέτες (Hamer M et al., 2006, Winkelwayer WC et al., 2005) και μία μετα-ανάλυση (Geleijuse JM, 2008) επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα καθώς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συστηματική πρόσληψη καφέ δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο υπέρτασης. Αντίθετα, μεταγενέστερη μελέτη (Uiterwaal CS et al., 2007) έδειξε ότι η μη κατανάλωση καφέ ή η λήψη περισσότερων από 6 φλ. ημερησίως ενέχει μικρότερο κίνδυνο υπέρτασης στις γυναίκες συγκριτικά με τη ελαφριά ή μέτρια κατανάλωση (1-3φλ./ημ). Παρόμοια, πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζει πως η κατανάλωση 1-3 φλ./ημ αυξάνει ελαφρώς τον κίνδυνο υπέρτασης (Zhang Z et al., 2011). Όσον αφορά στην μακροχρόνια επίδραση της καφεΐνης στην αρτηριακή πίεση, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, καθώς έχει βρεθεί τόσο αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των δύο (Wakadayashi et al., 1998), όσο και σχέση αντίστροφη του σχήματος U (Winkelwayer WC et al., 2005). Όσον αφορά στο είδος του καφέ, φαίνεται πως η αρτηριακή πίεση δεν διαφέρει μεταξύ της πρόσληψης καφέ φίλτρου και βραστού καφέ (Hu G et al., 2007). Τα παραπάνω ευρήματα πιθανόν να ερμηνεύονται από την ανάπτυξη μερικής ανοχής στις αιμοδυναμικές επιδράσεις της καφεΐνης η οποία εμφανίζεται όταν η έκθεση σε αυτήν είναι συχνή (Robertson et al., 1978, Robertson et al., 1981, Ammon et al., 1983, van Dam et al., 2008). Ωστόσο σε μερικά άτομα οι επιπτώσεις της καφεΐνης εκδηλώνονται μετά από κάθε κατανάλωση (Lovallo et al., 2004, Farag et al., 2005), καθώς η ανοχή αυτή παύει να υφίσταται μετά από 12 ώρες αποχής (Watson et al., 2002).

Ένας από τους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν μελετάται η επίδραση του καφέ στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι ο τρόπος προετοιμασίας του καφέ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η προετοιμασία του καφέ και κατ' επέκταση το είδος του επηρεάζουν την επίδραση του στην υγεία (Spiegelman D et al., 2005, Sudano I et al., 2005). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι διτερπενικές αλκοόλες η καφεστόλη και kahweol, οι οποίες προκαλούν αύξηση της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος. Το περιεχόμενο του καφέ σε αυτές τις βιολογικά δραστικές ενώσεις μεταβάλλεται ανάλογα με τον τρόπο προετοιμασίας του. Ειδικότερα, οι μη φιλτραρισμένοι καφέδες, όπως ο βραστός (Jee SH et al., 2001, Rodrigues IM et al., 2006) και ο εσπρέσο είναι πλούσιοι σε καφεστόλη και kahweol (Weusten-Van der Wouw MP et al., 1994, Heckers H et al., 1994, Tverdal A et al., 1990), με αποτέλεσμα η κατανάλωση του να αυξάνει τη χοληστερόλη στο πλάσμα (Urgert A et al., 1997, Rodrigues IM et al., 2006). Αντιθέτως, η χρήση χάρτινου φίλτρου κατά την προετοιμασία του καφέ είναι επαρκής ώστε να μειώσει το περιεχόμενο του σε αυτές (van Dusseldorp M et al., 1991). Έτσι, ο καφές φίλτρου δεν προκαλεί αύξηση της χοληστερόλης (Lopez-Garcia E 2006), αφού δεν περιέχει καφεόλη και kahweol (Wayman Mullins et al., 2003). Μάλιστα η δράση των ενώσεων αυτών φαίνεται να είναι τόσο ισχυρή που έχουν συσχετιστεί ανεξάρτητα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Hammar N et al., 2003, Coats A et al., 2009). Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι δράσεις αυτές είναι παροδικές, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση των παραπάνω ουσιών μακροπρόθεσμα. Αύξηση της LDL-χοληστερόλης έχει παρατηρηθεί και μετά την κατανάλωση ντεκαφεϊνούχου καφέ (Hsin-Chia Hung et al., 2004, Rosengren A et al., 2004, Lopez Garcia E et al., 2006). Συνεπώς, η καφεΐνη δεν φαίνεται να επιδρά στα λιπίδια του πλάσματος.

Άλλες δυσμενείς επιπτώσεις της λήψη καφέ στο καρδιαγγειακό σύστημα που έχουν αναφερθεί είναι η αύξηση της συγκέντρωσης ορμονών στρες στο πλάσμα (Robertson D et al., 1984, Lane JD et al., 1990, Noordzij M et al., 2005), όπως η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη (Smits P et al., 1986) και η κορτιζόλη (Gavrieli A et al., 2011), οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Lovallo WR et al., 1989, Lane JD et al., 1990, Noordzij M et al., 2005). Οι παραπάνω δράσεις φαίνεται να αποδίδονται στην παρουσία της καφεΐνης. Ακόμη η καφεΐνη έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση της αγγειακής αντίστασης (Farag NH et al., 2005, Mahmud A et al., 2001, Mathew RJ et al., 1985), αύξηση της ρενίνης πλάσματος (Robertson D et al., 1978), δυσκαμψία των αρτηριών (Smits P et al., 1985, Karatzis E et al., 2005, Papamichael M et al., 2005, Vlachopoulos C et al., 2004) και ελαφριά μείωση του καρδιακού παλμού (Nurminen et al., 1999). Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η κατανάλωση καφέ προκαλεί καρδιακές αρρυθμίες.

1.3.3 Λοιπά τρόφιμα και αγγειακό εγκεφαλικό

Κρέας

Αρκετές προοπτικές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση της κατανάλωσης κρέατος με το ΑΕΕ με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Τα ευρήματα παλαιότερων μελετών έδειχναν ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου δεν σχετίζεται με την πρόσληψη ούτε του κόκκινου κρέατος (He K et al., 2003), ούτε πουλερικών ή προϊόντων επεξεργασμένου κρέατος (Sauvaget et al., 2003). Αντίθετα, πρόσφατα δεδομένα είναι πιο επιφυλακτικά όσον αφορά στην συνολική κατανάλωση κρέατος υποστηρίζοντας ότι η μέτρια κατανάλωση του -έως 100γρ. ημερησίως- δεν σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα από ΑΕΕ (Nagao M et al., 2012). Στην επιβαρυντική δράση του κόκκινου κρέατος κατέληξαν και Bernstein et al. (2012), ενώ μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ αποδόθηκε στα πουλερικά. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση του Micha R και των συνεργατών του (2010), αύξηση της συνολικής πρόσληψης κρέατος κατά μία μερίδα καθημερινά μπορεί να οδηγήσει σε 24% μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικού ΑΕΕ. Παρόμοια, αποτελέσματα έχουν βρεθεί και για τον κίνδυνο εγκεφαλικού εμφράκτου (Larsson SC et al., 2011). Όσον αφορά στην κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος φαίνεται πως η κατανάλωση του είναι περισσότερο επιβλαβής από αυτή του κόκκινου κρέατος στο ΑΕΕ (Larsson SC et al., 2011).

Φρούτα & Λαχανικά

Η ομάδα των φρούτων και λαχανικών περιλαμβάνει κάποια από τα περισσότερο μελετημένα συστατικά της διατροφής αναφορικά με το εγκεφαλικό. Σε αρκετές περιπτώσεις έχει δειχθεί πως ο συνδυασμός φρούτων και λαχανικών επιφέρει μείωση του κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ (Dauchet EL et al., 2005, He FJ et al.,2006, Larsson Sc et al., 2009). Μάλιστα, σύμφωνα με την μετα-ανάλυση του He FJ και των συνεργατών του η πρόσληψη τουλάχιστον 5 και 3-5 μερίδων φρούτων και λαχανικών σε καθημερινή βάση συγκριτικά με κατανάλωση μικρότερη των 3 μερίδων μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου ΑΕΕ κατά 16% και 11%, αντίστοιχα. Φαίνεται λοιπόν, ότι η σχέση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη (Dauchet EL et al., 2005). Ωστόσο όταν η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών εξετάστηκε ξεχωριστά, φαίνεται ότι η δράση των φρούτων παραμένει προστατευτική, ενώ αυτή των λαχανικών εξαλείφεται (Johnsen SP et al., 2003, Mizrahi A et al., 2009, O' Donnell et al., 2010, Oude Griep et al., 2011). Τα ευεργετικά οφέλη που απορρέουν από την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών είναι μεγαλύτερα όταν αυτά είναι ωμά (Oude Griep et al., 2011).

Μεμονωμένες κατηγορίες φρούτων και λαχανικών στις οποίες έχει αποδοθεί προστασία έναντι του ΑΕΕ είναι τα εσπεριδοειδή (Yamada T et al., 2011) και τα κραμβοειδή λαχανικά (Mizrahi A et al., 2009), ενώ η κατανάλωση ποικιλίας φρούτων και λαχανικών δεν φαίνεται να επηρεάζει τη 10ετή επίπτωση ΑΕΕ (Oude Griep et al., 2012).

Γαλακτοκομικά

Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι του ΑΕΕ (Alvarez-Leon EE et al., 2006), τόσο ισχαιμικού(Kinjo Y et al., 1999, Sauvaget C et al., 2003,), όσο και αιμορραγικού (Umesawa M et al., 2006, 2008). Ο Elwood PC και οι συνεργάτες του (2010), εξετάζοντας πληθώρα προοπτικών μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι άτομα με υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών είχαν 21% χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ συγκριτικά με όσους έτρωγαν λίγο ή καθόλου. Ειδικότερα, όσον αφορά στο γάλα η πρόσληψη του έχει συσχετιστεί με μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων από 17% (Elwood PC et al., 2005) έως 48% (Elwood PC et al., 2004). Το εάν τα αποτελέσματα αυτά αποδίδονται στην κατανάλωση πλήρους ή αποβουτυρωμένου γάλακτος βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση (Goldbohm RA et al., 2011). Άλλα γαλακτοκομικά που έχουν εξεταστεί είναι το γιαούρτι, η κρέμα, το γάλα σόγιας, το τυρί, το παγωτό και το βούτυρο. Από αυτά, το γιαούρτι έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ενώ η κρέμα με μείωση αυτής (Larsson SC et al., 2009). Γενικότερα, τα ευεργετικά οφέλη των γαλακτοκομικών μάλλον αποδίδονται στα πεπτίδια του γάλακτος (ιδιαίτερα στην καζεΐνη) και όχι στο λίπος (Chiba T et al., 2012).

Όσπρια

Η επίδραση των οσπρίων στον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ είναι άγνωστη, καθώς η κατανάλωση τους δεν έχει μελετηθεί ανεξάρτητα από άλλα τρόφιμα, παρά μόνο ως τμήμα διατροφικών προτύπων (Graeme J Hankey et al., 2012). Ωστόσο, μια μεγάλη προοπτική μελέτη των Bernstein AM et al. (2012) δεν βρήκε καμία διαφορά στην πιθανότητα εκδήλωσης εγκεφαλικού αντικαθιστώντας 1 μερίδα κόκκινου κρέατος σε καθημερινή βάση με 1 μερίδα οσπρίων.

Προϊόντα ολικής άλεσης

Πληθώρα μελετών υποστηρίζει την ευεργετική δράση των προϊόντων ολικής άλεσης στην θωράκιση του οργανισμού έναντι του ΑΕΕ (Flight I et al., 2006, Ding EL et al., 2006). Ωστόσο μερικές παρότι κατέληξαν σε προστατευτική δράση των προϊόντων ολικής άλεσης,

τα ευρήματα του δεν κατόρθωσαν να φθάσουν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (Jacobs et al., 1999, Steffen LM et al., 2003, Philip B Mellen et al., 2008). Σύμφωνα με τα ευρήματα της Nurses' Health Study (Liu S et al., 2000), η κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης έστω και 1,5μερίδας καθημερινά μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ρύζι

Το ενδιαφέρον σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης ρυζιού στην εκδήλωση ΑΕΕ εστιάζεται κυρίως σε πληθυσμούς της Κίνας και της Ιαπωνίας στους οποίους παρατηρείται ταυτόχρονα υψηλή κατανάλωση ρυζιού και μεγάλη επίπτωση ΑΕΕ. Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων φάνηκε πως η μέση εβδομαδιαία πρόσληψη ρυζιού ήταν πολύ μεγαλύτερη στα άτομα που υπέστησαν ισχαιμικό ΑΕΕ από ότι στους υγιείς (Liang Wet al., 2011). Ωστόσο, η σχέση αυτή δεν επαληθεύτηκε από προοπτική μελέτη, η οποία δεν βρήκε την κατανάλωση ρυζιού να επηρεάζει το ενδεχόμενο εμφάνισης εγκεφαλικού (Eshak ES et al., 2011).

Ψάρι

Αρκετοί ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση της κατανάλωσης ψαριού στον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρότι οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνή κατανάλωση ψαριού μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων (Larsson et al., 2011a, O' Donnell MG et al., 2010) και κυρίως του ισχαιμικού (Larsson et al., 2011b, Demarin et al., 2011), κάποιες δεν κατόρθωσαν να συσχετίσουν τη συνολική πρόσληψη ψαριού με το ΑΕΕ (Yamagishi k et al., 2008, Montonen J et al., 2009, Atkinson C et al., 2011). Τα ευεργετικά οφέλη του ψαριού παρατηρούνται ακόμη και όταν η συχνότητα κατανάλωσης του είναι 1 φορά την εβδομάδα (Kaushik s et al., 2008), ενώ μεγαλύτερη κατανάλωση παρέχει επιπρόσθετα οφέλη (Bouzan C et al., 2005). Στις γυναίκες, η κατανάλωση λιπαρών (Myint PK et al., 2006), αλλά και άπαχων ψαριών έχει συσχετιστεί με μειωμένη εκδήλωση ΑΕΕ (Larsson et al., 2011b). Όσον αφορά τη μέθοδο παρασκευής του ψαριού, το τηγάνισμα ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού (Mozaffarian D et al., 2005).

Σοκολάτα

Εντυπωσιακά ήταν τα ευρήματα που προέκυψαν από πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, η οποία έδειξε ότι η αυξημένη κατανάλωση σοκολάτας σχετίστηκε με μείωση του

κινδύνου ΑΕΕ κατά 29% (Buitrago-Lopez A et al., 2011). Τα αποτελέσματα αυτά πιθανόν να οφείλονται στην μείωση της αρτηριακής πίεσης που επιφέρει η αυξημένη πρόσληψη σοκολάτας (Buijsse B et al., 2010), καθώς και τις αντιοξειδωτικές ενώσεις που περιέχει.

1.3.4. Διατροφικά πρότυπα και εγκεφαλικό

Τα διατροφικά πρότυπα αποτελούν μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση των διατροφικών συνηθειών των λαών συγκριτικά με την εξέταση μεμονωμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών. Έτσι, πιστεύεται πως η υιοθέτηση συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων θα μπορούσε να συμβάλλει ουσιαστικά στην πρόληψη του ΑΕΕ εξισορροπώντας τις ευεργετικές και δυσμενείς επιδράσεις των επιμέρους τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών. Παρά το γεγονός ότι η διερεύνηση του συνόλου της διατροφής είναι μια τάση των τελευταίων δεκαετιών που πυροδοτήθηκε από τη μελέτη των 7 χωρών (δεκαετία του 1950), το ενδιαφέρον για τη συσχέτισή της με τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποκτά όλο και περισσότερους υποστηρικτές. Τα διατροφικά πρότυπα που έχουν μελετηθεί σε συνάρτηση με το ΑΕΕ είναι η Μεσογειακή Διατροφή, η δίαιτα τύπου DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), η Φυτοφαγική, η Συνετή Δίαιτα («Prudent Diet»), η Δυτικού τύπου και τα διατροφικά πρότυπα που ακολουθούνται σε περιοχές όπως η Κίνα και η Ιαπωνία.

Η αυστηρή φυτοφαγική δίαιτα που βασίζεται στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής άλεσης, οσπρίων, ξηρών καρπών και ποικιλίας προϊόντων σόγιας αποκλείοντας όλα τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης έχει συσχετιστεί με μειωμένη επίπτωση εγκεφαλικού (Grag WJ et al., 2010). Ωστόσο μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών που συμπεριέλαβε όλες τις κατηγορίες φυτοφαγικών διαιτών δεν βρήκε στατιστική σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από ΑΕΕ μεταξύ αυτών και των μη φυτοφάγων που ακολουθούσαν έναν υγιεινό τρόπο ζωής (Ginter E, 2008).

Η δίαιτα τύπου DASH βασίζεται στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών προϊόντων ολικής άλεσης, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά και οσπρίων/ ξηρών καρπών, ενώ η κατανάλωση κρέατος περιορίζεται σημαντικά. Οι δίαιτες τύπου DASH ως οι κατεξοχήν ιδανικές για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ. Μάλιστα, όσο μεγαλύτερη είναι η συμμόρφωση με την συγκεκριμένη δίαιτα, τόσο μεγαλύτερο φαίνεται να είναι το όφελος με το υψηλότερο πεμπτημόριο να μειώνει τον κίνδυνο κατά 18% (Fung TT et al., 2008).Σε υπερτασικά άτομα

που υιοθετούν δίαιτα DASH, το όφελος μπορεί να φθάσει ακόμη και το 89% (Parikh A et al., 2009).

Η Δυτικού τύπου διατροφή χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, επεξεργασμένων δημητριακών, τηγανητών πατατών και γλυκών. Η Συνετή δίαιτα, ως εκ διαμέτρου αντίθετη με την Δυτικού τύπου, βασίζεται στην υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, ψαριού και προϊόντων ολικής άλεσης (Heidemann C et al, 2008). Παρότι η Δυτικού τύπου δίαιτα έχει συσχετιστεί θετικά τόσο με το ολικό, όσο και με το ισχαιμικό εγκεφαλικό (αύξηση κινδύνου κατά 42% και κατά 44%, αντίστοιχα), η προστατευτική δράση της Συνετής δίαιτας δεν κατάφερε να φθάσει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (Fung TT et al., 2004).

Τα ευεργετικά αποτελέσματα που απορρέουν από την υιοθέτηση της Μεσογειακής Διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων πυροδότησαν το ενδιαφέρον για την μελέτη της σχέσης του διατροφικού αυτού προτύπου με την εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου. Όπως είναι γνωστό, η Μεσογειακή Διατροφή στηρίζεται στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, οσπρίων, ελαιολάδου, ψαριού και γαλακτοκομικών. Αντιθέτως, η πρόσληψη κόκκινου κρέατος είναι περιορισμένη, ενώ συνηθίζεται μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. Παρά το γεγονός ότι έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί δείκτες για την αξιολόγηση του βαθμού προσκόλλησης με τη Μεσογειακή Διατροφή, αρκετοί ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η υιοθέτηση μιας Μεσογειακού τύπου δίαιτας μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ (Bernal-Pacheco O et al., 2007, Fung TT et al., 2009, Yau WY et al., 2011). Πρόσφατα δεδομένα στην Ελλάδα δείχνουν ότι άτομα που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο είχαν σημαντικά μικρότερο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή συγκριτικά με υγιή άτομα (Kastorini CM et al., 2011). Η ευεργετική επίδραση από την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου όπως η υπερχοληστερολαιμία, καθώς αύξηση του βαθμού προσκόλλησης σε αυτή κατά 1 μονάδα στο σύνολο των 55 του δείκτη MedDietScore έχει συσχετιστεί με 10% μικρότερη πιθανότητα ισχαιμικού ΑΕΕ (Kastorini CM et al., 2011). Τέλος, έχει βρεθεί πως ο συνδυασμός της Μεσογειακής Διατροφής με τη συστηματική φυσική δραστηριότητα και την αποχή από το κάπνισμα μπορεί να προλάβει την εμφάνιση του 70% των εγκεφαλικών επεισοδίων (Willett WC et al., 2006).

Τα διατροφικά πρότυπα που ακολουθούνται στην Κίνα διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή. Ειδικότερα, η παραδοσιακή διατροφή στη Βόρεια Κίνα, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη επεξεργασμένων προϊόντων δημητριακών, πατατών και αλατισμένων λαχανικών έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου για

εγκεφαλικό. Αντιθέτως, στο νότιο τμήμα της χώρας, παρατηρείται χαμηλότερη επίπτωση ΑΕΕ, η οποία αποδίδεται σε ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε ρύζι και λαχανικά και μέτρια κατανάλωση τροφίμων ζωικής προέλευσης (Li Y et al., 2011). Αντίστοιχα, στην Ιαπωνία διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης και ψάρια και χαμηλό σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες και ζωικά τρόφιμα έχει φανεί πως προστατεύει από το ΑΕΕ (Tada N et al., 2011), ενώ η αυξημένη πρόσληψη νατρίου και η κατανάλωση αλκοόλ (κυρίως στους άνδρες) σε συνδυασμό με τη χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και ζωικής πρωτεΐνης έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλικό (Iso H, 2011).

Σκοπός

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, γίνεται εμφανές ότι η σχέση που συνδέει την κατανάλωση καφέ με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ είναι ένα πεδίο σχετικά ανεξερεύνητο. Χρειάζονται επομένως περαιτέρω δεδομένα, τα οποία θα συμβάλουν τόσο στην εξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων για την σχέση αυτή, όσο και στην δημιουργία συστάσεων για τη λήψη ή μη καφέ στο γενικό πληθυσμό καθώς και σε υποομάδες του που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης πρόσληψης καφέ, όπως εκτιμάται από τη συχνότητα κατανάλωσης του, στην πιθανότητα εκδήλωση ενός ΑΕΕ μακροπρόθεσμα. Πιστεύεται τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής να συμβάλλουν στο ερευνητικό έργο που απαιτείται για την εγκαθίδρυση μιας σταθερής γνώσης για την επίδραση που ασκεί η κατανάλωση του καφέ στην εμφάνισης ΑΕΕ.

Κεφάλαιο 2^{ο}: Μεθοδολογία

2.1. Σχεδιασμός και δειγματοληψία

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε ήταν πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Η μελέτη ξεκίνησε τον Οκτώβριο του 2009 και ολοκληρώθηκε το Δεκέμβριο του επόμενου έτους. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από 3 Γενικά Νοσοκομεία: το Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ερυθρός Σταυρός, το Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Από τους 319 ασθενείς που εκδήλωσαν για πρώτη φορά ισχαιμικό ΑΕΕ χωρίς ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος, και εισήχθησαν στα παραπάνω νοσοκομεία 250 δέχθηκαν να συμμετάσχουν. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν 250 και

οι πληροφορίες λήφθηκαν από τους ίδιους, εκτός εάν δεν μπορούσαν να επικοινωνήσουν. Στις περιπτώσεις αυτές, τα δεδομένα συλλέχθηκαν από συγγενή πρώτου βαθμού, ο οποίος διέμενε με τον ασθενή και γνώριζε τόσο τις διαιτητικές του συνήθειες όσο και το ιατρικό ιστορικό του. Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από το δείγμα της μελέτης ήταν η ύπαρξη ιστορικού νεοπλασίας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου, καθώς και οι πρόσφατες αλλαγές στις διαιτητικές τους συνήθειες. Η ομάδα ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε καθορίστηκε με τυχαιοποίηση. Σε αυτήν εντάχθηκαν 250 υγιή άτομα χωρίς κλινικά συμπτώματα ή υποψία καρδιαγγειακής νόσου στο ιατρικό τους ιστορικό. Από το σύνολο των 250 ασθενών 139 (56%) ήταν άνδρες και 111 (44%) γυναίκες. Η μέση ηλικία αυτών ήταν τα 77 ± 9 ετών. Αντίστοιχα, στους υγιείς εθελοντές περιλήφθηκαν 250 άτομα ηλικίας 73 ± 9 ετών, με 139 άνδρες (56%) και 111 γυναίκες (44%).

2.2. Βιοηθική

Η μελέτη αυτή εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή της Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1989). Πριν τη συλλογή πληροφοριών, οι συμμετέχοντες ή οι συγγενείς τους ενημερώθηκαν για τους σκοπούς και τη διαδικασία της μελέτης και έδωσαν εγγράφως την συναίνεσή τους.

2.3. Διάγνωση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια χαρακτηρίζονταν από συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας οξείας εκδήλωσης λόγω της ύπαρξης εστιακής εγκεφαλικής ισχαιμίας. Η επιβεβαίωση οξείας αγγειακής ισχαιμικής παθολογίας πραγματοποιήθηκε μέσω απεικονιστικής ή εργαστηριακής εξέτασης. Τα εγκεφαλικά επεισόδια που συμπεριλήφθηκαν ήταν ποικίλης σοβαρότητας.

2.4. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Τα χαρακτηριστικά που εκτιμήθηκαν στην παρούσα μελέτη αφορούσαν: προσωπικά στοιχεία, στοιχεία νοσηλείας (για τους ασθενείς της μελέτης), ανθρωπομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, πρόσφατη φυσική δραστηριότητα, καπνιστικές συνήθειες, διατροφικές συνήθειες και συμπεριφορές,

υποκειμενική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ, ψυχολογική αξιολόγηση, ιατρικό ιστορικό και στοιχεία βιοχημικών εξετάσεων.

2.4.1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης περιλαμβάνονταν το ύψος και το βάρος. Ειδικότερα, αναφορικά με το βάρος λαμβάνονταν πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό του βάρους των ατόμων (εύρος βάρους στο οποίο κυμαίνονταν κατά την ενήλικη ζωή, ενδεχόμενη μεταβολή σωματικού βάρους το τελευταίο τρίμηνο κλπ.). Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των εθελοντών διαφοροποιούνταν ανάλογα με τον τρόπο συλλογής τους ως αυτοδηλούμενα, μετρούμενα ή εκτιμημένα από τον ερευνητή. Χρησιμοποιώντας το βάρος και ύψος των ατόμων υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματός τους (ΔΜΣ) και βάσει αυτού κατηγοριοποιήθηκαν σε ελλειποβαρείς (ΔΜΣ<18,5kg/m^2), φυσιολογικούς (ΔΜΣ=18,5-24,9kg/m^2), υπέρβαρους (ΔΜΣ=25-29,9kg/m^2) και παχύσαρκους (ΔΜΣ > 30kg/m^2).

2.4.2. Κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά

Ως κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά λαμβάνονταν πληροφορίες αναφορικά με την ηλικία των εθελοντών, τα έτη σπουδών τους, το είδος της εργασίας τους, καθώς και τη κατηγοριοποίησή της ανάλογα με το βαθμό χειρονακτικής ή πνευματικής εργασίας που απαιτεί (κλίμακα 9 βαθμών -1 για πλήρως χειρονακτική εργασία, 9 για πλήρως πνευματική). Αντίστοιχα, τα υποκείμενα της μελέτης βαθμολογούσαν την ικανοποίηση που τους παρέχει η οικονομική τους κατάσταση από 1 έως 9, με την μεγαλύτερη βαθμολογία να αντιπροσωπεύει μεγαλύτερη ικανοποίηση. Τέλος, καταγράφονταν η οικογενειακή κατάσταση των εθελοντών και ο αριθμός των παιδιών τους.

2.4.3. Φυσική δραστηριότητα

Η εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας των ατόμων βασίστηκε στο ερωτηματολόγιο IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Οι συμμετέχοντες καλούνταν να απαντήσουν τη συχνότητα (σε ημέρες) με την οποία την τελευταία εβδομάδα έκαναν κάποια μορφή έντονης (π.χ. σκάψιμο, γρήγορο ποδήλατο, έντονο τρέξιμο) ή μέτριας σωματικής δραστηριότητας (π.χ. μεταφορά ελαφρού φορτίου, ποδήλατο, ομαδικά αθλήματα), καθώς και

τη διάρκεια αυτών. Ακόμη, καταγράφονταν οι μέρες και ο χρόνος που αφιέρωσαν στο περπάτημα. Στο σημείο αυτό, να σημειωθεί ότι λαμβάνονταν υπόψη μόνο οι δραστηριότητες που είχαν διάρκεια μεγαλύτερη των 10 λεπτών. Τέλος, η αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας περιελάμβανε το χρόνο που αφιέρωναν τα άτομα καθημερινά σε καθιστικές δραστηριότητες, όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης ή το διάβασμα.

2.4.4. Καπνιστικές συνήθειες

Οι εθελοντές της μελέτης παρείχαν πληροφορίες αναφορικά με την συνήθεια τους να καπνίζουν (την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης ή στο παρελθόν) ή όχι (για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους). Καταγράφονταν στοιχεία, όπως τα έτη καπνίσματος, ο ημερήσιος αριθμός και το είδος των τσιγάρων, η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα και χρονική διάρκεια αυτής.

2.4.5.Διατροφική αξιολόγηση

Οι διατροφικές συνήθειες των ασθενών αξιολογήθηκαν με τη χρήση ημι-ποσοτικού Ερωτηματολογίου Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων, το οποίο περιελάμβανε ερωτήσεις για 90 είδη. Ειδικότερα, όσον αφορά στην πρόσληψη καφέ συλλέχθηκαν οι εξής πληροφορίες: η συχνότητα κατανάλωσης (σπάνια, μηνιαία, εβδομαδιαία, καθημερινά), το είδος (ελληνικός, νες/φραπέ, φίλτρου, εσπρέσο, ντεκαφεϊνέ, καπουτσίνο), ο τύπος (ελαφρύς, μέτριος, βαρύς), η προσθήκη ζάχαρης (σε κουταλάκια του γλυκού) ή υποκατάστατου. Παράλληλα εκτιμήθηκε ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή μέσω του επικυρωμένου δείκτη MedDietScore (Panagiotakos DB. Et al., 2006). Για την εκτίμηση του συγκεκριμένου δείκτη αξιολογείται η συχνότητα κατανάλωσης 11 τροφίμων-μεταβλητών (συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ). Η κλίμακα του MedDietScore κυμαίνεται από 0 έως 55, με μεγαλύτερο σκορ να υποδηλώνει καλύτερη προσέγγιση στην παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή. Τέλος, εκτιμάται η συχνότητα διατροφικών συμπεριφορών αναφορικά με τα γεύματα που καταναλώνει το άτομο, τη διάρκεια αυτών, αλλά και τις συνθήκες κατανάλωσης τους (π.χ. κάτω από συνθήκες άγχους, μπροστά στην τηλεόραση, με παρουσία άλλων ατόμων).

2.4.6.Ψυχολογική αξιολόγηση

Η ψυχολογική αξιολόγηση περιελάμβανε 2 εργαλεία: την κλίμακα εκτίμησης κατάθλιψης του Zung (Zung Depression Rating Scale-ZDRS) και το Ερωτηματολόγιο Άγχους του Spielberger (Spielberger Trait Anxiety Inventory-STAI). Και τα δύο είχαν εύρος 20-80 και χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των αισθημάτων κατάθλιψης και άγχους των συμμετεχόντων.

2.4.7. Ιατρικό ιστορικό

Στο ιατρικό ιστορικό των ασθενών συλλέγονταν πληροφορίες αναφορικά με την ύπαρξη συνοδών παθήσεων ή παραγόντων κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ειδικότερα, τα άτομα ερωτούνταν για την ύπαρξη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού υπέρτασης (>140/90 mm Hg), υπερχοληστερολαιμίας (>200mg/dl), καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδους διαβήτη (γλυκόζη νηστείας > 126mg/dl), καθώς και την συμμόρφωσή τους με αντίστοιχη θεραπευτική αγωγή (φαρμακευτική ή διαιτητική). Παράλληλα, καταγράφονταν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας και προβλημάτων στο θυρεοειδή αδένα, καθώς και τα αποτελέσματα πρόσφατων βιοχημικών εξετάσεων.

Κεφάλαιο 3ο: Αποτελέσματα

3.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Στον πίνακα 3.1 παρουσιάζονται τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης.

Πίνακας 3.1: Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης.

	Ασθενείς (N= 250)	Υγιείς (N= 250)	p value
Ηλικία *(έτη)*	77,1 ± 8,8	73,2 ± 8,7	0,494
Φύλο			
άνδρες	139 (55,6%)	139 (55,6%)	1,000
γυναίκες	111 (44,4%)	111 (44,4%)	
Μορφωτικό επίπεδο *(έτη σπουδών)*	7,8 ± 4,6	8,4 ± 4,98	0,078
Είδος εργασίας *(n %)*			< 0,001
χειρωνακτική	118 (54,9%)	79 (36,4%)	
μικτή	62 (28,8%)	73 (33,6%)	
πνευματική	35 (16,3%)	65 (30%)	

Οικογενειακή κατάσταση *(n, %)*			< 0,001
άγαμος, -η	8 (3,3%)	15 (6%)	
έγγαμος, -η	151(62,4%)	154 (62,1%)	
διαζευγμένος, -η	1 (0,4%)	16 (6,5%)	
χήρος, -η	82 (33,9%)	63 (25,4%)	
Οικονομική κατάσταση *(n, %)*			< 0,001
Χαμηλή ικανοποίηση	74 (35,9%)	35 (14,6%)	
Μέτρια ικανοποίηση	114 (55,3%)	157 (65,7%)	
Υψηλή ικανοποίηση	18 (8,7%)	47 (19,7%)	

Σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση, οι ασθενείς της μελέτης διαφέρουν από τους υγιείς σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό (p<0,001) σε χαρακτηριστικά όπως το είδος της εργασίας, η οικογενειακή κατάσταση, καθώς και η ικανοποίηση που απορρέει από την οικονομική τους κατάσταση. Ειδικότερα, τα άτομα που εκδήλωσαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνεται να επιτελούν περισσότερο χειρωνακτική παρά πνευματική εργασία, ενώ δήλωσαν λιγότερο ικανοποιημένοι με την οικονομική τους κατάσταση συγκριτικά με τους υγιείς.

Ακολουθεί ο πίνακας 3.2, στον οποίο παρουσιάζονται η επίπτωση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στο δείγμα της μελέτης.

Πίνακας 3.2: Επίπτωση των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στα ασθενή και υγιή άτομα της μελέτης.

	Ασθενείς (N=250)	Υγιείς (N=250)	p value
Δείκτης Μάζας Σώματος *(kg/m^2)*	26,7 ± 3,6	27,4 ± 4,2	0,062
Κατηγορία ΔΜΣ			
φυσιολογικοί(18,5-24,9kg/m^2)	79 (33,1%)	73 (30%)	0,280
υπέρβαροι(25-29,9kg/m^2)	124 (51,9%)	120 (49,4%)	
παχύσαρκοι(>30kg/m^2)	36 (15,1 %)	50 (20,6%)	
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας *(n, %)*			<0,001
Χαμηλό	111 (52,9%)	61 (25,2%)	
Μέτριο	86 (41 %)	143 (59,1%)	
υψηλό	13 (6,2%)	38 (15,7%)	
Καπνιστικές συνήθειες *(n, %)*			
μη καπνιστής			0,362
καπνιστής	151 (60,4%)	139 (55,8%)	
πρώην καπνιστής	49 (19,6%)	47 (18,9%)	
	50 (20%)	63 (25,3%)	
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου *(n, %)*	51 (31,3%)	38 (16,7%)	0,001
Υπέρταση *(n, %)*	206 (84,4%)	137 (56,8%)	<0,001
Υπερχοληστερολαιμία *(n, %)*	159 (68,5%)	119 (54,1%)	0,002
Σακχαρώδης διαβήτης *(n, %)*	101 (45,1%)	50 (21,5%)	<0,001

Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτει ότι οι υγιείς και ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (p<0,001), την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου (p=0,001), καθώς και την παρουσία υπέρτασης (p<0,001), υπερχοληστερολαιμίας (p=0,002) και σακχαρώδους διαβήτη (p<0,001). Συγκεκριμένα, τα άτομα που εμφάνισαν εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνεται να έχουν χαμηλότερο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας συγκριτικά με τους υγιείς. Παράλληλα, το θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και η παρουσία υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας και σακχαρώδους διαβήτη εμφανίζονται σε υψηλότερα ποσοστά στους ασθενείς από ότι στους υγιείς.

Στον πίνακα 3.3 παρατίθενται χαρακτηριστικά που αφορούν την κατανάλωση καφέ στο δείγμα της μελέτης. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται η συχνότητα κατανάλωσης καφέ, το είδος και ο τύπος του καφέ, η ημερήσια κατανάλωσή του, καθώς και η ποσότητα του καφέ και της ζάχαρης που προστίθενται ανά φλιτζάνι.

Πίνακας 3.3: Χαρακτηριστικά της κατανάλωσης καφέ στο δείγμα της μελέτης.

	Ασθενείς (N=250)	Υγιείς (N=250)	p value
Συχνότητα κατανάλωσης καφέ *(n, %)*			0,128
σπάνια	44 (17,7%)	28 (11,3%)	
μηνιαία	2 (0,8%)	5 (2%)	
εβδομαδιαία	15 (6%)	20 (8,1%)	
καθημερινά	188 (75,5%)	195 (78,6%)	
Είδος καφέ *(n, %)*			
μη κατανάλωση	45 (18,1%)	27 (10,8%)	
ελληνικός	184 (74,2%)	190 (76,3%)	0,585
νες/ φραπέ	18 (7,3%)	31 (12,4%)	0,052
φίλτρου	16 (6,5%)	15 (6%)	0,844
εσπρέσσο	5 (2%)	3 (1,2%)	0,472
ντεκαφεϊνέ	6 (2,4%)	6 (2,4%)	0,994
καπουτσίνο	9 (3,6%)	3 (1,2%)	0,081
Ημερήσια κατανάλωση καφέ			0,002
δεν καταναλώνει	43 (17,2%)	27 (11%)	
0-1 φλιτζάνι	43 (17,2%)	66 (26,8%)	
1-2 φλιτζάνια	123 (49,2%)	132 (53,7%)	
>3 φλιτζάνια	41 (16,4%)	21 (8,5%)	
Τύπος καφέ *(n, %)*			0,024
μη κατανάλωση	38 (16%)	28 (11,4%)	
ελαφρύς	44 (18,5%)	66 (26,9%)	
μέτριος	133 (55,9%)	139 (56,7%)	
βαρύς	23 (9,7%)	12 (4,9%)	
Ποσότητα καφέ ανά φλιτζάνι *(κ.γ.)*	0,95 ± 0,59	1,00 ± 0,56	0,787

Προσθήκη ζάχαρης			<0,001
Ναι	161 (67,4%)	136 (55,1%)	
Όχι	74 (31%)	89 (36%)	
Υποκατάστατο	4 (1,7%)	22 (8,9%)	
Ποσότητα ζάχαρης ανά φλιτζάνι *(κ.γ.)*	0,85 ± 0,64	0,75 ± 0,78	0,002

Από το σύνολο των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την κατανάλωση καφέ και αξιολογήθηκαν στην παρούσα μελέτη, εκείνα στα οποία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών είναι ο αριθμός των φλιτζανιών που καταναλώνονται καθημερινά (p=0,002), ο τύπος του καφέ ως προς την περιεκτικότητα του σε καφέ (p=0,024), η προσθήκη ή μη ζάχαρης ή υποκατάστατου (p<0,001), καθώς και η ποσότητα της προστιθέμενης ζάχαρης (p=0,002). Αντιθέτως, η συχνότητα κατανάλωσης καφέ, όπως αυτή κατηγοριοποιήθηκε (σπάνια, μηνιαία, καθημερινά) δεν φάνηκε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά (p=0,128) μεταξύ ασθενών και υγιών. Όσον αφορά στο είδος του καφέ, κανένα από τα είδη που μελετήθηκαν (ελληνικός, νες/ φραπέ, φίλτρου, εσπρέσο, ντεκαφεϊνέ, καπουτσίνο) δεν σχετίστηκε με την εκδήλωση εγκεφαλικού. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι η διαφορά στην κατανάλωση νες/ φραπέ στις δύο ομάδες εθελοντών βρέθηκε πολύ κοντά στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p=0,052), με το ποσοστό των ασθενών να είναι μικρότερο για την κατανάλωση του συγκεκριμένου είδους συγκριτικά με τους υγιείς.

Το ποσοστό των ασθενών που δεν καταναλώνουν καφέ ή καταναλώνουν περισσότερα από 3 φλιτζάνια καθημερινά είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο των υγιών, οι οποίοι φαίνεται να προτιμούν τη μέτρια κατανάλωση αυτού (1-2 φλ./ημ). Ακόμη, οι ασθενείς καταναλώνουν σε μεγαλύτερο ποσοστό «βαρύ» καφέ συγκριτικά με του υγιείς. Όσον αφορά στην προσθήκη ζάχαρης στον καφέ, μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ασθενών που καταναλώνουν καφέ με ζάχαρη έναντι των υγιών, οι οποίοι είτε χρησιμοποιούν κάποιο υποκατάστατο αυτής είτε καταναλώνουν «σκέτο» καφέ. Μάλιστα, ακόμη και μεταξύ των ατόμων που καταναλώνουν καφέ με ζάχαρη φαίνεται πως τα άτομα που υπέστησαν εγκεφαλικό προσθέτουν μεγαλύτερη ποσότητα ζάχαρης από τους υγιείς. Συμπερασματικά, οι ασθενείς είτε δεν καταναλώνουν καφέ είτε πίνουν περισσότερο από 3φλ. καφέ ημερησίως, καταναλώνουν πιο «βαρύ» καφέ, χρησιμοποιούν ζάχαρη έναντι υποκατάστατου, ενώ προσθέτουν και περισσότερη ζάχαρη στον καφέ τους.

3.2. Πολλαπλή Λογαριθμική Παλινδρόμηση

Για την αξιολόγηση της επίδρασης των παραμέτρων που σχετίζονται με την κατανάλωση καφέ στην πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου διενεργήθηκε λογαριθμική παλινδρόμηση. Ειδικότερα, τα χαρακτηριστικά του καφέ που εξετάστηκαν με την μέθοδο αυτή είναι: η συχνότητα κατανάλωσης καφέ, ο αριθμός των φλιτζανιών που καταναλώνονται καθημερινά, το είδος και ο τύπος του καφέ, η προσθήκη ζάχαρης ή υποκατάστατου, καθώς και η ποσότητα της προστιθέμενης ζάχαρης. Για κάθε μία από τις παραπάνω μεταβλητές δημιουργήθηκαν πολλαπλά υποδείγματα με σκοπό να αξιολογηθεί η επίδραση τους στον κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού και να μελετηθεί η ενδεχόμενη μεταβολή στην παραπάνω σχέση όταν λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η αυξημένη ηλικία, το κάπνισμα και η υπέρταση.

Τα υποδείγματα που δημιουργήθηκαν σε κάθε περίπτωση είναι τέσσερα. Το πρώτο μοντέλο της λογαριθμικής παλινδρόμησης περιλαμβάνει αποκλειστικά την μεταβλητή που σχετίζεται με την κατανάλωση καφέ, ενώ στο δεύτερο προστίθεται η ηλικία και το φύλο των συμμετεχόντων. Ακολουθεί το τρίτο υπόδειγμα, στο οποίο εκτός από τις μεταβλητές που προαναφέρθηκαν συμπεριλαμβάνονται αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ειδικότερα, ως συγχυτικοί παράγοντες λαμβάνονται η κατηγορία Δείκτη Μάζας Σώματος, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Στο τέταρτο και τελευταίο υπόδειγμα προστίθενται οι μεταβλητές ZUNG και STAI.

Στον πίνακα 3.4. παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της λογαριθμικής παλινδρόμησης για την συχνότητα κατανάλωσης καφέ.

Πίνακας 3.4. Αποτελέσματα των υποδειγμάτων λογαριθμικής παλινδρόμησης για την συχνότητα κατανάλωσης καφέ.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3		Μοντέλο 4	
	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ
Συχνότητα κατανάλωσης καφέ								
μηνιαία vs σπάνια	0,255	0,046-1,403	0,234	0,039-1,389	0,408	0,039-4,289	0,000	0,000
εβδομαδιαία vs σπάνια	0,477	0,210-1,084	0,524	0,227-1,210	0,774	0,249-2,407	0,723	0,201-2,596
καθημερινά vs σπάνια	0,614	0,367-1,026	0,726	0,427-1,236	0,844	0,395-1,805	0,552	0,225-1,352
Φύλο *(άνδρες vs γυναίκες)*			1,157	0,798-1,679	2,185	1,200-3,979	3,350	1,579-7,106
Ηλικία *(για κάθε 1 έτος*			1,053	1,030-1,077	1,031	1,000-1,064	1,014	0,976-1,053

αύξησης ηλικίας)								
Δείκτης Μάζας σώματος *(υπέρβαροι ή παχύσαρκοι vs φυσιολογικοί)*					0,751	0,427-1,321	0,827	0,424-1,613
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας *(δραστήριοι vs μη δραστήριοι)*					0,464	0,267-0,808	0,609	0,309-1,203
Καπνιστικές συνήθειες *(νυν ή πρώην καπνιστές vs μη καπνιστές)*					0,813	0,448-1,476	0,641	0,310-1,323
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου					3,156	1,738-5,730	3,587	1,713-7,514
Υπέρταση					1,917	1,095-3,358	1,879	0,941-3,750
Υπερχοληστερολαιμία					1,558	0,915-2,654	1,579	0,837-2,980
Σακχαρώδης διαβήτης					2,230	1,292-3,849	2,194	1,147-4,197
ZUNG[1] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,081	1,026-1,138
STAI[2] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,029	0,982-1,077

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της λογαριθμικής παλινδρόμησης, η κατανάλωση καφέ φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι του κινδύνου εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλα τα υποδείγματα που αναπτύχθηκαν. Ειδικότερα, ο κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται περισσότερο, όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεσολαβεί μεταξύ της κατανάλωσης καφέ. Δηλαδή, η μηνιαία κατανάλωση καφέ αναμένεται να επιφέρει μεγαλύτερο όφελος από την εβδομαδιαία κατανάλωση και αντίστοιχα η εβδομαδιαία κατανάλωση φαίνεται να υπερέχει της καθημερινής όταν όλες οι παραπάνω συγκριθούν με σπάνια ή καθόλου κατανάλωση καφέ. Η σχέση αυτή φαίνεται να διατηρείται ανεξάρτητα από την προσθήκη μεταβλητών όπως η ηλικία και το φύλο των ατόμων, ενώ παραμένει αμετάβλητη ακόμη και όταν λαμβάνονται υπόψη κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, η συχνότητα κατανάλωσης καφέ δεν κατάφερε να φθάσει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε καμία από τις παραπάνω περιπτώσεις.

Ακολουθεί ο πίνακας 3.5. στον οποίο παρατίθενται τα αποτελέσματα της λογαριθμικής ανάλυσης αναφορικά με τον αριθμό των φλιτζανιών καφέ που καταναλώνονται ημερησίως.

Πίνακας 3.5. Αποτελέσματα των υποδειγμάτων λογαριθμικής παλινδρόμησης για την ημερήσια κατανάλωση καφέ.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3		Μοντέλο 4	
	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ
Ημερήσια κατανάλωση καφέ *(συγκριτικά με μη*								

κατανάλωση)								
0-1 φλιτζάνι	0,409	0,221-0,757	0,472	0,251-0,890	0,669	0,274-1,637	0,364	0,124-1,072
1-2 φλιτζάνια	0,585	0,341-1,004	0,702	0,401-1,228	0,828	0,382-1,797	0,594	0,237-1,489
≥3 φλιτζάνια	1,226	0,601-2,501	1,779	0,835-3,791	1,775	0,592-5,317	1,374	0,393-4,805
Φύλο *(άνδρες vs γυναίκες)*			1,053	0,721-1,539	2,129	1,165-3,888	3,087	1,442-6,608
Ηλικία *(για κάθε 1 έτος αύξησης ηλικίας)*			1,060	1,036-1,084	1,035	1,003-1,068	1,016	0,977-1,055
Δείκτης Μάζας σώματος *(υπέρβαροι ή παχύσαρκοι vs φυσιολογικοί)*					0,755	0,430-1,327	0,853	0,434-1,676
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας *(δραστήριοι vs μη δραστήριοι)*					0,445	0,254-0,781	0,558	0,279-1,114
Καπνιστικές συνήθειες *(νυν ή πρώην καπνιστές vs μη καπνιστές)*					0,710	0,384-1,311	0,508	0,239-1,081
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου					3,121	1,708-5,702	3,223	1,537-6,757
Υπέρταση					1,967	1,116-3,465	1,900	0,933-3,867
Υπερχοληστερολαιμία					1,598	0,938-2,724	1,686	0,888-3,202
Σακχαρώδης διαβήτης					1,940	1,107-3,398	1,764	0,901-3,452
ZUNG[1] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,085	1,030-1,142
STAI[2] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,026	0,980-1,074

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση της ημερήσιας πρόσληψης καφέ υποστηρίζουν την ευεργετική επίδρασή της μέτριας κατανάλωσής του στην πρόληψη της εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, η χαμηλή (0-1 φλ./ημ) και μέτρια (1-2 φλ./ημ) κατανάλωση καφέ μειώνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού κατά 59,1% (95%ΔΕ 0,221-0,757) και 41,5% (p=0,01 95%ΔΕ 0,341-1,004), αντίστοιχα, συγκριτικά με τη μη κατανάλωση. Αντίθετα, μεγαλύτερη πρόσληψη καφέ (≥3 φλ./ημ) αυξάνει τον κίνδυνο κατά 22,6%, χωρίς ωστόσο το εύρημα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό (95% ΔΕ 0,601-2,501). Λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης, η προστατευτική δράση του καφέ σταδιακά εξασθενεί. Παρόλα αυτά, η καθημερινή κατανάλωση έως 1 φλιτζανιού καφέ εξακολουθεί να μειώνει τον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 63,6% (95%ΔΕ 0,124-1,072) ακόμη και μετά από προσαρμογή για τις κλίμακες άγχους και κατάθλιψης. Αντίθετα, η καθημερινή πρόσληψη 3 ή περισσότερων

φλιτζανιών καφέ έχει επιβαρυντική δράση ανεξάρτητα των συγχυτικών παραγόντων που λαμβάνονται υπόψη, έστω και εάν αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική σε κανένα υπόδειγμα.

Στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση του είδους του καφέ που καταναλώνεται αναφορικά με την εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου.

Πίνακας 3.6. Αποτελέσματα των υποδειγμάτων λογαριθμικής παλινδρόμησης για το είδος του καφέ.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3		Μοντέλο 4	
	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ
Είδος καφέ *(vs μη κατανάλωση)*								
ελληνικός	0,584	0,348-0,981	0,633	0,372-1,078	0,731	0,349-1,533	0,498	0,209-1,185
νες/ φραπέ	0,424	0,176-1,021	0,718	0,280-1,843	0,641	0,179-2,287	0,226	0,031-1,670
φίλτρου	0,525	0,171-1,611	0,698	0,223-2,188	0,748	0,138-4,051	0,614	0,089-4,227
εσπρέσσο	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ντεκαφεϊνέ	0,400	0,063-2,548	0,444	0,068-2,884	0,633	0,005-74,302	0,470	0,000-797,298
καπουτσίνο	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Φύλο *(άνδρες vs γυναίκες)*			1,210	0,833-1,756	2,327	1,271-4,257	3,468	1,627-7,390
Ηλικία *(για κάθε 1 έτος αύξησης ηλικίας)*			1,050	1,026-1,074	1,027	0,994-1,061	1,005	0,966-1,046
Δείκτης Μάζας σώματος *(υπέρβαροι ή παχύσαρκοι vs φυσιολογικοί)*					0,841	0,473-1,492	0,936	0,477-1,837
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας *(δραστήριοι vs μη δραστήριοι)*					0,482	0,276-0,841	0,595	0,302-1,175
Καπνιστικές συνήθειες *(νυν ή πρώην καπνιστές vs μη καπνιστές)*					0,823	0,453-1,495	0,605	0,291-1,257
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου					3,409	1,858-6,255	4,097	1,902-8,828
Υπέρταση					1,930	1,094-3,404	1,860	0,922-3,755
Υπερχοληστερολαιμία					1,612	0,943-2,755	1,536	0,811-2,909
Σακχαρώδης διαβήτης					2,046	1,184-3,535	2,108	1,108-4,010
ZUNG[1] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,083	1,029-1,139
STAI[2] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,026	0,981-1,074

Το είδος του καφέ που καταναλώνεται δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού. Η πρόσληψη οποιουδήποτε είδους καφέ συγκριτικά με

τη μη κατανάλωση φαίνεται να δρα προστατευτικά. Ανάλογα με το είδος του καφέ παρατηρούνται κάποιες μικρές διαφορές. Ειδικότερα, η κατανάλωση ντεκαφεϊνέ καφέ προκαλεί τη μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου κατά 60% (95%ΔΕ 0,063-2,548) όταν εξετάζεται μεμονωμένα, ενώ ακολουθεί ο νες/ φραπέ με 57,6% (95% ΔΕ 0,176-1,021). Η πρόσληψη ελληνικού και γαλλικού καφέ αποδίδει χαμηλότερα οφέλη για τον οργανισμό, μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού κατά 26,9-41,6% και 25,2-47,5%, αντίστοιχα. Η ευεργετική επίδραση όλων των ειδών καφέ εξασθενεί με την προσθήκη παραγόντων, όπως το φύλο, η ηλικία και κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Μετά την ενσωμάτωση, όμως, της ψυχολογικής αξιολόγησης η δράση τους ισχυροποιείται. Ωστόσο, μόνο η κατανάλωση καφέ έφθασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας και μόνο στο υπόδειγμα που δε λαμβάνεται υπόψη κανένας συγχυτικός παράγοντας.

Στον πίνακα 3.7. φαίνονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη της επίδρασης του τύπου καφέ στην πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ.

Πίνακας 3.7. Αποτελέσματα των υποδειγμάτων λογαριθμικής παλινδρόμησης για τον τύπο καφέ.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3		Μοντέλο 4	
	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ
Τύπος καφέ *(συγκριτικά με μη κατανάλωση)*								
ελαφρύς	0,491	0,264-0,913	0,551	0,292-1,040	0,542	0,215-1,365	0,432	0,142-1,308
μέτριος	0,705	0,410-1,213	0,843	0,480-1,481	1,020	0,466-2,233	0,716	0,283-1,814
βαρύς	1,412	0,603-3,310	1,879	0,774-4,562	1,447	0,434-4,822	1,330	0,338-5,240
Φύλο *(άνδρες vs γυναίκες)*			1,097	0,747-1,609	2,197	1,182-4,083	3,612	1,660-7,863
Ηλικία *(για κάθε 1 έτος αύξησης ηλικίας)*			1,059	1,035-1,083	1,039	1,007-1,073	1,024	0,985-1,065
Δείκτης Μάζας σώματος *(υπέρβαροι ή παχύσαρκοι vs φυσιολογικοί)*					0,758	0,428-1,344	0,851	0,430-1,681
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας *(δραστήριοι vs μη δραστήριοι)*					0,448	0,253-0,793	0,561	0,278-1,131
Καπνιστικές συνήθειες *(νυν ή πρώην καπνιστές vs μη καπνιστές)*					0,737	0,398-1,368	0,534	0,248-1,147
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου					3,383	1,845-6,202	3,854	1,823-8,150
Υπέρταση					1,976	1,101-3,544	1,784	0,868-3, 667
Υπερχοληστερολαιμία					1,570	0,915-2,694	1,537	0,802-2,945
Σακχαρώδης διαβήτης					1,995	1,143-3,482	1,904	0,972-3,729
ZUNG[1] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην*							1,086	1,031-1,143

κλίμακα 20-80 βαθμών)								
STAI[2] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,030	0,983-1,078

Συγκρίνοντας τις επιμέρους κατηγορίες καφέ, φαίνεται πως όσο υψηλότερη είναι η περιεκτικότητα του καφέ τόσο μικρότερο είναι το όφελος έναντι της πιθανότητας να εμφανίσει κάποιος εγκεφαλικό επεισόδιο. Ειδικότερα, η κατανάλωση «ελαφρύ» ή «μέτριου» καφέ φαίνεται να προστατεύει από το παραπάνω ενδεχόμενο, σε αντίθεση με την πρόσληψη «βαρύ» καφέ, η οποία φαίνεται να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα. Η ευεργετική δράση της κατανάλωσης καφέ χαμηλής («μέτριο») και μέτριας («μέτριο») περιεκτικότητας εξασθενεί σταδιακά με την προσθήκη στο μοντέλο παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Έτσι, η αρχική μείωση του κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ που αποδίδεται στον «ελαφρύ» καφέ από το 50,9% (95%ΔΕ 0,264-0,913) φθάνει το 45,8% (95% ΔΕ 0,215-1,365). Αντίστοιχα, η προστατευτική δράση του «μέτριου» καφέ από μείωση του κινδύνου στο πρώτο μοντέλο κατά 29,5% (95%ΔΕ 0,410-1,213) φθάνει μετά την προσθήκη των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου να προκαλεί αύξηση του κινδύνου της τάξης του 0,2%, παρά το γεγονός ότι το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι στατιστικά σημαντικό (95%ΔΕ 0,466-2,233). Όσον αφορά στην πρόσληψη «βαρύ» καφέ η αύξηση που επιφέρει στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κυμαίνεται από 41,2% (95%ΔΕ 0,603- 3,310) έως 87,9% (95% ΔΕ 0,774-4,562) στο πρώτο και δεύτερο υπόδειγμα, αντίστοιχα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι θετική επίδραση της κατανάλωσης καφέ χαμηλής και μέτριας περιεκτικότητας και η αρνητική επίδραση της πρόσληψης «βαρύ» καφέ μετριάζονται όταν λαμβάνονται υπόψη η αξιολόγηση άγχους και κατάθλιψης των ατόμων.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της λογαριθμικής παλινδρόμησης αναφορικά με την προσθήκη ζάχαρης ή υποκατάστατου στον καφέ.

Πίνακας 3.8. Αποτελέσματα των υποδειγμάτων λογαριθμικής παλινδρόμησης για την προσθήκη ζάχαρης ή υποκατάστατου στον καφέ.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3		Μοντέλο 4	
	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ
Προσθήκη ζάχαρης ή υποκατάστατου								
Ζάχαρη vs τίποτα	1,424	0,970-2,090	1,450	0,978-2,150	1,583	0,900-2,784	1,263	0,655-2,436
Υποκατάστατο vs τίποτα	0,219	0,072-0,663	0,216	0,070-0,663	0,069	0,015-0,317	0,027	0,003-0,277

Φύλο *(άνδρες vs γυναίκες)*			1,162	0,795-1,699	1,976	1,053-3,709	3,234	1,458-7,174
Ηλικία *(για κάθε 1 έτος αύξησης ηλικίας)*			1,054	1,031-1,077	1,036	1,003-1,070	1,021	0,982-1,062
Δείκτης Μάζας σώματος *(υπέρβαροι ή παχύσαρκοι vs φυσιολογικοί)*					0,842	0,472-1,501	0,835	0,417-1,671
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας *(δραστήριοι vs μη δραστήριοι)*					0,395	0,219-0,712	0,475	0,231-0,975
Καπνιστικές συνήθειες *(νυν ή πρώην καπνιστές vs μη καπνιστές)*					0,913	0,486-1,714	0,641	0,296-1,386
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου					3,480	1,846-6,560	4,025	1,837-8,820
Υπέρταση					2,300	1,273-4,155	2,187	1,059-4,517
Υπερχοληστερολαιμία					1,768	1,016-3,077	1,934	0,993-3,768
Σακχαρώδης διαβήτης					3,162	1,723-5,802	2,968	1,469-5,997
ZUNG[1] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,075	1,019-1,135
STAI[2] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,030	0,982-1,081

Από την παραπάνω ανάλυση, γίνεται εμφανές ότι η προσθήκη ζάχαρης ή υποκατάστατου αυτής ενδέχεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πιθανότητα εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Όσον αφορά στην προσθήκη ζάχαρης στον καφέ, αυτή φαίνεται να δρα επιβαρυντικά στο καρδιαγγειακό σύστημα ανεξάρτητα της παρουσίας άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ειδικότερα, η προσθήκη ζάχαρης συγκριτικά με την κατανάλωση «σκέτου» καφέ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού κατά 42,4% (95%ΔΕ 0,970-2,090), ενώ όταν λαμβάνονται υπόψη άλλοι συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης, το ποσοστό αυτό αγγίζει το 58,3% (95%ΔΕ 0,900-2,784). Ωστόσο, η συγκεκριμένη μεταβλητή δεν είναι στατιστικά σημαντική σε κανένα από τα υποδείγματα που αναπτύχθηκαν. Αντίθετα, η προσθήκη υποκατάστατου έναντι της κατανάλωσης σκέτου «καφέ» επιφέρει 78,1% (95%ΔΕ 0,072-0,663) μείωση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού όταν εξετάζεται μεμονωμένα, δράση που σταδιακά ενισχύεται όσοι περισσότεροι συγχυτικοί παράγοντες εντάσσονται στο υπόδειγμα. Μάλιστα στο τελευταίο υπόδειγμα, στο οποίο συμπεριλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο, κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και η βαθμολογία των συμμετεχόντων στις κλίμακες ZUNG και STAI, η μείωση του κινδύνου

φθάνει το 97,3%, ενώ η ευεργετική δράση του υποκατάστατου παραμένει στατιστικά σημαντική (95% ΔΕ 0,003-0,277).

Στον πίνακα 3.9. παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της λογαριθμικής παλινδρόμησης που εξετάζει την επίδραση της ποσότητας ζάχαρης που προστίθεται στον καφέ στην πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού.

Πίνακας 3.9. Αποτελέσματα των υποδειγμάτων λογαριθμικής παλινδρόμησης για την προστιθέμενη ποσότητα ζάχαρης.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3		Μοντέλο 4	
	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ	ΣΛ	95% ΔΕ
Ποσότητα ζάχαρης ανά φλιτζάνι *(κουταλάκια του γλυκού)*	1,226	0,942-1,596	1,313	1,001-1,722	1,224	0,845-1,772	1,154	0,751-1,775
Φύλο *(άνδρες vs γυναίκες)*			1,133	0,764-1,680	2,329	1,230-4,407	3,578	1,607-7,967
Ηλικία *(για κάθε 1 έτος αύξησης ηλικίας)*			1,051	1,028-1,075	1,030	0,997-1,063	1,014	0,975-1,055
Δείκτης Μάζας σώματος *(υπέρβαροι ή παχύσαρκοι vs φυσιολογικοί)*					0,812	0,449-1,470	0,897	0,440-1,828
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας *(δραστήριοι vs μη δραστήριοι)*					0,463	0,255-0,840	0,590	0,288-1,209
Καπνιστικές συνήθειες *(νυν ή πρώην καπνιστές vs μη καπνιστές)*					0,834	0,446-1,560	0,585	0,271-1,260
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου					2,792	1,505-5,179	3,194	1,494-6,829
Υπέρταση					1,870	1,033-3,387	1,783	0,859-3,701
Υπερχοληστερολαιμία					1,717	0,980-3,008	1,850	0,940-3,639
Σακχαρώδης διαβήτης					2,017	1,120-3,632	1,774	0,888-3,543
ZUNG[1] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,084	1,028-1,143
STAI[2] *(για κάθε μία μονάδα αύξηση στην κλίμακα 20-80 βαθμών)*							1,020	0,973-1,070

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, μεγαλύτερη προσθήκη ζάχαρης στον καφέ οδηγεί σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Ειδικότερα, αύξηση της ζάχαρης στον καφέ κατά 1 κ.γ. επιφέρει αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης εγκεφαλικού η οποία κυμαίνεται από 15,4% (95%ΔΕ 0,751-1,775) έως 31,3% (95%ΔΕ 1,001-1,722), στο τέταρτο και δεύτερο υπόδειγμα, αντίστοιχα. Η σχέση μεταξύ ποσότητας ζάχαρης στον καφέ και ΑΕΕ είναι στατιστικά σημαντική μόνο όταν γίνεται προσαρμογή της συγκεκριμένης μεταβλητής για την ηλικία και

το φύλο (2° υπόδειγμα), ενώ όταν στο μοντέλο εισάγονται οι κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού μειώνεται στο 22,4% (95%ΔΕ 0,845-1,772).

Κεφάλαιο 4°: Συζήτηση

4.1. Σχολιασμός αποτελεσμάτων

Η διερεύνηση της σχέσης του καφέ με την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου έχει οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζει είτε την ουδέτερη επίδραση του καφέ (Sugiyama K et a., 2010, de Koning Gans JM et al., 2010, Leurs LJ et al., 2010, Floegel A et al., 2012), είτε την προστατευτική του δράση (Patil H et al., 2011). Για το μεγαλύτερο ποσοστό των ανθρώπων, η πρόσληψη καφέ αποτελεί καθημερινή συνήθεια. Συνεπώς, η μελέτη των χαρακτηριστικών του καφέ που ενδέχεται να επιφέρουν κάποιο όφελος αποτελεί αντικείμενο μεγάλου ενδιαφέροντος.

Η παρούσα μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ημερήσια κατανάλωση καφέ πιθανόν να είναι ευεργετική όταν δεν ξεπερνά τα 2φλ./ημ. Μάλιστα, παρατηρείται μείωση του κινδύνου με αύξηση της πρόσληψης, ενώ κατανάλωση μεγαλύτερη από 2 φλιτζάνια μάλλον έχει επιβαρυντική δράση. Ωστόσο, η μείωση του κινδύνου που παρατηρείται με κατανάλωση 0-1φλ./ημ. παύει να είναι στατιστικά σημαντική όταν λαμβάνονται υπόψη άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Το παραπάνω εύρημα είναι σύμφωνο με αρκετές προοπτικές μελέτες που υποστηρίζουν μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ΑΕΕ με πρόσληψη 1-2 φλιτζανιών καφέ καθημερινά (Esther Lopez-Garcia et al., 2004, Mineharu Y et al., 2011, Larsson SC et al., 2011). Αντίθετα, όμως, με την παρούσα μελέτη, η πρόσληψη καφέ έχει φανεί έχει προστατευτική δράση ακόμη και σε κατανάλωση 3-4φλ./ημ (Mineharu Y et al., 2011, Larsson SC et al., 2011) ή ακόμη μεγαλύτερη (Esther Lopez-Garcia et al., 2004). Ωστόσο, σύμφωνα με τη μελέτη του Koning Gans JM και των συνεργατών η πιθανότητα ΑΕΕ αυξάνεται με πρόσληψη μεγαλύτερη των 6φλ./ημ. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες, όπως η κατηγοριοποίηση της κατανάλωσης καφέ ή το μέγεθος του φλιτζανιού που πιθανόν να διαφοροποιείται από χώρα σε χώρα. Επιπρόσθετα, όπως έχει αποδειχθεί η επίδραση της πρόσληψης καφέ ενδεχομένως

να είναι διαφορετική για καπνιστές (Esther Lopez-Garcia et al., 2004, Larsson SC et al., 2008) ή για άτομα με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (Zhang WL et al., 2009, Bidel S et al., 2006) ή η αυξημένη αρτηριακή πίεση (Hakkim AA et al., 1998) και υγιείς.

Το είδος του καφέ δεν φάνηκε να επηρεάζει καθοριστικά τον κίνδυνο ΑΕΕ. Παρόμοια προστατευτική δράση αποδείχθηκε για τον ελληνικό καφέ και τον καφέ φίλτρου, αλλά μόνο στην πρώτη περίπτωση ήταν στατιστικά σημαντική. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις επιδράσεις των δύο αυτών ειδών στον οργανισμό. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση βραστού καφέ λόγω των διτερπενικών αλκοολών που περιέχει αυξάνει τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα (Rodrigues IM et al., 2006), σε αντίθεση με τον καφέ φίλτρου (Lopez-Garcia E 2006). Όπως έχει αναφερθεί, όμως, οι δράσεις αυτές είναι παροδικές. Σύμφωνα και με ευρήματα αντίστοιχων μελετών που εξέτασαν το ρόλο της καφεΐνης στην παραπάνω σχέση, η πρόσληψη ντεκαφεϊνέ καφέ ενδεχομένως να επιφέρει μεγαλύτερο όφελος στο καρδιαγγειακό σύστημα από κάποιο άλλο είδος (Esther Lopez-Garcia et al., 2004). Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται σε δράσεις της καφεΐνης, όπως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Hartley et al., 2004 Karatzis et al., 2005) και των επιπέδων ομοκυστεϊνης του πλάσματος (Panagiotakos DB et al., 2004). Έτσι, αυξάνεται το ενδεχόμενο θρομβοεμβολικής βλάβης στα εγκεφαλικά αγγεία. Ωστόσο, η σχέση αυτή δεν είναι ξεκάθαρη, καθώς υπάρχουν και ενδείξεις για ουδέτερη επίδραση της καφεΐνης (Grobbee et al., 1990).

Η κατηγοριοποίηση του καφέ με βάση την περιεκτικότητα του σε «ελαφρύ», «μέτριο» και «βαρύ» ενδεχομένως να πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έρευνες που εξετάζουν την επίδραση του καφέ. Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα έπαψαν να είναι σημαντικά μετά την ενσωμάτωση συγχυτικών παραγόντων στο μοντέλο της λογαριθμικής παλινδρόμησης, υπάρχει μια τάση για αύξηση της προστασίας που παρέχει ο καφές όσο μειώνεται η περιεκτικότητα του, ενώ η σχέση αυτή αντιστρέφεται με την πρόσληψη «βαρύ» καφέ. Ωστόσο, αυτή η παράμετρος του καφέ δεν φαίνεται έχει εξεταστεί από άλλους ερευνητές.

Παρά το γεγονός ότι η αυξημένη πρόσληψη απλών σακχάρων έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης εγκεφαλικού (Oh K et al., 2005), τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από την παρούσα μελέτη. Αύξηση της προστιθέμενης ποσότητας ζάχαρης στον καφέ φάνηκε να δρα επιβαρυντικά σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο μόνο όταν τους συγχυτικούς παράγοντες αποτελούσαν η ηλικία και το φύλο. Το συμπέρασμα αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο ότι η ποσότητα της προστιθέμενης ζάχαρης είναι συνήθως χαμηλή. Αντιθέτως, η προσθήκη υποκατάστατου στον καφέ φάνηκε να μειώνει εντυπωσιακά τον κίνδυνο ΑΕΕ συγκριτικά με όσους δεν πρόσθεταν ζάχαρη ανεξάρτητα από το φύλο, την

ηλικία, την ύπαρξη άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και την ψυχολογική αξιολόγηση των συμμετεχόντων. Το εύρημα αυτό πιθανώς να οφείλεται στην τάση των συγκεκριμένων ατόμων να ακολουθούν έναν υγιεινό τρόπο διατροφής.

Ακόμη, η συχνότητα κατανάλωσης καφέ, όπως αυτή κατηγοριοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση εγκεφαλικού. Το φαινόμενο αυτό ενδεχομένως να προκύπτει από την προσαρμογή των ατόμων που καταναλώνουν συστηματικά καφέ στις επιδράσεις του (van Dam et al., 2008).

Συνοπτικά, οι θετικές επιδράσεις της λήψης καφέ περιλαμβάνουν την πρόληψη της φλεγμονής (Andersen LF et al., 2006) και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Lopez-Garcia E et al., 2006 a,b) μέσω μείωσης της οξείδωσης της LDL-χοληστερόλης (Yukawa GS et al., 2004) και των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (Shechter M et al., 2011), αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της θρομβογένεσης (Bydlowski SP et al., 1987, Natella F et al., 2008), μείωσης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (Yamaji T et al., 2004) και βελτίωσης της ινσουλινοευαισθησίας (Bidel S et al., 2006). Στις επιβλαβείς επιπτώσεις της πρόσληψης καφέ ανήκουν η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Noordzij M et al., 2005) και της αγγειακής αντίστασης (Farag NH et al., 2005), η δυσκαμψία των αρτηριών (Karatzis E et al., 2005, Papamichael M et al., 2005) και η ελαφριά μείωση του καρδιακού παλμού (Nurminen et al., 1999).

Οι παραπάνω επιδράσεις του καφέ μπορεί να επάγονται από διαφορετικά συστατικά του ή να προκύπτουν από τον συνδυασμό των επιμέρους δράσεών τους. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι η μελέτη της κατανάλωσης καφέ στην υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος μπορεί να επηρεαστεί από διαφορετικούς παράγοντες όπως η σύσταση και κατ' επέκταση το είδος του καφέ, ο τρόπος παρασκευής, η θερμοκρασία του, ακόμη και ο μεταβολισμός των επιμέρους συστατικών του, ο οποίος ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με τον οργανισμό.

4.2. Περιορισμοί

Οι βασικοί περιορισμοί της μελέτης απορρέουν από τον σχεδιασμό της ως αναδρομική. Κάθε μελέτη ασθενών-μαρτύρων παρουσιάζει συγκεκριμένα μειονεκτήματα. Το σημαντικότερο ίσως από αυτά είναι το σφάλμα ανάκλησης, το οποίο μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες. Κύρια πηγή του σφάλματος ανάκλησης αποτελεί η ασθενής μνήμη των συμμετεχόντων είτε λόγω της αυξημένης ηλικίας τους είτε λόγω του μεγάλου χρόνου

επαγωγής. Έτσι, είναι πιθανό τόσο οι ασθενείς, όσο και υγιείς της μελέτης να δηλώσαν διαφορετικά στοιχεία όσον αφορά τον τρόπο ζωής τους από τα ζητούμενα π.χ. να έδωσαν πληροφορίες για τις τρέχουσες διαιτητικές συνήθειες τους αντί αυτών που είχαν πριν την εκδήλωση του επεισοδίου. Επιπλέον, συχνά παρατηρείται το φαινόμενο της υπερεκτίμησης κάποιων γνωστών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα από τους ασθενείς, γεγονός που αποδίδεται στην ιδιαίτερη κατάσταση στην οποία βρίσκονται. Κάτι αντίστοιχο μπορεί ωστόσο να παρατηρηθεί και στα υγιή άτομα, τα οποία τείνουν να κρύβουν ή να μετριάζουν τις επιβλαβείς τους συνήθειες. Για την εξάλειψη του φαινομένου αυτού επιλέχθηκαν ασθενείς με πρώτη εκδήλωση ΑΕΕ, ενώ όσον αφορά στο ιατρικό ιστορικό τους, λαμβάνονταν πληροφορίες κυρίως από το φάκελο των ασθενών.

Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα που συναντάται στις αναδρομικές μελέτες αποτελεί η δυσταξινόμηση των ατόμων στις δύο ομάδες. Έτσι, ενδέχεται κάποια άτομα να κατατάχθηκαν στους υγιείς έχοντας ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος. Αντίστοιχα, κάποιοι ασθενείς δεν κατάφεραν να συμπεριληφθούν στη μελέτη διότι απεβίωσαν είτε πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο είτε κατά την πρώτη ημέρα αυτής.

Λόγω της φύσης της μελέτης δεν μπορεί να υπολογιστεί η επίπτωση της νόσου, συνεπώς δεν εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα όσον αφορά τον κίνδυνο νόσησης σε υγιή άτομα που εκτέθηκαν ή όχι στον εξεταζόμενο παράγοντα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι για σπάνια νοσήματα, όπως το ΑΕΕ (επίπτωση ~10%) ο σχετικός λόγος και ο σχετικός κίνδυνος συγκλίνουν. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της μελέτης πιθανόν να επικυρωθούν από μια αντίστοιχη προοπτική μελέτη.

Όσον αφορά στην πρόσληψη καφέ υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που θα έπρεπε να ληφθούν υπόψη, ωστόσο δεν αξιολογήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Αυτοί περιλαμβάνουν παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να προκαλούν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην κατανάλωση καφέ όπως η εποχικότητα και η ηλικία, καθώς και άλλα χαρακτηριστικά όπως το μέγεθος του φλιτζανιού και η περιεκτικότητα του καφέ σε καφεΐνη, η οποία πιθανώς να οδηγούσε σε πιο ξεκάθαρα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση του καφέ στην καρδιαγγειακή υγεία. Τέλος, δεν πραγματοποιήθηκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης καφέ και της εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου διαχωρίζοντας τα άτομα σύμφωνα με τη συχνή ή μη κατανάλωση καφέ, γεγονός που πιθανόν να αναδείκνυε την διαφορετική επίδρασή του στις δύο αυτές ομάδες.

4.3. Συμπεράσματα

Η κατανάλωση καφέ πιθανώς σχετίζεται αντίστροφα με την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η συχνότητα πρόσληψης καφέ και το είδος αυτού δε φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο ΑΕΕ. Αντίθετα, ο αριθμός των φλιτζανιών που καταναλώνονται ημερησίως, καθώς και η περιεκτικότητα τους σε καφέ φαίνεται να ασκούν ευεργετική δράση όταν πρόκειται για 0-1 φλιτζάνι καθημερινά, ελαφρύ καφέ. Η προσθήκη υποκατάστατου στον καφέ μειώνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα ΑΕΕ ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, ενώ αύξηση στην ποσότητα της προστιθέμενης ζάχαρης πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο. Περισσότερες μελέτες προοπτικού χαρακτήρα απαιτούνται για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με την επίδραση του καφέ και των συνιστωσών του στην πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Βιβλιογραφία

Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, Efendic S, Grill V, Hammar N, Hilding A, Ostenson CG. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. J Intern Med. 2004; 255: 645–652.

Alvarez-León EE, Román-Viñas B, Serra-Majem L. Dairy products and health: a review of the epidemiological evidence. Br J Nutr. 2006 Aug;96 Suppl 1:S94-9.

ASA, American Sroke Association 2012, Risk factors of stroke.

ASA, American Sroke Association 2012, Types of stroke.

Ammon HP, Bieck PR, Mandalaz D, Verspohl EJ. Adaptation of blood pressure to continuous heavy coffee drinking in young volunteers: a double-blind crossover study. Br J Clin Pharmacol 1983;15:701–706. [PMC free article] [PubMed]

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.

Árnlöv J, Vessby B, Riserus U. Coffee consumption and insulin sensitivity. JAMA. 2004; 291: 1199–1201.

Atkinson C, Whitley E, Ness A, Baker I. Associations between types of dietary fat and fish intake and risk of stroke in the Caerphilly Prospective Study (CaPS). Public Health. 2011 Jun;125(6):345-8. doi: 10.1016/j.puhe.2011.03.002.

Bernal-Pacheco O, Román GC. Environmental vascular risk factors: new perspectives for stroke prevention. J Neurol Sci. 2007 Nov 15;262(1-2):60-70.

Bernstein AM, Pan A, Rexrode KM, Stampfer M, Hu FB, Mozaffarian D, Willett WC. Dietary protein sources and the risk of stroke in men and women. Stroke. 2012 Mar;43(3):637-44.

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 Nov;49(11):2618-26.

Bin Q, Hu X, Cao Y, Gao F. The role of vitamin E (tocopherol) supplementation in the prevention of stroke. A meta-analysis of 13 randomised controlled trials. Thromb Haemost. 2011 Apr;105(4):579-85.

Boden-Albala B, Elkind MS, White H, Szumski A, Paik MC, Sacco RL. Dietary total fat intake and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Study Neuroepidemiology. 2009;32(4):296-301.

Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ. 2011 Apr 19;342:d2040.

Bouzan C, Cohen JT, Connor WE, Kris-Etherton PM, Gray GM, König A, Lawrence RS, Savitz DA, Teutsch SM. A quantitative analysis of fish consumption and stroke risk. Am J Prev Med. 2005 Nov;29(4):347-52.

Buijsse B, Weikert C, Drogan D, Bergmann M, Boeing H. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. Eur Heart J. 2010 Jul;31(13):1616-23.

Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L, Warnakula S, Wood A, Di Angelantonio E, Franco OH. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011 Aug 26;343:d4488.

Bydlowski SP, Yunker RL, Rymaszewski Z, Subbiah MT (1987) Coffee extracts inhibit platelet aggregation in vivo and in vitro. Int J Vitam Nutr Res 57:217–223.

Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, Polak JF, Sutton-Tyrrell K, Herrington DM, Price TR, Cushman M. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Circulation. 2003; 108: 166–170.

Chiba T, Itoh T, Tabuchi M, Ooshima K, Satou T, Ezaki O. Delay of stroke onset by milk proteins in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Stroke. 2012 Feb;43(2):470-7.

Coats A (2009) Ethical authorship and publishing. Int J Cardiol 131, 149–150.

Cornelis MC, El-Sohemy A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol. 2007; 18: 13–19.

Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. Arch Intern Med. 2007 Aug 13-27;167(15):1610-8.

Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. Nutr Clin Pract. 2010 Dec;25(6):613-20.

Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Neurology. 2005 Oct 25;65(8):1193-7.

Davidson CA, Krometis LA, Al-Harthi SS, Gibson JM. Foodborne exposure to pesticides and methylmercury in the United arab emirates. Risk Anal. 2012 Mar;32(3):381-94. doi: 10.1111/j.1539-6924.2011.01679.x.

de Koning Gans JM, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, Boer JM, Grobbee DE, Verschuren WM, Beulens JW. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Aug;30(8):1665-71.

D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. J Am Coll Cardiol. 2011 Mar 8;57(10):1210-9.

Demarin V, Lisak M, Morović S. Mediterranean diet in healthy lifestyle and prevention of stroke. Acta Clin Croat. 2011 Mar;50(1):67-77.

Ding EL, Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. Semin Neurol. 2006 Feb;26(1):11-23.

Dubyk MD, Card RT, Whiting SJ, Boyle CA, Zlotkin SH, Paterson PG. Iron deficiency anemia prevalence at first stroke or transient ischemic attack. Can J Neurol Sci. 2012 Mar;39(2):189-95.

Elwood PC, Pickering JE, Hughes J, Fehily AM, Ness AR. Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke II. Evidence from cohort studies. Eur J Clin Nutr. 2004 May;58(5):718-24.

Elwood PC, Pickering JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. Lipids. 2010 Oct;45(10):925-39.

Elwood PC, Strain JJ, Robson PJ, Fehily AM, Hughes J, Pickering J, Ness A. Milk consumption, stroke, and heart attack risk: evidence from the Caerphilly cohort of older men. J Epidemiol Community Health. 2005 Jun;59(6):502-5.

Eshak ES, Iso H, Date C, Yamagishi K, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Rice intake is associated with reduced risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese men but not women. J Nutr. 2011 Apr 1;141(4):595-602. Epub 2011 Feb 23.

Farag NH, Vincent AS, McKe BS, Whitsett TL, Lovallo WR. Hemodynamic mechanisms underlying the incomplete tolerance to caffeine's pressor effects. Am J Cardiol 2005;95:1389–92.

Flight I, Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. Eur J Clin Nutr. 2006 Oct;60(10):1145-59. Epub 2006 May 3.

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 Feb 15. [Epub ahead of print]

Fredholm B.B., Bättig K., Holmén J, Nehlig A., and Zvartau E.E., "Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use," Pharmacological Reviews, vol. 51, no. 1, pp. 83–133, 1999.

Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med. 2008 Apr 14;168(7):713-20.

Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. Stroke. 2004 Sep;35(9):2014-9.

Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. Circulation. 2009 Mar 3;119(8):1093-100.

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 Apr 1;141(4):703-7.

Geleijnse JM. Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(5):963-70.

Ginter E. Vegetarian diets, chronic diseases and longevity. Bratisl Lek Listy. 2008;109(10):463-6.

Goldbohm RA, Chorus AM, Galindo Garre F, Schouten LJ, van den Brandt PA. Dairy consumption and 10-y total and cardiovascular mortality: a prospective cohort study in the Netherlands. Am J Clin Nutr. 2011 Mar;93(3):615-27.

Gomez-Ruiz JA, Leake DS, Ames JM. In vitro antioxidant activity of coffee compounds and their metabolites. J Agric Food Chem. 2007; 55: 6962–6969.

Grant WB. Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. Prog Biophys Mol Biol. 2006 Sep;92(1):65-79.

Grobbee DE, Rimm EB, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. N Engl J Med. 1990 Oct 11;323(15):1026-32.

Hakim AA, Ross GW, Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Sharp DS, Yano K, Abbott RD. Coffee consumption in hypertensive men in older middle-age and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. J Clin Epidemiol. 1998 Jun;51(6):487-94.

Hamer M (2006) Coffee and health: explaining conflicting results in hypertension. J Hum Hypertens 20:909–912.

Hammar N, Andersson T, Alfredsson L, et al. (2003) Association of boiled and filtered coffee with incidence of first nonfatal myocardial infarction: the SHEEP and the VHEEP study. J Intern Med 253, 653–659.

Hankey GJ. Nutrition and the risk of stroke. Lancet Neurol. 2012 Jan;11(1):66-81.

Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL (2004) Cardiovascular effects of caffeine in men and women. Am J Cardiol 93:1022– 1026.

Havas S, Roccella EJ, Lenfant C. Reducing the public health burden from elevated blood pressure levels in the United States by lowering intake of dietary sodium. Am J Public Health. 2004 Jan;94(1):19-22.

Heckers H, Gobel U & Kleppel U (1994) End of the coffee mystery: diterpene alcohols raise serum low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels. J Intern Med 235, 192–193.

He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet. 2006 Jan 28;367(9507):320-6.

Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. Circulation. 2008 Jul 15;118(3):230-7.

He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. Stroke. 2004 Jan;35(1):169-74.

He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. BMJ. 2003 Oct 4;327(7418):777-82.

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 Oct;138(10):1472-5.

Heyden S, Tyroler HA, Cassel JC, Hames CG, Becker C, Heiss G. Coffee consumption and mortality in a community study--Evans Co., Ga. Z Ernahrungswiss. 1976 Jun;15(2):143-50.

Hino A, Adachi H, Toyomasu K, Yoshida N, Enomoto M, Hiratsuka A, Hirai Y, Satoh A, Imaizumi T. Very long chain N-3 fatty acids intake and carotid atherosclerosis: an epidemiological study evaluated by ultrasonography. Atherosclerosis. 2004 Sep;176(1):145-9.

Horst K, Buxton RE, Robinson WD. The effect of the habitual use of coffee or decaffeinated coffee upon blood pressure and certain motor reactions of normal young men. J Pharmacol Exp Ther 1934;52:322–37.

Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw

WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006 Feb 8;295(6):655-66.

Hsin-Chia Hung, Kaumudi J. Joshipura, Graham Colditz, JoAnn E. Manson, Eric B. Rimm, Frank E. Speizer, Walter C. Willett. (2004) The Association Between Tooth Loss and Coronary Heart Disease in Men and Women. Journal of Public Health Dentistry 64:4, 209

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 Aug;86(2):457-64.

Iso H. Lifestyle and cardiovascular disease in Japan. Atheroscler Thromb. 2011;18(2):83-8.

Jacobs DR Jr, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Is whole grain intake associated with reduced total and cause-specific death rates in older women? The Iowa Women's Health Study. Am J Public Health. 1999 Mar;89(3):322-9.

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.

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. 15 153(4), 353–362 (2001).

Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjønneland A, Husted SE, Sørensen HT. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. Am J Clin Nutr. 2003 Jul;78(1):57-64.

Karatzis E, Papaioannou TG, Aznaouridis K, Karatzi K, Stamatelopoulos K, Zampelas A, 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.

Kastorini CM, Milionis HJ, Ioannidi A, Kalantzi K, Nikolaou V, Vemmos KN, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. Adherence to the Mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: a comparative analysis of a case/case-control study. Am Heart J. 2011 Oct;162(4):717-24.

Kastorini CM, Milionis HJ, Kantas D, Bika E, Nikolaou V, Vemmos KN, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. Adherence to the Mediterranean Diet in Relation to Ischemic Stroke Nonfatal Events in Nonhypercholesterolemic and Hypercholesterolemic Participants: Results of a Case/Case-Control Study. Angiology. 2011 Dec 5. [Epub ahead of print]

Kaushik S, Wang JJ, Flood V, Liew G, Smith W, Mitchell P. Frequency of fish consumption, retinal microvascular signs and vascular mortality. Microcirculation. 2008 Jan;15(1):27-36.

Klag MJ, Wang NY, Meoni LA et al (2002) Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. Arch Intern Med 162:657–662.

Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). Am J Cardiol. 2008 Dec 1;102(11):1540-4.

Kinjo Y, Beral V, Akiba S, Key T, Mizuno S, Appleby P, Yamaguchi N, Watanabe S, Doll R (1999) Possible protective effect of milk, meat and fish for cerebrovascular disease mortality in Japan. J Epidemiol 9:268–274

Kokubo Y, Iso H, Saito I, Yamagishi K, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease in the Japanese population: the Japan Public Health Center-based study cohort. Eur J Clin Nutr. 2011 Nov;65(11):1233-41.

Kubota Y, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Dietary intakes of antioxidant vitamins and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC) study. Stroke. 2011 Jun;42(6):1665-72.

Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med 2002; 162: 2557–62.

Lane JD, Adcock RA, Williams RB, Kuhn CM. Caffeine effects on cardiovascular and neuroendocrine responses to acute psychosocial stress and their relationship to level of habitual caffeine consumption. Psychosom Med 1990;52:320 –36.

Lane JD, Feinglos MN, Surwit RS (2008) Caffeine increases ambulatory glucose and postprandial responses in coffee drinkers with type 2 diabetes. Diabetes Care 31:221–222

Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Folate, vitamin B6, vitamin B12, and methionine intakes and risk of stroke subtypes in male smokers. Am J Epidemiol. 2008 Apr 15;167(8):954-61.

Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Potassium, calcium, and magnesium intakes and risk of stroke in women. Am J Epidemiol. 2011 Jul 1;174(1):35-43.

Larsson SC, Virtanen MJ, Mars M, Männistö S, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. Arch Intern Med. 2008 Mar 10;168(5):459-65.

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary potassium intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Stroke. 2011 Oct;42(10):2746-50.

Larsson SC, Orsini N. Fish consumption and the risk of stroke: a dose-response meta-analysis. Stroke. 2011 Dec;42(12):3621-3.

Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Fish consumption and risk of stroke in Swedish women. Am J Clin Nutr. 2011 Mar;93(3):487-93.

Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Red meat consumption and risk of stroke in Swedish women. Stroke. 2011 Feb;42(2):324-9.

Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Red meat consumption and risk of stroke in Swedish men. Am J Clin Nutr. 2011 Aug;94(2):417-21.

Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers. Eur J Clin Nutr. 2009 Aug;63(8):1016-24.

Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dairy foods and risk of stroke. Epidemiology. 2009 May;20(3):355-60.

Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol. 2011 Nov 1;174(9):993-1001.

Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Coffee consumption and risk of stroke in women. Stroke. 2011 Apr;42(4):908-12.

Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. Stroke. 2008 Jun;39(6):1681-7.

Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Dietary fats and dietary cholesterol and risk of stroke in women. Atherosclerosis. 2012 Mar;221(1):282-6.

Lee DH, Folsom AR, Harnack L, Halliwell B, Jacobs DR Jr. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? Am J Clin Nutr. 2004 Nov;80(5):1194-200.

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 Oct;104(8):1212-21.

Levitan EB, Mittleman MA, Håkansson N, Wolk A. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, and cardiovascular disease in middle-aged and older Swedish men. Am J Clin Nutr. 2007 Jun;85(6):1521-6.

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.

Liang W, Lee AH, Binns CW. Dietary intake of minerals and the risk of ischemic stroke in Guangdong Province, China, 2007-2008. Prev Chronic Dis. 2011 Mar;8(2):A38.

Liang W, Lee AH, Binns CW. White rice-based food consumption and ischemic stroke risk: a case-control study in southern China. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2010 Nov-Dec;19(6):480-4.

Liem DG, Miremadi F, Keast RS. Reducing sodium in foods: the effect on flavor. Nutrients. 2011 Jun;3(6):694-711.

Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB, Rimm EB, Willett WC.Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: A prospective study. JAMA. 2000 Sep 27;284(12):1534-40.

Li Y, He Y, Lai J, Wang D, Zhang J, Fu P, Yang X, Qi L. Dietary patterns are associated with stroke in Chinese adults. J Nutr. 2011 Oct;141(10):1834-9.

Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. Circulation. 2009 Mar 3;119(8):1116-23.

Lopez-Garcia E, Coffee consumption, myocardial infarction and stroke: what is the association? May 2011, Vol. 7, No. 3, Pages 265-267 , DOI 10.2217/whe.11.23

Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC et al.: Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. Circulation 113(17), 2045–2053 (2006).

Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB (2006) Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. Am J Clin Nutr 84:888–893

Lovallo WR, Pincomb GA, Sung BH, Passey RB, Sausen KP, Wilson MF. Caffeine may potentiate adrenocortical stress responses in hypertension-prone men. Hypertension 1989;14:170–6.

Lovallo WR, Wilson MF, Vincent AS, Sung BH, McKey BS, Whitsett TL. Blood pressure response to caffeine shows incomplete tolerance after short-term regular consumption. Hypertension 2004;43:760–765.

Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. Hypertension 2001;38:227–231.

Mathew RJ, Wilson WH. Caffeine induced changes in cerebral circulation. Stroke. 1985; 16: 814–817.

Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppänen R, Hakala P, Rajala T, Rönnemaa T. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005 Jun;15(3):188-97.

McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. Proc Nutr Soc. 2008 May;67(2):232-7.

Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008 May;18(4):283-90.

Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2010 Jun 1;121(21):2271-83.

Michos ED, Reis JP, Post WS, Lutsey PL, Gottesman RF, Mosley TH, Sharrett AR, Melamed ML. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with fatal stroke among whites but not blacks: The NHANES-III linked mortality files. Nutrition. 2012 Apr;28(4):367-71.

Mineharu Y, Koizumi A, Wada Y, Iso H, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Inaba Y, Toyoshima H, Kondo T, Tamakoshi A; JACC study Group. 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 Mar;65(3):230-40.

Mizrahi A, Knekt P, Montonen J, Laaksonen MA, Heliövaara M, Järvinen R. Plant foods and the risk of cerebrovascular diseases: a potential protection of fruit consumption. Br J Nutr. 2009 Oct;102(7):1075-83. Epub 2009 Jul 31.

Monteiro I, Vaz Almeid MD. [Dietary fat and ischemic stroke risk in Northern Portugal]. Acta Med Port. 2007 Jul-Aug;20(4):307-18.

Montonen J, Järvinen R, Reunanen A, Knekt P. Fish consumption and the incidence of cerebrovascular disease. Br J Nutr. 2009 Sep;102(5):750-6.

Mostofsky E, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Coffee and acute ischemic stroke onset: the Stroke Onset Study. Neurology. 2010 Nov 2;75(18):1583-8.

Mozaffarian D, Longstreth WT Jr, Lemaitre RN, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Siscovick DS. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: the cardiovascular health study. Arch Intern Med. 2005 Jan 24;165(2):200-6.

Mukamal KJ, Hallqvist J, Hammar N, Ljung R, Gémes K, Ahlbom A, Ahnve S, Janszky I. Coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction: the Stockholm Heart Epidemiology Program. Am Heart J. 2009 Mar;157(3):495-501.

Myint PK, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Wareham NJ, Day NE, Khaw KT. Habitual fish consumption and risk of incident stroke: the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. Public Health Nutr. 2006 Oct;9(7):882-8.

Myint PK, Luben RN, Welch AA, Bingham SA, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer Norfolk prospective population study. Am J Clin Nutr. 2008 Jan;87(1):64-9.

Nagao M, Iso H, Yamagishi K, Date C, Tamakoshi A. Meat consumption in relation to mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women. Eur J Clin Nutr. 2012 Feb 15. doi: 10.1038/ejcn.2012.6. [Epub ahead of print]

Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. Stroke. 2004 Jul;35(7):1543-7.

Nardini M, Natella F, Scaccini C. Role of dietary polyphenols in platelet aggregation. A review of the supplementation studies. Platelets 2007;18: 224–43.

Natella F, Nardini M, Belelli F et al (2008) Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. Br J Nutr 100:1276–1282.

Nathan DM (1993) Long-term complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 328:1676–1685.

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.

Ntourakis S, Vasilopoulos D, Cerebrovascular Diseases, Arximandritis A, Ntourakis S, Internal Pathology, 2nd ed, Pasxalidis P.X., Athens, p.1268-1276.

Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. Eur J Clin Nutr 1999;53:831–839.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010 Jul 10;376(9735):112-23.

Oude Griep LM, Verschuren WM, Kromhout D, Ocké MC, Geleijnse JM. Colors of fruit and vegetables and 10-year incidence of stroke. Stroke. 2011 Nov;42(11):3190-5.

Oude Griep LM, Verschuren WM, Kromhout D, Ocké MC, Geleijnse JM. Raw and processed fruit and vegetable consumption and 10-year stroke incidence in a population-based cohort study in the Netherlands. Eur J Clin Nutr. 2011 Jul;65(7):791-9. doi: 10.1038/ejcn.2011.36.

Oude Griep LM, Verschuren WM, Kromhout D, Ocké MC, Geleijnse JM. Variety in fruit and vegetable consumption and 10-year incidence of CHD and stroke. Public Health Nutr. 2012 Mar 23:1-7. [Epub ahead of print]

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:559e68.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kokkinos P, Toutouzas P, Stefanadis C. The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *J Nutr*. 2003;133:3229–3232

Panagiotakos DB, Kastorini CM. Fish consumption and risk of stroke. Womens Health (Lond Engl). 2011 May;7(3):279-81.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zampelas A, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Papademetriou L, Stefanadis C. The association between coffee consumption and plasma total homocysteine levels: the "ATTICA" study. Heart Vessels. 2004 Nov;19(6):280-6.

Paolisso G, Sgambato S, Pizza G, Passariello N, Varricchio M, D'Onofrio F. Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. Diabetes Care. 1989; 12: 265–269.

Papamichael C. M., Aznaouridis K. A., Karatzis E. N. et al., "Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine," Clinical Science, vol. 109, no. 1, pp. 55–60, 2005.

Parikh A, Lipsitz SR, Natarajan S. Association between a DASH-like diet and mortality in adults with hypertension: findings from a population-based follow-up study. Am J Hypertens. 2009 Apr;22(4):409-16.

Patil H, Lavie CJ, O'Keefe JH. Cuppa joe: friend or foe? Effects of chronic coffee consumption on cardiovascular and brain health. Mo Med. 2011 Nov-Dec;108(6):431-8.

Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, Fan JH, Abnet CC, Sun XD, Johnson LL, Gail MH, Dong ZW, Yu B, Mark SD, Taylor PR. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. J Natl Cancer Inst. 2009 Apr 1;101(7):507-18.

Robertson D, Frölich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG, et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. N Engl J Med 1978;298:181–6.

Robertson D, Hollister AS, Kincaid D, et al. Caffeine and hypertension. Am J Med 1984;77:54–60.

Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA (1981) Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. J Clin Invest 67:1111–1117.

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: 1147–1152.

Rodrigues IM, Klein LC. Boiled or filtered coffee? Effects of coffee and caffeine on cholesterol, fibrinogen and C-reactive protein. Toxicol Rev 2006;25:55–69.

Rosengren A., Dotevall A., Wilhelmsen L., Thelle ., Johansson S.. (2004) Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. Journal of Internal Medicine 255:1, 89-95.

Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. Stroke. 2001; 32: 2575–2579.

Sato Y, Nakatsuka H, Watanabe T, Hisamichi S, Shimizu H, Fujisaku S, Ichinowatari Y, Ida Y, Suda S, Kato K, et al. Possible contribution of green tea drinking habits to the prevention of stroke. Tohoku J Exp Med. 1989; 157: 337–343.

Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Grant EJ, Beral V (2003) Intake of animal products and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. Int J Epidemiol 32:536–543.

Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Yamada M. Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. Stroke. 2004 Jul;35(7):1531-7.

Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2010 Nov 4;341:c5702. doi: 10.1136/bmj.c5702.

Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA. 2008 Nov 12;300(18):2123-33.

Shechter M, Shalmon G, Scheinowitz M, Koren-Morag N, Feinberg MS, Harats D, et al. Impact of acute caffeine ingestion on endothelial function in subjects with and without coronary artery disease. Am J Cardiol 2011;107(9):1255–61.

Shirlow MJ, Berry G, Stokes G. Caffeine consumption and blood pressure: an epidemiological study. Int J Epidemiol 1988;17:90 –7.

Shiue I, Arima H, Hankey GJ, Anderson CS. Dietary intake of key nutrients and subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study in Australasia. Cerebrovasc Dis. 2011;31(5):464-70.

Sindosis L, Anastasiou K, Lipoids: The role of lipoids and lipoproteins on Atherogenesis, Nutrition and Metabolism I, Pasxalidis P.X., Athens, 2007:192-193.

Silletta MG, Marfisi R, Levantesi G, Boccanelli A, Chieffo C, Franzosi M, Geraci E, Maggioni AP, Nicolosi G, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Marchioli R; GISSI-Prevenzione Investigators. Coffee consumption and risk of cardiovascular events after acute myocardial infarction: results from the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico)-Prevenzione trial. Circulation. 2007 Dec 18;116(25):2944-51.

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010 Mar;91(3):535-46. Epub 2010 Jan 13.

Smits P, Thien T, van 't Laar A. Circulatory effects of coffee in relation to the pharmacokinetics of caffeine. Am J Cardiol 1985;56:958–63.

Smits P, Pieters G, Thien T. The role of epinephrine in the circulatory effects of coffee. Clin Pharmacol Ther 1986;40:431–437.

Spiegelman D, Zhao B, Kim J. (2005) Correlated errors in biased surrogates: study designs and methods for measurement error correction. Statistics in Medicine 24:11, 1657-1682.

Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Clin Nutr 1997;65(suppl):338S– 65S.

Steffen LM, Jacobs DR Jr, Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Clin Nutr. 2003 Sep;78(3):383-90.

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.

Sudano I., Binggeli C., Spieker L., Felix Lüscher T., Ruschitzka F., Noll G., Corti R.. (2005) Cardiovascular Effects of Coffee: Is It a Risk Factor?. Progress in Cardiovascular Nursing 20:2, 65-69

Sugiyama K, Kuriyama S, Akhter M, Kakizaki M, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Nagai M, Sugawara Y, Hozawa A, Fukao A, Tsuji I. Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. J Nutr. 2010 May;140(5):1007-13.

Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Stroke: A Prospective Study and Meta-analysis. Stroke. 2012 Mar 22. [Epub ahead of print]

Tada N, Maruyama C, Koba S, Tanaka H, Birou S, Teramoto T, Sasaki J. Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. J Atheroscler Thromb. 2011;18(9):723-34. Epub 2011 Jun 17.

Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Haim M, Tenenbaum A, Fisman EZ, Matas Z, Adler Y, Zimmlichman R, Behar S. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. Stroke. 2006; 37: 1720–1724.

Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. Stroke. 1996 Nov;27(11):2020-5.

Tverdal A, Stensvold I, Solvoll K, et al. (1990) Coffee consumption and death from coronary heart disease in middle aged Norwegian men and women . Br Med J 300, 566–569.

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: 1213–1219.

Uiterwaal CS, Verschuren WM, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke M, Geleijnse JM, Boshuizen HC, Peeters PH, Feskens EJ, Grobbee DE. Coffee intake and incidence of hypertension. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 718–723.

Ulvik A, Vollset SE, Hoff G, Ueland PM (2008) Coffee consumption and circulating B-vitamins in healthy middle-aged men and women. Clin Chem 54:1489–1496

Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group (2008) Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. Stroke 39:2449–2456

Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A (2006) Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC study. Stroke 37:20–26 Stroke. 2012 Feb;43(2):470-7.

Urgert R, van Vliet T, Zock PL, Katan MB (2000) Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. Am J Clin Nutr 72:1107–1110.

Urgert R. and Katan M.B., “The cholesterol-raising factor from coffee beans,” Annual Review of Nutrition, vol. 17, pp. 305–324, 1997.

van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. JAMA. 2005; 294: 97–104.

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: 2152–2159.

van Dam RM (2008) Coffee Consumption and coronary heart disease: paradoxical effects on biological risk factors versus disease incidence. Clin Chem 54:1418–1420.

van Dam RM: Coffee and Type 2 diabetes: from beans to b-cells. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 16(1), 69–77 (2006).

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.

Verhoef P, Pasman WJ, van Vliet T, Urgert R, Katan MB (2002) Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. Am J Clin Nutr 76:1244–1248.

Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2017-23.

Vlachopoulos C, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Dima I, Stefanadis C. Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. Am J Clin Nutr. 2005 Jun;81(6):1307-12.

Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Pitsavos C, Stefanadis C. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. J Am Coll Cardiol. 2004 Nov 2;44(9):1911-7.

Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, van der Bom JG, Algra A. Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms: a case-crossover study. Stroke. 2011 Jul;42(7):1878-82.

Vokó Z, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Dietary antioxidants and the risk of ischemic stroke: the Rotterdam Study. Neurology. 2003 Nov 11;61(9):1273-5.

Wakabayashi K, Kono S, Shinchi K, et al. Habitual coffee consumption and blood pressure: a study of self-defense officials in Japan. Eur J Epidemiol 1998;14:669 –73.

Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Okubo K, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Maebuchi D, Ibayashi S, Iida M. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study. Stroke. 2006; 37: 27–32.

Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. Am J Cardiovasc Drugs. 2012 Apr 1;12(2):105-16.

Watson J, Deary I, Kerr D. Central and peripheral effects of sustained caffeine use: tolerance is incomplete. Br J Clin Pharmacol 2002;54:400–406.

Wayman Mullins. (2003) The Effects of Caffeine and Caffeine Withdrawal/ Deprivation on Hostage Negotiator Performance. Journal of Police Crisis Negotiations 3:2, 39-60

Weikert C, Dierkes J, Hoffmann K, Berger K, Drogan D, Klipstein-Grobusch K, Spranger J, Möhlig M, Luley C, Boeing H. B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German cohort. Stroke. 2007 Nov;38(11):2912-8.

Weng LC, Yeh WT, Bai CH, Chen HJ, Chuang SY, Chang HY, Lin BF, Chen KJ, Pan WH. Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake? Stroke. 2008 Dec;39(12):3152-8.

Weusten-Van der Wouw MP, Katan MB, Viani R, et al. (1994) Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. J Lipid Res 35, 721–733.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al, and the Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373: 1083–96.

WHO, World Health Organization. Atlas of heart disease and stroke. 2004.

WHO, World Health Organization. Global burden of disease: 2004 Update.

WHO, World Health Organization. Global burden of stroke. 2004.

WHO, World Health Organization. Global Infobase: stroke, cerebrovascular accident.

WHO, World Health Organization. Risk factors of heart disease and stroke.

Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. Public Health Nutr. 2006 Feb;9(1A):105-10.

Winkelmayer WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC (2005) Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. JAMA 294:2330–2335.

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 US women. Diabetes Care. 2005; 28: 1390–1396.

Yaemsiri S, Sen S, Tinker L, Rosamond W, Wassertheil-Smoller S, He K. Trans fat, aspirin, and ischemic stroke in postmenopausal women. Ann Neurol. 2012 Mar 1. doi: 10.1002/ana.23555. [Epub ahead of print]

Yamada T, Hayasaka S, Shibata Y, Ojima T, Saegusa T, Gotoh T, Ishikawa S, Nakamura Y, Kayaba K; Jichi Medical School Cohort Study Group. Frequency of citrus fruit intake is associated with the incidence of cardiovascular disease: the Jichi Medical School cohort study. J Epidemiol. 2011 5;21(3):169-75.

Yamagishi K, Iso H, Date C, Fukui M, Wakai K, Kikuchi S, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Study Group. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. J Am Coll Cardiol. 2008 16;52(12):988-96.

Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, Tanabe N, Date C, Kikuchi S, Yamamoto A, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. Am J Clin Nutr. 2010 Oct;92(4):759-65.

Yamaji T, Mizoue T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M, Kono S. Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. Diabetologia. 2004; 47: 2145–2151.

Yau WY, Hankey GJ. Which dietary and lifestyle behaviours may be important in the aetiology (and prevention) of stroke? J Clin Neurosci. 2011 Jan;18(1):76-80.

Yukawa GS, Mune M, Otani H et al (2004) Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of low-density lipoproteins and serum lipid levels in humans. Biochemistry (Mosc) 69:70–74

Zhang W, Iso H, Ohira T, Date C, Tamakoshi A; JACC Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: The JACC study. Atherosclerosis. 2012 Jan 28. [Epub ahead of print]

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 May;52(5):810-7.

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 Jun;93(6):1212-9.