



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία
**Ευεργετικές ιδιότητες και πιθανές παρενέργειες
του καφέ και βιοχημική δράση της καφεΐνης.**

Αμανατίδης Μιχάλης

AM2499

Αποστολάκης Κωνσταντίνος

AM2567

Ντομπρομιρέσκου Παναγιώτης

AM2533

Επιβλέπων καθηγητής: Τσαγκαράκης Κωνσταντίνος

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Λαπιδάκης Νικόλαος

Κανέλλος Παναγιώτης

Τσαγκαράκης Κωνσταντίνος

ΣΗΤΕΙΑ,5/2021



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

THESIS

for the Undergraduate Degree

**Beneficial plants and possible side effects
of coffee and biochemical action of caffeine.**

Amanatidis Michalis

YD2499

Apostolakis Konstantinos

YD2567

Ntompromireskou Panagiotis

YD2533

Supervisor: Tsagarakis Konstantinos

Three-member Examination Committee:

Lapidakis Nikolaos

Kanellos Panagiotis

Tsagarakis Konstantinos

SITIA, 5/2021

Υπέθυνα Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πριν την παρουσίαση της πτυχιακής μας εργασίας αισθανόμαστε την υποχρέωση να ευχαριστήσουμε ορισμένους ανθρώπους που έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Αρχικά θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της πτυχιακής μας εργασίας κ. Τσαγκαράκη Κωνσταντίνο., για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του σε όλο το διάστημα της εκπόνησής της.

Τέλος, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους αυτούς που μας στήριξαν τα τελευταία χρόνια στην επαγγελματική και προσωπική μας ζωή για όλη τη κατανόηση που έδειξαν και ειδικότερα, το στενό οικογενειακό και φιλικό μου περιβάλλον.

Αδιαμφισβήτητα, η παρουσία τους δίπλα μας και η εν γένει στήριξή τους ήταν και θα είναι καθοριστικής σημασίας τόσο για εμάς όσο και για την πρόοδό μας.

Ευχαριστούμε.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καφεΐνη είναι μια χημική ουσία που συναντάται σε αρκετά μέρη διαφόρων φυτών, όπως οι σπόροι, τα φύλλα και οι καρποί. Τα φυτά που περιέχουν την καφεΐνη ως συστατικό τους εντοπίζονται σε τροπικές περιοχές της Αφρικής, της Νότιας Αμερικής και της Ανατολικής Ασίας. Η κατανάλωσή της στις περιοχές αυτές ήταν ευρεία από προ Χριστού εποχές, ενώ στην Ευρώπη διαδόθηκε περίπου τον 16^ο αιώνα μ. Χ. η καφεΐνη περιέχεται στα ροφήματα καφέ, αλλά και στο τσάι και αναψυκτικά όπως η κόλα και τα ενεργειακά ποτά, καθιστώντας την μια από τις πιο διαδεδομένες ουσίες που καταναλώνεται σε μεγάλο βαθμό στις μέρες μας.³

Σύμφωνα με έρευνες, η καφεΐνη έχει σημαντικές επιδράσεις στον οργανισμό μετά την κατανάλωσή της, κυρίως στο νευρικό σύστημα. Η πρόσδεσή του σε ειδικούς υποδοχείς του εγκεφάλου και του ΚΝΣ, αλλά και η αλληλεπίδρασή του με το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, προκαλεί τη διέγερση τους και οδηγούν στην ενεργοποίηση του οργανισμού, όσον αφορά την αντίληψη, τη διάθεση και τη συμπεριφορά, ενώ οδηγεί σε μείωση του αισθήματος κούρασης και εξάντλησης.⁷ Για το λόγο αυτό η καφεΐνη πλέον χρησιμοποιείται ως πρόσθετο σε αρκετά φάρμακα, καθώς και για θεραπείες ασθενειών του νευρικού όπως το Πάρκινσον. Ωστόσο, εκτός από το νευρικό σύστημα, έχουν βρεθεί θετικές επιδράσεις και σε άλλα όργανα και ιστούς, όπως το δέρμα, η καρδιά και το αγγειακό σύστημα, ενώ φαίνεται να διεγείρει θετικά διεργασίες όπως η έκκριση ορμονών και ο μεταβολισμός.^{10, 11, 13}

Ωστόσο, κάθε άνθρωπος έχει διαφορετική απόκριση στην κατανάλωση καφεΐνης. Πιθανότατα αυτό οφείλεται στα γονίδια που διαθέτει και αν αυτά προσδίδουν ευαισθησία ή ανθεκτικότητα κατά την πρόσδεση της στους υποδοχείς. Επιπλέον, όπως όλες οι ουσίες πρέπει να προσλαμβάνονται με μέτρο, έτσι και η καφεΐνη που καταναλώνει ο οργανισμός δεν πρέπει να ξεπερνά τα όρια στα οποία η δράση της είναι διεγερτική.⁶ Σε περιπτώσεις πρόσληψης υπερβολικής δόσης καφεΐνης, ή σε περιπτώσεις ευαισθησίας στην ουσία αυτή, εμφανίζονται δυσμενείς ιδιότητες όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, γαστρεντερολογικά προβλήματα, αφυδάτωση κλπ. Επιπλέον, εκτός από τη δόση και την ευαισθησία, η καφεΐνη επηρεάζει τον οργανισμό ανάλογα με την ηλικία (πχ παιδιά) ή και την κατάσταση (πχ εγκυμοσύνη).^{15, 16, 18}

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως εξαιτίας της υπερβολικής κατανάλωσης καφεΐνης, μεγάλο ποσοστό των ανθρώπων σήμερα έχει αναπτύξει εθισμό στην καφεΐνη. Οι άνθρωποι αυτοί, καταναλώνουν καθημερινά μια μεγάλη ποσότητα καφεΐνης, η οποία είναι σωματικά καταστρεπτική. Ωστόσο, αν παραλειφθεί για μέρες η πρόσληψη της, τα άτομα αυτά υποφέρουν από ψυχολογικές μεταπτώσεις και σύνδρομο στέρησης.²⁰

Συμπερασματικά, η καφεΐνη αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές ουσίες που καταναλώνονται σήμερα από την πλειοψηφία των ανθρώπων σε όλο τον κόσμο. Διαθέτει αρκετές ευεργετικές ιδιότητες και προσφέρει αρκετά θετικά αποτελέσματα, τόσο στην προστασία, όσο και στη θεραπεία ασθενειών. Ωστόσο, όπως όλες οι ουσίες, είναι απαραίτητο να καταναλώνονται με μέτρο, ανάλογα

την ευαισθησία και την κατάσταση του κάθε ατόμου.

Λέξεις κλειδιά: καφές, καφεΐνη, ΚΝΣ, αδενosίνη, τσάι, εθισμός, λιποδιάλυση, αντιοξειδωτικό
μόριο, κακάο

ABSTRACT

Caffeine is a chemical found in many parts of various plants, such as seeds, leaves and fruits.

Plants that contain caffeine as their ingredient are found in tropical regions of Africa, South America and East Asia. Its consumption in these areas was wide from b.C., while in Europe it spread around the 16th century A.D.. Caffeine is found in coffee drinks, but also in tea and soft drinks such as cola and energy drinks, making it one of the most widely consumed substances nowadays. 3

According to research, caffeine has significant effects on the body after consuming it, mainly on the nervous system. Its binding to specific receptors in the brain and the CNS, but also its interaction with the Autonomic Nervous System, causes their stimulation and lead to the activation of the body, in terms of perception, mood and behavior, while leading to a reduction in feeling tired and exhausted.⁷ For this reason caffeine is now used as an additive in several drugs, as well as for the treatment of nervous diseases such as Parkinson's. However, in addition to the nervous system, positive effects have been found on other organs and tissues, such as the skin, heart and vascular system, while it seems to stimulate positive processes such as hormone secretion and metabolism. 10, 11, 13

However, every person has a different response to caffeine consumption. This is most likely due to the genes it possesses and whether they impart sensitivity or resistance when binding to receptors. In addition, as all substances should be consumed in moderation, so the caffeine consumed by the body should not exceed the limits to which its action is stimulating. 6

In cases of caffeine overdose, or in cases of sensitivity to this substance, adverse properties such as cardiovascular disease, gastrointestinal problems, dehydration appear, etc. In addition to the dose and sensitivity, caffeine affects the body depending on age (eg children.) or the condition (eg pregnancy). 15, 16, 18

Finally, it is worth noting that due to excessive caffeine consumption, a large percentage of people today have developed a caffeine addiction. These people consume a large amount of caffeine daily, which is physically destructive. However, if it is not taken for days, these people suffer from psychological transitions and withdrawal syndrome.

In conclusion, caffeine is one of the most important substances consumed today by the majority of people around the world. It has several beneficial properties and offers several positive results, both in the protection and treatment of diseases. However, like all substances, it is necessary to consume in moderation, depending on the sensitivity and condition of each individual.

Key words: coffee, caffeine, CNS, adenosine, tea, addictive, fat dissolution, antioxidant, cocoa

Περιεχόμενα

Υπέθυνη Δήλωση Συγγραφέα.....	iii
Ευχαριστίες.....	iv
Περίληψη.....	v
Λέξεις κλειδιά.....	vi
Abstract.....	vii
Key words.....	viii
Ιστορική αναδρομή.....	5
ΜΕΡΟΣ Α: Η καφεΐνη ως μόριο.....	6
1. Γενικά.....	6
Δομή της καφεΐνης και μοριακός τύπος.....	6
Φυτά στα οποία εντοπίζεται και τρόπος απομόνωσής της.....	7
2. Ποσότητες και τρόποι πρόσληψης από τον οργανισμό.....	8
ΜΕΡΟΣ Β: Πρόσληψη καφεΐνης από τα κύτταρα και μεταβολισμός.....	11
ΜΕΡΟΣ Γ: Ευεργετικές ιδιότητες καφεΐνης στον οργανισμό.....	14
1. Επίδραση στο ΚΝΣ.....	14
Μονοαμίνες.....	15
Γλουταμικό.....	19
GABA.....	20
Αδενosίνη.....	21
2. Επίδραση της καφεΐνης στο δέρμα.....	24
Επίδραση της καφεΐνης στις στιβάδες της επιδερμίδας και του χορίου.....	25
Επίδραση της καφεΐνης στη στιβάδα του υποδόριου ιστού.....	27
Επίδραση της καφεΐνης στους θύλακες της τρίχας.....	27
3. Επίδραση στο μεταβολισμό.....	28
Επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης.....	28
Επίδραση της καφεΐνης στην παχυσαρκία.....	30
Επίδραση της καφεΐνης στις μεταβολικές οδούς του ήπατος.....	31

4. Επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα.....	32
5. Επίδραση σε καρκίνο	34
Καρκίνος του μαστού.....	34
Καρκίνος του προστάτη	35
Καρκίνος του παχέος εντέρου- ορθοκολικός καρκίνος	36
Καρκίνος του παγκρέατος	36
Καρκίνος του ήπατος	36
Καρκίνος του δέρματος.....	37
6. Χρήση στη βιομηχανία και την παραγωγή προϊόντων.....	38
Παραγωγή φαρμάκων	38
Συμπληρώματα διατροφής	39
Καλλυντικά και κρέμες	40
ΜΕΡΟΣ Δ: Δυσμενείς ιδιότητες καφεΐνης	42
1. Ευαισθησία στην καφεΐνη.....	42
Ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 1A2.....	43
Ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 2B6	44
N- ακετυλοτρανσφεράση 2	45
Οξειδάση της ξανθίνης.....	45
2. Καρδιαγγειακές παθήσεις.....	45
Στεφανιαία Νόσος και Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου	47
3. Επίδραση στους νεφρούς.....	48
4. Επίδραση στην εγκυμοσύνη και την ανάπτυξη	49
Αποβολές.....	49
Σωματικές ανωμαλίες- Τερατογόνος δράση καφεΐνης	50
Μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου.....	50
Πρόωρη γέννηση και Θάνατος νεογέννητων	50
Παιδική Ανάπτυξη	51
Επίδραση στη γονιμότητα	51
ΜΕΡΟΣ Ε: Εθισμός στην καφεΐνη και Σύνδρομο Στέρησης	53
1. Εθισμός στην καφεΐνη και σύστημα ανταμοιβής.....	53
2. Στέρηση καφεΐνης και συμπτώματα.....	55

ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Συμπέρασμα	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	61

Ιστορική αναδρομή

Η καφεΐνη είναι ένα ευρέως διαδεδομένο μόριο το οποίο καταναλώνεται σε ημερήσια βάση από δισεκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Η αναγνώριση του καρπού των καφεόδεντρων και η δράση τους στον άνθρωπο πιθανολογείται να είναι γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων, ωστόσο λίγες είναι οι πηγές που μπορούν να το επιβεβαιώσουν. Σύμφωνα με τη θρησκεία, ο αρχάγγελος Γαβριήλ έδινε καρπούς καφέ στο Μωάμεθ για να ξεπεράσει την υνηλία μετά τον ύπνο. Ο Μωάμεθ μετά την κατανάλωση έστω και μιας γουλιάς από το θειικό αυτό παρασκεύασμα, ήταν ικανός «να πετάξει 40 άνδρες κάτω από τα άλογά τους και να κάνει 40 γυναίκες ευτυχισμένες». Ένας άλλος μύθος τοποθετεί την ανακάλυψη των κόκκων καφέ στην Αιθιοπία από έναν κτηνοτρόφο που διέθετε κασίκες. Είχε παρατηρήσει, ότι όταν οι κασίκες βοσκούσαν κοντά σε συγκεκριμένους θάμνους και κατανάλωναν τους καρπούς τους, γίνονταν πολύ ταραγμένες, ενώ έμοιαζαν σα να χορεύουν εξαιτίας της υπερκινητικότητας. Αφού δοκίμασε και ο ίδιος τους καρπούς των θάμνων αυτών, σύλλεξε μερικούς και τους έδωσε σε ένα τοπικό μοναστήρι, από όπου θα ξεκινούσε η παράδοση της παραγωγής και της κατανάλωσης καφέ.

Η ιστορία του τσαγιού καλύπτεται επίσης από μυθολογία. Οι Κινέζοι υποστηρίζουν ότι το τσάι ήταν «πάντα» μέρος της κινεζικής κουλτούρας. Σύμφωνα με τους κινέζικους μύθους ο μη ιστορικός δεύτερος αυτοκράτορας Shen Nung, ο οποίος είχε γεννηθεί με το κεφάλι ταύρου και το σώμα άνδρα, φέρεται να ανακάλυψε τσάι όταν τα φύλλα τσαγιού φυσούσαν στο φλιτζάνι ζεστό νερό του το 2737 π.Χ. άλλος μύθος του κινέζικου πολιτισμού συνδέει την ευρεία χρήση του τσαγιού με την εισαγωγή και τη διάδοση του βουδισμού. Σύμφωνα με ένα μύθο, ο Gan Lu ο οποίος ήταν ένας βουδιστής μοναχός έφερε μαζί του τσάι όταν επέστρεψε από ένα προσκύνημα στην Ινδία κατά τον πρώτο αιώνα, τα οποία φύτεψε δημιουργώντας 7 «νεραϊδένια δέντρα τσαγιού».

Οι κόκκοι του καφέ φαίνεται ότι στην αρχή τρώγονταν ολόκληροι. Στη συνέχεια αναμειγνύονταν με μια πάστα λίπους, για τη δημιουργία σνακ για τα ταξίδια, ενώ περίπου το 1000 μ.Χ. ξεκίνησε η χρήση βραστού νερού για την εκχύλιση τους. Οι πρώτες καλλιέργειες καφεόδεντρων εντοπίζονται στην Αιθιοπία, ενώ στην πορεία επεκτείνονται και κυριαρχούν οι καλλιέργειες στην Υεμένη. Σήμερα, δέντρα που παράγουν κόκκους καφέ καλλιεργούνται σε 50 διαφορετικές χώρες σε όλο τον κόσμο. Το 14^ο αιώνα ανακαλύφθηκε η διαδικασία ψησίματος των κόκκων από τους Άραβες και μόνο τότε η χρήση του καφέ εξαπλώθηκε γρήγορα στον αραβικό κόσμο. Το 16^ο αιώνα άρχισαν να εμφανίζονται τα πρώτα μαγαζιά πώλησης ροφημάτων καφέ στην Κωνσταντινούπολη, δημιουργώντας τις πρώτες καφετέριες της εποχής. Η δημιουργία αυτών των μαγαζιών εξελίχθηκαν σε κέντρα πολιτιστικής, κοινωνικής και διανοητικής δραστηριότητας. Η διείσδυση στη λαϊκή κουλτούρα αποκαλύπτεται από την κοινή χρήση της μεταξύ γυναικών, όπως ότι η αποτυχία παροχής επαρκούς καφέ για τη σύζυγο (ή τις συζύγους) ήταν λόγος μέχρι και για τη διάλυση γάμου.

Η χρήση του καφέ έχει περιγραφεί και κατά τη διάρκεια ταξιδιών. Οι αιγυπτιακές ιατρικές

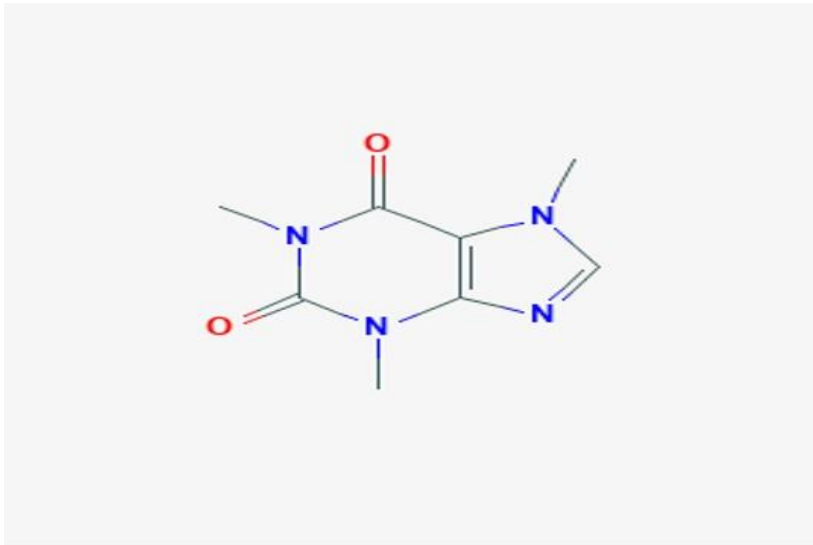
πρακτικές λέγεται ότι περιέχουν τον πρώτο λογαριασμό του φυτού καφέ που καλλιεργήθηκε στην Ευρώπη. Σύμφωνα με την ιστορία ωστόσο, ο καφές εισήχθη στην Ευρώπη το δέκατο έβδομο αιώνα. Λέγεται ότι μετά την ήττα τους στις πύλες της Βιέννης το 1683, οι Τούρκοι διέφυγαν μια μεγάλη ποσότητα καφέ, και ότι οι Βιεννέζοι έμαθαν να προετοιμάζουν το ρόφημα. Ωστόσο, είναι καθιερωμένο πλέον ότι αυτός ο καφές εισήχθη στην Ευρώπη από Ενετούς εμπόρους στις αρχές του 1615. Μέχρι το τέλος του δέκατου έβδομου αιώνα, η χρήση του καφέ στην Ευρώπη ήταν διαδεδομένη. Για αρκετό καιρό οι αραβικές χώρες διατήρησαν το μονοπώλιο τους στην προμήθεια, αλλά τον δέκατο έβδομο αιώνα φυτά μεταφέρθηκαν λαθραία στην Ινδία και στο Άμστερνταμ. Από την αρχή του δέκατου όγδοου αιώνα, η Ιάβα και η Σουμάτρα ήταν οι κύριοι προμηθευτές. Η εξάπλωση των παραγωγών επέτρεψε στον καφέ να γίνει μαζικό προϊόν. Είναι πολιτισμικά παγιωμένο και είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τον πολιτισμό και τις παραδόσεις των λαών. Αρκεί να πούμε εδώ ότι είναι αξιοσημείωτο ότι παρόλο που ο καφές έχει ανακαλυφθεί εδώ και λίγες εκατοντάδες χρόνια, έχει γίνει ένα τόσο σημαντικό μέρος της καθημερινής κουλτούρας σε όλο τον κόσμο και ένα χρήσιμο και απαραίτητο προϊόν της καθημερινότητας δισεκατομμυρίων ανθρώπων καθημερινά. Σήμερα, η κατανάλωση καφεΐνης έχει φτάσει στο απόγειό της, με τα σκευάσματα καφέ να έχουν γίνει από τα σημαντικότερα εμπορικά εμπορεύματα.

ΜΕΡΟΣ Α: Η καφεΐνη ως μόριο

1.1 Γενικά

Δομή της καφεΐνης και μοριακός τύπος

Η καφεΐνη είναι ένα μόριο το οποίο είναι γνωστό και ως 1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη. Είναι ένα αλκαλοειδές που ανήκει στην οικογένεια των μεθυλοξανθινών.¹ Ο μοριακός του τύπος είναι $C_8H_{10}N_4O_2$. Το μόριο συνολικά αποτελείται από 8 άτομα άνθρακα. Τα 5 άτομα άνθρακα σχηματίζουν δομές δακτυλίου μέσω δεσμών που σχηματίζουν, τόσο μεταξύ τους, όσο και με άτομα αζώτου. Οι δομές δακτυλίου προσδίδουν σταθερότητα στο μόριο. Επιπλέον, στη θέση 1, 3 και 5 εντοπίζονται 3 ομάδες μεθυλίου στις οποίες βασίζεται το όνομά τους, καθώς και 2 άτομα οξυγόνου, στη θέση 2 και τη θέση 9.²



Εικόνα 1 Δομή του μορίου της καφεΐνης

Τα περισσότερα μόρια που ανήκουν στην οικογένεια των μεθυλοξανθινών, εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα με τις πουρίνες, με αποτέλεσμα η δομή τους αυτή να επιτρέπει την πρόσδεσή τους σε ειδικούς υποδοχείς που αναγνωρίζουν πουρίνες. Συγκεκριμένα, η δομή της καφεΐνης σχετίζεται άμεσα με τη δομή της αδενοσίνης. Ως αποτέλεσμα, η πρόσληψη της καφεΐνης στον οργανισμό, επιτρέπει την πρόσδεσή της σε αντίστοιχους υποδοχείς της αδενοσίνης, δρώντας ως ανταγωνιστές της αδενοσίνης.² Οι υποδοχείς της αδενοσίνης εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, καθιστώντας την καφεΐνη ένα διεγερτικό μόριο και συγκεκριμένα την πιο διαδεδομένη ψυχοδραστική ουσία που καταναλώνεται παγκοσμίως. Εκτός από τον εγκέφαλο ωστόσο, μπορεί να προσδεθεί σε υποδοχείς της καρδιάς και του αγγειακού συστήματος. Πρόκειται για ένα υδατοδιαλυτό και λιποδιαλυτό μόριο, το οποίο μπορεί να μεταφερθεί σε όλο τον οργανισμό και να προσδεθεί στον κατάλληλο υποδοχέα, όπου κι αν εντοπίζεται αυτός.¹

Φυτά στα οποία εντοπίζεται και τρόπος απομόνωσής της

Η καφεΐνη είναι ένα μόριο που συναντάται στη φύση σε αρκετά φυτά, τόσο ως καρπός αλλά και σε άλλα μέρη του φυτού, ενώ παράλληλα μπορεί να κατασκευαστεί με χημικό τρόπο σε εργαστήριο. Όσον αφορά τη φυσική προέλευση της καφεΐνης, έχουν βρεθεί ποσότητες σε περισσότερα από 60 φυτά. Τα πιο κύρια φυτά που παράγουν τις μεγαλύτερες ποσότητες είναι τα *Cola acuminata*, το κακαόδεντρο ή *Theobroma cacao*, το *yerba mate* ή *Ilex paraguariensis* και το γκουαρανά ή *Paullinia cupana*. Παρ' όλα αυτά, οι κύριες πηγές καφεΐνης είναι τα δέντρα του είδους *Coffea Arabica* και *Coffea robusta*, καθώς και τα τειόδεντρα του είδους *Camelia siniensis*. Από τα δέντρα αυτά, προέρχεται η μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης που καταναλώνεται από τον πληθυσμό.³ Τα φυτά

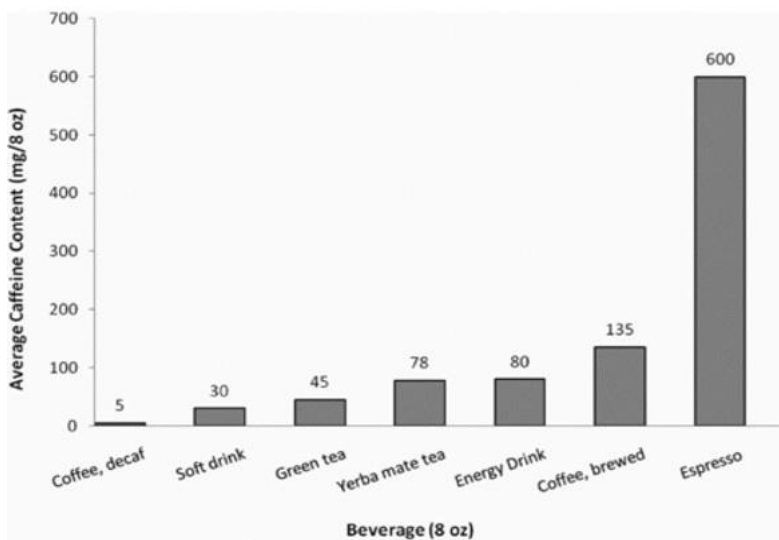
αυτά παράγονται σε τροπικές περιοχές της Αφρικής, της Ασίας και της Νότιας Αμερικής. Οι 10 χώρες που έχουν τη μεγαλύτερη παραγωγή κι εξαγωγή καφεΐνης είναι οι: Γουατεμάλα με 204,000 τόνους, το Μεξικό με 234,000 τόνους, η Ουγκάντα με 288,000 τόνους, η Ινδία με 348,000 τόνους, η Ονδούρα με 348,000 τόνους, η Αιθιοπία με 384,000 τόνους κι η Ινδονησία με 660,000 τόνους καφέ σε διάστημα ενός χρόνου. Ωστόσο, οι 3 χώρες με τη μεγαλύτερη παραγωγή καφέ είναι η Κολομβία με 810,000 τόνους, το Βιετνάμ με 1,650,000 τόνους και στην πρώτη θέση παγκοσμίως η Βραζιλία με 2,595,000 τόνους κάθε χρόνο. ⁴ Η μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης εντοπίζεται στους καρπούς των δέντρων. Ωστόσο, μικρές αλλά σημαντικές ποσότητες καφεΐνης εντοπίζονται τόσο στα φύλλα, αλλά και στους σπόρους των φυτών αυτών. Για το λόγο αυτό οι κόκκοι του δέντρου είναι αυτοί που συλλέγονται για την παραγωγή καφέ. Κατά την επεξεργασία τους αμέσως μετά τη συλλογή, οι κόκκοι καθαρίζονται και αποξηραίνονται, καβουρδίζονται και αλέθονται, έτσι ώστε να καταλήξουν με την κατάλληλη διαδικασία παρασκευής στον καταναλωτή και να είναι έτοιμα για την κατανάλωσή τους. ⁵ Είναι σημαντικό να αναφέρουμε, ότι η καφεΐνη δεν εντοπίζεται μόνο στα ροφήματα καφέ, αλλά και στη σοκολάτα και στο τσάι. Οι κόκκοι του κακαόδεντρου, καθώς και τα φύλλα των φυτών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή τσαγιού, διαθέτουν αρκετά ικανοποιητικές ποσότητες καφεΐνης και ως αποτέλεσμα τα τρόφιμα και τα ροφήματα αυτά διαθέτουν ποσότητα καφεΐνης από τη φύση τους, χωρίς να προστίθεται τεχνητά.

Αντίθετα, η καφεΐνη που παράγεται σε εργοστάσια, χρησιμοποιείται ως πρόσθετο σε διάφορα τρόφιμα όπως τα αναψυκτικά και τα ενεργειακά ποτά, αλλά και σε διάφορα φάρμακα και συμπληρώματα διατροφής. Επίσης, μπορεί να διατίθεται σε μορφή ταμπλέτας, ενώ ισχυρές δόσεις χρησιμοποιούνταν για ενδοφλέβια χορήγηση με τη χρήση ενέσεων. Ωστόσο, η δραστηριότητα και ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζει τον οργανισμό, δεν εμφανίζει κάποια διαφορά σε σχέση με το μόριο που απαντάται στη φύση. ⁶

1.2 Ποσότητες και τρόποι πρόσληψης από τον οργανισμό

Η ποσότητα καφεΐνης που περιέχει κάθε προϊόν ποικίλει με τον καφέ να έχει την υψηλότερη περιεκτικότητα σε σχέση με τη σοκολάτα και το τσάι, αλλά και με τα ενεργειακά ποτά. Επιπλέον, η ποσότητα της καφεΐνης μπορεί να διαφέρει ακόμα και μεταξύ ροφημάτων της ίδιας κατηγορίας, όπως για παράδειγμα μεταξύ διαφορετικών τύπων καφέ. Σημαντικό ρόλο στην ποσότητα της καφεΐνης έχει ο τρόπος παρασκευής του ροφήματος, αλλά και η επεξεργασία των κόκκων και γενικά της πρώτης ύλης, όπως επίσης και λόγω των διαφορετικών ποικιλιών των φυτών του τρόπου και των συνθηκών του περιβάλλοντος στο οποίο ευδοκούν τα φυτά αυτά. Σε μια έρευνα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, βρέθηκε ότι η περιεκτικότητα ενός τυπικού φλυτζανιού καφέ όπου το καθένα προερχόταν από κόκκους διαφορετικής ποικιλίας, εμφάνιζε σημαντική απόκλιση από τη μέση τιμή των 100mg καφεΐνης που θεωρούνταν ότι περιέχεται στην ποσότητα αυτή. Συγκεκριμένα, οι μετρήσεις των 6 διαφορετικών ποικιλιών υπέδειξαν τιμές που κυμαίνονταν από 76 έως 112 mg / 8 oz (240ml). Επιπλέον, όσον αφορά τον τρόπο παρασκευής, έχει βρεθεί ότι ο καφές Espresso έχει τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε καφεΐνη (240 έως 720 mg/ 8oz) και ακολουθεί σε φθίνουσα σειρά ο καφές "brewed" (102 έως 200 mg/ 8 oz), ο καφές φίλτρου (27

έως 173 mg/ 8 oz), και στο τέλος ο decaffeinate (3 έως 12 mg/ 8 oz). Αντίστοιχα φαινόμενα εντοπίζονται και στην Παρασκευή τσαγιού. Οι διαφορετικές ποικιλίες τσαγιού περιέχουν διαφορετικά επίπεδα καφεΐνης στα φύλλα τους. Μεταξύ των πιο διαδεδομένων ποικιλιών τσαγιού στον πληθυσμό, το yerba mate έχει σημαντικά υψηλότερη περιεκτικότητα σε καφεΐνη (65 έως 130 mg / 8 oz). Στη συνέχεια ακολουθεί το μαύρο τσάι (25 έως 110 mg / 8 oz) και το πράσινο (30 έως 50 mg / 8 oz). Αντίθετα, η ποσότητα της καφεΐνης δε διαφέρει σημαντικά και στα ροφήματα στα οποία προστίθεται τεχνητά. Τα αναψυκτικά περιέχουν ενδεικτικά από 23 έως 37 mg / 8 oz, ενώ τα ενεργειακά ποτά περιέχουν από 72 έως 80 mg / 8 oz. Εκτός από αυτά τα ποτά, η καφεΐνη εντοπίζεται επίσης στο κακάο, τη σοκολάτα και σε μια ποικιλία φαρμάκων όπως σε ορισμένα σκευάσματα ανακούφισης πόνου και σε συμπληρώματα διατροφής. Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται οι τιμές των επιπέδων καφεΐνης σε 8 oz ροφήματος.



Εικόνα 2 Επίπεδα καφεΐνης στα διάφορα ροφήματα που διατίθενται στους καταναλωτές. Πηγή Heckman et al.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες η κατανάλωση καφεΐνης γίνεται ως επί το πλείστον από την κατανάλωση ροφημάτων καφέ και τσαγιού, σοκολάτας και ξηρών καρπών. Η κατανάλωση από τεχνητές πηγές, είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με την κατανάλωση της φυσικής καφεΐνης, κυρίως λόγω των μικρότερων ποσοτήτων που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των σκευασμάτων στα οποία εντοπίζονται. Τα ποσοστά κατανάλωσης καφέ αγγίζουν το 71%, ενώ η κατανάλωση αναψυκτικών και τσαγιού φτάνουν το 16 και 12% αντίστοιχα. Ένας μέσος Αμερικανός ενήλικος άνθρωπος καταναλώνει περίπου 4 mg/kg καφεΐνης ημερησίως, δηλαδή περίπου 300 mg ημερησίως. Οι έφηβοι

και τα παιδιά, που δεν καταναλώνουν ροφήματα καφέ, προσλαμβάνουν μικρότερες ποσότητες, μέσω των αναψυκτικών και του τσαγιού, αλλά και της σοκολάτας. Η ποσότητα που προσλαμβάνεται από ένα μέσο ενήλικα σε διαφορετικές χώρες μπορεί να ποικίλει, ανάλογα τη διαθεσιμότητα των ροφημάτων, την κουλτούρα κλπ. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η Κίνα, όπου η κατανάλωση πράσινου τσαγιού είναι πιο διαδεδομένη από του καφέ, όπου ένας ενήλικας προσλαμβάνει περίπου 16 mg /μέρα, ενώ αντίθετα στη Δανία, ο μέσος ενήλικας προσλαμβάνει 0

39

σχετίζεται άμεσα με την περιοχή, τόσο με την ικανότητα εισαγωγής καφέ, αλλά και με τον τρόπο ζωής, τις συνήθειες των ατόμων, τις συνθήκες του περιβάλλοντος κλπ. ³

Η κατανάλωση καφεΐνης από κάθε άνθρωπό δεν είναι και δε θα πρέπει να είναι η ίδια. Ένας μέσος άνθρωπος μπορεί να προσλάβει ποσότητα έως και 400mg ημερησίως, χωρίς να εμφανίσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Ωστόσο, επειδή ο οργανισμός του κάθε ανθρώπου είναι διαφορετικός, άτομα που εμφανίζουν ευαισθησία στην κατανάλωση καφεΐνης, είναι σαφώς απαραίτητο να προσλαμβάνουν πολύ μικρότερες ποσότητες. Επίσης, ειδικές κατηγορίες όπως τα παιδιά, οι έγκυες γυναίκες και άτομα με προβλήματα αυξημένης πίεσης. Η ενδεικτική ποσότητα των 400 mg ημερησίως, είναι μια τιμή στην οποία ο μέσος άνθρωπος δεν έχει εμφανίσει κάποια από τα αρνητικά συμπτώματα της υπερβολικής δόσης, και για το λόγο αυτό θεωρείται η κατάλληλη ποσότητα ημερήσιας κατανάλωσης. Ωστόσο, όπως είναι φυσικό, σε αυξημένα επίπεδα η καφεΐνη μπορεί να εμφανίσει δυσμενή αποτελέσματα στον οργανισμό, έως και τοξικότητα. Η ποσότητα που έχει δείχθει ότι είναι τοξική για τον άνθρωπο είναι τα 10g σε χρονικό διάστημα 24 ωρών. Σημαντικό ρόλο στην κατανάλωση των ποσοτήτων αυτών διαθέτει ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης στο εσωτερικό του οργανισμού αμέσως μετά την πρόσληψή του. Συγκεκριμένα, ο χρόνος ημιζωής αφορά το χρόνο που χρειάζεται η ποσότητα της καφεΐνης να αποδομηθεί και να μεταβολιστεί σε ποσοστό 50%. Η καφεΐνη έχει αρκετά μικρό χρόνο ημιζωής, περίπου 5 ώρες. Η ικανότητα της σύντομης απομάκρυνσης από τον οργανισμό οδηγεί στην καταστολή των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων που έχουν προέλθει από την πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης σε αρκετά μικρό χρονικό διάστημα, κι η επαναφορά του οργανισμού στη φυσιολογική του λειτουργία. ³

ΜΕΡΟΣ Β: Πρόσληψη καφεΐνης από τα κύτταρα και μεταβολισμός.

Η καφεΐνη προσλαμβάνεται από το στόμα, είτε με τη μορφή ροφημάτων καφέ, τσαγιού και κακάο, αλλά και μέσω της κατανάλωσης ενεργειακών ποτών και αναψυκτικών. Επιπλέον, η πρόσληψή τους δια στόματος μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της κατανάλωσης φαρμάκων που περιέχουν πρόσθετη ποσότητα καφεΐνης, αλλά και συμπληρωμάτων διατροφής. Τέλος, μπορεί να χορηγηθεί και ενδοφλεβίως, μόνο σε περιπτώσεις όπου είναι απαραίτητη η πρόσληψη μεγάλης ποσότητας

καφεΐνης άμεσα, παραλείποντας την καθυστέρηση που θα προκαλούσε το γαστρεντερικό σύστημα για τη μεταφορά του στην κυκλοφορία. Η χορήγηση γίνεται με τις γνωστές «ενέσεις καφεΐνης» και πραγματοποιούνταν μόνο από ιατρούς και σε άτομα που βρίσκονταν υπό την επίρεια αλκοόλ και σε καταστάσεις που δε μπορούσε να συνέλθει ο ασθενής.

Όσον αφορά τη δια μέσω στόματος πρόσληψη της, η καφεΐνη εισέρχεται στο γαστρεντερικό σύστημα και απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα σε αρκετά μικρό χρονικό διάστημα. Στη συνέχεια εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και οδηγείται στο ήπαρ, όπου και μεταβολίζεται το μεγαλύτερο μέρος της, περίπου το 99%. Μετά την είσοδό της στα κύτταρα του ήπατος και με τη δράση ειδικών ενζύμων, απομεθυλιώνεται, δηλαδή απομακρύνεται η μια ομάδα μεθυλίου από τις τρεις, σχηματίζοντας μόρια με δυο ομάδες μεθυλίου. Τα μόρια που σχηματίζονται από την απομεθυλίωση ονομάζονται 3,7 - διμεθυλοξανθίνη ή θεοβρομίνη, 1,7 - διμεθυλοξανθίνη ή παραξανθίνη και 1,3 - διμεθυλοξανθίνη ή θεοφυλλίνη. Η παραξανθίνη αποτελεί το κυριότερο ποσοστό του μεταβολισμού της καφεΐνης, καθώς εντοπίζεται σε ποσοστό 84% στο ήπαρ. Ακολουθεί η θεοβρομίνη με 12% και στο τέλος η θεοφυλλίνη με 4%. Οι δομές των μορίων αυτών εμφανίζουν αρκετές ομοιότητες, τόσο μεταξύ τους αλλά και με το αρχικό μόριο της καφεΐνης πριν αυτό υποστεί διάσπαση. Οι μεταβολίτες αυτοί στη συνέχεια διασπώνται σε περαιτέρω μόρια και συνεχίζουν να απομακρύνουν ομάδες μεθυλίου και οξειδώνονται σχηματίζοντας μόρια ουρικού, τα οποία απεκκρίνονται από τον οργανισμό μέσω των ούρων.³ Τα κύρια ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της καφεΐνης στο ήπαρ είναι τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 (CYP) και συγκεκριμένα το ένζυμο CYP1A2.⁶

Από τη στιγμή που θα εισέλθει στον οργανισμό και μετά την απορρόφησή της από το στομάχι στην κυκλοφορία, η καφεΐνη μεταφέρεται στα διάφορα όργανα του σώματος. Σε αρκετά από αυτά έχει παρατηρηθεί επίδραση της καφεΐνης μετά την πρόσδεσή της σε υποδοχείς των κυττάρων. Ο κυριότερος μηχανισμός δράσης εντοπίζεται στον εγκέφαλο και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όπου, λόγω της μεγάλης ομοιότητάς της με το μόριο της αδενοσίνης, ιδιαίτερα εξαιτίας της ύπαρξης των δακτυλίων με διπλούς δεσμούς, δρα ως ανταγωνιστής.³ Συγκεκριμένα, η καφεΐνη μέσω της κυκλοφορίας διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φτάνει στον εγκέφαλο. Εκεί, προσδένεται στους μεμβρανικούς υποδοχείς της αδενοσίνης στο εξωτερικό των νευρικών κυττάρων, εμποδίζοντας την πρόσδεση του μορίου της αδενοσίνης και τελικά οδηγώντας σε ανασταλτικές επιδράσεις. Η καφεΐνη προσδένεται κυρίως στους υποδοχείς αδενοσίνης A1, οι οποίοι εντοπίζονται σε όλα τα μέρη του εγκεφάλου και κυρίως στον ιπόκαμπο, στον εγκεφαλικό και στον παρεγκεφαλικό φλοιό και σε ορισμένους θαλαμικούς πυρήνες, αλλά και στους υποδοχείς A2a που εντοπίζονται στις περιοχές του εγκεφάλου που υπάρχει αυξημένη παραγωγή κι ενεργότητα ντοπαμίνης. Η πρόσδεση ενός μορίου καφεΐνης στον υποδοχέα, εμποδίζει την πρόσδεση της αδενοσίνης σε αυτόν και ως αποτέλεσμα διακόπτεται η σηματοδότηση στο εσωτερικό του κυττάρου που επάγει τη διαδικασία του ύπνου, διατηρώντας τον οργανισμό σε αφύπνιση και εγρήγορση.⁶

Η κατανάλωση μιας ποσότητας περίπου 70 έως 100 mg καφεΐνης μεταβολίζονται με γραμμικό τρόπο, όπως έχουν βρεθεί από μελέτες φαρμακοκινητικής.³ Χρονικά, η πλήρης απορρόφηση και ο μεταβολισμός της καφεΐνης από τον οργανισμό διαρκεί περίπου 45 λεπτά, ενώ τα επίπεδα της στην κυκλοφορία του αίματος εντοπίζεται στα υψηλότερα επίπεδά της τη χρονική περίοδο 15 λεπτών

έως 2 ωρών μετά την κατανάλωση. Στη συνέχεια μεταφέρεται στους διάφορους ιστούς και προσλαμβάνεται από τα κύτταρα, ή εισέρχεται στα κύτταρα του ήπατος και διασπάται για να απομακρυνθεί από τον οργανισμό μέσω των απεκκρίσεων.⁶ Σε περιπτώσεις όπου στον οργανισμό εισέρχεται μεγαλύτερη ποσότητα, από 250 έως 500 mg, η ταχύτητα με την οποία μεταβολίζεται η καφεΐνη μειώνεται σημαντικά. Η ταχύτητα απομάκρυνσης μειώνεται σε μεγάλο βαθμό και ο χρόνος ημίσειας ζωής, δηλαδή ο χρόνος που χρειάζεται για να μειωθεί η ποσότητα της στο 50%, αυξάνεται με αποτέλεσμα να μην ακολουθείται η γραμμικότητα που παρατηρείται σε μικρότερες δόσεις.³

Ο μέσος χρόνος ημιζωής της καφεΐνης στον οργανισμό των ενήλικων ανθρώπων είναι συνήθως 2,5 έως 4,5 ώρες. Ωστόσο, έρευνες έχουν δείξει ότι η απομάκρυνση της από τον οργανισμό ποικίλλει από άνθρωπο σε άνθρωπο, ανάλογα την ηλικία, το βάρος, την κατάσταση και τον τρόπο ζωής του ανθρώπου και το γενετικό τους υλικό. Για παράδειγμα, τα παιδιά και τα βρέφη δεν έχουν την ικανότητα ταχέος μεταβολισμού της καφεΐνης, με αποτέλεσμα ο χρόνος ημιζωής της να φτάνει έως και τις 80 ώρες, σε βρέφη και σταδιακά κατά την ανάπτυξη να μειώνεται. Το κάπνισμα φαίνεται να επιταχύνει το μεταβολισμό της καφεΐνης καθώς ο χρόνος μεταβολισμού της καφεΐνης έχει βρεθεί ότι είναι μειωμένος έως και 50% σε καπνιστές, σε σχέση με άτομα που δεν καπνίζουν. Η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση στην οποία παρατηρείται αρκετά χαμηλότερος μεταβολισμός καφεΐνης, με το χρόνο ημιζωής να φτάνει τις 15 ώρες, ειδικά στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Τέλος, σημαντικό ρόλο έχει ο τρόπος λειτουργίας των ενζύμων που μεταβολίζουν την καφεΐνη στο ήπαρ. Ανάλογα το γενετικό υπόβαθρο, τα ένζυμα αυτά μπορούν να οδηγήσουν στην επιβραδυμένη δράση τους και σαν αποτέλεσμα, η καφεΐνη να μην απομακρύνεται το ίδιο γρήγορα από την κυκλοφορία. Τα άτομα αυτά θεωρείται ότι έχουν ευαισθησία στην καφεΐνη και η κατανάλωση προϊόντων που την περιέχουν και που για κάποιον άνθρωπο θα αποτελούσαν κανονικές ποσότητες, μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στον οργανισμό. Η ευαισθησία στην καφεΐνη είναι δυνατό να οφείλεται είτε σε μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της καφεΐνης, είτε να εμφανίζουν γενικά χαμηλό ρυθμό μεταβολισμού.⁶

Ο τρόπος πρόσληψης της καφεΐνης έχει σημαντική επίδραση στο χρόνο με τον οποίο απομακρύνεται από τον οργανισμό. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη μέσω της γαστρεντερικής οδού, είναι ο πιο αργός τρόπος απομάκρυνσης, λόγω της μεταφοράς της διαμέσω του συστήματος και της απορρόφησης στην κυκλοφορία. Επιπλέον, η απορρόφηση καθυστερεί όταν προσλαμβάνεται παράλληλα με τροφή. Επίσης χορηγείται μέσω της παρεντερικής οδού για τη θεραπεία πονοκεφάλων. Εναλλακτικά, μπορεί να προσληφθεί από το ορθό, καθώς και μέσω της εισπνοής, με ταχύτερη απορρόφηση και μικρότερη διάρκεια δράσης.⁶

Η χορήγηση φαρμάκων διαφόρων κατηγοριών, όπως τα αντιβιοτικά κινολόνης, τα φάρμακα που σχετίζονται με την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα βρογχοδιασταλτικά και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχει βρεθεί ότι επιβραδύνουν την απομάκρυνση της καφεΐνης από τον οργανισμό. Η καθυστέρηση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι τόσο η καφεΐνη, όσο και οι ουσίες που περιέχονται στα παραπάνω φάρμακα, μεταβολίζονται στο ήπαρ από τα ίδια ένζυμα, με αποτέλεσμα να δρουν ανταγωνιστικά καθυστερώντας τη διάσπασή της. Για το λόγο αυτό η κατανάλωση φαρμάκων σε συνδυασμό με καφεΐνη πρέπει να αποφεύγεται, όχι μόνο για την μειωμένη δραστηριότητα των φαρμάκων, αλλά και για πιθανές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με την καφεΐνη. Συνεπώς, οι ασθενείς είναι απαραίτητο να είναι ενήμεροι από τους γιατρούς τους για τη

σωστή χρήση των φαρμάκων.⁶

ΜΕΡΟΣ Γ: Ευεργετικές ιδιότητες καφεΐνης στον οργανισμό

Σύμφωνα με έρευνες των τελευταίων ετών, η πρόσληψη καφεΐνης φαίνεται να επιδρά ευεργετικά στα περισσότερα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού. Εξαιτίας της μεγάλης ομοιότητας της δομής του μορίου με το μόριο της αδενosίνης, οι ερευνητές θεώρησαν ότι ο κύριος ρόλος της θα εντοπίζεται στον εγκέφαλο και στο ΚΝΣ, όπου μέσω της πρόσδεσής της στους υποδοχείς της αδενosίνης, θα δρα ως ένας ανταγωνιστής της. Η θεωρία αυτή οδήγησε στην περαιτέρω έρευνα, και πλέον η καφεΐνη αποτελεί συστατικό φαρμάκων που στοχεύει στον εγκέφαλο, μπλοκάροντας υποδοχείς που είναι υπεύθυνοι για διάφορες παθήσεις, από τις απλές κεφαλαλγίες, έως κινητικά και ψυχιατρικά προβλήματα. Ωστόσο, πολύτιμη δράση φαίνεται να διαθέτει και σε άλλους ιστούς, εκτός του νευρικού συστήματος. Για παράδειγμα, το δέρμα, η καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα καθώς και η παραγωγή κι έκκριση ορμονών, επηρεάζεται θετικά από την πρόσληψη καφεΐνης, όπως φαίνεται σε μελέτες που πραγματοποιούνται.

3.1 Επίδραση στο ΚΝΣ

Η επίδραση της καφεΐνης στο ΚΝΣ φαίνεται να πραγματοποιείται μέσω 3 μηχανισμών: το μηχανισμό της μεταφοράς ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό των κυττάρων, το μηχανισμό αναστολής της διάσπασης των κυκλικών φωσφοδιεστερασών και το μηχανισμό της έκκρισης και της πρόσδεσης των νευροδιαβιβαστών που παράγονται από τα νευρικά κύτταρα στους αντίστοιχους υποδοχείς.⁷

Η πρόσληψη και η εκροή ιόντων ασβεστίου είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στα συναπτικά άκρα των προσυναπτικών νευρώνων. Για την ελεγχόμενη απελευθέρωση της κατάλληλης ποσότητας νευροδιαβιβαστή, ιόντα ασβεστίου προσλαμβάνονται από το εξωτερικό περιβάλλον του κυττάρου, μέσω διαύλων ασβεστίου. Η εισροή αυτή οδηγεί στην αλλαγή του ηλεκτρικού φορτίου στο εσωτερικό του κυττάρου και την πυροδότηση απελευθέρωσης κυστιδίων με νευροδιαβιβαστές στο εσωτερικό τους. Μόνο όταν το φορτίο στο εσωτερικό του κυττάρου φτάσει μια συγκεκριμένη τιμή, επιτρέπεται η απελευθέρωση κυστιδίων. Η καφεΐνη φαίνεται να έχει μια διττή δράση στην πρόσληψη ασβεστίου από τα κύτταρα, η οποία εξαρτάται από την δόση της καφεΐνης η οποία καταναλώνεται. Συγκεκριμένα, μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν δείξει ότι η πρόσληψη μικρών ή μεσαίων συγκεντρώσεων δόσεις επάγουν τόσο την πρόσληψη όσο και την απελευθέρωση των ιόντων ασβεστίου, ενώ αντίθετα, υψηλές συγκεντρώσεις καταστέλλουν την εισροή ιόντων. Ωστόσο, η χορήγηση καφεΐνης φαίνεται να επιδρά στο νευρικό σύστημα με τρόπο ανεξάρτητο από την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, καθώς σύμφωνα με έρευνες η εισροή ιόντων ασβεστίου που οφείλεται στην ύπαρξη καφεΐνης στο

περιβάλλον δεν οδηγεί στη συνέχεια στην απελευθέρωση κυστιδίων που περιέχουν νευροδιαβιβαστές, ειδικά των νευροδιαβιβαστών όπως η νοραδρεναλίνη και το GABA. Τελευταίες έρευνες έχουν δείξει ότι στο κυτταρικό σώμα των νευρώνων εντοπίζονται 3 πηγές ασβεστίου, οι οποίες διακρίνονται ανάλογα το ερέθισμα που προκαλεί την εισροή, την αποθήκευση και την εκροή ιόντων. Οι πηγές αυτές διακρίνονται στις πηγές που είναι ευαίσθητες στην 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη, τις πηγές που είναι ευαίσθητες στην καφεΐνη και τις πηγές που είναι ευαίσθητες και στα δυο αυτά μόρια.

Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν τόσο σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων, όσο και σε πειραματόζωα και σε κλινικά δείγματα, έδειξαν ότι η ελάχιστη συγκέντρωση καφεΐνης που είναι απαραίτητη για την επαγωγή της αλλαγής των συγκεντρώσεων ιόντων ασβεστίου εκατέρωθεν της πλασματικής μεμβράνης του κυττάρου αντιστοιχεί σε 250μM καθαρής καφεΐνης. Ωστόσο, η μέση συγκέντρωση που εντοπίζεται στην κυκλοφορία του αίματος μετά το μεταβολισμό της στο ήπαρ είναι σημαντικά μικρότερη, λιγότερο από 100μM, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η δράση του μηχανισμού ενεργοποίησης του κεντρικού νευρικού συστήματος σε κανονικές συνθήκες να μη βασίζεται καθαρά σε αλλαγές που σχετίζονται με τη συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίων.

Ο δεύτερος μηχανισμός μέσω του οποίου η καφεΐνη διεγείρει το ΚΝΣ που προτάθηκε, αφορά τη συσσώρευση φωσφοδιεστερασών όπως το cAMP, τα οποία διαθέτουν σημαντικό ρόλο στη σηματοδότηση στο εσωτερικό του κυττάρου. Οι κυκλικές φωσφοδιεστεράσες εντοπίζονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, ενώ η δράση τους μπορεί να επηρεαστεί από ποικιλία μορίων που διαθέτουν την ικανότητα ανατολής της δράσης τους. Οι μεθυλξανθίνες έχουν παρόμοια δομή με τα μόρια των κυκλικών φωσφοδιεστερασών. Ως αποτέλεσμα, η πρόσληψη καφεΐνης έχει την ικανότητα ανταγωνιστικής δράσης, όσον αφορά τα ένζυμα και τα μόρια που προκαλούν διάσπαση και αναστολή της σηματοδότησης που επάγουν οι φωσφοδιεστεράσες, διατηρώντας τις άθικτες και ενεργές στο κύτταρο, καταλήγοντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις σε σχέση με την μη πρόσληψη καφεΐνης. Ωστόσο, η ποσότητα που πρέπει να καταναλωθεί για να διεγερθεί το σύστημα αυτό στον ίδιο τον οργανισμό είναι υπερβολικά υψηλή έως και τοξική. Επιπλέον, η χρόνια χορήγηση καφεΐνης σε υψηλά επίπεδα δε φαίνεται να οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης των φωσφοδιεστερασών στον οργανισμό, όπως θα αναμενόταν, από τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε κυτταροκαλλιέργειες.

Η καφεΐνη αποτελεί συστατικό το οποίο είτε επιδρά στην αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσης νευροδιαβιβαστών που εκκρίνονται από τα κύτταρα, είτε εμποδίζει την πρόσδεση των νευροδιαβιβαστών στους αντίστοιχους υποδοχείς των κυττάρων, επάγοντας ή αναστέλλοντας την ενεργοποίησή τους. Συγκεκριμένα, η καφεΐνη φαίνεται να επιδρά στη λειτουργία του συστήματος των μονοαμινών, του συστήματος του γλουταμινικού και του GABAεργικού συστήματος. Ωστόσο η σημαντικότερη δράση του μορίου της καφεΐνης εντοπίζεται στην αλληλεπίδρασή του με το σύστημα της αδενοσίνης.

Μονοαμίνες

Οι μονοαμίνες είναι μια κατηγορία νευροδιαβιβαστών, οι οποίοι παράγονται από αντιδράσεις αρωματικών αμινοξέων. Διακρίνονται στις ιμιδαζολαμίνες, τις κατεχολαμίνες και τις ινδολαμίνες.

Από αυτές, μόνο ορισμένα μόρια που ανήκουν στην ομάδα των κατεχολαμινών και την ομάδα των ινδολαμινών έχουν σχετιστεί με την απόκριση στις μεθυλξανθίνες στον εγκέφαλο. Η δράση της καφεΐνης και γενικότερα των μεθυλξανθινών στο σύστημα των κατεχολαμινών έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια, χωρίς ωστόσο να έχουν βρεθεί οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων τα μόρια αυτά επιδρούν στη λειτουργία των κυττάρων που εκκρίνουν κατεχολαμίνες ως νευροδιαβιβαστές. Όπως είναι γνωστό, τα δυο κύρια μόρια που ανήκουν στην κατηγορία των κατεχολαμινών και έχουν την ικανότητα δράσης ως νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο είναι η νορεπινεφρίνη και η ντοπαμίνη.

Τα νευρικά κύτταρα που εκκρίνουν νορεπινεφρίνη ως νευροδιαβιβαστή εντοπίζονται σπάνια στο φλοιό. Πιθανά, στον εγκέφαλο υπάρχει ένας μόνο νευρώνας νορεπινεφρίνης, ο οποίος είναι ενιαίος και δίνει γένεση σε περισσότερες από 300.000 νευρικές απολήξεις που κατανέμονται ομοιόμορφα σε όλο το μήκος του φλοιού. Οι απολήξεις του νευρώνα της νορεπινεφρίνης συμμετέχει σε αξονικές διεργασίες, οι οποίες δε σχετίζονται με την νοραδρενεργική δραστηριότητα των αξόνων. Η έκκριση της νορεπινεφρίνης που παράγεται στους προσυναπτικούς νοραδρενεργικούς νευρώνες στη συνέχεια οδηγεί στην πρόσδεσή της στους νοραδρενεργικούς υποδοχείς. Οι υποδοχείς αυτοί διακρίνονται στους υποδοχείς α_1 , α_2 και β . Οι α_1 νοραδρενεργικοί υποδοχείς εντοπίζονται σε νευρώνες που διαθέτουν και γλουταμινεργικούς υποδοχείς, υποδεικνύοντας τη συνεργασία των δυο αυτών νευροδιαβιαστών. Η ενεργοποίηση των α_1 υποδοχέων οδηγεί στην καταστολή των γλουταμινεργικών υποδοχέων. Οι α_2 υποδοχείς εντοπίζονται σε προσυναπτικούς νευρώνες στο φλοιό του εγκεφάλου. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων α_2 οδηγεί στην ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού το οποίο είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της νευρικής δραστηριότητας. Το μεγαλύτερο μέρος των αδρενεργικών νευρώνων πυρήνα της μονήρους δεσμίδος. Η δομή αυτή φαίνεται να σχετίζεται με το καρδιαγγειακό σύστημα και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.⁹

Η συγκέντρωση νορεπινεφρίνης στον εγκέφαλο δε φαίνεται να επηρεάζεται από την κατανάλωση καφεΐνης συνολικά. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί αύξηση των ρυθμών σύνθεσης και απελευθέρωσης του νευροδοαβιαστού από τα προσυναπτικά νευρικά κύτταρα, καθώς και πρόσδεση του στις συνάψεις των μετασυναπτικών νευρικών κυττάρων. Η καφεΐνη δρα μέσω της αύξησης της ηλεκτρικής δραστηριότητας στους προσυναπτικούς νευρώνες που περιέχουν νορεπινεφρίνη ως μόριο νευροδιαβιβαστή, οδηγώντας στη σύνθεση και την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης, ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου πραγματοποιείται δεν έχει γίνει ακόμα γνωστός.⁷

Η ντοπαμίνη είναι ένας επίσης ένα μόριο νευροδιαβιβαστή το οποίο κατατάσσεται στην κατηγορία των κατεχολαμινών. Οι συνάψεις νευρώνων που απελευθερώνουν ντοπαμίνη εντοπίζονται κυρίως σε μορφή εξογκωμάτων σε νευρώνες που δε διαθέτουν έλτρο μυελίνης, ενώ εντοπίζεται και ένας αριθμός συνάψεων στα βασικά γάγγλια, όπως το ραβδωτό και η μέλαινα ουσία. Αξιοσημείωτος είναι ο τρόπος πρόσδεσης της ντοπαμίνης. Φαίνεται ότι τα προσυναπτικά νευρικά κύτταρα που διαθέτουν ντοπαμίνη αποτυγχάνουν να σχηματίσουν συνάψεις με τα μετασυναπτικά κύτταρα, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι πιθανώς, η μετάδοση του σήματος της ντοπαμίνης επιτυγχάνεται μέσω των αλλαγών της συγκέντρωσης της ντοπαμίνης που εκκρίνεται στην περιοχή από τα προσυναπτικά κύτταρα. Σε αρκετές περιπτώσεις ωστόσο, εντοπίζονται συνάψεις στους δενδρίτες που σχηματίζουν μια τριαδική διαμόρφωση. Τέτοιου είδους διαμορφώσεις εντοπίζονται στην

περιοχή του ιπποκάμπου και σε πυρήνες των βασικών γαγγλίων, όπως το ραβδωτό σώμα. Επιπλέον, τριαδικές διαμορφώσεις εντοπίζονται σε περιοχές του έσω μετωπιαίου φλοιού, σε συνδυασμό με συνάψεις GABAεργικών νευρώνων. Τέλος, συνάψεις ντοπαμινεργικών νευρώνων εντοπίζονται στην αμυγδαλή, στην ωχρά σφαίρα, στο ραχιαίο τμήμα του διάμεσου πυρήνα της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου (dorsolateral BNST) και στο μεσοσωματικό θάλαμο και φλοιό. Η μορφολογία των συναπτικών δομών που σχηματίζονται στις περιοχές που αναφέρθηκαν παραπάνω, σε συνδυασμό με την παρουσία ετεροϋποδοχέων στα νευρικά κύτταρα, οδηγεί του ερευνητές στην υπόθεση ότι η ντοπαμίνη έχει τη δυνατότητα παροχής στοχευμένης προσυναπτικής λειτουργίας παρά την έλλειψη αυστηρά καθορισμένων δομών για τη συναπτική επαφή, γεγονός που παρατηρείται σε άλλες κατηγορίες νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο.⁹

Η επίδραση της καφεΐνης έχει συσχετιστεί με αλλαγές στην παραγωγή και την έκκριση ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, ωστόσο ο μηχανισμός με τον οποίο επιδρά δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.⁷ Μετά την κατανάλωση καφεΐνης, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα, τόσο του μορίου της ντοπαμίνης, όσο και των ντοπαμινεργικών υποδοχέων 2 και 3 στο δεξί και το αριστερό τμήμα του ραβδωτού σώματος, τα οποία σχετίζονται με την επαγρύπνηση και την ανικανότητα ύπνου στον άνθρωπο. Σε έρευνες σε πειραματόζωα ωστόσο, η δράση της καφεΐνης στο ντοπαμινεργικό σύστημα είτε δεν είχε επίδραση στα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή και των υποδοχέων, είτε επηρέαζε το μεταβολισμό της ντοπαμίνης σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, χωρίς την επαγωγή των διεγερτικών επιπτώσεων της. Επιπλέον, η πρόσληψη καφεΐνης φαίνεται να προστατεύει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, προσδίδοντας την ικανότητα αποφυγής νευροεκφυλισμού των συγκεκριμένων ομάδων νευρώνων. Ως αποτέλεσμα, η καφεΐνη φαίνεται να προστατεύει από την εμφάνιση νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως το Parkinson και το Alzheimer, οι οποίες βασίζονται στην καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων.⁸ Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο δρουν οι μεθυλοξανθίνες στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και κατ' επέκταση στις δομές του εγκεφάλου, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η άυξηση των επιπέδων της ντοπαμίνης στο εσωτερικό του φλοιού του εγκεφάλου, εντοπίζεται περίπου 30 λεπτά μετά την πρόσληψη καφεΐνης, ενώ τα επίπεδα μειώνονται περίπου 2 ώρες μετά. Ανάλογα την περιοχή του εγκεφάλου, τα επίπεδα έκκρισης ντοπαμίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες και τα επίπεδα πρόσδεσής της στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, αυξάνονται, μειώνονται, ή παραμένουν αμετάβλητα. Για παράδειγμα, τα επίπεδα της εκκρινόμενης ντοπαμίνης φαίνονται να μειώνονται στην κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας, η οποία προβάλλει στο μετωπιαίο φλοιό και σε δομές του μαιχμιακού συστήματος. Αντίθετα, η πρόσληψη καφεΐνης δεν επηρεάζει τα επίπεδα έκκρισης της ντοπαμίνης από νευρώνες στη μέλαινα ουσία που προβάλλουν στον κερκοφόρο πυρήνα. Επιπλέον, η καφεΐνη μειώνει την ποσότητα της ντοπαμίνης που απελευθερώνεται συνολικά στον κερκοφόρο πυρήνα, με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, γεγονός που συνδέεται με την διεγερτική ιδιότητα της καφεΐνης στην κινητική δραστηριότητα.⁷

Τόσο η ντοπαμίνη όσο και η νορεπινεφρίνη είναι νευροδιαβιβαστές απαραίτητοι για την εκδήλωση κινητικής διέγερσης που προκαλείται από την καφεΐνη. Παρ' όλα αυτά, ακόμα δεν έχουν γίνει γνωστοί οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στη διεγερτική δράση της, αλλά ούτε και ποια από τις δυο κατεχολαμίνες που αναλύθηκαν παραπάνω διαθέτει πιο σημαντικό ρόλο στη δράση αυτή.⁷

Η σεροτονίνη είναι ένα μόριο νευροδιαβιβαστή που ανήκει στην κατηγορία των ινδολαμινών, ο οποίος εντοπίζεται κυρίως στο ραβδωτό σώμα και στον υπόκαμπό, ενώ ποσότητες εντοπίζονται και στο φλοιό. Ωστόσο, όπως και οι προσυναπτικοί νευρώνες των κατεχολαμινών, και οι προσυναπτικοί νευρώνες των σεροτονίνης δεν προβάλλουν απευθείας στα μετασυναπτικά νευρικά κύτταρα. Οι υποδοχείς της σεροτονίνης αντίθετα, εντοπίζονται στις συναπτικές σχισμές κυττάρων σε όλο το μήκος του εγκεφάλου, επιτελώντας ποικιλία διεργασιών.⁹

Η κατανάλωση καφεΐνης σε πειραματικό επίπεδο αυξάνει τη συγκέντρωση σεροτονίνης στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον πυρήνα της ραφής, καθώς και στον εγκεφαλικό φλοιό και την παρεγκεφαλίδα. Τόσο σε *in vitro*, όσο και σε *in vivo* πειράματα, η πρόσληψη καφεΐνης οδηγεί σε άμεση αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης και του κύριου μεταβολικού προϊόντος της, του 5-υδρόξυ- ινδολακετικό οξέος, φαινόμενο το οποίο δεν εντοπίζεται όταν τα πειραματόζωα προσλάμβαναν καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ). Ο ρυθμός απελευθέρωσης, πρόσληψης και μεταβολισμού της σεροτονίνης σε σχέση με τη δόση της καφεΐνης που καταλαμβάνεται δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η δράση της καφεΐνης στη σεροτονίνη έχει σχετιστεί και με το συναίσθημα του οργανισμού, ωστόσο είναι αρκετά δύσκολη η συσχέτιση του βιοχημικής δράσης με τη διεγερτική δραστηριότητα της καφεΐνης στα επίπεδα της σεροτονίνης εξαιτίας της ποικιλότητας των συναισθημάτων των οργανισμών, τα οποία ρυθμίζονται από την απελευθέρωση και την πρόσληψη σεροτονίνης.

Η δράση της καφεΐνης στη σεροτονίνη δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Φαίνεται ότι η κατανάλωση καφεΐνης οδηγεί σε μείωση της διαθεσιμότητας σεροτονίνης στις συναπτικές σχισμές. Ως αποτέλεσμα, το αίσθημα ηρεμίας και ευφορίας που επακολουθεί την πρόσδεση σεροτονίνης στους υποδοχείς της δεν εμφανίζεται, ενώ αντίθετα υπάρχουν επιπτώσεις στους μηχανισμούς του ύπνου στην κινητική λειτουργία, και στη ρύθμιση των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου. Έτσι, είναι πολύ πιθανό η σεροτονίνη να παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό δράσης της καφεΐνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε ερευνητικές μελέτες δείχθηκε ότι η καφεΐνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις και τους ρυθμούς της εγκεφαλικής χρήσης νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης και σεροτονίνης, σε συγκεκριμένες δομές του μεταχιακού συστήματος.⁷

από ένα μεγάλο αριθμό μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα, όσον αφορά τη δράση της καφεΐνης στον εγκέφαλο, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η καφεΐνη αποτελεί ένα ήπιο διεγερτικό μόριο, σε σχέση με ψυχοτρόπες, εθιστικές ουσίες, όπως η κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες. Αυτή η δράση της καφεΐνης στον εγκέφαλο πιθανά επηρεάζεται από τις αλλαγές στα επίπεδα των μονοαμινών, τόσο της σεροτονίνης, όσο και των κατεχολαμινών, της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης.⁷

Γλουταμικό

Το γλουταμικό είναι ένα ανιόν μόριο του γουταμινικού οξέος, το οποίο έχει την ικανότητα δράσης νευροδιαβιβαστή. Αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του εγκεφάλου και γενικότερα του ΚΝΣ. Προσδένεται σε υποδοχείς στους μετασυναπτικούς νευρώνες, τόσο ιονοτρόπους, όπως οι υποδοχείς NMDA και AMPA, όσο και μεταβολοτρόπους, όπως οι υποδοχείς mGluR. Επιπλέον, έχουν εντοπιστεί πέντε διαφορετικοί μεταφορείς γλουταμικού στον εγκέφαλο, δυο στα γλοιακά κύτταρα και τρεις στα νευρικά. Διαθέτει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, την

επιβίωση και τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων, καθώς και τη μετανάστευσή τους στις διάφορες θέσεις του εγκεφάλου για το σχηματισμό των πυρήνων και των δομών.¹⁰

Οι γλουταμινεργικοί νευρώνες εντοπίζονται κατά μήκος του εγκεφαλικού φλοιού και στο εσωτερικό σε σχεδόν όλες τις περιοχές, σχηματίζοντας συναπτικές συνδέσεις. Έχουν εντοπιστεί προβολές γλουταμινεργικών προσυναπτικών νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού σε απροσδιόριστα μέχρι στιγμής μετασυναπτικά κύτταρα στην περιοχή της ηνίας, ενώ προβολές κυττάρων του πρόσθιου τμήματος του προσαγωγού φλοιού, εντοπίζονται να καταλήγουν στο ραχιαίο τμήμα του ραβδωτού σώματος. Ωστόσο, περαιτέρω χαρακτηρισμός των κυκλωμάτων που σχετίζονται με το γλουταμικό δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, εξαιτίας της απουσίας γνώσεων για τους μετασυναπτικούς στόχους του γλουταμινεργικών νευρώνων. Ένα σημαντικό ποσοστό των γλουταμινεργικών προσυναπτικών νευρώνων φαίνεται να σχηματίζει συνάψεις με μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες στο ραχιαίο ραβδωτό σώμα, δίνοντας ενδείξεις ότι η απελευθέρωση του γλουταμικού πιθανά καταστέλλει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού σώματος, πιθανά μέσω των υποδοχέων mGluR που εντοπίζονται στα μετασυναπτικά ντοπαμινεργικά νευρικά κύτταρα της περιοχής. Υποδοχείς NMDA επίσης εντοπίζονται σε αρκετές περιοχές στον εγκέφαλο, όπως στο διάμεσο πυρήνα της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου (BNST), στον οποίο προβάλλουν γλουταμινεργικοί προσυναπτικοί νευρώνες που βρίσκονται στο μεταιχμιακό σύστημα, όπως το κοιλιακό τμήμα του ιπποκάμπου και η αμυγδαλή, καθώς και στο φλοιό, όπου διαθέτουν είτε διεγερτικές, είτε ανασταλτικές ιδιότητες.⁹

Η κατανάλωση καφεΐνης φαίνεται να έχει διεγερτική επίδραση στα επίπεδα γλουταμικού που παράγονται, εκκρίνονται και προσδένονται σε υποδοχείς μετασυναπτικών νευρώνων σε διάφορες δομές του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, πειράματα σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η κατανάλωση καφεΐνης οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του εξωκυττάριου γλουταμικού στην περιοχή του επικλινούς πυρήνα, καθώς και στο οπίσθιο τμήμα του υποθαλάμου. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της καφεΐνης στην αύξηση των επιπέδων γλουταμικού στον εγκέφαλο δεν είναι ακόμα γνωστός, οι ερευνητές πιστεύουν ότι είναι παρόμοιος με το μηχανισμό δράσης της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ. Στην περίπτωση αυτή, η κατανάλωση οδηγεί σε αλλαγές στην έκφραση των υποδοχέων και των μεταφορέων του γλουταμικού στα κύτταρα, με αποτέλεσμα οι ενεργοί υποδοχείς και μεταφορείς να είναι μειωμένοι και κατ' επέκταση η συγκέντρωση του εξωκυττάριου γλουταμικού να εντοπίζεται αυξημένο. Σύμφωνα με μελέτες, η καφεΐνη φαίνεται όντως να μειώνει τα διεγερτικά φαινόμενα στους μεταβολοτρόπους υποδοχείς των μετασυναπτικών νευρώνων του εγκεφάλου καθώς και να αναστέλλει την πρόσδεση του γλουταμικού στους NMDA υποδοχείς. Αν και οι υψηλές δόσεις καφεΐνης φαίνεται να είναι επιβλαβείς για το γλουταμινεργικό μονοπάτι, χαμηλές δόσεις έχει διεγερτικές ικανότητες, μειώνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης αμνησίας και δυσλειτουργίας της μνήμης. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι υπάρχει πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης και της γλουταμινεργικής σηματοδότησης, η οποία πιθανά να έχει σημαντικό ρόλο όσον αφορά την εξασθένιση ή την ανάπτυξη συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη συμπεριφορά. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται ακόμα αρκετή δουλειά, σχετικά με τις επιδράσεις της καφεΐνης στη ρύθμιση των γλουταμινεργικών μεταφορέων και των υποδοχέων, τόσο για την αποσαφήνιση του μηχανισμού αλληλεπίδρασης, όσο και για τη χρήση του σε φαρμακολογικά μοντέλα για την αντιμετώπιση νευροεμφυλιστικών ασθενειών.⁸

GABA

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (gamma-aminobutyric acid, GABA) διαθέτει βασικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου και του ΚΝΣ. Αποτελεί τον κυριότερο νευροδιαβιβαστή με ανασταλτικές ιδιότητες που εντοπίζεται στο φλοιό του εγκεφάλου του ανθρώπου. Ένα ποσοστό μεταξύ 20 και 44% των νευρώνων του φλοιού, δρουν ανασταλτικά στην ύπαρξη GABA, ενώ αλλαγές στην έκκριση και το μεταβολισμό του οδηγούν στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων, όπως οι επιληπτικές κρίσεις. Η παραγωγή του GABA βασίζεται στην αποκαρβοξυλίωση ενός μορίου γλουταμινικού οξέος.¹¹

Οι GABAεργικοί προσυναπτικοί νευρώνες εντοπίζονται κυρίως στο ραχιαίο κέρασ, στον πυρήνα του τρίδμου νεύρου, στο ραχιαίο τμήμα του πυρήνα της ραφής, στην αμυγδαλή, στον επικλινή πυρήνα και στον έσω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου. Οι νευρώνες που ξεκινούν από το κέρασ και το τρίδυμο, σε συνδυασμό με γλουταμινεργικές προσαγωγές ίνες, οδηγούν στο φιλτράρισμα της αισθητηριακής πληροφορίας και την καταστολή ψεύτικων σημάτων που θα οδηγούσαν στην ενεργοποίηση κυκλωμάτων για την απόκρισή τους. Στον πυρήνα της ραφής, οι GABAεργικοί νευρώνες σε συνδυασμό με γλουταμινεργικούς, σχηματίζουν συναπτικές τριάδες ινών, δίνοντας στη διαμόρφωση αυτή την ικανότητα ελέγχου και ρύθμισης. Επιπλέον, ρυθμίζει την πρόσδεση σεροτονίνης στους νευρώνες, μέσω της ενίσχυσης της δράσης των υποδοχέων GABA- A, καθώς και την πρόσδεση γλουταμινικού μέσω της αναστολής της δράσης των υποδοχέων GABA- B. Επίσης, η έκκριση GABA αναστέλλει τη συναπτική δραστηριότητα της γλουταμινεργικής σηματοδότησης στην αμυγδαλή, ενώ η ύπαρξη GABA- B υποδοχέων στον έσω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου και στον επικλινή πυρήνα προκαλεί ανασταλτική σηματοδότηση που μπορεί να ρυθμίσει ακόμα περισσότερα κυκλώματα μέσω αξονικών συνάψεων των νευρώνων.⁹

Η κατανάλωση καφεΐνης έχει συσχετιστεί με αλλαγές στη δραστηριότητα των GABAεργικών νευρώνων. Για παράδειγμα, η καφεΐνη φαίνεται να επάγει μια παροδική καταστολή των ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών σε GABAεργικούς νευρώνες στον ιππόκαμπο. Το αποτέλεσμα αυτό σχετίστηκε με το φαινόμενο της μεταπλαστικότητας, κατά το οποίο η αναστολή των GABAεργικών νευρώνων πραγματοποιείται μέσω ανοίγματος πολλών καναλιών στην πλασματική μεμβράνη των κυττάρων. Έρευνες έχουν δείξει ότι η καταστολή του μηχανισμού του GABA από την καφεΐνη ρυθμίζεται κυρίως μέσω των οδών φωσφοδιεστεράσης. Επίσης, η καταστολή της ανασταλτικής σηματοδότησης GABAεργικών νευρώνων μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της δραστηριότητας του ντοπαμινεργικού συστήματος. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις καφεΐνης σε μη ανεκτό επίπεδο δείχνουν μειωμένη δραστηριότητα των GABAεργικών νευρώνων στον υποθάλαμο, την παρεγκεφαλίδα, το ραβδωτό σώμα, τον εγκεφαλικό φλοιό, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό. Ωστόσο, τα επίπεδα του GABA φαίνεται να επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα, όταν ο οργανισμός αποκτά ανεκτικότητα στην καφεΐνη, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι οι δόσεις καφεΐνης και η διάρκεια της πρόσληψής της παίζουν ρόλο στη διαμόρφωση της

GABAεργικής σηματοδότησης. Τέλος, εκτός από την επίδραση της καφεΐνης στο μόριο GABA, φαίνεται να ρυθμίζει και τον υποδοχέα του, πιθανά μέσω της μεταφοράς ιόντων χλωρίου.

Συμπερασματικά, ο μηχανισμός του GABA επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την κατανάλωση καφεΐνης και λόγω της αλληλεπίδρασής του και με νευρώνες που περιέχουν διαφορετικό

νευροδιαβιβαστή, πιθανά να επιδρούν σε κάποιο βαθμό και στα σηματοδοτικά μονοπάτια αυτών των νευρώνων.^{7, 8}

Αδενοσίνη

Η αδενοσίνη είναι ένας ακόμα νευροδιαβιβαστής που εντοπίζεται στο ΚΝΣ. Έχει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ύπνου και στο μεταβολισμό της ενέργειας στον εγκέφαλο, ενώ εντοπίζεται το μεγαλύτερο μέρος του. Απελευθερώνεται τόσο από νευρικά κύτταρα, όσο και από κύτταρα της γλοίας, μέσω μεταφορέων νουκλεοσιδίων ή με τη διαδικασία της διάχυσης από την κυτταρική μεμβράνη με μη συναπτικό τρόπο. Αντίστοιχα, οι υποδοχείς αδενοσίνης είναι της μορφής GPCR, δηλαδή εντοπίζεται προσδεδεμένη στον υποδοχέα μια G- πρωτεΐνη, η οποία είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου. Συνεπώς, η ρύθμιση της δραστηριότητας των νευρώνων που σχετίζονται με την αδενοσίνη, όσον αφορά τη διέγερση, τη συναπτική δραστηριότητα και την πλαστικότητα του κυττάρου, πραγματοποιείται με περισσότερους από έναν τρόπους. Το μόριο αδενοσίνης παράγεται μέσω της υδρόλυσης των νουκλεοτιδίων ATP στο εσωτερικό των κυττάρων από ειδικά ένζυμα που ονομάζονται νουκλεοτιδάσες, σε καταστάσεις όπου το νευρικό κύτταρο βρίσκεται σε περίοδο υψηλής δραστηριότητας. Στη συνέχεια, μεταφορείς που εντοπίζονται στην επιφάνεια της μεμβράνης του κυττάρου απομακρύνουν την περίσσεια των μορίων αδενοσίνης στον εξωκυττάριο χώρο. Οι μεταφορείς αυτοί καλούνται μεταφορείς αδενοσίνης και εντοπίζονται σε όλο το μήκος του νευρικού κυττάρου, στο νευράξονα, στο σώμα και στους δενδρίτες. Σε καταστάσεις διέγερσης των νευρικών κυττάρων, η συγκέντρωση αδενοσίνης στο εσωτερικό του κυττάρου αυξάνεται λόγω της αυξημένης δράσης των νουκλεοτιδάσων, με αποτέλεσμα να ευνοείται η καθαρή ροή αδενοσίνης στον εξωκυττάριο χώρο μέσω των μεταφορέων αδενοσίνης στη μεμβράνη, οδηγώντας σε αύξηση της συγκέντρωσης της αδενοσίνης στον εξωκυττάριο χώρο και την επίτευξη ισορροπίας εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Η αδενοσίνη στον εξωκυττάριο χώρο προσδέεται σε ειδικούς υποδοχείς αδενοσίνης οι οποίοι διακρίνονται σε 4 υποτύπους, τους A1, A2A, A2B και A3 υποδοχείς αδενοσίνης, ανάλογα την περιοχή του εγκεφάλου. Ο υποδοχέας A1 είναι ο πιο άφθονος και εντοπίζεται σχεδόν σε όλο τον εγκέφαλο, στον φλοιό, τον υπόκαμπο και την παρεγκεφαλίδα, καθώς και το νωτιαίο μυελό. Οι υποδοχείς A2A εντοπίζονται σε αυξημένα επίπεδα σε περιοχές όπως τοραβδωτό σώμα, ο επικλινής πυρήνας και το οσφρητικό φυτό. Οι υποδοχείς A2B εμπλέκονται στην ανριφλεγμονώδη διαδικασία και συμμετέχουν στην επικοινωνία των θυλακιοκυττάρων στο πρόσθιο τμήμα της υπόφυσης. Οι A3 υποδοχείς φαίνεται να έχουν ρυθμιστικό ρόλο στη συγκέντρωση και τη δραστηριότητα των τριών προηγούμενων υποδοχέων αδενοσίνης, για τη σωστή λειτουργία των υποδοχέων. Μετά την πρόσδεση του μορίου αδενοσίνης σε κάποιον από τους 4 υποδοχείς πραγματοποιείται ενεργοποίηση των G πρωτεϊνών που βρίσκονται συνδεδεμένοι με τους υποδοχείς στο κυτταροπλασματικό τους τμήμα. Ανάλογα τον τύπο των υποδοχέων και την περιοχή του εγκεφάλου, ενεργοποιείται διαφορετική διεργασία. Για παράδειγμα, η ενεργοποίηση των A1 υποδοχέων μειώνει την πρόσδεση του γλουταμικού στους υποδοχείς, με αποτέλεσμα, τα επίπεδα

διέγερσης της περιοχής να πέφτουν. Αντίστοιχα, έχει την ικανότητα καταστολής της πρόσδεσης του GABA στα μετασυναπτικά GABAεργικά νευρικά κύτταρα του υποκάμπτου και του οπτικού φλοιού. Όπως συμπεραίνεται, η αδενosίνη δε θεωρείται άμεσα νευροδιαβιβαστής, αλλά αναφέρεται κυρίως ως «νευρορυθμιστής». Επιδρά στον εγκέφαλο μέσω της πρόσδεσης της στους υποδοχείς αδενosίνης και ρυθμίζει τη δράση άλλων νευροδιαβιβαστών που διεγείρουν ή καταστέλλουν με άμεσο τρόπο τα νευρικά κύτταρα.¹²

Η δράση της καφεΐνης και γενικά των μεθυλξανθινών στο μηχανισμό της αδενosίνης είναι άμεση. Η δομή της καφεΐνης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι αρκετά όμοια με τη δομή της αδενosίνης, καθώς και τα δυο μόρια διαθέτουν έναν σκελετό πουρίνης. Η ομοιότητα αυτή ευνοεί την πρόσδεση των μορίων της καφεΐνης στους υποδοχείς της αδενosίνης, κυρίως στους υποδοχείς A1 και A2A, οι οποίοι εμφανίζουν μεγαλύτερη συγγένεια με το μόριο της αδενosίνης. Φυσιολογικά, η πρόσδεση της αδενosίνης στον υποδοχέα A1 δε θα οδηγούσε στην απελευθέρωση γλουταμικού στον εξωκυττάριο χώρο, λόγω των ανασταλτικών ιδιοτήτων του. Η πρόσδεση καφεΐνης ωστόσο, εμποδίζει το μόριο της αδενosίνης να προσδεθεί στους υποδοχείς A1, με αποτέλεσμα να ευνοείται η έκκριση γλουταμικού, και κατ' επέκταση η διέγερση του εγκεφάλου. Το αντίθετο φαίνεται να συμβαίνει με τον υποδοχέα A2A. Ο υποδοχέας αυτός έχει ως κύριο ρόλο να εξουδετερώνει την ανασταλτική δράση του A1 υποδοχέα, σχηματίζοντας ετεροδιμερή και μειώνοντας τη συγγένεια του A1 υποδοχέα με το μόριο της αδενosίνης και εκκρίνοντας τα απαραίτητα μόρια γλουταμικού για τη διέγερση. Η πρόσληψη καφεΐνης αφενός ενεργοποιεί την έκκριση γλουταμικού από τους A1 υποδοχείς, αφετέρου η πρόσδεσή της στους A2A υποδοχείς δεν την ευνοεί, λόγω μη ενεργοποίησης του μηχανισμού έκκρισης. Απ' ό,τι φαίνεται λοιπόν, η δράση της καφεΐνης στο μηχανισμό της αδενosίνης πραγματοποιείται με αρκετούς και διαφορετικούς τρόπους, καταλήγοντας είτε σε διέγερση, είτε σε αναστολή των νευρώνων. Η έκκριση του γλουταμικού εξαρτάται και στις δυο περιπτώσεις από την εισροή ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό του νευρικού κυττάρου. Στην πρώτη περίπτωση, του A1 υποδοχέα, η πρόσδεση καφεΐνης ενεργοποιεί την εισροή ιόντων, τα οποία με τη σειρά τους επάγουν την έκκριση κυστιδίων που περιέχουν γλουταμικό στον εξωκυττάριο χώρο. Στην περίπτωση του A2A υποδοχέα, η εισροή ιόντων μειώνεται, λόγω της καταστολής του υποδοχέα από την πρόσδεση του μορίου καφεΐνης και ως αποτέλεσμα τα επίπεδα γλουταμικού που εκκρίνονται είναι μειωμένα. Η συνολική συγκέντρωση γλουταμικού ωστόσο μετά την πρόσληψη καφεΐνης φαίνεται να είναι αυξημένη, καθώς οι υποδοχείς A1 είναι περισσότεροι σε αριθμό και πιο ομοιογενώς κατανεμημένοι στον εγκέφαλο. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η καφεΐνη μπορεί να δράσει μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων ρυανodίνης, οι οποίοι είναι διάλυτοι ιόντων ασβεστίου, επάγοντας την εισροή τους στο εσωτερικό του κυττάρου. Επίσης, μελέτες έδειξαν ότι η καφεΐνη δρα ως αναστολέας του ενζύμου φωσφοδιεστεράσης, το οποίο ενεργοποιεί το cAMP, επάγοντας την εισροή ιόντων στους A1 υποδοχείς και καταστέλλοντάς την στους A2A. Ωστόσο, για την ενεργοποίηση των δυο αυτών μηχανισμών, είναι απαραίτητη η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης, οι οποίες δεν είναι εφικτό να προσληφθούν, και ειδικά σε μια μόνο δόση.¹³

Όπως φαίνεται, ο τρόπος δράσης της καφεΐνης εξαρτάται από την ποσότητα της καφεΐνης που καταναλώνεται, από την περιοχή του εγκεφάλου καθώς και την περιεκτικότητα σε υποδοχείς A1 και A2A, έτσι ώστε να υπάρχει είτε διεγερτικό είτε ανασταλτικό φαινόμενο.

Σε επίπεδο φυσιολογίας, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες που αφορούν την απόκριση τόσο

πειραματόζωων, όσο και ανθρώπων στην καφεΐνη. Μελετήθηκαν χαρακτηριστικά όπως η ικανότητα κίνησης και συντονισμού, η διαδικασία της μνήμης και της μάθησης η αντοχή και οι επιδόσεις στον αθλητισμό, η διάθεση και η επιθετικότητα, η επαγρύπνηση και η εγρήγορση, το άγχος και ο ύπνος. Η πρόσληψη καφεΐνης επάγει την ικανότητα κίνησης των πειραματόζωων με τρόπο που εξαρτάται από τη δόση, Όσο υψηλότερες είναι οι συγκεντρώσεις που προσλαμβάνονται ωστόσο, τόσο πιο καθυστερημένα εμφανίζονται τα κινητικά αποτελέσματα της δράσης, ενώ σε υψηλές δόσεις πάνω από 30 mg/kg η κινητική δραστηριότητα όχι μόνο δεν αυξάνεται αλλά αρχίζει να μειώνεται. Η κινητική δραστηριότητα φαίνεται να επηρεάζεται εξαιτίας της αναστολής της πρόσδεσης αδενοσίνης και της περαιτέρω ενεργοποίησης της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα. Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση καφεΐνης έχει σχετιστεί με την επαγωγή των διαδικασιών μνήμης, μάθησης, επαγρύπνησης και οργάνωσης στο χώρο. ⁷ Όσον αφορά τη διάθεση, η κατανάλωση καφεΐνης έχει σχετιστεί με ποικιλία συναισθημάτων και συμπεριφορών, όπως ευφορία, ενόχληση και ευχαρίστηση, ειδικά σε υψηλότερες δόσεις, ενώ θεωρείται γνωστό μόριο που επάγει το άγχος. Παρόλα αυτά, η εμφάνιση άγχους μετά από την κατανάλωση καφεΐνης δεν έχει εξακριβωθεί, ενώ θεωρείται ότι η εμφάνιση άγχους αποτελεί ένα συνδυασμό γενετικού υπόβαθρου, περιβαλλοντικών συνθηκών και του είδους του ροφήματος καφέ που καταναλώνεται. ¹⁴ Τέλος, η κατανάλωση καφεΐνης μειώνει τη διάρκεια του ύπνου συνολικά, ενώ φαίνεται να επηρεάζει σχεδόν όλες τις φάσεις του ύπνου, με κυριότερη την καθυστέρηση του ύπνου REM. ⁷

3.2 Επίδραση της καφεΐνης στο δέρμα

Το δέρμα είναι ένα σύνθετο και πολύπλοκο όργανο με πολύ σημαντικές λειτουργίες. Η πρώτη χρήση του είναι σαν μηχανικός φραγμός μεταξύ του εξωτερικού περιβάλλοντος και του εσωτερικού του οργανισμού. Το δέρμα διατηρεί ανεξάρτητο το εσωτερικό του οργανισμού και αμετάβλητο στις αλλαγές του περιβάλλοντος, συμβάλλοντας την ομοιόσταση του οργανισμού. Επιπλέον, συμμετέχει στη διαδικασία της θερμορρύθμισης, δηλαδή τη διαδικασία κατά την οποία η θερμοκρασία του σώματος διατηρείται σταθερή, παρά τις οποιεσδήποτε μεταβολές της θερμοκρασίας στο εξωτερικό περιβάλλον. Είναι υπεύθυνο για τη διαδικασία της μελανογένεσης, την παραγωγή του μορίου μελανίνης το οποίο προσδίδει το χρώμα στο δέρμα και τις τρίχες. Τέλος, είναι υπεύθυνο για την προστασία του οργανισμού από την ηλιακή ακτινοβολία και συγκεκριμένα από την υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία UV. Η συνολική επιφάνεια του δέρματος φτάνει περίπου τα 2 τετραγωνικά μέτρα. Αποτελείται από 3 κύριες στιβάδες, την επιδερμίδα, τη δερμίδα ή το χόριο, και τον υποδόριο ή το λιπώδη ιστό. Η επιδερμίδα είναι το εξωτερικό στρώμα του δέρματος, που έρχεται σε επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον. Αποτελείται από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα διαφόρων σχημάτων, τα οποία έχουν εισέλθει στη διαδικασία κερατινοποίησης, δηλαδή μετατρέπονται σταδιακά σε κερατινοκύτταρα. Επιπλέον, εντοπίζεται και μια ποικιλία άλλων κυττάρων μεταξύ των οποίων τα μελανοκύτταρα, τα κύτταρα του Langerhans και τα κύτταρα Merkel. Στην επιδερμίδα εντοπίζονται επίσης δομές, όπως τα θυλάκια των τριχών, και αδένες, όπως οι σμηγματογόνοι και οι ιδρωτοποιοί. Η στιβάδα της επιδερμίδας διακρίνεται σε 4 υποστιβάδες, από το εξωτερικό προς το εσωτερικό τμήμα: την κεράτινη στιβάδα, την κοκκώδη, την ακανθωτή και τη βασική στιβάδα. Το χόριο ή δερμίδα αποτελεί το αμέσως κατώτερο τμήμα του δέρματος, μετά την επιδερμίδα. Αποτελείται από 2 υποστιβάδες, τη θηλώδη και τη δικτυωτή στιβάδα. Τα κύρια συστατικά τους είναι χαλαρός

συνδετικός ιστός και ίνες που σχηματίζονται από 2 βασικές πρωτεΐνες, το κολλαγόνο και την ελαστίνη. Το κολλαγόνο και η ελαστίνη παράγονται από μια ειδική κατηγορία κυττάρων, τους ινοβλάστες. Επιπλέον, στη στιβάδα της δερμίδας εντοπίζονται μυϊκός ιστός, αγγεία, νευρικά κύτταρα και τένοντες. Τέλος, ο υποδόριος ή λιπώδης ιστός εντοπίζεται στο εσωτερικό τμήμα του δέρματος, το οποίο έρχεται σε επαφή με το εσωτερικό του οργανισμού. Αποτελείται κυρίως από μια κατηγορία κυττάρων που ονομάζονται λιποκύτταρα και διαθέτουν την ικανότητα αποθήκευσης λιπιδίων σε μορφή λιποσταγόνας. Η στιβάδα αυτή παρέχει προστασία έναντι σε μηχανικές καταπονήσεις καθώς και συμμετέχει στη συγκράτηση της θερμότητας στο εσωτερικό του οργανισμού και στη θερμορρύθμιση, δρώντας ως ομοιοστατικός μηχανισμός για την προσαρμογή στο περιβάλλον. Επιπλέον, διαθέτει τις απαραίτητες αρτηρίες και φλέβες για τη μεταφορά του αίματος από και προς την περιοχή του δέρματος.¹⁵

Επίδραση της καφεΐνης στις στιβάδες της επιδερμίδας και του χορίου

Το δέρμα, εξαιτίας της επαφής του με το εξωτερικό περιβάλλον, την ηλιακή ακτινοβολία, τους ρύπους κλπ., καθώς και το πέρασμα του χρόνου, υπόκειται σε διαδικασίες που φθείρουν τα κύτταρα και οδηγούν στην καταστροφή τους. Σύμφωνα με μελέτες, η καφεΐνη φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της γήρανσης του κυττάρου, που προκαλείται από την προχωρημένη ηλικία ή από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το οξειδωτικό στρες και η υπερϊώδης ηλιακή ακτινοβολία. Η κυτταρική γήρανση επάγει τη διαταραχή της ομοιόστασης του κολλαγόνου του δέρματος, οδηγώντας στη δημιουργία δομών, οι οποίες δε διαθέτουν την ίδια ελαστικότητα με τις φυσιολογικές ίνες κολλαγόνου. Επιπλέον, προκαλεί σταδιακή απώλεια λειτουργίας των βλαστικών κυττάρων της επιδερμίδας, γεγονός το οποίο θα διαταράξει την ακεραιότητα της δομής και της λειτουργίας του δέρματος. Τα φαινόμενα αυτά συνολικά, θα οδηγήσουν στην εμφάνιση του φαινομένου που είναι γνωστό ως «γήρανση του δέρματος».¹⁶ Οι κυριότεροι παράγοντες που προκαλούν την εμφάνιση του φαινομένου σε μοριακό και βιοχημικό επίπεδο είναι οι διαταραχές στην αποτοξικοποίηση των κυττάρων από τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται (Reactive Oxygen Species, ROS), οι βλάβες στο γενετικό υλικό οι οποίες δε μπορούν να επιδιορθωθούν, καθώς και αλλαγές στην ενεργοποίηση και την αναστολή των υπεύθυνων για τη γήρανση σηματοδοτικών μονοπατιών.^{16, 17}

Οι ελεύθερες ρίζες ή ROS είναι μόρια τα οποία παράγονται στο εσωτερικό και στο εξωτερικό του κυττάρου ως παραπροϊόντα βιοχημικών αντιδράσεων. Πρόκειται για μια ομάδα χημικών ενώσεων τα οποία αποτελούνται από τουλάχιστον ένα άτομο οξυγόνου, το οποίο εμφανίζει αρκετά μεγαλύτερη ισχύ πρόσδεσης από το μοριακό οξυγόνο και για το λόγο αυτό το άτομο αυτό καλείται δραστικό οξυγόνο. Επιπλέον διαθέτει και άλλα άτομα όπως υδρογόνο, άνθρακα, άζωτο κλπ. Τα κυριότερα μόρια ROS είναι το υπεροξειδίο του οξυγόνου, η ρίζα υδροξυλίου και το υπεροξειδίο του υδρογόνου. Τα μόρια αυτά είναι ιδιαίτερα τοξικά για το κύτταρο, και όταν εντοπίζονται συσσωρευμένα στο κύτταρο, εξαιτίας ανισορροπίας του ρυθμού παραγωγής και του ρυθμού απομάκρυνσης, εμφανίζεται το φαινόμενο που είναι γνωστό ως οξειδωτικό στρες. Τα μόρια ROS έχουν την ικανότητα καταστροφής των κυτταρικών συστατικών, όπως οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα, DNA και RNA. Η καταστροφή των μορίων αυτών στο κύτταρο, είναι πιθανό να ενεργοποιήσει μηχανισμούς γήρανσης και προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, ή απόπτωσης.

Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η απομάκρυνσή τους από το κύτταρο, όσο το δυνατόν πιο άμεσα.¹⁸

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, τόσο σε κυτταρικές σειρές, όσο και σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, έδειξαν πως η κατανάλωση καφεΐνης φαίνεται να διαθέτει έναν προστατευτικό ρόλο έναντι των ελεύθερων ριζών και του οξειδωτικού στρες. Το μόριο της καφεΐνης έχει τέτοια δομή που λειτουργεί ως μόριο-ικρίωμα, πάνω στο οποίο υπάρχει η δυνατότητα πρόσδεσης των ελεύθερων ριζών αρκετά αποτελεσματικά, οδηγώντας σε σημαντική μείωση των επιπέδων ελεύθερων ριζών στο εσωτερικό του κυττάρου. Κατ' επέκταση, η καφεΐνη αποτελεί, ένα γνωστό αντιοξειδωτικό μόριο, αποτρέποντας την κυτταρική γήρανση στο δέρμα, η οποία θα προκαλούσε σημαντικές φθορές.¹⁹ Τέλος, με τη δράση της καφεΐνης επάγεται η ενεργοποίηση των μονοπατιών που είναι υπεύθυνα για τη διαδικασία της αυτοφαγίας, εμποδίζοντας τη συσσώρευση καταστραμμένων πρωτεϊνών και οργανιδίων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της γήρανσης. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, έδειξαν ότι η αντιοξειδωτική δράση της καφεΐνης στα κύτταρα του δέρματος, βασιζόταν σχεδόν εξ' ολοκλήρου στην ενεργοποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών της αυτοφαγίας και συγκεκριμένα το μονοπάτι του υποδοχέα της αδενοσίνης A2 και των πρωτεϊνών SIRT3 και AMPK. Η πρόσδεση του μορίου της καφεΐνης στον υποδοχέα A2 αναστέλλει τη δράση του, καθώς δρα ως ανταγωνιστής της αδενοσίνης. Η αναστολή αυτή οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης SIRT3, μιας πρωτεΐνης η οποία είναι υπεύθυνη για τη διαδικασία της μιτοφαγίας, δηλαδή της προγραμματισμένης καταστροφής των μιτοχονδρίων, όταν αυτά δεν είναι λειτουργικά, καθώς και τη φωσφορυλίωση της MAP κινάσης, η οποία ενεργοποιεί άμεσα τη διαδικασία της αυτοφαγίας, εξασθενώντας τα φαινόμενα γήρανσης που έχουν εμφανιστεί εξαιτίας των αυξημένων ελεύθερων ριζών.¹⁶

Η υπεριώδης ακτινοβολία UV επηρεάζει σημαντικά την ακεραιότητα του δέρματος. Η πρόσπτωση της ακτινοβολίας στα κύτταρα του δέρματος επιδρά με αρκετούς τρόπους, όπως οι βλάβες στη δομή του DNA, του RNA και της δομής και της λειτουργίας των πρωτεϊνών, καθώς και η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών. Η επίδραση της πρόσπτωσης της υπεριώδους ακτινοβολίας στη στιβάδα της επιδερμίδας για μεγάλο χρονικό διάστημα επάγει την έναρξη μιας διαδικασίας γνωστής ως φωτογήρανση. Η φωτογήρανση είναι ένα φαινόμενο πρόωρης γήρανσης που εμφανίζεται στον άνθρωπο και διαφέρει σημαντικά από τη διαδικασία της ενδογενούς φυσικής γήρανσης, όσον αφορά τους μηχανισμούς που επάγουν την εμφάνισή τους. Η κύρια αιτία εμφάνισης της φυσικής γήρανσης είναι αλλαγές στο μεταβολισμό και στην έκκριση ορμονών, ενώ για τη φωτογήρανση είναι υπεύθυνοι αποκλειστικά παράγοντες του περιβάλλοντος, με κυριότερη την υπεριώδη ακτινοβολία και τους περιβαλλοντικούς ρύπους.¹⁷

Ο μηχανισμός δράσης της υπεριώδους ακτινοβολίας στα κύτταρα του δέρματος βασίζεται κυρίως στη συσσώρευση ελεύθερων ριζών, με αποτέλεσμα τη μη επαρκή απομάκρυνσή τους από το κύτταρο. Η μη αποτοξικοποίηση του κυττάρου οδηγεί στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες, καθώς και οι δυσμενείς συνέπειες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η εμφάνιση οξειδωτικού στρες οδηγεί στην αποσταθεροποίηση των μορίων και αλληλεπιδράσεις με το σκελετό τους, τα οποία οδηγούν στη ραγδαία αποικοδόμησή τους. Επιπλέον, επιδρά στη μείωση του μήκους των τελομερών των χρωμοσωμάτων, την καταστροφή των οργανιδίων όπως τα μιτοχόνδρια, την καταστροφή της πλασματικής μεμβράνης και την οξείδωση δομικών πρωτεϊνών και ενζύμων. Επιπλέον, η επίδραση

της UV ακτινοβολίας ενεργοποιεί μονοπάτια που σχετίζονται με την εμφάνιση φλεγμονής, καθώς και καταστολή των ανοσοποιητικών κυττάρων του δέρματος. Τέλος, η υπεριώδης ακτινοβολία έχει αρνητική επίπτωση στη δομή των ιών κολλαγόνου και ελαστίνης που εντοπίζονται στην εξωκυττάρια μήτρα της στιβάδας του δέρματος και προσδίδει την απαραίτητη πυκνότητα και ελαστικότητα στο δέρμα.¹⁷ Η επίδραση της καφεΐνης στα κύτταρα που έχουν πληγεί από τα φαινόμενα της υπεριώδους ακτινοβολίας έχει προστατευτικό ρόλο. Ο κυριότερος τρόπος δράσης της καφεΐνης είναι κυρίως μέσω της αποτοξικοποίησης του κυττάρου με την απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών και την επαγωγή της διαδικασίας της αυτοφαγίας, έναντι της διαδικασίας της γήρανσης. Σε πειράματα τόσο *in vitro* σε κυτταροκαλλιέργειες, όσο και *in vivo* σε πειραματικά ζωικά μοντέλα τα οποία εκτέθηκαν σε υπεριώδη ακτινοβολία τύπου A και B, η επίδραση της καφεΐνης έδειξε πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, σε σχέση με τη μορφολογία των ομάδων και των κυττάρων τα οποία δε λάμβαναν καφεΐνη.^{16, 17}

Επίδραση της καφεΐνης στη στιβάδα του υποδόριου ιστού

Η στιβάδα του υποδόριου ιστού αποτελείται από λιποκύτταρα, στα οποία βρίσκεται αποθηκευμένα λιπαρά οξέα σε μορφή πολυμερών. Διαταραχές στα κύτταρα της στιβάδας αυτής οδηγούν στην εμφάνιση κυτταρίτιδας, κυρίως στις περιοχές των μηρών και των γλουτών. Το πρόβλημα της κυτταρίτιδας είναι πιο συχνό στις γυναίκες και πρόκειται για μια διαταραχή που σχετίζεται με δυσλειτουργία των κυκλοφορικού και του λεμφικού συστήματος, τη διαταραχή της εξωκυττάριας μήτρας, καθώς και τη συσσώρευση μεγάλης ποσότητας λίπους τα κύτταρα του υποδόριου ιστού, το οποίο εισχωρεί σταδιακά στη στιβάδα της δερμίδας, οδηγώντας στην εμφάνιση του δέρματος με τη μορφή «φλοιού πορτοκαλιού». Λόγω των διάφορων ορμονών που εκκρίνονται στον οργανισμό, αναστέλλεται η διαδικασία της λιπόλυσης. Η λιπόλυση είναι η βιοχημική διαδικασία διάσπασης των λιπιδίων σε λιπαρά οξέα για την παραγωγή ενέργειας. Η λιπόλυση επάγεται αναστέλλεται από την πρόσδεση ορμονών όπως η αδρεναλίνη, η νορεπινεφρίνη, η γλυκαγόνη και η αδρενοκορτικοτροπίνη, σε αδρενεργικούς υποδοχείς B ή A αντίστοιχα. Η πρόσδεση των ορμονών ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι G- πρωτεΐνης και cAMP, το οποίο τελικά θα ενεργοποιήσει τη διαδικασία της λιπόλυσης.

Η καφεΐνη επιδρά στη διαδικασία της λιπόλυσης έμμεσα, με την επαγωγή έκκρισης κατεχολαμινών, και την αύξηση του cAMP στο εσωτερικό του κυττάρου. Επίσης, διεγείρει την παραγωγή ενζύμων που συμμετέχουν στην αποδόμηση των τριγλυκεριδίων και αναστέλλει ένζυμα τα οποία διακόπτουν τη βιοσύνθεσή τους. Τέλος, η κατανάλωση καφεΐνης συμβάλλει στην κυκλοφορία του λεμφικού συστήματος, και απομακρύνει το συσσωρευμένο λίπος, τις τοξίνες και τα παραπροϊόντα που παράγονται κατά τη διαδικασία της λιπόλυσης, τα οποία φυσιολογικά συσσωρεύονται στην περιοχή και εμποδίζουν την κυκλοφορία του αίματος, οδηγώντας τελικά στην εμφάνιση κυτταρίτιδας.²⁰

Επίδραση της καφεΐνης στους θύλακες της τρίχας

Η επίδραση της καφεΐνης στο θύλακα της τρίχας έχει ευεργετικό ρόλο. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έδειξαν ότι η χορήγηση καφεΐνης ενισχύει την ανανέωση των θυλάκων της τρίχας της κεφαλής. Η ευεργετική δράση της καφεΐνης φαίνεται να οφείλεται σε δυο μηχανισμούς. Ο πρώτος μηχανισμός βασίζεται στην αναστολή του ενζύμου 5- α- ρεδουκτάση. Η 5- α- ρεδουκτάση

είναι ένα ένζυμο το οποίο μετατρέπει την ορμόνη τεστοστερόνη σε διυδροτεστοστερόνη. Η διυδροτεστοστερόνη είναι το μόριο το οποίο έχει σχετιστεί με την εμφάνιση φαλάκρας. Οι θύλακες της τρίχας είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην ύπαρξη διυδροτεστοστερόνης. Η φάση αναγέννησης των θυλάκων μειώνεται σε διάρκεια σταδιακά, μέχρι το τελικό σημείο, όπου παύει η παραγωγή θυλάκων και η κεφαλή οδηγείται στην εμφάνιση αραίωσης. Η πρόσληψη καφεΐνης αναστέλλει τη δράση του ενζύμου, με αποτέλεσμα η φάση αναγέννησης του θύλακα να διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και η φάση της αραίωσης καθυστερεί την εμφάνισή της. Ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με τη δράση των ενζύμων φωσφοδιεστερασών. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι φωσφοδιεστεράσες αναστέλλουν την ποσότητα του cAMP που παράγεται στο εσωτερικό των κυττάρων, με αποτέλεσμα να διακόπτεται το οποιοδήποτε σηματοδοτικό μονοπάτι είχε ενεργοποιηθεί. Η κατανάλωση καφεΐνης αναστέλλει τη δράση των φωσφοδιεστερασών, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του εσωκυττάρου cAMP, επάγοντας το μεταβολισμό, τον πολλαπλασιασμό και την αναγέννηση των κυττάρων που αποτελούν το θυλάκιο της τρίχας. Επιπλέον, η κατανάλωση καφεΐνης διεγείρει την κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή της κεφαλής, παρέχοντας τα κύτταρα του θυλακίου με θρεπτικά συστατικά τα οποία ενισχύουν την αναγέννηση τους και διεγείρουν την παραγωγή νέας τρίχας.²⁰

Η επίδραση της καφεΐνης στο δέρμα, από την επιδερμίδα έως τον υποδόριο ιστό, καθώς και στις διάφορες δομές, όπως τα θυλάκια της τρίχας, έχει δείχθει ότι έχει διεγερτικές και προστατευτικές ιδιότητες. Για το λόγο αυτό, το μόριο της καφεΐνης έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς από τη βιομηχανία καλλυντικών, για την παραγωγή σκευασμάτων τα οποία χρησιμοποιούνται είτε για τοπική, είτε μέσω της δια στόματος χρήση. Η παραγωγή και η χρήση των σκευασμάτων αυτών θα αναλυθούν περαιτέρω σε επόμενο υποκεφάλαιο.

3.3 Επίδραση στο μεταβολισμό

Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετά πειράματα σχετικά με την κατανάλωση καφεΐνης και τη συσχέτισή της με μεταβολικά μονοπάτια του οργανισμού, όπως ο μεταβολισμός της γλυκόζης, η οξείδωση των λιπιδίων και η έκκριση ορμονών. Αν και οι μηχανισμοί δράσης της καφεΐνης στο μεταβολισμό του οργανισμού δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, μέχρι σήμερα υπάρχουν ενδείξεις ότι η καφεΐνη διαθέτει έναν ευεργετικό ρόλο, όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη, τη μείωση της παχυσαρκίας, και την ενεργοποίηση του μεταβολικού συστήματος του ήπατος, το οποίο είναι το κύριο όργανο που επιτελούνται οι βασικότερες διεργασίες του μεταβολισμού.

Επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης

Τόσο πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε κυτταροκαλλιέργειες και πειραματικά ζωικά μοντέλα, όσο και αρκετές κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί, υποδεικνύουν μια συσχέτιση της κατανάλωσης ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη, όπως ο καφέ, το τσάι και τα αναψυκτικά που περιέχουν καφεΐνη. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μείωση των επιπέδων γλυκόζης μετά την κατανάλωση καφεΐνης, καθώς και μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος των ατόμων που συμμετείχαν στις έρευνες. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση καφεΐνης επάγει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα, ενώ το φαινόμενο αυτό

οδηγεί στη μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος, ως απόκριση στη μειωμένη συγκέντρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία, 3 ώρες μετά την κατανάλωση καφεΐνης. Η επίδραση αυτή στη συγκέντρωση της γλυκόζης, υποδεικνύει ότι η καφεΐνη αυξάνει την ευαισθησία των κυττάρων στην πρόσληψη γλυκόζης και κατ' επέκταση αποτελεί έναν πιθανό τρόπο ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης σε άτομα που πάσχουν από μεταβολικά σύνδρομα και κυριότερο το Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II. Ωστόσο, ο μηχανισμός με τον οποίο η καφεΐνη επιδρά στο μονοπάτι πρόσληψης γλυκόζης δεν έχει οριστεί με σαφήνεια ακόμα.²¹ Μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση 3 με 4 φλιτζανιών καφέ ανά ημέρα σχετίζεται με περίπου 25% χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης Διαβήτη τύπου 2, σε σύγκριση με την κατανάλωση καθόλου ή λιγότερο από 2 φλιτζάνια την ημέρα. Επιπλέον, ο κίνδυνος εμφάνισης Διαβήτη Τύπου II, μειώνεται σε βάθος τετραετίας, όταν οι άνθρωποι αυξάνουν την κατανάλωση καφέ με καφεΐνη κατά ένα φλιτζάνι την ημέρα, σε σχέση με άτομα τα οποία προσλάμβαναν την λιγότερη ποσότητα καφεΐνης κατά ένα φλιτζάνι την ημέρα. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας καφέ κατά ένα φλιτζάνι ημερησίως μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης Διαβήτη Τύπου II κατά 11%. Αντίθετα, η μείωση της κατανάλωσης καφέ κατά ένα φλιτζάνι την ημέρα, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης Διαβήτη Τύπου II κατά 17% κατά τη διάρκεια των τεσσάρων επόμενων ετών. Από τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών που αναφέρθηκαν παραπάνω καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση ροφημάτων καφέ διαθέτει ευεργετικές ιδιότητες για τον οργανισμό και ότι η ευεργετική ιδιότητα αυτή εξαρτάται άμεσα από τη δοσολογία που καταναλώνεται ημερησίως. Σημαντικός παράγοντας είναι και το χρονικό διάστημα το οποίο ο άνθρωπος καταναλώνει την καφεΐνη. Μελέτες όπου οι άνθρωποι που συμμετείχαν κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, είχαν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τα άτομα που προσλάμβαναν λιγότερες δόσεις καφεΐνης. Όσο μεγαλύτερη η ποσότητα της καφεΐνης που καταναλώνεται, τόσο πιο ευαίσθητα γίνονται τα κύτταρα στην πρόσληψη γλυκόζης στο εσωτερικό τους, με αποτέλεσμα τα επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος να μειώνονται. Ως αποτέλεσμα, η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται επίσης και ο οργανισμός έχει μικρότερες πιθανότητες εμφάνισης μεταβολικών νοσημάτων, με κυριότερο το Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II. Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα από δοκιμές που παρείχαν βραχυπρόθεσμη κατανάλωση ροφημάτων καφέ έδειξαν ότι η πρόσληψη καφεϊνούχων ροφημάτων μπορεί να αυξήσει την απόκριση των κυττάρων στη γλυκόζη, ενώ σε μακροχρόνιες μελέτες, τα ροφήματα που περιέχουν καφεΐνη έχουν την ικανότητα βελτίωσης του γλυκαιμικού μεταβολισμού, μειώνοντας το ύψος της καμπύλης γλυκόζης του αίματος και αυξάνει την ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη, επιβεβαιώνοντας τις επιδημιολογικές μελέτες που έδειξαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης Διαβήτη Τύπου II.²²

Επίδραση της καφεΐνης στην παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί μια ταχέως αναπτυσσόμενη παγκόσμια απειλή για την ανθρώπινη υγεία. Σε παγκόσμιο επίπεδο, πάνω από ένα δισεκατομμύριο ενήλικες είναι υπέρβαροι και 300 εκατομμύρια είναι παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία είναι μια συσσώρευση σωματικού λίπους πάνω από το επιθυμητό εύρος. Η αυξημένη εμφάνιση υπερβολικού βάρους και παχυσαρκίας συνδέεται συνήθως με αυξημένη κατανάλωση τροφών με θερμίδες με κακή διατροφική αξία και με μικρή ή καθόλου σωματική δραστηριότητα. Τα υπέρβαρα και τα παχύσαρκα άτομα αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για ορισμένες σοβαρές ασθένειες, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, καρδιαγγειακές παθήσεις, νόσος της χοληδόχου κύστης, εγκεφαλικό επεισόδιο, οστεοαρθρίτιδα,

διάφοροι καρκίνοι και άπνοια ύπνου. Καθώς η παχυσαρκία προκαλείται από μια ανισορροπία μεταξύ της πρόσληψης ενέργειας και της ενεργειακής δαπάνης, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι απαιτείται μια αρνητική ισορροπία ενέργειας, για να επιφέρει απώλεια βάρους η οποία μπορεί να επιτευχθεί, είτε μειώνοντας την πρόσληψη ενέργειας, είτε αυξάνοντας την ενεργειακή δαπάνη ενέργειας.²³

Η κατανάλωση καφεΐνης έχει σχετιστεί και με την πρόσληψη σωματικού βάρους και την εμφάνιση παχυσαρκίας. Σε κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, τα αποτελέσματα από την κατανάλωση καφεΐνης είναι αρκετά ενθαρρυντικά. Σε δοκιμές που συμμετείχαν άτομα με κανονικό δείκτη μάζας σώματος (ΒΜΙ), παρατηρήθηκε ότι όσοι λάμβαναν μεγάλες ποσότητες ροφημάτων που περιείχαν καφεΐνη ήταν πιο εύκολο να μειωθεί το βάρος τους και να διατηρηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα, σε σχέση με τα άτομα της ομάδας που δε προσλάμβαναν καφεΐνη. Σε μελέτες που συμμετείχαν υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, οι ομάδες που κατανάλωναν ποσότητες καφεΐνης από 2 έως 4 φλιτζάνια ημερησίως εμφάνιζαν μειωμένη πρόσληψη ενέργειας, όταν τα άτομα αυτά είχαν συνεχή πρόσβαση σε τροφή, σε σχέση με τα άτομα των ομάδων που δεν κατανάλωναν καθόλου καφεΐνη, ή προσλάμβαναν μικρότερες ποσότητες. Το φαινόμενο αυτό υποδηλώνει ότι η κατανάλωση καφεΐνης προκαλεί μείωση της όρεξης στα άτομα που πάσχουν από διαταραχές του βάρους.²⁴

Η επίδραση της καφεΐνης στην απώλεια βάρους φαίνεται να πραγματοποιείται μέσω της διέγερσης του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος. Η ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει το αίσθημα της πείνας, ενισχύει την αίσθηση κορεσμού και διεγείρει την ενεργοποίηση των μηχανισμών δαπάνης ενέργειας. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος, φαίνεται να αυξάνει το μεταβολικό μονοπάτι οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Το σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιεί η καφεΐνη επάγεται από την αύξηση του cAMP και την αναστολή των φωσφοδιεστερασών. Η ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού οδηγεί σε διέγερση της διαδικασίας της λιπόλυσης, της παραγωγής θερμότητας στους σκελετικούς μύες και αίσθημα κορεσμού. Ως αποτέλεσμα, η δράση της καφεΐνης στη διάσπαση των λιπιδίων και στην μείωση της όρεξης οδηγεί συνολικά στη μειωμένη κατανάλωση τροφής και την αύξηση της δαπάνης της αποθηκευμένης ενέργειας.²³ Η μειωμένη όρεξη για την κατανάλωση τροφής οφείλεται στην έκκριση μιας ορμόνης που ονομάζεται λεπτίνη. Η λεπτίνη είναι η ορμόνη που εκκρίνεται κατά την κατανάλωση τροφής και προσδίδει το αίσθημα κορεσμού, έτσι ώστε ο οργανισμός να σταματάει την πρόσληψη τροφής, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της ορμόνης λεπτίνης τόσο σε άτομα με φυσιολογικό βάρος, όσο και σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, μετά την πρόσληψη καφεΐνης.²¹ Σε επίπεδο οργανισμού συνελώς, παρατηρείται μείωση βάρους σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα κυρίως, ενώ σε άτομα με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, η απώλεια και η διατήρηση του βάρους είναι πιο εύκολη όταν τα άτομα καταναλώνουν ποσότητες καφεΐνης, σε σχέση με άτομα τα οποία δεν προσλαμβάνουν κάποια ποσότητα καφεΐνης. Η δράση της καφεΐνης εξαρτάται και σε αυτή την περίπτωση από την ποσότητα και τη χρονική διάρκεια κατανάλωσης των ροφημάτων καφέ, με τόσο πιο ορατά αποτελέσματα, όσο πιο μακρόχρονη η χορήγηση που έχει πραγματοποιηθεί.²³

Επίδραση της καφεΐνης στις μεταβολικές οδούς του ήπατος

Το ήπαρ αποτελεί το «εργοστάσιο» του μεταβολισμού του οργανισμού. Στο όργανο αυτό επιτελούνται οι περισσότερες βιοχημικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τις μεταβολικές οδούς. Διαταραχές στους μηχανισμούς και τη λειτουργία του ήπατος οδηγούν στην εμφάνιση σοβαρών νοσημάτων, όπως η στεάτωση και η ηπατική ίνωση.

Η στεάτωση του ήπατος είναι μια διαταραχή κατά την οποία εντοπίζεται συσσώρευση λίπους και τριγλυκεριδίων στο ήπαρ. Όσο αυξάνεται η συσσώρευση του λίπους, τόσο πιο δυσλειτουργικό γίνεται το όργανο, το οποίο δε μπορεί να επιτελέσει τις απαραίτητες διεργασίες σωστά. Τα ροφήματα καφέ που παρασκευάζονται, περιέχουν μια μεγάλη ποικιλία ουσιών εκτός της καφεΐνης, όπως πολυφαινόλες και χλωρογενικό οξύ. Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, έχει δειχθεί ότι όλες οι παραπάνω ουσίες έχουν έναν προστατευτικό ρόλο έναντι της εμφάνισης ηπατικής στεάτωσης. Όσον αφορά την καφεΐνη, έχει αναγνωριστεί ως ένα από τα μόρια που προλαμβάνουν την εμφάνιση στεάτωσης. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματικά ζωικά μοντέλα τα οποία εμφάνιζαν προδιάθεση για εμφάνιση στεάτωσης, η χορήγηση καφεΐνης οδήγησε σε αυξημένη ροή λιπαρών οξέων, τα οποία προήλθαν εξαιτίας της ενεργοποίησης της β- οξειδωσης. Τα φαινόμενα λιπόλυσης θεωρείται ότι επάγονται από την ενεργοποίηση των μηχανισμών αυτοφαγίας στα κύτταρα. Σημαντικό ρόλο διαθέτουν οι πρωτεΐνες CPT1, ACC και FAS, οι οποίες ρυθμίζονται από την ύπαρξη καφεΐνης στο περιβάλλον, ενώ οι αλλαγές στα επίπεδα έκφρασης τους καθορίζουν την εμφάνιση ή μη στεάτωσης. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα γλουταθειόνης, ενός ενζύμου που συμβάλλει στην αποτοξικοποίηση του ήπατος.

Η ηπατική ίνωση είναι μια διαταραχή στην οποία εντοπίζεται αυξημένη παραγωγή συνθετικού ιστού και συσσώρευση εξωκυττάρων πρωτεϊνών στο ήπαρ, προκαλώντας διαταραχές στη δομή και τη λειτουργία του, καθώς και ανοσολογική απόκριση. Η κατανάλωση καφέ δρα ανασταλτικά στην εμφάνιση, με ποικίλους τρόπους και με συνδυαστική δράση όλων των συστατικών του ροφήματος. Όσον αφορά το μόριο της καφεΐνης συγκεκριμένα, φαίνεται να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα τρανσαμινασών και την καταστροφή του DNA που πραγματοποιείται σε καταστάσεις στρες, πιθανά επάγοντας τους μηχανισμούς που ενεργοποιούν τη διαδικασία της απόπτωσης. Ως αποτέλεσμα, τα κύτταρα αυτά οδηγούνται σε κυτταρικό θάνατο, χωρίς να εξάγονται στο εξωκυττάριο υγρό τα υπολείμματα του κυττάρου, όπως μεμβράνες και πρωτεΐνες που θα ενίσχυαν το συνδετικό ιστό και τελικά να αποφεύγεται η εμφάνιση ίνωσης. Επιπλέον, η καφεΐνη ως ανταγωνιστής της αδενοσίνης, προσδένεται στους υποδοχείς της αδενοσίνης 2A, καταστέλλοντας την παραγωγή και την έκκριση κολλαγόνου, βασικού συστατικού του συνδετικού ιστού και της εξωκυττάριας ουσίας.²⁵

3.4 Επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα

Η καφεΐνη, αμέσως μετά την κατανάλωσή της, οδηγείται μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα στο στόμαχο και το λεπτό έντερο, απ' όπου και το μεγαλύτερο μέρος της περνά στην κυκλοφορία για να μεταφερθεί στον εγκέφαλο και στα υπόλοιπα όργανα, καθώς και στο ήπαρ για να μεταβολιστεί και να διασπαστεί σε μικρότερα μόρια, ώστε να απομακρυνθεί από τον οργανισμό. Συγκεκριμένα η καφεΐνη, αμέσως μετά την κατανάλωσή της απορροφάται πλήρως από τη γαστρεντερική οδό, περίπου σε 45 λεπτά από την κατανάλωση. Ένα ποσοστό περίπου στο 20% της συνολικής

ποσότητας καφεΐνης που απορροφάται, περνά στην κυκλοφορία από το στόμαχο, ενώ η μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης περνά στην κυκλοφορία του αίματος μέσω της απορρόφησης της από το λεπτό έντερο. Γενικά, καφεΐνη είναι υδρόφιλο μόριο, ωστόσο διαθέτει και ορισμένες περιοχές οι οποίες προσδίδουν ένα λιποφιλικό χαρακτήρα στο μόριο. Ο λιποφιλικός χαρακτήρας επιτρέπει στο μόριο να διαπεράσει της μεμβράνες των κυττάρων του λεπτού εντέρου και να βγει στην κυκλοφορία του αίματος.³⁸

Η καφεΐνη, φαίνεται να επιδρά στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Η γαστρεντερική κινητικότητα είναι μια πολύπλοκη διαδικασία η οποία περιλαμβάνει διαφορετικά στοιχεία. Το άμεσο στοιχείο που είναι ο κύριος υπεύθυνος για την επαγωγή κινητικότητας είναι οι λείοι μύες, οι οποίοι εντοπίζονται σε όλο το μήκος και τα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος. Δυο στρώματα λείου μυ εντοπίζονται στα όργανα και τις δομές του γαστρεντερικού συστήματος. Τα στρώματα αυτά διακρίνονται σε 2 κατηγορίες, τα κυκλικά, τα οποία εντοπίζονται στο εσωτερικό τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα και πρόκειται για παχιές και πυκνές διαμορφώσεις λείου μυ, και τα διαμήκη, τα οποία εντοπίζονται εξωτερικά των κυκλικών και αποτελούνται από λεπτές δομές λείου μυ. Ο στόμαχος διαθέτει ένα επιπλέον στρώμα λείου μυός. Μεταξύ των δυο αυτών στρωμάτων εντοπίζεται το τμήμα του εντερικού νευρικού συστήματος. Πρόκειται για νευρώνες που ανήκουν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και βρίσκονται στο μυεντερικό πλέγμα της γαστρεντερικής οδού. Η ενδογενής νεύρωση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι άμεσα υπεύθυνη για την κινητική λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος. Στη ρύθμιση της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος συμμετέχουν διαφορετικοί υποπληθυσμοί κυττάρων, όπως μυεντερικοί νευρώνες οι οποίοι συμμετέχουν στη δημιουργία των διαφορετικών κινητικών μοτίβων, όπως το περισταλτικό αντανάκλαστικό που είναι υπεύθυνο για τη μετακίνηση της τροφής, τα γλοιακά κύτταρα του εντέρου, τα οποία συμμετέχουν στο συντονισμό των κινήσεων του εντέρου, τα παρενθετικά κύτταρα του Cajal που βρίσκονται σε διαφορετικά επίπεδα εντός των μυϊκών στρωμάτων και του μυεντερικού πλέγματος και εμφανίζουν δραστηριότητα βηματοδότη δημιουργώντας συγκεκριμένα πρότυπα δραστηριότητας και οι εξωγενείς νευρώνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και βακτήρια που ανήκουν στο εντερικό μικροβίωμα και τη φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου. Τα κύτταρα αυτά στο σύνολό τους συμμετέχουν στη διατήρηση ενός υγιούς εντέρου ενώ μπορούν και να διευκολύνουν την ανάπτυξη διαταραχών του εντέρου.³⁹

Η κατάποση του καφέ συσχετίστηκε συχνά, εμπειρικά, με ενεργοποιημένη εντερική λειτουργία, καούρα και δυσπεψία. Οι επιστημονικές μελέτες έχουν διαλευκάνει ορισμένους μηχανισμούς μέσω των οποίων η κατανάλωση ροφημάτων καφέ εμποδίζει την εμφάνιση δυσκοιλιότητας, ένα συχνό φαινόμενο που εμφανίζεται εν μέρει από τη διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος από την καφεΐνη. Η καούρα και η δυσπεψία είναι ορισμένα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί κατά καιρούς από ορισμένα άτομα μετά την πρόσληψη καφέ. Ωστόσο σε πειραματικό επίπεδο δεν έχει βρεθεί αποδεδειγμένη συσχέτιση της κατανάλωσης καφεΐνης με την εμφάνιση δυσπεψίας.³⁶ Σε κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη αύξησε σημαντικά την κινητική δραστηριότητα του παχέος εντέρου, συμπεριλαμβανομένων τόσο των πολλαπλασιασμένων όσο και των ταυτόχρονων συστολών, οι οποίες ήταν 60% και 23% μεγαλύτερες από αυτές του νερού και του καφέ χωρίς καφεΐνη, αντίστοιχα. Τα ροφήματα καφέ παρήγαγαν μια ισχυρή γαστροκολική απόκριση, η οποία επάγει

τους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την κινητικότητα του εντέρου.³⁹

Επιπλέον, ένας μηχανισμός που επάγεται στα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος, είναι η αναστολή της δράσης των φωσφοδιεστερασών η οποία επάγει συσσώρευση κυκλικών νουκλεοτιδίων και κυριότερα αυξημένη συγκέντρωση cAMP. Η αυξημένη συγκέντρωση cAMP στα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος επάγουν την έκκριση γαστρικού οξέος από το στόμαχο την εντερική έκκριση και τη χαλάρωση του κατώτερου σφιγκτήρα μυ του οισοφάγου. Προαγωγή της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, απελευθέρωση της ορμόνης γαστρίνης και έκκριση γαστρικού οξέος, παράταση της προσαρμοστικής χαλάρωσης του το εγγύς στομάχου, επαγωγή απελευθέρωσης χολοκυστοκινίνης, κολική κίνηση και η συστολή της χοληδόχου κύστης, είναι κάποια φαινόμενα τα οποία έχει επίσης αποδειχθεί επιστημονικά ότι λαμβάνουν χώρα μετά την κατανάλωση καφεΐνης.³⁹ Τέλος, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε, ελέγχθηκε η δράση της καφεΐνης και τα οφέλη της κατανάλωσης καφέ μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μετεγχειρητική πρόσληψη καφέ είναι ασφαλής, έως και αποτελεσματική για την ενίσχυση της ανάρρωσης και την τόνωση της γαστρεντερικής λειτουργίας, ενώ μπορεί ακόμα και να μειώσει τη διάρκεια της παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο, χωρίς να αναφερθεί κάποιο ανεπιθύμητο συμβάν.³⁸

3.5 Επίδραση σε καρκίνο

Ο καρκίνος είναι από τα πιο σοβαρά προβλήματα που αντιμετωπίζει η σύγχρονη ιατρική στις μέρες μας. Η εμφάνιση καρκίνου οφείλεται σε βλάβες στο γενετικό υλικό του κυττάρου, εξαιτίας της συσσώρευσης μεταλλαξιγόνων ουσιών που ονομάζονται προκαρκινογόνα, καθώς και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που προέρχονται από τους μηχανισμούς μεταβολισμού του κυττάρου. Οι βλάβες αυτές στο DNA συνδυάζονται με επιπλέον μεταλλάξεις σε γονίδια του κυττάρου που πραγματοποιούνται σε συνέχεια των βλαβών του DNA. Οι μεταλλάξεις αυτές πραγματοποιούνται συνήθως σε γονίδια που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των κυττάρων. Συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις επάγουν τη δράση των γονιδίων που είναι γνωστά ως πρωτοογκογονίδια και η ενεργοποίησή τους επάγει την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό. Αντίθετα, μεταλλάξεις μπορούν να πραγματοποιηθούν και σε γονίδια, η ενεργοποίηση των οποίων καταστέλλει τους μηχανισμούς αυτούς, μειώνοντας τη λειτουργικότητά τους. Τα γονίδια με τη λειτουργία αυτή ονομάζεται ογκοκατασταλτικά.

Η προστασία των κυττάρων από βλάβες του DNA που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες, εκδηλώνεται ως μηχανισμός κατά της επαγωγής του καρκίνου. Η καφεΐνη, εξαιτίας των αντιοξειδωτικών δράσεων της, αποτελεί το κυριότερο συντελεστή οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής, ενώ έχει σχετιστεί και με σπουδαίες αντικαρκινικές ιδιότητες. Η κατανάλωση καφεΐνης επάγει τη λειτουργία ειδικών πρωτεϊνών- μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι ρυθμίζουν γονίδια που σχετίζονται με την αποτοξικοποίηση των κυττάρων από τις ελεύθερες ρίζες. Ο μεταγραφικός παράγοντας Nrf2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2) είναι ένας παράγοντας που ενεργοποιείται από τη συσσώρευση των ελευθέρων ριζών, ως απόκριση σε αυτό το είδος στρες και οδηγείται στον πυρήνα για την μεταγραφή των γονιδίων αποτοξικοποίησης. Η καφεΐνη, καθώς και άλλα αντιοξειδωτικά μόρια που περιέχονται στα ροφήματα καφέ, ρυθμίζουν τη μεταγραφή των γονιδίων που εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του

Nrf2, κι επάγουν την ενεργοποίησή τους. Ως αποτέλεσμα, ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί αποτοξικοποίησης του κυττάρου, της αντιοξειδωτικής άμυνας, της αποδόμησης λανθασμένων πρωτεϊνών και της φλεγμονής.³⁶

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η καφεΐνη ανήκει στην κατηγορία των μη καρκινογόνων ουσιών για τον άνθρωπο. Αντίθετα, έχει την ικανότητα ευεργετικής δράσης εναντίον του καρκίνου. Ενδεικτικά, παρουσιάζονται ερευνητικές μελέτες στις οποίες υπογραμμίζονται οι αντικαρκινικές δράσεις της καφεΐνης σε διάφορους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του ήπατος, ο καρκίνος του παγκρέατος, ο καρκίνος του παχέος εντέρου, ο καρκίνος του δέρματος και ο καρκίνος του προστάτη.³⁷

Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια μορφή καρκίνου που εμφανίζεται σε μεγάλο αριθμό γυναικών στις μέρες μας. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να είναι είτε οικογενής, να οφείλεται δηλαδή σε μεταλλάξεις γονιδίων που κληρονομήθηκαν από τις προηγούμενες γενιές, είτε να είναι σποραδικός, να οφείλεται δηλαδή σε μεταλλάξεις που αποκτώνται σε σωματικά κύτταρα του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής. Οι μεταλλάξεις αυτές εντοπίζονται σε πρωτοογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια του κυττάρου. Υπεύθυνοι για τις μεταλλάξεις αυτές φαίνεται να είναι και ο τρόπος ζωής του ανθρώπου. Συγκεκριμένα, η εμφάνιση καρκίνου του μαστού, έχει σχετιστεί με παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, και η περιεκτικότητα της διατροφής σε διάφορες μεταλλαξιγόνες ουσίες. Υπάρχει ένας πολύ μικρός αριθμός ερευνητικών και κλινικών μελετών οι οποίες υποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και της κατανάλωσης καφεΐνης. Οι περισσότερες μελέτες το έδειξαν ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ κινδύνου καρκίνου του μαστού και κατανάλωσης καφέ, ελάχιστες μελέτες δείχνουν μειωμένη εμφάνιση καρκίνου του μαστού κατά την κατανάλωση καφεΐνης, ενώ καμιά μελέτη δεν έχει δημοσιευτεί που να υποστηρίζει ότι η εμφάνιση καρκίνου του μαστού επάγεται από την κατανάλωση καφεΐνης.³⁷

Επιπλέον, έχει προταθεί ένας μηχανισμός επίδρασης της καφεΐνης, όσον αφορά την προστασία των κυττάρων του μαστού από την εμφάνιση καρκίνου. Η κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη σε μεγάλες ποσότητες, όπως ο καφές, σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη βιοδιαθεσιμότητα της ορμόνης τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος, ενώ σχετίζεται θετικά με τη συγκέντρωση των σφαιρινών που προσδένονται στις ορμόνες του φύλου, αλλαγές που σχετίζονται θετικά με τον κίνδυνο της εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μια άλλη μελέτη υποδεικνύει ότι η κατανάλωση καφεΐνης αυξάνει σημαντικά την μετατροπή της ορμόνης 2-υδροξυεστρόνη σε 16-αλφα-υδροξυεστρόνη, γεγονός που συνδέεται με τη μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Τέλος, μια κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες που κατανάλωναν περισσότερα από 6 φλιτζάνια καφέ την ημέρα και είχαν βρεθεί μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, τα οποία έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση οικογενούς καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης είχαν μειωμένη εμφάνιση καρκίνου σε σχέση με αυτές που δεν κατανάλωναν καφεΐνη. Φαίνεται λοιπόν ότι η καφεΐνη διαθέτει έναν προστατευτικό ρόλο κατά την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, ο οποίος πιθανά να σχετίζεται με αλλαγές στην έκκριση και τη μετατροπή ορμονών.³⁷

Καρκίνος του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος παγκοσμίως, ο οποίος επηρεάζει την υγεία του ανδρικού πληθυσμού και ειδικά στις ανεπτυγμένες χώρες. Μέχρι σήμερα, η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης μεγάλων ποσοτήτων καφέ και η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες. Αυτή η αντίστροφη σχέση έχει σχετιστεί με πολλές ουσίες που περιέχονται στα ροφήματα καφέ εκτός της καφεΐνης, όπως το χλωρογενικό οξύ, το καφεϊκό οξύ κλπ., τα οποία έχει βρεθεί ότι διαθέτουν αντικαρκινικές ιδιότητες. Επιπλέον, η κατανάλωσή καφεΐνης συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης στον ορό του αίματος ασθενών και των ορμονών του φύλου. Όπως φαίνεται, η μείωση της εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, επηρεάζεται από τις αλλαγές που προκαλεί η καφεΐνη στην έκκριση ορμονών του φύλου.³⁷

Καρκίνος του παχέος εντέρου- ορθοκολικός καρκίνος

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μια κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας ενώ είναι ο τρίτος ευρύτερα καρκίνος στον κόσμο. Μέχρι και σήμερα, η καταλληλότερη και πιο αποτελεσματική θεραπεία καταπολέμησης του καρκίνου του παχέος εντέρου, θεωρείται ότι είναι η χειρουργική επέμβαση και η επικουρική θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, η θνησιμότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου παραμένει υψηλή. Ως εκ τούτου, η εφαρμογή της πρόληψης της εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου με τη χρήση χημικών μορίων που συμβάλλουν στην προστασία των κυττάρων προσέδωσε πρόσφατα την προσοχή ως πολλά υποσχόμενη στην επιστημονική και την ιατρική κοινότητα, ως πιθανή αποτελεσματική στρατηγική για την καταπολέμηση και τη θεραπεία του καρκίνου στον άνθρωπο.³⁷

Ο καφές, ένα ρόφημα που καταναλώνεται ευρέως από του περισσότερους ανθρώπους, φαίνεται να έχει θετική επίδραση στη μείωση της εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ πιθανά έχει προστατευτικό ρόλο, λόγω των πολλών αντικαρκινικών ουσιών που περιέχονται στο ρόφημα. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα φαίνεται να επιβεβαιώνει την υπόθεση αυτή. Ο καφές έχει την ικανότητα να προστατεύσει τον οργανισμό από την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, αυξάνοντας την κινητικότητα του παχέος εντέρου στην περιοχή του ορθοσιγμοειδούς. Απελευθερώνονται φυσικές στερόλες και χολικά οξέα στο παχύ έντερο παρουσιάζοντας αντιοξειδωτική δράση και αναστέλλοντας την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Ο μηχανισμός που έχει προταθεί σχετίζεται με την απορρόφηση σιδήρου από τα κύτταρα του παχέος εντέρου. Ο σίδηρος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, λόγω της καταλυτικής του δραστηριότητας για την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Συστατικά του καφέ, όπως η καφεΐνη και οι πολυφαινόλες, αναστέλλουν την απορρόφηση σιδήρου, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στην αντι-καρκινογόνο δράση του καφέ. Επιπλέον, έχει σχετιστεί ότι η κατανάλωση καφεΐνης εμποδίζει την ικανότητα των κυττάρων να δημιουργήσουν μεταστατικούς όγκους. Ωστόσο, σε ορισμένες μελέτες, η κατανάλωση καφέ είτε δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου είτε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.³⁷

Καρκίνος του παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι ο όγδοος πιο συχνός τύπος καρκίνου που εμφανίζεται στον πληθυσμό. Ωστόσο, ο καφές δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην αλλαγή του ποσοστού εμφάνισης κινδύνου καρκίνου του παγκρέατος. Σε ορισμένες μελέτες, είτε δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης και του καρκίνου του παγκρέατος ή υπήρχε ασθενής συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου.

Καρκίνος του ήπατος

Ο πρωτογενής καρκίνος του ήπατος είναι επίσης γνωστός και ως ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και είναι ένας από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους παγκοσμίως. Η κατανάλωση καφέ μπορεί να έχει προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του ήπατος, μέσω της αναστολής της δραστηριότητας του ενζύμου ενεργοποίησης της φάσης 1, ενώ αποτρέπει την εμφάνιση πρώιμων μεταλλακτικών γεγονότων που επάγονται από τη συσσώρευση ελεύθερων ριζών, μέσω της επαγωγής γονιδίων ενζύμων που συμμετέχουν στη φάση 2 της αποτοξικοποίησης, αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών και αντι-ινωτικών λειτουργιών. Συγκεκριμένα, έχει προταθεί ότι υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και κατανάλωσης καφέ και αυτή η σχέση είναι δυναμικά μεσολαβούμενη από τους μηχανισμούς της φλεγμονής, τη μεταβολική σηματοδότηση, την ηπατική βλάβη και ορισμένους βιοδείκτες μεταβολισμού σιδήρου, μέσω της επίδρασης της καφεΐνης σε ειδικές οικογένειες ενζύμων. Επιπλέον, σε κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, η κατανάλωση 3 με 4 φλιτζανιών ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη αυξάνει τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ενώ αντίθετα, μειώνει τα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης και χολερυθρίνης σε υγιή άτομα. Επιπλέον, βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα δεικτών που υποδεικνύουν ηπατική βλάβη, όπως το ένζυμο της γαμα- γλουταμιλο- τρανσφεράσης. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν μια αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης καφεΐνης με την εμφάνιση κίρρωσης του ήπατος, η οποία αποτελεί σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο ήπαρ.^{37, 40} Ωστόσο, ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο η καφεΐνη επιδρά στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ήπατος, δεν έχουν αποσαφηνιστεί ακόμα, ενώ κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή μελετών που θα συσχετίζουν απευθείας τις διάφορες μεταλλάξεις στα πρωτοογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια με την προστατευτική δράση που προέρχεται από την κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη.⁴⁰

Καρκίνος του δέρματος

Ο καρκίνος του δέρματος είναι ένας από τους πιο συχνούς καρκίνους που εμφανίζονται στους ανθρώπους στις μέρες μας. Η εμφάνισή του είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο κύριος παράγοντας που φαίνεται να συμμετέχει ενεργά στην επαγωγή της καρκινογένεσης στο δέρμα είναι η ηλιακή ακτινοβολία, αν και μπορεί να προκληθεί και από άλλους παράγοντες όπως ιικές μολύνσεις και επαφή με χημικές ουσίες οι οποίες έχει βρεθεί ότι είναι μεταλλαξιγόνες. Ο μηχανισμός επαγωγής της εμφάνισης καρκίνου στο δέρμα φαίνεται να είναι η αυξημένη συσσώρευση ελεύθερων ριζών στα κύτταρα του δέρματος, εξαιτίας της πρόσπτωσης ηλιακών ακτίνων υπεριώδους μήκους κύματος. Οι υπεριώδεις ακτινοβολίες επάγουν

την εμφάνιση βλαβών στο DNA, τη μη σωστή απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών και συνεπώς τη μη αποτοξικοποίηση του κυττάρου, οδηγώντας τελικά στη βλάβη της λειτουργίας του κυττάρου, την εμφάνιση φλεγμονής, τη διαταραχή της δομής της εξωκυττάριας ουσίας και την καταστολή των ανοσοποιητικών μηχανισμών.¹⁷

Μέχρι σήμερα, έχει βρεθεί ένας μεγάλος αριθμός χημικών ουσιών, οι οποίες υποδεικνύουν μια φωτοπροστατευτική δράση, δηλαδή εμποδίζουν την εμφάνιση των δυσμενών συνεπειών των συσσωρευτικών βλαβών που προέρχονται από την πρόσπτωση της ηλιακής ακτινοβολίας στο δέρμα. Οι περισσότερες από αυτές τις ουσίες προσλαμβάνονται μέσω της τροφής, η εφαρμόζονται τοπικά, σε περιοχές του δέρματος. Οι περισσότερες ουσίες έχουν αντιοξειδωτική δράση, ενώ είναι πιθανό να διαθέτουν και αντιφλεγμονώδεις και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες.¹⁷

Η καφεΐνη σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Σε κλινικές δοκιμές βρέθηκε ότι η κατανάλωση καφεΐνης σε ημερήσια βάση μειώνει την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος και ειδικότερα την εμφάνιση βασοκυτταρικού καρκινώματος. Ο μηχανισμός δράσης της καφεΐνης που ενεργοποιείται στα κύτταρα αυτά είναι η διαδικασία της απόπτωσης. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα του δέρματος που έχουν υποστεί βλάβες στο γενετικό τους υλικό οι οποίες δε μπορούν να διορθωθούν, υποκύπτουν σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να ενεργοποιείται πιο εύκολα όταν υπάρχει το μόριο της καφεΐνης στον οργανισμό. Συνεπώς, η κατανάλωση καφεΐνης συμβάλλει στην απομάκρυνση κυττάρων, τα οποία έχουν συσσωρευμένες μεταλλάξεις στο γενετικό τους υλικό και εάν παρέμενα ενεργά, θα ξεκινούσε ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός τους και δημιουργία όγκων. Τέλος, η δράση της καφεΐνης μπορεί να είναι και πιο άμεσος, μέσω της ενεργοποίησης των μηχανισμών αποτοξικοποίησης από τις ελεύθερες ρίζες που είναι συσσωρευμένες στο κύτταρο.¹⁷

Συμπερασματικά, η κατανάλωση καφεΐνης φαίνεται να επιδρά με θετικό τρόπο στην αποτροπή εμφάνισης καρκίνου και την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων, κυρίως μέσω του μηχανισμού αποτοξικοποίησης που επάγει στα κύτταρα. Πολλές κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χορήγηση καφεΐνης για την καταπολέμηση αυτής της σοβαρής νόσου. Η κατανάλωση καφεΐνης δεν επιδρά σε ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, αλλά έχει θετικά αποτελέσματα, σε διαφορετικές μορφές καρκίνου που εμφανίζονται σε διάφορους ιστούς και όργανα. Για το λόγο αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει πιθανό συστατικό φαρμάκων που στοχεύουν την καταπολέμηση των όγκων που έχουν σχηματιστεί. Ωστόσο, ο μηχανισμός με τον οποίο επάγεται αυτό το αποτέλεσμα στα κύτταρα και τους ιστούς δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα, επιδεικνύοντας την ανάγκη πραγματοποίησης πιο πολλών μελετών, τόσο σε ερευνητικό, όσο και σε κλινικό επίπεδο, για την αποσαφήνισή του και τη χρήση του με όσο το δυνατόν καλύτερο τρόπο για να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητά του στους ανθρώπους.

3.6 Χρήση στη βιομηχανία και την παραγωγή προϊόντων

Παραγωγή φαρμάκων

Η καφεΐνη στις μέρες χρησιμοποιείται στη βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων, για την κατασκευή

φαρμάκων που στοχεύουν μηχανισμούς του οργανισμού, κυρίως του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, έδειξαν ότι όταν ποσότητα καφεΐνης προστεθεί σε φάρμακα όπως η ασπιρίνη και η ακεταμινοφαΐνη, εμφανίζεται στατικά σημαντική αναλγητική δράση σε σχέση με τις ουσίες καθ' αυτές. Επίσης, εξαιτίας της δράσης της στον εγκέφαλο, η διέγερση που προκαλείται είναι ικανή να οδηγήσει σε μετάπτωση διάθεσης και διέγερση του Συστήματος. Για το λόγο αυτό, η καφεΐνη ένα συστατικό που χρησιμοποιείται σε ψυχοτρόπα φάρμακα, όπως αντικαταθλιπτικά. Σε κλινικές δοκιμές τόσο σε αρσενικά όσο και σε θηλυκά άτομα, η χορήγηση ποσότητας καφεΐνης σε συνδυασμό με ακεταμινοφαΐνη και ασπιρίνη έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων του πόνου, μετά από 30 λεπτά , 1 ώρα, έως και 2 ώρες μετά την πρόσληψη της, σε σχέση με τα επίπεδα πόνου που ένιωθαν οι άνθρωποι που λάμβαναν είτε μόνο ασπιρίνη και ακεταμινοφαΐνη, είτε βρίσκονταν στην ομάδα που δε λάμβαναν κάποια ουσία.²⁶

Η αναλγητική δράση της καφεΐνης φαίνεται να βασίζεται στην αναστολή του μονοπατιού της αδενοσίνης. Η ενεργοποίηση της σηματοδότησης από την αδενοσίνη φυσιολογικά ενεργοποιεί το ένζυμο οξυγενάση, το οποίο έχει σχετιστεί με την εμφάνιση του πόνου. Η αναστολή της πρόσδεσης της αδενοσίνης στον υποδοχέα, εξαιτίας της ανταγωνιστικής δράσης της καφεΐνης, διατηρεί ανενεργό το ένζυμο αυτό, αποτρέποντας την εμφάνιση πόνου.²⁷

Η ημικρανία είναι μια πάθηση η οποία αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, ενώ έχει χαρακτηριστεί ως η Τρίτη πιο κοινή ασθένεια παγκοσμίως, με πάνω από ένα δις ατόμων να πάσχουν από τη νόσο αυτή. Τα κυριότερα συμπτώματα της ημικρανίας είναι μονομερείς και παλλόμενες κρίσεις σοβαρών πονοκεφάλων, διάρκειας 4 έως 72 ωρών, ενώ συνοδεύονται από συμπτώματα όπως ευαισθησία στο φως, ευαισθησία στους ήχους, ναυτία και έμετος. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αδενοσίνη αποτελεί ένα βασικό μόριο στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας. Τα επίπεδα αδενοσίνης στο αίμα εντοπίζονται υψηλά στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια της ημικρανίας, ενώ έχει βρεθεί ότι η πρόσληψη αδενοσίνης από εξωτερικές πηγές, έχει τη δυνατότητα εμφάνισης ημικρανίας. Η καφεΐνη, ως ανταγωνιστής της αδενοσίνης, εμποδίζει την πρόσδεσή της στους υποδοχείς της αδενοσίνης, καθιστώντας τη σημαντικό μόριο για τη θεραπεία και την καταπολέμηση του πόνου που προκαλείται κατά τις κρίσεις ημικρανίας.²⁷

Όσον αφορά τις αλλαγές στη διάθεση, σε κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε ότι η υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις αλλαγές διάθεσης των ατόμων που λάμβαναν καφεΐνη, όσον αφορά την κούραση, την κατάθλιψη και την αίσθηση δύναμης. Αντίθετα, η πρόσληψη καφεΐνης δε φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα έντασης, θυμού και σύγχυσης.²⁶

Τέλος, πραγματοποιούνται φαρμακολογικές μελέτες για τη χρήση της καφεΐνης για την καταπολέμηση νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως το Alzheimer και το Parkinson, λόγω της θετικής επίδρασης στους νευρώνες που σχετίζονται με την εμφάνιση των ασθενειών αυτών. Ωστόσο, δεν έχουν παρασκευαστεί ακόμα φάρμακα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Συμπληρώματα διατροφής

Η καφεΐνη σήμερα αποτελεί συχνό συστατικό που χρησιμοποιείται σε συμπληρώματα διατροφής και κυριότερα σε προϊόντα αδυνατίσματος, λόγω της εξαιρετικής δράσης της στο μεταβολικό μονοπάτι της λιπόλυσης και της αύξησης της έκκρισης της ορμόνης λεπτίνης, που καταστέλλει το

αίσθημα πείνας. Ως συμπλήρωμα διατροφής ορίζεται οποιοδήποτε το οποίο προσθέτει στη συνολική διατροφή συστατικά που δεν προσλαμβάνονται από τη διατροφή. Τα κυριότερα συστατικά που συμπεριλαμβάνονται σε συμπληρώματα διατροφής είναι βιταμίνες, μέταλλα, ιχνοστοιχεία, εκχυλίσματα βοτάνων, αμινοξέα, μεταβολικά προϊόντα κλπ. Τα προϊόντα αυτά περιέχουν ποσότητες καφεΐνης που συμπεριλαμβάνεται σε φυτά όπως η Ephedra, η οποία χρησιμοποιείται εκτενώς στην παραγωγή προϊόντων αδυνατίσματος και συμπληρωμάτων διατροφής. Η συγκέντρωση καφεΐνης που περιέχεται στα προϊόντα αυτά είναι υψηλότερη σε σχέση με τη συγκέντρωση που προσλαμβάνεται από την κατανάλωση ροφημάτων καφέ και τσαγιού.

Τα ενεργειακά ποτά και αναψυκτικά είναι μια ακόμη κατηγορία συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν καφεΐνη. Τα ενεργειακά ποτά διαφέρουν σημαντικά από τα αναψυκτικά που περιέχουν καφεΐνη, καθώς δεν έχουν τόσο υψηλές συγκεντρώσεις ανθρακικού οξέος, καθιστώντας τα πιο εύκολο να καταναλώνονται γρήγορα. Επίσης έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε καφεΐνη και συχνά περιέχουν βιταμίνες, αμινοξέα, L-καρνιτίνη, ταυρίνη, γλυκουρονολακτόνη και βοτανικά εκχυλίσματα, όπως γκουαράνα, ginseng, Ginkgo biloba κ. α. Ο ρυθμός παραγωγής, όσο και ο ρυθμός κατανάλωσης αυξάνεται ολοένα και περισσότερο, με το πέρασμα του χρόνου, γεγονός που έχει σχετιστεί με τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες και τον ελάχιστο χρόνο των ανθρώπων σήμερα, εξαιτίας του τρόπου ζωής.²⁸

Καλλυντικά και κρέμες

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο υποκεφάλαιο, η κατανάλωση καφεΐνης διαθέτει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του δέρματος, σε όλες τις στιβάδες του. Παρουσιάζει αντιγηραντικές δράσεις, εμποδίζει την καταστροφή της εξωκυττάριας ουσίας μέσω της παραγωγής κολλαγόνου, ενώ αποτοξικοποιεί και προστατεύει το κύτταρο από την υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου που προσπίπτει στον ιστό. Επιπλέον, η κατανάλωση καφεΐνης αποτρέπει την εμφάνιση κυτταρίτιδας, μέσω της ενεργοποίησης του μεταβολικού μονοπατιού της λιπόλυσης στον υποδόριο ιστό. Ως αποτέλεσμα, αποτρέπεται η συσσώρευση λίπους στον υποδόριο ιστό, το οποίο θα εισέλθει στη στιβάδα της δερμίδας και θα είναι υπεύθυνο για τη μορφή «φλοιού πορτοκαλιού». Η ευεργετική δράση της καφεΐνης στο δέρμα, ακόμα και σε μικρές ποσότητες οι οποίες φτάνουν στην περιοχή μέσω της κυκλοφορίας του αίματος από την δια του στόματος κατανάλωση, έδωσε το έναυσμα σε εταιρίες καλλυντικών και φαρμακευτικές βιομηχανίες για τη χρήση του σε προϊόντα κατά της κυτταρίτιδας και σε αντιγηραντικές κρέμες. Αρχικά, ήταν απαραίτητη η κατανόηση του τρόπου που μπορεί να απορροφηθεί η καφεΐνη από το δέρμα. Μελετήθηκε η συγκέντρωση της καφεΐνης που μπορεί να απορροφηθεί από το δέρμα, η ικανότητα διείσδυσης της ανάλογα αν βρίσκεται σε υδατικά και μη προϊόντα, η ηλικία, η περιοχή εφαρμογής κλπ. Όσον αφορά τη συγκέντρωση που απορροφάται, περίπου το 25% της συνολικής συγκέντρωσης φαίνεται να διαπερνά την εξωτερική στιβάδα των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας που αποτελεί τον εξωτερικό φραγμό του οργάνου. Επιπλέον, φαίνεται ότι η απορρόφηση πραγματοποιείται με διαφορετικό ρυθμό και σε διαφορετικές συγκεντρώσεις σε διάφορες περιοχές του σώματος. Συγκεκριμένα, η μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης απορροφάται από το μέτωπο και με φθίνουσα συγκέντρωση απορρόφησης ακολουθεί ο βραχίονας, η περιοχή του τραχήλου της κεφαλής, ενώ η περιοχή με τη μικρότερη συγκέντρωση απορρόφησης είναι η κοιλιακή περιοχή. Όσον αφορά την ηλικία, μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση της ηλικίας έχει αρνητική επίδραση στην απορρόφηση της καφεΐνης από το δέρμα. Τέλος, όσον αφορά

τη μορφή των προϊόντων που βοηθούν στην καλύτερη πρόσληψη καφεΐνης, κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης απορροφάται όταν η καφεΐνη βρίσκεται σε προϊόντα αλοιφής, τα οποία είναι υδατικά με μικρή ποσότητα αλκοόλης. Αντίθετα, η μικρότερη απορρόφηση καφεΐνης εντοπίζεται με τη χρήση αλοιφών που περιέχουν πολυαιθυλική γλυκόλη.²⁹

Συμπερασματικά, η καφεΐνη έχει μια ποικιλία ευεργετικών δράσεων, με έμφαση σε λειτουργίες του εγκεφάλου και του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, καθώς και τη θετική επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. Επιπλέον, σημαντική είναι η δράση της καφεΐνης στο δέρμα και τις στιβάδες του, καθώς και στην παραγωγή θυλάκων των τριχών στην κεφαλή. Η χρήση της σε καλλυντικά προϊόντα, συμπληρώματα διατροφής και ενεργειακά ποτά, καθώς και φάρμακα και προϊόντα αδυνατίσματος έχει επεκταθεί στις μέρες μας, ειδικά για περιπτώσεις όπου απαιτείται άμεση ετοιμότητα και μείωση κούρασης, καθώς και μείωση του πόνου. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του μεταβολισμού από την καφεΐνη έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη χρήση της για απώλεια βάρους σε φυσιολογικούς, αλλά και υπέρβαρους και παχύσαρκους ανθρώπους. Επιπλέον, η δράση της καφεΐνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή φαρμάκων για τον αποτελεσματικότερο έλεγχο μεταβολικών νοσημάτων, όπως ο Διαβήτης Τύπου II. Η χρήση της καφεΐνης ως συστατικό φαρμάκων και άλλων προϊόντων που συμβάλλουν στην καλή υγεία του οργανισμού έχει αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό, όλο και περισσότερες μελέτες πραγματοποιούνται για την πλήρη αποσαφήνιση των μηχανισμών δράσης της καφεΐνης, οι οποίοι θα μπορέσουν να αξιοποιηθούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο για την παραγωγή προϊόντων που θα οδηγούν στο πιο θετικό αποτέλεσμα.

ΜΕΡΟΣ Δ: Δυσμενείς ιδιότητες καφεΐνης

4.1 Ευαισθησία στην καφεΐνη

Η ευαισθησία στην καφεΐνη είναι ένα χαρακτηριστικό το οποίο, όπως και στις περισσότερες χημικές ουσίες, εμφανίζει αρκετές διαφορές από άνθρωπο σε άνθρωπο. Συνήθως, οι διαφορές αυτές γίνονται αισθητές στον άνθρωπο από την κατανάλωση της ουσίας σε συγκεντρώσεις που μπορεί να προκαλέσει δυσμενή αποτελέσματα. Έχουν καταγραφεί περιστατικά, όπου η κατανάλωση ελάχιστης ποσότητας καφεΐνης από ανθρώπους οδηγούν στην εμφάνιση σοβαρών παρενεργειών, παρόμοιων με αυτές που εμφανίζονται μετά από κατανάλωσης υπερβολικής δόσης καφεΐνης. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν τους ερευνητές στη μελέτη των μηχανισμών δράσης της καφεΐνης και στον τρόπο με τον οποίο διαφέρουν μεταξύ των ατόμων που εμφανίζουν ανοχή και των ατόμων που εμφανίζουν ευαισθησία στην κατανάλωση καφεΐνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επίδραση της καφεΐνης στον οργανισμό μπορεί να επηρεαστεί από τη χρονική διάρκεια που καταναλώνει ο κάθε άνθρωπος ποσότητες καφεΐνης, αλλά και το γενετικό υπόβαθρο και την ποικιλότητα στα γονίδια που εμπλέκονται στους μηχανισμούς μεταβολισμού και ενεργοποίησης των συσχετισμένων σηματοδοτικών μονοπατιών.

Όσον αφορά τη διάρκεια κατανάλωσης καφεΐνης από τους ανθρώπους, έχει βρεθεί ότι η χρόνια

κατανάλωση καφεΐνης είναι ένας πιθανός τρόπος ανάπτυξης ανοχής. Γενικά, ως ανοχή σε ένα φάρμακο ή μια χημική ουσία θεωρείται μια αλλαγή στην απόκριση του οργανισμού στην κατανάλωση της ουσίας αυτής η οποία αποκτάται με το πέρασμα του χρόνου και μετά από επανειλημμένη έκθεση του οργανισμού στην ουσία αυτή. Η απόκτηση ανοχής σε μια ουσία μπορεί να εξεταστεί με δύο τρόπους. Το πρώτο φαινόμενο που εντοπίζεται στην ανάπτυξη ανοχής είναι συγκέντρωση της δόσης που πρέπει να προσλαμβάνει ο οργανισμός για να επιτύχει τα θετικά ή ενισχυτικά αποτελέσματα που προκαλεί η πρόσληψη της ουσίας. Η ανοχή σε μια ουσία υποδεικνύεται όταν απαιτούνται συνεχώς ολοένα και αυξανόμενες συγκεντρώσεις για τη σωστή δράση της ουσίας. Ο δεύτερος τρόπος αναγνώρισης της ανοχής σε μια ουσία είναι η μειωμένη εμφάνιση αρνητικών συμπτωμάτων μετά την κατανάλωση της ίδιας συγκέντρωσης της ουσίας με προηγούμενες χρονικές περιόδους. Η μείωση των συμπτωμάτων σε καταστάσεις που κανονικά θα ήταν αναμενόμενη η εμφάνισή τους υποδεικνύει ότι ο οργανισμός δεν ανταποκρίνεται πλέον στην ίδια συγκέντρωση της προσλαμβανόμενης ουσίας. Ο άνθρωπος δε μπορεί να αντιληφθεί ότι έχει καταναλώσει ήδη αρκετή ποσότητα από την εκάστοτε ουσία, με αποτέλεσμα να προσλαμβάνει ακόμα μεγαλύτερες ποσότητες.³⁰

Η κατανάλωση καφεΐνης σε ημερήσιο επίπεδο, ρυθμίζεται από τον κάθε άνθρωπο ατομικά, ανάλογα τις ανάγκες και την ανοχή του. Ο σκοπός της κατανάλωσης καφεΐνης πραγματοποιείται όταν καταναλώνεται η «σωστή» επιθυμητή ποσότητα. Με την ποσότητα αυτή, επιτυγχάνεται μια καλή ισορροπία μεταξύ των θετικών επιδράσεων, όπως η χαλάρωση, η εγρήγορση, η αύξηση της προσοχής και της παραγωγικότητας, η μεγαλύτερη συγκέντρωση και η εστίαση, ενώ παράλληλα η συγκέντρωση αυτή δεν είναι αρκετά υψηλή ώστε να ενεργοποιήσει πιθανές αρνητικές επιπτώσεις, με κυριότερες το άγχος, την ευερεθιστότητα, τη νευρικότητα και την αϋπνία. Ωστόσο, είναι πιθανή η εμφάνιση ανοχής σε ορισμένες επιδράσεις της καφεΐνης, όπως το άγχος, η νευρικότητα, η αυξημένη δραστηριότητα και διέγερση και το αίσθημα ενέργειας, παρά τη δραστηριότητα της καφεΐνης. Στους ανθρώπους, η καθημερινή κατανάλωση καφέ και τρόπος με τον οποίο επιδρά στο συνολικό χρόνο ύπνου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ενώ τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δεν έχουν δείξει κάποια συγκεκριμένα αποτελέσματα. Αν και καταναλωτές μεγαλύτερων ποσοτήτων καφεΐνης τείνουν να εμφανίζουν πιο περιορισμένες επιδράσεις της καφεΐνης στον ύπνο, η ανοχή είναι ελλιπής, ιδίως για την καθυστέρηση του ύπνου λίγο μετά την κατανάλωση καφεΐνης, πριν την ώρα του ύπνου. Επίσης, η ανοχή στην καφεΐνη εντοπίζεται και στους περιφερικούς ιστούς και συγκεκριμένα στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό, τη διούρηση, τα επίπεδα αδρεναλίνης και νορεπινεφρίνης στο πλάσμα και τη δραστηριότητα του ενζύμου ρενίνης.³⁰

Οι πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν σε στην εμφάνιση ανοχής στον εγκέφαλο δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, μετά από χορήγηση μεγάλης ποσότητας καφεΐνης για ένα χρονικό διάστημα αρκετό για την εμφάνιση ανοχής, δεν εντοπίστηκαν αλλαγές στα προϊόντα του μεταβολισμού. Ωστόσο, αξιοσημείωτο είναι ότι στην κατάσταση ανοχής, τόσο τα επίπεδα mRNA, όσο και τα επίπεδα της πρωτεΐνης του υποδοχέα της αδενosίνης 2A εντοπίζονται σημαντικά μειωμένα σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως το ραβδωτό σώμα και οι πυρήνες του. Αντίθετα, τα επίπεδα του mRNA του υποδοχέα της αδενosίνης A1 εντοπίζονται αυξημένα στην πλευρική περιοχή της αμυγδαλής. Από τη μελέτη αυτή, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τακτική έκθεση στην καφεΐνη επιδρά στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων, όμως τα περισσότερα σηματοδοτικά μονοπάτια στα οποία βασίζεται ο

μηχανισμός ανοχής στην καφεΐνη δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστά και κατανοητά.³⁰

Η ευαισθησία στην κατανάλωση καφεΐνης οφείλεται και σε γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι αφορούν κυρίως πολυμορφισμούς σε γονίδια που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της καφεΐνης αμέσως μετά την πρόσληψή της. Τα γονίδια αυτά είναι κρίσιμα σε διάφορα στάδια διάσπασης της καφεΐνης και οι πολυμορφισμοί που παρατηρούνται φαίνεται να επιδρούν μέσω της μείωσης επαγωγής και του βαθμού δραστηριότητάς των ενζύμων. Τα 4 κύρια ένζυμα στα γονίδια των οποίων εντοπίζονται πολυμορφισμοί είναι τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 1A2 (Cytochrome P450, Isozyme 1A2, CYP1A2) και 2B6 (Cytochrome P450, Isozyme 2B6, CYP2B6), η N-ακετυλοτρανσφεράση 2 (N-Acetyltransferase-2, NAT2) και η οξειδάση της ξανθίνης (Xanthine Oxidase, XO).

Ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 1A2

Το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 1A2 είναι μια ισομορφή του ενζύμου του κυτοχρώματος P450 η οποία εντοπίζεται μόνο στα κύτταρα του ήπατος και αποτελεί το 15% των ενζύμων του κυτοχρώματος που παράγεται στο ήπαρ. Είναι το κύριο ένζυμο που συμβάλλει στο μεταβολισμό των μορίων της καφεΐνης, καθώς είναι υπεύθυνο για την απομάκρυνση πάνω από 90% της ποσότητας καφεΐνης από τον οργανισμό, μετατρέποντας το σε παραξανθίνη, θεοβρομίνη και 1, 3, 7-τριμέθυλο-ξανθίνη. Η μεγάλη διαφορά στη δραστηριότητα του ενζύμου μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού είναι αυτή που οδηγεί στην εμφάνιση διαφορετικών επιπέδων ευαισθησίας και του χρόνου μεταβολισμού της καφεΐνης σε κάθε άνθρωπο. Σε μελέτες ανάλυσης γονιδιώματος σε ομάδες ατόμων με αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στην καφεΐνη, εντοπίστηκε ένας συγκεκριμένος πολυμορφισμός, ο οποίος σχετίζεται με τη μειωμένη απομάκρυνση καφεΐνης από τον οργανισμό. Μια υποκατάσταση της βάσης αδενίνης από τη βάση κυτοσίνη στη θέση 163 του γονιδίου του κυτοχρώματος P450 είναι ο κύριος υπεύθυνος της μείωσης της δράσης του ενζύμου. Άτομα που εμφανίζουν τον πολυμορφισμό αυτό, ακόμα και σε ετερόζυγη κατάσταση, μεταβολίζουν με πολύ πιο αργό ρυθμό τα μόρια καφεΐνης, σε σχέση με τα άτομα που και στα δυο αλληλόμορφα γονίδια έχουν αδενίνη στη θέση αυτή. Αντίστοιχα, άτομα ομόζυγα για τον πολυμορφισμό της κυτοσίνης μεταβολίζουν ακόμα πιο αργά την καφεΐνη, τόσο σε σχέση με τα ομόζυγα για την αδενίνη, όσο και με τα ετερόζυγα άτομα. Το ποσοστό των ατόμων που διαθέτουν τον πολυμορφισμό κυτοσίνης στο γενικό πληθυσμό, είτε σε ομόζυγη, είτε σε ετερόζυγη κατάσταση είναι αρκετά υψηλό, φτάνοντας το 54%, ενώ τα άτομα που είναι ομόζυγα για τον πολυμορφισμό αδενίνης και εμφανίζουν «ταχύ μεταβολισμό», εντοπίζονται σε ποσοστό 46% στο σύνολο του γενικού πληθυσμού. Ανάλογα με τον αριθμό των αλληλομόρφων που περιέχουν κυτοσίνη στη θέση 163, οι άνθρωποι κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες : σε αυτούς που μεταβολίζουν ταχέως την καφεΐνη και διαθέτουν 2 αλληλόμορφα με αδενίνη στη θέση 163, αυτούς που μεταβολίζουν με μέτρια ταχύτητα και είναι ετερόζυγοι ως προς τη θέση αυτή και τους ανθρώπους που μεταβολίζουν την καφεΐνη με πολύ αργό ρυθμό και διαθέτουν 2 αλληλόμορφα με κυτοσίνη στη θέση 163.^{30, 31} Ο πολυμορφισμός αυτός είναι ικανός να επηρεάσει τις εργογενείς επιδράσεις της καφεΐνης στους αθλητές πριν από την άσκηση. Σε μια κλινική μελέτη όπου μελετήθηκε η αλληλεπίδραση της διατροφής με το γονιδίωμα, παρατηρήθηκε ότι οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό της καφεΐνης είχαν πολύ καλύτερους χρόνους κατά την κάλυψη 40 χιλιομέτρων με ποδήλατο μετά την πρόσληψη καφεΐνης σε σχέση με ομόζυγα άτομα που δεν έλαβαν καφεΐνη, συγκριτικά με άτομα τα οποία ήταν

ομόζυγα για τον πολυμορφισμό της κυτοσίνης, μετά την πρόσληψη της ίδιας ποσότητας καφεΐνης.
31

Εκτός από την υποκατάσταση αδενίνης από κυτοσίνη στη θέση αυτή, έχουν βρεθεί 12 ακόμη πολυμορφισμοί μεταξύ των ατόμων με μειωμένη και αυξημένη ευαισθησία στην καφεΐνη, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί ακόμα αν επιδρούν στην αύξηση της ευαισθησίας ή όχι.³¹

Ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 2B6

Η ισομορφή του ενζύμου του κυτοχρώματος P450 2B6 είναι το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το δεύτερο βήμα του μεταβολισμού της καφεΐνης. Συγκεκριμένα, το ένζυμο αυτό καταλύει της μετατροπής του μορίου της παραξανθίνης σε 1,7 διμεθυλουρικό οξύ. Εντοπίζεται επίσης στο ήπαρ, ενώ έχει βρεθεί μεγάλος αριθμός πολυμορφισμών. Ωστόσο ακόμη δεν έχει σχετιστεί η εμφάνιση κάποιου συγκεκριμένου πολυμορφισμού με την ευαισθησία στην καφεΐνη, κρίνοντας σημαντική την πραγματοποίηση μελετών.³¹

N- ακετυλοτρανσφεράση 2

Το ένζυμο N- ακετυλοτρανσφεράση 2 είναι ένα σημαντικό ένζυμο στο μονοπάτι μεταβολισμού της καφεΐνης. Η κύρια λειτουργία του είναι η μετατροπή της παραξανθίνης σε 5- ακετυλο- αμινο- 6 φορμυλαμινο- 3- μεθυλουρακίλη. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο αυτό οδηγεί σε μια διττή μορφή του ενζύμου, όσον αφορά την ακετυλίωση. Συγκεκριμένα, οι πολυμορφισμοί οδηγούν στην αύξηση, είτε στη μείωση του ρυθμού με τον οποίο πραγματοποιείται η ακετυλίωση από το ένζυμο αυτό. Συμπερασματικά, η διαφορά σε ορισμένα νουκλεοτίδια του γονιδίου που επηρεάζουν την ταχύτητα ακετυλίωσης, έχουν σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία του ατόμου στην κατανάλωση καφεΐνης.³¹

Οξειδάση της ξανθίνης

Η οξειδάση της ξανθίνης αποτελεί μια από τις δυο ισομορφές του ενζύμου της οξειδωδουκτάσης της ξανθίνης, το οποίο διαθέτει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των πουρινών. Η οξειδάση της ξανθίνης επάγει την οξειδωση της 1- μεθυλοξανθίνης σε 1- μεθυλουρικό οξύ, το οποίο απομακρύνεται από τον οργανισμό μέσω των ούρων. Σε κλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η δραστηριότητα του ενζύμου της οξειδάσης της ξανθίνης μπορεί να ποικίλλει έως και επταπλάσιες φορές.³¹

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της ευαισθησίας στην καφεΐνη στον άνθρωπο είναι η πρόκληση αυπνίας μετά την κατανάλωση. Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκε, η κατανάλωση καφεΐνης σχετίστηκε με μειωμένη ποιότητα ύπνου σε άτομα με ευαισθησία στην καφεΐνη, αλλά όχι σε άτομα που δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στην καφεΐνη. Σε μελέτες ανάλυσης του γονιδιώματος ατόμων που παρουσίαζαν ευαισθησία και ανοχή στην κατανάλωση καφεΐνης, παρατηρήθηκε η ύπαρξη ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο του υποδοχέα της αδενοσίνης A2A στη θέση 1976, Συγκεκριμένα, σε άτομα τα οποία εμφανίζουν ευαισθησία στην καφεΐνη, εντοπίζεται το νουκλεοτίδιο κυτοσίνης, Αντίθετα, σε άτομα που εμφανίζουν ανοχή στην καφεΐνη, στην ίδια θέση εντοπίζεται το νουκλεοτίδιο της θυμίνης. Σε συνδυασμό με ποικιλία άλλων πολυμορφισμών, των

οποίων τα αποτελέσματα δεν έχουν μελετηθεί και εξακριβωθεί σε ικανοποιητικό επίπεδο, το γονίδιο του υποδοχέα της αδενοσίνης A2A σχετίζεται άμεσα με την ανοχή στην καφεΐνη, όσον αφορά την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου των ατόμων που καταναλώνουν καφεΐνη.³²

4.2 Καρδιαγγειακές παθήσεις

Η κατανάλωση καφεΐνης και η επίδρασή της στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι αρκετά αμφιλεγόμενη από τους ερευνητές και τους ιατρούς, ακόμα και σήμερα. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες, τόσο σε πειραματικό, όσο και σε κλινικό επίπεδο, όπου τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, ειδικά στην επίδραση της καφεΐνης μετά από μακροχρόνια κατανάλωση καφεΐνης. Οι οξείες αντιδράσεις της καφεΐνης στο καρδιαγγειακό σύστημα έχουν διαλευκανθεί πιο πολύ σε σχέση με τις μακροχρόνιες. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση καφεΐνης σε μεγάλες ποσότητες και σε μικρό χρονικό διάστημα επηρεάζει αρνητικά το καρδιαγγειακό σύστημα. Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, την αύξηση της αρτηριακής δυσκαμψίας και την αύξηση της διαστολής των αγγείων.

Κλινικές δοκιμές κατέδειξαν ότι η κατανάλωση 2 φλιτζανιών καφέ αυξάνει ακαριαία τη συστολική και τη διαστολική πίεση του αίματος, ενώ μειώνει ελαφρά το ρυθμό της καρδιάς. Επιπλέον, παρόμοια αποτελέσματα δεν εμφανίστηκαν όταν σε ομάδα ατόμων χορηγήθηκε η ίδια ποσότητα ροφήματος καφέ που δεν περιέχει καφεΐνη, υποδεικνύοντας ότι τα φαινόμενα αυτά οφείλονται εξ ολοκλήρου στη δράση του μορίου της καφεΐνης. Συγκεκριμένα, η εμφάνιση των συμπτωμάτων αυτών οφείλεται στη συστηματική ή τοπική επίδραση της καφεΐνης στο μονοπάτι της αδενοσίνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πρόσδεση της αδενοσίνης στους υποδοχείς της αδενοσίνης που εντοπίζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των αγγείων θα έχει διεγερτική δράση και θα επάγεται η διαστολή των αγγείων. Εφόσον η καφεΐνη δρα ανταγωνιστικά στους υποδοχείς της αδενοσίνης, η κατανάλωσή της κι η απελευθέρωση της στην κυκλοφορία του αίματος οδηγεί στη συστολή των αγγείων. Πράγματι, έχει αποδειχθεί και σε μελέτες σε ανθρώπους ότι η οξεία χορήγηση καφεΐνης αυξάνει την αντοχή των αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας σε υγιή άτομα. Στη συνέχεια, φαίνεται να εμπλέκεται το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, μέσω της αντανακλαστικής μεσολάβησης και της απόσυρσης, η οποία αποτελεί ένα μια πιθανή αιτία για τη μείωση του αριθμού των παλμών της καρδιάς που παρατηρείται μετά την κατανάλωση καφεΐνης. Επιπλέον, η οξεία χορήγηση της καφεΐνης αυξάνει τη συγκέντρωση της επινεφρίνης στην κυκλοφορία του αίματος και σε μικρότερο βαθμό τη συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης. Η αύξηση της επινεφρίνης στην κυκλοφορία μπορεί επίσης να συμβάλει στην οξεία αύξηση της πίεσης του αίματος που παρατηρείται μετά την κατανάλωση καφεΐνης.³³ Η δράση αυτή της καφεΐνης οδηγεί σε κλινικό επίπεδο στην εμφάνιση υπέρτασης.³⁴

Ο καφές επίσης φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την αρτηριακή δυσκαμψία και το εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή. Τα άτομα που κατανάλωσαν μια ποσότητα ροφήματος που περιέχει καφεΐνη είχαν αυξημένη ταχύτητα καρδιακών παλμών σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωναν την ίδια ποσότητα ροφήματος που δεν περιείχε καφεΐνη. Οι μελέτες συνολικά κατέδειξαν ότι η ουσία που περιέχεται στα ροφήματα καφέ και προκαλεί συμπτώματα υπέρτασης και αύξησης του καρδιακού παλμού είναι αποκλειστικά το μόριο της καφεΐνης. Τέλος, η κατανάλωση ενός φλιτζανιού ροφήματος που περιέχει καφεΐνη προκαλεί έντονη εξασθένηση στη διαστολή των

αρτηριών του βραχίονα.³³

Η επίδραση της καφεΐνης στην εμφάνιση ισχαιμίας και εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν είχε μελετηθεί μέχρι πρόσφατα. Τα τελευταία χρόνια αποσαφηνίστηκε ένα φαινόμενο που ονομάζεται προετοιμασία για ισχαιμία. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μια σύντομη περίοδο, όπου κατά την ισχαιμία αυξάνεται η ανοχή έναντι της παρατεταμένης ισχαιμικής προσβολής, προστατεύοντας τον οργανισμό κατά τη διάρκεια ισχαιμικού επεισοδίου. Ο μηχανισμός αυτός διεγείρεται από την πρόσδεση της αδενosίνης στον υποδοχέα της αδενosίνης. Συνεπώς, η δράση της καφεΐνης επιδρά αρνητικά στην εμφάνιση του φαινομένου αυτού, λόγω αναστολής του μονοπατιού που διεγείρει η πρόσδεση της αδενosίνης στον υποδοχέα, εξαιτίας της πρόσδεσης των μορίων καφεΐνης. Η πρόσδεση αυτή αναστέλλει την ενεργοποίηση του υποδοχέα και οδηγεί στην απώλεια του μηχανισμού προστασίας της καρδιάς.³³

Τα δυσμενή αυτά φαινόμενα ωστόσο φαίνεται να μειώνονται σε σοβαρότητα όσο η κατανάλωση καφεΐνης γίνεται πιο συστηματική. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας καφεΐνης για χρονικό διάστημα περισσότερο των πέντε ημερών έδειξε ότι η οξεία αύξηση της πίεσης του αίματος σταματά και οι τιμές επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο το φαινόμενο της ανοχής στην καφεΐνης στο καρδιαγγειακό σύστημα δεν εντοπίζεται σε όλα τα υγιή άτομα. Τα δεδομένα αυτά πιθανά οφείλονται στο γεγονός των γενετικών πολυμορφισμών που επηρεάζουν το χρόνο και την ικανότητα του μεταβολισμού και της απομάκρυνσης των μορίων καφεΐνης από τον οργανισμό. Όσο μεγαλύτερο το χρονικό διάστημα που χρειάζεται ο οργανισμός για να απομακρύνει την ποσότητα καφεΐνης, τόσο περισσότερα μόρια καφεΐνης θα εντοπίζονται στην κυκλοφορία για περισσότερο χρόνο, με αποτέλεσμα τα δυσμενή συμπτώματα της καφεΐνης να διαρκούν περισσότερο στους ανθρώπους που εμφανίζουν ευαισθησία στην καφεΐνη.³³

Στεφανιαία Νόσος και Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

Η στεφανιαία νόσος (CHD) είναι μια κατάσταση κατά την οποία εντοπίζονται συσσωρεύσεις μια κηρώδους ουσίας λιπιδίων που ονομάζεται πλάκα στο εσωτερικό των στεφανιαίων αρτηριών, οδηγώντας στην εμφάνιση της νόσου που είναι γνωστή ως αθηροσκλήρωση. Οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι οι αρτηρίες που παρέχουν αίμα πλούσιο σε οξυγόνο στην καρδιά. Η συσσώρευση των λιπιδίων και η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας οδηγεί στη δημιουργία στένωσης των αρτηριών, με αποτέλεσμα μικρότερη ποσότητα αίματος και συνεπώς μικρότερες συγκεντρώσεις οξυγόνου που διατίθεται για τον καρδιακό μυ, να φτάνουν τελικά ως την καρδιά. Εκτός από στεφανιαία νόσο, αναφέρεται επίσης ως ισχαιμική καρδιακή νόσος. Αν η ροή του πλούσιου σε οξυγόνο αίματος σε κάποιο τμήμα της καρδιάς ξαφνικά διακοπεί, τότε ξεκινά η κατάσταση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ουσιαστικά, η μη πρόσληψη οξυγόνου από τα κύτταρα του καρδιακού μυός οδηγεί σε θάνατο της καρδιάς, ειδικά αν δεν αποκατασταθεί άμεσα η ροή και η επανατροφοδότηση του με οξυγόνο. Οι περισσότερες καρδιακές προσβολές εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της στεφανιαίας νόσου.

Η επίδραση της καφεΐνης στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου ή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά και η μέτρηση του παράγοντα κινδύνου εμφάνισης των νόσων αυτών από την κατανάλωση καφεΐνης είναι αμφιλεγόμενη. Έχει πραγματοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών, σε άτομα διαφόρων ηλικιών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα. Αν

και οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση καφεΐνης δε φαίνεται να έχει κάποια σημαντική επίδραση στην εμφάνιση των παραπάνω νόσων, έχει πραγματοποιηθεί ένας αριθμός μελετών που παρουσιάζει τα ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα. Σε κάποιες μελέτες, η επίδραση της καφεΐνης φαίνεται να είναι ευεργετική για τον άνθρωπο, έως και προστατευτική, όσον αφορά την εμφάνιση αθηρωματικής πλάκας και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ακόμα και μετά από χρόνια κατανάλωση καφεΐνης σε ημερήσια βάση. Άλλες μελέτες έδειξαν αυξημένα επίπεδα κινδύνου μετά την κατανάλωση καφεΐνης για διάστημα χρόνων, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα ερευνών που σχετίζονται με μικρής διάρκειας κατανάλωση ροφημάτων καφέ και φαίνεται να δρουν διεγερτικά στην κυκλοφορία του αίματος και την εύρυθμη λειτουργία της καρδιάς. Επιπλέον, ακόμα και η ποσότητα καφεΐνης που καταναλώθηκε στις μακροχρόνιες μελέτες, έδειξαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, σε έναν αριθμό μελετών, η κατανάλωση μικρής ποσότητας καφεΐνης σε ημερήσια βάση, δεν έδειξε σημαντικές διαφορές, ενώ η κατανάλωση μεγαλύτερων δόσεων φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά το καρδιαγγειακό σύστημα και να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες, τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση της δόσης της καφεΐνης με τα θετικά αποτελέσματα, καθώς όσο αυξάνεται η δόση, τόσο πιο ευεργετικά τα αποτελέσματα για την προστασία του κυττάρου απέναντι στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νόσων. Όπως φαίνεται, η συσχέτιση της καφεΐνης με τα πιο γνωστά καρδιαγγειακά νοσήματα που επηρεάζουν ένα μεγάλο ποσοστό των ανθρώπων σήμερα, απέχει πολύ από τη διαλεύκανσή της και συνεπώς, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή πολλών ακόμα μελετών, τόσο σε πειραματικό, όσο και σε κλινικό επίπεδο για την αποσαφήνιση των συνεπειών της κατανάλωσης καφεΐνης από άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης τέτοιων νοσημάτων.³⁵

4.3 Επίδραση στους νεφρούς

Η κατανάλωση καφεΐνης έχει σχετιστεί άμεσα με αυξημένη συχνότητα διούρησης στον άνθρωπο. Η αύξηση αυτή, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου που απομακρύνονται από τους νεφρούς μέσω των ούρων, οδηγώντας στη διαταραχή της υπερασβεστουρίας. Ο πιο πιθανός μηχανισμός που ενεργοποιεί αυτή τη διουρητική επίδραση, είναι μέσω του ανταγωνισμού της καφεΐνης με το μόριο της αδενοσίνης για την πρόσδεση στους υποδοχείς της αδενοσίνης. Η πρόσδεση της αδενοσίνης στον υποδοχέα της στα κύτταρα των νεφρών μειώνει τη νατριουρία και τη διούρηση. Συνεπώς, η ανταγωνιστική δράση της καφεΐνης επάγει τις διαδικασίες αυτές, κυρίως μέσω ανταγωνιστικών αλληλεπιδράσεων με τον υποδοχέα αδενοσίνης A1 στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Επιπλέον, η καφεΐνη φαίνεται να ρυθμίζει τις δραστηριότητες των διαύλων Na / K που έχουν δράση ΑΤΡασης, καθώς και τους διαύλους ανταλλαγής Na / H. Τελικά, η κατανάλωση καφεΐνης οδηγεί σε μείωση της επαναρρόφησης των ούρων και αυξημένη απέκκριση νατρίου, με αποτέλεσμα την αύξηση της διούρησης και τη μείωση της επαναρρόφησης θρεπτικών και ιόντων. Επιπλέον, η κατανάλωση καφεΐνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων οξαλικού ασβεστίου στους νεφρούς, εξαιτίας της υπερασβεστουρίας που παρατηρείται.⁴¹

4.4 Επίδραση στην εγκυμοσύνη και την ανάπτυξη

Οι γυναίκες οι οποίες έχουν περάσει ήδη μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη, έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν πότε είναι έγκυες ξανά, ανεξάρτητα από το αν έχει εμφανιστεί καθυστέρηση στον έμμηνο κύκλο. Οι γυναίκες αυτές, στο πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης, γίνονται ευαίσθητες σε αρώματα και μυρωδιές, ενώ εμφανίζουν αποστροφή σε μυρωδιές οι οποίες ήταν ελκυστικές για αυτές. Το άρωμα των ροφημάτων καφέ είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα. Για τις γυναίκες που πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης θεωρούσαν ελκυστική τη μυρωδιά του καφέ, πλέον είναι μια δυσάρεστη οσμή. Ως αποτέλεσμα, τείνουν να καταναλώσουν πολύ μικρότερες ποσότητες, έως και να διακόψουν την πρόσληψη καφέ. Μεταξύ εγκύων οι οποίες κατέγραφαν σε ημερολόγια την κατανάλωση ποτών και καφεΐνης και τα συμπτώματα που εμφάνιζαν, το 96% μείωσε ή σταμάτησε να πίνει καφέ, ενώ το 65% ανέφερε μια αποστροφή στον καφέ. Η μέση ημερήσια κατανάλωση καφεΐνης από ροφήματα καφέ μειώθηκε κατά 59% μεταξύ των εβδομάδων 4 και 6. Η αποστροφή στον καφέ έχει σχετιστεί με την έκβαση της εγκυμοσύνης, καθώς μόνο 1 στις 5 γυναίκες που είχαν μη επιτυχή εγκυμοσύνη εμφάνισαν αποστροφή σε σχέση με το γεγονός ότι 2 στις 5 γυναίκες που είχαν επιτυχημένη εγκυμοσύνη, εμφάνισαν αποστροφή. Κατά συνέπεια, μια σχετική απουσία αποστροφής στον καφέ είναι ένας δείκτης αυξημένου κινδύνου για ανεπιθύμητα αποτελέσματα εγκυμοσύνης.⁴⁴

Η κατανάλωση καφεΐνης κατά τα διαστήματα της ωορρηξίας και της σπερμογένεσης, της εγκυμοσύνη και της γαλουχίας έχει σχετιστεί αρνητικά με την επιβίωση και την ανάπτυξη του εμβρύου και του παιδιού, και οι γυναικολόγοι προτείνουν τη μείωση της πρόσληψης καφεΐνης τα διαστήματα αυτά.⁴² Κλινικές δοκιμές σε έγκυες που καταναλώναν ποσότητες καφεΐνης έχουν δείξει ότι η πρόσληψη καφεΐνης αυξάνει τον κίνδυνο αποβολής, ο οποίος μάλιστα αυξάνεται αναλογικά με τη δόση της καφεΐνης που καταναλώνεται και γέννησης παιδιών είτε νεκρά, είτε ελλιποβαρή και με ανωμαλίες, είτε πρόωρα. Επιπλέον, τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες που καταναλώναν καφεΐνη στην εγκυμοσύνη, έχουν σχετιστεί με προβλήματα ανάπτυξης, υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών, όπως η παιδική παχυσαρκία.⁴³

Οι δυσμενείς δράσεις της καφεΐνης κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται να οφείλεται στη διάρκεια μεταβολισμού του μορίου στο ήπαρ. Πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί έδειξαν ότι η ταχύτητα μεταβολισμού της καφεΐνης σε εγκυμονούσες είναι από 1.5 έως 3.5 φορές πιο χαμηλή σε σχέση με γυναίκες που δεν κυοφορούσαν.⁴⁴

Αποβολές

Οι αποβολές είναι ένα συχνό φαινόμενο σε γυναίκες οι οποίες συνέχισαν την κατανάλωση καφεΐνης κατά τη διάρκεια των εβδομάδων της κύησης. Ο κίνδυνος αποβολής φαίνεται να είναι εξαρτώμενος από τη δόση που καταναλώνεται, ενώ σε μια μελέτη προτάθηκε ότι ο κίνδυνος αποβολής αυξάνεται κατά 14% περίπου με σχετικά γραμμικό τρόπο με κάθε αύξηση 100 mg την ημέρα στην κατανάλωση καφεΐνης στις αρχές της εγκυμοσύνης. Η επόμενη μελέτη που βασίστηκε σε ανάλυση της συσχέτισης της δόσης με την απόκριση, έδειξε ότι ο κίνδυνος απώλειας εγκυμοσύνης αυξήθηκε κατά 19% για κάθε αύξηση της πρόσληψης καφεΐνης κατά 150 mg / ημέρα.

^{43, 44} Η κατανάλωση καφεΐνης σε μικρές συγκεντρώσεις, κάτω από 150 mg/ ημέρα ωστόσο, δεν έχει σχετιστεί με αύξηση του κινδύνου αποβολής. ⁴⁴

Σωματικές ανωμαλίες- Τερατογόνος δράση καφεΐνης

Το ενδιαφέρον για πιθανές τερατογόνες επιδράσεις της καφεΐνης προκλήθηκε από πρώιμες μελέτες δυσπλασιών σε πειραματικά ζωικά μοντέλα τροφικών τα οποία έλαβαν υψηλές δόσεις καφεΐνης, από 80 έως και 250 mg / kg μέσω περιτοναϊκού καθετήρα. Παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες χαρακτηρίστηκαν ως «μικρές καθυστερήσεις οστεοποίησης». Ωστόσο η κύρια επίδραση της καφεΐνης εντοπίζεται στην ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα του εμβρύου. Η κατανάλωση καφεΐνης έχει σχετιστεί με την εμφάνιση ανεγκεφαλίας και διαταραχές όπως η δισχιδής ράχη. Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται με την κατανάλωση ακόμα και ποσοτήτων μικρότερων των 100 mg την ημέρα, ενώ υψηλότερες συγκεντρώσεις καφεΐνης δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των ανωμαλιών. Η κατανάλωση καφεΐνης αντίθετα δεν έχει σχετιστεί με την εμφάνιση άλλων ανωμαλιών στους υπόλοιπους ιστούς και τα όργανα του σώματος, όπως το πρόσωπο, το καρδιαγγειακό σύστημα κλπ. ^{44, 45}

Μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν πραγματοποιηθεί για την επίδραση της καφεΐνης που καταναλώνεται από τη μητέρα στην ανάπτυξη του εμβρύου. Σε πειραματικά μοντέλα τροφικών που χορηγήθηκε καφεΐνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρήθηκε ότι ακόμα και όταν καταναλωνόταν καφεΐνη σε μικρές συγκεντρώσεις (10 mg/ kg σε ημερήσια βάση), τα έμβρυα είχαν χαμηλότερο σωματικό βάρος σε σχέση με τα έμβρυα που κυοφορούσαν μητέρες οι οποίες δεν καταναλώναν καφεΐνη. Το φαινόμενο αυτό παρατηρούνταν σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης. Οι μελέτες αυτές ανέφεραν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μειωμένου σωματικού βάρους που σχετίζεται με την καφεΐνη, αυξάνεται αναλογικά με τη συγκέντρωση της καφεΐνης που καταναλώνεται. Ο κίνδυνος το έμβρυο να είναι ελλιποβαρές εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 24%, ενώ αυξάνεται από 7% έως 13% για κάθε επιπλέον 100mg καφεΐνης που καταναλώνονται. ⁴³ Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί και σε κλινικές μελέτες, σε γυναίκες που κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καταναλώναν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης. Τόσο τα έμβρυα, όσο και τα νεογέννητα εμφάνιζαν μειωμένες τιμές βάρους, σε σχέση με έμβρυα αντίστοιχων ηλικιών που γεννήθηκαν από μητέρες που δεν καταναλώναν καφεΐνη. Ο κίνδυνος γέννησης ελλιποβαρούς παιδιού υπολογίζεται στο 5,2% όταν οι μητέρες καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σχέση με το ποσοστό γέννησης ελλιποβαρούς παιδιού από μητέρες που δεν καταναλώναν καφεΐνη, το οποίο υπολογίζεται στο 1,3%. ⁴⁵

Πρόωρη γέννηση και Θάνατος νεογέννητων

Η συσχέτιση της κατανάλωσης καφεΐνης και της αύξησης περιστατικών πρόωρης γέννησης και θανάτων των νεογέννητων δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα. Σε ορισμένες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν πειραματικά ζωικά μοντέλα, η κατανάλωση καφεΐνης της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά πρόωρων γεννήσεων και θανάτων αμέσως μετά τη

γέννηση, σε σχέση με μητέρες που δεν κατανάλωναν καφεΐνη.⁴⁵ Ωστόσο, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι αμφιλεγόμενα. Σε κάποιες κλινικές μελέτες, η κατανάλωση καφεΐνης θεωρείται ανεξάρτητη σε σχέση με το θάνατο και την πρόωρη γέννηση, ενώ σε άλλες μελέτες, ο θάνατος μετά τη γέννηση έχει συσχετιστεί με την κατανάλωση καφεΐνης της μητέρας σε ποσοστό 19%.⁴⁴

Παιδική Ανάπτυξη

Η επίδραση της έκθεσης του εμβρύου στην καφεΐνη φαίνεται να έχει αρνητικό αντίκτυπο και κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του μεταγεννητικά. Πειράματα σε ζωικά μοντέλα τροφικών έδειξαν ότι η κατανάλωση καφεΐνης από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να έχει δυσμενείς συνέπειες για τον απόγονο, όπως απώλεια μνήμης και άλλες γνωστικές λειτουργίες, διακυμάνσεις της κινητικής δραστηριότητας και συναισθηματική αντιδραστικότητα. Οι μελέτες που επιβεβαιώνουν τις διαταραχές αυτές στον άνθρωπο είναι περιορισμένες. Μια μελέτη ανέφερε αυξημένο κίνδυνο κινητικής δυσλειτουργίας σε παιδιά ηλικίας 18 μηνών κατά 5% όταν η μητέρα κατανάλωνε καφεΐνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά δε βρέθηκαν τέτοιες συσχετίσεις στις ηλικίες των 3, 5 και 8 ετών. Όσον αφορά τις διαταραχές του νευρικού συστήματος, λίγες μελέτες έχουν συσχετίσει την κατανάλωση καφεΐνης της μητέρας με μειωμένα επίπεδα IQ των απογόνων και διανοητικά προβλήματα, όπως και προβλήματα συμπεριφοράς, όπως αντικοινωνικότητα και αντιδράσεις σε ηλικίες από 4 έως 7 έτη. Τέλος, η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης κατά την εγκυμοσύνη, φαίνεται να αυξάνει την εμφάνιση υπερκινητικής δραστηριότητας και του συνδρόμου Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ).⁴⁴

Η κατανάλωση καφεΐνης έχει σχετιστεί με την εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας. Τα αποτελέσματα μιας συγκεντρωτικής μετα- ανάλυσης, τα παιδιά εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο να γίνουν υπέρβαρα ή παχύσαρκα κατά 39% όταν οι μητέρες κατανάλωναν την υψηλότερη συγκέντρωση καφεΐνης σε σύγκριση με την κατανάλωση μικρών ποσοτήτων σε ημερήσια βάση.⁴⁴

Επίδραση στη γονιμότητα

Η κατανάλωση καφεΐνης στην ενήλικη ζωή επηρεάζει σημαντικά τα γεννητικά κύτταρα τόσο των αντρών, όσο και των γυναικών, αυξάνοντας τον κίνδυνο υπογονιμότητας. Σε μελέτες υπογονιμότητας, στα αρσενικά άτομα που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης παρατηρήθηκε η παραγωγή ανώμαλου σπέρματος και εμφάνιση καταστάσεων όπως η δυσπερμία, η αζωοσπερμία ή ολιγοσπερμία. Αντίστοιχα, στις γυναίκες που κατανάλωναν καφεΐνη σε μεγάλες ποσότητες παρατηρήθηκε πρωτοπαθής στειρότητα ή ελάχιστη και ήπια ενδομητρίωση.⁴⁶

Όσον αφορά την αντρική υπογονιμότητα, σε μια μελέτη αναλύθηκε η ποιότητα του σπέρματος σε άτομα που ήταν γόνιμα και άτομα που εμφάνιζαν δυσπερμία. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ότι ο κίνδυνος δυσπερμίας αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση της κατανάλωσης καφεΐνης. Συγκεκριμένα, οι άντρες που κατανάλωναν 200 με 300 mg καφεΐνης σε ημερήσια βάση είχαν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης προβλημάτων υπογονιμότητας σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωναν 100 mg καφεΐνης ή λιγότερο.⁴⁶

Η συσχέτιση της υπογονιμότητας και της κατανάλωσης καφεΐνης έχει μελετηθεί περισσότερο στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχών στις σάλπιγγες αυξάνεται σημαντικά όταν η ποσότητα καφεΐνης που καταναλώνεται είναι περισσότερη των 233 mg την ημέρα. Αντίστοιχα, ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχών στον τράχηλο της μήτρας και η πιθανότητα ενδομητρίωσης αυξάνεται σημαντικά όταν η κατανάλωση καφεΐνης ξεπερνά τη δόση των 167 mg την ημέρα. Ωστόσο, σε άλλη μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της κατανάλωσης καφεΐνης με τη γυναικεία υπογονιμότητα. Αποτελέσματα μετα- αναλύσεων των κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη γυναικεία υπογονιμότητα και την κατανάλωση καφεΐνης, υποδεικνύουν ότι η ότι η κατανάλωση καφεΐνης δε φαίνεται να επιδρά στην αύξηση του κινδύνου υπογονιμότητας και στειρότητας. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψιν η μεγάλη ετερογένεια που παρουσιάζεται στις διάφορες κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα και να μειώνεται η κατανάλωση καφεΐνης όταν γίνονται προσπάθειες γονιμοποίησης.⁴⁶

ΜΕΡΟΣ Ε: Εθισμός στην καφεΐνη και Σύνδρομο Στέρησης

Η καφεΐνη μπορεί να αποδειχθεί ότι δρα ως ενισχυτικός παράγοντας, γεγονός που αποτελεί ένα από τα κριτήρια που πρέπει να πληροί μια ουσία για να θεωρείται ότι προκαλεί εξάρτηση, τόσο σε ανθρώπους όσο και ζώα υπό ορισμένες συνθήκες. Ωστόσο, το επίπεδο απόκρισης που διατηρείται είναι χαμηλότερο από αυτό που διατηρείται από άλλα ψυχοκινητικά διεγερτικά, όπως είναι η κοκαΐνη και η αμφεταμίνη. Οι ενισχυτικές ιδιότητες της κατανάλωσης καφεΐνης στον άνθρωπο φαίνεται να αντικατοπτρίζουν και τις επιθυμητές οξείες διεγερτικές επιδράσεις, αλλά και τα ανεπιθύμητα συμπτώματα στέρησης.⁴⁷

5.1 Εθισμός στην καφεΐνη και σύστημα ανταμοιβής

Για την ανάλυση της δράσης της καφεΐνης στην εμφάνιση εξάρτησης, κρίνεται σημαντικό να αναλυθεί το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου. Πρόκειται για ένα μηχανισμό ο οποίος βασίζεται στην ενεργοποίηση συστημάτων του εγκεφάλου που αποτελούνται από τα ντοπαμινεργικά νευρικά κύτταρα. Τα μεσεγκεφαλικά ντοπαμινεργικά κύτταρα εμπλέκονται ιδιαίτερα στην επεξεργασία ενός συγκεκριμένου είδους εμφανών ερεθισμάτων, τα οποία σχετίζονται με ερεθίσματα που σχετίζονται με ανταμοιβή. Έχουν περιγραφεί χρονικοί τρόποι λειτουργίας των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Ο πρώτος τρόπος λειτουργίας είναι ταχύς, διάρκειας millisecond και κωδικοποιεί την πρόβλεψη της ανταμοιβής, το οποίο επομένως παρέχει ταχεία απόκριση σε σήματα που σχετίζονται με ανταμοιβή και μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στο ρόλο της ντοπαμίνης στην ενίσχυση. Το δεύτερο σήμα παρέχει μια παρατεταμένη αντίδραση σε κλίμακα λεπτών, η οποία σχετίζεται με τη ρύθμιση της έκκρισης ντοπαμίνης. Το σήμα αυτό παρέχει σήματα εγγύτητας και αξίας των ανταμοιβών. Συνεπώς, η ντοπαμίνη έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της συμπεριφοράς και συγκεκριμένα σε

συμπεριφορές που σχετίζονται με την ανταμοιβή. Ο κύριος ρόλος της ντοπαμίνης είναι η αύξηση της ανταπόκρισης σε ερεθίσματα επιβράβευσης κι ανταμοιβής, χρησιμεύοντας στην απόκριση των συμπεριφορών αυτών. Όμως, ταυτόχρονα, η ντοπαμίνη εμπλέκεται άμεσα στην ενίσχυση, στην εμπειρική μάθηση των σχέσεων μεταξύ ερεθίσματος και ανταμοιβής και ανταπόκρισης που ακολουθούν την απόδειξη ανταμοιβής. Η σφράγιση της ανταμοιβής και απόκρισης ενώσεις προωθεί την εκμάθηση της βέλτιστης διαδοχικής απόκρισης, την ικανότητα δράσης που οδηγεί στην ανταμοιβή. Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες που συμμετέχουν στο σύστημα ανταμοιβής εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, στα βασικά γάγγλια που εντοπίζονται στην περιοχή του ραβδωτού σώματος. Το σύστημα αυτό φαίνεται να ενεργοποιείται και κατά την πρόσληψη ψυχοτρόπων ουσιών στον εγκέφαλο. Εξαρτησιογόνες ουσίες όπως το αλκοόλ, η κάνναβη, η ηρωίνη κλπ, ενεργοποιούν το σύστημα ανταμοιβής και προσδίδουν το αίσθημα ευχαρίστησης.⁴⁸

Η καφεΐνη προκαλεί μια ψυχοκινητική ενεργοποίηση που προκαλεί υπερκινητικότητα και στερεοτυπία, η οποία είναι συμβατή με τη λεγόμενη Θεωρία των Wise και Bozarth για την τόνωση της ψυχοκινητικής εξάρτησης (1987), στην οποία οι ενισχυτικοί μηχανισμοί σχετίζονται με μια αύξηση της δραστηριότητας στις κλασικές ντοπαμινεργικές οδούς. Η καφεΐνη επάγει ψυχοκινητικά μοτίβα που προκαλούνται από την υπερβολική των υποδοχέων της ντοπαμίνης που εντοπίζονται στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου. Σε συνδυασμό με τη χρόνια κατανάλωση καφεΐνης και την ανάπτυξη ανοχής στο μόριο αυτό, η συγκέντρωση καφεΐνης που προσλαμβάνεται ολοένα και αυξάνεται, με αποτέλεσμα η περίσσεια συγκέντρωση καφεΐνης να δρα ως επαγωγέας της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας.⁴⁹

Η εξάρτηση από διάφορες ουσίες έχει οριστεί ως ένα πρότυπο συμπεριφοράς που επικεντρώνεται στην επαναλαμβανόμενη και καταναγκαστική αναζήτηση και λήψη μιας ψυχοδραστικής ουσίας. Ωστόσο, είναι απαραίτητο η ουσία να δείξει ψυχοδραστικά αποτελέσματα για τη διαφοροποίηση των ναρκωτικών και εξαρτησιογόνων ουσιών από άλλες συνήθειες ή ελεγχόμενες συμπεριφορές, οι οποίες προκαλούνται από την κατανάλωση φαρμάκων όπως η ασπιρίνη και οι βιταμίνες σε ημερήσια βάση. Σε κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για τον εντοπισμό της εξάρτησης από την κατανάλωση καφεΐνης και όπου τα άτομα λάμβαναν μια συγκέντρωση καφεΐνης περισσότερη των 360 mg, βρέθηκε ότι τα περισσότερα άτομα διαγνώστηκαν με εξάρτηση στην καφεΐνη, ενώ, παρά την απουσία τρέχοντος ψυχιατρικών διαταραχών κατά τη στιγμή της μελέτης στα περισσότερα άτομα, υπήρχε ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών, κυρίως διαταραχές κατάχρησης ουσιών και διαταραχές της διάθεσης. Η πιθανότητα εμφάνισης τέτοιων διαταραχών σε άτομα που εξαρτώνται από μια χημική ουσία, όπως η καφεΐνη αυξάνεται έως και 50% σε σχέση με μη εξαρτημένα άτομα στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, η εξάρτηση στην καφεΐνη έχει συνδεθεί άμεσα με την εξάρτηση στη νικοτίνη και το κάπνισμα.⁵⁰

Η καφεΐνη παράγει υποκειμενικές και συμπεριφορικές επιδράσεις οι οποίες είναι παρόμοιες, αν και ελαφρύτερης δράσης, από τα αντίστοιχα τυπικά ψυχοκινητικά διεγερτικά (όπως η μεθυλφαινιδάτη και οι αμφεταμίνες), τα οποία είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν τη ντοπαμινεργικό μονοπάτι.⁴⁸ Οι ψυχοκινητικές επιδράσεις της καφεΐνης βασίζονται στο μόριο της αδενοσίνης, το οποίο αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό μόριο της ντοπαμινεργικής και της γλουταμινεργικής νευρωνικής σύναψης στην περιοχή του ραβδωτού σώματος. Ο ακριβής μοριακός μηχανισμός δράσης των υποδοχέων

αυτών, όταν ενεργοποιούνται, δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Το φαινόμενο που είναι γνωστό μέχρι σήμερα είναι ότι η δράση της αδενοσίνης σχετίζεται με το cAMP, είτε ενεργοποιώντας, είτε καταστέλλοντας τη δράση των υποδοχέων. Αναστολή δράσης εντοπίζεται στους υποδοχείς A1, ενώ διεγερτικές ιδιότητες οφείλονται σε πρόσδεση της αδενοσίνης στους υποδοχείς A2. Οι υποδοχείς αδενοσίνης A1 συνεκφράζονται σε ντοπαμινεργικούς και γλουταμινεργικούς νευρώνες και εντοπίζονται σε μεγαλύτερες ποσότητες στον εγκεφαλικό φλοιό, στον παρεγκεφαλικό φλοιό, στον ιππόκαμπο, στην ουσία και σε μερικούς θαλαμικούς πυρήνες. Οι επιδράσεις της καφεΐνης στην διέγερση φαίνεται να μην εξαρτώνται από τα ανερχόμενα συστήματα ντοπαμίνης, επειδή αντ' αυτού η αδενοσίνη αποτελεί κρίσιμο ρυθμιστικό μόριο που επάγει την υπνηλία μετά από παρατεταμένη εγρήγορση. Κατά την κατανάλωση καφεΐνης, τα μόρια της αδενοσίνης συσσωρεύεται στον εξωκυτταρικό χώρο του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου, του φλοιού και του υποθάλαμου και συνδέεται άμεσα στη διαμεσολαβούμενη από υποδοχέα A1 ρύθμιση. Επιπλέον, μια έμμεση επίδραση στον υποδοχέα της αδενοσίνης 2A φαίνεται ότι έχει κάποια επίδραση στα ισταμινεργικά και τα ορεξινεργικά συστήματα του εγκεφάλου.^{48, 49, 50}

Όσον αφορά την επίδραση της καφεΐνης στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες που ρυθμίζουν τους μηχανισμούς εθισμού και ανταμοιβής, τα αποτελέσματα μέχρι σήμερα είναι αμφιλεγόμενα. Σε υψηλότερες δόσεις, φαίνεται ότι η καφεΐνη προκαλεί αύξηση της ντοπαμίνης στις συναπτικές σχισμές. Σε μέτριες συγκεντρώσεις καφεΐνης που καταναλώνονται, η καφεΐνη φαίνεται να ενισχύει τις επιδράσεις της ντοπαμίνης με έναν μηχανισμό που θα μπορούσε έμμεσα να συνεπάγεται τόσο με αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας, όσο και με μια υπερβολική ρύθμιση των μεμβρανικών υποδοχέων ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και συγκεκριμένα στο ραβδωτό σώμα. Ωστόσο, υπάρχει μικρότερη πιθανότητα μιας διαδικασίας αυξημένης ρύθμισης να εμφανίζεται πολύ έντονα στο πολύ μικρό χρονικό διάστημα των 1 έως 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης, καθώς η εμφάνιση αυξημένης ρύθμισης η οποία εξαρτάται από μια ουσία ξεκινά περίπου 10 έως 24 ώρες μετά την κατανάλωση.⁴⁸

5.2 Στέρηση καφεΐνης και συμπτώματα

Η αποχή και η στέρηση μιας ουσίας από τον οργανισμό είναι ένα σύνδρομο που εμφανίζεται όταν η συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα και στους ιστούς μειώνεται δραματικά, εξαιτίας του μεταβολισμού της και της απομάκρυνσης από τον οργανισμό και τη μη επαναπρόσληψή της. Εμφανίζεται σε άτομα τα οποία είχαν διατηρήσει έντονη χρήση της ουσίας αυτής για μεγάλο χρονικό διάστημα. Κατά την ανάπτυξη του συνδρόμου στέρησης στον οργανισμό, ο άνθρωπος εμφανίζει μια τάση για αυξημένη επιθυμία να καταναλώσει την εν λόγω ουσία για την ανακούφιση των διαφόρων συμπτωμάτων που εμφανίζονται, τα οποία είναι ψυχοσωματικές διαταραχές. Τα συμπτώματα αποχής ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό από τη μία κατηγορία ουσιών στην άλλη και ανάλογα το βαθμό εξάρτησης τόσο του ανθρώπου όσο και της ουσίας που καταναλώνεται μπορεί να είναι πιο σοβαρά ή πιο ήπια.⁴⁸ Για κάθε κατηγορία εξαρτησιογόνων ουσιών έχουν δημιουργηθεί κριτήρια ανοχής για να μπορέσουν να ομαδοποιηθούν οι διάφορες ουσίες που προκαλούν εξάρτηση, όσον αφορά το βαθμό εξάρτησης που προκαλούν. Τα κριτήρια αυτά αποτελούν φυσιολογικά σήματα του οργανισμού τα οποία είναι πιο εύκολα να μετρηθούν. Ωστόσο, για τη μέτρηση των σημάτων αυτών είναι απαραίτητη η διακοπή πρόσληψης της ουσίας και η εμφάνιση διαταραχής απόσυρσης ή ανοχής στην ουσία αυτή. Όσον αφορά κατηγορίες ναρκωτικών

παρέχονται ξεχωριστά σύνολα κριτηρίων αποχής. Ουσίες όπως το αλκοόλ, τα οπιοειδή και τα ηρεμιστικά, υπνωτικά και αγχολυτικά χάπια εμφανίζουν παρόμοια φυσικά σήματα και ομαδοποιούνται όσον αφορά τα κριτήρια διάγνωσης εξάρτησης. Τέλος, σημάδια και συμπτώματα απόσυρσης από διεγερτικές ουσίες όπως είναι οι αμφεταμίνες και η κοκαΐνη, καθώς και από τον καπνό και την κάνναβη, είναι συχνά παρόντα, αλλά είναι λιγότερο ορατά.^{47, 48}

Ωστόσο, στις περισσότερες κατηγορίες ουσιών, το ιστορικό προηγούμενης απόσυρσης σχετίζεται με μια πιο σοβαρή κλινική πορεία και η αναγνώριση συνδρόμου στέρησης έχει συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια ανάλογα με τη φύση της. Διακρίνονται σε 4 συγκεκριμένα κριτήρια, όπου μετρούνται φυσικά σήματα για τον εντοπισμό συμπτωμάτων απόσυρσης. Το πρώτο κριτήριο (κριτήριο Α) αποτελείται από τις γενικές αλλαγές που παρουσιάζονται στη συμπεριφορά, τη φυσιολογία και / ή εμφανείς γνωστικές αλλαγές. Το δεύτερο κριτήριο (κριτήριο Β) σχετίζεται με την εκδήλωση των κλινικών στοιχείων που εμφανίζονται μετά από 1 έως 3 ημέρες από τη διακοπή της κατανάλωσης της ουσίας. Το τρίτο κριτήριο (κριτήριο Γ) αποτελεί την εκδήλωση κόπωσης και ταλαιπωρίας του σώματος ή οποία εμφανίζεται εξαιτίας της αποχής από την ουσία και εντοπίζεται κλινικά, καθώς και μείωση της συχνότητας πραγματοποίησης συνηθισμένων δραστηριοτήτων. Τέλος, το τέταρτο κριτήριο (κριτήριο Δ) αξιολογεί τα συμπτώματα που έχουν εμφανιστεί στον οργανισμό και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αυτές οι δυσμενείς παρενέργειες οφείλονται καθαρά στην έλλειψη κατανάλωσης της συγκεκριμένης ουσίας και όχι λόγω αποχής από κάποια άλλη, ενώ δε μπορούν να τεκμηριωθούν από κάποια περίπτωση δηλητηρίασης.⁴⁸

Τα συμπτώματα απόσυρσης από την καφεΐνη εμφανίζονται και τόσο στα ζώα, όσο και στους ανθρώπους. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ζωικά μοντέλα, η αποχή από την καφεΐνη μετά την εμφάνιση εξάρτησης εξαιτίας της μακράς διάρκειας χορήγησης καφεΐνης, ανέφεραν μια μείωση στην κινητική δραστηριότητα και τη λειτουργική απόκριση.⁴⁶ Η απόσυρση της καφεΐνης μεταφράζεται σε τυπικά συμπτώματα στον άνθρωπο. Οι πιο συχνά αναφερόμενες είναι πονοκεφάλους, αισθήματα αδυναμίας, υπνηλία και υπνηλία, μειωμένη συγκέντρωση, κόπωση και δυσκολία στην εργασία, κατάθλιψη, άγχος, ευερεθιστότητα, αυξημένη ένταση των μυών, περιστασιακά τρόμος και ναυτία και έμετο, καθώς και συναισθήματα απόσυρσης. Τα συμπτώματα απόσυρσης γενικά αρχίζουν αργά, περίπου 12–24 ώρες μετά από ξαφνική διακοπή της κατανάλωσης καφεΐνης και μεγιστοποιούνται μετά από 1 ή 2 ημέρες μη κατανάλωσης και κορυφώνονται μέσα σε λίγες μέρες. Ωστόσο, σε μερικά άτομα, αυτά τα συμπτώματα μπορούν να εμφανιστούν μόνο σε 3-6 ώρες και διαρκεί για μία εβδομάδα. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται δεν σχετίζονται με την ποσότητα καφεΐνης που καταναλώνει ο κάθε άνθρωπος σε ημερήσια βάση. Και στα ζώα και στους ανθρώπους τα συμπτώματα απόσυρσης και στέρησης ανακουφίζονται γρήγορα από την κατανάλωση καφεΐνης.^{46, 49}

Ο μηχανισμός που έχει προταθεί ως πιθανός για την εμφάνιση των συμπτωμάτων απόσυρσης στον οργανισμό είναι η ρύθμιση μέσω των υποδοχέων της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και συγκεκριμένα στους υποδοχείς της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα στο σύστημα ανταμοιβής. Οι οξείες επιδράσεις της καφεΐνης θα μπορούσαν να συνδεθούν με μια τροποποίηση στη βιοδιαθεσιμότητα ή την ευαισθησία των υποδοχέων, όσον αφορά τη διέγερση που θα προκύψει. Η στέρηση καφεΐνης φαίνεται να οδηγεί σε μια αλλαγή στην τριτοταγή δομή της πρωτεΐνης του υποδοχέα της ντοπαμίνης. Η συσχέτιση αυτή ενθαρρύνεται από το γεγονός ότι οι υποδοχείς της ντοπαμίνης και

της αδενοσίνης βρέθηκαν να σχετίζονται ως ετεροδιμερή στη μεμβράνη των νευρικών κυττάρων του συστήματος ανταμοιβής του ραβδωτού σώματος.⁴⁷

Για την αποσαφήνιση των επιδράσεων της στέρησης καφεΐνης στον οργανισμό ανθρώπων, πραγματοποιήθηκαν διάφορες κλινικές μελέτες. Στις μελέτες αυτές, άτομα που λάμβαναν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης σε ημερήσια βάση, χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στη μια ομάδα, συνεχίστηκε κανονικά η χορήγηση καφεΐνης, ενώ στη δεύτερη ομάδα τα άτομα λάμβαναν ροφήματα τα οποία δεν περιείχαν καφεΐνη χωρίς να το γνωρίζουν, αποτέλεσαν δηλαδή την εικονική ομάδα (placebo). Στη συνέχεια, μετρήθηκαν οι υποκειμενικές αποκρίσεις στην καφεΐνη και το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αποκρίσεις των ατόμων που επιλέχθηκαν να καταναλώνουν καφεΐνη και των ατόμων που επιλέχθηκαν να καταναλώνουν εικονικό φάρμακο διέφεραν μεταξύ τους. Τα άτομα που καταναλώναν καφεΐνη, η καφεΐνη παρήγαγε θετικά υποκειμενικά αποτελέσματα, σε αντίθεση με τα αρνητικά αποτελέσματα που εμφάνιζαν τα άτομα που λάμβαναν το εικονικό ρόφημα.⁴⁹

Συγκριτικά, τα αποτελέσματα των δυο ομάδων έδειξαν ότι τα άτομα που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο εμφάνιζαν μόνο αρνητικά συμπτώματα, σε σχέση με τα άτομα που επιλέχθηκαν να καταναλώνουν καφεΐνη, των οποίων οι αποκρίσεις ήταν θετικές. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αποτελούν επιπλέον απόδειξη ότι η καφεΐνη είναι ένα ψυχοδιεγερτικό μόριο που προκαλεί εξάρτηση, ενώ η απομάκρυνσή του από τον οργανισμό προκαλεί συμπτώματα απόσυρσης και στέρησης. Συνεπώς, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η σωματική εξάρτηση μπορεί να ενισχύσει τα ενισχυτικά αποτελέσματα της καφεΐνης.⁴⁹

Τα συμπτώματα στέρησης που εμφανίζονται από τον περιορισμό της κατανάλωσης καφεΐνης εξαφανίζονται αμέσως μετά την πρόσληψη και την απορρόφηση καφεΐνης. Αυτό το αποτέλεσμα συνδέεται στενά με το ψυχολογική ικανοποίηση που σχετίζεται με την κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη. Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται ιδιαίτερα κατά την κατανάλωση του πρώτου φλιτζανιού καφέ της ημέρας. Όσον αφορά την απομάκρυνση των συμπτωμάτων, η κατανάλωση καφεΐνης κατά την εμφάνιση του συνδρόμου στέρησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως τρόπος εξομάλυνσής τους μέσω μηχανισμών της αντιστροφής απόσυρσης. Επιπλέον, η πιθανή αναστροφή των πονοκεφάλων που προκαλούνται από την απόσυρση της καφεΐνης και άλλων συμπτωμάτων από την απορρόφηση της καφεΐνης από μόνη της είναι γνωστή για πάνω από 50 χρόνια και ήταν εμφανίζεται επανειλημμένα. Έχει παρατηρηθεί ότι η εμφάνιση πονοκεφάλου κατά την περίοδο που δεν προσλαμβάνεται καφεΐνη, οδηγεί τον ίδιο τον άνθρωπο στην κατανάλωση της με αυτόματο, σαν αντανακλαστικό τρόπο. Κατά τη διάρκεια που εμφανίζονται τα συμπτώματα στέρησης, η κατανάλωση καφεΐνης αποτελεί σημαντικό συστατικό για τη βελτίωσης της προσοχής, της απόδοσης και της εγρήγορσης.^{49,50}

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που έχει σχετιστεί με την επίδραση της κατανάλωσης καφεΐνης στην αντιστροφή της εμφάνισης συμπτωμάτων είναι η περιεκτικότητα του ροφήματος που καταναλώνεται σε καφεΐνη. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση της καφεΐνης που καταναλώνεται, τόσο πιο γρήγορα απομακρύνονται τα δυσάρεστα συμπτώματα που έχουν προκληθεί από την έλλειψη καφεΐνης στον οργανισμό. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της κατανάλωσης καφεΐνης που σχετίζονται με την αλλαγή της διάθεσης και την αύξηση της εγρήγορσης, φαίνεται να υποκινεί τους ανθρώπους να πίνουν καφέ ή ποτά που περιέχουν καφεΐνη.

Άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης και χαρακτηρίζονται ως «βαριοί καταναλωτές καφεΐνης» εμφανίζουν μια προτίμηση για τον καφέ που περιέχει καφεΐνη, ενώ εκείνοι που πίνουν καφέ χωρίς καφεΐνη επιλέγουν είτε καφέ χωρίς καφεΐνη είτε με καφεΐνη.

Όταν τα άτομα κατηγοριοποιούνται μεταξύ αυτών που επιλέγουν την κατανάλωση καφεΐνης και αυτών που επιλέγουν την κατανάλωση ροφημάτων που δεν περιέχουν καφεΐνη, τα άτομα της πρώτης ομάδας τείνουν να αναφέρουν και τα δύο θετικά υποκειμενικά αποτελέσματα της καφεΐνης, δηλαδή αίσθημα διέγερσης και θετικά αποτελέσματα στη διάθεση και την επαγρύπνηση, καθώς και αρνητικά υποκειμενικά αποτελέσματα του εικονικού φαρμάκου όπως πονοκέφαλο και κόπωση. Αντίστοιχα, τα άτομα που επιλέγουν να μην καταναλώσουν ροφήματα με καφεΐνη, τείνουν να αναφέρουν ότι βιώνουν αρνητικές επιδράσεις της καφεΐνης, με κυριότερες το άγχος και τη δυσφορία. 49

Από ό,τι φαίνεται από τη μελέτη της κατανάλωσης καφεΐνης και της συσχέτισής της με την εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης, η καφεΐνη είναι όντως ένα ψυχοδιεγερτικό μόριο, το οποίο έχει εξαρτησιογόνο δράση. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά την κατανάλωσή της ότι η καφεΐνη μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στέρησης στον οργανισμό, όταν δε λαμβάνεται με μέτρο, καθώς και όταν απομακρύνεται από τον οργανισμό. Πράγματι, η Αμερικανική Ένωση Ψυχιατρικής, από το 2013 έχει κάνει αποδεκτή την «απόσυρση καφεΐνης» από τον οργανισμό ως κλινική διάγνωση σε άτομα που εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα. 49, 50

Συμπέρασμα

Η καφεΐνη, γνωστή και ως 1,3,7- τριμεθυλοξανθίνη, είναι ένα αλκαλοειδές μόριο που ανήκει στην οικογένεια των μεθυλοξανθινών και που συναντάται στη φύση σε αρκετά φυτά. Τα κυριότερα φυτά που παράγουν καφεΐνη είναι τα *Coffea Arabica* και *Coffea robusta*, καθώς και τα τεϊόδεντρα του είδους *Camelia siniensis*. Επιπλέον, η καφεΐνη εντοπίζεται σε ροφήματα τσαγιού και κακάο και ποσότητα καφεΐνης που περιέχει κάθε προϊόν ποικίλει με τον καφέ να έχει την υψηλότερη περιεκτικότητα, ενώ η ποσότητα της καφεΐνης μπορεί να διαφέρει ακόμα και μεταξύ ροφημάτων της ίδιας κατηγορίας. Η καφεΐνη, λόγω της ολοένα και αυξανόμενης κατανάλωσής της από ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των ανθρώπων σε όλο τον κόσμο, έχει χρησιμοποιηθεί σε ποικιλίες μελετών, τόσο σε πειραματικό επίπεδο, όσο και σε κλινικές δοκιμές. Οι μελέτες αυτές υπέδειξαν ότι η διεγερτική δράση της καφεΐνης προέρχεται από την ανταγωνιστική δράση της σε σχέση με το μόριο της αδενοσίνης, το οποίο προσδένεται στους υποδοχείς της αδενοσίνης στον εγκέφαλο και επάγουν σηματοδοτικά μονοπάτια που σχετίζονται με την ηρεμία και τη χαλάρωση του οργανισμού. Η καφεΐνη, το μόριο της οποίας έχει παρόμοια δομή με το μόριο της αδενοσίνης, προσδένεται στους υποδοχείς του εγκεφάλου και αναστέλλει τη δράση της αδενοσίνης, επάγοντας διεγερτικές ιδιότητες, όπως εγρήγορση, υπερκινητικότητα και μείωση του αισθήματος κόπωσης. Επιπλέον, έχει την ικανότητα δράσης σαν αντιοξειδωτικό μόριο, το οποίο απομακρύνει τις ελεύθερες ρίζες

οξυγόνου από το εσωτερικό του κυττάρου, οι οποίες παράγονται από μεταβολικές διεργασίες του κυττάρου, αλλά και από την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και έχουν τοξικές συνέπειες για την επιβίωση του. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα δείχνουν θετική επίδραση σε διάφορα όργανα και ιστούς του οργανισμού. Κάποια από αυτά είναι το δέρμα, όπου εμποδίζει την εμφάνιση του φαινομένου της φυσικής γήρανσης των κυττάρων αλλά και των επιβλαβών συνεπειών της πρόσπτωσης της υπεριώδους ακτινοβολίας του ήλιου στην επιφάνειά του, προκαλώντας το φαινόμενο της φωτογήρανσης. Επιπλέον, συμβάλλει στη μείωση της κυτταρίτιδας και της τριχόπτωσης. Επιπλέον, έχει θετική δράση στο μεταβολισμό, καθώς αποτρέπει την εμφάνιση διαβήτη τύπου II μέσω της αύξησης της ευαισθησίας των κυττάρων στη γλυκόζη του αίματος, καθώς και στη μείωση του βάρους και την εμφάνιση παχυσαρκίας, μέσω της ενεργοποίησης της ορμόνης λεπτίνης. Επίσης, συμβάλλει στην καλή υγεία του ήπατος, του κύριου οργάνου μεταβολισμού της καφεΐνης, μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης ηπατικών νοσημάτων, όπως κίρρωση και ίνωση. Τέλος, φαίνεται να διαθέτει αντικαρκινικές ιδιότητες, καθώς σε κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια, η κατανάλωση καφεΐνης έχει σχετιστεί με μειωμένα επίπεδα εμφάνισης καρκίνου σε σχέση με άτομα που δεν καταλάωναν καφεΐνη, καθώς και καλύτερη έκβαση στην αντιμετώπιση τους. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση καφεΐνης έχει βρεθεί ότι έχει θετική επίδραση στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του παχέος εντέρου, του παγκρέατος, του ήπατος και του δέρματος.

Παρ' όλα αυτά, έχουν βρεθεί και αρνητικές συνέπειες από την κατανάλωση καφεΐνης. Οι συνέπειες αυτές σχετίζονται με την ικανότητα του οργανισμού να μεταβολίσει την ποσότητα καφεΐνης που προσλαμβάνεται. Η ικανότητα μεταβολισμού έχει σχετιστεί με γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι είναι πολυμορφισμοί γονιδίων ενζύμων που συμμετέχουν στο μονοπάτι μεταβολισμού της καφεΐνης, επηρεάζοντας την ενεργότητά τους. Όσον αφορά τα διάφορα όργανα του οργανισμού, αρνητικές συσχετίσεις έχουν γίνει με τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς και της λειτουργίας των νεφρών. Το σημαντικότερο πρόβλημα ωστόσο παρουσιάζεται στο αναπαραγωγικό σύστημα. Η κατανάλωση καφεΐνης επιδρά αρνητικά στην ακεραιότητα των γεννητικών κυττάρων, τόσο των ανδρών, όσο και των γυναικών, οδηγώντας στη στειρότητα και την υπογονιμότητα. Επιπλέον, η κατανάλωση καφεΐνης από μητέρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει καταστροφικές συνέπειες για το έμβryo και το νεογνό. Η κατανάλωση καφεΐνης έχει σχετιστεί με αυξημένα ποσοστά αποβολών, πρόωρων γεννήσεων και θάνατος των νεογνών αμέσως μετά τη γέννηση, καθώς και μειωμένο σωματικό βάρος και ανωμαλίες στο νευρικό σύστημα και τα οστά. Επιπλέον κατά την ανάπτυξη των παιδιών, εμφανίζονται διαταραχές, όπως η παιδική παχυσαρκία.

Σχετικά με την κατανάλωση καφεΐνης, έχουν παρατηρηθεί 3 καταστάσεις που επάγονται από τη συνεχή κατανάλωση καφεΐνης. Η ανοχή, η πρώτη κατάσταση, οδηγεί στη μείωση της ευαισθησίας του οργανισμού στο μόριο της καφεΐνης, με αποτέλεσμα να μην εμφανίζονται τα διεγερτικά αποτελέσματά της και ο οργανισμός να προσλαμβάνει ολόένα και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πέρασμα του χρόνου. Η εξάρτηση από την καφεΐνη, είναι η κατάσταση στην οποία η κατανάλωση καφεΐνης είναι πλέον απαραίτητη για τον άνθρωπο σε ημερήσια βάση, γιατί η έλλειψή του θα οδηγήσει σε σύνδρομο στέρησης, το οποίο είναι η τρίτη κατάσταση. Στο σύνδρομο στέρησης εμφανίζονται κλινικά συμπτώματα, όπως πονοκέφαλοι, κόπωση κλπ., τα οποία εμφανίζονται όταν τα επίπεδα καφεΐνης στον οργανισμό είναι χαμηλά και εξαφανίζονται με την επαναπρόσληψη ποσότητας καφεΐνης. Συνεπώς, η κατανάλωση καφεΐνης μπορεί να έχει τόσο θετικές, όσο και

αρνητικές συνέπειες για τον οργανισμό. Για το λόγο αυτό η πρόσληψή της πρέπει να γίνεται προσεκτικά από τον κάθε άνθρωπο και σε συγκεκριμένες ποσότητες, για την απόλαυση των θετικών αποτελεσμάτων, αλλά και αποφυγή των δυσμενών συνεπειών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ιστορική Αναδρομή

Fredholm, B. B. (2010). *Methylxanthines* (Vol. 200). Springer Science & Business Media.

1. Evans, J., Richards, J. R., & Battisti, A. S. (2020). Caffeine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
2. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519>
3. Heckman, M. A., Weil, J., & De Mejia, E. G. (2010). Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *Journal of food science*, 75(3), R77-R87.
4. <https://www.worldatlas.com/articles/top-coffee-producing-countries.html>
5. <https://www.ncausa.org/About-Coffee/10-Steps-from-Seed-to-Cup>
6. van Dam, R. M., Hu, F. B., & Willett, W. C. (2020). Coffee, caffeine, and health. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 369-378.
7. Nehlig, A., Daval, J. L., & Debry, G. (1992). Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Research Reviews*, 17(2), 139-170.
8. Alasmari F. (2020). Caffeine induces neurobehavioral effects through modulating neurotransmitters. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 28(4), 445–451. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.02.005>
9. Cover, K. K., & Mathur, B. N. (2020). Axo-axonic synapses: Diversity in neural circuit function. *The Journal of comparative neurology*, 10.1002/cne.25087. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cne.25087>
10. Brian S. Meldrum, Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology, *The Journal of Nutrition*, Volume 130, Issue 4, April 2000, Pages 1007S–1015S, <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1007S>
11. Petroff O. A. (2002). GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 8(6), 562–573. <https://doi.org/10.1177/1073858402238515>
12. Yang, D., Ding, C., Qi, G., & Feldmeyer, D. (2020). Cholinergic and Adenosinergic Modulation of Synaptic Release. *Neuroscience*, S0306-4522(20)30367-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.06.006>
13. Kolahdouzan, M., & Hamadeh, M. J. (2017). The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*, 23(4), 272–290. <https://doi.org/10.1111/cns.12684>

14. Lara, D. R. (2010). Caffeine, mental health, and psychiatric disorders. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(s1), S239-S248.
15. Urmacher, C. (1990). Histology of normal skin. *The American journal of surgical pathology*, 14(7), 671-686.
16. Li, Y. F., Ouyang, S. H., Tu, L. F., Wang, X., Yuan, W. L., Wang, G. E., ... & Kurihara, H. (2018). Caffeine protects skin from oxidative stress-induced senescence through the activation of autophagy. *Theranostics*, 8(20), 5713.
17. Bosch, R., Philips, N., Suarez-Perez, J. A., Juarranz, A., Devmurari, A., Chalensouk-Khaosaat, J., & González, S. (2015). Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals. *Antioxidants (Basel)* 4 (2): 248–268.
18. Zhang, J., Wang, X., Vikash, V., Ye, Q., Wu, D., Liu, Y., & Dong, W. (2016). ROS and ROS-mediated cellular signaling. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
19. León-Carmona, J. R., & Galano, A. (2011). Is caffeine a good scavenger of oxygenated free radicals?. *The journal of physical chemistry. B*, 115(15), 4538–4546.
<https://doi.org/10.1021/jp201383y>
20. Herman, A., & Herman, A. P. (2013). Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin pharmacology and physiology*, 26(1), 8-14.
21. Bilge, U., Unluoglu, I., Sari, G. G., Mengulluoglu, N. O., Bilge, N. S. Y., & Bilgin, M. (2017). The acute effect of coffee intake on hormones that affect glucose and glucose metabolism in healthy individuals.
22. Reis, C. E., Dórea, J. G., & da Costa, T. H. (2019). Effects of coffee consumption on glucose metabolism: A systematic review of clinical trials. *Journal of traditional and complementary medicine*, 9(3), 184-191.
23. Harpaz, E., Tamir, S., Weinstein, A., & Weinstein, Y. (2017). The effect of caffeine on energy balance, *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 28(1), 1-10.
doi: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0090>
24. Greenberg, J. A., Axen, K. V., Schnoll, R., & Boozer, C. N. (2005). Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *International journal of obesity*, 29(9), 1121-1129.
25. Alferink, L. J., Kieft-de Jong, J. C., & Darwish Murad, S. (2018). Potential mechanisms underlying the role of coffee in liver health. *Semin Liver Dis*, 38(3), 193-214.
26. Ward, N., Whitney, C., Avery, D., & Dunner, D. (1991). The analgesic effects of caffeine in headache. *Pain*, 44(2), 151-155.
27. Nowaczewska, M., Wiciński, M., & Kaźmierczak, W. (2020). The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients*, 12(8), 2259.
28. Gurley, B. J., Steelman, S. C., & Thomas, S. L. (2015). Multi-ingredient, caffeine-containing dietary supplements: history, safety, and efficacy. *Clinical therapeutics*, 37(2), 275-301.

29. Luo, L., & Lane, M. E. (2015). Topical and transdermal delivery of caffeine. *International Journal of Pharmaceutics*, 490(1-2), 155-164
30. Nehlig, A. (2018). Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacological reviews*, 70(2), 384-411.
31. Mullins, V. A., Bresette, W., Johnstone, L., Hallmark, B., & Chilton, F. H. (2020). Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? *Nutrients*, 12(10), 3118.
32. Landolt, H. P. (2012). “No thanks, coffee keeps me awake”: individual caffeine sensitivity depends on ADORA2A genotype. *Sleep*, 35(7), 899-900.
33. Rixsen, N. P., Rongen, G. A., & Smits, P. (2009). Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease. *Pharmacology & therapeutics*, 121(2), 185-191.φ
34. Chou, T. M., & Benowitz, N. L. (1994). Caffeine and coffee: effects on health and cardiovascular disease. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 109(2), 173-189.
35. Turnbull, D., Rodricks, J. V., Mariano, G. F., & Chowdhury, F. (2017). Caffeine and cardiovascular health. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 89, 165-185.
36. de Melo Pereira, G. V., de Carvalho Neto, D. P., Júnior, A. I. M., do Prado, F. G., Pagnoncelli, M. G. B., Karp, S. G., & Soccol, C. R. (2020). Chemical composition and health properties of coffee and coffee by-products. In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 91, pp. 65-96). Academic Press.
37. Gökçen, B. B., & Şanlıer, N. (2019). Coffee consumption and disease correlations. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(2), 336-348.
38. Romualdo, G. R., Rocha, A. B., Vinken, M., Cogliati, B., Moreno, F. S., Chaves, M. A. G., & Barbisan, L. F. (2019). Drinking for protection? Epidemiological and experimental evidence on the beneficial effects of coffee or major coffee compounds against gastrointestinal and liver carcinogenesis. *Food Research International*, 123, 567-589.
39. Iriondo-DeHond, A., Uranga, J. A., Del Castillo, M. D., & Abalo, R. (2021). Effects of Coffee and Its Components on the Gastrointestinal Tract and the Brain–Gut Axis. *Nutrients*, 13(1), 88.
40. Inoue, M., & Tsugane, S. (2019). Coffee Drinking and Reduced Risk of Liver Cancer: Update on Epidemiological Findings and Potential Mechanisms. *Current nutrition reports*, 8(3), 182-186.
41. Barghouthy, Y., Corrales, M., Doizi, S., Somani, B. K., & Traxer, O. (2020). Tea and coffee consumption and pathophysiology related to kidney stone formation: a systematic review. *World Journal of Urology*, 1-10.
42. Peacock, A., Mattick, R. P., & Bruno, R. (2017). A review of caffeine use as a risk or protective factor for women's health and pregnancy. *Current opinion in psychiatry*, 30(4), 253-259.
43. James, J. E. (2020). Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review

with implications for advice to mothers and mothers-to-be. *BMJ evidence-based medicine*.

44. Baptiste-Roberts, K., & Leviton, A. (2020, October). Caffeine exposure during pregnancy: Is it safe?. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (p. 101174). WB Saunders.
45. Christian, M. S., & Brent, R. L. (2001). Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology*, *64*(1), 51-78.
46. Fanlong, B., Feng, X., Yang, X. Y., Ren, J., & Cao, H. J. (2020). Relationship between caffeine intake and infertility: a systematic review of controlled clinical studies.
47. Daly, J. W., & Fredholm, B. B. (1998). Caffeine--an atypical drug of dependence. *Drug and alcohol dependence*
48. Ferré, S. (2016). Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: implications for substance use disorders. *Psychopharmacology*, *233*(10), 1963-1979.
49. dos Santos, M. K. F., Gavioli, E. C., Santa Rosa, L., de Paula Soares-Rachetti, V., & Lobão-Soares, B. (2018). Craving espresso: the dialectics in classifying caffeine as an abuse drug. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, *391*(12), 1301-1318.
50. Nehlig, A. (1999). Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *23*(4), 563-576.