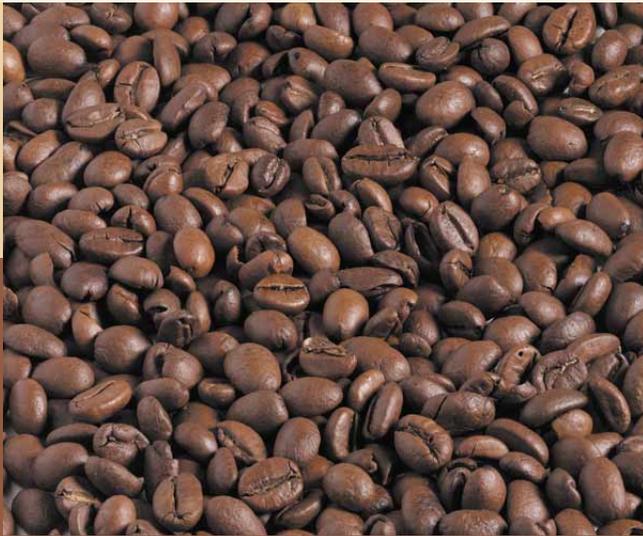


# Caffè e Salute





## Caffè e Salute

*Testi a cura di:  
Alessandra Tavani - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"*

*Revisione a cura di:  
Amleto D'Amicis*

*Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"  
Via La Masa, 19 - 20156 Milano  
Tel. 02 390141  
[www.marionegri.it](http://www.marionegri.it)*

## Introduzione

Dopo il tè, il caffè è la bevanda più consumata al mondo. In passato, bere caffè era considerata una cattiva abitudine paragonata all'eccedere nel bere alcol o a fumare. Tuttavia, a differenza di alcol e fumo che sono davvero nocivi per la salute, nel tempo si sono accumulate numerose evidenze scientifiche a dimostrare che non solo il caffè non fa male (tranne in soggetti con alcune patologie), ma, se consumato in dosi moderate, può addirittura far bene. Poiché la sostanza più nota contenuta nel caffè, la caffeina, è quella che può avere maggiori controindicazioni, qualche cautela è d'obbligo per coloro che metabolizzano lentamente la caffeina o che hanno esplicite controindicazioni mediche. Queste persone, tuttavia, possono sostituire il caffè con il caffè decaffeinato, ricco delle medesime sostanze del caffè originale ma privo della caffeina.

## Composizione del caffè verde e tostato

Per meglio comprendere i rapporti tra caffè e salute, è bene ricordare le principali caratteristiche merceologiche del caffè e accennare alla sua composizione bromatologica.

La lista completa dei composti presenti nel caffè è lunga dall'essere definita. Tuttavia, tra le centinaia di sostanze, forse più di mille, presenti nel caffè, ne è stato identificato un certo numero. Nel caffè verde, cioè quello prodotto dalla pianta, la loro distribuzione e quantità possono variare da varietà a varietà della polvere, del luogo e terreno di crescita e della lavorazione delle bacche. Alcune sostanze sono addirittura tipiche di una varietà e mancano in un'altra. Tra quelle identificate, molte sono "sostanze bioattive", ossia capaci di esercitare un ruolo nel metabolismo della cellula. In ogni caso,

tutti i tipi di caffè hanno delle caratteristiche chimiche di base comuni. Le principali sostanze contenute nel chicco di caffè sono: i lipidi (grassi terpenici Cafestolo e Khaweo), le cere, gli amminoacidi, i carboidrati (prevalentemente insolubili), i minerali (tra cui potassio, calcio, magnesio, fosfati, solfati), i precursori delle vitamine (trigonellina), gli antiossidanti e alcaloidi blandamente stimolanti come la caffeina, tra tutte, certamente la più nota, anche se rappresenta solo circa il 2% del caffè. Bisogna ricordare che, nonostante la presenza di tutte queste sostanze, il caffè, nelle dosi contenute in una tazzina, praticamente non apporta calorie (se non quella dell'eventuale zucchero aggiunto).

## Composizione del caffè verde

Le varietà di caffè esistenti sono circa 60, ma solo 25 producono frutti con un valore commerciale e tra questi sono solo 4 i tipi di caffè utilizzati per preparare la bevanda.

La varietà più conosciuta è sicuramente la *Coffea arabica* L., semplicemente denominata *Arabica*, tra cui la più rinomata è la Moka. Originaria della penisola arabica, tale varietà è coltivata oggi sia nei luoghi di origine sia in altri paesi del Centro e Sud America. Le colture sono poste in terreni di montagna ricchi di minerali. L'altra varietà è la *Coffea canephora* Pierre ex Froehner, denominata *Robusta*, una varietà di caffè molto diffusa perché la pianta resiste molto bene alle malattie e può essere coltivata anche in pianura. È originaria del Congo, ma oggi è coltivata in diversi paesi. È stata prodotta anche una varietà "mista" tra l'*Arabica* e la *Robusta*, l'*Arabusta*. Una terza varietà, la *Liberica*, è coltivata soprattutto in Liberia e in Costa d'Avorio. I semi sono grandi e resistenti ai parassiti. La sua qualità è inferiore a quella dell'*Arabica* e della *Robusta*, anche se i chicchi sono molto profumati. La quarta varietà, l'*Excelsa*, cresce ovunque ed è molto resistente, fornisce una resa elevata e ha un gusto simile a quello dell'*Arabica*. Le varietà più diffuse in Italia sono l'*Arabica* e la *Robusta*, che presentano differenze

sia qualitative sia quantitative nella loro composizione chimica. L'*Arabica* contiene più lipidi e altre sostanze come la trigonellina, mentre la *Robusta* contiene più caffeina e acidi clorogenici (tabella 1)<sup>(1)</sup>.

### Tabella 1. Composizione del caffè delle qualità Arabica e Robusta

(composizione in per cento di materia secca) Fonte INRAN<sup>(1)\*</sup>

Composto	caffè verde		caffè tostato	
	Arabica	Robusta	Arabica	Robusta
caffeina	1.2	2.2	1.3	2.4
minerali totali	4.2	4.4	4.5	4.7
di cui: potassio	1.7	1.7	1.8	1.9
lipidi terpenici	16.0	10.0	17.0	11.0
trigonellina (niacina dopo tostatura)	1.0	0.7	1.0	0.7
proteine, aminoacidi	11.5	11.8	10.0	10.0
acidi alifatici	1.4	1.4	2.4	2.5
acidi clorogenici	6.5	10.0	2.7	3.1
glicosidi	0.2	tracce	ND	ND
carboidrati	58.0*	59.5*	38.0	41.5
sostanze volatili (aroma)	ND	ND	0.1	0.1
melanoidine (per differenza)	ND	ND	23.0	23.0
acqua	8-12	8-12	1-5	1-5

ND non disponibile

\* calcolati per differenza togliendo da 100 le frazioni di proteine e minerali totali. Includono anche la fibra.

### Composizione del caffè tostato

La composizione del caffè si modifica sensibilmente con la torrefazione o tostatura, il processo termico che trasforma il chicco verde in chicco tostato, pronto per essere macinato e usato per la preparazione della bevanda: molti composti si trasformano, alcuni scompaiono, altri si formano. Poiché i processi di torrefazione possono differire a seconda del tipo di tostatura desiderata, anche la composizione del caffè tostato risulta differente. È pertanto facile immaginare quanto possa

essere diversa la composizione dei vari tipi di miscele di caffè in commercio. A titolo di esempio, nella tabella 1 viene riportata la composizione media grezza delle due principali specie di caffè, sia nel chicco verde, sia nel chicco tostato<sup>(1)</sup>.

All'inizio del processo di tostatura il caffè verde subisce una riduzione di volume, fino a quando i chicchi raggiungono una temperatura di 160°C; successivamente iniziano le perdite organiche con la formazione di anidride carbonica, con il rigonfiarsi dei chicchi e la riduzione della loro apparente densità. A questa temperatura, avvengono importanti trasformazioni chimiche e si formano molte centinaia di sostanze volatili, che determinano l'aroma del caffè tostato, insieme ai pigmenti marroni, le melanoidine, sostanze prevalentemente non assorbite dall'intestino e la cui struttura e ruolo sono oggi di grande interesse per la ricerca. Sopra i 200°C la reazione diventa esotermica e, superati i 240°C, il chicco di caffè inizia a bruciare con formazione di fuliggine. Tale temperatura è quindi da non raggiungere.

Contrariamente al caffè verde, il caffè tostato, in particolar modo quello macinato, perde in pochi giorni gusto e fragranza se non è protetto dall'ossigeno; mentre, se protetto da luce e da ossigeno (sottovuoto o in atmosfera controllata e al buio), il caffè si può mantenere per molti mesi senza apprezzabili perdite organolettiche.

### Composizione della bevanda

L'estrazione dei composti chimici da parte dell'acqua varia in funzione del metodo di preparazione della bevanda. Con tutti i tipi di preparazione si perde una parte consistente non solubile della polvere di caffè (come la maggior parte dei carboidrati e delle proteine che rimangono nei fondi di caffè) e si ha una leggera perdita di sostanze volatili (aroma). Se la bevanda è tenuta in caldo per molte ore, può verificarsi una idrolisi con conseguente aumento dell'acidità e modificazione nella composizione di sostanze volatili con mutamento anche del sapore.



In Italia si bevono quasi esclusivamente:

- 1) il *caffè espresso*, preparato facendo attraversare la polvere di caffè finemente macinato da acqua sottopressione (circa 9 bar) a una temperatura di 92°-95°C per circa 30 secondi; la tazzina contiene circa 30-40 ml di bevanda;
- 2) il *caffè moka*, preparato nell'omonima caffettiera facendo risalire per ebollizione l'acqua calda, che attraversa la polvere di caffè macinato medio-fine, rimanendo in contatto con essa per 1-2 minuti; la tazzina contiene 30 ml di bevanda o più;
- 3) il *caffè solubile*, meno comune, preparato sciogliendo 1,5-3 grammi di caffè liofilizzato in acqua calda; la tazza può contenere dai 40 ai 190 ml.

Queste bevande apportano trascurabili quantità di proteine, lipidi, carboidrati e sali minerali e un apporto calorico nullo, se si escludono eventuali aggiunte di zucchero e latte<sup>(2)</sup>.

Anche all'interno di una stessa preparazione, tuttavia, molte sono le variabili in gioco. Prima di tutto la quantità di polvere. Anche nella preparazione più standardizzata, l'espresso del bar, la bevanda caffè prodotta con la stessa macchina, nello stesso bar può variare notevolmente. Basti pensare che la quantità di polvere di caffè in una porzione varia tra 6 e 6.5 gr e questa quantità dipende perfino dall'umidità dell'aria. In generale più è lungo il tempo di interazione tra l'acqua e la polvere, maggiore è l'estrazione di diverse sostanze. In particolare per quanto riguarda la caffeina nel nostro caffè all'italiana (espresso e moka), il contenuto di caffeina per tazzina varia dai 40 ai 80 mg (se di pura miscela arabica) decisamente inferiore al contenuto di una tazza di caffè filtrato di tipo americano.

Non solo la polvere, ma anche la bevanda contiene molti antiossidanti. Gli antiossidanti presenti nel caffè, infatti, sono talmente tanti da costituire nei paesi dell'Europa del Nord (dove il consumo di frutta e verdura è limitato) la principale fonte di antiossidanti. Anche in Italia, in un bevitore di 3 o più tazzine di caffè al giorno, il caffè costituisce una buona fonte di antiossidanti.



## Farmacologia di caffeina e caffè

La caffeina, nonostante rappresenti solo dall'1.3 al 2.4% di materia grezza del caffè, è la sostanza più nota e ha molte proprietà farmacologiche conosciute, anche se, a 180 anni dalla sua scoperta, impegna ancora molti ricercatori in numerosi studi.

La caffeina (1,3,7 tri-metilxantina) è un alcaloide presente in quantità minori anche in altre bevande e cibi come il tè, la cioccolata, il mate e nelle bibite analcoliche a base di cola. Nel caffè si ritrovano in quantità minori anche altre metilxantine, come la 1,3 di-metilxantina (nota come "teofillina" prevalentemente presente nel tè) e la 3,7 di-metilxantina (nota come "teobromina" prevalentemente presente nel cioccolato). Nella tabella 2 è riportato il quantitativo medio di caffeina in alcune bevande.

**Tabella 2. Contenuto medio stimato di caffeina (mg) in alcune bevande e alimenti**

espresso o moka	40-80/tazzina
caffè filtrato all'americana	115-120/tazza
istantaneo solubile liofilizzato	65-100/tazzina
cappuccino	70-80/tazza
decaffeinato	<5/tazzina
istantaneo solubile liofilizzato decaffeinato	<5/tazzina
bevande a base di cola	35-50/lattina
bevande energetiche (es Red Bull)	80/lattina
cioccolata/o	30-40/ barretta di 60 g
tè	40-50/tazza



### Proprietà farmacologiche della caffeina

La caffeina è un'antagonista competitivo sul recettore dell'adenosina, che ha un leggero effetto sedativo e viene considerato un "recettore del sonno". Pertanto la caffeina, antagonizzando l'adenosina, ha un effetto stimolante sul sistema nervoso centrale.

La tolleranza all'effetto stimolante della caffeina si induce rapidamente, cioè dopo 3-4 somministrazioni e già con dosi di 1-2 tazzine al giorno; insieme a essa si instaura una leggera dipendenza. I sintomi della sindrome di astinenza sono molto lievi e si riducono a una leggera sedazione, sonnolenza, senso di affaticamento, un leggero mal di testa e irritabilità; si eliminano con la somministrazione di circa 25 mg di caffeina oppure scompaiono in 3-4 giorni dopo la sospensione del caffè, per cui si può interrompere l'assunzione quando si vuole. Di conseguenza, la caffeina non è inserita nella lista delle sostanze stimolanti che producono dipendenza.

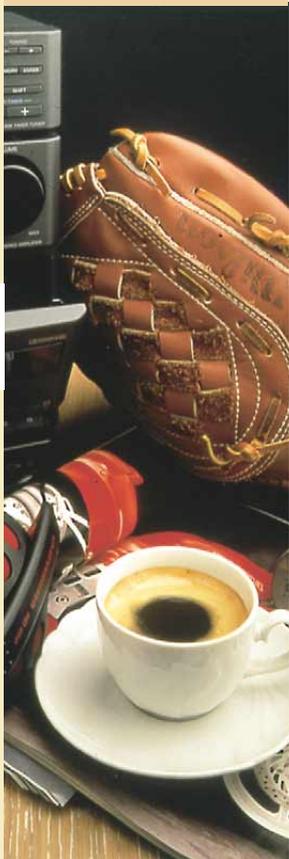
Per quanto riguarda la farmacocinetica, la caffeina ingerita per bocca nell'adulto entra in circolo in 30 minuti, viene assorbita al 99% nel giro di un'ora, non si lega alle proteine plasmatiche, ha il suo picco massimo dopo 2 ore dall'assunzione, ha una emivita di 2.5-4.5 ore nell'adulto, è eliminata dal sistema microsomiale epatico (citocromo P450 ossidasi) con le urine sottoforma di numerosi metaboliti (non determina accumulo se la sua ingestione è frazionata durante la giornata). I neonati, i bambini, le donne incinte, le donne che assumono contraccettivi orali e i soggetti con cirrosi hanno un metabolismo più lento della caffeina e quindi subiscono effetti più forti e duraturi. In particolare nelle donne che assumono contraccettivi orali l'emivita della caffeina è raddoppiata e durante l'ultimo trimestre di gravidanza è 15 volte più lunga. Al contrario, l'emivita della caffeina diminuisce nei fumatori e ciò potrebbe spiegare il maggior consumo di caffè che spesso si osserva nei fumatori.

Alle dosi comunemente consumate attraverso il caffè, gli effetti

della caffeina sono assai modesti; per avere gli effetti farmacologici clinicamente significativi, bisogna consumare dosi molto elevate di caffè in un tempo piuttosto ristretto (circa 300 mg di caffeina, equivalenti a 4-6 caffè moka o espresso in unica dose), data la breve emivita della caffeina. Una situazione difficilmente realizzabile con il normale consumo di caffè.

È stato mostrato che esistono delle varianti genetiche di alcuni enzimi per il metabolismo della caffeina. Vale a dire gli enzimi che metabolizzano la caffeina possono essere più o meno veloci nel metabolizzarla e questo è determinato geneticamente. È evidente che chi ha gli enzimi più veloci nel metabolizzare la caffeina elimina la sostanza più rapidamente e risente meno di tutti i suoi effetti, sia quelli desiderati che indesiderati. Questo soggetto può bere più caffè di chi ha un metabolismo della caffeina più lento e dopo l'ingestione ha nel sangue la caffeina per più tempo. Questo spiega, almeno in parte, perché alcune persone bevono caffè dopo cena e dormono mentre altre restano sveglie se consumano il caffè nel tardo pomeriggio. È quella che si chiama diversa suscettibilità alla caffeina e che ha spiegazioni biochimiche e genetiche. Il principale sistema endogeno responsabile del metabolismo della caffeina nell'uomo è il citocromo P450 1A2 (CYP1A2), responsabile di circa il 90-95% della eliminazione della sostanza. La variabilità genetica del CYP1A2 causa un'ampia variazione nel metabolismo individuale della caffeina. Una sostituzione A->C nella posizione 734 (CYP1A2\*1F) nel gene CYP1A2 diminuisce l'inducibilità enzimatica (come misurata dal rapporto caffeina plasmatica o urinaria verso i metaboliti della caffeina) che risulta in un metabolismo ridotto. I portatori della variante CYP1A2\*1F sono "lenti" metabolizzatori della caffeina, mentre gli individui omozigoti per il CYP1A2\*1° sono i "veloci" metabolizzatori della caffeina. Diversi studi attualmente sono rivolti a determinare se le varianti genotipiche del CYP1A2 possono essere associate a possibili diversi effetti della caffeina sulla prevenzione e





suscettibilità alle malattie<sup>(3)</sup>.

Dal punto di vista teorico ci sono numerose **interazioni della caffeina** con diversi farmaci<sup>(4)</sup>, soprattutto quelli attivi sul sistema nervoso centrale. Tuttavia, per la maggior parte dei farmaci non ci sono evidenze di una rilevanza clinica dell'interazione, eccetto per consumi molto alti di caffè (come 10 tazzine al giorno), che sono comunque sconsigliabili. L'unica sostanza per la quale l'interazione con il caffè è pericolosa è l'efedra e i suoi derivati, efedrina e pseudo efedrina<sup>(5)</sup>. Queste sostanze sono contenute in numerosi preparati dimagranti, integratori alimentari e decongestionanti nasali, cioè prodotti e farmaci da banco (assunti pertanto senza controllo medico e talvolta senza completa consapevolezza di ciò che si sta assumendo). L'interazione tra caffeina e i derivati dell'efedra in qualche caso può provocare tachicardia, ipertensione, aritmia cardiaca ed emorragie intracraniche talvolta gravi se non addirittura mortali. Tuttavia, prima di non consumare la caffeina, conviene eliminare l'efedrina, anche perché assumendo efedrina non si deve eliminare solo il caffè, ma anche la coca-cola, le bevande energetiche e i farmaci contenenti caffeina. La caffeina interagisce con i contraccettivi orali (l'emivita della caffeina è raddoppiata in chi li assume), qualche antibiotico, qualche antipsicotico, ma per avere le concentrazioni necessarie per effetti nocivi bisogna bere circa 10 tazzine di caffè al giorno, comunque sconsigliabili. Anche coloro che prendono molti farmaci, come gli anziani, devono fare particolare attenzione, ma non solo alla caffeina. In questi casi è il medico che deve avvertire di potenziali interazioni e particolari precauzioni da prendere non solo per il caffè, ma per tutte le bevande contenenti caffeina.

Un'altra **associazione** potenzialmente pericolosa è quella **tra bevande energetiche ad alto contenuto di caffeina e alcol**, praticata soprattutto dagli adolescenti. Le bevande energetiche contengono da 50 ai 500 mg di caffeina (corrispondenti a circa da 1 a 7-8 tazzine di caffè), a seconda delle leggi dei vari paesi.

La Food and Drug Administration (FDA) americana, nel novembre 2010, ha messo in guardia sui potenziali pericoli per le persone, che non sempre sono consapevoli di quello che è contenuto in queste bevande, per lo più ritenute innocue e sulle quali non vi è alcun avvertimento sulle elevate dosi di caffeina<sup>(6)</sup>. Spesso le bevande energetiche vengono assunte soprattutto dagli adolescenti per controbilanciare gli effetti dell'alcol. Tuttavia le bevande energetiche riducono soltanto il sonno, ma non tutti gli altri deficit indotti dall'alcol, come il rallentamento dei riflessi, la capacità di giudizio, il senso del pericolo e le altre attività mentali modificate dall'alcol, perché la caffeina non è un antidoto dell'alcol. Pertanto il pericolo nasce dal fatto che sentendosi sveglia la persona ritiene di essere in grado di fare tutto, anche guidare, ma non è così; tutte queste avvertenze non sono note ai giovani che sono i maggiori consumatori e la categoria più a rischio e non sono indicate sulle confezioni delle bevande energetiche<sup>(6)</sup>.

### Effetti farmacologici della caffeina/caffè

In molti casi è difficile distinguere gli effetti della caffeina da quelli di altre sostanze contenute nel caffè. Vi sono molti esperimenti classici basati sulla somministrazione di caffeina. Tuttavia quando gli effetti sull'organismo sono valutati sulla base degli effetti prodotti in seguito a consumo di caffè, spesso è difficile stabilire se responsabile degli effetti è la caffeina o altre sostanze contenute nel caffè, che potrebbero addirittura avere effetti opposti a quelli della caffeina. Questo dipende anche dalla scarsità di dati sul caffè decaffeinato.

La tabella 3 mostra i principali effetti farmacologici della caffeina/caffè in vari distretti dell'organismo.

**Tabella 3. Effetti farmacologici della caffeina/caffè**

Bersaglio	Effetto farmacologico
Sistema Nervoso Centrale	La caffeina produce una blanda stimolazione: diminuisce il senso della fatica e il tempo di reazione; aumenta la capacità lavorativa e il senso di vigilanza; agisce sul centro del respiro (utilizzata insieme alla teofillina nella apnea della prematurità); non modifica le capacità di apprendimento e di memoria a lungo termine; può causare irritabilità e insonnia e, ad alte dosi, ansia.
<b>Apparato cardiovascolare</b>	
Cuore	La caffeina ha un effetto inotropo/cronotropo positivo (stessi effetti delle catecolamine); non indicata nelle aritmie. A questi effetti si instaura tolleranza già alla 2°-3° somministrazione.
Pressione arteriosa	La somministrazione acuta di caffeina aumenta la pressione soprattutto nei consumatori occasionali. Negli ipertesi la caffeina assunta con 2-3 tazzine di caffè aumenta la pressione sistolica e diastolica di circa 4-5mmHg da 1-3 ore dopo l'assunzione. A lungo termine la caffeina assunta con 3-4 tazzine di caffè al giorno non aumenta il rischio di mortalità per malattia coronarica, ictus e malattia vascolare.
Altri fattori di rischio cardiovascolare	Il caffè può indurre: Aumento di colesterolo e trigliceridi (solo il caffè bollito e non filtrato) Inibizione dell'aggregazione piastrinica Diminuzione di livelli di acido urico
<b>Arterie</b>	
Coronarie	Dilatazione (caffeina)
Renale	Dilatazione (caffeina)
Periferica	Dilatazione (caffeina)
Sist. nervoso centrale	Costrizione (caffeina)
Inflammatione	Inibizione (caffeina)
Apparato respiratorio	Broncodilatazione e stimolazione della respirazione

Apparato renale	La caffeina produce diuresi sia per un'azione sui tubuli renali, sia perché aumenta la velocità di escrezione di ioni sodio e cloro. Stimolazione del rilascio della renina.
<b>Apparato gastrointestinale</b>	
Muscolatura liscia	Rilassamento (caffeina).
Stomaco	La caffeina aumenta la secrezione di HCl e pepsina (non indicata nella gastrite, nel reflusso gastro-esofageo e nell'ulcera). Il caffè non causa reflusso gastro-esofageo, gastrite o ulcera nei sani.
Intestino	Il caffè aumenta la motilità. L'eventuale ridotto assorbimento di minerali assunti con i cibi si ha solo con dosi molto elevate di caffeina (irrilevante con l'assunzione di caffè).
Cistifellea	Il caffè aumenta la secrezione di acidi biliari (quindi favorisce la digestione e aumenta la motilità intestinale).
Fegato	Il caffè previene la cirrosi e abbassa le transaminasi e gammaGT.
Effetto termogenetico	La caffeina ha effetto termogenetico e stimolazione della lipolisi nel tessuto adiposo.
Effetto ergogenico	La caffeina aumenta la prestazione fisica in alcuni sport.
Analgesia	La caffeina potenzia gli effetti di aspirina, paracetamolo e farmaci anti-infiammatori non steroidei.
Gravidanza e allattamento	La caffeina passa facilmente la barriera placentare. Potrebbe indurre aborto, basso peso alla nascita e nascite premature (meglio astenersi dal consumo di caffeina in gravidanza). Il metabolismo della caffeina nella donna gravida è 15 volte più rallentato. Passa facilmente nel latte e può indurre irritabilità nel neonato. Il neonato metabolizza la caffeina molto lentamente e può verificarsi un accumulo di caffeina.
Interazioni con farmaci	Efedra ed efedrina (effetti anche gravi) (caffeina) Alcuni antibiotici (caffeina) Contraccettivi orali (raddoppia il tempo di eliminazione) (caffeina)

Per i suoi effetti sul **sistema nervoso**, la caffeina è classificata come un blando psicostimolante che soprattutto migliora l'attenzione e lo stato di allerta. Sugli effetti psicostimolanti della caffeina sono stati condotti numerosi studi, sia negli animali che nell'uomo. Le dosi di caffeina impiegate, nei vari studi, sono state sempre nettamente al di sopra delle dosi comunemente presenti nella tazzina di caffè. Infatti, usualmente nelle somministrazioni acute vengono impiegate dosi che variano dai 3 ai 10 mg/kg di peso corporeo, pari a 200-600 mg per un soggetto adulto (equivalenti a 3-8 tazzine di caffè somministrate contemporaneamente). Le basi farmacologiche dell'azione della caffeina sul sistema nervoso centrale possono essere principalmente attribuite alla sua interazione con il recettore dell'adenosina, del quale la caffeina e le altre metilxantine sono inibitori competitivi<sup>(9)</sup>. A dosi più alte, la caffeina interagisce anche con altri sistemi di neurotrasmettitori. Studi fisiologici, e farmacologici indicano infatti che la caffeina agisce sulla sintesi e sul turn-over delle catecolamine sia nel sistema nervoso centrale che periferico, controllando le funzioni degli apparati renale, cardiovascolare e respiratorio.

Sull'**apparato cardiovascolare**, la caffeina, oltre agli effetti diretti sul cuore, è stata associata a una serie di fattori di rischio per la patologia cardiovascolare. Tra questi è stata soprattutto associata all'aumento della **pressione arteriosa**. È noto che la caffeina aumenta la pressione, ma l'effetto del caffè è più complesso di quello della sola caffeina, in quanto il caffè contiene molte altre sostanze che potrebbero modificare gli effetti della caffeina. Per quanto riguarda la misura diretta della pressione, una meta-analisi di studi clinici, che misuravano l'effetto del caffè e della caffeina sulla pressione sia sistolica (SBP) che diastolica (DBP), ha trovato un aumento cumulativo medio di 2-2.4 mmHg di SBP e di 0.8-1.2 mmHg di DBP per 4-5 tazzine di caffè al giorno<sup>(8)</sup>. Gli autori concludevano che questi aumenti non sembravano essere correlati a un aumento di rischio di patologia cardiovascolare e suggerivano che questo

potesse dipendere da vari motivi:

- 1) l'aumento di rischio causato dalla caffeina potrebbe essere controbilanciato dall'effetto positivo di altre sostanze contenute nel caffè sul rischio cardiovascolare (come una protezione sul rischio di diabete);
- 2) il caffè contiene antiossidanti e altre sostanze che possono proteggere da arteriosclerosi e altri fattori di rischio cardiovascolari;
- 3) gli effetti della caffeina potrebbero essere di breve durata (circa 3 ore);
- 4) gli effetti della caffeina potrebbero essere meno evidenti con la somministrazione cronica, perché agli effetti del caffè/caffeina si instaura tolleranza e i piccoli aumenti transitori di pressione si osservano soprattutto nei bevitori occasionali e non sembrano rilevanti ai fini del controllo dell'ipertensione a lungo termine. Infatti, questi aumenti non sembrano rilevanti ai fini dell'incidenza di infarto miocardico o ictus, che è poi il reale motivo per cui l'ipertensione va tenuta sotto controllo. Per quanto riguarda il rischio di ipertensione, una meta-analisi di studi osservazionali<sup>(9)</sup>, basandosi su 6 studi di coorte, mostra che non vi è un aumento di rischio di ipertensione in chi beve 3 o più tazzine di caffè al giorno rispetto a chi ne beve meno di una (bevitori occasionali), mentre un piccolo aumento di pressione può essere presente in chi beve da 1 a 3 tazzine al giorno. Infine, negli ipertesi, una meta-analisi di 16 studi clinici controllati mostra un aumento di pressione di circa 8 mmHg di SBP e 5-6 mmHg di DBP per l'equivalente di 2-3 tazzine di caffè<sup>(10)</sup>. Questo però si osserva nelle prime 3 ore dopo la somministrazione di caffeina e non vi è nessun effetto a lungo termine e nessun aumento di patologia cardiovascolare negli ipertesi che consumano caffè<sup>(10)</sup>. Pertanto, gli aumenti di pressione transitori non sono clinicamente rilevanti, purché chi ha l'ipertensione assuma caffè moderatamente e controlli la sua ipertensione con i farmaci. Sembra però che il caffè aumenti la pressione aortica





più di quella periferica.

Un aspetto interessante, circa il rapporto tra caffeina e pressione arteriosa, è quello che si può osservare nelle persone anziane. Gli anziani, com'è noto, subiscono una diminuzione della pressione sistolica dopo il consumo di un pasto. Il calo, che inizia immediatamente dopo l'ingestione degli alimenti e si protrae durante la digestione, è un fenomeno che può provocare disturbi. Gli anziani, che abitualmente bevono una tazzina di caffè o tè subito dopo aver mangiato, mostrano un abbassamento della pressione molto più limitato rispetto a coloro che non li bevono<sup>(11)</sup>. Ciò è dovuto all'effetto acuto della caffeina sulla pressione sanguigna. Tale effetto svanisce entro poche ore (il tempo di permanenza della caffeina), lasciando che la pressione si stabilizzi ai valori abituali. Per i soggetti anziani ipertesi è bene che sia il medico a indicare il modo e la quantità di caffè o tè da consumare<sup>(12)</sup>.

La caffeina e/o il caffè sono stati associati anche ad un aumento del **colesterolo**. Tuttavia, i dati sono contrastanti e non sembra esserci nessun aumento rilevante. Una meta-analisi di 14 studi clinici<sup>(13)</sup> mostra un aumento di livelli serici di colesterolo e LDL solo per il caffè non filtrato (bollito, tipo nordico o alla turca). Infatti i diterpeni contenuti nel caffè (in particolare il khaweoilo e cafestolo) possono far aumentare i livelli di colesterolo quando presenti in quantità come nel caffè bollito. Questi composti, però, rimangono in gran parte nel filtro del caffè americano e non passano dalla polvere alla bevanda moka/espresso se non in piccole quantità, ininfluenti sul colesterolo. Caffè e caffeina non sembrano influenzare i livelli di HDL (in uno studio sulle donne, il caffè li abbassa). Il tè sembra diminuire le LDL senza effetto sulle HDL. Un'altra meta-analisi di 5 studi che misuravano i livelli di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi, mostra che gli aumenti osservati per questi parametri scomparivano per il caffè filtrato<sup>(14)</sup>.

La caffeina contenuta nel caffè non sembra avere effetti su aterosclerosi coronarica né carotidea, ma sembra avere effetti

#### **antiaggreganti sulle piastrine.**

Vi sono 4 lavori che indicano un abbassamento da parte del consumo di caffè dei livelli di **acido urico** ed effetti preventivi sulla gotta. Il tè non sembra avere questo effetto. Sembra che il caffè aumenti i livelli di **adiponectina** nei pazienti con obesità e diabete che di solito li hanno più bassi di quelli della popolazione generale<sup>(15)</sup>. Non si sa se questi effetti dipendano dalla caffeina, ma molto probabilmente sono correlati ad altre sostanze contenute nel caffè.

Un effetto benefico del caffè sull'**infiammazione** è stato mostrato in varie popolazioni da diversi studi che hanno valutato principalmente i livelli di proteina C reattiva (PCR) e altre citochine pro-infiammatorie<sup>(16)</sup>. In uno studio prospettico americano (Iowa Women's Health Study), il consumo di caffè è stato associato a una ridotta mortalità per malattie infiammatorie<sup>(17)</sup>. Inoltre il consumo a lungo termine di caffè sembra avere effetti benefici sull'infiammazione subclinica, misurata come livelli circolanti di IL-6, l'antagonista recettoriale ricombinante umano IL-1, il fattore inibitore della migrazione dei macrofagi e IL-18<sup>(18)</sup>. Queste proprietà anti-infiammatorie del caffè sembrano essere correlate al contenuto in polifenoli, soprattutto l'acido clorogenico.

Sull'**apparato gastrointestinale** la caffeina aumenta la secrezione di HCl e pepsina nello **stomaco**. Pertanto il caffè non è indicato nei soggetti con gastrite e ulcera. Però la caffeina non causa reflusso gastro-esofageo, gastrite o ulcera nei soggetti sani. Riguardo l'infezione da *Helicobacter Pylori*, non sembrano esserci associazioni con il consumo di caffè<sup>(19)</sup>. Per quanto riguarda la motilità gastrica è documentato che la caffeina e il caffè rilasciano il fondo gastrico, ma non riducono il tempo di svuotamento dello stomaco e non sono correlati a nausea, dolore, senso di pienezza. Le informazioni riguardanti il ruolo della bevanda sulla funzione dell'**intestino** tenue e del colon sono ancora insufficienti ma piuttosto omogenee. Si è osservato che il caffè, ma non la caffeina, stimola

l'assorbimento di acqua e di sodio da parte del digiuno. Quindi, una o più sostanze attive della bevanda sembrano in grado di antagonizzare efficacemente l'effetto eccitosecretorio della caffeina. Il caffè, indipendentemente dal contenuto di caffeina, non influenza la motilità del piccolo intestino, ma è in grado di stimolare l'attività propulsiva del colon, in modo sovrapponibile a quella di un pasto. L'eventuale ridotto **assorbimento di minerali** assunti con i cibi si osserva solo con dosi molto elevate di caffeina. Inoltre il caffè aumenta il rilascio di **acidi biliari** nell'intestino tenue favorendo la digestione. Il caffè ha un effetto favorevole generale sul **fegato**, probabilmente indipendentemente dalla caffeina. Il consumo di caffè è inversamente associato al rischio di cirrosi epatica<sup>(19)</sup>, un importante fattore di rischio del tumore del fegato, e alcuni studi hanno mostrato una relazione inversa tra consumo di caffè ed elevati livelli di aspartato-amino-transferasi (AST) e alanina-amino-transferasi (ALT) (transaminasi) e di gamma-glutamyl-transferasi (gammaGT)<sup>(21)</sup>, enzimi epatici biomarcatori di danno e infiammazione delle cellule epatiche. Tutto ciò sembra riconducibile alla presenza di piccole quantità dei diterpeni khaweo e cafestolo. In conclusione, nei soggetti sani il caffè non aumenta il rischio di malattie gastrointestinali, ma nei soggetti con reflusso gastroesofageo e gastrite, sembra ragionevole suggerire un comportamento in relazione alla tollerabilità soggettiva del paziente.

La caffeina in acuto ha un **effetto termogenetico** nell'uomo, innalzando il dispendio energetico di circa 100 kcal<sup>(22)</sup>. Tale effetto, anche se in modo più lieve, permane anche durante l'abituale consumo di caffè e questa proprietà risulta particolarmente importante poiché, dal momento che lo stile di vita dell'uomo diviene sempre più sedentario e non consente di spendere efficacemente l'energia introdotta con la dieta, la caffeina aiuta a dissipare energia a spese del tessuto adiposo. Se all'effetto termogenetico, si aggiunge anche la proprietà della caffeina di stimolare e migliorare l'utilizzazione dell'energia per

il lavoro fisico a partire dai substrati lipidici<sup>(23)</sup>, risulta chiaro come la caffeina, alle dosi assunte con un moderato consumo di caffè, possa contribuire al mantenimento del peso corporeo e a utilizzare al meglio le fonti energetiche dell'organismo.

La caffeina, in quantità contenute in 2-3 tazzine di caffè al giorno, ha **effetti ergogenici** che possono per lo più essere spiegati dagli effetti antagonistici della caffeina sui recettori adenosinici, che causano una percezione del dolore modificata e una diminuita percezione dello sforzo e della fatica. Altre ipotesi coinvolgono un effetto diretto della caffeina sulla funzione neuromuscolare, sulla secrezione di beta-endorfine e sul metabolismo. La caffeina è sicuramente efficace negli sport di resistenza, nell'attività sportiva intermittente (es sport di squadra e ciclismo) e in quella di resistenza di breve durata alla velocità. Invece i suoi effetti non sono chiari nell'esercizio fisico di alta intensità e breve durata e sulle attività che richiedono forza e potenza muscolare<sup>(24)</sup>.

### Utilizzi della caffeina in medicina

Sull'**apparato respiratorio**, l'azione bronco dilatatoria della caffeina, ma soprattutto della teofillina, è ben nota e viene impiegata nella cura dell'asma e nella apnea della prematurità. La caffeina agisce oltre che a livello bronchiale anche sul controllo della respirazione da parte del sistema nervoso centrale.

La caffeina viene anche impiegata in **associazione con antidolorifici** per la cura di emicrania, cefalea da tensione, dismenorrea, dolore di origine tumorale, dolore post-partum, mal di gola, dolore post-intervento sui denti<sup>(25)</sup>. Molte persone hanno sperimentato su se stesse che l'assunzione di caffeina con aspirina o con ibuprofene ha un effetto analgesico maggiore contro il mal di testa della compressa presa da sola. Il razionale esiste: la caffeina migliora la cefalea attraverso una costrizione delle arterie intracerebrali. In più la caffeina induce la veglia e contrasta le tipiche cefalee da rilassamento (per es.





da weekend). Inoltre la caffeina migliora l'assorbimento e la biodisponibilità di alcuni farmaci analgesici (aspirina, paracetamolo e farmaci anti-infiammatori non steroidei) rendendoli pertanto più efficaci e rendendo più veloce l'insorgenza degli effetti analgesici. L'aggiunta di caffeina ha il vantaggio di permettere di assumere una dose di circa il 40% più bassa di farmaco analgesico ottenendo lo stesso effetto terapeutico<sup>(25)</sup>. Esistono dei medicinali che contengono entrambe le sostanze, ma spesso non occorrono preparati sofisticati; basta assumere un'aspirina insieme a una tazza di caffè per avere lo stesso effetto. In particolare sembra che i farmaci che contengono caffeina siano più efficaci se presi all'inizio della cefalea. È stato ipotizzato un legame causale tra alcuni analgesici e lo scompenso renale cronico. Tuttavia, gli effetti nefrotossici di alcuni farmaci, non sono aumentati dall'aggiunta di caffeina. Inoltre, non vi è evidenza farmacologica che la potenziale dipendenza da analgesici, come quella descritta per il paracetamolo, possa essere aumentata dalla concomitante assunzione di caffeina, quindi la caffeina non sembra contribuire all'abuso di analgesici<sup>(25)</sup>. Il corretto uso episodico per il mal di testa si può così sintetizzare: un caffè ha effetto sulla cefalea ibrida e da puntura lombare; due caffè hanno effetto sull'emicrania. Tuttavia, oltre le 3-4 tazzine al giorno, il caffè può aumentare il rischio di emicrania, perché può produrre una vasodilatazione da rimbalzo.

### Caffeina e caffè in gravidanza

Si discute moltissimo sulla possibilità di bere il caffè durante la **gravidanza**. La caffeina attraversa molto facilmente la barriera della placenta e durante la gravidanza il metabolismo della caffeina è rallentato di 15 volte, il che potrebbe causare un accumulo di caffeina nella madre e nel feto.

Le ricerche sono focalizzate su tre tipi di rischio: quello di aborto, di nascite premature e di basso peso alla nascita per

l'età gestazionale. Per quanto riguarda il rischio di **aborto spontaneo**, gli studi sono molto discordi; alcuni studi trovano che il caffè non influisce sul rischio di abortire, ma altri studi mostrano un aumentato rischio di aborto o di bambino nato morto<sup>(26)</sup>. L'interpretazione di questi studi è resa più difficile dal fatto che le donne che soffrono di molta nausea nei primi mesi di gravidanza hanno spesso una certa repulsione verso il caffè. Però le donne che hanno più nausea (e che quindi bevono meno caffè) sono quelle che hanno meno probabilità di abortire perché hanno i livelli di progesterone più alti a difendere la loro gravidanza; ne risulta che le donne che bevono più caffè perché hanno meno nausea, hanno maggior rischio di aborto, con il risultato che sembra che il caffè induca maggior rischio di aborto spontaneo. Comunque, nel dubbio, è meglio ridurre il consumo di caffè per evitare il rischio di aborto. Il caffè può anche aumentare il rischio di **basso peso alla nascita**<sup>(27)</sup> e di **nascita prematura**<sup>(28)</sup>, sebbene i dati siano controversi anche su queste due complicanze della gravidanza. In alcuni studi è stato mostrato un aumento di rischio di leucemia acuta linfoblastica nei bambini le cui mamme bevevano caffè in gravidanza<sup>(29)</sup>. Inoltre, nell'ultimo trimestre di gravidanza l'emivita della caffeina è 15 volte più alta. Quindi, in assenza di effetti chiari, è meglio essere prudenti e non bere caffè o al massimo non berne più di una tazzina al giorno durante tutta la gravidanza. Lo stesso discorso vale per **l'allattamento**, durante il quale è bene non bere caffè o ridurre il consumo a una tazzina al giorno. Infatti, la caffeina passa molto facilmente nel latte, rendendo il neonato più irritabile. È da ricordare che la caffeina passando nel latte materno può anche causare una riduzione fino al 30% dell'assorbimento del ferro, di cui il latte materno è già povero. Se poi la mamma supera le 3 tazzine al giorno la caffeina può anche ridurre nel lattante l'assorbimento di altri minerali. Infine bisogna anche considerare che il neonato metabolizza la caffeina assorbita con il latte materno molto più lentamente dell'adulto e rischia un possibile accumulo di

## Caffè e rischio malattie

In passato l'assunzione di caffè è stata associata ad una vasta serie di malattie. Tuttavia gli studi più recenti hanno assolto il caffè da quasi tutte le accuse.

### Caffè e mortalità totale

Gli studi che considerano la relazione tra consumo di caffè e mortalità totale hanno mostrato nel loro complesso un'assenza di relazione o un moderato effetto favorevole. In particolare, uno studio prospettico americano (NIH-AARP Diet and Health Study) pubblicato nel 2012 (28), che si basa su 400.000 partecipanti e 52.000 morti, avendo quindi un considerevole potere statistico, ha mostrato una relazione inversa significativa per la mortalità totale, con un rischio relativo (RR) per un consumo di 6 tazze/die rispetto ai non bevitori di 0.90 (95% intervallo di confidenza, CI, 0.85-0.96) negli uomini e 0.85 (95% CI 0.78-0.93) nelle donne. La protezione aumentava con l'aumento del consumo e l'analisi separata per grossi gruppi di patologie mostrava una tendenza a una relazione inversa per tutte le patologie, statisticamente significative per la mortalità da diabete e, nelle donne, per le patologie cardiache. Nessuna relazione si evidenziava invece per i tumori considerati nella loro totalità. La relazione inversa era leggermente più forte nei non/ex fumatori ed era simile in chi beveva prevalentemente caffè o caffè decaffeinato, suggerendo che gli effetti benefici del caffè non sembrano dipendere dalla caffeina, ma dalle molte altre sostanze contenute nel caffè. Questi dati, tuttavia, vanno considerati con precauzione perché è possibile che i soggetti più sani, che quindi vivono più a lungo, bevano più caffè.

### Caffè e malattie cardiovascolari

#### Soggetti sani

La relazione tra caffè e incidenza e/o mortalità per **malattia coronarica/infarto miocardico/malattia ischemica** è stata studiata da più di 40 anni con risultati contrastanti e sono state

pubblicate anche diverse meta-analisi<sup>(31-33)</sup>. Una meta-analisi pubblicata nel 1994, che includeva 15 studi di coorte e 8 studi caso-controllo, mostrava un'assenza di relazione negli studi di coorte, con un RR di 1.05 (95% CI 0.99-1.12) per un consumo di 5 o più tazze di caffè al giorno verso un consumo di meno di una tazza al giorno; trovava invece un aumento di rischio negli studi caso-controllo (RR 1.63, 95% CI 1.50-1.78)<sup>(31)</sup>. Questi dati sono stati confermati in una successiva meta-analisi pubblicata nel 2007, basata su 10 studi di coorte e 13 caso-controllo, in cui negli studi di coorte il RR di malattia coronarica era di 1.16 (95% CI 0.95-1.41) per più di 4 tazze/die verso meno di una tazza, mentre negli studi caso-controllo il RR era 1.03 (95% CI 0.87-1.21) per >1-2 tazze/die, 1.33 (95% CI 1.04-1.72) per 3-4 tazze/die e 1.83 (95% CI 1.49-2.24) per >4 tazze/die verso meno di una tazza al giorno<sup>(32)</sup>. Infine una meta-analisi pubblicata nel 2009 e basata su 21 studi di coorte trovava un RR di 0.96 (95% CI 0.87-1.06) per 1-3 tazze/die, 1.04 (95% CI 0.92-1.17) per >=3-5 tazze/die e 1.07 (95% CI 0.87-1.32) per >5 tazze/die verso i consumatori di meno di una tazza<sup>(33)</sup>.

In uno studio su 503 casi di morte/malattia il caffè è menzionato tra i **fattori scatenanti l'infarto**, la morte improvvisa o l'ictus ischemico nell'ora successiva all'assunzione, ma questo accade soprattutto nei non bevitori o nei bevitori occasionali<sup>(34)</sup>. Almeno 20-25 studi di coorte suggeriscono che con l'assunzione moderata di caffè non vi è aumento di rischio di patologia coronarica. Almeno 15 studi caso-controllo suggeriscono che più di 3-4 tazze al giorno di caffè aumentano leggermente il rischio di patologia coronarica. In conclusione possiamo dire che il caffè potrebbe avere degli effetti negativi a breve termine sui fattori scatenanti l'infarto, ma che non sembra avere effetti a lungo termine<sup>(35)</sup>.

Pertanto, nei soggetti sani, non sembra esserci controindicazione a un consumo moderato (fino a 3-4 tazzine al giorno), regolare e continuativo di caffè sulla malattia coronarica e l'infarto miocardico.



Il caffè a dosi moderate non aumenta il rischio di insorgenza di scompenso cardiaco, malattia valvolare e aritmie cardiache (fibrillazione atriale).

Per lo **scompenso cardiaco**, una meta-analisi, basata su 5 studi prospettici che includeva più di 6500 casi di scompenso cardiaco, ha mostrato una curva a J con l'associazione inversa più forte per 4 tazzine al giorno e un rischio potenzialmente aumentato per consumi maggiori<sup>(36)</sup>. Non vi erano differenze in relazione al sesso e a storia di diabete o di infarto pregresso.

Per la **malattia valvolare**, in uno studio prospettico (Framingham Heart Study) il consumo di caffè era associato con un diminuito rischio di mortalità per malattia coronarica e un diminuito rischio di sviluppo o progressione di malattia valvolare cardiaca in soggetti anziani senza ipertensione moderata/grave<sup>(37)</sup>.

Per le **aritmie cardiache**, il caffè non sembra aumentarne il rischio in soggetti sani, ma esistono dati limitati sulla sicurezza e sugli effetti fisiologici del caffè/cafeina in pazienti con aritmie note. Gli studi in generale suggeriscono che nella maggior parte dei pazienti con aritmie note o sospette, la caffeina in dosi moderate è ben tollerata<sup>(38)</sup>. Naturalmente in questi casi bisogna tenere ancora più conto della suscettibilità individuale alla caffeina ed eventualmente sostituire il caffè con il decaffeinato.

La relazione tra consumo di caffè e rischio di **ictus** è stata molto studiata, soprattutto per gli effetti della caffeina sulla pressione arteriosa che è il principale fattore di rischio per l'ictus. Una meta-analisi di 11 studi prospettici (per un totale di 10.003 casi di ictus), mostra un'associazione non lineare con un RR di 0.92 (95% CI 0.89-0.96) per 1 tazza/die, 0.86 (95% CI 0.78-0.94) per 2 tazze/die, 0.83 (95% CI 0.74-0.92) per 3-4 tazze/die, 0.84 (95% CI 0.75-0.94) per 5 tazze/die, 0.87 (95% CI 0.77-0.97) per 6 tazze/die, 0.90 (95% CI 0.79-1.02) per 7 tazze/die 0.93 (95% CI 0.79-1.08) per 8 tazze/die<sup>(37)</sup>. I RR erano simili nei due sessi e per l'**ictus ischemico** ed **emorragico**.

Quindi, il caffè in generale non sembra aumentare il rischio di ictus e, a dosi moderate, può addirittura essere protettivo. Però, in chi non beve mai caffè o nei consumatori occasionali, nella prima ora dopo l'ingestione, il caffè, può aumentare leggermente il rischio di ictus<sup>(32)</sup>.

#### Nei soggetti post-infartuati

Un grosso studio clinico controllato randomizzato italiano (GISSI) ha mostrato che nei **post-infartuati** non vi è associazione tra consumo moderato di caffè (fino 4 tazzine/giorno) e rischio di nuovi eventi cardiovascolari (re-infarto, ictus, morte improvvisa)<sup>(40)</sup>. Tuttavia non si può generalizzare. Infatti se si può bere caffè dopo un infarto dipende dalla gravità e tipo di infarto, dall'eventuale danno permanente che l'infarto ha causato, dal tempo trascorso dall'infarto, da altri fattori di rischio concomitanti come l'ipertensione e soprattutto dal rischio di aritmie. Quindi, in questi casi, come per tutte le persone che hanno una **malattia cronica** o hanno avuto una **malattia grave**, l'unico che può dare una risposta è il medico, che conosce la situazione del singolo paziente e i farmaci che assume e può dare una indicazione personalizzata.

### Caffè e diabete

#### Rischio di insorgenza di diabete

Il consumo di caffè è associato a una minore insorgenza di **diabete**. Una meta-analisi pubblicata nel 2009 e basata su 18 studi prospettici mostra che per un incremento di una tazza di caffè al giorno vi è una protezione del 7% (RR 0.93, 95%CI 0.91-0.95), dopo aggiustamento per i vari potenziali confondenti<sup>(41)</sup>. Per il caffè decaffeinato lo stesso studio mostra un RR di 0.64 (95% CI 0.54-0.77) per un consumo di 2 o più tazze/giorno, basato sui dati di 5 studi prospettici (39). Per il tè il RR è 0.82 (95% CI 0.73-0.94) per un consumo di più di 3-4 tazze al giorno. Tre lavori prospettici successivi (28,40,41)





confermano la protezione sia del caffè che del decaffeinato.

#### Nei soggetti già diabetici

Un tempo si pensava che i diabetici dovessero ridurre il consumo di caffè perché il caffè poteva avere degli effetti sul metabolismo del glucosio post-prandiale, aumentando i livelli di glucosio. Questo può succedere, ma a dosi massicce di caffeina pari ad almeno 7-8 caffè presi tutti insieme. Per un consumo moderato di caffè non ci sono rischi. Un lavoro del 2009 basato su 3500 uomini diabetici e un altro su 7170 donne diabetiche seguite per 30 anni mostra che il consumo di caffè in questi pazienti non aumenta né la mortalità totale, né il rischio cardiovascolare (infarto fatale e non fatale, o ictus), che, come si sa, in questi pazienti è aumentato<sup>(44,45)</sup>, anzi, potrebbe addirittura avere un effetto protettivo. Vale la solita raccomandazione della moderazione.

### Caffè e malattie neurologiche

Ci sono diversi studi sui vari tipi di **demenze e deficit cognitivi negli anziani**, di cui l'**Alzheimer** non è che il più noto. In generale un consumo moderato di caffè sembra proteggere dalle demenze. Una meta-analisi ha calcolato un RR di 0.84 (95% CI 0.72-0.99) basato su 9 studi di coorte e 2 caso-controllo per il consumo di caffeina più alto rispetto al più basso in ciascuno studio; il RR era 0.93 (95%CI 0.83-1.04) per gli studi di coorte e 0.49 (95% CI 0.31-0.79) per gli studi caso-controllo<sup>(46)</sup>. Se si osservano separatamente i vari tipi di demenze, il RR è 0.62 (95% CI 0.45-0.87) per la malattia di Alzheimer (basato su 2 studi di coorte e 2 caso-controllo) e non vi era associazione per la demenza non meglio definita (un piccolo studio caso-controllo), il deficit cognitivo (uno studio di coorte) e il declino cognitivo (3 studi di coorte)<sup>(46)</sup>. Pertanto i dati suggeriscono una protezione, ma richiedono conferma. Anche in questo caso può essere che i soggetti più sani, che quindi vivono più a lungo, siano quelli che bevono più caffè. Tuttavia i dati sono rassicuranti perché in ogni caso indicano che il caffè

non aumenta il rischio.

Una meta-analisi sulla relazione tra consumo di caffè e rischio di **morbo di Parkinson** pubblicata nel 2010 si basa su 26 studi (7 coorti, 16 caso-controllo, 2 studi caso-controllo nested in 2 coorti e uno studio cross-sectional) e mostra un RR di 0.75 (95% CI 0.68-0.82) per il consumo di caffeina, più alto rispetto al più basso in ciascuno studio, con una curva dose-risposta (RR 0.76, 95%CI 0.72-0.80, per un aumento di 300 mg di caffeina al giorno)<sup>(47)</sup>. C'è solo una difficoltà nell'interpretazione dei dati: l'astensione dal caffè potrebbe essere un segno precoce della malattia. Tuttavia l'effetto protettivo con RR di 0.80 (95% CI 0.71-0.90) viene riscontrato anche negli studi prospettici, in cui l'esposizione è misurata lungo tempo prima dell'insorgenza della malattia.

Né caffè caffeinato, né caffè decaffeinato, né tè sembrano aumentare il rischio di **sclerosi laterale amiotrofica (SLA)**. Uno studio ha riportato un'associazione inversa con il caffè, ma al momento i risultati sono pochi<sup>(48)</sup>.

I dati sulla relazione del caffè con la **salute mentale** e i **disordini psichiatrici** sono molto pochi e preliminari. La caffeina, secondo qualche studio, diminuisce i **sintomi depressivi** e il rischio di suicidio, ma questo è ancora da dimostrare. È stata osservata un'associazione inversa tra consumo di caffè e **depressione** nelle donne in uno studio di coorte; la responsabile dell'effetto sembra essere la caffeina, visto che non c'è associazione con il caffè decaffeinato fino a 2 tazzine al giorno. Tuttavia sono ancora dati preliminari. Però la caffeina ad alte dosi aumenta lo stato di **ansia** e quindi non è molto indicata nei soggetti con **attacchi di panico**. Questo potrebbe essere particolarmente vero nei lenti metabolizzatori della caffeina.

### Caffè e tumori

#### Mortalità per tutti i tumori

La quasi totalità degli studi che hanno analizzato la relazione



tra consumo di caffè e rischio di tumore, senza distinguere la sede anatomica, ha trovato un'assenza di associazione<sup>(32)</sup>.

Tuttavia, le varie neoplasie sono malattie con fattori di rischio diversi ed è necessaria un'analisi suddivisa per sito anatomico.

#### Cavo orale/faringe

La relazione tra consumo di caffè e rischio di tumore del cavo orale/faringe è stata considerata in una pooled-analysis di 9 studi caso-controllo, che ha stimato un odds ratio (OR) cumulativo di 0.61 (95% CI 0.47-0.80) per un consumo di più di 4 tazze al giorno rispetto ai non consumatori<sup>(49)</sup>. L'OR era di 0.96 (95% CI 0.94-0.98) per un aumento di una tazza al giorno. La protezione del caffè su questi tumori è stata confermata in una meta-analisi basata su uno studio di coorte e 8 studi caso-controllo (diversi da quelli inseriti nella pooled-analysis, tranne uno), che ha calcolato un RR complessivo di 0.64 (95% CI 0.51-0.80) per il consumo più alto rispetto al più basso<sup>(50)</sup>.

#### Colon-retto

Sulla relazione tra caffè e rischio di tumore del colon-retto i dati non sono conclusivi a causa della discrepanza tra i risultati degli studi di coorte, che non trovano associazione, e gli studi caso-controllo, che trovano una relazione inversa. In particolare, una pooled-analysis di 13 studi di coorte ha calcolato un RR di 1.07 per chi consuma 6-8 tazze al giorno di caffè rispetto ai non bevitori e un RR di 0.99 per un incremento di una tazza al giorno<sup>(51)</sup>. Una meta-analisi di 12 studi di coorte ha ottenuto un RR complessivo di 0.91 (95% CI 0.81-1.02) per il tumore del colon-retto nei forti consumatori di caffè rispetto ai consumatori di poco caffè<sup>(52)</sup>. Considerando i due tumori separatamente, il rischio di tumore del colon tendeva a mostrare una debole associazione inversa (RR 0.90), soprattutto nelle donne (RR 0.79), mentre il rischio di tumore del retto non sembrava associato (RR 0.98)<sup>(50)</sup>. Una meta-analisi degli studi caso-controllo ha calcolato un OR di 0.86 (95% CI 0.77-0.97) per il tumore del colon-retto tra i bevitori di caffè rispetto ai non bevitori<sup>(53)</sup>. Gli OR per i più forti consumatori

erano 0.69 (95% IC 0.60-0.80) per il tumore del colon-retto, 0.80 (95% IC 0.65-0.99) per il tumore del colon e 0.89 (95% IC 0.78-1.01) per quello del retto. La relazione inversa potrebbe essere spiegata, oltre che dalla presenza nel caffè di antiossidanti e sostanze antimutagene, anche dal fatto che nel colon il caffè riduce la secrezione di colesterolo e acidi biliari, stimola la secrezione di steroli neutri e aumenta la motilità.

#### Fegato

Per il tumore del fegato i risultati di 4 studi di coorte e 6 studi caso-controllo sono stati considerati in due meta-analisi che hanno stimato lo stesso RR complessivo di 0.59 (95% CI 0.49-0.72) per i bevitori di caffè rispetto ai non bevitori (RR 0.45 per i forti bevitori)<sup>(54,55)</sup>. Avvalora l'ipotesi della causalità dell'associazione, il fatto che il consumo di caffè è inversamente associato anche al rischio di **cirrosi epatica**, un importante fattore di rischio del tumore del fegato e ha un riscontro negli studi che hanno mostrato una relazione inversa tra consumo di caffè ed elevati livelli di transaminasi, enzimi epatici biomarcatori di danno e infiammazione delle cellule epatiche. Per spiegare l'associazione inversa, oltre alle proprietà antiossidanti del caffè, si deve ricordare che khaweolo e cafestolo hanno effetti protettivi sulla genotossicità indotta dalla aflatoxina B1, una sostanza ad azione tossica, mutagena e cancerogena per il fegato.

#### Pancreas

La relazione tra consumo di caffè e rischio di tumore del pancreas è stata molto studiata dopo che nel 1981 era stato pubblicato uno studio che aveva suggerito una forte associazione positiva<sup>(56)</sup>. Una meta-analisi degli studi pubblicati fino al 2011 non ha trovato alcuna associazione<sup>(57)</sup>. Il RR per il consumo più alto rispetto al più basso per tutti i 54 studi (17 coorti, 37 caso-controllo, per un totale di 10.594 casi) era 1.13 (95% CI 0.99-1.29) e nei 37 studi aggiustati per fumo (15 coorti, 22 caso-controllo) era 1.08 (95% CI 0.94-1.25). L'RR per un incremento di una tazza al giorno nei 28 studi che





aggiustavano per fumo e avevano la curva dose-risposta era 1.03 (95% CI 0.99-1.06).

Analizzando accuratamente i singoli studi ed eliminando quelli non aggiustati per fumo sembra che il lavoro iniziale del 1981<sup>(56)</sup> sia l'unico che veramente abbia trovato un'associazione diretta, anche se non se ne conosce il motivo dato che è uno studio metodologicamente corretto. Una pooled-analysis di 14 studi di coorte, pubblicata nel 2012, conferma l'assenza di relazione con un RR complessivo di 1.10 (95% CI 0.81-1.48). Nessuno degli studi inclusi nella meta-analisi presentava associazione né diretta né inversa significativa<sup>(58)</sup>.

#### Endometrio (corpo dell'utero)

Una meta-analisi di 2 studi prospettici e 7 studi caso-controllo sulla relazione tra consumo di caffè e rischio di tumore dell'endometrio ha calcolato un RR di 0.64 (CI 9%, 0.48-0.86) per le forti consumatrici di caffè rispetto alle non consumatrici<sup>(59)</sup>. Il RR per l'aumento di consumo di una tazza al giorno era 0.93 (95% CI 0.89-0.97). Elevati livelli di estrogeni e diabete sono fattori di rischio riconosciuti per il tumore dell'endometrio e il caffè ha effetti favorevoli sul metabolismo degli estrogeni, sui livelli di insulina e sui fattori di crescita a essa legati (IGF). Infatti, la frequenza di diabete è ridotta nei consumatori di caffè. Pertanto, oltre agli antiossidanti, questi potrebbero essere tra i meccanismi responsabili della protezione del caffè sul rischio di tumore dell'endometrio.

#### Vescica

La relazione tra consumo di caffè e rischio di tumore della vescica è stata molto studiata da quando la Monografia della IARC pubblicata nel 1991<sup>(60)</sup> ha concluso che vi erano evidenze limitate che il caffè potesse essere cancerogeno per la vescica. I risultati di queste numerose ricerche sono stati contraddittori e ancora oggi non si può dare una risposta chiara e conclusiva. Una pooled-analysis, pubblicata nel 2000 e che ha incluso 10 studi caso-controllo europei per un totale di 564 casi di tumore, non ha trovato alcuna relazione tra consumo di caffè

e rischio di tumore della vescica; un lieve eccesso di rischio è stato osservato solo nei bevitori di 10 o più tazze al giorno (RR 1.8, 95% IC 1.0-3.3)<sup>(61)</sup>. Una meta-analisi pubblicata l'anno successivo, basata su 3 studi di coorte e 34 studi caso-controllo, ha stimato un RR complessivo di 1.26 (95% CI 1.09-1.46) per gli studi che includevano solo gli uomini, 1.08 (non significativo) per quelli che includevano solo le donne e 1.18 (95% IC 1.01-1.38) per entrambi i sessi<sup>(62)</sup>. In questa meta-analisi non è stato possibile considerare la curva dose-risposta in quanto i dati dei vari studi erano troppo poco aggregabili. Una revisione critica della letteratura pubblicata nel 2009, ha considerato 4 studi di coorte e 17 studi caso-controllo pubblicati tra il 1991 e il 2007<sup>(63)</sup>. Tutti gli studi di coorte hanno mostrato un aumento di rischio non significativo, tranne uno che ha trovato una diminuzione di rischio significativa nelle donne. Tra gli studi caso-controllo, 8 hanno mostrato un aumento di rischio moderato, ma significativo, e solo 3 una curva dose-risposta. Oltre agli studi considerati nella revisione della letteratura, uno studio di coorte americano non ha trovato alcuna relazione, un altro giapponese ha trovato un leggero aumento di rischio solo nei non fumatori e due studi caso-controllo non hanno trovato alcuna associazione. Questi due ultimi studi non hanno trovato neppure relazioni tra consumo di caffè e rischio di tumore della vescica in sottogruppi di popolazione con caratteristiche genetiche diverse riguardo agli enzimi che metabolizzano la caffeina. Pertanto, i risultati dei vari studi sulla relazione tra consumo di caffè e rischio di tumore della vescica sono discordanti e non permettono di trarre conclusioni definitive. Tuttavia, sebbene sia possibile che il caffè aumenti moderatamente il rischio, si possono escludere aumenti importanti e non si può stabilire se la moderata relazione diretta sia causale. Infatti solo pochi studi trovano una relazione dose-esposizione e i risultati degli studi che considerano le relazioni temporali sono insufficienti. È stato ipotizzato che parte dell'associazione fosse dovuta a un



residuo confondimento del fumo, fattore di rischio del tumore della vescica e variabile correlata al consumo di caffè. Tuttavia, alcuni studi hanno trovato rischi aumentati solo nei non fumatori, suggerendo che questa ipotesi è improbabile. Di conseguenza, sulla base dei dati epidemiologici, si possono escludere forti aumenti di rischio di tumore della vescica nei bevitori di caffè, ma non si può escludere un piccolo aumento di rischio.

#### Altri tumori

Per i tumori cosiddetti "big killer", cioè il **tumore del polmone**, della **mammella** e della **prostata** (oltre a quello del colon-retto di cui si è già detto), gli studi sono numerosi e concordi nel mostrare un'assenza di relazione.

Per tutte le altre neoplasie di: **esofago, stomaco, colecisti, dotti biliari, laringe, cute, ovaio, cervice, vulva, rene, bacinetto renale, uretere, cervello, tiroide e tessuto linfoide e connettivo**, gli studi epidemiologici sono rassicuranti, anche se per alcune neoplasie i dati sono scarsi. In particolare per il tumore dell'**ovaio**, per il quale in passato era stata ipotizzata una relazione diretta, una meta analisi di 7 studi prospettici ha trovato un RR di 1.13 (95% CI 0.89-1.43)<sup>(64)</sup> e un'altra precedente meta-analisi di tutti gli studi non ha trovato associazione<sup>(65)</sup>.

#### Conclusioni per la relazione tra caffè e tumori

Pertanto si può concludere che, nelle persone sane, un consumo moderato di caffè, cioè 3-4 tazzine al giorno, non presenta rischi per le neoplasie, anzi può avere un qualche effetto protettivo sul rischio di tumore del cavo orale/faringe, fegato (inclusa la cirrosi), endometrio e forse del colon. L'unico tumore per il quale potrebbe esserci un leggero aumento di rischio bevendo il caffè è il tumore della vescica, anche se i risultati non sono ancora chiarissimi e si tratta comunque di effetti moderati. Quindi, sebbene bere caffè non possa essere considerato una chemoprevenzione, il caffè non aumenta il rischio di tumore, anzi, può addirittura prevenirne alcuni.

## Caffè e osteoporosi

La caffeina interagisce con il metabolismo osseo del calcio, metabolismo tra l'altro sempre attivo a tutte le età<sup>(66)</sup>. Dosi elevate di caffeina facilitano il rilascio del calcio dal tessuto osseo per equilibrare i livelli di calcio circolante. Per questo motivo è stato ipotizzato che il caffè potesse essere un fattore di rischio per l'osteoporosi. Tuttavia, quando la dieta è adeguata o più ricca in calcio, l'equilibrio è più stabile e il calcio viene rimosso in minor quantità<sup>(67)</sup>. Nessuno studio epidemiologico ha trovato associazioni tra consumo di caffè e rischio di osteoporosi.

## Caffè e calcoli biliari

La caffeina influenza diversi processi epatobiliari coinvolti nella litogenesi del colesterolo. Tuttavia gli studi epidemiologici hanno dato risultati contrastanti, ma rassicuranti. La maggior parte mostra assenza di associazione.



## Caffè decaffeinato

Il caffè decaffeinato è in tutto uguale al caffè tranne che per l'assenza di caffeina che viene selettivamente estratta ed eliminata dalla polvere.

Gli studi sul caffè decaffeinato sono meno numerosi di quelli sul caffè caffeinato; i bevitori di caffè decaffeinato in tutti gli studi epidemiologici sono meno numerosi e bevono minori quantità dei bevitori di caffè caffeinato. Inoltre in quasi tutti gli studi i bevitori di solo caffè decaffeinato sono pochissimi, perché nella maggior parte dei casi chi consuma caffè decaffeinato beve anche caffè caffeinato.

Per tutte queste ragioni, le informazioni sulla relazione tra consumo di caffè decaffeinato e incidenza di malattie, sono al momento insufficienti per trarre delle conclusioni, tuttavia sono rassicuranti e non suggeriscono alcun effetto negativo del caffè decaffeinato sulla salute. Anzi, tutti gli studi che hanno considerato la relazione tra caffè decaffeinato e rischio di malattie non hanno trovato alcuna associazione diretta e spesso hanno trovato relazioni inverse, parallelamente con quanto osservato per il caffè caffeinato. Tanto per fare un esempio, nello studio di coorte che valuta la mortalità totale<sup>(28)</sup>, il RR di morte per tutte le cause nei bevitori di caffè caffeinato era 0.90 (95% CI 0.85-0.94) e nei bevitori di solo caffè decaffeinato o di tutti e due i tipi di caffè era 0.86 (95% CI 0.80-0.92) negli uomini e 0.87 (95% CI 0.81-0.92) e 0.81 (95% CI 0.73-0.89) nelle donne. Per quanto riguarda la malattia cardiaca, il RR era 0.89 nei bevitori di caffè e 0.84 in quelli che bevevano solo o anche caffè decaffeinato tra gli uomini e 0.79 e 0.68 nelle donne.

Pertanto si può concludere con una certa sicurezza che nei casi in cui non è il caffè, ma la caffeina, a creare problemi di salute (per esempio nei lenti metabolizzatori), il caffè decaffeinato può essere un ottimo sostituto del caffè.



## Conclusioni

Come si è visto, le informazioni sulla relazione tra caffè e salute sono molteplici e coprono una grande varietà di aspetti. Del caffè e caffeina sono state studiate le proprietà fisiologiche, farmacologiche e le relazioni con l'incidenza dei più importanti gruppi di malattie. Possiamo allora rispondere alle due domande fondamentali e semplicistiche: il caffè fa male o il caffè fa bene alla salute? Nel rispondere a queste due domande bisogna fare attenzione a non confondere il caffè con la caffeina che è solo una delle tante componenti bioattive del caffè.

### Il caffè fa male?

Allo stato delle conoscenze attuali, l'unica componente del caffè che può avere qualche effetto sfavorevole sulla salute è la caffeina. La caffeina contenuta nel caffè può far aumentare leggermente la pressione sanguigna, ma l'effetto è di breve durata e non causa aumento delle patologie cardiovascolari (vero motivo per il quale bisogna prevenire l'ipertensione). Devono limitare l'uso di caffeina, e quindi anche di caffè, tutti coloro che metabolizzano lentamente la caffeina: le donne durante la gravidanza e l'allattamento, i bambini, i malati di cirrosi e in generale tutti coloro che empiricamente risentono di più degli effetti della caffeina ed è quindi probabile che geneticamente siano "lenti metabolizzatori" della caffeina. Le donne in gravidanza devono ridurre a una tazzina o addirittura eliminare il caffè anche a causa di potenziali effetti avversi della caffeina sulla gravidanza e sul feto. Devono limitare il consumo di caffeina alcuni malati per consiglio medico, per esempio i malati di gastrite, ulcera e con aritmie cardiache (fibrillazione atriale). Tutti gli effetti avversi si eliminano limitando il consumo, non necessariamente eliminando totalmente il caffè e, nella maggior parte dei casi, sostituendo il caffè con il caffè decaffeinato. L'unico potenziale rischio del caffè sulla salute che potrebbe non essere legato alla caffeina è il possibile leggero aumento di rischio di tumore della vescica, ma i dati non sono conclusivi e non si sa neppure se l'effetto sia causale.



### Il caffè fa bene?

Gli effetti benefici del caffè sulla salute sono molteplici, dipendono talvolta dalla caffeina, ma per la maggior parte probabilmente dalle altre sostanze contenute nel caffè. Dipendono dal contenuto di caffeina gli effetti del caffè sulla diminuzione del senso della fatica e del tempo di reazione; sull'aumento della capacità lavorativa e del senso di vigilanza; sull'aumento della digestione e della motilità intestinale; gli effetti termogenetici, ergogenici e anti-infiammatori; il potenziamento degli effetti antidolorifici attraverso l'aumentata biodisponibilità e quindi la potenza a parità di dose di alcuni analgesici. Molto probabilmente dipendono dalle altre sostanze contenute nel caffè i molti effetti benefici del caffè alla dose moderata di 3-4 tazzine al giorno. Il caffè sembra prevenire l'infarto miocardico, l'ictus, il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari nei diabetici, il tumore del cavo orale/faringe, il tumore del fegato (oltre alla cirrosi), il tumore dell'endometrio e forse del colon-retto. Inoltre il caffè sembra prevenire la malattia di Alzheimer e di Parkinson. Ed infine il caffè sembra associato a una diminuzione di mortalità totale, anche se questo risultato va confermato.

### Conclusione

Il caffè va bevuto con moderazione. In una persona sana, un consumo di 3-4 tazzine di caffè al giorno non solo non fa male, ma addirittura può avere effetti benefici. Tale affermazione sembra essere valida anche per il caffè decaffeinato.



## Bibliografia

1. Viani R. *The composition of coffee*. In: Garattini S, ed. *Caffeine, coffee, and health*. New York: Raven Press, 1993:17-41.
2. *Banca Dati di Composizione degli Alimenti per Studi Epidemiologici in Italia* a cura di Gnagnarella P, Salvini S, Parpinel M. Versione 2.2008 Website <http://www.iao.it/bda>
3. Han X-M, Ou-Yang D-S, Lu P-X, et al. *Plasma caffeine metabolite ratio (17X/137X) in vivo associated with G-2964A and C734 polymorphisms of human CYP1A2*. *Pharmacogenetics*. 2001;11:429-435
4. Nobili A, Garattini S. *La caffeina*. *Aggiornamento Medico* 2007;31:30-33
5. Hallas J, Bjerrum L, Støvring H, Andersen M. *Use of a prescribed ephedrine/caffeine combination and the risk of serious cardiovascular events: a registry-based case-crossover study*. *Am J Epidemiol*. 2008;168:966-73.
6. Arria AM, O'Brien MC. The "high" risk of energy drinks. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):600-1.
7. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. *Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use*. *Pharmacol Rev*. 1999;51:83-133.
8. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. *Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Hypertens*. 2005;23:921-8.
9. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. *Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:1212-9.
10. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F, López-García E. *The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1113-26.





11. Rakic V, Beilin LJ, Burke V. *Effect of coffee and tea drinking on postprandial hypotension in older men and women.* Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996;23:559-63.
12. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. *Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review.* Eur J Clin Nutr. 1999;53:831-9.
13. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. *Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials.* Am J Epidemiol. 2001 15;153:353-62.
14. Cai L, Ma D, Zhang Y, Liu Z, Wang P. *The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Eur J Clin Nutr. 2012; 66:872-7
15. Imatoh T, Tanihara S, Miyazaki M, Momose Y, Uryu Y, Une H. *Coffee consumption but not green tea consumption is associated with adiponectin levels in Japanese males.* Eur J Nutr. 2011;50:279-84.
16. Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. *Coffee intake and cardiovascular disease: virtue does not take center stage.* Semin Thromb Hemost. 2012;38:164-77.
17. Andersen LF, Jacobs DR Jr, Carlsen MH, Blomhoff R. *Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study.* Am J Clin Nutr. 2006;83:1039-46.
18. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, Kuha S, Tuomilehto J. *Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial.* Am J Clin Nutr. 2010;91:950-7.
19. Moayyedi P, Axon AT, Feltbower R, Duffett S, Crocombe W, Braunholtz D, Richards ID, Dowell AC, Forman D; Leeds HELP Study Group. *Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of Helicobacter*

- pylori infection.* Int J Epidemiol. 2002;31:624-31.
20. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, D'Amicis A, Klatsky A; Collaborative SIDECIR Group. *Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis.* Ann Epidemiol. 2001;11:458-65.
21. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. *Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes.* Arch Intern Med. 2006;166:1190-5.
22. Arciero PJ, Gardner AW, Calles-Escandon J, Benowitz NL, Poehlman ET. *Effects of caffeine ingestion on NE kinetics, fat oxidation, and energy expenditure in younger and older men.* Am J Physiol. 1995;268(6 Pt 1):E1192-8.
23. Kalmar JM, Cafarelli E. *Caffeine: a valuable tool to study central fatigue in humans?* Exerc Sport Sci Rev. 2004;32:143-7.
24. The Dutch Knowledge Centre Coffee and Health. *Coffee and Physical performance.* [http://www.koffieengezondheid.nl/images/files/brochures/coffee\\_and\\_physical\\_performance.pdf](http://www.koffieengezondheid.nl/images/files/brochures/coffee_and_physical_performance.pdf), 2012
25. Straube A, Aicher B, Fiebich BL, Haag G. *Combined analgesics in (headache) pain therapy: shotgun approach or precise multi-target therapeutics?* BMC Neurol. 2011;11:43.
26. Bech BH, Nohr EA, Vaeth M, Henriksen TB, Olsen J. *Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data.* Am J Epidemiol. 2005;162:983-90.
27. CARE Study Group. *Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study.* BMJ. 2008;337:a2332.
28. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, Michels KB. *Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis.* Am J Clin Nutr. 2010;92:1120-32.
29. Milne E, Royle JA, Bennett LC, de Klerk NH, Bailey HD, Bower C, Miller M, Attia J, Scott RJ, Kirby M, Armstrong BK. *Maternal consumption of coffee and tea during pregnancy and risk of childhood ALL: results from an Australian case-control study.* Cancer Causes Control. 2011;22:207-18.

30. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R N. *Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality*. Engl J Med. 2012;366:1891-904.
31. Kawachi I, Colditz GA, Stone CB. *Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis*. Br Heart J. 1994;72:269-75.
32. Sofi F, Conti AA, Gori AM, Eliana Luisi ML, Casini A, Abbate R, Gensini GF. *Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17:209-23.
33. Wu JN, Ho SC, Zhou C, Ling WH, Chen WQ, Wang CL, Chen YM. *Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies*. Int J Cardiol. 2009;137:216-25.
34. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. *Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment*. Lancet. 2011;377:732-40.
35. Riksen NP, Rongen GA, Smits P. *Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease*. Pharmacol Ther. 2009;121:185-91.
36. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. *Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis*. Circ Heart Fail. 2012;5:401-5.
37. Greenberg JA, Chow G, Ziegelstein RC. *Caffeinated coffee consumption, cardiovascular disease, and heart valve disease in the elderly (from the Framingham Study)*. Am J Cardiol. 2008;102:1502-8.
38. Pelchovitz DJ, Goldberger JJ. *Caffeine and cardiac arrhythmias: a review of the evidence*. Am J Med. 2011;124:284-9.
39. Larsson SC, Orsini N. *Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies*. Am J Epidemiol. 2011;174:993-1001.
40. Silletta MG, Marfisi R, Levantesi G, Boccanelli A, Chieffo C, Franzosi M, Geraci E, Maggioni AP, Nicolosi G, Schweiger C,

- Tavazzi L, Tognoni G, Marchioli R; GISSI-Prevenzione Investigators. *Coffee consumption and risk of cardiovascular events after acute myocardial infarction: results from the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico)-Prevenzione trial*. Circulation. 2007;116:2944-51.
41. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. *Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis*. Arch Intern Med. 2009;169:2053-63.
42. Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Clavel-Chapelon F. *Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study*. Am J Clin Nutr. 2010;91:1002-12.
43. Boggs DA, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR. *Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women*. Am J Clin Nutr. 2010;92:960-6.
44. Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. *Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes*. Diabetologia. 2009;52:810-7.
45. Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. *Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2009;32:1043-5.
46. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. *Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis*. J Alzheimers Dis. 2010;20 Suppl 1:S187-204.
47. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. *Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. J Alzheimers Dis. 2010;20 Suppl 1:S221-38.



48. Beghi E, Pupillo E, Messina P, Giussani G, Chiò A, Zoccolella S, Moglia C, Corbo M, Logroscino G; EURALS Group. *Coffee and amyotrophic lateral sclerosis: a possible preventive role.* *Am J Epidemiol.* 2011;174:1002-8.
49. Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, et al. *Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1723-36.
51. Turati F, Galeone C, La Vecchia C, Tavani A. *Coffee and Cancers of the Upper Digestive and Respiratory Tracts: Meta-analyses of observational studies.* *Annals Oncol* 2011;22:536-44.
52. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, et al. *Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies.* *J Natl Cancer Inst* 2010;102:771-83.
53. Je Y, Liu W, Giovannucci E. *Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies.* *Int J Cancer* 2009;124:1662-8
54. Galeone C, Turati F, La Vecchia C, Tavani A. *Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies.* *Cancer Causes Control* 2010;21:1949-59.
55. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. *Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis.* *Hepatology* 2007;46:430-5.
56. Larsson SC, Wolk A. *Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis.* *Gastroenterology* 2007;132:1740-5.
57. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. *Coffee and cancer of the pancreas.* *N Engl J Med.* 1981;304:630-3.
58. Turati F, Galeone C, Edefonti V, Ferraroni M, Lagiou P, La

- Vecchia C, Tavani A. *A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer.* *Ann Oncol* 2012;23:311-8.
58. Genkinger JM, Li R, Spiegelman D, Anderson KE, Albanes D, Bergkvist L, Bernstein L, Black A, van den Brandt PA, English DR, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giles GG, Giovannucci E, Goldbohm RA, Horn-Ross PL, Jacobs EJ, Koushik A, Männistö S, Marshall JR, Miller AB, Patel AV, Robien K, Rohan TE, Schairer C, Stolzenberg-Solomon R, Wolk A, Ziegler RG, Smith-Warner SA. *Coffee, tea, and sugar-sweetened carbonated soft drink intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:305-18.
59. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Gallus S, Negri E, La Vecchia C, Tavani A. *Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies.* *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:130-5.
60. IARC. *Coffee, Tea, Mate, Methylxanthines and Methylglyoxal. Vol. 51. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1991.
61. Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Donato F, Escolar-Pujolar A, Fernandez F, González CA, Greiser E, Jöckel KH, Lyng E, Mannerje A, Pohlabeln H, Porru S, Serra C, Tzonou A, Vineis P, Wahrendorf J, Boffetta P, Kogevinas M. *Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries.* *Cancer Causes Control.* 2000;11:925-31.
62. Zeegers MP, Tan FE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. *Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis.* *Int J Epidemiol.* 2001;30:353-62.
63. Pelucchi C, La Vecchia C. *Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies.* *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:62-8.
64. Braem MG, Onland-Moret NC, Schouten LJ, Tjønneland A,



Hansen L, Dahm CC, Overvad K, Lukanova A, Dossus L, Floegel A, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N, Fagherazzi G, Trichopoulou A, Benetou V, Goufa I, Pala V, Galasso R, Mattiello A, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Gram IT, Lund E, Gavrilyuk O, Sánchez MJ, Quirós R, Gonzales CA, Dorronsoro M, Castaño JM, Gurrea AB, Idahl A, Ohlson N, Lundin E, Jirstrom K, Wirfalt E, Allen NE, Tsilidis KK, Kaw KT, Bueno-de-Mesquita HB, Dik VK, Rinaldi S, Fedirko V, Norat T, Riboli E, Kaaks R, Peeters PH. *Coffee and tea consumption and the risk of ovarian cancer: a prospective cohort study and updated meta-analysis*. Am J Clin Nutr. 2012;95:1172-81.

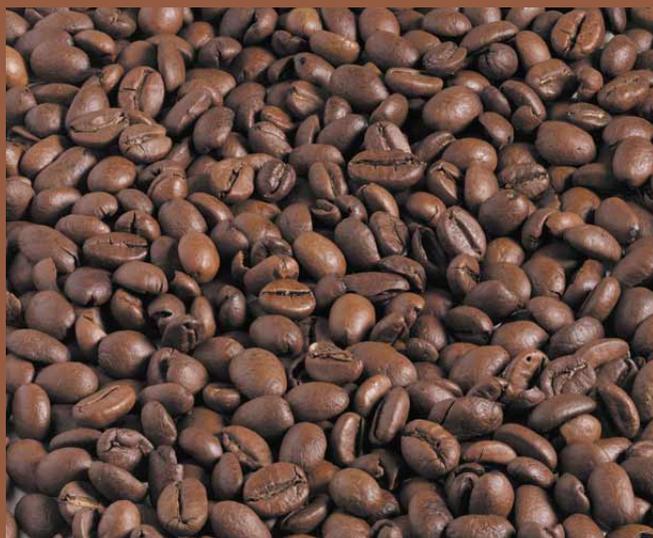
65. Steevens J, Schouten LJ, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. *Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis*. Br J Cancer. 2007;97:1291-4.
66. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. *Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes*. Am J Clin Nutr. 2001;74:694-700.
67. Ferrini RL, Barrett-Connor E. *Caffeine intake and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women*. The Rancho Bernardo Study. Am J Epidemiol. 1996;144:642-4.



## Sommario

Introduzione	2
Composizione del caffè verde e tostato	2
Composizione del caffè verde	3
Composizione del caffè tostato	4
Composizione della bevanda	5
Farmacologia di caffeina e caffè	7
Proprietà farmacologiche della caffeina	8
Effetti farmacologici della caffeina/caffè	11
Utilizzi della caffeina in medicina	19
Caffeina e caffè in gravidanza	20
Caffè e rischio malattie	22
Caffè e mortalità totale	22
Caffè e malattie cardiovascolari	22
Caffè e diabete	25
Caffè e malattie neurologiche	26
Caffè e tumori	27
Caffè e osteoporosi	33
Caffè e calcoli biliari	33
Caffè decaffeinato	34
Conclusioni	35
Bibliografia	37





Per maggiori approfondimenti  
e per conoscere gli studi aggiornati  
visita il sito:

[www.caffesalute.it](http://www.caffesalute.it)

*Coordinamento editoriale  
Weber Shandwick Italia*

*Grafica e impaginazione  
Café - Grafica e Comunicazione*

*Gennaio 2013*