

Stanisław Surma¹, Monika Romańczyk¹, Joanna Fojcik², Marek Krzystanek³

¹Koło Naukowe STN, Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Oddział Psychiatrii Sądowej, Państwowy Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Rybniku

³Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kawa — lekarstwo, używka i narkotyk

Coffee: drug, stimulant substance and narcotic

Abstract

Coffee beans has been used for centuries by man. The main ingredient of coffee responsible for the biological effects of its action is caffeine. When used occasionally or in small quantities may have a beneficial effect on human health and functioning. Certain beneficial effects of caffeine as a medicine have been proven, especially in neurodegenerative diseases. Caffeine as a stimulant may improve many aspects of everyday human functioning. However, at higher doses, regularly taken, caffeine causes tolerance and withdrawal symptoms. Because the use of caffeine is common in the population, it is possible that some of the population is already addicted to it. The aim of the review is to show cross-sectionally the use of caffeine as a stimulant, as a substance with potentially medical properties and a substance that may cause addiction, perhaps on a population scale.

Psychiatry 2020; 17, 4: 237–246

Key words: coffee, caffeine, stymulant, tolerance

Wstęp

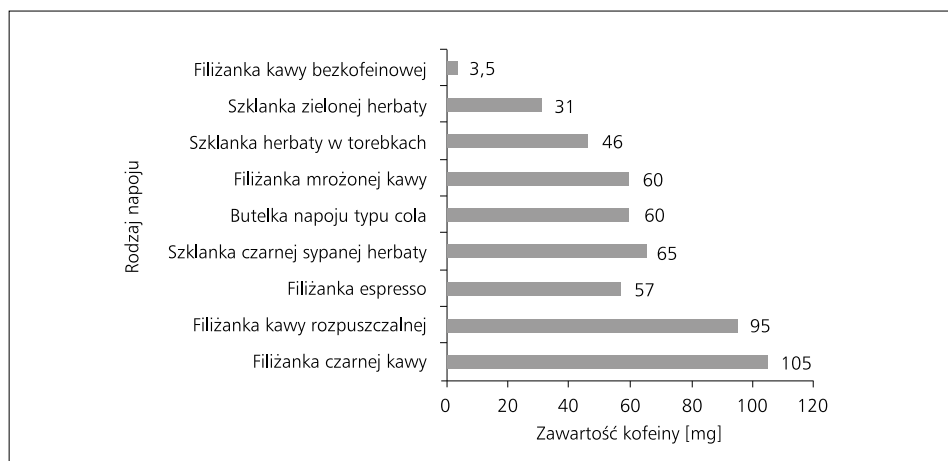
Pierwsze plantacje kawy pojawiły się w 575 roku naszej ery na Wyżynie Abisyńskiej i Półwyspie Somalijskim. Słowo „kawa” wywodzi się z etiopskiej prowincji Kafa. Spożywanie kawy zapoczątkowane zostało przez Arabów między XI a XII wiekiem. Pierwsze kawiarnie powstały w Europie — w 1645 r. w Wenecji, w 1650 roku w Oksfordzie, w 1652 roku w Londynie, w 1659 roku w Marsylii, w 1663 roku w Amsterdamie, w 1672 roku w Paryżu, w 1673 roku w Bremie, w 1677 roku w Hamburgu, w 1683 roku w Wiedniu, w 1696 roku w Norymberdze, w 1697 roku w Wurzburgu, w 1704 roku w Monachium oraz w 1721 roku w Berlinie [1]. W Polsce kawa pojawiła się pod koniec XVII wieku. Do rozpowszechnienia kawy w naszym kraju przyczyniło się między innymi wydanie w 1769 roku książki pt. *Opisanie sposobu należytego zażywania kawy tureckiej* autorstwa ks. Tadeusza Krusińskiego. Ponadto, udział w popularyzo-

waniu kawy miał też Adam Kazimierz Czartoryski, autor komedii *Kawa* (1779 rok.). Warto również wspomnieć, że w XIX wieku na polskich dworach do parzenia kawy zatrudniano odpowiednio przygotowane osoby — „kawiarki”, o których pisze w *Panu Tadeuszu* nasz wieszcz narodowy Adam Mickiewicz [1].

Obszar uprawy kawy na świecie obejmuje prawie 10 milionów hektarów pól uprawnych znajdujących się w 80 państwach. Obecnie kawa uprawiana jest w pasie kawowym zlokalizowanym pomiędzy Zwrotnikiem Raka i Koziorożca. Brazylia, Kolumbia i Wietnam są głównymi producentami kawy i zapewniają ponad połowę jej światowej produkcji [1]. Kawa, obok wody, jest jednym z najczęściej spożywanych napojów na świecie — mowa o prawie 9 mln ton/rok. Handel nią przynosi rocznie 10 miliardów dolarów zysku [1]. Tak wysokie spożycie związane jest przede wszystkim z działaniem pobudzającym (kofeina jest najczęściej spożywaną substancją psychoaktywną na świecie) i niepowtarzalnym smakiem od czasów starożytnych [2]. Spożycie kawy na świecie jest zróżnicowane. Według danych Międzynarodowej Organizacji Kawy (*International Coffee Organisation*) w Finlandii na jednego mieszkańca przypada rocznie 11,9 kg kawy, co sytuuje

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marek Krzystanek
Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej
Katedra Psychiatrii i Psychoterapii SUM
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice, tel./fax: 32 205 92 60
e-mail: krzystanekmarek@gmail.com



Rycina 1. Średnia zawartość kofeiny w wybranych napojach. Na podstawie [4]

Figure 1. Average caffeine content in selected drinks. Based on [4]

ją na pierwszym miejscu w skali światowej. W Polsce według tych danych spożycie kawy w przeliczeniu na jednego mieszkańca wynosi 3,65 kg/rok (średnio 1–2 filiżanki kawy dziennie). W ciągu ostatnich 10 lat spożycie kawy w Polsce zwiększyło się o około 80%.

Palona kawa zawiera ok. 1000 związków biologicznie aktywnych [3]. Do najważniejszych zalicza się kofeinę, kwas chlorogenowy, kafestol, kahweol, witaminę E, magnez oraz potas [3]. Zawartość kofeiny w poszczególnych napojach jest zmienna (ryc. 1).

Co ciekawe, zawartość kofeiny w filiżance kawy jest inna w różnych częściach świata. W Europie Północnej i Wielkiej Brytanii wynosi około 140 mg. W Europie Południowej jest to 50 mg, natomiast w Stanach Zjednoczonych 85 mg [5, 6]. W badaniach naukowych za pojęcie „filiżanka kawy” odpowiada zazwyczaj 240 ml napoju, w tym 100 mg kofeiny [7].

Celem pracy było przekrojowe pokazanie spożywania kofeiny jako używki, jako substancji o potencjalnie medycznych właściwościach oraz substancji, mogącej powodować uzależnienie być może na skalę populacyjną.

Opis metody

Dokonano przeglądu piśmiennictwa, wyszukując w bazach PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) oraz Web of Science (www.webofknowledge.com) prace według słów kluczowych: „kofeina” i „kawa”. Analizę prowadzono w aspekcie charakterystyki kofeiny jako substancji czynnej biologicznie, substancji uzależniającej i substancji o potencjalnym działaniu klinicznym.

Farmakokinetyka i biologiczne efekty działania kofeiny

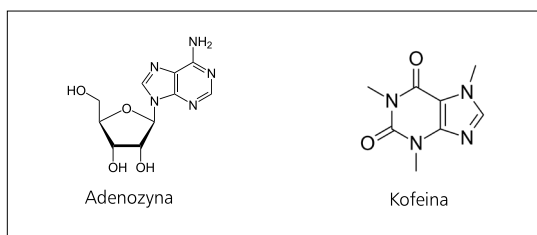
Kofeina jest naturalnie występującym związkiem w ziarnach kawy (1,3,7-trimetyloksantyna) będącym alkaloi-

dem purynowym [8]. Kofeina została odkryta w 1819 roku przez niemieckiego chemika Friedricha Ferdinanda Runge. Określenie „kofeina”, miało oznaczać związek chemiczny obecny w kawie [9].

Wchłanianie kofeiny odbywa się w jelicie cienkim. Jest znacznie wolniejsze, kiedy kofeinę łączy się z pokarmem, z kolei najszybsze, kiedy kofeina jest zawarta w gumie do żucia. Kofeina szybko przechodzi barierę krew–mózg, stąd szybki efekt ośrodkowy kofeiny. Warto zaznaczyć, że kofeina jest związkiem o niskim współczynniku ekstrakcji przez wątrobę, w związku z czym bez przeszkód trafia do krążenia ogólnego. Okres półtrwania kofeiny przy dawce mniejszej niż 10 mg/kg, odpowiadającej nawet dużym dawkom spożywanych średnio przez ludzi, wynosi około godziny, dla większych dawek nawet 4 godz. [10]. Nikotyna skraca okres półtrwania kofeiny o 30–50%, natomiast leki antykoncepcyjne wydłużają go nawet o 100%. Kofeina jest metabolizowana w wątrobie głównie za pomocą cytochromu P450 1A2 (CYP1A2). Cytochrom CYP1A2 przekształca kofeinę w paraksantynę, która kolejno ulega procesowi demetylacji i hydroksylacji odpowiednio przez CYP1A2 i CYP1A6. Po demetylacji paraksantyna zmienia swoją strukturę i staje się metyloksantyną, nadal utlenia się przez oksydazę ksantynową z wytworzeniem kwasu moczowego wydalanego przez nerki [11, 12].

Mechanizm działania kofeiny wiąże się z jej budową chemiczną (ryc. 2).

Cząsteczka kofeiny jest strukturalnie podobna do adenyzy, a zatem wiąże się z receptorami adenyzyowymi na powierzchni komórek i, działając więc jako konkurencyjny inhibitor, uniemożliwia ich aktywację przez adenyzynę (ryc. 3) [9]. W ośrodkowym układzie nerwowym głównymi podtypami receptorów adenyzyowych są A1 i A2a. Receptor A1 jest najbardziej rozpowszechniony w mózgu



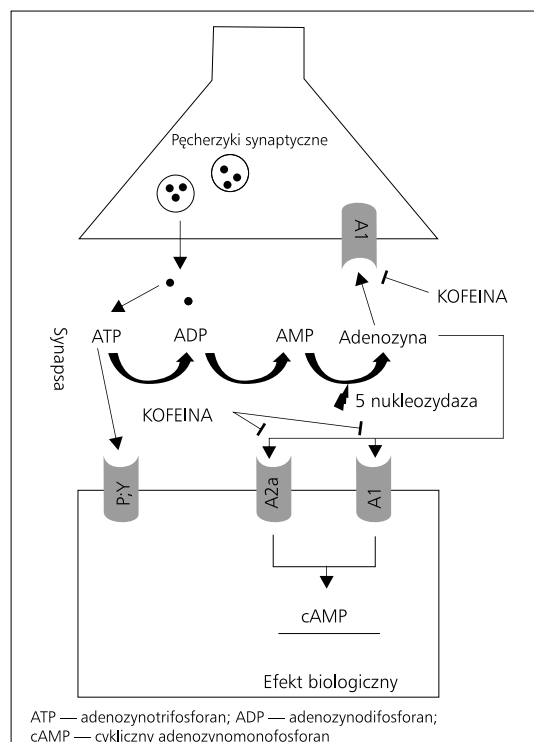
Rycina 2. Budowa cząsteczki adenozyzny i kofeiny
Figure 2. Structure of the adenosine and caffeine molecule

i rdzeniu kręgowym i ma najwyższe powinowactwo do kofeiny. W mózgu najwięcej receptorów A2a występuje w regionach bogatych w dopaminę. Pobudzenie receptorów A2a związane jest ze wzrostem cAMP w komórce i prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponadto wykazano, że w ludzkich płytkach krwi wrażliwość tego receptora na agonistę wzrasta w wyniku długiego spożywania kofeiny prowadząc do zahamowania agregacji płytek [13, 14].

Adenozyzna wpływa na funkcję wielu układów i narządów łącznie z układem krążenia, moczowo-płciowym, immunologicznym, oddechowym i nerwowym [15]. Adenozyzna pełni swoje funkcje w ośrodkowym układzie nerwowym, działając na receptory sprzężone z białkiem G. Obecnie znane są 4 podtypy receptorów adenozynowych: A1, A2a, A2b oraz A3 (tab. 1) [16].

Kliniczne działanie kofeiny na ośrodkowy układ nerwowy jest związane głównie z blokowaniem receptorów adenozynowych A2a w jądrze półleżącym, będącym częścią układu nagrody i w korze przedczołowej [17]. Zwykłe dawki kofeiny, odpowiadające spożywanym przeciętnie przez ludzi, nie powodują zwiększenia uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym, tylko w korze przedczołowej, co jest odpowiedzialne za wzrost aktywności. Duże dawki kofeiny, odpowiadające nadużywaniu kofeiny (600–750 mg/d.) mogą aktywować również jądro półleżące i działać stymulująco podobnie jak amfetamina, prowadząc do objawów uzależnienia [10, 18].

Adenozyzna, gromadząca się w przestrzeni międzykomórkowej neuronów, stymulując te receptory, zmniejsza uwalnianie neurotransmiterów pobudzających w ośrodkowym układzie nerwowym i powoduje efekt zmęczenia, zmniejszenia motywacji oraz aktywności. Efekt ten blokuje czasowo kofeina. Przewlekłe używanie kofeiny może jednak prowadzić do reakcji receptorowej „w górę” receptorów adenozynowych, prowadząc do tolerancji tego efektu a w sytuacji odstawienia kofeiny — do objawów odstawiennych. Każda osoba regularnie spożywająca duże dawki kofeiny powinna liczyć się z możliwością wystą-



Rycina 3. Receptorowy mechanizm działania kofeiny
Figure 3. The receptor mechanism of action of caffeine

pienia u niej adaptacyjnych reakcji receptorowych i uzależnienia.

Kofeina spożywana w niewielkich dawkach może mieć pozytywny wpływ na funkcjonowanie człowieka. Antagonistyczne działanie kofeiny na receptory adenozynowe wywołuje stan korowej nadpobudliwości, prowadząc do poprawy funkcji poznawczych. Kofeina zwiększa również poczucie energii i zmniejsza uczucie zmęczenia, poprawia również wydolność fizyczną, czujność, przyspiesza tempo reakcji, poprawia koncentrację uwagi, poprawia działanie pamięci operacyjnej oraz koordynację ruchową [19]. Wykazano też, że kofeina w dawkach do 400 mg/dobę może w realny sposób poprawiać uwagę oraz szybkość przetwarzania informacji [20]. Analiza piśmiennictwa w bazie Cochrane z 2010 roku wykazała, że nie ma dowodów wskazujących na to, że osoby spożywające kofeinę powinny zaprzestać jej spożywanie [21].

Wśród obwodowych efektów działania kofeiny należy wymienić niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego, niewielkie zwiększenie diurezy (poprzez zmniejszanie wydzielania wazopresyny przy jednoczesnym pobudzeniu wydzielania przedsionkowego peptydu natriuretycznego [ANP, *atrial natriuretic peptide*]), a także spontaniczną stymulację układu nerwowego i tempa przemian metabolicznych [22, 23].

Tabela 1. Charakterystyka receptorów adenozynowych. Na podstawie [16]**Table 1.** Characterization of adenosine receptors. Based on [16]

Charakterystyka/ /podtyp	A1	A2a	A2b	A3
Sprzężone białko G	G _i ; G ₀	G _s ; G _{olf} ^r G _{15/16}	G _s ^r ; G _q ^r G ₁₁	G _i ; G ₀
Efekt biochemiczny	Zmniejszenie stężenia cAMP Zwiększenie stężenia Ca ²⁺ Zwiększenie stężenia IP ₃ , DAG, PLC	Zwiększenie stężenia cAMP Zwiększenie stężenia IP ₃	Zwiększenie stężenia cAMP Zwiększenie stężenia IP ₃ , DAG, PLC	Zmniejszenie stężenia cAMP Zwiększenie stężenia IP ₃ , DAG, PLC
Lokalizacja	Kora mózgowa, hipokamp, mózdzek, wzgórze wzrokowe, pień mózgu, rdzeń kręgowy, ok, płuca, jelita, jądra, tkanka tłuszczowa, aorta, serce, wątroba, żołądek, a także nerki i pęcherz	Mózg (regiony bogate w dopaminę) oko, mięśnie szkieletowe, serce, płuca, pęcherz moczowy i macica, jelito cienkie, nerka, śledziona, żołądek, jądra, skóra i wątroba	Jelito ślepe, jelito grube, pęcherz moczowy, mózg, rdzeń kręgowy, płuca, jelito czcze, nerka, serce, skóra, śledziona i wątroba	Wątroba, aorta, mózg, serce, nerka, mózg i płuca
Efekt pobudzenia	Zwolnienie akcji serca, zwężenie naczyń krwionośnych, hamowanie uwalniania neuroprzekazników, skurcz komórek mezangium, hamowanie uwalniania reniny, hamowanie lipolizy w adipocytach	Rozszerzenie naczyń krwionośnych, hamowanie agregacji płytek krwi, modulacja funkcji neutrofilii a także działanie immunosupresyjne	Kontrola napięcia naczyń, neurosekrecja, aktywacja komórek tucznych, rozszerzenie naczyń krwionośnych	Ochrona komórki przed skutkami niedokrwienia i niedotlenienia oraz degranulacja komórek tucznych

IP₃ — inozytolo-1,4,5-trifosforan; DAG — diacyloglicerol; PLC — fosfolipaza C

Kofeina w kawie a uzależnienie

Jak wspomniano, spożywanie dużej ilości kawy i tym samym dużej ilości kofeiny jest związane ze stymulacją jądra półleżącego i może prowadzić do uzależnienia. Tolerancja na działanie kofeiny rozwija się szybko; 400 mg kofeiny powoduje zaburzenia snu jedynie przez siedem dni [18]. Współcześnie jako ilości spożywanej kofeiny, przy którym można mówić o nadużywaniu kofeiny, czyli kofeinizmie mogącym prowadzić do objawów uzależnienia, przyjmuje się dawkę 600–750 mg/dobę [18]. Odpowiada to średnio wypijaniu 3–6 kaw dziennie, w zależności od gatunku kawy (Robusta zawiera ok. 180 mg kofeiny w 1 filiżance kawy, natomiast Arabika ok. 100 mg). Za dawkę toksyczną przyjmuje się 1000 mg kofeiny w jednorazowym spożyciu. Nie ma wątpliwości, że dawki kofeiny poniżej 400 mg/dobę, pod warunkiem że nie są spożywane stale,

wzmagają aktywność człowieka. Problem uzależnienia (tolerancji i objawów abstynencyjnych) pojawia się, kiedy spożywanie kofeiny jest ciągłe. W takiej sytuacji przerwanie spożywania kofeiny może prowadzić do objawów abstynencyjnych w postaci pogorszenia procesów poznawczych, pogorszenia sprawności, drażliwości albo spadku nastroju. Jeżeli objawy te pojawiają się rano już po obudzeniu, w praktyce oznacza to występowanie porannych objawów abstynencyjnych u osób, które mogą nie spodziewać się u siebie objawów uzależnienia. Osoby te mogą mieć odczucie, że ich złe samopoczucie jest pierwotne, a kofeina pomaga im to zmienić. Tymczasem są oni uzależnieni od kofeiny i cierpią na objawy abstynencyjne, dopóki nie spożyją pierwszej dawki. Kofeina u osób uzależnionych nie działa więc korzystnie *per se*, jako stymulująca używka, tylko jako substancja łagodząca

objawy abstynencji od kofeiny, występujące pół dnia po jej odstawieniu [24].

Skalę uzależnienia od kofeiny w populacji ogólnej trudno oszacować. Trudności, jakie napotykają takie badania, są związane z rzadkimi przypadkami osób, które jej nie spożywają. W jednym badaniu przeprowadzonym zdalnie w grupie 166 osób w Vermont wykazano, że 17% osób było łagodnie lub ciężko uzależnionych [10]. Być może zjawisko mniejszego lub większego uzależnienia od kofeiny dotyczy większości osób regularnie pijących kawę. Najnowsza klasyfikacja *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* nie wprowadziła uzależnienia od kofeiny jako nowego typu uzależnienia, jednak umieściła problematyczne spożywanie kawy i jej objawy w obszarze rozpoznawczych, wymagających dalszych badań.

Podobnie jak uzależnienie od kofeiny zawartej w ziarnach kawy, niedoszacowanym zjawiskiem populacyjnym jest uzależnienie od kofeiny w Coca-Coli, które może dotyczyć nawet 16% populacji. Puszka Coca-coli zawiera około 50 mg kofeiny. U osób uzależnionych po odstawieniu kofeiny rozwija się zespół abstynencyjny z obecnością zmęczenia, braku energii, problemów z koncentracją uwagi, problemami w zasypianiu i ze sploteniem snu [25]. Osobnym problemem, ale również istotnym klinicznie, jest występowanie zespołu metabolicznego u osób spożywających dziennie nawet 3 litry Coca-Coli.

Kofeina w kawie — odstawienna migrena

Jedną z teorii powstawania migreny jest „teoria purynowa”. Została po raz pierwszy opisana w 1989 roku i zakłada, że czynnikiem wyzwalającym ataki migreny jest silne rozszerzenie naczyń krwionośnych w mózgu pod wpływem adenozyiny [26, 27]. W tym aspekcie kofeina jako antagonist receptorów adenozyinowych może łagodzić migrenowe bóle głowy. Za przeciwbólowym działaniem kofeiny przemawia fakt, że ogranicza ona syntezę leukotrienów i prostaglandyn, o których wiadomo, że biorą udział w patogenezie bólu migrenowego [28]. Niektóre wyniki badań eksperymentalnych wykazały, że prostaglandyna E2, pobudzając receptory EP4, powoduje rozszerzenie tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy oponowej środkowej, które są zaangażowane w patofizjologię naczyniową migreny [29]. Ponadto wyniki innych badań wykazały, że prostaglandyna E2 ma zdolność pobudzania uwalniania peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene related peptide*), który jest neuropeptydem regulującym obwodową transmisję bodźców czuciowych bezpośrednio zaangażowaną w patofizjologię migreny [30].

W przeglądzie piśmiennictwa wykonanym przez Lipton i wsp. [31] dotyczącego leczenia napięciowych bólów

głowy lub migreną wykazano, że w porównaniu ze stosowaniem samego leku przeciwbólowego, łączenie go z kofeiną daje znacznie lepszą skuteczność kliniczną [31]. Udowodniono, że połączenie leku przeciwbólowego z 130 mg kofeiny zwiększa skuteczność terapeutyczną leku przeciwbólowego u osób z napięciowym bólem głowy. Połączenie leku z kofeiną w dawce ≥ 100 mg zwiększa skuteczność terapii migreny [31]. Zastosowania terapia była dobrze tolerowana przez większość chorych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nerwowość (6,5%), nudności (4,3%), ból brzucha/dyskomfort (4,1%) i zawroty głowy (3,2%). Biorąc pod uwagę wyniki przedstawionych badań, można przyjąć, że spożywanie umiarkowanych dawek kofeiny w postaci kawy w ilości 1–2 filiżanki dziennie może przynosić korzystne efekty w łagodzeniu migrenowych i napięciowych bólów głowy. Długotrwałe stosowanie dużych dawek kofeiny w celu zmniejszenia nasilenia migrenowych bólów głowy zwiększa jednak ryzyko uzależnienia. Wyniki badań wskazują, że długotrwałe spożywanie ponad 450 mg kofeiny/dzień może się wiązać z nasileniem istniejącego już bólu głowy. Za efekt ten odpowiadają reakcje receptorowe ze strony receptorów adenozyinowych, mianowicie długotrwałe spożywanie dużej kofeiny zawartej w ziarnach kawy wywołuje regulację „w górę” (*up-regulation*) tych receptorów, co wtórnie prowadzi do nadwrażliwości na adenozyinę. Zjawisko to wyjaśnia częściowo powstawanie objawów zależności fizycznej w postaci nadmiernej aktywacji receptorów adenozyinowych w sytuacji zmniejszenia lub przerwania podaży kofeiny. Powoduje to rozszerzenie naczyń krwionośnych i znaczny wzrost przepływu krwi przez mózgowie, co klinicznie objawia się jako ból głowy [32]. Potwierdzeniem tego zjawiska są wyniki badania Courturier i wsp. [33], w którym zaobserwowano, że epizody migreny są częstsze w soboty i niedziele w porównaniu z innymi dniami ze względu na mniejsze spożycie kawy w tych dniach. Z kolei Scher i wsp. [34] wykazali, że spożywanie kofeiny w diecie i leczeniu jest (niewielkim) czynnikiem ryzyka wystąpienia przewlekłego codziennego bólu głowy, niezależnie od rodzaju bólu głowy.

Kofeina w kawie a udar mózgu

Potencjalny wpływ spożywania kawy na ryzyko wystąpienia udaru mózgu bezpośrednio związany jest ze zwiększaniem tętniczego ciśnienia krwi przez kofeinę. W istocie jednak badania kliniczne wskazują, że umiarkowane i regularne spożywanie kawy może mieć działanie protekcyjne dla mózgu. W tym aspekcie interesujące są wyniki przedstawione przez Panniera podczas sesji naukowej w ramach Kongresu *Europeaen Society of Hypertension* w 2013 roku (tab. 2).

Tabela 2. Wpływ spożywania kawy na parametry hemodynamiczne. Zmodyfikowane na podstawie: Pannier i wsp., zaprezentowane na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) w 2013 roku

Table 2. Impact of coffee consumption on hemodynamic parameters. Modified based on: Pannier et al. Presented at the Congress of the European Society of Hypertension (ESH) in 2013

Parametr	Spożycie kawy	Niepijący kawy	1-4 filiżanki dziennie	> 4 filiżanki dziennie	p
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]		127,9	126,7	125,5	< 0,0001
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]		76,0	76,0	75,5	0,02
Ciśnienie tętna [mm Hg]		51,9	50,7	49,8	< 0,0001
Częstość akcji serca (ud./min)		63,2	62,9	63,2	0,001

Biorąc po uwagę powyższe wyniki, można stwierdzić, że w porównaniu z osobami niepijącymi kawy, spożywając ją w ilości około 4 filiżanek/dzień odnoszą korzyści pod postacią obniżenia ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna. Należy zaznaczyć, że powyższe efekty obserwowane są tylko u osób spożywających czarną kawę w umiarkowanych ilościach i regularnie [22].

Również w badaniu *Framingham Heart Study* stwierdzono, że w porównaniu z brakiem spożywania kawy, każda filiżanka o pojemności 250 ml/dzień zmniejsza ryzyko udaru mózgu o 8%. W dużej metaanalizie prospektywnych badań kohortowych, przeprowadzonej przez Ding i wsp. [35], która uwzględniła 36 badań z udziałem ponad 1 miliona uczestników i prawie 36 tysięcy przypadków chorób układu krążenia wykazano, że umiarkowane spożycie kawy wiązało się z niższym ryzykiem udaru mózgu [35]. Ryzyko udaru mózgu było najniższe przy spożyciu 3 do 5 filiżanek kawy dziennie, a jej większe spożycie nie powodowało wzrostu ryzyka udaru [34]. Inna metaanaliza badań prospektywnych oceniających wpływ spożywania kawy na ryzyko udaru mózgu wykonana przez Larsson i wsp. [36], na podstawie danych z lat 1966–2011 (prawie 480 tysięcy badanych), wykazała istnienie krzywej J (ryc. 4) [36]. Również autorzy tej metaanalizy wskazują, że umiarkowane spożywanie kawy może zmniejszać ryzyko wystąpienia udaru mózgu [36]. Analiza danych z prospektywnego badania kohortowego wykonana przez Lopez-Garcia i wsp. [37], w grupie 83 tysięcy kobiet (bez udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy lub raka na początku badania) wykazała, że długotrwałe spożywanie kawy nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu wśród badanej grupy. Uzyskane dane sugerują, że spożycie kawy może nieznacznie zmniejszyć ryzyko udaru mózgu. Podobnie w kolejnej metaanalizie badań kohortowych wykazano, że spożywanie co najmniej 4 filiżanek kawy

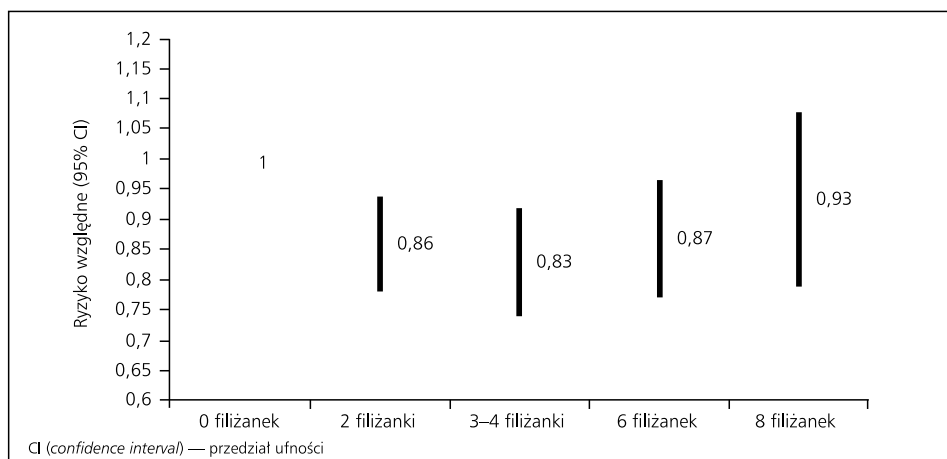
dziennie wiązało się z zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu [38].

Podsumowując można stwierdzić, że umiarkowane spożycie kofeiny zawartej w kawie w ilościach 1-3 filiżanki/dzień zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu; obserwowany efekt związany jest z obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Kofeina w kawie a funkcje poznawcze

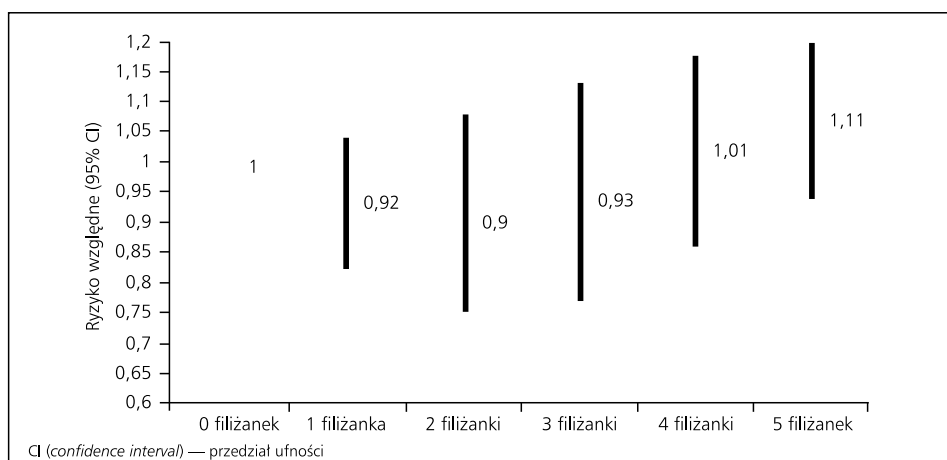
W metaanalizie badań prospektywnych przeprowadzonej przez Liu i wsp. [39] oceniano wpływ spożywania kawy na ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych i demencji. W metaanalizie uwzględniono jedenaście badań prospektywnych obejmujących 29 155 pacjentów. Analiza względnego ryzyka wskazała, że wysokie spożycie kawy nie jest związane z ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych lub otępienia (RR [*risk ratio*] 0,97; 95% CI [*confidence interval*] 0,84–1,11). Ponadto, w jednej podgrupie wykazano odwrotny związek między wysokim spożyciem kawy a ryzykiem choroby Alzheimera [39]. Larsson i wsp. [40] wykonali metaanalizę zależności dawka–odpowiedź w celu podsumowania danych na temat spożycia kawy i ryzyka demencji i choroby Alzheimera. Zidentyfikowano osiem odpowiednich badań prospektywnych, obejmujących 7486 przypadki otępienia zdiagnozowane wśród 328 885 osób. Metaanaliza tych badań wykazała istnienie zależności w postaci krzywej U i najniższe ryzyko demencji obserwowano przy spożywaniu 2 filiżanek kawy/dzień (ryc. 5). W kolejnej metaanalizie uwzględniono ponadto pięć badań dotyczących choroby Alzheimera. Nie wykazano w nich związku pomiędzy spożyciem kawy a chorobą Alzheimera.

W jeszcze innym badaniu wykazano pozytywny wpływ regularnego przyjmowania kofeiny w postaci espresso na poprawę funkcjonowania poznawczego u osób chorych na AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), u których występuje obiektywne pogorszenia funkcjonowania poznawczego [41].



Rycina 4. Wpływ ilości dziennie spożytych filiżanek kawy na ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Na podstawie [22, 36]

Figure 4. Impact of the amount of coffee cups consumed per day on the risk of stroke. Based on [22, 36]



Rycina 5. Wpływ ilości dziennie spożytych filiżanek kawy na ryzyko wystąpienia demencji. Na podstawie [40]

Figure 5. Impact of the amount of coffee cups consumed per day on the risk of dementia. Based on [40]

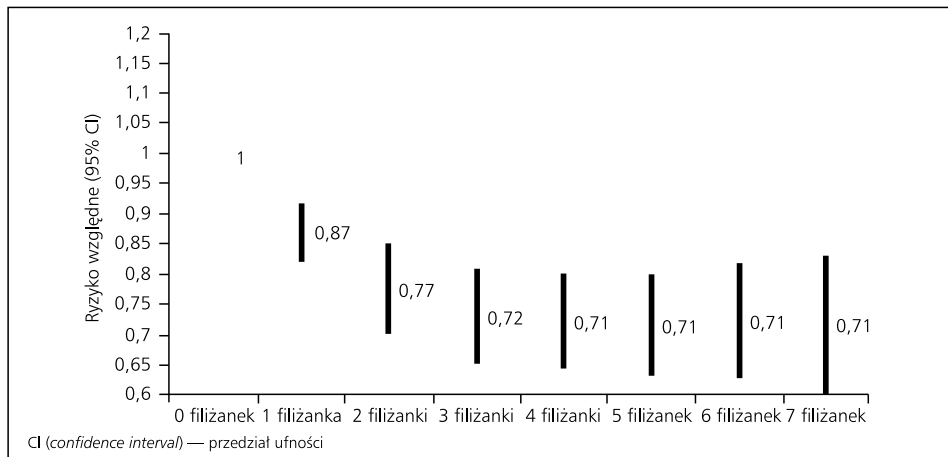
Kofeina w kawie a choroba Parkinsona

Istnieją wyniki badań wykazujących odwrotną zależność między ilością spożywanej kawy i częstością występowania choroby Parkinsona [42]. W swojej metaanalizie obejmującej 90 1764 osób spożywających kawę Qi i wsp. [43] stwierdzają nieliniowy związek między spożyciem kawy a ogólnym ryzykiem choroby Parkinsona, a wpływ korzystnego działania kawy jest najsilniejszy przy średnim spożyciu 4 filiżanek dziennie (ryc. 6). Obserwowany związek był silniej wyrażony wśród mężczyzn niż u kobiet, a także słabszy wśród pacjentów ze Stanów Zjednoczonych w porównaniu z Europą czy Azją [42]. Wynik innego badania, przeprowadzonego przez pracowników ochrony zdrowia wykazał, że osoby, które piją co najmniej jedną filiżankę kawy dziennie, są narażone na mniejsze ryzyko rozwoju choroby Parkinsona w porównaniu z tymi, które jej nie piły [44]. Wynik kolejnego badania, w którym wzięło udział 7000 Japończyków, wykazał, że

osoby, które nie piją kawy, są narażone na od trzech do sześciu razy większe ryzyko rozwoju choroby Parkinsona [45]. Wyniki tych badań ponownie sugerują, że regularne spożywanie umiarkowanych ilości kawy ma ochronne działanie na ośrodkowy układ nerwowy i zmniejsza ryzyko choroby Parkinsona.

Kofeina w kawie a sen

Sen jest jedną z funkcji najbardziej wrażliwych na wpływ kawy i kofeiny. W systematycznym przeglądzie literatury wykonanym przez Clark i wsp. [46] oceniano wpływ spożywania kofeiny na sen. Wykazano, że kofeina zazwyczaj wydłuża oczekiwanie na zaśnięcie, zmniejsza całkowity czas snu i efektywność snu oraz pogarsza subiektywną jakość snu, ponadto ustalono, że sen starszych dorosłych jest bardziej wrażliwy na kofeinę w porównaniu z grupą młodszych dorosłych. Wyraźne indywidualne różnice występują również u młodych ludzi, a wyniki badań



Rycina 6. Wpływ ilości dziennie spożytych filiżanek kawy na ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona. Ryzyko względne skorygowane o palenie tytoniu. Na podstawie [43]

Figure 6. Impact of the number of cups of coffee consumed per day on the risk of Parkinson's disease. Relative risk adjusted for smoking. Based on [43]

genetycznych potwierdziły istnienie funkcjonalnych polimorfizmów genów zaangażowanych w neurotransmisję i metabolizm adenozyliny [46].

W badaniu Takabayashi i wsp. [47] oceniano wpływ spożycia kawy na zaburzenia oddychania podczas snu. Do badania włączono 1126 mężczyzn w wieku 22–59 lat. Za pomocą pulsoksymetru mierzono wskaźnik 3% desaturacji tlenu (3% ODI [oxygen desaturation index]) podczas snu. Stwierdzono odwrotny związek między konsumpcją kawy a 3% ODI, co wskazuje na mniejsze ryzyko zaburzeń oddychania podczas snu u osób regularnie i umiarkowanie spożywających kawę [47].

Niekorzystny wpływ kofeiny na zasypianie jest więc oczywisty i zalecenia niespożywania kofeiny w drugiej części dnia stanowią element każdej wersji behawioralnego leczenia bezsenności, nazywanego higieną snu. Warto przytoczyć jedno badanie przeprowadzone odnośnie do schizofrenii — kofeina spożywana w większych dawkach w drugiej części dnia opóźnia porę zasypiania u pacjentów ze schizofrenią,

przyczyniając się u nich do zaburzenia rytmu dobowego i częstszego występowania u nich bezsenności [48].

Ważnym problemem w kontekście snu i kawy jest również używanie kawy i napojów z kofeiną przez młodzież szkolną, ponieważ zawarta w nich kofeina zarówno opóźnia u nich porę zasypiania, jak i skraca czas snu. Te parametry są z kolei istotnie skorelowane z wynikami w nauce, dlatego zaleca się ograniczenie spożycia kofeiny przez adolescentów [49].

Wnioski końcowe

Kawa, a właściwie zawarta w niej kofeina, jest używką, która spożywana regularnie, ale w ilości mniejszej niż 400-450 mg/d może korzystny wpływ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast regularne spożywanie kawy w większych dawkach może prowadzić do objawów uzależnienia. Mała liczba badań na temat populacyjnego rozpowszechnienia uzależnienia od kofeiny wskazuje na potrzebę ich przeprowadzenia.

Streszczenie

Ziarna kawy są używane przez człowieka od wieków. Głównym składnikiem kawy odpowiedzialnym za biologiczne efekty jej działania jest kofeina. Stosowana okazjonalnie lub w małych ilościach może mieć korzystny wpływ na zdrowie i funkcjonowanie człowieka. Dowiedziono pewnego korzystnego wpływu kofeiny jako lekařstwa, szczególnie w chorobach neurodegeneracyjnych. Kofeina jako używka może poprawiać wiele aspektów codziennego funkcjonowania organizmu. Jednak w większych dawkach, zażywanych regularnie, kofeina powoduje tolerancję i objawy abstynencyjne. Ponieważ używanie jej jest powszechne w populacji, pewna jej część może się od niej uzależnić. Celem pracy było przekrojowe pokazanie spożycia kofeiny jako używki, jako substancji o potencjalnie medycznych właściwościach oraz substancji, mogącej powodować uzależnienie być może na skalę populacyjną.

Psychiatria 2020; 17, 4: 237–246

Słowa kluczowe: kawa, kofeina, stymulant, tolerancja

Piśmiennictwo:

1. Żukiewicz-Sobczak W, Krasowska E, Sobczak P, et al. Wpływ spożycia kawy na organizm człowieka. *Med. Og. Nauk Zdr.* 2012; 18: 71–76.
2. Yenissetti SC. Beneficial role of coffee and caffeine in neurodegenerative diseases: a minireview. *AIMS Public Health.* 2016; 3(2): 407–422, doi: [10.3934/publichealth.2016.2.407](https://doi.org/10.3934/publichealth.2016.2.407), indexed in Pubmed: [29546172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29546172/).
3. Jeszka-Skowron M, Zgola-Grześkowiak A, Grześkowiak T. Analytical methods applied for the characterization and the determination of bioactive compounds in coffee. *European Food Research and Technology.* 2014; 240(1): 19–31, doi: [10.1007/s00217-014-2356-z](https://doi.org/10.1007/s00217-014-2356-z).
4. Zdrojewicz Z, Grześkowiak K, Łukasiewicz M. Czy picie kawy jest zdrowe? *Med Rodz.* 2016; 3: 138–145.
5. Cornelis MC, El-Sohemy A, Cornelis MC, et al. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18(1): 13–19, doi: [10.1097/MOL.0b013e3280127b04](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3280127b04), indexed in Pubmed: [17218826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218826/).
6. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 140(1): 1–8, doi: [10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00005), indexed in Pubmed: [14706966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706966/).
7. O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Coffee for cardioprotection and longevity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61(1): 38–42, doi: [10.1016/j.pcad.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.02.002), indexed in Pubmed: [29474816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474816/).
8. James JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. *Psychosom Med.* 2004; 66(1): 63–71, doi: [10.1097/10.psy.0000107884.78247.f9](https://doi.org/10.1097/10.psy.0000107884.78247.f9), indexed in Pubmed: [14747639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747639/).
9. Ashihara H, Sano H, Crozier A. Caffeine and related purine alkaloids: biosynthesis, catabolism, function and genetic engineering. *Phytochemistry.* 2008; 69(4): 841–856, doi: [10.1016/j.phytochem.2007.10.029](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.10.029), indexed in Pubmed: [18068204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068204/).
10. Nehlig A, Nehlig A, Debry G. [Effects of coffee and caffeine on fertility, reproduction, lactation, and development. Review of human and animal data]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1994; 23(3): 241–256, indexed in Pubmed: [8051344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8051344/).
11. Thelle DS, Heyden S, Fodor JG. Coffee and cholesterol in epidemiological and experimental studies. *Atherosclerosis.* 1987; 67(2-3): 97–103, doi: [10.1016/0021-9150\(87\)90270-x](https://doi.org/10.1016/0021-9150(87)90270-x), indexed in Pubmed: [3314888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3314888/).
12. Krul C, Hageman G. Analysis of urinary caffeine metabolites to assess biotransformation enzyme activities by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998; 709(1): 27–34, doi: [10.1016/s0378-4347\(98\)00016-4](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(98)00016-4), indexed in Pubmed: [9653923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9653923/).
13. Resta R, Hooker SW, Laurent AB, et al. Insights into thymic purine metabolism and adenosine deaminase deficiency revealed by transgenic mice overexpressing ecto-5'-nucleotidase (CD73). *J Clin Invest.* 1997; 99(4): 676–683, doi: [10.1172/JCI119211](https://doi.org/10.1172/JCI119211), indexed in Pubmed: [9045870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9045870/).
14. Villarreal F, Zimmermann S, Makhsudova L, et al. Modulation of cardiac remodeling by adenosine: In vitro and in vivo effects. *Biochemistry of Hypertrophy and Heart Failure.* 2003; 17–26, doi: [10.1007/978-1-4419-9238-3_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9238-3_3).
15. Ciruela F, Saura C, Canela E, et al. Ligand-induced phosphorylation, clustering, and desensitization of $\alpha 1$ adenosine receptors. *Molecular Pharmacology.* 1997; 52(5): 788–797, doi: [10.1124/mol.52.5.788](https://doi.org/10.1124/mol.52.5.788).
16. Ramkumar V, Olah ME, Jacobson KA, et al. Distinct pathways of desensitization of $A1$ - and $A2$ -adenosine receptors in DDT1 MF-2 cells. *Mol Pharmacol.* 1991; 40(5): 639–647, indexed in Pubmed: [1944235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1944235/).
17. Lazarus M, Shen HY, Cherasse Y, et al. Arousal effect of caffeine depends on adenosine $A2A$ receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci.* 2011; 31(27): 10067–10075, doi: [10.1523/JNEUROSCI.6730-10.2011](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6730-10.2011), indexed in Pubmed: [21734299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21734299/).
18. Strain EC, Mumford GK, Silverman K, et al. Caffeine dependence syndrome. Evidence from case histories and experimental evaluations. *JAMA.* 1994; 272(13): 1043–1048, indexed in Pubmed: [8089887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8089887/).
19. Glade MJ. Caffeine-Not just a stimulant. *Nutrition.* 2010; 26(10): 932–938, doi: [10.1016/j.nut.2010.08.004](https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.08.004), indexed in Pubmed: [20888549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888549/).
20. Brunyé TT, Mahoney CR, Rapp DN, et al. Caffeine enhances real-world language processing: evidence from a proofreading task. *J Exp Psychol Appl.* 2012; 18(1): 95–108, doi: [10.1037/a0025851](https://doi.org/10.1037/a0025851), indexed in Pubmed: [21988325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21988325/).
21. Ker K, Edwards PJ, Felix LM, et al. Caffeine for the prevention of injuries and errors in shift workers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(5): CD008508, doi: [10.1002/14651858.CD008508](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008508), indexed in Pubmed: [20464765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464765/).
22. Surma S, Narkiewicz K. Kawa a ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia. *Choroby Serca i Naczyń.* 2020; 17(1): 55–64, doi: [10.5603/chsin.2020.0001](https://doi.org/10.5603/chsin.2020.0001).
23. Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs.* 1995; 49(1): 37–50, doi: [10.2165/00003495-199549010-00004](https://doi.org/10.2165/00003495-199549010-00004), indexed in Pubmed: [7705215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7705215/).
24. O'Callaghan F, Muurlink O, Reid N. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Manag Healthc Policy.* 2018; 11: 263–271, doi: [10.2147/RMHP.S156404](https://doi.org/10.2147/RMHP.S156404), indexed in Pubmed: [30573997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573997/).
25. Kromann CB, Nielsen CT. A case of cola dependency in a woman with recurrent depression. *BMC Res Notes.* 2012; 5: 692, doi: [10.1186/1756-0500-5-692](https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-692), indexed in Pubmed: [23259911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259911/).
26. Guieu R, Devaux C, Henry H, et al. Adenosine and migraine. *Can J Neurol Sci.* 1998; 25(1): 55–58, doi: [10.1017/s0317167100033497](https://doi.org/10.1017/s0317167100033497), indexed in Pubmed: [9532282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9532282/).
27. Brown SG, Waterer GW. Migraine precipitated by adenosine. *Med J Aust.* 1995; 162(7): 389, 391, indexed in Pubmed: [7715531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715531/).
28. Antonova M, Wienecke T, Olesen J, et al. Prostaglandins in migraine: update. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26(3): 269–275, doi: [10.1097/WCO.0b013e328360864b](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328360864b), indexed in Pubmed: [23519238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23519238/).
29. Davis RJ, Murdoch CE, Ali M, et al. EP4 prostanoid receptor-mediated vasodilatation of human middle cerebral arteries. *Br J Pharmacol.* 2004; 141(4): 580–585, doi: [10.1038/sj.bjp.0705645](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705645), indexed in Pubmed: [14744815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744815/).
30. Myren M, Olesen J, Gupta S. Prostaglandin E2 receptor expression in the rat trigeminal-vascular system and other brain structures involved in pain. *Neurosci Lett.* 2012; 506(1): 64–69, doi: [10.1016/j.neulet.2011.10.050](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.10.050), indexed in Pubmed: [22061836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22061836/).
31. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, et al. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain.* 2017; 18(1): 107, doi: [10.1186/s10194-017-0806-2](https://doi.org/10.1186/s10194-017-0806-2), indexed in Pubmed: [29067618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067618/).
32. Jones HE, Herning RI, Cadet JL, et al. Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology (Berl).* 2000; 147(4): 371–377, doi: [10.1007/s002130050005](https://doi.org/10.1007/s002130050005), indexed in Pubmed: [10672630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10672630/).
33. Couturier EG, Hering R, Steiner TJ. Weekend attacks in migraine patients: caused by caffeine withdrawal? *Cephalalgia.* 1992; 12(2): 99–100, doi: [10.1046/j.1468-2982.1992.1202099.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1992.1202099.x), indexed in Pubmed: [1576651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1576651/).
34. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology.* 2004; 63(11): 2022–2027, doi: [10.1212/01.wnl.0000145760.37852.ed](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000145760.37852.ed), indexed in Pubmed: [15596744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596744/).
35. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014; 129(6): 643–659, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925), indexed in Pubmed: [24201300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24201300/).
36. Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2011; 174(9): 993–1001, doi: [10.1093/aje/kwr226](https://doi.org/10.1093/aje/kwr226), indexed in Pubmed: [21920945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920945/).
37. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, et al. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation.* 2009; 119(8): 1116–1123, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826164](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826164), indexed in Pubmed: [19221216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19221216/).
38. Kim B, Nam Y, Kim J, et al. Coffee consumption and stroke risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Korean J Fam Med.* 2012; 33(6): 356–365, doi: [10.4082/kjfm.2012.33.6.356](https://doi.org/10.4082/kjfm.2012.33.6.356), indexed in Pubmed: [23267421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23267421/).
39. Liu QP, Wu YF, Cheng HY, et al. Habitual coffee consumption and risk of cognitive decline/dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition.* 2016; 32(6): 628–636, doi: [10.1016/j.nut.2015.11.015](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.015), indexed in Pubmed: [26944757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944757/).
40. Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of dementia and Alzheimer's disease: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrients.* 2018; 10(10), doi: [10.3390/nu10101501](https://doi.org/10.3390/nu10101501), indexed in Pubmed: [30322179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322179/).

41. Bragança M, Marinho M, Marques J, et al. The influence of espresso coffee on neurocognitive function in HIV-infected patients. *AIDS Care*. 2016; 28(9): 1149–1153, doi: [10.1080/09540121.2016.1153589](https://doi.org/10.1080/09540121.2016.1153589), indexed in Pubmed: [26932511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932511/).
42. Tavani A, La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum: a review of epidemiological studies, 1990-2003. *Cancer Causes Control*. 2004; 15(8): 743–757, doi: [10.1023/B:CACO.0000043415.28319.c1](https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000043415.28319.c1), indexed in Pubmed: [15456988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15456988/).
43. Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2014; 14(2): 430–439, doi: [10.1111/ggi.12123](https://doi.org/10.1111/ggi.12123), indexed in Pubmed: [23879665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879665/).
44. Ahsan F, Bashir S. Coffee consumption: health perspectives and drawbacks. *J Nutr Obes*. 2019; 2(1): 101.
45. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*. 2004; 291(10): 1213–1219, doi: [10.1001/jama.291.10.1213](https://doi.org/10.1001/jama.291.10.1213), indexed in Pubmed: [15010442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010442/).
46. Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: a systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2017; 31: 70–78, doi: [10.1016/j.smrv.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.01.006), indexed in Pubmed: [26899133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899133/).
47. Takabayashi A, Maruyama K, Tanno Y, et al. The association of coffee consumption and oxygen desaturation index during sleep among Japanese male workers. *Sleep Breath*. 2019; 23(4): 1027–1031, doi: [10.1007/s11325-019-01815-5](https://doi.org/10.1007/s11325-019-01815-5), indexed in Pubmed: [30806944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806944/).
48. Chung KF, Poon YP, Ng TK, et al. Correlates of sleep irregularity in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2018; 270: 705–714, doi: [10.1016/j.psychres.2018.10.064](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.064).
49. Dimitriou D, Le Cornu Knight F, Milton P. The role of environmental factors on sleep patterns and school performance in adolescents. *Front Psychol*. 2015; 6: 1717, doi: [10.3389/fpsyg.2015.01717](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01717), indexed in Pubmed: [26648878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648878/).