

# Interazioni tra fumo di tabacco e caffeina

## *Interactions between tobacco smoke and caffeine*

Marco Mura, Vincenzo Zagà, Giacomo Mangiaracina

### Riassunto

Le bevande contenenti caffeina sono le più diffuse nel mondo occidentale, e sono spesso co-somministrate con il fumo di sigaretta e quindi con la nicotina. I forti fumatori, infatti, bevono spesso più caffeina dei non fumatori. Anche se gli studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che il consumo di caffeina e di nicotina non sono causalmente correlati, è tuttavia possibile che altri fattori determinino un legame di queste due sostanze, con il consumo dell'una che funziona da "trigger" per favorire il consumo dell'altra. Esiste inoltre una relazione additiva, per cui ciascuna sostanza contribuisce a produrre cambiamenti nel comportamento, anche se gli effetti stimolanti della caffeina e della nicotina sono mediati da neurotrasmettitori diversi. Mentre le proprietà cancerogene della caffeina sono trascurabili alle dosi normalmente assunte, è stato anche dimostrato che la contemporanea assunzione di caffeina e nicotina aumenta la pressione sistolica e la rigidità delle pareti arteriose, tali da poter comportare un aumento del rischio cardiovascolare. La correlazione tra caffeina e nicotina è quindi più complessa di una semplice interazione farmacologica tra farmaci, e comprende probabilmente la interazione tra gli stimoli sensoriali prodotti dalla bevanda contenente caffè e le sensazioni "piacevoli" prodotte dal fumo di sigaretta.

**Parole chiave:** *caffeina, nicotina, fumo di sigaretta, tabacco, interazione*

### Summary

Drinks containing caffeine are the most diffuse in the Western world, and they are often co-administered with cigarette smoke and, therefore, with nicotine. Hard smoker often assume more caffeine than non-smokers. Even though clinical and epidemiological studies suggest that there is no causal relationship between caffeine and nicotine, it is possible that other factors determine another type of relation between the two substances, each of both functions as a trigger to consume the other. An addictive relationship also occurs, so that each substance contributes to produce behaviour changes; however, the stimulating effects of caffeine and nicotine are mediated by different neurotransmitters. While the cancerogenic properties of caffeine are negligible at the dose normally consumed, it was also showed that the contemporary assumption of caffeine and nicotine produces an increase in systolic pressure and arterial wall stiffness that may increase cardiovascular risk. The relationship between caffeine and nicotine is more complex than a simple pharmacological interaction, and probably comprehends the interaction between sensorial produced by the caffeine-containing drink and the "pleasant" sensation produced by cigarette smoke.

**Keywords:** *caffeine, nicotine, cigarette smoke, tobacco, interaction.*

## INTRODUZIONE

Le bevande contenenti caffeina sono le più diffuse nel mondo occidentale, e l'effetto complessivo della caffeina sulla salute è difficile da valutare. Un associazione molto comune con il consumo di caffeina è quella del fumo di sigaretta, cosicché nicotina e caffeina sono senza dubbio le sostanze psicoattive più auto-somministrate nel mondo occidentale. Una serie di evidenze<sup>1-5</sup> ha messo in luce negli ultimi 20 anni la correlazione positiva tra consumo di caffeina e utilizzo di farmaci psicoattivi stimolanti, e la correlazione è particolarmente marcata

con la nicotina nella forma del fumo di tabacco.<sup>1, 2</sup>

### CAFFEINA

Il maggior apporto dalla dieta di caffeina viene dal caffè e dal tè, ma la caffeina è presente anche in un gran numero di cibi solidi, bevande e farmaci. La caffeina è una<sup>1,3,7</sup> *trimetilxantina* derivata dalla purina, come la teofillina e la teobromina. Il caffè viene preparato con il frutto della *Coffea Arabica* e di altre specie affini come la *Robusta*. La miscela *Robusta* ha un contenuto 2,5 volte più alto di caffeina di quella *Arabica*. Il contenuto di

caffeina in una tazza di caffè può dipendere da molti fattori, fra cui dal metodo di preparazione, dalla miscela e dalla quantità di caffè usata. Pertanto per 150 ml di caffè la quantità di caffeina può variare a seconda del tipo di preparazione del caffè (espresso, moka, americano) da 21 a 128 mg.<sup>6,7</sup> Anche il tè presenta una elevato contenuto di caffeina, che va da 8 a 81 mg per 150 ml di bevanda.<sup>6</sup> Altre importanti fonti di caffeina sono il cacao e i prodotti a base di cioccolato (da 5 a 20 mg su 100 g di barra di cioccolato), i soft drink (15-24 mg/180 ml di bevanda), e i farmaci sia di automedicazione che

Marco Mura

(marcomura@hotmail.com)

Malattie Respiratorie, Policlinico Tor Vergata, Roma

Vincenzo Zagà

(vincenzo.zaga@ausl.bo.it)

U.O. di Pneumotisiologia Territoriale- AUSL di Bologna, Società Italiana di Tabaccologia-SITAB

Giacomo Mangiaracina

(mangiaracina@globalink.org)

Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, 2° Facoltà di Medicina, Università La Sapienza di Roma.



non.<sup>6</sup> Il consumo umano di caffeina varia tra le diverse popolazioni, ma viene stimata una media a livello mondiale di 70-76 mg/persona/die.<sup>8,9</sup> Il consumo più alto è stato trovato nei paesi scandinavi, con una media di 400 mg/persona/die, mentre il consumo negli USA ammonterebbe a 210 mg/persona/die.<sup>6</sup>

Dopo l'ingestione orale la caffeina è rapidamente e completamente assorbita nel tratto gastrointestinale, senza alcun significativo effetto di primo passaggio.<sup>10</sup> I livelli plasmatici di caffeina raggiungono il massimo tra 30 e 120 minuti dopo l'ingestione, a seconda della concentrazione, delle caratteristiche del prodotto e dello stato di riempimento del tratto gastrointestinale.<sup>11</sup> L'assunzione di caffeina attraverso i vari prodotti della dieta può quindi produrre concentrazioni plasmatiche di 5-20  $\mu\text{M}$ , che sono in grado di produrre effetti farmacologici nella maggioranza della popolazione.<sup>12</sup> La emivita della caffeina nel soggetto normale è pari a 2,5-7 ore;<sup>13,60</sup> questo valore aumenta di circa 2 volte nella donna durante gli ultimi stadi della gravidanza o durante l'uso cronico di steroidi o contraccettivi orali. L'1% della Caffeina si ritrova immodificata nell'urina.<sup>60</sup> Nell'uomo è rara l'intossicazione letale per ingestione di caffeina. La dose letale acuta di caffeina negli adulti sembra essere di circa 5-10 gr, mentre già per ingestione di 1 gr si possono osservare reazioni indesiderate in gran parte di tipo neurologico e circolatorio.<sup>60</sup> Considerata una sostanza innocua, la caffeina

rappresenta l'unica sostanza psicoattiva facilmente accessibile a bambini ed adolescenti, e la più consumata durante la gravidanza e l'allattamento. La caffeina si distribuisce in tutti i compartimenti del corpo, attraversa la placenta, al pari delle altre Metilxantine, ed entra nella circolazione fetale, raggiungendo rapidamente l'equilibrio tra madre e feto.<sup>14</sup> Durante la vita fetale e sino ai primi 7-9 mesi di vita gli enzimi necessari per la demetilazione della caffeina sono carenti, e l'emivita può andare allora dalle 32 alle 149 ore.<sup>15</sup> La caffeina diffonde nel latte materno. La popolarità della caffeina è legata ai suoi leggeri effetti di stimolazione centrale, con aumento della vigilanza, miglioramento dell'umore e ritardo del sonno;<sup>16,17</sup> essa è inoltre disponibile a basso costo. Viste la relativa rarità degli effetti sfavorevoli in seguito ad ingestione acuta o cronica, in confronto al gran numero di persone che ne fanno regolarmente uso senza problemi, la caffeina è considerata una sostanza sicura, e in effetti non è inclusa tra

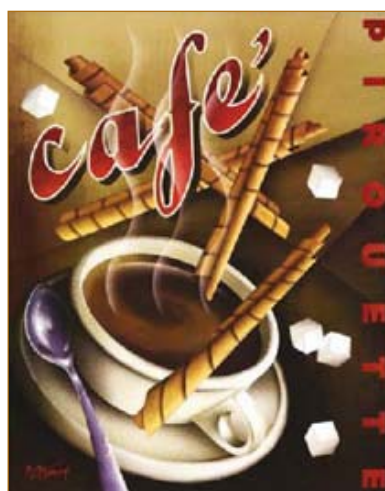
le sostanze in grado di dare dipendenza nel DSM-IV.<sup>18</sup> Non è stato inoltre dimostrato né riprodotto un ruolo della caffeina nell'aumento di incidenza di alcune patologie umane che si è osservato, tuttavia l'eccessivo consumo di caffeina è certamente dannoso e può anche condurre ad una sorta di "caffeinismo". A causa della sua azione bifasica sul comportamento, però, le persone tendono ad autolimitare la dose onde ottenere gli effetti stimolanti desiderati (basse dosi) ed evitare gli effetti spiacevoli (alte dosi).<sup>19</sup> La caffeina può inoltre rafforzare l'abuso di farmaci, ma i suoi effetti di rinforzo sono modesti, se paragonati a quelli di altri stimolanti come la cocaina e le anfetamine.<sup>19</sup>

Gli effetti farmacologici della caffeina sono mediati dalla sua capacità di mobilizzare il calcio intracellulare,<sup>20</sup> inibire la fosfodiesterasi,<sup>21</sup> antagonizzare gli

effetti dell'adenosina sui propri recettori<sup>22</sup> e di interagire con i recettori del GABA<sub>A</sub>.<sup>23</sup> quest'ultimo effetto sembra essere quello in grado di mediare gli effetti della caffeina alla concentrazione plasmatica di 5-20  $\mu\text{M}$ . Concentrazioni più alte di caffeina sono necessarie per ottenere gli altri effetti, in particolare l'inibizione della fosfodiesterasi, con conseguenti effetti tossici.<sup>19</sup>

## NICOTINA

Il fumo contiene una fase gassosa ed una particolata nelle quali sono presenti oltre 3500 composti.<sup>25</sup> In 1 gr. di tabacco secco che costituisce la sigaretta sono contenuti dai 10 ai 25 mg. di alcaloidi. Il 90% è rappresentato dalla nicotina mentre il restante 10% da altri alcaloidi come Nornicotina, Anabasina, Anatabina, Myosmina, 2,3-Bipiridina, e altri. La nicotina è il principale alcaloide psicoattivo presente nel tabacco, e la sua presenza è fondamentale per l'inizio e la persistenza dell'abitudine al fumo.<sup>24</sup> La nicotina viene distillata dal-



la sigaretta accesa che così viene inalata e trasportata insieme al catrame nella fase particolata raggiungendo così gli alveoli; essa viene rapidamente assorbita, entra nel circolo arterioso e raggiunge il cervello in circa 8-10 secondi.<sup>26</sup> Le concentrazioni plasmatiche di nicotina variano notevolmente tra i fumatori e dipen-

dono dall'intensità e dal numero di inalazioni per sigaretta, oltre che dal tipo di sigaretta; i valori comunque vanno da 20 a 40 ng/dl nei fumatori.<sup>27</sup> Dopo l'assorbimento, la nicotina viene metabolizzata a cotinina dal fegato, e la sua emivita è pari a 2-4 ore; tuttavia i fumatori hanno una clearance della Nicotina minore rispetto ai non fumatori.<sup>28</sup> Altre fonti non terapeutiche di nicotina comprendono il fumo di pipa e sigaro, il tabacco da fiuto e il tabacco da masticare; fra le fonti terapeutiche vi sono invece i

sostituti nicotinici (NRT) come gomme, compresse, cerotti e *inhaler* per il trattamento della dipendenza.

L'azione centrale della nicotina è mediata dai recettori nicotinici-acetilcolinici, presenti in diversi sottotipi nelle varie regioni del cervello, con differenti affinità per la nicotina e differenti proprietà elettrofisiologiche.<sup>29</sup> Il sistema mesolimbico dopaminergico gioca un ruolo importante nel mediare gli effetti "soddisfacenti" delle sostanze psicoattive più comunemente abusate.<sup>30</sup> Diversi tipi di recettori nicotinici-acetilcolinici sono presenti nelle vie mesolimbiche e i neuroni dell'area ventrale segmentale sono eccitati dagli agonisti di questi recettori.<sup>31</sup> La nicotina stimola inoltre i recettori nicotinici periferici presenti soprattutto a livello dei gangli simpatici, parasimpatici e della medulla surrenale, da cui derivano gran parte degli effetti periferici della nicotina. I piacevoli effetti centrali della nicotina sono rappresentati da incremento della vigilanza, rilassamento o riduzione dell'ansia, e da effetti positivi anche sull'umore.

A parità di tabacco fumato, il modo di fumare condiziona la quantità di nicotina assunta e assorbita. Ogni inalazione di fumo di sigaretta contiene infatti una quantità variabile di nicotina che va da 30 a 250 µg, tale da poter determinare un lieve aumento nel rilascio di dopamina da parte del cervello; si ritiene che tale effetto sia in grado di mediare gli effetti di rinforzo e di assuefazione della nicotina.<sup>32</sup> Dopo il contatto con un agonista come la nicotina, i recettori nicotinici-acetilcolinici diventano inattivi per un certo periodo di tempo. L'esposizione cronica a bassi livelli di nicotina, come quelli plasmatici nei fumatori, può portare ad una inattivazione di molti di questi recettori, ma anche ad un aumento numerico degli stessi (ma pur sempre in uno stato inattivo).<sup>33,34</sup> Secondo Dani e Heinemann, quando un fumatore si astiene dal fumare, come ad esempio durante il sonno, i livelli plasmatici di nicotina diminuiscono e i recettori possono recuperare lentamente il loro stato funzionale attivo; di conseguenza al mattino il fumatore avrà un maggiore numero di recettori e soprattutto allo stato attivo; ciò può contribuire a determinare uno

stato di astinenza e quindi l'intenso desiderio soggettivo della sigaretta, segni che verrebbero alleviati dal fumo. La prima sigaretta del giorno sarà quindi quella che dà maggiore soddisfazione, rafforzando così l'abitudine al fumo.<sup>35</sup>

### INTERAZIONI SU ATTIVITÀ LOCOMOTORIA E COMPORTAMENTO TRA CAFFEINA E NICOTINA

Gli effetti sull'attività locomotoria della Caffeina sono *bifasici*: stimolanti a basse dosi e depressivi ad alte dosi; i primi però vanno rapidamente incontro a tolleranza dopo somministrazione cronica, e sono mediati dall'antagonismo a livello dei recettori per l'adenosina.<sup>36</sup> Dopo somministrazione cronica di caffeina, si osserva un aumento del numero di questi recettori nel cervello, ma ciò non spiega l'insormontabile comparsa di tolleranza agli effetti stimolanti della caffeina dopo somministrazione cronica.<sup>37</sup> Secondo Nicodijevic et al. essa può essere dovuta all'aumentata attività dei neurotrasmettitori che in condizioni normali sono sotto il controllo inibitorio dei recettori per l'adenosina; l'aumentato rilascio di questi neurotrasmettitori determinerebbe una down-regulation dei recettori e la comparsa di tolleranza.<sup>38</sup> La depressione dell'attività locomotrice ad alte dosi, sempre secondo Nicodijevic, è dovuta ad una aumentata attività colinergica a livello centrale.<sup>38</sup>

Un effetto frequentemente descritto della somministrazione acuta di basse/moderate dosi di nicotina è anche in questo caso la depressione dell'attività locomotoria; anche questo effetto va incontro a tolleranza dopo ripetuta somministrazione di nicotina.<sup>39</sup> Cohen ha riportato che la somministrazione acuta di caffeina nelle cavie annulla gli effetti depressivi della nicotina co-somministrata, mentre la stessa operazione ripetuta nei topi tolleranti alla nicotina determinava un aumento notevole dell'attività locomotoria; la nicotina e la caffeina da sole inducevano invece deboli effetti stimolanti.<sup>40</sup> Anche il trattamento cronico con caffeina, come riportato da Nicodijevic, ne annulla gli effetti depressivi quando somministrata acutamente e singolarmente.<sup>38</sup>

### EFFETTI CARDIOVASCOLARI DI CAFFEINA E NICOTINA

Il caffè è da lungo tempo conosciuto per i suoi effetti cardiovascolari, in gran parte legati ad una attivazione simpatica, con elevazione dei tassi plasmatici di adrenalina, noradrenalina e renina. Come la nicotina, il caffè eleva la pressione arteriosa e accelera il ritmo cardiaco, dopo una iniziale fase di bradicardia. Una parte importante di questa elevazione arteriosa sarebbe dovuta all'inibizione dei baro-riflessi d'origine aortica e senocarotidea.<sup>53</sup> Questi riflessi metterebbero in gioco dei recettori dell'adenosina, che sarebbero inibiti dalle metilxantine. Un ritardo di inibizione dei baro-riflessi spiegherebbe la bradicardia iniziale. In maniera additiva caffeina e nicotina insieme elevano la pressione arteriosa. Però se il tabacco è francamente tachicardizzante, il caffè, almeno a piccole dosi è bradicardizzante. Ciò potrebbe essere attribuito ad una attività colinergico-muscarinica anziché colinergico-nicotinica.<sup>54</sup> La cosa interessante è che questa attività è presente sia col caffè normale che col decaffeinato.

Infatti una infusione venosa di un estratto di caffeina provoca una bradicardia inibita dall'atropina. Gli effetti ipertensivi della caffeina e quelli dello stress sono additivi, ma una tolleranza agli effetti cardiovascolari si sviluppano rapidamente, e nessuno studio epidemiologico ha dimostrato, al momento, che la caffeina possa essere un fattore d'ipertensione permanente. Il caffè è imputato di creare aritmie cardiache, ma gli studi controllati danno risultati contraddittori. Esso può provocare delle extrasistoli ventricolari attribuite agli effetti catecolaminergici della caffeina più che della nicotina.<sup>2</sup> Tuttavia due studi con registrazione continua, citati da Stavric,<sup>55</sup> in soggetti con





precedenti di tachicardia ventricolare, non hanno mostrato attività ectopica dopo ingestione di caffè contenente rispettivamente 200 e 275 mg di caffeina o di decaffeinato, nonostante l'elevazione del tasso di catecolamine dopo il caffè normale. Questi risultati paradossali potrebbero far supporre che extrasistoli compaiono solo dopo l'ingestione di miscele di caffè, anche decaffeinato, molto torrefatti. L'effetto aritmogeno sarebbe dunque indipendente dalla caffeina, forse dovuto a qualche fattore colinergico-muscarinico. La contemporanea assunzione di caffeina e nicotina determina in maniera sinergica un aumento della densità della parete dell'aorta, come recentemente dimostrato da uno studio condotto su 24 volontari sani (somministrazione acuta) e su una coorte di 160 soggetti sani (somministrazione cronica).<sup>50</sup> Uno studio epidemiologico italiano,<sup>70</sup> dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano di alcuni anni orsono, evidenziava come, in una popolazione italiana, il consumo di alcolici era inversamente correlato con il rischio di infarto miocardico, mentre il fumo, associato ad un'assunzione elevata e non moderata di caffè, comportava un incremento di tale rischio. Uno studio recente apparso sulla rivista *Epidemiology*<sup>71</sup> ha cercato di mettere in luce una possibile correlazione fra assunzione di una modesta quantità di caffè ed insorgenza di infarto miocardico non fatale nell'ora successiva. I risultati hanno messo in evidenza che nel 15,9% dei soggetti con IMA non fatale vi era stata l'assunzione nell'ora precedente l'evento di almeno una tazza di caffè. Il rischio relativo (RR) calcolato di IMA era stimato in 1,49 (rapporto tra la probabilità di infarto registrata dopo l'assunzione e la probabilità attesa). Tale rischio risultava sensibilmente più elevato

nei consumatori occasionali ( $\leq 1$  tazza al dì), rispetto al gruppo dei moderati (2-3 tazze al dì) e degli abituali ( $> 3$  tazze al dì) (4,14 vs 1,60 e 1,06 rispettivamente), nei soggetti sedentari ed in quelli con 3 o più fattori di rischio coronarico. Un altro studio condotto utilizzando lo studio doppler dell'arteria carotide di volontari sani ha investigato separatamente gli effetti della somministrazione acuta di caffeina o tabacco sull'intensità delle onde di contrazione della parete dell'arteria. L'assunzione di caffeina determinava aumento della pressione sistolica e la velocità della contrazione sistolica iniziale, mentre quella di tabacco causava incremento della pressione arteriosa e della rigidità della parete arteriosa.<sup>51</sup> Infine, la somministrazione di caffeina (5 micrograms/kg) e nicotina (15 micrograms/kg) su volontari sani è in grado di determinare un aumento della produzione di calore in soggetti sani impegnati in una leggera attività fisica col cicloergometro. In particolare, la somministrazione contemporanea determina effetti termogenici additivi.<sup>52</sup> Questi fenomeni potrebbero comportare un aumento del rischio cardiovascolare nei soggetti che fanno uso di entrambe le sostanze, ma rimane da dimostrare se vi sia un effetto additivo della caffeina sulla nicotina o viceversa.

### EFFETTO CANCEROGENO DEL CAFFÈ

La caffeina induce anomalie cromosomiche sia nelle cellule delle piante sia nelle cellule coltivate dei mammiferi ed esercita potenti effetti mutageni sui microrganismi da sola o in associazione con altri mutageni, come alcuni componenti del fumo di tabacco.<sup>61</sup> Questi effetti che sembrano accompagnarsi all'inibizione dei processi di riparazione del DNA, si osservano però soltanto con concentrazioni di caffeina molto superiori a quelle che derivano dall'ingestione di bevande e medicinali. Inoltre i dati disponibili indicano che nei mammiferi la caffeina non è mutagena né di per sé né in associazione con mutageni noti.<sup>60</sup> Numerose ricerche hanno cercato di evidenziare un

effetto cancerogeno di caffè. La maggioranza degli studi si sono concentrati sul cancro pancreatico, senza che si sia potuto dimostrare un significativo aumento del rischio. Tuttavia, in uno studio svolto a Parigi su 161 casi di tumore del pancreas e 268 controlli, l'aumento del rischio associato al forte tabagismo, descritto da altri autori, non è stato trovato, mentre invece questo rischio aumenta proporzionalmente con il consumo di caffè, ma solo nelle donne, e nei soggetti che non bevono alcool.<sup>57</sup> Vari studi, fra cui uno studio prospettico di coorte,<sup>69</sup> hanno dimostrato che il consumo di caffè decaffeinato, tè con caffeina non è associato con l'incidenza di cancro colonrettale, mentre il regolare consumo di caffè decaffeinato portava addirittura ad una riduzione dell'incidenza del cancro rettale. Per gli altri tipi di tumore, solo in quello della vescica si può osservare un collegamento col consumo di caffè, ma essendo un tumore già così strettamente collegato al consumo di tabacco, gli eventuali effetti



additivi della caffeina passano inosservati. In linea generale, se il caffè sembra leggermente aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, vi sarebbe un basso tasso di mortalità per cancro tra coloro che consumano sei o più tazze al giorno.

### ALTRI EFFETTI SISTEMICI DEL CAFFÈ

Il consumo di caffè da parte delle gestanti può ridurre il peso dei neonati, soprattutto se l'effetto è combinato a quello del fumo materno. La somministrazione di caffeina (4-8 mg/kg) a soggetti umani normali od obesi fa aumentare la concentrazione degli acidi grassi liberi nel plasma ed il metabolismo basale.<sup>59</sup> Come la nicotina, anche la caffeina rilassa il tono dello sfintere eso-gastrico e aumenta la secrezione del acido cloridrico, che può causare sintomi dispeptici, mentre solo la nicotina è associata ad un aumento di ulcera peptica. Passano inosservati gli effetti negativi che il caffè in un fumatore ha sulla funzione respiratoria, sulla bronchite cronica ostruttiva e sulla induzione di cancro ai

polmoni che invece sono sicuramente legati al fumo di tabacco. Al contrario, come la teofillina, anche l'effetto della caffeina è benefico sul broncospasmo e sulla sensibilità dei centri respiratori alla CO<sub>2</sub>.<sup>58</sup> Un recentissimo lavoro di Xuesong Chen e coll. ha dimostrato, sul modello animale, che la caffeina bloccherebbe la distruzione della barriera ematoencefalica grazie alla riduzione degli alti livelli di colesterolo di derivazione dietetica, ipotizzandone un utilizzo nel trattamento della Malattia di Alzheimer.<sup>65</sup> Lo studio dimostra che la caffeina, 3 mg al dì, equivalente a quella di una tazzina di caffè al giorno, potrebbe proteggere dal danno alla barriera ematoencefalica prodotto da diete ricche in grassi animali, evitando così rotture della barriera da parte del colesterolo e conseguenti contaminazioni delle strutture cerebrali da parte di molecole presenti nel sangue e normalmente filtrate dalla barriera ematoencefalica. Una conferma quindi di precedenti studi che dimostravano che il consumo di caffè protegge contro la perdita di memoria nella Malattia di Alzheimer,<sup>66,67</sup> e nell'invecchiamento cerebrale.<sup>68</sup>

### LE RAGIONI DELL'ASSOCIAZIONE CAFFEINA/NICOTINA

È il caffè che spinge a fumare, o viceversa? È stato riportato da più parti che i forti fumatori bevono più caffè dei non fumatori; ad esempio Swanson riporta che l'84% dei fumatori consuma caffè, contro il 77% dei non fumatori, citando 6 studi epidemiologici. Gli ex-fumatori consumano più caffè dei non fumatori, ma meno dei fumatori.<sup>41</sup> Secondo Brown e Benowitz, inoltre, una maggiore concentrazione plasmatica di nicotina è in media presente nei soggetti consumatori di Caffeina rispetto ai non consumatori.<sup>42</sup> È da rilevare il fatto che nei fumatori in astinenza i livelli plasmatici di caffeina aumentano e rimangono elevati per 6 mesi circa, e sono tali da poter produrre una sindrome da tossicità da caffeina. Questi ultimi sono facilmente confondibili con quelli da astinenza da nicotina, ed è anzi probabile che quelli riportati come sintomi di

astinenza da nicotina siano in realtà un mix di astinenza da nicotina e di tossicità da caffeina.<sup>41</sup> Tali sintomi sono rappresentati da "testa leggera", irritabilità,

tensione muscolare, cefalea, sonnolenza e astenia.<sup>43</sup> Dal momento che esistono studi clinici ed epidemiologici che suggeriscono che il consumo di caffeina e il fumo di sigaretta non sono causalmente correlati, è possibile che altri fattori interni od esterni al caffè determinino un legame tra queste due sostanze,

con il consumo dell'una che funziona da "trigger" per favorire il consumo dell'altra.<sup>44</sup> Uno di questi fattori è rappresentato dal fatto che entrambe queste abitudini occorrono durante le pause di lavoro, dopo pranzo o durante la colazione. La nicotina può fungere da calmante nelle situazioni stressanti, mentre la caffeina, aumentando i livelli di ansietà, può quindi dare l'avvio al consumo di nicotina per rimuovere la spiacevole situazione.<sup>44</sup> Sia la acuta che la cronica esposizione alla caffeina può modificare alcune, ma non tutte, le azioni farmacologiche e stimolanti della nicotina.<sup>44</sup> In particolare la caffeina è in grado di alterare l'azione della nicotina sul comportamento, non solo in termini di effetti stimolanti o depressivi della nicotina sull'attività motoria, ma soprattutto in termini di rafforzamento degli effetti soggettivi della nicotina.<sup>44</sup> La caffeina però, a differenza di altre sostanze psicoattive stimolanti, alle dosi che hanno effetti stimolanti sul comportamento non determina un aumento selettivo del rilascio di dopamina e del consumo di glucosio nel nucleo accumbens; oltre queste dosi causa invece un aumentato rilascio di dopamina nella corteccia prefrontale mediale; questo può spiegare le modeste proprietà di rafforzamento della caffeina riportate negli umani e negli animali.<sup>44</sup> Bridges ha notato che il consumo di caffè è un importante fattore predittivo dei livelli plasmatici di nicotina e cotinina nei soggetti fumatori.<sup>45</sup> Negli studi di Shoaib l'esposizione alla caffeina determinava un

aumento della auto-somministrazione di nicotina (e di cocaina) nei topi; questo dimostrerebbe che la caffeina rappresenta un fattore ambientale in grado di influenzare il comportamento delle cavie durante i primi stadi dell'assunzione della sostanza, anche se il meccanismo neurochimico sottostante deve essere ancora chiarito; i primi dati suggeriscono una aumentata sensibilità della trasmissione mesolimbica della Dopamina dopo somministrazione cronica di caffeina.<sup>49</sup> Una relazione additiva esiste, per cui ciascuna sostanza contribuisce a produrre cambiamenti nel comportamento.<sup>49</sup> Gli studi neurochimici hanno dimostrato che gli effetti stimolanti della caffeina e della nicotina sono mediati da neurotrasmettitori diversi: la caffeina è un antagonista dei recettori per l'adenosina A1 e A2; la somministrazione acuta determina un significativo aumento del rilascio di dopamina nella corteccia mediale prefrontale del ratto; la nicotina è, come detto, un agonista dei recettori nicotinici-acetilcolinici e i suoi effetti stimolanti sono mediati da rilascio di dopamina, soprattutto nel Nucleo Accumbens, di noradrenalina e adrenalina. L'antagonismo per i recettori A2 dell'adenosina da parte della caffeina e la conseguente riduzione dell'influenza inibitoria sull'attività dopaminergica centrale costituisce un meccanismo probabile per spiegare la facilitazione dell'auto-somministrazione di nicotina da parte della caffeina.<sup>49</sup> Altre possibili spiegazioni di tale fenomeno sono: alterazioni dei siti di legame ai recettori nicotinici da parte dell'esposizione cronica alla caffeina; alterazioni nella



farmacocinetica della caffeina e della nicotina; alterazioni nello stato motivazionale conseguente alla diminuzione della assunzione di cibo e di liquidi e alla perdita di peso; tolleranza alle proprietà stimolanti avverse della nicotina, in particolare l'effetto anoressizzante ad alte dosi della caffeina sembra essere in grado di aumentare la risposta alla nicotina, fungendo da moderato agente "stressante" che facilita l'assunzione di sostanze psicoattive stimolanti.<sup>49</sup> Tutte queste ipotesi porterebbero a supporre che è la caffeina che stimola il desiderio di fumare. Ora ciò solleva dubbi ed obiezioni poiché il fenomeno si osserva anche se il caffè è decaffeinato, cosa che farebbe supporre che semmai la caffeina agirebbe a dosi molto piccole. Più sorprendentemente in alcuni studi, l'assunzione di caffeina non correlava con un aumento del tabagismo o dei livelli plasmatici di nicotina<sup>46,47</sup> come in quello di Chait e Griffiths<sup>46</sup> in cui la soddisfazione dopo sigaretta era più bassa dopo apporto di caffeina. Ciò conferma l'osservazione di Kozlowski che aveva dimostrato che si fuma di meno se si aggiunge caffeina al caffè decaffeinato.<sup>48</sup> Si deve dunque concludere che esisterebbero nel caffè delle sostanze che stimolano il consumo di tabacco, diverse dalla caffeina, la quale tenderebbe piuttosto a limitarne il consumo. Questa esclusione del ruolo della caffeina apre la porta a molte ipotesi che verosimilmente sembrano più soddisfacenti. In realtà, il caffè ridotto a semplice apporto di caffeina soddisfa solo una ipotesi riduttiva e semplicistica. Nell'esperienza di tutti i giorni i pazienti che sono stati invitati a passare al decaffeinato apparentemente non hanno riferito alcuna difficoltà a farlo, quindi a resistere senza caffeina. Gli amanti del caffè cercano piuttosto i sapori della Arabica, più gradevole e aromatica, piuttosto che della Robusta, che è due volte più forte in caffeina. Inoltre, in molti studi di confronto tra caffè con o senza caffeina, la stragrande maggioranza dei soggetti non riscontrano differenze. Che gli amanti del caffè non siano caffeinomani è dimostrato anche da uno studio di Stern et al.<sup>52</sup> in cui il campione oggetto dello studio preferiva una capsula di 100 mg di caffeina al placebo nel 42,6% dei casi, e quella



## Storia del caffè

Il caffè è una bevanda ottenuta dalla torrefazione e macinazione dei semi della *Coffea arabica*, una pianta originaria dell'Etiopia, ma esistente in varie zone del mondo in diverse tipologie quali *Coffea Robusta*, *Coffea Liberica* e *Coffea Excelsa*. Il suo nome dovrebbe derivare dalla regione di Kaffa in cui il caffè è stato coltivato in origine, sebbene in Etiopia il nome del caffè sia buna. Fino al XIX secolo non era certo quale fosse il luogo di origine della pianta del caffè e, oltre all'Etiopia, si ipotizzava la Persia e lo Yemen. Pellegrino Artusi, nel suo celebre manuale, sostiene che il miglior caffè sia quello di Mocha (città nello Yemen), e che questo sarebbe l'indizio per individuarne il luogo d'origine. Nel Medioevo non si sapeva quasi nulla del caffè in occidente. Il primo a descrivere il caffè, in un libro pubblicato nel 1583, fu il botanico tedesco Léonard Rauwolf. Il 1615 è considerata la data ufficiale in cui il caffè fece la sua comparsa in Europa grazie ai commercianti veneziani seguendo le rotte marittime che univano l'Oriente con Venezia e Napoli ed il merito di averlo introdotto spetta al botanico Prospero Alpini che era stato medico del console di Venezia in Egitto, a G. Francesco Morosini, a Pietro della Valle ed a Fausto Nairone. Ma le prime botteghe da caffè furono aperte solo nel 1645 ed il medico e letterato Francesco Redi nel suo *Bacco in Toscana* cantava: «*Beverei prima il veleno Che un bicchier che fosse pieno Dell'amaro e reo caffè*». Venezia fu la prima città italiana che conobbe l'aroma del caffè, per poi diffondersi in tutta la Penisola e divenire punto di riferimento per mercanti non solo italiani, ma anche provenienti da altri Paesi specialmente del centro-nord Europa. Nel momento in cui si capì che la diffusione del caffè era tale da poter riempire le casse dello Stato nacquero le prime "Botteghe del Caffè"; la più antica d'Europa è il Caffè Florian in piazza San Marco a Venezia. La sua larga diffusione in tutta Europa la si fa risalire alla sconfitta delle truppe turche in assedio a Vienna nel 1683. I Turchi, ritirandosi, lasciarono grandi quantità di caffè agli Austriaci, che cominciarono così ad apprezzare il gusto di questa bevanda. I turchi stessi la usavano come bevanda eccitante per mantenersi svegli. È proprio in Austria che vengono aperte le prime caffetterie. Così nella seconda metà del 1600, il caffè cominciò ad essere importato e consumato in Inghilterra e si aprirono di conseguenza i primi caffè (intesi come circoli e bar), come ad esempio quelli di Oxford e di Londra. I caffè divennero presto luoghi di nascita e diffusione di idee liberali, e furono frequentati da letterati, politici e filosofi. Nel 1670 aprì il primo caffè a Berlino e nel 1686 a Parigi. Nel 1684 Franciszek Jerzy Kulczycki, soldato delle truppe polacche del re Jan III Sobieski, dopo la liberazione di Vienna, aprì in questa città la prima Bottega del caffè, fra le prime in Europa. Il caffè iniziò ad essere coltivato su larga scala nelle colonie inglesi e in quelle olandesi (in Indonesia). La prima piantagione in Brasile risulta essere nel 1727, ma l'industria dipendeva esclusivamente dalla pratica della schiavitù, abolita solo, peraltro formalmente, nel 1888.

(A. Weinberg Bennet, K. Bealer Bonnie, *Caffeina. Storia, cultura e scienza della sostanza più famosa del mondo*, Roma, Donzelli, 2002)



da 300 mg nel 38,9%. Cosa c'è di diverso e cosa si cerca quindi nel caffè, se non vi è la caffeina? Analogo problema si pone anche per il tabacco, poiché, anche se sono dimostrabili gli effetti psicoattivi, la nicotina non è mai stato oggetto di droga in toto ma come componente, per quanto importante, della droga tabacco.

Nel 1983 Boublik et al. pubblicarono su *Nature* uno studio in cui era stato evidenziato, nel caffè normale e decaffeinato, un fattore di 1000-5000 daltons, termostabile, etere-estrattibile, resistente alla papaina, che si lega ai recettori presenti nel cervello, cioè alle endorfine, e che compete col naloxone. Una tazza di

caffé contiene 5 volte la dose efficace di questo fattore. Ma rimane poco chiaro se questo o questi fattori sono in grado di raggiungere il cervello in quantità sufficiente per poter agire in vivo.<sup>63</sup> Ma oltre a ciò, di cui si conosce ancora poco, il caffè, al pari del tabacco, contiene una serie di altre sostanze.<sup>64</sup> Forse anche per il caffè la ricerca è partita a spada tratta verso l'individuazione di prodotti attivi sul SNC, forse frettolosamente dimenticando che una delle funzioni del sistema nervoso è quella di produrre degli effetti centrali a partire da stimolazioni periferiche. Partendo dal riscontro che fumatori e bevitori di caffè sembrano cercare più piacere nell'aroma e nel gusto che negli effetti farmacologici centrali, bisognerebbe probabilmente, come suggerisce Molimard, ricercare quello che il caffè e il tabacco hanno in comune. Quello che l'amatore del caffè cerca non è certo il caffè verde ma quello torrefatto. La reazione di Maillard tra prodotti amminici e zuccheri genera infatti una straordinaria tavolozza di aromi. Probabilmente le qualità organolettiche del caffè tostato e del tabacco trattato con varie sostanze edulcoranti rappresentano il trait d'union fra queste due sostanze, nonché il pun-

to di partenza degli stimoli periferici i cui protagonisti e meccanismo d'azione sembrano ancora sfuggirci.

### CONCLUSIONI

Sulla base dei dati disponibili, al momento non è possibile stabilire se i soggetti che iniziano a fumare tendano ad assumere una quantità di caffeina maggiore della media. L'importanza di questo problema può essere compresa in termini di prevenzione, a causa della elevata percentuale di bambini ed adolescenti che consumano regolarmente caffè. Se la caffeina rappresenta un importante fattore iniziante e di mantenimento dell'abitudine all'assunzione della sostanza psicoattiva nell'animale da laboratorio, anche quando viene somministrato solo per poche settimane prima dell'esperimento, il suo elevato consumo a partire dalla giovane età per anni e anni potrebbe giocare un ruolo sull'elevata incidenza del tabagismo tra i giovani e sulla sua frequente associazione con altre sostanze.<sup>44</sup> Dai dati dei vari studi epidemiologici condotti sembra inoltre che la possibile correlazione tra caffeina e nicotina sia più complessa di una semplice interazione farmacologica,



e comprenda la interazione tra gli stimoli organolettici e sensoriali prodotti dalla bevanda contenente caffè e le sensazioni "piacevoli" prodotte dal fumo di sigaretta. Gli stimoli sensoriali, infatti, sembrano avere un ruolo importante anche nel mantenimento dell'abitudine al fumo.<sup>44</sup> Questa analisi può rappresentare uno stimolo per i ricercatori a studiare a tutto tondo la relazione e l'eventuale interconnessione tra caffè e tabacco, a partire dai tratti biochimici comuni, fino ai meccanismi neurobiologici e psico-sensoriali delle due sostanze. ■

### Dichiarazione

*Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.*

### Bibliografia

- Budney AJ, Higgins ST, Hughes JR, Bickel WK. Nicotine and caffeine use in cocaine-dependence individuals. *J Subst Abuse* 1993; 5: 117-130.
- Istvan J, Matarazzo JD. Tobacco, alcohol, and caffeine use: A review of their interrelationships. *Psychol Bull* 1984; 95: 301-326
- Schubert DSP. Arousal seeking as a central factor in tobacco smoking among college students. *Int J Soc Psychiat* 1965; 11: 221.
- Swanson JA, Lee JW, Hopp JW. Caffeine and nicotine: A review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addict Behav* 1994; 19: 229-256.
- Thomas CB. The relationship of smoking and habits of nervous tension. In: Dunn W, Smoking behavior: motives and incentives. V.H. Winston & Sons, Washington, 1973.
- Barone JJ, Roberts MR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996; 34: 119-129.
- Lelo A, Miners JD, Robson R, Birkett DJ. Assessment of caffeine exposure: Caffeine content of beverages, caffeine intake, and plasma concentration of methylxanthines. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 54-59.
- Gilbert RM. Caffeine: Overview and anthology. In: Miller S, Nutrition & behavior. The Franklin Institute, Philadelphia, 1981.
- Gilbert RM. Caffeine consumption. In: Spiller GA, The methylxanthine beverages and foods: Chemistry, consumption and health effects. Liss, New York, 1984.
- Debry G. Coffee and health. John Libbey, Paris, 1994.
- Bonati M, Latini R, Galetti F, Young JF, Tognoni G, Garattini S. Caffeine disposition after oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 98-106.
- Garattini S, Bonati M, Latini R. Studies on the kinetics and metabolism of caffeine: In: Proceedings of First International Caffeine Committee Workshop, November 8-10; 1978. Keshouh-Kona, Hawaii, 1979.
- Curatolo PW, Robertson D. The health consequences of caffeine. *Ann Intern Med* 1983; 98: 641-653.
- Burg W. Physiological disposition of caffeine. *Drug Metab Rev* 1975; 4: 199-228.
- Aranda JV, Collinge JM, Zinnian R, Watters G. Maturation of caffeine elimination in infancy. *Arch Dis Child* 1979; 54: 946-949.
- Lieberman HR, Wurtman RJ, Emde GG, Roberts C, Coviella ILG. The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology* 1987; 92: 308-312.
- Sawyer DA, Julia HL, Turin AC. Caffeine and human behavior: Arousal, anxiety and performance effects. *J Behav Med* 1982; 5: 415-439.
- Department of Health and Human Services, Public Health Service. The health consequences of smoking: Nicotine addiction: A report of the Surgeon General. DHHS Publication No. (CDC) 88-8406. Government Printing Office, Washington, 1988.
- Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 83-133.
- Huddart H, Bayton E, Shanklin J. Influence of some common methylxanthines on contractile responses and calcium mobilization of ileal, vas deferens and bladder smooth muscle. *J Exp Bio* 1983; 107: 73-93.
- Fredholm BB. Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine? *Trends Pharmacol Sci* 1980; 1: 129-132.
- Sattin A, Rall TW. The effect of adenosine and adenine nucleotides on the cyclic adenosine 3'5'-phosphate content of guinea pig

- cerebral cortex slices. *Mol Pharmacol* 1970; 6: 13-23.
23. Daly JW. Mechanism of action of caffeine. In: Garattini S, Caffeine, coffee and health. Raven Press, New York, 1993.
  24. Benowitz NL. Drug therapy: Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988; 319: 1318-1330.
  25. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 307-364.
  26. Gourlay SG, Benowitz NL. Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 453-463.
  27. Benowitz NL, Porchet H, Jacob III P. Pharmacokinetics, metabolism and pharmacodynamics of nicotine. In: Wannacott; Russel; Stolerman, *Nicotine psychopharmacology*. Oxford University Press, Oxford, 1990.
  28. Benowitz NL, Jacob III P. Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and nonsmokers. *Clin Pharm Ther* 1993; 53: 316-323.
  29. Baer RA. Effects of caffeine on classroom behavior, sustained attention, and a memory task in preschool children. *J Applied Behav Anal* 1987; 20: 225-234.
  30. Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38: 95-137.
  31. Calabresi P, Lacey MG, North RA. Nicotinic excitation of rat ventral tegmental neurons in vitro studied by intracellular recording. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 135-140.
  32. Armitage K, Dollery CT, George CF, Houseman TH, Lewis PJ, Turner DM. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. *Br Med J* 1975; 8: 313-316.
  33. Lester AJ, Dani JA. Time dependent changes in central nicotinic acetylcholine channel kinetics in excised patches. *Neuropharmacology* 1994; 33: 27-34.
  34. Benwell ME, Balfour DJ, Anderson JM. Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem* 1988; 50: 1243-1247.
  35. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996; 16: 905-908.
  36. Daly JW, Fredholm BB. Caffeine, an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Dep* 1998; 51: 199-206.
  37. Finn IB, Holtzman SG. Tolerance to caffeine-induced stimulation of locomotor activity in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 238: 542-546.
  38. Nikodijevic O, Jacobson KA, Daly JW. Locomotor activity in mice during chronic treatment with caffeine and withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44: 199-216.
  39. Clarke BS, Kumar R. The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. *Br J Pharmacol* 1983; 78: 329-337.
  40. Cohen C, Welzl H, Batig K. Effects of nicotine, caffeine, and their combination on locomotor activity in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1991; 40: 121-123.
  41. Swanson JA, Lee JW, Hopp JW. Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addict Behav* 1994; 19:229-56.
  42. Brown CR, Benowitz NL. Caffeine and cigarette smoking: Behavioral, cardiovascular, and metabolic interactions. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 34: 565-570.
  43. Cohen C, Pickworth WB, Bunker EB, Henningfield JE. Caffeine antagonizes EEG effects of tobacco withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47:919-936.
  44. Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 47-64.
  45. Bridges RB, Combs JG, Humble JW, Turbek JA, Rehm SR, Haley NJ. Population characteristics and cigarette yield as determinants of smoke exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 37: 17-28.
  46. Chait LD, Griffiths RR. Effects of caffeine administration on human cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 34: 612-622.
  47. Nil R, Buzzi R, Battig K. Effects of single doses of alcohol and caffeine on cigarette smoking puffing behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; 20: 583-590.
  48. Kozlowski LT. Effects of caffeine consumption on nicotine consumption. *Psychopharmacologia* 1976; 47: 165-168.
  49. Shoaib M, Swanner LS, Yasar S, Goldberg SR. Chronic caffeine exposure potentiates nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 1999; 142: 327-333.
  50. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Pitsavos C, Stefanadis. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *Am Coll Cardiol* 2004 44: 1911-1917.
  51. Swampillai J, Rakebrandt F, Morris K, Jones CJ, Fraser AG. Acute effects of caffeine and tobacco on arterial function and wave travel. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 844-849.
  52. Perkins KA, Sexton JE, Epstein LH, DiMarco A, Fonte C, Stiller RL, Scierka A, Jacob RG. Acute thermogenic effects of nicotine combined with caffeine during light physical activity in male and female smokers. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 312-319.
  53. Mosqueda-Garcia R, Robertson D, Robertson RM: The cardiovascular effects of caffeine. In Garattini S, Caffeine, Coffee and Health. Raven Press Ltd, New York, 1993.
  54. Tse S. Cholinomimetic compound distinct from caffeine contained in coffee. II: Muscarinic actions. *J Pharmaceut Sci*, 1992; 81: 449-52.
  55. Stavic B. An update on research with coffee/caffeine (1989-1990). *Fd Chem.Toxic* 1992; 30: 553-555.
  56. Caillabet-Le Guillou F. Comportement de dépendance chez les patients hospitalisés à l'Hôpital de Nanterre. Thèse Médecine Paris-sud, Paris, 1991.
  57. Clavel F, Benhamou E, Auquier A, Tarayre M, Flamant R. Coffee, alcohol, smoking and cancer of the pancreas: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43: 17-21.
  58. Martinet Y, Debry G. Les effets du café sur l'appareil respiratoire. *Rev Mal Respir* 1992; 9: 587-92.
  59. Acheson JJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P, Anantharaman K, Jéquier E. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr*; 1980; 33: 989-997.
  60. Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli Editore, Bologna, 1992.
  61. Timson J. Caffeine. *Mutat Res* 1977; 47 : 1-52.
  62. Stern KN, Chait LD, Johanson CE. Reinforcing and subjective effects of caffeine in normal human volunteers. *Psychopharmacology*, 1989; 98: 81-88.
  63. Boublik JH, Quinn MJ, Clements JA, Herington AC, Wynne KN, Funder JW. Coffee contains potent opiate receptor activity. *Nature*, 1983; 301: 246-248.
  64. Viani R. The composition of coffee. In: Garattini S. *Caffeine, Coffee and Health*. Raven Press Ltd, New York, 1993.
  65. Chen X, Gawryluk JW, Wagener JF, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* 2008 (3 April 2008); 5: 12 (doi:10.1186/1742-2094-5-12).
  66. Maia L, de Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol*. 2002 Jul;9(4): 377-82.
  67. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, Shippy D, Tan J. Neuroscience. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. 2006 Nov 3;142(4):941-52.
  68. Koppelstaetter F, Poeppel TD, Siedentopf CM, Ischebeck A, Verius M, Haala I, et al. Does caffeine modulate verbal working memory processes? An fMRI study. *Neuroimage*. 2008 Jan 1;39(1):492-9.
  69. Michels KB, Willett WC, Fuchs CS, Giovannucci E. Coffee, tea, and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 16;97(4):282-92.
  70. Tavani A, Bertuzzi M, Negri E, Sorbara L, La Vecchia C. Alcohol, smoking, coffee and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17 (12):1131-1137.
  71. Baylín A, Hernandez-Diaz S, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. Transient Exposure to Coffee as a Trigger of a First Nonfatal Myocardial Infarction. *Epidemiology*. 2006 Sep;17(5):506-511.