

## Caffeina: alleata o nemica?

Sara Rucci\*, Alessandro Bonuccelli\*, Fabrizio Angelini\*\*, Massimo Negro\*\*\*, Fulvio Marzatico\*\*\*\*

\* Commissione Scientifica SINSEB; \*\* Presidente SINSEB; \*\*\* Coordinatore Commissione Scientifica SINSEB; \*\*\*\* Vicepresidente SINSEB. SINSEB, Società Italiana Nutrizione Sport e Benessere (www.sinseb.it)



### Introduzione

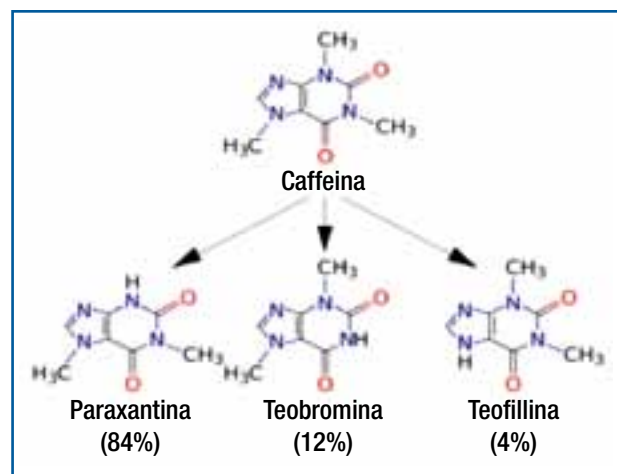
La caffeina è la sostanza psicoattiva più utilizzata al mondo. L'80% della popolazione mondiale assume caffeina quotidianamente con un intake medio pari a 200 mg (il contenuto di circa 2 tazzine di caffè) <sup>1 2</sup>. Socialmente riconosciuta come "stimolante", la caffeina trova impiego soprattutto per il miglioramento delle funzioni cognitive e della performance fisica in generale <sup>3</sup>. Per queste prerogative, la caffeina è stata considerata a lungo una sostanza dopante bandita nelle competizioni sportive ufficiali (fino al 2004) e da sempre alla popolazione se ne raccomanda un'assunzione limitata, soprattutto su soggetti molto giovani o anziani e su soggetti a rischio di patologie cardiache. Recenti studi portano alla luce dati che fanno rivedere le storiche posizioni sugli effetti avversi della caffeina, sottolineando in certi casi come alcuni processi fisiologici possano essere resi più efficienti grazie all'uso di questa sostanza.

### Fonti di caffeina e metabolismo

"Caffeina" è il nome comune della 1,3,7-trimetilxantina. È una molecola liposolubile presente naturalmente in numerose fonti alimentari (caffè, tè, cioccolato, matè, guaranà e noce di cola) e viene addizionata in molti energy drink e sport food. Il contenuto di caffeina in questi prodotti è molto variabile in relazione alla qualità e alla varietà delle materie prime d'origine e alle tecniche di preparazione (Tab. I) <sup>4</sup>. L'assorbimento della caffeina avviene rapidamente a livello intestinale e raggiunge il picco ematico ad un'ora dalla sua assunzione. A livello epatico la caffeina viene metabolizzata in paraxantina (84%), teobromina (12%) e teofillina (4%), che in parte conservano le attività biologiche della caffeina (Fig. 1). La caffeina ha un'emivita variabile tra 3 e 6 ore ed è eliminata con le urine, in cui è possibile rintracciarla in forma invariata in quantità che oscillano tra il 3 e il 10% della dose ingerita.

**TABELLA I.**  
Contenuto di caffeina per porzione media di bevanda/alimento <sup>4</sup>. Nel testo la parola "tazza" si riferisce in generale a studi che hanno valutato il consumo di una tazza media di caffè preparato (americano).

Cibi o bevande	Porzioni	Caffeina in mg
Caffè solubile	Tazza da 250 mL	60 (12-169)
Caffè americano	Tazza da 250 mL	80 (40-110)
Espresso	1 tazzina standard	107 (25-214)
Tè	Tazza da 250 mL	27 (9-51)
Tè freddo	Bottiglia da 600 mL	20-40
Cioccolato calda	Tazza da 250 mL	5-10
Cioccolato al latte	60 g	5-15
Cioccolato fondente	60 g	10-50
Coca-Cola	Lattina da 375 mL	49
Red bull Energy drink	Lattina da 250 mL	80



**Figura 1.**

Struttura molecolare della caffeina e dei relativi prodotti del suo metabolismo

## Meccanismi d'azione ed effetti fisiologici

Non è ancora perfettamente chiaro il meccanismo attraverso il quale la caffeina è in grado di esercitare i suoi effetti, ma l'ipotesi più accreditata è la competizione con l'adenosina per il recettore A1<sup>5-7</sup>. Tale recettore è presente sulle cellule del Sistema Nervoso Centrale (SNC), del muscolo scheletrico, del muscolo liscio e del tessuto adiposo<sup>6</sup>. Il legame caffeina- recettore A1 genera un aumento dei livelli intracellulari di AMP ciclico (cAMP), con successivo aumento della concentrazione citoplasmatica di calcio e attivazione della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Sembra, inoltre, che la caffeina inibisca l'enzima fosfodiesterasi, che trasforma il cAMP in 5'AMP, contribuendo attraverso un'altra via a mantenere gli elevati livelli intracellulari di cAMP. Gli effetti della caffeina sono fortemente condizionati dal suo consumo abituale essendo precoce la comparsa di fenomeni di tolleranza (dopo circa 5-6 giorni di assunzione regolare di caffeina). Le modalità di risposta si differenziano pertanto tra *users* (consumatori abituali di caffeina con assunzioni che superano i 300 mg/die) e *non-users* (soggetti la cui assunzione di caffeina è inferiore a 50 mg/die)<sup>8,9</sup>.

## Effetti sul SNC

A livello neurochimico l'azione della caffeina si traduce in un aumento del rilascio di catecolamine<sup>6</sup> e  $\beta$ -endorfine<sup>10</sup>, con effetti a livello centrale e periferico. È stato dimostrato in numerosi studi che la caffeina è in grado di implementare le capacità cognitive<sup>11-13</sup>, con un miglioramento dello stato d'allerta, dei livelli di attenzione, della lucidità mentale e della memoria a breve termine, della capacità di concentrazione e azione decisionale<sup>14-16</sup> anche in condizioni di sonno ridotto<sup>17,18</sup>. Inoltre, si verifica un aumento della soglia del dolore e un rallentamento della comparsa del senso di fatica. Migliorano anche il tono dell'umore e l'autostima<sup>19,20</sup>. In campo sportivo (entro certi limiti di dosaggio) si ottengono benefici prestativi per ciò che concerne il tempo di reazione, la coordinazione neuromuscolare, la precisione e la velocità del gesto, il controllo di palla, la percezione dello sforzo<sup>21-23</sup>.

**TABELLA II.**  
Effetti avversi legati all'assunzione di eccessive quantità di caffeina.

Disturbi gastrointestinali	Parestesia
Palpitazioni	Insonnia
Agitazione	Brividi
Vertigini	Ansia
Debolezza	Letargia
Mal di testa	Sintomi influenzali
Tremore	Aumento delle perdite di calcio
Fame	Allucinazioni
Anoressia	Iperestesia
Perdita di concentrazione	Disforia
Sudorazione	

## Effetti muscolari e prestazione sportiva

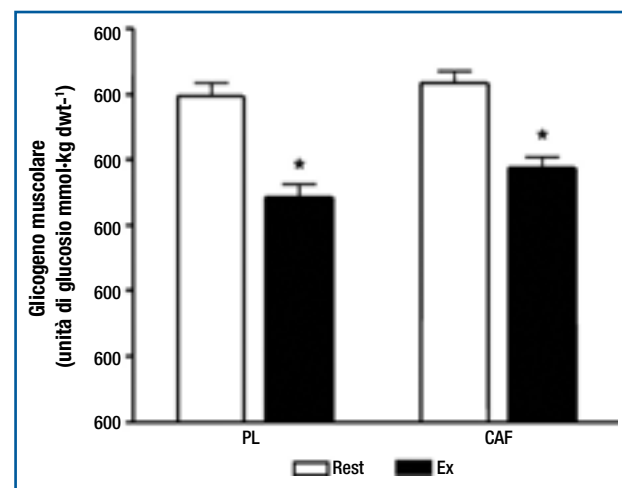
La caffeina stimola la contrattilità muscolare, soprattutto nelle attività di brevissima durata (inferiore ai 10 secondi) che utilizzano il metabolismo anaerobico lattacido (discipline di salto, lancio, tuffi, velocità, combattimento). Negli sport di durata compresa tra i 10-15 secondi fino a circa 3 minuti non si ottengono gli stessi benefici<sup>24,25</sup> a causa della riduzione del pH (produzione di acido lattico) che sembra interferire con il meccanismo d'azione della caffeina. Nella maggior parte degli studi in campo sportivo le somministrazioni di caffeina oscillano tra i 3 e i 6 mg/kg. Assunzioni acute di oltre 9 mg/kg di caffeina oltre a non produrre più benefici apprezzabili sulla prestazione possono dar luogo a una serie di effetti avversi (Tab. II).

## Effetti cardiovascolari

L'assunzione acuta di due o tre tazze di caffè provoca incrementi reversibili della pressione sistolica e diastolica a cui spesso si accompagna un abbassamento della frequenza cardiaca<sup>26</sup>. Il cambiamento dei parametri pressori è legato all'azione diretta della caffeina: a) sull'aumento della contrattilità e conducibilità miocardica; b) sull'aumento delle resistenze periferiche per vasocostrizione; c) sull'aumento del rilascio di adrenalina e noradrenalina<sup>26</sup>. La riduzione della frequenza cardiaca è, invece, legata a un riflesso d'inibizione barocettivo che s'innesca in risposta all'aumento della pressione arteriosa<sup>26</sup>. Nei bambini, pur essendo la caffeina normalmente sconsigliata, non si riscontrano effetti avversi per assunzioni inferiori a 3 mg/kg di peso corporeo; quantità pari a 5 mg/kg causano, invece, aumenti della pressione a riposo<sup>27</sup> a cui si associano disturbi del sonno.

## Effetti sul metabolismo glucidico e lipidico

La caffeina stimola la liberazione dei lipidi dai depositi adiposi. Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che tale mobilitazione aumen-



**Figura 2.**

Riduzione dei livelli di glicogeno in seguito ad esercizio fisico: caffeina vs. placebo<sup>28</sup>.

tasse l'ossidazione dei grassi a scopo energetico con conseguente risparmio di glicogeno<sup>1 6 10</sup>. Purtroppo negli anni sono mancate dimostrazioni di una certa consistenza a sostegno di questa ipotesi. Una recente meta-analisi sull'argomento ha evidenziato come le variazioni dei livelli di glicogeno esercizio-correlati (misurati attraverso biopsie muscolari) non siano significativamente diverse utilizzando caffeina rispetto a un placebo<sup>28</sup> (Fig. 2). Questo porta a considerare come sebbene la caffeina sia in grado di mobilitare gli acidi grassi dai depositi adiposi ciò non necessariamente si possa tradurre in un loro maggiore utilizzo come combustibile biologico, con conseguente risparmio delle altre fonti energetiche.

## Caffeina in condizioni particolari: sicurezza d'uso.

### Caffeina e malattie cardiovascolari

Due studi di coorte, il *Leisure World Cohort Study*<sup>29</sup> condotto su 13.624 soggetti anziani per la durata di 23 anni e l'*Iowa Women's Health Study*<sup>30</sup> condotto su 27.312 donne in postmenopausa per la durata di 15 anni, indicano come gli *users* possano ridurre il rischio di mortalità rispettivamente del 10 e del 20% rispetto ai non *users*. Altre indagini che hanno coinvolto complessivamente 128.493 soggetti (*Health Professionals Follow-Up Study e Nurses'Health Study*)<sup>31</sup> non hanno riscontrato nessuna associazione tra consumo di caffè e patologie coronariche, facendo addirittura emergere un'associazione inversa tra assunzione

cronica di caffè (*users*) e rischio d'infarto<sup>32</sup>. Sull'associazione caffeina-ipertensione rimane ancora qualche perplessità. Due lavori in cui sono stati studiati complessivamente più di 160.000 soggetti per oltre 10 anni non hanno mostrato associazioni significative tra consumo di caffeina o caffè (*users*) e l'insorgenza d'ipertensione<sup>33 34</sup>. Altre ricerche, sebbene giungano a simili conclusioni, sottolineano, tuttavia, come l'assunzione di caffeina induca aumenti acuti della pressione sistolica (tra +2,4 e +6,0 mmHg) e diastolica (tra +1,2 e +3,1 mmHg)<sup>35 36</sup> che pur essendo reversibili in poche ore possono essere controindicati in soggetti predisposti o che presentano già problemi d'ipertensione.

### Caffeina e gravidanza

Nelle donne *users* si riscontra una riduzione della fertilità<sup>37 38</sup> e rimane controindicata la sua assunzione in gravidanza, essendo la caffeina capace di attraversare la placenta senza poi trovare sistemi in grado di metabolizzarla. Sebbene esistano studi che non evidenziano effetti negativi sul peso del neonato e sulla durata della gestazione consumando fino a un massimo di 3 tazzine al giorno di caffè<sup>39</sup>, numerosi autori indicano come nelle *users* si possano riscontrare fenomeni d'inibizione della crescita fetale<sup>40</sup>, con un aumento del rischio di aborto spontaneo già superando la soglia dei 200 mg/die di caffeina<sup>41</sup>.

### Caffeina e patologie psichiatriche

Gli *users* non hanno maggiore probabilità di sviluppare depressione, disturbi d'ansia, attacchi di panico, disturbi della personalità,

#### TABELLA III.

Tabella riassuntiva sull'assunzione di caffè e caffeina: dosaggi di riferimento presenti in letteratura.

Performance atletica	Da 3 a 6 mg/kg a un'ora dall'inizio dell'esercizio migliorano la resistenza allo sforzo riducendo il senso di fatica, migliorano la concentrazione, i tempi di reazione, la precisione nel tiro, lo stato di allerta. Vantaggi dimostrati in sport di endurance, sport di abilità e di squadra, sport di potenza di brevissima durata (salti, lanci, tuffi, ecc.)
Patologie cardiovascolari	L'introduzione di caffeina produce aumenti reversibili della pressione sistolica e diastolica (nei non-users già con 2 tazzine di caffè). Assunzioni di 4 - 6 tazzine di caffè al giorno non sono correlabili all'insorgenza di patologie coronariche o a eventi di natura cardiovascolare
Gravidanza	Oltre i 200 mg/die aumenta il rischio di aborto spontaneo. Oltre i 300 mg/die aumenta il rischio di ridotta crescita fetale e la fertilità nelle donne risulta ridotta
Patologie psichiatriche	Il consumo abituale fino a 300 mg/die non è associato a maggiore probabilità di sviluppare patologie psichiatriche; aumenta però i sintomi di ansia in bambini depressi e adulti con attacchi di panico, disturbi della personalità e comportamenti antisociali
Patologie neurologiche	400-650 mg/die sono associati ad un minor rischio di sviluppare demenza. Da 1 a 3 tazzine di caffè al giorno sembrano ridurre il rischio di sviluppare il morbo di Parkinson e ne riducono il tremore nei soggetti affetti
Diabete	Esiste una relazione inversa tra rischio di sviluppare DM2 e consumo di caffè fino ad un massimo di 6 tazzine al giorno
Bambini	Fino a 3mg/kg non sono stati riscontrati effetti indesiderati. Oltre i 5 mg/kg si ha un aumento della pressione arteriosa e disturbi del sonno

dipendenza da alcool o abuso di droga rispetto ai non *users*<sup>42</sup>. Tuttavia, la caffeina sembra esacerbare i sintomi di ansia in bambini e adolescenti affetti da depressione<sup>43</sup> e in adulti con attacchi di panico, disturbi della personalità e comportamenti antisociali<sup>43</sup>. *Caffeina e patologie neurologiche*

E' stata osservata una ridotta incidenza di demenza in soggetti che assumono da 400 a 650 mg/die di caffeina rispetto a soggetti che ne assumono meno di 300 mg/die<sup>45</sup>. Altri studi riportano una riduzione del tremore associato al morbo di Parkinson<sup>46 47</sup>, e sembra che un consumo moderato di caffeina (da 1 a 3 tazze al giorno) possa essere inversamente correlato con l'incidenza della malattia<sup>48</sup>.

## Caffeina e diabete

Nella maggior parte degli studi presenti in letteratura emerge una relazione inversa tra consumo di caffè e rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (DM2). Tale rischio si riduce progressivamente consumando fino a 6 tazze di caffè al giorno<sup>49</sup>. Rimane da chiarire se questi dati debbano essere riferiti agli effetti della caffeina *per se* o se altri composti presenti nella miscela del caffè possono essere coinvolti nel ridurre il rischio di DM2<sup>50</sup>.

## Conclusioni

In letteratura esiste un impressionante numero di studi riguardanti l'utilizzo di caffè nella popolazione umana. Di particolare rilievo è l'interesse verso il consumo di caffè quale fattore di rischio per malattia coronarica. Su questo argomento un abbondante numero d'indagini epidemiologiche dimostra come il consumo cronico di caffè non incrementi significativamente il rischio di sviluppare eventi coronarici nella popolazione generale, senza tuttavia escludere la possibilità che su soggetti particolarmente vulnerabili o in terapia farmacologica l'assunzione acuta di caffè possa dar luogo a effetti emodinamici e neurochimici indesiderati. Su soggetti sani, invece, e che non presentano le controindicazioni descritte, entro i limiti di dosaggio stabiliti l'assunzione anche quotidiana di caffeina può stimolare in maniera controllata, reversibile e positiva processi neuromuscolari, attività metaboliche e cognitive senza avere effetti considerabili avversi sull'organismo.

## Bibliografia

- Armstrong LE. *Caffeine, body fluid-electrolyte balance, and exercise performance*. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2002;12:189-206.
- Ogawa H, Ueki N. *Clinical importance of caffeine dependence and abuse*. Psychiatry Clin Neurosci 2007;61:263-8.
- Glade MJ. *Caffeine-not just a stimulant*. Nutrition 2010;26:932-8.
- Burke LM. *Caffeine and sports performance*. Appl Physiol Nutr Metab 2008;33:1319-34.
- Graham TE. *Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance*. Sports Med 2001;31:785-807.
- Greer F, Friars D, Graham TE. *Comparison of caffeine and theophylline ingestion: exercise metabolism and endurance*. J Appl Physiol 2000;89:1837-44.
- Van Soeren MH, Graham TE. *Effect of caffeine on metabolism, exercise endurance, and catecholamine responses after withdrawal*. J Appl Physiol 1998;85:1493-501.
- Bell DG, McLellan TM. *Exercise endurance 1, 3, and 6 h after caffeine ingestion in caffeine users and nonusers*. J Appl Physiol 2002;93:1227-34.
- Sökmen B, Armstrong LE, Kraemer WJ, et al. *Caffeine use in sports: considerations for the athlete*. J Strength Cond Res 2008;22:978-86.
- Laurent D, Schneider KE, Prusaczyk WK, et al. *Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise*. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2170-5.
- Davis JM, Zhao Z, Stock HS, et al. *Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;284:399-404.
- Ferrauti A, Weber K, Struder HK. *Metabolic and ergogenic effects of carbohydrate and caffeine beverages in tennis*. J Sports Med Phys Fitness 1997;37:258-66.
- Yeomans MR, Ripley T, Davies LH, et al. *Effects of caffeine on performance and mood depend on the level of caffeine abstinence*. Psychopharmacology 2002;164:241-9.
- Lieberman HR. *Cognitive methods for assessing mental energy*. Nutr Neurosci 2007;10:229-42.
- Peeling P, Dawson B. *Influence of caffeine ingestion on perceived mood states, concentration, and arousal levels during a 75-min university lecture*. Adv Physiol Educ 2007;31:332-5.
- Smith AP. *Caffeine, cognitive failures and health in a non-working community sample*. Hum Psychopharmacol 2009;24:29-34.
- McLellan TM, Kamimori GH, Voss DM, et al. *Caffeine maintains vigilance and marksmanship in simulated urban operations with sleep deprivation*. Aviat Space Environ Med 2005;76:39-45.
- Lieberman HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, et al. *Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy seal training*. Psychopharmacology 2002;164:250-61.
- Heatherley SV, Hayward RC, Seers HE, et al. *Cognitive and psychomotor performance, mood, and pressor effects of caffeine after 4, 6 and 8 h caffeine abstinence*. Psychopharmacology 2005;178:461-70.
- Quinlan P, Lane J, Aspinall L. *Effects of hot tea, coffee and water ingestion on physiological responses and mood: the role of caffeine, water and beverage type*. Psychopharmacology 1997;134:164-73.
- Stuart GR, Hopkins WG, Cook C, et al. *Multiple effects of caffeine on simulated high-intensity team sport performance*. Med Sci Sports Exerc 2005;37:1998-2005.
- Astorino TA, Terzi MN, Roberson DW, et al. *Effect of caffeine intake on pain perception during high-intensity exercise*. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2011;21:27-32.
- Institute of Medicine Food and Nutrition Board Committee on Military Nutrition Research. *Safety of caffeine usage*. In: Institute of Medicine Food and Nutrition Board Committee on Military Nutrition Research. *Caffeine for the sustainment of mental task performance. Formulations for military operations*. Washington, DC: National Academy Press 2001, pp. 47-59.
- Greer F, McLean C, Graham TE. *Caffeine, performance and metabolism during repeated Wingate exercise tests*. J Appl Physiol 1998;85:1502-8.
- Williams JH, Signorile JF, Barnes WS, et al. *Caffeine, maximal power output and fatigue*. Br J Sports Med 1988;22:132-4.
- Riksen NP, Smits P, Rongen GA. *The cardiovascular effects of*

- methylxanthines*. *Handb Exp Pharmacol* 2011;(200):413-37.
- 27 Turley KR, Bland JR, Evans WJ. *Effects of different doses of caffeine on exercise responses in young children*. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:871-8.
- 28 Graham TE, Battram DS, Dela F, et al. *Does caffeine alter muscle carbohydrate and fat metabolism during exercise?* *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:1311-8.
- 29 Paganini-Hill A, Kawas CH, Corrada MM. *Non-alcoholic beverage and caffeine consumption and mortality: the LeisureWorld Cohort Study*. *Prev Med* 2007;44:305-10.
- 30 Andersen LF, Jacobs Jr DR, Carlsen MH, et al. *Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study*. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1039-46.
- 31 Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, et al. *Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study*. *Circulation* 2006;113: 2045-53.
- 32 Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, et al. *Coffee consumption and risk of stroke in women*. *Circulation* 2009;119:1116-23.
- 33 Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, et al. *Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women*. *JAMA* 2005;294:2330-5.
- 34 Uiterwaal CS, Verschuren WM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. *Coffee intake and incidence of hypertension*. *Am J Clin Nutr* 2007;85:18-23.
- 35 Umemura T, Ueda K, Nishioka K, et al. *Effects of acute administration of caffeine on vascular function*. *Am J Cardiol* 2006;98:1538-41.
- 36 Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, et al. *Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Hypertens* 2005;23:921-8.
- 37 Kuczkowski KM. *Caffeine in pregnancy*. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:695-8.
- 38 Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, et al. *Effects of caffeine on human health*. *Food Addit Contam* 2003;20:1-30.
- 39 Bech BH, Obel C, Henriksen TB, et al. *Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial*. *BMJ* 2007;24:334-409.
- 40 CARE Study Group. *Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study*. *BMJ* 2008;337:a2332 .
- 41 Weng X, Odouli R, Li DK. *Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study*. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:279.e1-8.
- 42 Kendler KS, Myers J, O Gardner C. *Caffeine intake, toxicity and dependence and lifetime risk for psychiatric and substance use disorders: an epidemiologic and co-twin control analysis*. *Psychol Med* 2006;36:1717-25.
- 43 Whalen DJ, Silk JS, Semel M, et al. *Caffeine consumption, sleep, and affect in the natural environments of depressed youth and healthy controls*. *J Pediatr Psychol* 2008;33:358-67.
- 44 Nardi AE, Lopes FL, Freire RC, et al. *Panic disorder and social anxiety disorder subtypes in a caffeine challenge test*. *Psychiatry Res* 2009;169:149-53.
- 45 Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, et al. *Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a populationbased CAIDE study*. *J Alzheimers Dis* 2009;16:85-91.
- 46 Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, et al. *Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease*. *Exp Neurobiol* 2000;62:63-88.
- 47 Trevitt J, Kawa K, Jalali A, et al. *Differential effects of adenosine antagonists in two models of parkinsonian tremor*. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;94:24-9.
- 48 Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. *Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in Men and Women*. *Annl Neurol* 2001;50:56-63.
- 49 van Dam FB, Hu RM. *Coffee consumption and risk of type 2 diabetes*. *JAMA* 2005;294:97-104.
- 50 Heckman MA, Weil J, Gonzalez De Mejia E. *Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters*. *J Food Sci* 2010;75:77-87.