

اثر مصرف کافئین بر افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی

نازیلا وحیدی ایریسفلی^۱، مهدی احمدی فر^{۲*}، غلامحسین واعظی^۱، حسن باقری یزدی^۳، ناصر کلهر^۴، ریحانه ناطقی^۵

- ۱- دانشکده زیست شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، سمنان، ایران
- ۲- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین شناسی، تهران، ایران
- ۳- گروه زیست شناسی دانشگاه فرهنگیان، پردیس شهید بهشتی، مشهد، ایران
- ۴- دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، دانشکده علوم پایه، گروه میکروبیولوژی، قم، ایران
- ۵- دانشجوی دکتری فیزیولوژی دام، دانشکده علوم دامی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران

*نویسنده مسئول: مهدی احمدی فر (Mehdi_Ahmadifar67@yahoo.com)

چکیده

مقدمه: کافئین یک ماده شیمیایی و خوردنی است که در برخی غذاها از جمله قهوه، کاکائو، کولا، چای، شکلات و برخی نوشیدنی‌ها یافت می‌شود. با توجه به اینکه مصرف خوراکی‌ها و نوشیدنی‌های حاوی کافئین از جمله شکلات، چای و قهوه در ایران بسیار زیاد می‌باشد و همچنین اثرات مصرف آن روی بیماری‌های قلبی-عروقی هنوز کاملاً شناخته شده نیست، هدف از تحقیق حاضر، مطالعه و بررسی اثرات کافئین روی بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد.

روش تحقیق: در این مطالعه از روش گردآوری کتابخانه‌ای، جستجو در متون مختلف و مقالات علمی معتبر استفاده شد. همچنین از نقطه نظرات منتشر شده توسط متخصصین ذیربط بهره لازم گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیقات نشان داد که مصرف چای اثرات مضر روی سیستم قلب و عروق ندارد. مطابق نتایج بدست آمده مصرف شکلات هم باعث کاهش فشارخون سیستولی و هم دیاستولی خواهد شد. به طور کلی نوشیدن قهوه باعث افزایش فشار خون، نامنظم شدن ضربان قلب، افزایش کلسترول خون، افزایش سطح هموسیستئین و افزایش خطر حملات قلبی می‌شود. همچنین مطالعات متعددی نامنظم بودن ضربان قلب جنین را ناشی از مصرف بیش از حد کافئین در زنان باردار گزارش کردند.

نتیجه‌گیری: مطابق نتایج بدست آمده، مصرف چای اثرات مضر روی بیماری‌های قلبی و عروقی ندارد بلکه در برخی از موارد نیز اثرات مثبتی هم گزارش شده است. مصرف شکلات، کاکائو و قهوه دارای اثرات مضر روی سیستم قلب و عروق دارد. با توجه به اثرات کافئین روی زنان باردار، مصرف قهوه و مواد حاوی کافئین باید در دوره بارداری کاهش یابد.

کلید واژه: کافئین، بیماری قلبی-عروقی، قهوه، کاکائو

مقدمه

کافئین (Caffeine) یک ماده شیمیایی (۱، ۳، ۷- تری متیل گزانتین) و خوراکی است که در برخی غذاها از جمله قهوه، کاکائو، کولا، چای، شکلات و برخی نوشیدنی‌ها یافت می‌شود و همچنین نوعی داروی محرک است که می‌تواند از خوابیدن جلوگیری کند. کافئین یک آلکالوئید از خانواده متیل گزانتین‌ها است که دارای خواصی مشابه با تئوفیلین و تئوبرومین می‌باشد. کافئین خالص، به صورت پودر سفید رنگ و تلخ می‌باشد. این ماده از ترکیب کربن، هیدروژن، نیتروژن و اکسیژن تشکیل شده است (۱).

کافئین پرمصرف‌ترین ماده دارویی در میان انسان‌ها به شمار می‌رود که تقریباً ۹۰ درصد انسان‌ها به‌طور روزانه از آن استفاده می‌کنند. به عنوان مثال، یک آمریکایی به‌طور متوسط روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم کافئین مصرف می‌کند (۲). همچنین مصرف کافئین در کشورهای جهان سوم، به دلیل تغییرات در فرهنگ، رو به افزایش است (۱). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کافئین واکنش‌های مختلفی در طیف گسترده‌ای از سیستم‌های بیولوژیکی بدن دارد (۳)، از جمله تحریک سیستم عصبی مرکزی و عضله قلب، افزایش برون‌ده ادراری، و سست شدن عضلات (۴). همچنین گزارش شده است که مصرف کافئین باعث افزایش سطح کلسیم ادرار و همچنین منجر به ضربان نامنظم قلب خواهد شد (۵ و ۶).

اثرات سمی کافئین روی بیماری‌های قلبی و عروقی هنوز مورد بحث و پژوهش است. گرچه مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که دوز متوسط کافئین مضر نمی‌باشند (۷، ۸ و ۹)، اما گزارشی نیز وجود دارد که مصرف بیش از حد کافئین مضر است (۱۰ و ۱۱). در مجموع مطالعات نشان داد که سمیت کافئین بستگی به فارماکوکینتیک و تغییرات فارماکودینامیک، وضعیت بالینی و دوز مصرف دارد.

مصرف خوراکی‌ها و نوشدنی‌ها حاوی کافئین از جمله شکلات، چای و قهوه در ایران بسیار زیاد می‌باشد. با توجه به اینکه اثرات کافئین کاملاً شناخته شده نمی‌باشد و همچنان مورد بحث و بررسی توسط محققان می‌باشد، هدف از تحقیق حاضر مطالعه و بررسی اثرات کافئین روی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و گزارش نتایج تحقیقات انجام شده در این راستا می‌باشد.

روش تحقیق

در این مطالعه از روش گردآوری کتابخانه‌ای، جستجو در متون مختلف و مقالات علمی معتبر استفاده شد. در این تحقیق منابع معتبر در ارتباط با اثرات کافئین و مصرف چای، کاکائو و قهوه روی بیماری‌های قلبی و عروقی مورد توجه قرار گرفتند. همچنین از نقطه نظرات منتشر شده توسط متخصصین ذیربط بهره لازم گرفته شد. سایت‌های معتبر علمی نیز مورد تفحص قرار گرفته و از نکات علمی مبتنی بر رفرنس‌ها استفاده شد.

در این قسمت به بررسی اثرات چای، کاکائو و قهوه که حاوی مقادیر زیادی کافئین هستند و به مقدار زیاد به صورت روزانه توسط افراد مختلف در سنین مختلف مصرف می‌شود، روی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی پرداخته خواهد شد.

مصرف چای و عوامل خطر بیماری قلبی-عروقی

چای را می‌توان به طور کلی به دو گروه چای سیاه و سبز تقسیم کرد. چای سیاه به طور عمده در اروپا، شمال آمریکا و شمال آفریقا مصرف می‌شود و چای سبز عمدتاً در آسیا مصرف می‌شود (۱۲ و ۱۳). به دلیل محتوای بالای ترکیباتی از قبیل اپی کتچین^۱، گالات اپی کتچین و اپی گالوکاتچین گالات^۲ و همچنین فلاونوئیدها^۳، به نظر می‌رسد مصرف چای باعث محافظت در برابر توسعه بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود (۱۴). فلاونوئیدها باعث کاهش تجمع پلاکت‌ها و جلوگیری از اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های کم چگال به دلیل خواص آنتی اکسیدانی خود می‌شوند (۱۵ و ۱۶). علاوه بر این، ترکیب‌های موجود در چای، از طریق اقداماتی مانند ضد فشار خون بالا، آنتی لیپیدمیک، ضد التهاب، ضد تکثیر و ضد ترومبوژنیک، از روند التهاب عروق و آترواسکلروز جلوگیری می‌کنند (۱۷ و ۱۸).

بیماری عروق کرونر: نتایج حاصل از مطالعه روتردام (۱۹) نشان داد که مصرف چای به دلیل فلاونوئیدهای آن از بیماری‌های ایسکمیک قلب جلوگیری می‌کند. مطالعه‌ای بر روی گروهی از زنان و مردان آلمانی نشان داد که، مصرف ۳ تا ۶ فنجان چای در هر روز، با کاهش خطر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی همراه بود (۲۰). در یک متاآنالیز بر اساس ۱۰ گروه و ۷ گروه شاهد، نشان داده شد که با افزایش مصرف چای ۳ فنجان در روز، نرخ بروز انفارکتوس قلبی ۱۱ درصد کاهش یافت (۲۱). در مجموع، مطالعات نشان می‌دهد که چای احتمالاً از طریق مکانیسم‌های مربوط به افزایش در عملکرد اندوتلیال و مهار فعال‌سازی پلاکت‌ها اثرات مفیدی روی بیماری‌های قلبی دارد (۲۲، ۲۳ و ۲۴).

بیماری عروق مغزی: ارتباط معکوس قوی بین مصرف چای سبز و مرگ و میر ناشی از سکته مغزی و بیماری‌های قلبی مشاهده شد (۲۵). نتایج حاصل از یک متاآنالیز نشان داد که مصرف چای سیاه و سبز باعث کاهش مرگ و میر و عوارض سکته مغزی خواهد شد. بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات، مصرف سه فنجان یا بیشتر چای، باعث کاهش سکته مغزی به مقدار ۲۱ درصد خواهد شد (۲۶). در مقابل در تحقیق دیگر بر روی گروهی از زنان و مردان آلمانی مشخص شد که مصرف ۳ تا ۶ فنجان چای در روز با کاهش خطر سکته مغزی هیچ ارتباطی ندارد (۲۰).

-
1. Epicatechin
 2. Epicatechin gallate
 3. Flavonoids

چای و خطر بیماری‌های قلبی: متآنالیز آزمایشات کنترل شده تصادفی نشان داد که مصرف چای اثری روی فشار خون، LDL یا HDL ندارد. در مقابل، مصرف زیاد چای سیاه عملکرد اندوتلیال را بهبود می‌بخشد (۲۷). به طور کلی، مصرف یک لیتر چای سیاه و سبز در روز، ۴ تا ۱۰ درصد فعال سازی پلاکت‌ها را کاهش می‌دهد (۲۴).

مصرف کاکائو و خطر افزایش بیماری قلبی-عروقی

دانه‌های کاکائو و فراورده‌های تهیه شده از آن، مانند شکلات، شامل انواع مختلف از ترکیبات فیزیولوژیکی فعال از جمله پلی‌فنول که دارای اثرات مثبتی روی بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد و متیل گزانتین می‌باشد (۲۸، ۲۹ و ۳۰). به طور کلی، تیئوبرومین^۱ (متیل گزانتین اصلی در شکلات)، یک محرک قلبی، ادرار آور، گشادکننده عروق کرونر و سست کننده عضلانی می‌باشد (۲۸ و ۲۹). مطالعات متعددی نشان می‌دهد که رژیم غذایی غنی از پلی‌فنول‌ها باعث کاهش فشار خون خواهد شد (۳۱). نتایج مطالعات نشان می‌دهند که مردان با مصرف معمول ۱۰ گرم در روز از شکلات تلخ در مقایسه با مردانی که مصرف کم و یا صفر داشتند، فشار خون پایین‌تری را دارا بودند. در یک گروه بزرگ از مردان و زنان میانسال آلمانی (تعداد ۱۹۳۵۷) که مصرف بالای شکلات داشتند (۷/۵ میلی‌گرم در رزو)، هم فشارخون سیستولی و هم دیاستولی در آنها نسبت به افراد شاهد کمتر بود (۳۲).

مصرف قهوه و اثر آن بر خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی

قهوه به همراه چای، نوشیدنی پر مصرف در سراسر جهان می‌باشد. اثر بالقوه مصرف آن بر بیماری‌های قلبی-عروقی هنوز مورد بحث است. قهوه منبع اصلی کافئین می‌باشد ولی حاوی ترکیبات دیگری از جمله فنول، ویتامین B3، منیزیم، پتاسیم و فیبر است که ممکن است هم اثرات مفید و هم مضر بر روی سیستم قلبی و عروقی داشته باشد (۳۳). ۳. برخی از مطالعات نشان داده است که مصرف قهوه اثرات سوء بر نشانگرهای بیولوژیکی مختلف بیماری عروق کرونر قلب دارد که از جمله آن می‌توان به کلسترول خون (۳۴)، فشار خون (۳۵)، پایداری انسولین (۳۶) و هموسیستئین پلاسما (۳۷) اشاره کرد.

بر اساس پژوهش‌های صورت گرفته مصرف کافئین منجر به کاهش قابل توجهی در حساسیت به انسولین (۳۶) و افزایش در غلظت گلوکز (۳۸)، غلظت اپی نفرین و فشار خون خواهد شد (۳۹). در فردی که به صورت معمولی قهوه استفاده می‌کند در عرض یک هفته پس از شروع مصرف کافئین، ترشح اپی نفرین و فشار خون تحت تأثیر قرار خواهد گرفت (۳۹). در ارتباط با فشار خون، یک افزایش نسبتاً کم پس از چند هفته باقی می‌ماند (۳۵). در ادامه تحریک کافئین روی ترشح اپی نفرین به نظر می‌رسد که باعث پایداری انسولین خواهد شد (۳۶)، همچنین بر اساس مطالعات تایید شده است که متابولیسم گلوکز نیز کاهش می‌یابد.

اثر سوء قهوه بر سیستم قلبی-عروقی

1. theobromine

قهوه و افزایش فشار خون: مصرف کافئین زیاد از طریق نوشیدن قهوه به طور قابل توجهی باعث افزایش فشار خون مرکزی و نیز فشار خون سیستولیک و دیاستولیک خواهد شد (۴۰ و ۴۱). نوشیدن قهوه، ظرف سه ساعت، باعث افزایش قابل اندازه‌گیری هم در فشار خون سیستولیک و هم دیاستولیک، خواهد شد که حتی این مقدار تا روز بعد نیز باقی می‌ماند (۴۲ و ۴۳). در افراد مستعد ابتلا به فشار خون بالا، نوشیدن قهوه ممکن است مضر باشد (۴۴).

نوشیدن قهوه و نامنظم شدن ضربان قلب: نوشیدن قهوه منجر به بروز تپش قلب خواهد شد (۴۵، ۴۶ و ۴۷). با توجه به اثرات آن در بالا بردن کورتیزول، ضربان قلب افزایش می‌یابد که به دنبال آن بی‌نظمی تپش قلب رخ خواهد داد (۴۷).

قهوه و افزایش کلسترول خون: به طور کلی نوشیدن قهوه با سطوح بالای کلسترول در ارتباط می‌باشد به ویژه در افرادی که قهوه با دمای بالا استفاده می‌کنند (۴۸ و ۴۹). همچنین انواع دیگر قهوه نیز باعث افزایش کلسترول می‌شوند و مطالعات نشان داده است که با جایگزینی قهوه‌های عادی با قهوه‌های فاقد کافئین، بر میزان کلسترول تأثیری ندارد (۵۰، ۵۱ و ۵۲). همچنین بعضی از مطالعات نشان داده است که نوشیدن قهوه باعث افزایش مقدار لیپوپروتئین با چگالی کم خواهد شد (۵۳).

نوشیدن قهوه و افزایش سطح هموسیستئین: افزایش هموسیستئین پلاسما خطر ابتلای فرد به حمله قلبی را افزایش می‌دهد. نوشیدن قهوه به طور قابل توجهی باعث افزایش هموسیستئین در جریان خون می‌شود. این اثر منفی در هر دو نوع قهوه کافئین‌دار و بدون کافئین رخ می‌دهد و در عرض چند ساعت پس از مصرف قهوه رخ خواهد داد (۵۴). همچنین نتایج نشان داد که فیلتر کردن قهوه نیز اثری بر روی افزایش هموسیستئین نخواهد داشت (۳۷ و ۵۵).

مصرف قهوه و افزایش خطر حمله قلبی: مصرف زیاد قهوه، منجر به افزایش خطر ابتلا به حمله قلبی خواهد شد (۵۶). به طور کلی یک ارتباط J-شکل بین مصرف قهوه و خطر ابتلا به بیماری‌های کرونری حاد پیشنهاد شده است (۵۷)، بدین صورت که مصرف بیشتر قهوه مساوی است با خطر بیشتر ابتلا به بیماری قلبی. در تحقیقی اثرات نوشیدن قهوه روی حملات قلبی مشخص شد، و گزارش شد که مصرف زیاد قهوه در بیماران دیابتی باعث افزایش خطر ابتلا به انفارکتوس حاد میوکارد خواهد شد (۵۸).

اثر کافئین روی افزایش سفت شدن رگ‌ها: نتایج مطالعات نشان داده است که کافئین تأثیر منفی روی میزان سفتی آئورت و نیز فشار آئورت در افراد بزرگسال سالم، و همچنین در بزرگسالان مبتلا به فشار خون بالا خواهد داشت. افزایش سفتی شریان یک عامل موثر در بیماری عروق کرونری است و در روند تصلب شرایین یا سخت شدن رگ‌ها دخالت دارد (۵۹، ۶۰ و ۶۱).

اثر کافئین بر دفع مواد معدنی: نوشیدن قهوه باعث کاهش حذف منیزیم و در نتیجه کم شدن منیزیم در خون خواهد شد (۶۲). کافئین بازجذب کلسیم و منیزیم در کلیه را کاهش می‌دهد، و منجر به افزایش دفع آنها از طریق ادرار می‌شود (۶۳ و ۶۴). منیزیم

یک ماده معدنی ضروری است که در بیش از ۳۰۰ واکنش‌های آنزیمی و فرایندهای فیزیولوژیکی از جمله متابولیسم انرژی، استفاده سودمند از گلوکز، تعادل هورمونی و عملکرد مناسب قلب نقش دارد (۶۵).

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که منیزیم روی فشار خون تأثیر گذار می‌باشد (۶۶). کمبود منیزیم منجر به افزایش خطر و نارسایی قلبی خواهد شد و وجود منیزیم کافی اثر حفاظتی بر توسعه منظم ضربان قلب و جلوگیری از اختلالات قلبی دارد (۶۷). مقدار کافی کلسیم و پتاسیم برای سلامت قلب و عروق ضروری است (۶۸). سطوح پایین پتاسیم، باعث افزایش بروز فشار خون می‌شود و مکمل‌های پتاسیم به کاهش فشار خون کمک می‌کند (۶۹). اگرچه کافئین و مصرف قهوه به طور مستقیم روی مقدار پتاسیم و کلسیم اثر ندارد، ولی به دلیل خاصیت مدر بودن آن، باعث افزایش دفع آنها از طریق ادرار می‌شود (۷۰).

قهوه و افزایش هورمون‌های استرس‌زا: کافئین موجود در قهوه باعث افزایش هورمون کورتیزول، اپی نفرین و نوراپی نفرین خواهد شد (۷۱). این اثرات تا ساعت‌ها پس از مصرف قهوه باقی خواهد ماند. این هورمون‌ها مسئول افزایش ضربان قلب و فشار خون، و یک حس «هشدار اضطراری»^۱ می‌باشند. به دنبال آن گردش اکسیژن به مغز و اندام کاهش می‌یابد و سیستم ایمنی سرکوب می‌شود (۷۲).

کافئین و تداخل در متابولیسم GABA: گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)^۲، یک انتقال دهنده عصبی است که به طور طبیعی در مغز و سیستم عصبی و همچنین قلب تولید می‌شود و نقش مهمی در خلق و خوی و مدیریت استرس و عملکرد ضربان قلب دارد. کافئین باعث تداخل در اتصال GABA به گیرنده‌های GABA می‌شود که از نقش آرام بخشی آن جلوگیری می‌کند (۷۳). نقش GABA در مدیریت استرس در حضور کافئین دچار چالش می‌شود که به دنبال این عوامل، خطر حملات قلبی افزایش می‌یابد (۷۴).

مکانیسم‌های عمل کافئین در سطح اندوتلیال: اندوتلیوم احتمالاً گسترده ترین بافت در بدن انسان است. به شکل یک مانع آناتومیک و کاربردی دیواره سرخرگ را پوشش می‌دهد و به شدت انتخابی عمل می‌کند و بسیار نفوذپذیر است. اندوتلیوم طیف گسترده ای از مواد وازواکتیو را تولید و ترشح می‌کند که این مواد نقش مهمی در تنظیم تن VSMC (Vascular Smooth Muscle Cell) از طریق تعامل بین مواد تنگ کننده عروق (مانند رنین، آنژیوتانسین، ET-1 و...) و مواد گشادکننده عروق (مانند NO، برادی کینین، PGI₂) دارد (۷۵ و ۷۶). کافئین به طور مستقیم روی سلول اندوتلیال تأثیر می‌گذارد و باعث تحریک تولید NO می‌شود (۷۷). به طور خلاصه، اثر کافئین بر اندوتلیوم عروق بیشتر در ارتباط با تولید NO می‌باشد (۷۸) که دارای اثر اتوکراین است و باعث افزایش غلظت کلسیم در اندوتلیوم خواهد شد و به سرعت از سلول اندوتلیوم خارج می‌شود (۷۹).

1. Emergency alert
2. Gamma-aminobutyric acid

مکانیسم کافتین روی سلول‌های عضلانی

کافتین ممکن است مکانیسم‌های عروق را از طریق اثرات مستقیم یا غیرمستقیم بر VSMC تحت تأثیر قرار دهد.

اثرات مستقیم: کافتین با تأثیر روی VSMC، باعث ایجاد حداقل انقباض اولیه می‌شود و پس از آن اثر قابل توجهی روی ماده گشادکننده عروق دارد. با کمک مکانیسم‌های مختلف این اثرات قابل توضیح می‌باشد:

کافتین و کانال‌های رایانیدین: عمل مستقیم کافتین روی VSMC ابتدا از طریق کانال‌های رایانیدین شبکه سارکوپلاسمی رخ می‌دهد، به دنبال آن تحریک مکانیسم CICR رخ می‌دهد، که باعث افزایش کلسیم و انقباض گذرای خفیف می‌شود (۸۰). این پاسخ مستقل از مقدار کلسیم خارج سلولی و حضور مسدود کننده‌های کانال کلسیم است (۸۱).

کافتین و آندروزین منوفسفات حلقوی (Cyclic adenosine monophosphate): مطالعات آزمایشگاهی در ارتباط با اثرات کافتین نشان داد که با افزایش کلسیم VSMC اثری مشابه با مواد گشادکننده عروق دیده می‌شود (۸۲ و ۸۳). کافتین یک مهار کننده غیرانتخابی رقابتی با آنزیم فسفودی استراز است (۷۷). این آنزیم دارای ظرفیت کاهش اتصال آنزیم فسفودی استراز در برخی از ترکیبات مانند آندروزین منوفسفات حلقوی (cAMP) و گوانوزین منوفسفات حلقوی را دارد (cGMP).

یکی از آنزیم‌هایی که توسط کافتین مهار می‌شود 3-5 AMP فسفودی استراز است که عملکرد این آنزیم باعث کاهش cAMP می‌شود، که در صورت مهار شدن آن توسط کافتین باعث تجمع محلی آن می‌شود (۸۴ و ۸۵). تجمع cAMP باعث افزایش فسفوریلاسیون آنزیم کیناز از زنجیره سبک میوزین در محل انقباض سلول می‌شود. در این حالت، آنزیم حساسیت کمتری نسبت به کلسیم دارد، و در نتیجه از فعالیت آن کاسته می‌شود. وقتی فعالیت آنزیم کاهش می‌یابد، فسفوریلاسیون زنجیره سبک میوزین (MLC¹) کم می‌شود و فعالیت میوزین اکتین کم خواهد شد. این موضوع باعث کاهش غلظت درون سلولی کلسیم، بدون انقباض می‌شود، که تحت عنوان کاهش حساسیت کلسیم مطرح شده است (۸۶ و ۸۷).

دیگر مکانیسم‌های مستقیم: کافتین همچنین باعث کاهش عملکرد ترکیب تری فسفات اینوزیتول (IP₃) می‌شود که این ترکیب باعث تحریک ترشح کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی می‌شود و همچنین برای انقباض ضروری است. این کاهش عملکرد، تحت تأثیر کافتین ناشی از کاهش اضافه کردن ATP می‌باشد (۸۸). علاوه بر این، کافتین به طور مستقیم روی ولتاژ کانال‌های کلسیم در غشای پلازما اثر گذار است که ورود کلسیم را محدود می‌کند (۸۹)، این اثر مستقل از عملکرد مهار کننده فسفو دی‌استراز می‌باشد (۹۰).

اثرات غیرمستقیم: اثرات غیرمستقیم کافئین روی VSMC از طریق NO اعمال می شود که توسط eNOS (Endothelial nitric oxide synthase) در سلول های اندوتلیال سنتز می شود که به سرعت به VSMC پخش می شود. وقتی که NO وارد VSMC می شود، به آنزیم گوانیلات سیکلاز متصل می شود و آن را فعال می کند. این فرآیند تبدیل GTP به cGMP را سرعت می بخشد که به دنبال آن باعث افزایش فعالیت یک سری از پروتئین کینازهای وابسته به cGMP (PKCها) به ویژه نوع $I\alpha$ می شود. PKC α ، دفسفریلاسیون MLC را از طریق فسفاتاز و تولید وازودیلیشن، تحریک می کند. همچنین PKCها و cGMP کلسیم سیتوپلاسمی و IP3 را کاهش می دهند (۹۱). کافئین به نوبه خود فسفودی استراز cGMP محدود می کند و حتی باعث تجمع بیشتر cGMP نیز می شود (۵۶).

اثر کافئین در دوران بارداری: آیا نگرانی برای توسعه قلب جنین وجود دارد؟

قرار گرفتن جنین در معرض کافئین حتی می تواند از بدن پدر نیز شروع می شود (۹۲). از آنجا که کافئین یک ترکیب آب گریز است، در رحم مادر، از جفت عبور کرده و به جریان خون جنین می رسد (۹۳). در یک نتیجه، کافئین می تواند به سرعت باعث آشفته گی در ضربان قلب جنین شود (۹۴). مطالعات متعددی نامنظم بودن ضربان قلب جنین، ناشی از مصرف بیش از حد کافئین در زنان باردار را گزارش کردند (۹۴ و ۹۵). یک مطالعه در موش های ماده باردار نشان داد که مصرف زیاد کافئین باعث افزایش پایدار واکنش سیستم رنین-آنژیوتانسین محلی (RAS) در قلب فرزندان بالغ می شود که باعث تغییر در فشار خون و بازسازی قلبی خواهد شد (۹۵). در مطالعه دیگری روی موش های باردار، مصرف متوسط کافئین باعث کاهش جریان خون رحم-جفتی می شود و به دنبال آن حجم خون در چرخه جنین-جفتی کاهش می یابد. بنابراین، مصرف کافئین در مادران باردار توسعه قلبی عروقی و توزیع جریان خون را می تواند تحت تاثیر قرار دهد (۹۶). به طور کلی، به منظور محافظت از توسعه سیستم قلبی عروقی جنین در دوران بارداری مصرف روزانه کافئین باید به حداقل برسد یا به طور کل حذف شود.

نتیجه گیری

مطابق نتایج بدست آمده از این تحقیق، مصرف چای سبز و سیاه اثرات مضر روی بیماری های قلبی و عروقی ندارد بلکه در برخی از موارد نیز اثرات مثبتی هم گزارش شده است. مصرف شکلات و کاکائو باعث افزایش هم در فشارخون سیستولی و هم دیاستولی خواهد شد. به طور کلی نوشیدن قهوه باعث افزایش فشار خون، نامنظم شدن ضربان قلب، افزایش سرم کلسترول خون و افزایش سطح هموسیستئین، افزایش خطر حملات قلبی سفت شدن رگ ها، افزایش دفع مواد معدنی، افزایش هورمون های استرس زا و تداخل در متابولیسم GABA می شود. همچنین مطالعات متعددی نامنظم بودن ضربان قلب جنین را ناشی از مصرف بیش از حد کافئین در زنان باردار گزارش کردند که نشان می دهد مصرف قهوه و مواد حاوی کافئین باید در زنان باردار کاهش یابد. با توجه به

محدود بودن پژوهش‌ها در ارتباط با اثرات کافئین روی بیماری‌های قلبی عروقی و مکانیزیم‌های آن در داخل کشور، لازم است تا مطالعات گسترده‌تری در این راستا صورت گیرد.

منابع

1. Adebayo J.O., Akinyinka A.O., Odewole G.A. and Okwusidi J.I. Effect of Caffeine on the Risk of Coronary Heart Disease – a Re-Evaluation, *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007, 22 (1): 29-32.
2. Cooper C, Atkinson EJ, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, Judd HL, et al. Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 465-71.
3. Dews PB. Caffeine. *Ann Rev Nutr* 1982; 2: 323-41.
4. Yukawa GS, Mune M, Otani H, Tone Y, Liang X-M, Iwahashi H, et al. Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of Low-Density Lipoproteins and serum lipid levels in humans. *Biochem* 2004; 69(1): 70-4.
5. Massey LK. Caffeine and the elderly. *Drugs Aging* 1998; 13(1): 43-50.
6. Lynn LA, Kissinger JF. Coronary precautions: Should caffeine be restricted in patients with myocardial infarction? *Heart Lung* 1992; 21(4): 365-71.
7. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5(4): 401-5.
8. Einother SJ, Giesbrecht T. Caffeine as an attention enhancer: reviewing existing assumptions. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225(2): 251-74.
9. Kim B, Nam Y, Kim J, Choi H, Won C. Coffee consumption and stroke risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Korean J Fam Med* 2012; 33(6): 356-65.
10. Di Rocco JR, During A, Morelli PJ, Heyden M, Biancaniello TA. Atrial fibrillation in healthy adolescents after highly caffeinated beverage consumption: two case reports. *J Med Case Rep* 2011; 5-18.
11. McGee MB. Caffeine poisoning in a 19-year-old female. *J Forensic Sci* 1980; 25(1): 29-32.
12. Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med* 1992; 21: 334-50.
13. McKay DL, Blumberg JB. The role of tea in human health: an update. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 1-13.

14. Hodgson JM, Croft KD. Tea flavonoids and cardiovascular health. *Mol Aspects Med* 2010; 31: 495–502.
15. Negre-Salvayre A, Salvayre R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized LDL on lymphoid cell lines. *Free Radic Biol Med* 1992; 12: 101–6.
16. Gresele P, Cerletti C, Guglielmini G, Pignatelli P, de Gaetano G, Violi F, et al. Effects of resveratrol and other wine polyphenols on vascular function: an update. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 201–11.
17. Babu PV, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1840–50.
18. Naito Y, Yoshikawa T. Green tea and heart health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54: 385–90.
19. Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 880–6.
20. de Koning Gans JM, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, Boer JM, Grobbee DE, Verschuren WM, et al. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1665–71.
21. Peters U, Poole C, Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 495–503.
22. Gardner EJ, Ruxton CHS, Leeds AR. Black tea – helpful or harmful? A review of the evidence. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 3–18.
23. Wang ZM, Zhou B, Wang YS, Gong QY, Wang QM, Yan JJ, et al. Black and green tea consumption and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 506–15.
24. Ostertag LM, O’Kennedy N, Kroon PA, Duthie GG, de Roos B. Impact of dietary polyphenols on human platelet function – a critical review of controlled dietary intervention studies. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 60–81.
25. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 2006; 296: 1255–65.
26. Arab L, Liu W, Elashoff D. Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009; 40: 1786–92.

27. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 38–50.
28. Huxley RR, Neil HA. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 904–8.
29. Risner CH. Simultaneous determination of theobromine, (+)-catechin, caffeine, and (–)-epicatechin in standard reference material baking chocolate 2384, cocoa, cocoa beans, and cocoa butter. *J Chromatogr Sci* 2008; 46: 892–9.
30. McShea A, Ramiro-Puig E, Munro SB, Casadesus G, Castell M, Smith MA. Clinical benefit and preservation of flavonols in dark chocolate manufacturing. *Nutr Rev* 2008; 66: 630–41.
31. Manach C, Mazur A, Scalbert A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 77–84.
32. Buijsse B, Weikert C, Drogan D, Bergmann M, Boeing H. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. *Eur Heart J* 2010; 31: 1616–23.
33. Spiller MA. The chemical components of coffee. In: Spiller GA, editor. *Caffeine*. Boca Raton: CRC Press; 1998. p. 97–161.
34. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 353– 62.
35. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23: 921– 8.
36. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2002; 25: 364 –9.
37. Urgert R, van Vliet T, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1107–10.
38. Battram DS, Arthur R, Weekes A, Graham TE. The glucose intolerance induced by caffeinated coffee ingestion is less pronounced than that due to alkaloid caffeine in men. *J Nutr* 2006; 136: 1276–80.

39. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1981; 67: 1111-7.
40. Waring, W.S., Goudsmit, J., Marwick, J., Webb, D.J. and Maxwell, S.R.J. Acute caffeine intake influences central more than peripheral blood pressure in young adults. *American Journal of Hypertension*. 200; . 16(11): 919-24.
41. Jeong, D.U. and Dimsdale, J.E. The effects of caffeine on blood pressure in the work environment. *American Journal of Hypertension*. 1990; 3(10): 749-53.
42. Shirlow, M.J., Berry, G. and Stokes, G. Caffeine consumption and blood pressure: an epidemiological study. *International Journal of Epidemiology* 1988; 17(1): 90-7.
43. James, J.E. Chronic effects of habitual caffeine consumption on laboratory and ambulatory blood pressure levels. *Journal of Cardiovascular Risk* 1994; 1(2): 159-64.
44. Nurminen, M.L., Niittynen, L., Korpela, R. and Vapaatalo, H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999; 53(11): 831-9.
45. Lochen ML, Rasmussen K. Palpitations and lifestyle: impact of depression and self-rated health. The Nordland Health Study. *Scandinavian journal of social medicine* 1996; 24(2): 140-4.
46. Shirlow, M.J. and Mathers, C.D. A study of caffeine consumption and symptoms; indigestion, palpitations, tremor, headache and insomnia. *International Journal of Epidemiology* 1985; 14(2): 239-48.
47. Rosmarin PC. Coffee and coronary heart disease: a review. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1989; 32(3): 239-45.
48. Lindahl, B., Johansson, I., Huhtasaari, F., Hallmans, G. and Asplund, K. Coffee drinking and blood cholesterol--effects of brewing method, food intake and life style. *Journal of Internal Medicine* 1991; 230(4): 299-305.
49. Salvaggio, A., Periti, M., Miano, L., Quaglia, G. and Marzorati, D. Coffee and cholesterol, an Italian study. *American Journal of Epidemiology* 1991; 134(2): 149-56.
50. Aro A, Pietinen P, Uusitalo U, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption, dietary fat intake and serum cholesterol concentration of Finnish men and women. *Journal of Internal Medicine* 1989; 226(6): 127-32.

51. Green MS, Harari G. Association of serum lipoproteins and health-related habits with coffee and tea consumption in free-living subjects examined in the Israeli CORDIS Study. *Preventive medicine* 1992; 21(4): 532-45.
52. van Dusseldorp, M., Katan, M.B. and Demacker, P.N. Effect of decaffeinated versus regular coffee on serum lipoproteins. A 12-week double-blind trial. *American Journal of Epidemiology* 1990; 132(1): 33-40.
53. Kark JD, Friedlander Y, Kaufmann NA, Stein Y. Coffee, tea, and plasma cholesterol: the Jerusalem Lipid Research Clinic prevalence study. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 1985; 291(6497): 699-704.
54. Verhoef, P., Pasman, W.J., Van Vliet, T., Urgert, R. and Katan, M.B. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76(6): 1244-8.
55. Grubben, M.J., Boers, G.H., Blom, H.J., Broekhuizen, R., de Jong, R., van Rijt, L., de Ruijter, E., Swinkels, D.W., Nagengast, F.M. and Katan, M.B. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71(2): 480-4.
56. Happonen P, Voutilainen S, Salonen JT. Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. *Journal of Nutrition* 2004; 134(9): 2381-6.
57. Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Kokkinos, P., Toutouzas, P. and Stefanadis, C. The Jshaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 casecontrol study. *Journal of Nutrition* 2003; 133(10): 3228-32.
58. Tavani, A., Bertuzzi, M. Gallus, S., Negri, E. and La Vecchia, C. Diabetes mellitus as a contributor the risk of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002; 55(11): 1082-7.
59. Vlachopoulos C, Hirata K, Stefanadis C, Toutouzas P, O'Rourke MF. Caffeine increases aortic stiffness in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension* 2003; 16(1): 63-6.
60. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. *Journal of Hypertension* 2003; 21(3): 563-70.
61. Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38(2): 227-31.

62. Johnson, S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Medical Hypothesis* 2001; 56(2): 163-70.
63. Bergman, E.A., Massey, L.K., Wise, K.J. and Sherrard, D.J. Effects of dietary caffeine on renal handling of minerals in adult women. *Life Sciences* 1990; 47(6): 557-64.
64. Kynast-Gales, S.A. and Massey, L.K. Effect of caffeine on circadian excretion of urinary calcium and magnesium. *Journal of the American College of Nutrition* 1994; 13(5): 467-72.
65. Gums, J. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *American Journal of Health System Pharmacy* 2004; 61(15): 1569-76.
66. Yamori, Y., Nara, Y., Mizushima, S., Sawamura, M. and Horie, R. Nutritional factors for stroke and major cardiovascular diseases: international epidemiological comparison of dietary prevention. *Health Report* 1994; 6(1): 22-7.
67. Douban, S., Brodsky, M.A., Whang, D.D. and Whang, R. Significance of magnesium in congestive heart failure. *The American Heart Journal* 1996; 132(3): 664-71.
68. McCarron, D.A. and Reusser ME. Are low intakes of calcium and potassium important causes of cardiovascular disease? *American Journal of Hypertension* 2001; 14(6 Pt 2): 206S-212S.
69. Whelton, P.K., He, J., Cutler, J.A., Brancati, F.L., Appel, L.J., Follmann, D. and Klag, M.J. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277(20): 1624-32.
70. Dyckner, T. and Wester, P.O. Potassium/magnesium depletion in patients with cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine* 1987; 82(3A): 11-7.
71. al'Absi, M., Lovallo, W.R., McKey, B., Sung, B.H., Whitsett, T.L. and Wilson, M.F. Hypothalamic-pituitaryadrenocortical responses to psychological stress and caffeine in men at high and low risk for hypertension. *Psychosomatic Medicine* 1998; 60(4): 521-7.
72. Lovallo, W.R., Al'Absi, M., Blick, K., Whitsett, T.L. and Wilson, M.F. Stress-like adrenocorticotropin responses to caffeine in young healthy men. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1996; 55(3): 365-9.
73. Roca, D.J., G.D. Schiller, and D.H. Farb.. Chronic Caffeine or Theophylline Exposure Reduces Gammaaminobutyric Acid/Benzodiazepine Receptor Site Interactions. *Molecular Pharmacology* 1988; 33(5): 481-85.
74. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. 2004. Association of

- psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 364(9438): 953-62.
75. Sudano, I., Spieker, L. E., Hermann, F. Protection of endothelial function: targets for nutritional and pharmacological interventions, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2006; 47 (2): S136–S150.
 76. López, J. P. Fisiología del endotelio vascular, in *Bioquímica del Endotelio Vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas*, P. López-Jaramillo, Ed., Horizonte Impresores, Bogotá, Colombia, 5th edition 2001, 41–58.
 77. Umemura, T., Ueda, K., Nishioka K. Effects of acute administration of caffeine on vascular function, *American Journal of Cardiology* 2006; 98(11): 1538–1541.
 78. Rosenberg, L., Palmer, J. R., Kelly, J. P., Kaufman, D. W. and Shapiro, S. Coffee drinking and nonfatal myocardial infarction in men under 55 years of age, *American Journal of Epidemiology* 1988; 128 (3): 570–578.
 79. Shin, W. S., Kawaguchi, H., Sasaki, T. et al., The role of nitric oxide in the cardiovascular system, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1996; 786. 233–244.
 80. Sofi, F., Conti, A. A., Gori, A. M. et al., Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2007; 17(3): 209–223.
 81. Watanabe, C., Yamamoto, H., Hirano, K., Kobayashi S. and Kanaide, H. Mechanisms of caffeine-induced contraction and relaxation of rat aortic smooth muscle, *Journal of Physiology* 1992; 456: 193–213.
 82. Sato, K., Ozaki, H. and Karaki, H. Changes in cytosolic calcium level in vascular smooth muscle strip measured simultaneously with contraction using fluorescent calcium indicator fura 2, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1988; 246 (1): 294–300.
 83. Ozaki, H., T. Ohyama, K. Sato, and H. Karaki, “Ca²⁺- dependent and independent mechanisms of sustained contraction in vascular smooth muscle of rat aorta,” *Japanese Journal of Pharmacology* 1990; 52(3): 509–512.
 84. Butcher, R. W. and Sutherland E. W. Adenosine 3', 5'- phosphate in biological materials. I. Purification and properties of cyclic 3', 5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this

- enzyme to characterize adenosine 3', 5'-phosphate in human urine, *The Journal of Biological Chemistry* 1962; 237: 1244–1250.
85. Ahn, H. Y. Karaki, H. and Urakawa, N. Inhibitory effects of caffeine on contractions and calcium movement in vascular and intestinal smooth muscle, *British Journal of Pharmacology* 1988; 93(2): 267–274.
86. Endo, M. Calcium release from the sarcoplasmic reticulum, *Physiological Reviews* 1977; 57(1): 71–108.
87. Leijten P. A. A. and van Breemen, C. The effects of caffeine on the noradrenaline-sensitive calcium store in rabbit aorta, *Journal of Physiology* 1984; 357, 327–339.
88. Missiaen, L., Parys, J. B., De Smedt, H., Himpens, B. and Casteels, R. Inhibition of inositol trisphosphate-induced calcium release by caffeine is prevented by ATP, *Biochemical Journal* 1994; 300(1): 81–84.
89. Martin, C., Dacquet, C., Mironneau, C. and Mironneau, J. Caffeine-induced inhibition of calcium channel current in cultured smooth muscle cells from pregnant rat myometrium, *British Journal of Pharmacology* 1989; 98(2): 493–498.
90. Hughes, A. D., Hering, S. and Bolton, T. B. The action of caffeine on inward barium current through voltage-dependent calcium channels in single rabbit ear artery cells," *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 1990; 416 (4): 462– 466.
91. Guerrero, A. Singer, J. J. and Fay F. S. Simultaneous measurement of Ca²⁺ release and influx into smooth muscle cells in response to caffeine. A novel approach for calculating the fraction of current carried by calcium," *Journal of General Physiology* 1994; 104(2); 395–442.
92. Golding J. Reproduction and caffeine consumption—a literature review. *Early Hum Dev* 1995; 43(1): 1–14.
93. Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011; 92(2): 152–87.
94. Oei SG, Vosters RP, van der Hagen NL. Fetal arrhythmia caused by excessive intake of caffeine by pregnant women. *BMJ* 1989; 298(6673): 568.
95. Serapiao-Moraes DF, Souza-Mello V, Aguila MB, Mandarim-de- Lacerda CA, Faria TS. Maternal caffeine administration leads to adverse effects on adult mice offspring. *Eur J Nutr* 2013; 52(8): 1891–900.

96. Momoi N, Tinney JP, Liu LJ, Elshershari H, Hoffmann PJ, Ralphe JC, et al. Modest maternal caffeine exposure affects developing embryonic cardiovascular function and growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(5): H2248–56.