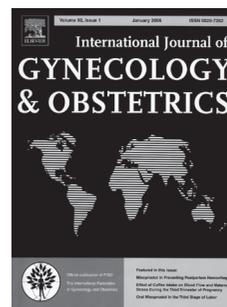


Effetto dell'assunzione di caffè sul flusso ematico e sullo stress materno durante il terzo trimestre della gravidanza

H. TSUBOUCHI^a, K. SHIMOYA^a, S. HAYASHI^a, M. TODA^b,
K. MORIMOTO^b, Y. MURATA^a



EFFECT OF COFFEE INTAKE ON BLOOD FLOW AND MATERNAL STRESS DURING THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

H. Tsubouchi, K. Shimoya, S. Hayashi, M. Toda, K. Morimoto, Y. Murata

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology
Osaka University Graduate School of Medicine, Suita City, Osaka,
Giappone

^bDepartment of Social and Environmental Medicine
Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Giappone

Int. J. of Gynecol. and Obstet. 92;19-22, 2006
0020-7292/\$ - see front matter

© 2005 International Federation of Gynecology and Obstetrics

Riassunto

Obiettivo: studiare gli effetti della ingestione, da parte della madre, di una dose ordinaria di caffè sullo stress materno e sulla circolazione materna e fetale durante il terzo trimestre della gravidanza.

Metodi: abbiamo eseguito la flussimetria Doppler in 10 donne nel 3° trimestre della gestazione, prima e dopo che avevano bevuto una tazza di caffè. Campioni di saliva sono stati raccolti, dalle 10 gestanti e da 14 donne di controllo non gravide, subito prima l'assunzione del caffè e 30 minuti dopo. Nella saliva sono stati determinati i livelli di cortisolo e i titoli di cromogranina A.

Risultati: l'assunzione di caffè non influenzzava il flusso ematico materno e fetale. Nelle gravide, i livelli di cortisolo nella saliva erano significativamente ridotti dopo l'ingestione del caffè, mentre la concentrazione di cromogranina A non era significativamente diversa prima e dopo.

Conclusione: i ridotti livelli salivari di cortisolo indicano che l'assunzione del caffè riduce lo stress materno durante la gravidanza.

KEY WORDS: Caffè - Caffeina - Cortisolo salivare - Flusso ematico - Stress materno - Cromogranina A.

Introduzione

La caffeina, contenuta in molte delle più popolari bevande, attraversa rapidamente la placenta, e la sua concentrazione diventa subito simile nei tessuti fetali e materni (1). Alcuni studi non hanno trovato alcuna associazione tra consumo di caffeina in gravidanza e malformazioni congenite o rischi riproduttivi (2-4); e sebbene altri studi abbiano dimostrato che un'elevata assunzione di caffeina (6-8 tazze di caffè al giorno) si associa a minore fertilità, aumentata incidenza di aborti spontanei e basso peso alla nascita (5), molti ritengono che un moderato apporto della sostanza

non sia correlato a un esito avverso della gravidanza (6). Numerosi studi hanno dimostrato gli effetti diretti sul feto della assunzione di caffeina da parte della madre (7, 8), ma non è stato determinato quale sia quello di una dose ordinaria di caffè nelle donne gravide. Negli adulti, la caffeina riduce il flusso ematico cerebrale e la velocità del sangue nell'arteria cerebrale media (9, 10), e nei neonati pretermine la velocità del flusso ematico intestinale, senza modificare la gettata del ventricolo sinistro o la pressione arteriosa (10). È stato anche riportato che il consumo materno di caffè diminuiva il flusso placentare intravilloso e non modificava quello del cordone ombelicale fetale (11).

È preoccupazione largamente diffusa che le malattie dell'adulto possano essere programmate nella vita fetale (12). I meccanismi di tale programmazione non

sono noti, ma una possibilità è che un ambiente fetale sfavorevole alteri in maniera permanente la funzione o l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. In un modello sperimentale negli ovini è stato dimostrato che una breve esposizione prenatale al cortisolo predisponesse ad alti livelli pressori nella vita adulta (13). La salute psicologica e mentale potenziale è stata valutata usando i livelli ormonali correlati allo stress. Lo stress materno ha un effetto avverso sulla gravidanza, poiché può essere causa di travaglio pretermine e di restrizione della crescita intrauterina. Un metodo utile per valutare lo stress è la determinazione nella saliva dei marker fisiologici di stress, quali cortisolo e cromogranina A (CgA), una glicoproteina acida notoriamente presente nei granuli secretori di una notevole varietà di tessuti endocrini e neuronali (14, 15).

Sebbene il consumo di caffè sia ampiamente usato come ristoro e rilassamento, non se ne conoscono ancora gli effetti sui livelli di stress delle donne gravide. Scopo del presente lavoro è stato quello di studiare gli effetti di una dose ordinaria di caffè sui livelli di cortisolo nella saliva materna e la circolazione placentare e fetale durante il terzo trimestre della gestazione.

Metodi

Campioni

Un gruppo di 10 donne nel terzo trimestre di una gravidanza non complicata (durata della gravidanza, $33,5 \pm 2,8$ settimane) hanno partecipato volontariamente allo studio, e con esse 14 donne non-gravide. Le donne gravide sono state confrontate a quelle di controllo non-gravide, in quanto le modificazioni fisiologiche che avvengono durante la gestazione causano differenze nel livello di stress e nel metabolismo. Le partecipanti allo studio erano non-fumatrici, abituate a bere 1-3 tazze di caffè al giorno, e con una anamnesi negativa per l'assunzione di qualsiasi droga o farmaco. Il background dei soggetti in studio e dei controlli era simile. Lo studio è stato approvato dal comitato etico del Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia della Facoltà di Medicina dell'Università di Osaka, Giappone. Da ogni partecipante è stato ottenuto il consenso informato.

Gli esami venivano eseguiti tra le 10:00 e le 11:00 del mattino, più di 2 ore dopo la prima colazione, perché per la valutazione del cortisolo salivare era necessario che non fosse stato consumato cibo per almeno 90 minuti prima del prelievo del campione (16). Tutte le partecipanti hanno bevuto una tazza di caffè contenente 100 mg di caffeina. Poiché un precedente lavoro aveva dimostrato che il consumo di caffè da parte della madre produceva concentrazioni massime di caffeina e un aumento dei livelli materni di adrenalina 30 minuti dopo l'assunzione di caffè

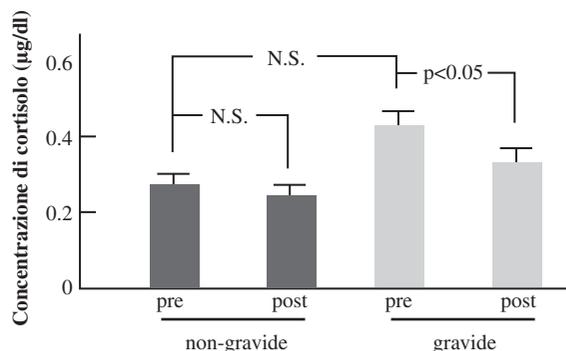


Fig. 1 - Concentrazioni salivari di cortisolo nelle donne gravide e non-gravide, prima e dopo assunzione di caffè. Le concentrazioni salivari di cortisolo erano determinate con metodo immunoenzimatico. Prima del caffè, i valori medi \pm ESM erano più alti nelle gravide (0,41 \pm 0,07 g/dL) che nelle non-gravide (0,29 \pm 0,21 g/dL), ma non a livello di significatività statistica ($P = 0,21$). Dopo il caffè, i valori diminuivano a 0,25 \pm 0,19 nelle non-gravide e a 0,33 \pm 0,22 in quelle gravide, in cui la riduzione era statisticamente significativa ($P < 0,05$).

(7), le determinazioni dei livelli materni di cortisolo e flussimetriche sono state eseguite 30 minuti dopo di questa. Le partecipanti restavano sedute per 30 minuti in una stanza tranquilla, e i campioni di saliva venivano quindi raccolti prima e 30 minuti dopo che esse avevano bevuto la loro tazza di caffè.

Analisi del flusso ematico

Un esame Doppler è stato praticato nelle donne gravide, prima e dopo il consumo di caffè, per analizzare il flusso nell'arteria uterina materna (Aut, nell'arteria ombelicale (AO) e nell'arteria cerebrale media del feto (ACM). Tutte le misurazioni sono state eseguite dallo stesso ricercatore con i sistemi ecografici real-time Toshiba SSA-270A o SSA-380A (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Giappone) e un trasduttore *array sector* convesso da 3,75 MHz. Il tempo medio necessario per la valutazione ecografica era di circa 10 minuti. Per dimostrare l'effetto della assunzione del caffè sul flusso ematico materno e fetale venivano calcolati i valori dell'indice di resistenza (RI, *Resistance Index*).

Determinazione dei livelli di cortisolo nella saliva

I campioni di saliva venivano prelevati subito prima del caffè e 30 minuti dopo. Per raccogliere una sufficiente quantità di saliva, abbiamo usato i dispositivi di campionamento Salviette (Sarstadt Inc., Rommelsdorf, Germania), che stimolano il flusso di saliva abbastanza da poterla raccogliere con un tamponcino di cotone in 1 minuto. Dopo centrifugazione a 2000 rpm per 15 min, la saliva veniva conservata a -80°C

fino al momento della determinazione. I livelli salivari di cortisolo erano determinati con un kit immunoenzimatico (Ciron, Tokyo, Giappone).

Determinazione dei livelli di CgA nella saliva

I livelli di CgA nella saliva sono stati determinati con metodo ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) usando un metodo descritto in precedenza (17).

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm ESM. Essi sono stati analizzati per mezzo di un software StatView, versione 5.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). La significatività statistica è stata determinata con il *Wilcoxon signed-rank test*, a un livello del 5%.

Risultati

Nelle gravide, i valori medi di RI dell'arteria uterina erano di $0,51 \pm 0,04$ e di $0,50 \pm 0,04$, rispettivamente prima e dopo il caffè, e la differenza non era statisticamente significativa. I valori medi di RI dell'ACM fetale prima e dopo il caffè erano di $0,79 \pm 0,03$ e di $0,79 \pm 0,03$, e la differenza non era statisticamente significativa. I valori medi di RI dell'AO erano di $0,61 \pm 0,04$ e $0,62 \pm 0,05$ prima e dopo il caffè, e la differenza non era statisticamente significativa. L'analisi flussimetrica eco-Doppler ha rivelato che l'assunzione di caffè non ha alcun effetto sul flusso ematico materno e fetale nel terzo trimestre della gestazione.

Per determinare l'effetto del caffè sui livelli di stress psicomentale nelle donne in gravidanza, i livelli salivari di cortisolo sono stati misurati prima e dopo averne bevuto una tazza sia nelle gravide che nei controlli. Prima del caffè, i livelli erano più alti nelle gravide ($0,41 \pm 0,07$ g/dL) che nei controlli ($0,29 \pm 0,06$ g/dL), ma non a livello di significatività statistica ($P = 0,21$) (Fig. 1). Dopo il caffè, i livelli di cortisolo erano di $0,33 \pm 0,07$ g/dL nella saliva delle gravide, e di $0,27 \pm 0,05$ g/dL in quella dei controlli. L'assunzione di caffè non influenza i livelli salivari di cortisolo nei controlli, mentre li riduce nelle donne gravide ($P < 0,05$).

Prima del caffè, i livelli di CgA nella saliva delle gravide e nei soggetti di controllo erano di $0,78 \pm 0,14$ e $0,73 \pm 0,13$ pmol/mg, rispettivamente (Fig. 2). L'assunzione di caffè ha aumentato bruscamente i livelli di CgA nei controlli ($1,76 \pm 0,46$ pmol/mg) ($P < 0,05$), ciò che costituisce un effetto avverso. Nelle donne gravide, invece, il livello medio di CgA nella saliva è aumentato solo moderatamente ($1,03 \pm 0,39$ pmol/mg), e ciò indica che il caffè può avere un effetto rilassante sullo stress psicomotorio.

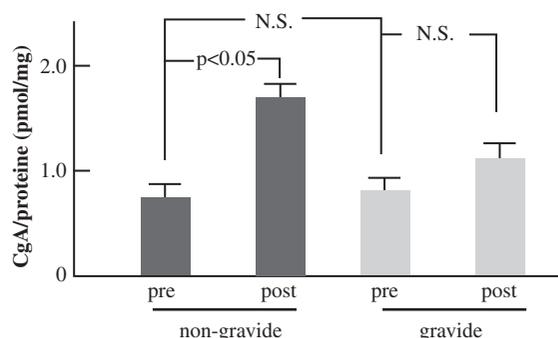


Fig. 2 - Livelli salivari di CgA nelle donne gravide e non-gravide, prima e dopo assunzione di caffè. Le concentrazioni di CgA nella saliva sono state determinate con metodo ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*). Prima del caffè, i valori medi \pm ESM erano di $0,78 \pm 0,14$ pmol/mg nelle gravide e di $0,73 \pm 0,17$ pmol/mg nelle non-gravide. Dopo il caffè, nelle donne non-gravide i valori aumentavano a $1,76 \pm 0,57$ pmol/mg ($P < 0,05$), e nelle gravide a $1,03 \pm 0,39$ pmol/mg (aumento non significativo).

Discussione

Nel presente studio, non abbiamo evidenziato alcun effetto avverso del consumo di caffè da parte della madre sulla circolazione materna e fetale. Questi risultati sono in accordo con quelli dello studio di Kirkinen et al. (11). Recentemente è stato riportato che negli adulti la caffeina riduceva il flusso ematico cerebrale (9), ma nel nostro studio il flusso nell'arteria cerebrale media del feto non è risultato influenzato dalla assunzione di caffè da parte della madre. La ragione può essere la bassa dose di caffeina che arriva al feto e/o una bassa risposta del feto alla sostanza.

La ricerca dei marker di stress fisiologico nella saliva è un metodo molto utile per misurare oggettivamente lo stress, non invasivo e non stressante. Nel presente studio è stata usata la titolazione dei livelli salivari di cortisolo e di CgA. L'assunzione di caffè riduce in maniera significativa i livelli di cortisolo nelle donne gravide, ma non significativamente in quelle non-gravide. È noto che la presenza di CgA è correlata con quella delle catecolamine durante l'esocitosi, e la caffeina aumenta i livelli plasmatici di catecolamine (18). L'assunzione di caffè ha aumentato la concentrazione di CgA nelle donne non-gravide, ma non in maniera rilevabile in quelle gravide.

Un limite di questo studio è la piccola dimensione della popolazione. Per accertare qual è il meccanismo della discrepanza che dopo assunzione di caffè si osserva tra i livelli degli ormoni dello stress delle donne gravide e di quelle non-gravide sarebbero necessarie ulteriori ricerche, da condurre

su un gran numero di soggetti. Questi dati dimostrano che l'effetto rilassante del caffè è maggiore nelle gestanti che nelle donne non-gravide. Poiché numerosi studi hanno dimostrato che lo stress materno ha effetti avversi sull'esito della gravidanza, un moderato consumo di caffè potrebbe avere il favorevole effetto di ridurre i livelli dello stress nelle gestanti.

Ringraziamento

Questo lavoro è stato finanziato in parte dai contributi per la ricerca scientifica (No. 15209054, 15591746 e 16390476) del Ministero dell'Educazione, della Scienza e della Cultura giapponese (Tokyo, Giappone) e dalla All Japan Coffee Association (Tokyo, Giappone).

Bibliografia

1. SOYKA L.F.: *Caffeine ingestion during pregnancy: in utero, exposure and possible effects*. Semin Perinatol, 5:305-9, 1981.
2. VAN'T HOFF W.: *Caffeine in pregnancy*. Lancet 1:1020, 1982.
3. SHAI L., STEPHEN C.S., RICHARD R.M., BERNARD R., PHILLIP G.S., KENNETH J.: *No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy*. N Engl J Med, 306: 141-5, 1982.
4. DEWS P., GRICE H.C., NEIMS A., WILSON J., WURTMAN R.: *Report of fourth international caffeine workshop, Athens, 1982*. Food Chem Toxicol, 22:163-9, 1984.
5. LECHAT M.F., BORLEE I., BOUCKAERT A., MISSON C.: *Caffeine study*. Science, 207:1296-7, 1980.
6. BERGER A.: *Effects of caffeine consumption on pregnancy outcome: a review*. J Reprod Med 33:945-56, 1988.
7. SALVADOR H.S., KOOS B.J.: *Effects of regular and decaffeinated coffee on fetal breathing and heart rate*. Am J Obstet Gynecol 160:1043-7, 1989.
8. DEVOE L.D., MURRAY C., YOUSSEF A., ARNAUD M.: *Maternal caffeine consumption and fetal behavior in normal third trimester pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 168:1105-11, 1993.
9. LUNT M.J., RAGAB S., BIRCH A.A., SCHLEY D., JENKINSON D.F.: *Comparison of caffeine-induced changes in cerebral blood flow and middle cerebral artery blood velocity shows that caffeine reduces middle cerebral artery diameter*. Physiol Meas 25:467-74, 2004.
10. HOECKER C., NELLE M., POESCHL J., BEEDGEN B., LINDERKAMP O.: *Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants*. Pediatrics 109:784-7, 2002.
11. KIRKINEN P., JOUPPIA P., KOIVULA A., VUORI J., PUUKKA M.: *The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 147:939-42, 1983.
12. BARKER D.J.P., GLUCKMAN P.D., GODFREY K.M., HARDING J.E., OWENS J.A., ROBINSON J.S.: *Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life*. Lancet 341:938-41, 1998.
13. DODIC M., HANTZIS V., DUNCAN J., et al.: *Programming effects of short prenatal exposure to cortisol*. FASEB J 16: 1017-26, 2002.
14. WINKLER H., FISCHER-COLBRIE R.: *The chromogranin A and B: the first 25 years and future perspectives*. Neuroscience 49:497-528, 1992.
15. NAKANE H., ASAMI O., YAMADA Y., et al.: *Salivary chromogranin A as an index of psychosomatic stress response*. Biomed Res 19:401-6, 1998.
16. TODA M., MORIMORO K., NAGASAWA S., KITAMURA K.: *Effect of snack eating on sensitive salivary stress markers cortisol and chromogranin A*. Environ Health Prev Med 9:27-9, 2004.
17. NAGASAWA S., NISHIKAWA Y., JUN L., et al.: *Simple enzyme immunoassay for the measurement of immunoreactive chromogranin A in human plasma, urine and saliva*. Biomed Res 19:407-10, 1998.
18. LEONARD T.K., WATSON R.R., MOHS M.E.: *The effects of caffeine on various body systems: a review*. J Am Diet Assoc 87:1048-53, 1987.