

REDIB



Artículo de revisión



Historial del artículo:

Recibido: 13 | 12 | 2023

Evaluado: 15 | 03 | 2024

Aprobado: 07 | 04 | 2024

Publicado: 25 | 04 | 2024



Autor de correspondencia:

María Carolina Pinzón Camacho
pinzoncmcarolina@javeriana.edu.co



How to cite:

Alba Talero LH, Pinzón Camacho MC, Villalba Cerquera YF, Rubiano Rojas AC. Efecto del consumo habitual de café en la prevención de desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev. salud. bosque.* 2024;14(1):1-15



DOI: <https://doi.org/10.18270/rsbv.14i1.4537>

Efecto del consumo habitual de café en la prevención de desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2



Luz Helena **Alba Talero**
Pontificia Universidad Javeriana, Departamento de Medicina Preventiva y Social. Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, Colombia.



María Carolina **Pinzón Camacho**
Pontificia Universidad Javeriana, Departamento de Medicina Preventiva y Social. Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, Colombia.



Yesica Fernanda **Villalba Cerquera**
Pontificia Universidad Javeriana, Departamento de Medicina Preventiva y Social. Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, Colombia.



Alejandra Catherine **Rubiano Rojas**
Pontificia Universidad Javeriana, Departamento de Medicina Preventiva y Social. Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción. El consumo de café ha sido vinculado con desenlaces negativos en salud pero, en la actualidad, existe evidencia sobre efectos preventivos de desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo. Realizar búsqueda, comparación y resumen de la evidencia sobre el efecto del consumo habitual de café en la prevención de desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

Métodos. Revisión de la literatura de artículos obtenidos en bases de datos: *Google Scholar, PubMed, Scopus y Science Direct*, publicados en inglés o español, complementada manualmente con referencias de los artículos citados.

Resultados. Se realizó una revisión de la literatura de 12 artículos científicos, que incluyeron metaanálisis, estudios de cohorte y observacionales transversales centrados en los efectos benéficos del consumo de café en la población diabética. El consumo de café inhibe la enzima glucosa-6-fosfatasa reguladora de los niveles de glucosa y reduce la rigidez arterial, lo cual se asocia a menor riesgo de enfermedad cerebrovascular y mortalidad cardiovascular.

Conclusión. El café contiene propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y antioxidantes, las cuales pueden estar relacionadas con sus beneficios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. A partir de esta revisión de la literatura se evidenció que el consumo de tres a siete tazas de café por día parece ser un factor preventivo para pacientes con diabetes mellitus en relación con el desarrollo de desenlaces cardiovasculares. Sin embargo, se recalca la necesidad de más investigaciones para confirmar y comprender mejor esta asociación.

Palabras clave: café, diabetes mellitus tipo 2, infarto del miocardio, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca.

Regular coffee consumption and its effects on prevention of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients

Abstract

Introduction: Coffee consumption was linked to negative health outcomes but there is evidence of preventive effects on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus.

Objective: To search, compare and summarize the evidence of the effect of consumption of regular coffee in the prevention of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients.

Methods: Literature review of articles obtained from Google Scholar, PubMed, Scopus and Science Direct, published in English or Spanish, manually complemented with references from the cited articles.

Results: a literature review of 12 scientific articles was carried out, including meta-analysis, cohort studies and cross-sectional observational studies focused on the beneficial effects of coffee consumption in the diabetic population. It inhibits the enzyme glucose-6-phosphatase that regulates glucose levels and reduces arterial stiffness, which is associated with a lower risk of cerebrovascular disease and cardiovascular mortality.

Conclusion: Coffee contains vasodilatory, anti-inflammatory and antioxidant properties which may be related to its cardiovascular benefits in patients with type 2 diabetes. It was evident from the review that consumption of three to seven cups per day seems to be a preventive factor for diabetic patients in relation to the development of cardiovascular outcomes, however, further research is required to confirm and understand this association.

Keywords: coffee, diabetes mellitus, myocardial infarction, cerebral stroke, heart failure.

Efeito do consumo habitual de café na prevenção de desfechos cardiovasculares em pacientes diabéticos tipo 2

Resumo

Introdução. Embora no passado o consumo de café estivesse associado a resultados negativos para a saúde, existem evidências sobre efeitos preventivos sobre resultados cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo. Pesquisar, comparar e resumir as evidências sobre o efeito do consumo regular de café na prevenção de desfechos cardiovasculares em pacientes diabéticos tipo 2.

Métodos. Revisão da literatura de artigos obtidos nas bases de dados: Google Scholar, PubMed, Scopus e Science Direct, publicados em inglês ou espanhol, complementados manualmente com referências dos artigos citados.

Resultados. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura de 12 artigos científicos, incluindo meta-análises, estudos de coorte e estudos observacionais transversais focados nos efeitos benéficos do consumo de café na população diabética. O consumo de café inibe a enzima glicose-6-fosfatase que regula os níveis de glicose e reduz a rigidez arterial, que está associada a um menor risco de doença cerebrovascular e mortalidade cardiovascular.

Conclusão. O café contém propriedades vasodilatadoras, antiinflamatórias e antioxidantes que podem estar relacionadas aos seus benefícios cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2; A partir desta revisão da literatura ficou evidente que o consumo de 3 a 7 xícaras por dia parece ser um fator preventivo para pacientes diabéticos em relação ao desenvolvimento de desfechos cardiovasculares; entretanto, enfatiza-se a necessidade de mais pesquisas para confirmar e entender melhor essa associação.

Palavras chave: café, diabetes mellitus Tipo 2, infarto do miocárdio, infarto cerebral, insuficiência cardíaca.

Introducción

El café es la tercera bebida más consumida en el mundo, después del agua y las gaseosas (1)(2) y esta popularidad radica en su delicioso aroma, sabor y la presencia de diversos componentes con actividad biológica como la cafeína (un potente estimulante y broncodilatador), el ácido clorogénico (uno de los muchos tipos de antioxidantes y antiinflamatorios que se encuentran en el café) y alcoholes diterpénicos (que pueden aumentar el colesterol sérico) (3)(4). Estos compuestos pueden ser filtrados con algunos métodos de preparación (5) y así aumentar sus efectos benéficos para la salud.

El consumo agudo desencadena la activación del sistema nervioso simpático mediado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa, lo que resulta en un aumento en los niveles de calcio a nivel citoplasmático, incrementa su efecto potencialmente proarrítmico y la cafeína estimula la liberación de noradrenalina y adrenalina, lo que puede ocasionar un incremento agudo de la presión arterial (6). Por esta razón algunos estudios vincularon el consumo agudo de café con resultados adversos para la salud, como incremento de cifras de hipertensión arterial y aumento en la incidencia de arritmias (6). Incluso, algunas revisiones mantienen el escepticismo frente a los efectos protectores del consumo (7). No obstante, en los bebedores habituales (consumo diario) de café, existe una tolerancia a estos efectos agudos (8)(9) y se evidencia un efecto protector frente a la salud cardiovascular en pacientes sanos (9). Investigaciones recientes sugieren que el consumo habitual y moderado de café (tres a cuatro tazas al día) reduce el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (ECV) y cánceres en diferentes localizaciones (10).

De igual modo, este efecto se traduce en una reducción significativa de la mortalidad, así como en una disminución en la incidencia de fibrilación auricular, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca (11). Asimismo, se han identificado beneficios en pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la dislipidemia (1).

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por disfunción endotelial, alteraciones en el metabolismo lipídico e inflamación sistémica y un estado protrombótico (12). Esto aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares (13). Estas complicaciones, especialmente la lesión aterosclerótica, son las principales responsables del incremento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 debido a isquemia fatal, enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular (14).

Aunque los avances en los tratamientos farmacológicos han sido significativos en el control de la glucemia y la prevención de complicaciones cardiovasculares, la terapia nutricional, dentro de ella el consumo de café (15) y los hábitos de estilo de vida saludable, como la actividad física, siguen siendo componentes claves en el manejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (10)Scopus, and Web of Sciences were searched to November 2020 for prospective cohort studies evaluating the association of coffee drinking with risk of cardiovascular disease (CVD. Aun así, la prevalencia a nivel mundial viene en constante incremento y en el caso de Colombia la situación no es diferente. Según la Cuenta de Alto Costo, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 para el periodo comprendido desde julio de 2021 a junio de 2022 fue de 3,12 casos por 100,000 habitantes, lo cual representa un aumento del 1,45% en comparación con el periodo previo (16).

Teniendo en cuenta a Colombia como uno de los principales productores de café a nivel mundial, las investigaciones actuales se han enfocado en el tratamiento y se han descuidado las medidas preventivas disponibles. Pocos estudios epidemiológicos han analizado la relación entre el consumo habitual de café y el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2, quienes ya tienen un riesgo cardiovascular establecido. Esto evidencia la existencia de vacíos de conocimiento en este ámbito y resalta la importancia de realizar una revisión sistematizada en busca de aclarar el efecto del consumo de café como un factor protector para dichos desenlaces en pacientes con diabetes tipo 2.

Metodología

Esta revisión sistematizada de la literatura evaluó, comparó y resumió la evidencia disponible sobre el efecto del consumo habitual de café (una dosis diaria similar) en la aparición de complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Se sabe que los pacientes con esta condición presentan un riesgo cardiovascular alto y, por tanto, todas las medidas encaminadas a mitigarlo deberían promoverse en esta población. Específicamente se consideraron los desenlaces de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, eventos cerebrovasculares, fibrilación auricular y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Los criterios de inclusión fueron: cualquier artículo sobre café y relación con desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin limitación por un diseño específico; se tuvieron en cuenta artículos escritos en inglés o español, realizados en población adulta mayor de 18 años. Se excluyeron estudios realizados en animales.

La búsqueda se realizó en *Google Scholar*, *PubMed*, *Scopus* y *Science Direct* y se emplearon los siguientes términos clave: Mesh: *Coffee*, *diabetes mellitus*, *myocardial infarction*, *cerebral stroke*, *heart failure*; DeSc: café, diabetes mellitus tipo 2, infarto del miocardio, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca.

Resultados

Estudios seleccionados: De acuerdo con los criterios de inclusión descritos, se seleccionaron 12 artículos publicados entre 2004 y 2021 para la revisión y síntesis de evidencia disponible respecto a los efectos del café en los desenlaces cardiovasculares.

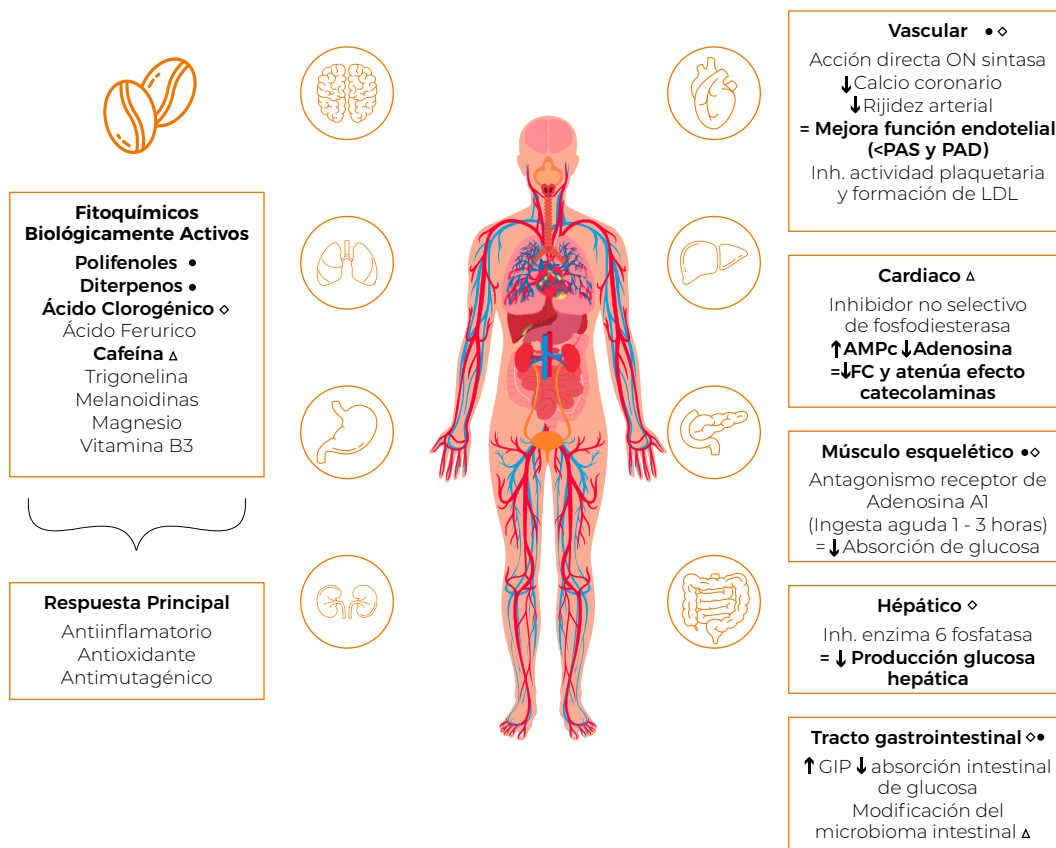
Se sabe de la existencia de múltiples componentes bioactivos en el café, en especial polifenoles (con el ácido clorogénico como uno de sus representantes), diterpenos y cafeína (10)(17) y a los cuales se les ha atribuido propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimutagénicas (10)(18). Estas propiedades explican su potencial papel protector cardiovascular en relación con la mejoría de la función endotelial y disminución del estrés oxidativo (Ver figura 1). Se ha observado que el café tiene propiedades que pueden influir en diferentes etapas del metabolismo y la homeostasis de la glucosa en el caso de diabetes; así los consumidores de este con exposición prolongada mantienen niveles de glucosa en sangre en rangos saludables de manera más efectiva, lo cual significa un mejor control glicémico (Ver figura 1) (3)(14)(19)(20)(21)(22).

Lo anterior estaría también mediado por factores como el tipo de café, su forma de preparación, maneras de consumo, el perfil genético y características individuales del consumidor, así como por interacciones con otros factores dietéticos (23).

Se ha descrito que la presencia de aceites como el cafestol y el kahweol podrían aumentar la síntesis de colesterol al disminuir la excreción de ácidos biliares y esteroides neutros, y así aumentar los niveles lipídicos en el plasma. Sin embargo, mediante el

filtrado realizado en el momento de la preparación (24), este contenido lipídico puede ser disminuido o eliminado completamente (5). En un estudio transversal realizado en 2017 con 300 pacientes diabéticos tipo 2, se evidenció que aquellos que tenían un consumo entre una y tres tazas al día de café tenían niveles de triglicéridos más bajos que aquellos que tomaban menos de una taza y más de tres al día ($P = 0.036$). En el mismo estudio, se encontró un aumento del HDL en la medida que aumentaba el consumo de café ($P = 0.034$) (25).

Figura 1. Efecto del café en el paciente diabético



ON (Óxido Nítrico), LDL (Lipoproteína de Baja Densidad), PAS (Presión Arterial Sistólica), PAD (Presión Arterial Diastólica), AMPc (Adenosín Monofosfato Cíclico), FC (Frecuencia Cardíaca), GIP (Péptido Inhibidor Gástrico)

Fuente: Elaboración propia

Se ha descrito un efecto neutro del consumo de café sobre los desenlaces cardiovascular en el paciente diabético (3). Uno de los primeros estudios en identificarlo fue el seguimiento de profesionales de la salud, en una cohorte prospectiva, que incluyó como muestra final 24 121 pacientes masculinos, en la cual se comparó el consumo de cuatro o más tazas al día de café con cafeína con la ausencia de consumo. Se encontró un riesgo relativo (RR) de 0.88 (IC 95%: 0.50–1.57) para las enfermedades cardiovasculares ($p=0.29$) y $RR=0.80$ (IC 95%: 0.41–1.54) para la mortalidad por todas las causas ($p=0.45$) (26). En el *Estudio de Salud de las Enfermeras* (NHS) se examinó una cohorte de 7170 mujeres con diagnóstico de diabetes tipo 2 que no presentaban enfermedad cardiovascular ni cáncer al inicio del estudio (27) y se comparó el consumo de cuatro o más tazas con cafeína al día y el no consumo (27).

Los resultados mostraron que no había una asociación significativa entre el consumo de este y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares ni de mortalidad general (27). El riesgo relativo fue de 0.76 (IC 95%: 0.50-1.14) para enfermedades cardiovasculares ($p = 0.09$) y de 0.80 (IC 95%: 0.55-1.14) para la mortalidad por todas las causas ($p = 0.05$) (27).

Incluso en el contexto cardiovascular se ha identificado que la ingesta de café en todos los niveles protege contra la calcificación de las arterias coronarias, siendo el calcio coronario un marcador directo de enfermedad aterosclerótica, así como predictor y modificador de riesgo en pacientes sanos y pacientes diabéticos (12) (28). El estudio de Del Giorno R *et al*, incluyó una muestra de 1095 sujetos de ambos sexos, de los cuales el 21% tenía antecedente de diabetes y se identificó un mayor beneficio en aquellos que consumen hasta tres tazas al día, además de conferir protección cardiovascular dada la relación lineal inversa entre el consumo de café, la cafeína y una disminución de la rigidez arterial y la presión arterial central y periférica con un coeficiente β (β C) de una a tres tazas al día: (β C) -0.15 (IC 95%: -0.26 a -0.04 ; $p < 0.001$); >tres tazas al día: (β C) -0.11 (IC 95%: -0.19 a -0.02 ; $p < 0.001$) (28).

En pacientes con y sin antecedente de diabetes se ha encontrado que el consumo de café puede estar asociado con una reducción del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (29) compared with no coffee consumption, the risk of hospitalization or death from heart failure was 17% higher (95% confidence interval, 1.05 to 1.30) y un metaanálisis reveló una relación en forma de "J" entre la ingesta de café y la insuficiencia cardíaca, mostrando el mayor beneficio con una reducción del riesgo del 11% en aquellos que consumían hasta cuatro tazas de café al día con retornos al valor inicial cuando superaban entre cinco y diez tazas y un riesgo relativo para una a dos tazas al día RR=0.96 (IC 95%: 0.90-0.99), dos a tres tazas al día RR=0.93 (IC 95%: 0.86-0.99), tres a cuatro tazas al día RR=0.90 (IC 95%: 0.82-0.99), cuatro a cinco tazas al día RR=0.89 (IC 95%: 0.81-0.99). En los análisis estratificados, no hubo evidencia de que la relación variara según el sexo o los antecedentes iniciales de IM o diabetes (29).

Otro metaanálisis incluyó estudios que contenían una pequeña proporción de pacientes diabéticos y reveló que la ingesta de café reduce de forma importante el riesgo de enfermedad cerebrovascular probablemente relacionado con mejoría sustancial de la función endotelial (9), RR=0.86 (IC 95%: 0.78-0.94) para dos tazas de café al día, RR=0.83 (IC 95%: 0.74-0.92) para tres a cuatro tazas al día, RR=0.87 (IC 95%: 0.77-0.97) para seis tazas al día y sin asociación con el consumo de ocho tazas al día RR=0.93 (IC 95%: 0.79-1.08) (30).

Al evaluar la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, se ha documentado una reducción del riesgo de hasta el 20% con el consumo de cuatro tazas al día; *Hazard Ratio* HR=0.60 (IC 95%: 0.46-0.79) (10), para luego alcanzar una meseta con mayores consumos (P no linealidad = 0.03, p dosis-respuesta = 0.001). Esto no difiere de los hallazgos encontrados en un metaanálisis que incluyó el estudio y nueve con diseño de cohorte, con un total de 82 270 pacientes con diabetes tipo 2, identificándose una reducción del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular del 20 % (HR=0.80; IC 95% 0.64-1.00) (10), incluso directamente proporcional a la cantidad de café consumido (31), siendo el HR para tres a cuatro tazas de café de 0.79 (IC 95%: 0.64-0.97), para cinco a seis tazas de café de 0.70 (IC 95%: 0.57-0.86) y para más de siete tazas de 0.71 (IC 95%: 0.56-0.90) ($p=0.01$) (31).

Tampoco se encontró asociación en relación al consumo de tres a cuatro tazas con un HR=0.78 (IC 95%: 0.60-1.01) para mortalidad por enfermedad coronaria, pero sí hubo asociación estadísticamente significativa para el consumo de cinco a seis tazas con un HR=0.70 (IC 95%: 0.54-0.90), permaneciendo la asociación incluso cuando el consumo era de más de siete tazas con HR=0.63 (IC 95%: 0.47-0.84) (31).

Un estudio inicial realizado en el año 2006 en una población diabética finlandesa mostró resultados prometedores (31). En este se observó una reducción significativa del 30% en la mortalidad por todas las causas en aquellos que consumían de tres a siete tazas al día en comparación con aquellos que consumían de cero a dos tazas al día con un HR de 0.77 (IC 95%: 0.65-0.91) para tres a cuatro tazas, HR=0.68 (IC 95%: 0.58-0.80) para cinco a seis tazas y HR=0.70 (IC 95%: 0.59-0.85) para más de siete tazas (31).

Una cohorte prospectiva en Estados Unidos incluyó un total del 90 317 participantes subdivididos dependiendo del consumo diario de café así: 14 585 sin consumo, 14 600 con consumo menor a una taza, 34 083 consumo de dos a tres tazas y 3240 consumidores de más de seis tazas. La población con diabetes mellitus en cada uno de los grupos era de 6.4%, 6.7%, 5.2% y 4.8% respectivamente (32). En el análisis del subgrupo ajustado para pacientes diabéticos, se encontró que beber café se asociaba con menor mortalidad por cualquier causa, independientemente de la frecuencia de consumo más significativa para aquellos con ingesta mayor de dos a tres tazas con HR=0.82 (IC 95%: 0.77-0.88), pero no para café descafeinado (32). Otras investigaciones reportan beneficio a partir de consumos similares de más de dos tazas por día, como lo fue el Registro de Diabetes de Fukuoka, con p de tendencia = 0.001 y una HR ajustada multivariable significativamente menor en los participantes que consumían dos o más tazas al día que en los que no consumían café HR=0.59 (IC 95% 0.2-0.82) (20). Sin embargo, no parece tener el mismo comportamiento en pacientes en quienes ya han tenido desenlaces cardiovasculares, como lo identifica el Estudio Holandés Alfa Omega, que involucró a 4837 pacientes con antecedente de infarto de miocardio (IM) y determinó que consumir más de cuatro tazas al día de café aumentaba la mortalidad en un 24% en pacientes diabéticos, mientras que disminuía la mortalidad en un 27% en aquellos sin diabetes (33).

En estudios con inclusión de población diabética se ha informado la disminución de mortalidad por infarto del miocardio en aquellos con consumo habitual de café, específicamente 21% en el riesgo de mortalidad tras el consumo de una a dos tazas al día (bebedores livianos) con HR=0.79 (IC 95%: 0.66-0.94, P = 0.008) (34), mientras que aquellos que consumen más de dos tazas al día obtienen una reducción del riesgo del 46% con HR=0.54 (IC 95%: 0.45-0.65, P < 0.00001). Estos hallazgos sugieren un posible efecto protector del consumo moderado y alto de café en sobrevivientes de IM (34).

Tabla 1. Resumen de la evidencia de desenlaces cardiovasculares en pacientes diabéticos

Primer Autor / año	Detalles del estudio (tipo de estudio, participantes, país de estudio)	Participantes (número, rango de edad, media de edad ± DE, %)	Medición del consumo de café	Forma y dosis del café	Resultados del estudio
Del Giorno R, 2021(28)	Estudio cohorte transversal, Suiza	1202 Adultos mayores de 18 años (21% DM2)	Consumo de <una taza, una a tres tazas/día: consumo leve. Consumo de > tres tazas/día: moderado	Tazas: No se documenta volumen	Disminución en la rigidez arterial: una a tres tazas/día: (βC) de -0,15 (IC 95% -0,26 a -0,04; p < 0,001) >tres tazas/día: (βC) -0,11 (IC 95% -0,19 a -0,02; p<0,001)
Hossein Shahinfar, 2021(10)	Revisión sistemática con metaanálisis de estudios de cohorte	Diez artículos de cohorte en pacientes con DM2	Consumo de cero a ocho tazas/día	Una taza: 100ml	Mortalidad por enfermedad cardiovascular: una taza/día HR = 0,90 (IC 95% 0,86- 0,94) dos tazas/día 0,84 (IC 95% 0,78- 0,90) tres tazas/día 0,81 (IC 95% 0,73- 0,88) cuatro tazas/día 8 taza/día 0,78 (IC 95% 0,65- 0,92) (P no linealidad = 0,03, P dosis-respuesta = 0,001) Mortalidad por enfermedad coronaria dos tazas/día HR= 0,79 (IC 95% 0,61- 1,02) tres tazas/día 0,72 (IC 95% 0,53- 0,98) cuatro tazas/día 0,68 (IC 95% 0,51- 0,91) ocho tazas/día 0,54 (IC 95% 0,40- 0,74 I2 = 0 %) (P no linealidad = 0,47, P dosis-respuesta <0,001)
Komorita Yuji, 2020(20)	Estudio multicéntrico prospectivo, Japón	4923 pacientes (2790 hombres, 2133 mujeres) con DM2. Media edad: 66 años	Ninguno <una taza/día una taza/día ≥dos tazas/día	Tazas: No se documenta volumen	Mortalidad por todas las causas: HR una taza/día 0,88 (IC 95% 0,66-1,18) una taza/día 0,81 (IC 95% 0,58-1,13) >dos tazas/día 0,59 (IC 95% 0,42-0,82 P: 0,002.
Hossein Sayed Ghavami, 2021(25)	Estudio transversal, Isfahán, Irán	300 adultos mayores de 60 años con DM2, Media de edad: 70,04±4,87 años	<una taza/día: bajo consumo Una a tres tazas/día: moderado consumo >tres tazas/día: alto consumo	1 taza: 50 ml	Relación inversa de GPA y PAD en ancianos con DM2 (r: -0,117- 0,134; p: 0,046, 0,022). Relación positiva de los triglicéridos (TG) y lipopro de alta densidad (HDL-C) (r: 0,636, 0,128; p: 0,028-0,029).

Primer Autor / año	Detalles del estudio (tipo de estudio, participantes, país de estudio)	Participantes (número, rango de edad, media de edad ± DE, %)	Medición del consumo de café	Forma y dosis del café	Resultados del estudio
Zhang, 2009(26)	Estudio cohorte prospectivo. USA	3497 hombres con DM2 edad: 40-75años	una taza/mes a cuatro tazas a la semana cinco a siete tazas/mes dos a tres tazas/día > cuatro tazas/día	Tazas: No se documenta volumen	El consumo de café con cafeína no se asoció con el riesgo de muerte cardiovascular RR= 0,64 (IC 95% 0,35-1,17) una taza/mes-cuatro tazas a la semana, RR= 0,84 (IC 95% 0,49-1,44) cinco a siete tazas/mes, y RR= 0,58 (0,31-1,10) dos a tres tazas/día P para la tendencia 0,26
Zhang, 2009(27)	Estudio cohorte prospectivo. USA	7170 mujeres con DM2 edad: 30-55 años	Una taza/mes a Cuatro /semana Cinco a siete/ semana Dos a tres/día ≥ cuatro/día	Tazas: No se documenta volumen	El consumo de café con cafeína no se asoció con el riesgo de muerte cardiovascular RR= 1,15 (IC 95% 0,92-1,43) una taza/mes-cuatro tazas a la semana, RR= 1,16 (IC 95% 0,90-1,48) cinco a siete tazas/mes, y RR= 1,16 (0,79-1,69) dos a tres tazas/día P para la tendencia 0,61
Bidel S, 2006(31)	Estudio prospectivo, Finlandia	3837 pacientes con DM2, edad: 25 a 74 años, promedio de edad 47 años.	Consumo de cero a dos tazas tres a cuatro tazas, cinco a seis tazas y siete tazas	Una taza: 100ml	Mortalidad por todas las causas Tres a cuatro tazas/día HR=0,77 (IC95% 0,65-0,91) Cinco a seis tazas/día HR=0,68 (IC95% 0,58-0,80). >siete tazas/día HR=0,70 (IC95% 0,59-0,85). Mortalidad por enfermedad cardiovascular Tres a cuatro tazas/día HR=0,79(IC95% 0,64-0,97). Cinco a seis tazas/día HR=0,70 (IC95% 0,57-0,86). >siete tazas/día HR=0,71 (IC95% 0,56-0,90).
Lofffield E, 2015(32)	Estudio de cohorte prospectivo. USA	78,234 mujeres y 76,704 hombres de entre 55 y 74 (6,4% diabéticos)	<una taza/día una taza/día dos a tres tazas/día cuatro a cinco tazas/día ≥seis tazas/día	Tazas: No se documenta volumen	Mortalidad por todas las causas: una taza/díaHR = 0,81 (IC 95% 0,68-0,96) Dos a tres tazas/día HR=0,74 (IC 95% 0,64-0,86) >cuatro tazas/día HR= 0,75 (IC 95% 0,63-0,90)

Primer Autor / año	Detalles del estudio (tipo de estudio, participantes, país de estudio)	Participantes (número, rango de edad, media de edad ± DE, %)	Medición del consumo de café	Forma y dosis del café	Resultados del estudio
<p>Van Dongen, 2017(33)one of the most popular beverages around the world, has been associated with a lower risk of cardiovascular and all-cause mortality in population-based studies. However, little is known about these associations in patient populations. Objective: This prospective study aimed to examine the consumption of caffeinated and decaffeinated coffee in relation to cardiovascular disease (CVD)</p>	<p>Estudio prospectivo, Holanda</p>	<p>4365 pacientes de la cohorte Omega Alpha. Edad: 60-80 años</p>	<p>Cero a dos tazas/día (0-250ml/día) >dos a cuatro tazas/día (> 250-500ml/día) > cuatro tazas/día (>500ml/día)</p>	<p>Una taza: 125ml un vaso: 150ml un mug; 187.5</p>	<p>Mortalidad cardiovascular: > dos a cuatro tazas/día: HR= 0,69 (IC 95% 0,54-0,89) > cuatro tazas/día: HR= 0,72 (IC 95% 0,55-0,95) P de tendencia 0,073 Mortalidad enfermedad isquémica cardiaca >dos a cuatro tazas/día: HR= 0,77 (IC 95% 0,57-1,05) > cuatro tazas/día: HR=0,68 (IC 95% 0,48-0,95) P de tendencia 0,037 Mortalidad por todas las causas >dos a cuatro tazas/día: HR= 0,84 (IC 95% 0,71-1,00) > cuatro tazas/día: HR= 0,82 (IC 95% 0,68-0,98) P de tendencia 0,070</p>
<p>Elizabeth Mostofsky, 2012(29)compared with no coffee consumption, the risk of hospitalization or death from heart failure was 17% higher (95% confidence interval, 1.05 to 1.30)</p>	<p>Revisión sistemática y un metanálisis de dosis-respuesta de estudios prospectivos entre 1966 y 2011. Cuatro de los estudios se realizaron en Suecia y uno en Finlandia.</p>	<p>Cinco estudios prospectivos, 6522 eventos de insuficiencia cardiaca y 140,220 participantes. Tres estudios: sin IAM, un estudio: con IAM, un estudio personas con y sin antecedentes de diabetes o IM</p>	<p>Ningún consumo</p>	<p>Suecia: 150 ml Finlandia: 100 ml</p>	<p>Riesgo insuficiencia cardiaca: una a dos tazas/día, RR= 0,96 (IC 95 %: 0,90 -0,99) dos a tres tazas/día, RR= 0,93 (IC 95 %: 0,86 a 0,99) tres a cuatro tazas/día, RR= 0,90 (IC 95%: 0,82-0,99) cuatro a cinco tazas/día, RR= 0,89 (IC 95%: 0,81-0,99) cinco a seis tazas/día, RR= 0,91 (IC 95%: 0,83-1,01) seis a siete tazas/día, RR= 0,93 (IC 95% 0,85-1,02) siete a ocho tazas/día, RR= 0,95 (IC 95% 0,87-1,05) ocho a nueve tazas/día, RR= 0,97 (IC 95% 0,89-1,07) nueve a diez tazas/día, RR= 0,99 (IC 95% 0,90-1,10) diez a once tazas/día, RR= 1,01 (IC 95% 0,90-1,14) once tazas/día, RR= 1,03 (IC 95% 0,89-1,19)</p>

Primer Autor / año	Detalles del estudio (tipo de estudio, participantes, país de estudio)	Participantes (número, rango de edad, media de edad ± DE, %)	Medición del consumo de café	Forma y dosis del café	Resultados del estudio
Brown OI, 2016(34)	Metaanálisis dosis respuesta de estudios prospectivos entre 1946 y 2015	Dos estudios de cohorte con 3271 pacientes con evaluación de mortalidad Post IM	Cero tazas/día Una a dos tazas día > dos tazas/día	No se documenta volumen	Mortalidad Post IM: Comparados con no consumidores de café una a dos tazas/día: HR= 0,79 (IC 95% 0,66-0,94) >dos tazas/ día HR= 0,54 (IC 95% 0,45-0,65) P <0,00001 Comparados con Consumidores de una a dos tazas de café >dos tazas/día: HR= 0,69 (IC 95% 0,58-0,83) P <0,00001
Susanna Larsson, 2011(30)	Revisión sistemática, inclusión de 11 estudios prospectivos, siete estudios en Europa, dos en Estados Unidos y dos en Japón	10,003 casos de accidente cerebrovascular y 479,689 participantes, 1 estudio incluyó pacientes con diabetes únicamente (31)	No consumo. Consumo de café: <tres tazas/día tres a cinco tazas/día cinco a siete tazas/día ≥siete tazas/día	Tazas: No se documenta volumen	RR de accidente cerebrovascular: Dos tazas/día, RR= 0,86 (IC 95%): 0,78- 0,94) Tres a cuatro tazas/día, RR= 0,83 (IC 95%: 0,74- 0,92) seis tazas/día, RR= 0,87 (IC95%: 0,77- 0,97) ocho tazas/día, RR= 0,93 (IC 95%: 0,79- 1,08)

Fuente: Elaboración propia.

Conclusiones

Se conoce la multiplicidad de ingredientes biológicamente activos que contiene el café y la cafeína (34), los diterpenos y polifenoles son los más comúnmente implicados con los beneficios para la salud (4). No obstante, el mecanismo de cómo el café es protector no se conoce con claridad, y la evidencia sugiere diferentes supuestos de cómo se genera esta protección. Una propuesta a este mecanismo, es la mejoría de la función endotelial después del consumo (18). En una población de mujeres diabéticas, López et al.(18) identificaron que el consumo de café descafeinado se relaciona con la elevación de marcadores inflamatorios (selectina E y proteína C reactiva) involucrados en enfermedad coronaria dado su papel aterogénico (35). Adicionalmente, se reconoce la reducción del estrés oxidativo dada la presencia de antioxidantes en el café como el ácido clorogénico, relacionados con la extinción de sistemas generadores de radicales libres (36). El efecto de la cafeína a nivel del tono vascular es otro aspecto interesante de tener en cuenta ya que puede generar vasoconstricción (37) y al mismo tiempo vasodilatación (38) al antagonizar los receptores de adenosina e incrementar la producción de óxido nítrico a nivel endotelial.

Los hallazgos en esta revisión sugieren que el consumo de café no tiene asociación con muerte por causa cardiovascular en pacientes diabéticos, como se había identificado en los estudios de cohorte prospectiva realizados por Zhang Wl et al (26)(27). En contraste con el estudio de cohorte realizado por Bidet S et al, en el cual la reducción en mortalidad cardiovascular fue proporcional a la cantidad de café consumido, con una asociación significativa tras el consumo de tres a siete tazas al día (31). No obstante, en una revisión sistemática y metaanálisis realizada más recientemente por Shahinfar H et al, se documentó una reducción del riesgo con el consumo de hasta cuatro tazas al día y un efecto meseta en consumos mayores de café (10).

La asociación entre el consumo de café y la mortalidad por todas las causas en pacientes diabéticos ha sido objeto de controversia ya que han encontrado una relación directamente proporcional entre el consumo y mortalidad en esta población. Pese a lo anterior, en el estudio realizado por Bidel S, et al. se documentó una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de café de tres a siete tazas y la disminución de mortalidad por todas las causas (31).

Existe una revisión sistemática y un metaanálisis de dosis-respuesta efectuado por Mostofsky E, et al. en el cual, el consumo de entre una y cuatro tazas tiene una relación inversa con el riesgo de falla cardíaca, mientras que dosis más elevadas no se asociaban a disminución del riesgo (29). Así mismo, en una revisión sistemática y metaanálisis de dosis respuesta realizado por Larsson et al. se documentó que el consumo de dos a seis tazas de café al día se asoció a una disminución del riesgo de enfermedad cerebrovascular sin encontrar asociación con consumos mayores (30).

La evidencia actual expone que el consumo habitual de café en la población sana puede incluirse de manera segura como parte de una dieta saludable (4) a pesar de las diferentes limitaciones, en especial la medición de dosificación en los estudios encontrados. Aunque no hay claridad sobre el efecto regular en aquellos con mayor riesgo o enfermedad cardiovascular establecida, la evidencia preliminar sugiere que el consumo habitual puede ser beneficioso en esta población (3). Sin embargo, se recalca la necesidad de más investigaciones para confirmar y comprender mejor esta asociación.

Se observó que el consumo habitual de tres a siete al día parece ser un factor común en las recomendaciones preventivas para pacientes diabéticos en relación con el desarrollo de falla cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y mortalidad, tanto por todas las causas como por causas cardiovasculares.

Limitaciones

La mayoría de los estudios que evalúan el consumo de café utilizan cuestionarios autoadministrados que pueden tener sesgos y limitaciones dependientes de memoria e interpretación de los participantes, posiblemente generando imprecisiones en la cantidad y frecuencia de consumo.

Además, existe la posibilidad de diferencias en la definición y tamaño de una “taza” de café entre los participantes, a menudo no se recopila información detallada sobre las preferencias de consumo y esto puede afectar los resultados y la interpretación de los efectos del café en la salud.

Es importante considerar estas limitantes al interpretar los resultados de los estudios que evalúan consumo y tener precaución al hacer recomendaciones basadas únicamente en el tipo de cuestionarios mencionados.

Agradecimientos

A las doctoras Nora Badoui, Maylin Peñaloza, por su tiempo, motivación y valioso apoyo para la reflexión en este tema.

Conflictos de interés

Declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, Caffeine, and Health. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):369-78.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816604>
2. tienda.delcafé [Sitio Web]. Colombia; Tienda de Café Colombiano. Estadísticas de la exportación de café en Colombia 2022 [cited 2023 May 1]. Available from:
<https://latiendadelcafe.co/blogs/cafe-colombiano/estadisticas-de-la-exportacion-de-cafe-en-colombia-2022>
3. O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1043-51.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.035>
4. Chrysant SG. The impact of coffee consumption on blood pressure, cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(3):151-6.
DOI: <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1287563>
5. 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(4):353-62.
DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/153.4.353>
6. Higashi Y. Coffee and endothelial function: a coffee paradox? *Nutrients*. 2019; 11(9):2104.
DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092104>
7. James JE. Are coffee's alleged health protective effects real or artifact? The enduring disjunction between relevant experimental and observational evidence. *J Psychopharmacol*. 2018;32(8):850-4.
DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881118771780>
8. Pardo-Lozano R, Álvarez-García Y, Barral-Tafalla D, Farré-Albaladejo M. Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones*. 2007;19(3):225-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.303>
DOI: <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.303>
9. Chieng D, Kistler PM. Coffee and tea on cardiovascular disease (CVD) prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2022; 32(7):399-405.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.08.004>
10. Shahinfar H, Jayedi A, Khan TA, Shab-Bidar S. Coffee consumption and cardiovascular diseases and mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(9):2526-38.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.05.014>
11. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2053-63.
DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.439>
12. Guamán C, Acosta W, Álvarez C, Hasburn B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev Urug Cardiol* 2021; 36(1): e36104.
DOI: <https://doi.org/10.29277/cardio.36.1.4>
13. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-24.
DOI: <https://doi.org/10.2174/1570161117666190502103733>

14. Bidel S, Hu G, Sundvall J, Kaprio J, Tuomilehto J, Siamak Bidei C. Effects of coffee consumption on glucose tolerance, serum glucose and insulin levels - a cross-sectional analysis. *Horm Metab Res.* 2006;38(1):38-43.
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-924982>
15. Diaz-Rizzolo D. Consumo de café y su impacto en la diabetes y en la enfermedad cardiovascular - Revista Diabetes [Revista en línea] 2023 Nov 16 [cited 2023 Dec 5]. Available from:
<https://www.revistadiabetes.org/estilos-de-vida/nutricion/consumo-de-cafe-y-su-impacto-en-la-diabetes-y-en-la-enfermedad-cardiovascular/>
16. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo- Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial, y la diabetes mellitus en Colombia 2022. Bogotá DC; Cuenta de Alto Costo (CAC): 2023.
17. Van Dam RM, Willett WC, Manson JAE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care.* 2006;29(2):398-403.
DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1512>
18. Lopez-Garcia E, Van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4):888-93.
DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.888>
19. Siamak B, Jaakko T. The emerging health benefits of coffee with an emphasis on type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Eur Endocrinol.* 2013;9(2):99-106.
DOI: <https://doi.org/10.17925/EE.2013.09.02.99>
20. Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Yoshinari M, Oku Y, Higashi T, Nakamura U, Kitazono T. Additive effects of green tea and coffee on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(1): e001252.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001252>
21. Rixsen NP, Rongen GA, Smits P. Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease. *Pharmacol Ther.* 2009;121(2):185-91.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.10.006>
22. van Dam RM. Coffee and type 2 diabetes: from beans to beta-cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006 Jan;16(1):69-77.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.10.003>
23. Alba-Talero LH, Peñaloza MJ, Gutiérrez V, Castillo JS. Efecto del consumo habitual de café en la salud cardiovascular de la población adulta: protocolo de una revisión de revisiones sistemáticas de la literatura. *Univ Med.* 2019;60(2).
DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-2.café>
24. Andersen LF, Jacobs DR Jr, Carlsen MH, Blomhoff R. 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(5):1039-46.
DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1039>
25. Sayed Ghavami H, Khoshtinat M, Sadeghi-Farah S, Kalimani AB, Ferrie S, Faraji H. The relationship of coffee consumption and CVD risk factors in elderly patients with T2DM. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21(1):241.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02058-7>
26. Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(6):1043-5.
DOI: <https://doi.org/10.2337/dc08-2251>

27. Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(5):810-7.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1311-1>
28. Del Giorno R, Scanzio S, De Napoli E, Stefanelli K, Gabutti S, Troiani C, Gabutti L. Habitual coffee and caffeinated beverages consumption is inversely associated with arterial stiffness and central and peripheral blood pressure. *Int J Food Sci Nutr*. 2022;73(1):106-115.
DOI: <https://doi.org/10.1080/09637486.2021.1926935>
29. 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.
DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967299>
30. Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2011 Nov 1;174(9):993–1001.
DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr226>
31. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49(11):2618–26.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0435-9>
32. Lofffield E, Freedman ND, Graubard BI, Guertin KA, Black A, Huang WY, Shebl FM, Mayne ST, Sinha R. Association of coffee consumption with overall and cause-specific mortality in a large us prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2015;182(12):1010 -22.
DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kvv146>
33. Van Dongen LH, Mölenberg FJM, Soedamah-Muthu SS, Kromhout D, Geleijnse JM. Coffee consumption after myocardial infarction and risk of cardiovascular mortality: a prospective analysis in the Alpha Omega Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2017 Oct 1;106(4):1113 -1120.
DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153338>
34. Brown OI, Allgar V, Wong KY. Coffee reduces the risk of death after acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2016; 27(7):566-72.
DOI: [10.1097/MCA.0000000000000397](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000397)
35. Bodí V, Sanchis J. La proteína C reactiva en el síndrome coronario agudo. Una mirada atrás para seguir avanzando. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(5):418-20.
DOI: <https://doi.org/10.1157/13087893>
36. Ranheim T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health - Beneficial or detrimental? - Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49(3):274–84.
DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200400109>
37. Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL. Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *Am J Cardiol*. 2004; 93(8):1022-6.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.057>
38. Umemura T, Ueda K, Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Jitsuiki D, Soga J, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y. Effects of acute administration of caffeine on vascular function. *Am J Cardiol*. 2006;98(11):1538-41.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.058>