

EL CAFÉ Y SUS EFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Revisado y traducido por Heber Siachoque M. Msc, PhD (c)

Trends in Food Science & Technology 114 (2021) 625–632

El café y sus efectos en el sistema inmunitario

Büş ,ra Açıklına , Nevin Sanlier b,*

a Departamento de Gastronomía y Artes Culinarias, Facultad de Bellas Artes, Diseño y Arquitectura, Universidad Medipol de Ankara, Ankara, Turquía

b Departamento de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Medipol de Ankara, Ankara, Turquía

RESUMEN

Antecedentes: El café es una de las bebidas más consumidas a nivel mundial desde la antigüedad. Anteriormente, se consumía por su efecto estimulante derivado de la cafeína y su sabor distintivo. En los últimos años, ha trascendido su papel como bebida caliente con agentes estimulantes y se ha comenzado a consumir con la conciencia de sus efectos positivos para la salud. Los compuestos del café con potencial antioxidante incluyen cafeína, ácidos clorogénicos, ácido cafeico, ácido cumárico, ácido nicotínico, ácido ferúlico, trigonelina, cafestol y kahweol.

Alcance y enfoque: Si bien se ha informado que el café afecta a diversas enfermedades crónicas, como la obesidad, el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares debido a la cafeína, los ácidos clorogénicos y el alcohol diterpenoide que contiene, se necesita más investigación al respecto, el café también se relaciona con un menor riesgo de enfermedades autoinmunes. Esta revisión tiene como objetivo profundizar en la relación entre el consumo de café y el sistema inmunitario.

Hallazgos claves y conclusiones: En los últimos años se ha resaltado la importancia del café, se ha argumentado que los compuestos del café mencionados anteriormente estimulan el sistema inmunitario gracias a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios.

Los efectos positivos del café sobre el sistema inmunitario provienen de la cafeína, los ácidos clorogénicos, el kahweol, el cafestol y compuestos similares que contiene. En particular, la cafeína y los polifenoles¹ se consideran los principales agentes nutritivos del café, con propiedades inmunomoduladoras según las dosis diarias de consumo

Palabras clave: Café, Cafeína, Ácidos clorogénicos, Cafestol, Kahweol, Inmunidad

1. Introducción

El café es una planta perteneciente al género *Coffea* de la familia Rubiaceae. Si bien se ha identificado una amplia gama de variedades de café en todo el mundo, *Coffea arabica* (también conocido como café Arábica) y *Coffea canephora* (también conocido como café Robusta) son las variedades con mayor valor económico y mayor cultivo a nivel mundial (Farah, 2012). (Fig. 1)

B. Açıkalin and N. Sanlier

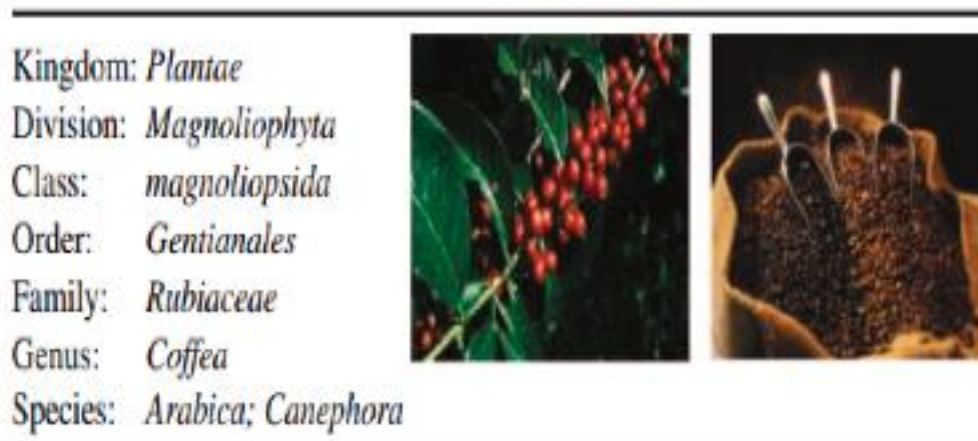


Fig. 1. Características botánicas del café.

El café no solo es una de las bebidas más consumidas en el mundo gracias a su efecto estimulante y su atractivo sabor amargo, sino que también es una importante fuente de cafeína para muchas poblaciones (You et al., 2011; Reyes y Cornelis, 2018). Si bien existen estudios que asocian el consumo de café y cafeína con problemas de salud, los estudios realizados recientemente indican que el café desempeña un papel importante en el fortalecimiento del sistema inmunitario y protege al organismo contra el riesgo de diabetes tipo 2, obesidad, enfermedades neurológicas, cáncer de páncreas y osteoporosis gracias a compuestos que contiene, como cafeína, ácidos clorogénicos, kahweol, cafestol y micronutrientes (magnesio, potasio, niacina y vitamina E) (Cappelletti et al., 2015; Clark & Landolt, 2017; El-Abhar y Schaalan, 2014; Pourshahidi et al., 2016).

Además, hoy en día, el café se reconoce como un alimento funcional debido a su rico contenido en antioxidantes y otras propiedades biológicas beneficiosas (Mesías et al., 2014). Estudios realizados han mostrado que el consumo de café reduce el nivel de marcadores inflamatorios, a la vez que aumenta el de los antiinflamatorios (Jia et al., 2014).

El café, en particular el café verde, rico en ácido clorogénico (CGA), un tipo de polifenol, tiene efectos beneficiosos sobre el sistema inmunitario gracias a sus actividades antibacterianas, antifúngicas, antivirales y antioxidantes (Revuelta-Iñiesta y Al-Dujaili, 2014; Bharath et al., 2015). Cuando la cafeína se une al receptor A2A, activa el adenilato ciclasa y convierte el ATP en adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Este efecto induce, mediante la inhibición de la fosfodiesterasa (PDE), una cadena intracelular de actividades de señalización mediadas por la sobreexpresión del AMPc. Por lo tanto, la unión extracelular de la cafeína se ve reforzada intracelularmente por el segundo mensajero, el AMPc.

Las altas concentraciones de AMPc activan la proteína quinasa A (PKA) e inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias.

El receptor A2A es un receptor de adenosina acoplado a proteína G, que forma parte de la familia de los receptores P1, y se encuentra principalmente en células del sistema inmune y en neuronas

La supresión del evento inflamatorio reduce la actividad de diversos factores inmunitarios, como la proliferación de linfocitos T y B, la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK), los macrófagos y la producción de anticuerpos. Además, modula la expresión de los receptores tipo Toll (TLR) y de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I) (Al Reef y Ghanem, 2018).

Estudios realizados con esplenocitos de ratones, expuestos durante 24 h con café instantáneo liofilizado a 0,1 mg/mL o arabinogalactano dan como resultado, un aumento significativo en los niveles de citocina antiinflamatoria (IL-2) en los monocitos de ratones (Capek et al., 2014).

Otros estudios en ratas suplementadas con cafeína se observó una reducción en la expresión de citocinas inflamatorias (TNF α , IL 6) en PBMC y monocitos, (células del sistema inmunológico) (Liu et al., 2018). En otro estudio, se reveló que los niveles de ARNm de IL-6 y TNF- α se suprimieron en células de la línea celular murina similares a macrófagos RAW 264.7 tratados con lipopolisacáridos (LPS) de café, observándose una evaluación negativa entre la ingesta de extracto de café y el nivel de citocinas inflamatorias (Jung et al., 2017).

En otro estudio, se exploró que el consumo de café indujo la migración de macrófagos RAW 246.7 y células hepáticas de macrófagos de forma significativa, además de aumentar la expresión de diversas citocinas (IL 6, TNF alfa e iNOS) a nivel de ARNm en RAW 246.7 y lisados de células hepáticas de macrófagos (Green et al., 2012).

Los estudios en donde se evalúa el efecto de la cafeína sobre el sistema inmunitario, reportan un aumento en la actividad de las células asesinas naturales (NK), conocida por su función citotóxica innata en la lucha contra patógenos, tras la ingesta, observándose una reversión del evento en casos de ingesta excesiva de cafeína (18 mg/kg/día) (Bortoluzzi et al., 2016).

En los últimos años, se ha reportado que el consumo moderado de café (3-4 tazas al día) es beneficioso para la salud humana (Wachamo, 2017).

2. Composición química del café

La composición química del café comprende compuestos volátiles y no volátiles. El café es una bebida compleja que contiene carbohidratos, compuestos nitrogenados, lípidos, vitaminas y minerales como calcio, magnesio, potasio, niacina y vitamina E, ácidos orgánicos, ácidos clorogénicos y otros compuestos fenólicos y alcaloides: trigonelina y cafeína (Esquivel y Jiménez, 2012; Farah y Donangelo, 2006). Los compuestos volátiles más comunes del café son los hidrocarburos, ésteres, alcoholes y aldehídos, cetonas, furano, pirazinas y azufre (Toci y Farah, 2008). La composición de estos compuestos depende de factores como la cantidad de café molido, el método de preparación, el método de tostado, la calidad del agua utilizada y otros ingredientes presentes en el café (Semen et al., 2017) (Tabla 1).

3. Cafeína

La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es un alcaloide presente de forma natural en los granos de café (Cano-Marquina et al., 2013). Además, la cafeína es un compuesto bioactivo que estimula el sistema nervioso central y tiene un efecto positivo en la memoria a largo plazo (de Mejía y Ramírez-Mares, 2014). El contenido de cafeína en una taza de café (aproximadamente 150 ml) puede variar entre 30 mg y 350 mg (Nawrot et al., 2003). La diferencia en la cantidad de cafeína contenida en el café se debe al tipo de grano, el método de preparación y el grado de tueste (Chan et al., 2017) (véase la Fig. 2).

La cafeína se absorbe completamente en el estómago y el intestino delgado en 45 minutos tras su consumo y alcanza su concentración máxima en el torrente sanguíneo entre 15 y 120 minutos. Una vez absorbida, se difunde en el organismo y se metaboliza en el hígado (Pimentel et al., 2014, pp. 245-259). Tras el consumo de tres tazas de café con niveles promedio de cafeína, el nivel plasmático de cafeína puede alcanzar hasta 20-40 $\mu\text{mol/L}$. A estos niveles de concentración, se activa la función principal de la cafeína sobre los receptores de adenosina. La adenosina es un neuromodulador que se sintetiza en diversos tejidos, como el endotelio vascular, el corazón, el sistema nervioso central, el hígado, el tejido adiposo y los músculos, y que desempeña un papel importante en el inicio y el mantenimiento del sueño. La cafeína, por otro lado, revierte el efecto de la adenosina mediante la unión a los receptores de adenosina y actúa como un antagonista del receptor de adenosina (Cano-Marquina et al., 2013).

Gracias a este mecanismo, la cafeína genera un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central (Akça et al., 2018). La cafeína no solo estimula el sistema nervioso central, sino que también aumenta la tasa metabólica, reduciendo la degradación del ADN y los radicales hidroxilos (Tofalo et al., 2016). Además, se destaca que la cafeína tiene un efecto que disminuye los niveles de citocinas inflamatorias, asociadas con el sistema inmunitario. En un estudio realizado en este contexto, se reveló que los niveles de IL-6, IL-3, IL-13 y ROS disminuyeron en macrófagos de ratones incubados con 0,1-1,2 mM de cafeína durante 24 h (Samieirad et al., 2017). En otro estudio que examinó los efectos inmunológicos y los mecanismos moleculares de la ingesta de cafeína en ratas obesas alimentadas con una dieta rica en grasas, se observó que la ingesta de cafeína durante 6 semanas suprimió la liberación de citocinas inflamatorias (TNF α , IL-6, MCP-1), redujo la migración de macrófagos y mejoró las señales inmunológicas (Liu et al., 2018), (Fig. 3A).

4. Ácido clorogénico

El ácido clorogénico (CGA) es el compuesto fenólico más común e importante del café. El ácido clorogénico y sus isómeros, según la diferencia en el índice cafeico y el sitio de unión al ácido quínico, son antioxidantes bien conocidos (Xu et al., 2012). Debido a su contenido clorogénico, el café es reconocido como una fuente natural de antioxidantes (Agudelo-Ochoa et al., 2016). Se ha afirmado que el café contribuye notablemente a la ingesta de antioxidantes en la dieta gracias a su alto contenido de ácido clorogénico (Farah, 2012)..

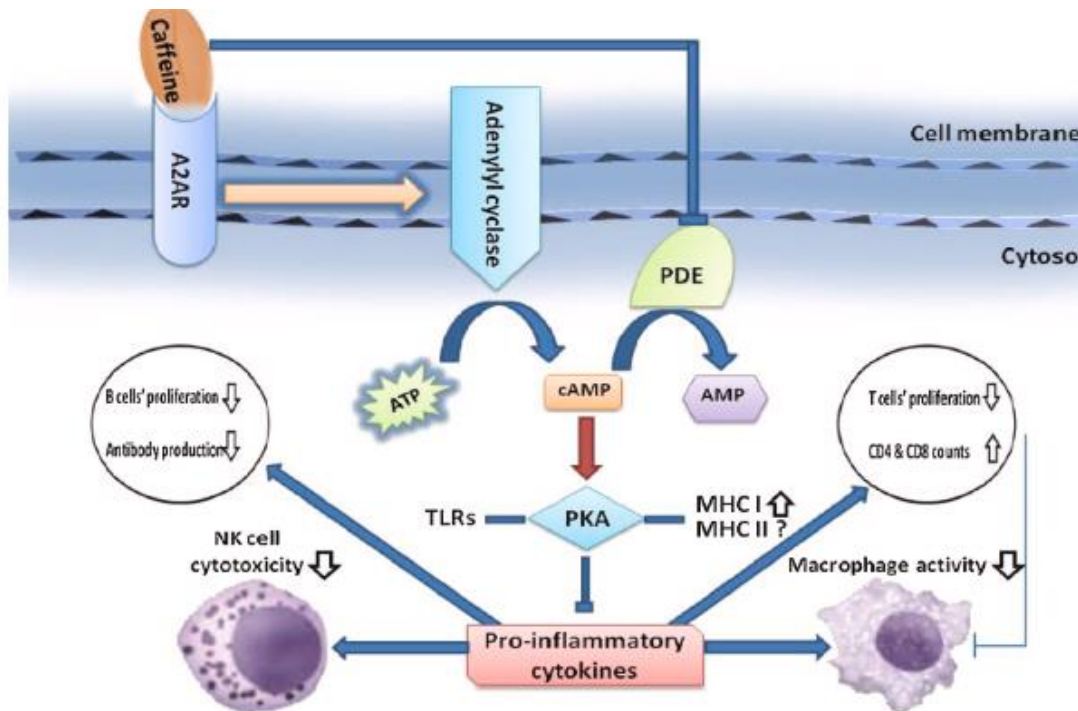


Fig. 2. Efectos reguladores de la cafeína sobre varios parámetros inmunes (Al Reef & Ghanem, 2018).

Las características antioxidantes del ácido clorogénico permiten capturar aniones superóxido o radicales hidroxilos. En un estudio *in vitro*, se reveló que el ácido clorogénico tiene un efecto positivo en el sistema inmunitario, gracias a su capacidad para eliminar radicales libres y prevenir la expansión del proceso oxidativo (Castro et al., 2018). El ácido clorogénico generalmente se relaciona con actividades antiinflamatorias, antibacterianas y antioxidantes. Los estudios *in vitro* y en animales son las principales fuentes de datos que revelan la relación entre las propiedades beneficiosas del café y los mecanismos que fortalecen el sistema inmunitario gracias a su capacidad antioxidante y su efecto inhibitor sobre la producción de radicales libres, reforzado por su contenido clorogénico (Ilhanet al., 2014). Cuando el organismo se expone a especies reactivas de oxígeno (ROS), el sistema antioxidante endógeno (enzimas como el superóxido dismutasa, la catalasa, el glutatión peroxidasa, la bilirrubina y la albúmina) se ve comprometido y, en consecuencia, deja de proporcionar una protección completa al organismo. Los antioxidantes exógenos desempeñan un papel importante para compensar la deficiencia de antioxidantes. Por lo tanto, el café, que contiene ácido clorogénico, un elemento antioxidante, previene la oxidación y refuerza el sistema inmunitario (Francenia Santos-Sanchez et al., 2019). El ácido clorogénico presente en una taza de café varía de 70 a 350 mg, dependiendo de la duración total del tueste y la cantidad de café consumido (Kale y Reddy, 2017) (Fig. 3. B).

5. Kahweol y cafestol

El kahweol y el cafestol presentes en el café son alcoholes diterpénicos pentacíclicos que dependen del esqueleto de kauran (Kölling-Speer y Speer,

2005). Los granos típicos de *Coffea arabica* contienen kahweol y cafestol en concentraciones individuales que oscilan entre 0,1 y 7 mg/ml (Ranheim y Halvorsen, 2005). Dado que el diterpeno aumenta el colesterol al reducir la actividad y la expresión del colesterol 7-alfa-hidroxilasa, enzima que limita la síntesis de ácidos biliares, los estudios se han centrado en sus efectos negativos sobre el metabolismo lipídico (Agudelo-Ochoa et al., 2016). No obstante, el cafestol y el kahweol aumentan la actividad de la enzima glutatión-S-transferasa y, por lo tanto, impiden que los productos resultantes de la oxidación o sustancias tóxicas extrañas se fusionen con otras macromoléculas en el cuerpo y facilitan su eliminación sin dañar los componentes celulares. Por lo tanto, desempeñan un papel positivo y significativo en el funcionamiento del sistema inmunitario (Kurzrock y Speer, 2001). Se ha descubierto que estos compuestos son más abundantes en los tipos de café preparados por ebullición y que aumentan los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total (Penson et al., 2016).

Sin embargo, el uso de filtros (proceso de filtración) para la preparación del café reduce la cantidad de diterpenos y su efecto sobre los triglicéridos (Zhang et al., 2012). El consumo de café filtrado puede ayudar al cuerpo humano a protegerse de los efectos negativos de estos compuestos sobre los lípidos sanguíneos y a beneficiarse de los efectos positivos que fortalecen el sistema inmunitario al eliminar sustancias extrañas del cuerpo (Yesilada, 2015), (Fig. 3. C).

6. *Trigonelina*

La trigonelina es un alcaloide derivado biológicamente de la metilación enzimática del ácido nicotínico (Hirakawa et al., 2005). Es un compuesto principal presente en la composición del café en la misma cantidad que la cafeína, o en cantidades menores. Durante el tueste del café, la desmetilación de la trigonelina produce ácido nicotínico, una vitamina del complejo B también conocida como niacina (Folwarczna et al., 2016).

Una investigación realizada en ratas reveló que la trigonelina, otro compuesto antioxidante presente en el café, redujo el estrés oxidativo al aumentar la actividad enzimática antioxidante y generó un efecto depurador sobre las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Zhou et al., 2013). Por otro lado, se ha postulado que la activación de la vía Nrf2 es uno de los mecanismos de defensa más importantes contra el estrés oxidativo, y la trigonelina protege al organismo contra este estrés al actuar como inhibidor del factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2) (Boettler et al., 2011). Debido a estas características, la trigonelina no solo produce un efecto positivo en las células del sistema inmunitario, sino que también se asocia con un menor riesgo de enfermedades autoinmunes (Zhou et al., 2012) (Fig. 3D).

7. *Fibra soluble*

Los arabinogalactanos tipo II y los galactomananos son los tipos más importantes de fibra soluble presentes en el café (Niseteo et al., 2012). enfermedades (Zhou et al., 2012), (Fig. 3D).

Estos compuestos llegan al colon sin digerir y son degradados por el microbiota colónico a ácidos grasos de cadena corta. Este proceso reduce el pH del colon, lo que previene el crecimiento de ciertos microorganismos patógenos y facilita el crecimiento de *Bifidobacterium* y otras bacterias lácticas beneficiosas. Además, se ha reportado que una ingesta elevada de fibra se asocia positivamente con

numerosos efectos fisiológicos y metabólicos beneficiosos, como la regulación de la glucosa en sangre, la respuesta a la insulina y la reducción del colesterol en sangre (Reichardt et al., 2009). Además, las fracciones aisladas de arabinogalactano tipo II, proteínas de arabinogalactano y galactomanano no solo mejoran la reproducción de los macrófagos, sino que también inducen una actividad estimulante sobre el sistema inmunitario al suprimir el nivel de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e IL-12) y aumentar los niveles de citocinas antiinflamatorias (IL-10) (Schepetkin y Quinn, 2006).

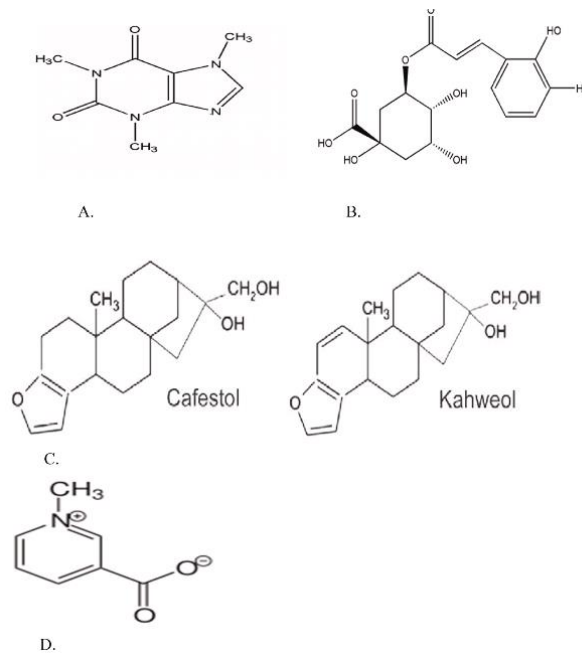


Fig. 3. A) Cafeína B) Ácido clorogénico C) Cafestol y Kahweol D) Trigonelina.

8. Efecto del consumo de café en la modulación del sistema inmunitario

A pesar del número limitado de estudios que examinan los efectos de la administración oral de café en la respuesta inmunitaria, se sabe que el café es rico en compuestos polifenólicos y que estos pueden influir en las funciones del sistema inmunitario y la inflamación (Lofffield et al., 2015). Gracias a la cafeína, el ácido clorogénico, el kahweol, el cafestol y los arabinogalactanos que contiene, el café desempeña un papel clave en la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK) mediante la actividad de las proteínas C reactivas y los receptores tipo Toll en células inespecíficas del sistema inmunitario innato y de los macrófagos que participan en el sistema inmunitario adquirido (Al Reef y Ghanem, 2018). Se menciona que el kahweol, el compuesto bioactivo del café, presenta características antiinflamatorias debido a su capacidad para inhibir la expresión de la ciclooxigenasa-2 inducible de los macrófagos y el óxido nítrico sintasa, así como su efecto modulador sobre la expresión de NF- κ B (Cardenas et al., 2014). Se destaca que los compuestos de fibra soluble (galactomanano y arabinogalactano) presentes en el café aumentan la proliferación de macrófagos peritoneales y esplenocitos, y activan la producción de IFN- γ , citocinas de tipo TH-1 e IL-12. Debido a este mecanismo, se considera que estos compuestos inhiben la dermatitis y ejercen una acción eficaz contra las reacciones alérgicas (Capek et al., 2014).

Además, se afirma que el café suprime la degradación de triptófano basada en mitógenos y la formación de neopterinina en las células mononucleares de sangre periférica del cuerpo humano, por lo que posee propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras (Gostner et al., 2015).

Se ha demostrado que el consumo de café afecta las funciones de varios sistemas del organismo, incluido el sistema inmunitario. La cafeína genera un efecto antiinflamatorio en diversas partes del sistema inmunitario.

El efecto del café sobre el sistema inmunitario innato se asocia con la actividad de las células asesinas naturales (NK), derivada de la cafeína presente en el café. Las NK son componentes cruciales del sistema inmunitario innato y desempeñan un papel clave en la mediación de la liberación de citocinas y la activación de los mecanismos de defensa del organismo contra agentes infecciosos. La degeneración de las NK puede desencadenar procesos que resultan en enfermedades autoinmunes (Vivier et al., 2008). Además, los neutrófilos y los monocitos pueden contribuir a la patogénesis de las enfermedades autoinmunes al afectar la activación del sistema inmunitario, incluida la de los linfocitos T. Se ha demostrado que el consumo de cafeína reduce la quimiotaxis de los neutrófilos y monocitos, lo cual contribuye a la mediación de la inflamación en el organismo (Horrigan et al., 2013).

Al participar en el mecanismo del sistema inmunitario adquirido, las células T y B cumplen sus funciones mediante la secreción de citocinas, la presentación de antígenos, la captura de antígenos, el reclutamiento de células efectoras y el ataque directo a los tejidos. Cuando se activan de forma descontrolada, estas células pueden desencadenar una liberación manifiesta de citocinas y dañar sus propios tejidos (Jäger y Kuchroo, 2010). Se ha demostrado que la ingesta de cafeína reduce el daño en este mecanismo; en otras palabras, suprime la proliferación de células Th1 y Th2 (Sharif et al., 2017).

8.1. Estudios in vitro

El tratamiento de esplenocitos de ratones con café instantáneo liofilizado con 0,1 mg/mL de cafeína o arabinogalactano durante 24 h produjo un aumento notable en los niveles de IL-2 (Capek et al., 2014).

La actividad aislada de macrófagos en sangre de adultos jóvenes se analizó en presencia de cafeína durante tres días, cuando los macrófagos se incubaron con 0,15 mg/mL de cafeína, la actividad fagocítica aumentó únicamente el primer día. A partir del segundo día la actividad de los macrófagos mostró una disminución notable. El estudio concluyó que esta situación se debe a que los receptores de adenosina están saturados y, por lo tanto, aumentan la inflamación independientemente del efecto inhibitorio de la PDE (Steck et al., 2015).

Los linfocitos mesentéricos aislados de ratas tratadas con 1 mg/mL de extracto de cafeína mostraron niveles reducidos de expresión de TNF- α , IL-2 e IL-6, mientras que no se observaron cambios en los niveles de INF- γ (Molina et al., 2015).

Dado que los posos de café (SCG) son ricos en fibra soluble, se utilizaron macrófagos RAW 264.7 estimulados con LPS para investigar los efectos antiinflamatorios del SCG. Para ello, se analizó la composición de la fracción de SCG, fermentada en el intestino humano (no absorbida), con la flora intestinal, el óxido nítrico, la expresión de citocinas y la producción de AGCC, sus compuestos fenólicos y su fermentabilidad. En el estudio se observó que la fermentación prolongada (24 h) del SCG de tueste medio resultó en un aumento de AGCC, suprimiendo la producción de NO en los macrófagos mediante la modulación de las citocinas IL-1, IL-5, IL-10, CXCL9 y CCL-17, en particular. Por lo tanto, se concluyó que el café desempeña un papel antiinflamatorio en el control/regulación de los trastornos inflamatorios al reducir la liberación de mediadores inflamatorios (López-Barrera et al., 2016). Monocitos de sangre de cordón umbilical activados por LPS obtenidos de lactantes fueron tratados con 0,01, 0,02 y 0,04 mg/ml de cafeína. Según los resultados, se observó una disminución significativa en los niveles de secreción de IL-10 y TNF- α , mientras que solo la secreción de IL-10 disminuyó a concentraciones superiores a 0,02 mg/ml (Chavez-Valdez et al., 2016).

Se descubrió que el extracto de café instantáneo genera un efecto inmunoestimulante sobre los linfocitos B en las células del bazo de ratones. La actividad inmunoestimulante de los compuestos del café también se observó en experimentos in vitro donde se utilizaron macrófagos derivados de la médula ósea y células dendríticas como respondedores. El efecto inmunomodulador del café sobre las células que median la inmunidad innata y adquirida se atribuyó a la arabinosa presente en el café (Ferreira et al., 2018).

La fibra soluble dietética antioxidante extraída de los posos de café fermentados (FSCG) se consideró un posible ingrediente alimentario funcional al incorporarse en un modelo alimentario y digerirse en el tracto gastrointestinal humano simulado condiciones in vitro. La FSCG añadida a las galletas aumentó la fibra soluble dietética total, la capacidad antioxidante posdigestión in vitro y la biodisponibilidad de compuestos fenólicos (ácido gálico y catequina) y aminoácidos. Debido a sus propiedades que potencian la capacidad antioxidante, el estudio se centró en la eficacia del café en el mecanismo de estimulación del sistema inmunitario.

Además, se destacó que el café puede desempeñar un papel moderador en enfermedades como la diabetes tipo 2, donde los marcadores de inflamación son elevados (Vázquez-Sánchez et al., 2018).

En un estudio reciente, neutrófilos aislados de la sangre del corazón de ratones fueron tratados con 0,2 mg/mL de cafeína durante 48 h. En presencia de cafeína, se observó un aumento en la duración de la supervivencia de los neutrófilos en comparación con los del grupo control. Por consiguiente, se concluyó que el café promueve la supervivencia de los neutrófilos (Abbasi et al., 2018).

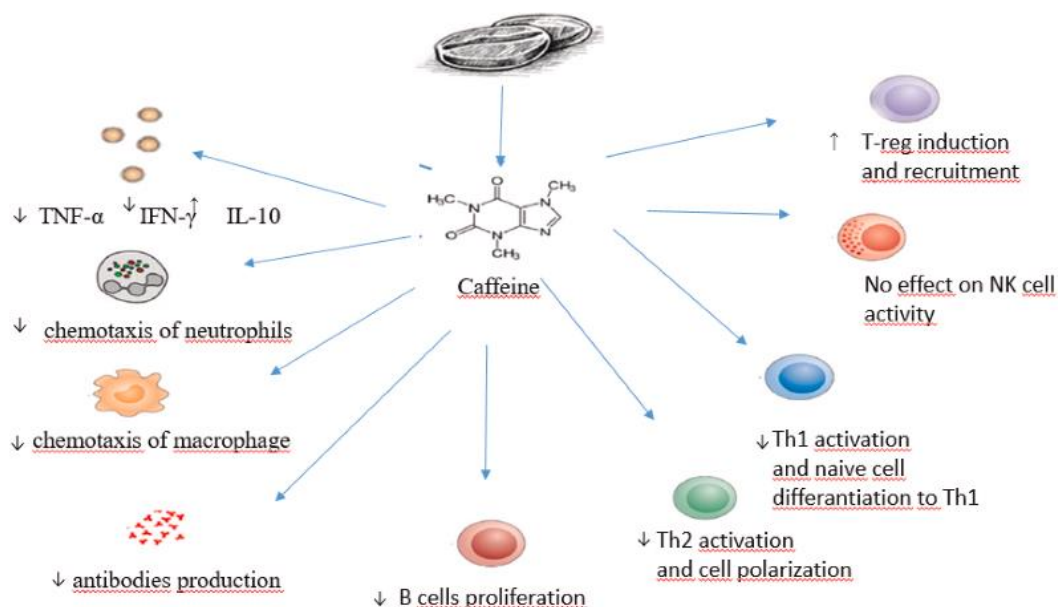


Fig. 4. El efecto de la cafeína en el sistema inmunológico (Sharif et al., 2017).

8.2. Estudios in vivo

En un estudio realizado en ratones, el análisis del recuento de células sanguíneas, basado en una muestra de sangre obtenida del corazón de los ratones, tras la exposición a 20 mg/kg de cafeína, demostró un aumento de aproximadamente 2,5 veces en los neutrófilos y monocitos, y de 3,5 veces en los eosinófilos, en comparación con el grupo control. Además, la actividad lisosomal aumentó 1,6 veces, en comparación con el grupo control, en el suero sanguíneo de los ratones tratados con 20 mg/kg de cafeína, el aumento de la dosis de cafeína a 40 mg/kg resultó en un aumento de 1,8 veces en la actividad en cuestión. Como resultado, se planteó que la cafeína aumenta la actividad inmunológica de ciertos PMN. Sin embargo, la ingesta de cafeína en dosis extremas (200 mg/kg) mostró una correlación negativa con el número total y la actividad de los leucocitos innatos, incluyendo macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y células asesinas naturales (Ramanaviciene et al., 2004).

Una taza de café promedio contiene entre 80 y 100 miligramos de cafeína, aunque esto puede variar dependiendo del tipo de café y método de preparación. Aquí hay algunos ejemplos específicos:

- Café filtrado: 95-200 miligramos por taza de 240 ml
- Espresso: 63 miligramos por shot de 30 ml
- Café instantáneo: 30-90 miligramos por taza de 240 ml
- Café descafeinado: 2-5 miligramos en taza de 240ml

También influye el tipo de grano, siendo el arábica con un 1.2%- 1.5% de cafeína y robusta con un 2.2- 2.7%. El método de preparación y el tiempo de extracción también pueden afectar la cantidad de cafeína en 1 tu taza.

El tratamiento de células plasmáticas y de aspirado traqueal humano con cafeína en una dosis de 20 mg/kg durante una semana no mostro cambios significativos en los niveles de citocinas INF, L-1 β , IL-2 e IL-7 medidos al final de la 24.^a hora y durante la primera semana. No obstante, todas las citocinas medidas mostraron un aumento significativo en los aspirados traqueales (Chavez-Valdez et al., 2011). Como resultado del tratamiento de linfocitos aislados de sangre

venosa humana con 2–6 mg/kg de cafeína durante 1–3,5 h, no se observaron cambios en el número de células CD4+ y CD8+, mientras que sí se observó un aumento en el número de células CD3– CD56+ (Fletcher y Bishop, 2012).

Crías de rata recién nacidas fueron alimentadas con leche materna de rata con 20 mg/kg/día de cafeína durante 10 días en el período posparto. En comparación con el grupo que recibió leche descafeinada, la cafeína provocó un aumento en los niveles de TLR9 en los pulmones de las ratas recién nacidas, mientras que se observaron cambios insignificantes en los niveles de expresión de TLR4 y TLR2 (Tunc et al., 2013).

A los ratones se les administró cafeína (16 mg/ml) durante una semana y se midieron sus niveles de citocinas los días 1, 2 y 7. Si bien no se observó ningún efecto significativo en los niveles plasmáticos de IL-6, IL-10 e IL-12, se observó una disminución en los niveles plasmáticos de IL-4 e IL-2 (Pohanka, 2015).

En otro estudio realizado en ratas, los niveles bajos de PCR sérica en ratas expuestas a una dosis diaria de cafeína de 15 mg/kg durante 21 días se asociaron con efectos positivos de la cafeína en el sistema inmunológico debido a sus propiedades antiinflamatorias (Owoyele et al., 2015).

En un estudio realizado con ratas algunas a una sola cápsula de cafeína (6 mg/kg) o tres dosis repetidas de 2 mg/kg, se analizan muestras de sangre venosa y saliva, que contienen células NK (CD3-CD56+) estimuladas por antígenos, para la expresión de CD69 en la superficie celular. La ingesta de cafeína (>6 mg/ml) en dosis altas aumentó el número de células CD3– CD56+, que expresan células CD69, una hora después de la ingesta (Dulson y Bishop, 2016). En un estudio, se trató el tejido sanguíneo periférico de personas infectadas por el VIH con una dosis diaria de 338 mg de cafeína y se obtuvo una disminución significativa en el número de células CD4+ de células T en sangre periférica (Ramamoorthy et al., 2017).

9. Estudios en humanos

A diferencia de los estudios anteriores, un estudio concluyó que el consumo de café tiene efectos negativos en el sistema inmunitario. Se observó la relación entre el consumo moderado (2 tazas/día) y el consumo excesivo (>2 tazas/día) de café y niveles más altos de PCR, IL-6, SAA y TNF α . Estos resultados se basaron en que los participantes del estudio consumieron café sin filtrar (Zampelas et al., 2004). En un estudio clínico, se aplicó crema facial con extracto de semilla de café en toda la cara de 20 sujetos, mientras que a la mitad de los rostros de 10 sujetos se les aplicó crema placebo y a la otra mitad se aplicó la crema con extracto de semilla de café. Como resultado, se observó que la crema facilitaba la renovación de la piel. Esto se atribuyó a los efectos positivos del café en el sistema inmunológico, derivados de sus propiedades antioxidantes (Gebeyehu y Bikila, 2015). En otro estudio, se descubrió que quienes consumieron 15 mg/kg de café durante 21 días presentaron niveles séricos de PCR más bajos que los del grupo control (Lofffield et al., 2015). Un estudio reveló que el ácido cafeico, el compuesto fenólico del café, induce una fuerte actividad antagonista contra el coronavirus (HCoV) NL63 al inhibir la interacción del virus con el receptor ACE2. Además, se informó que el ácido cafeico suprime los marcadores de inflamación durante la evolución de la enfermedad (Di Matteo et al., 2020). En otro estudio, se supervisaba que la administración de 270 mg de un suplemento de cafeína a los sujetos de prueba regulaba los neutrófilos,

suprimía la quimiotaxis de los monocitos, inhibía el factor de necrosis tumoral α y generaba un efecto neuroprotector (Chowdhury y Barooah, 2020).

En otro estudio, se enfatizó que la cafeína, que estimula los TAS2R, activa los mecanismos de defensa del huésped y también genera un efecto antiinflamatorio. Los TAS2R, receptores del sabor amargo ubicados en el músculo liso de las vías respiratorias (ASM) del sistema respiratorio, pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la inmunidad, ya que pueden regular las vías de señalización de los receptores de células T, las vías de señalización de las quimiocinas, la citotoxicidad mediada por células asesinas naturales y las vías de señalización del TNF (Sharma y Bansal, 2020). En otro estudio, se informó que la cafeína suprime el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y otras citocinas inflamatorias, por lo que se caracteriza por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes y por regular la modulación inmunitaria. Se debatió ampliamente el argumento de que la cafeína podría utilizarse como posible adyuvante en el tratamiento de la infección por COVID-19 debido a su efecto supresor sobre la tormenta de citocinas y su efecto potenciador del sistema inmunitario (Monji et al., 2020).

Enfermedades autoinmunes que surgen como resultado del ataque del sistema inmunitario a sus propios tejidos debido a la pérdida de tolerancia intrínseca. Al examinar este hecho en el marco de la relación entre el café y el sistema inmunitario, se observa el efecto positivo del café en las enfermedades autoinmunes (Di Dalmazi et al., 2016). Estudios en humanos han demostrado que el consumo de café tiene un efecto positivo en enfermedades autoinmunes como la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal, la tiroides de Hashimoto, la esclerosis múltiple, la celiaquía y la psoriasis (Sharif et al., 2017) (Tabla 2).

10. Conclusión y sugerencias

Los efectos positivos del café sobre el sistema inmunitario se deben a la cafeína, los ácidos clorogénicos, el kahweol, el cafestol y otros compuestos similares que contiene. En particular, la cafeína y los polifenoles se consideran los principales agentes que nutren al café con propiedades inmunomoduladoras, dependiendo de la dosis diaria de consumo. Se ha reportado que el consumo regular de 3 a 5 tazas de café al día (consumo moderado) tiene efectos beneficiosos para la salud (Basar-Gökçen y Sanlier, 2017). Sin embargo, se debe controlar la cantidad de cafeína consumida y la ingesta diaria de cafeína no debe exceder la dosis máxima segura de 400 mg/día para adultos y 200 mg (menos de 2 tazas al día) para mujeres embarazadas y lactantes. En adultos, la ingesta de cafeína de 400 mg/día no se ha asociado con ningún problema de salud. Por otro lado, la dosis máxima se ha establecido en 200 mg/día para mujeres embarazadas. El límite de cafeína en una sola dosis es de 200 mg/día. Para niños y adolescentes, la dosis segura de cafeína es de 3 mg/kg/día (EFSA, 2015). Se sabe que la dosis letal de cafeína es de 2 g/día (Crozier et al., 2011, pp. 169-188). Se afirma que los efectos del café pueden variar según el tipo y la cantidad consumida, así como el método de preparación (Sözlü et al., 2017).

En conclusión, estudios recientes indican que el consumo de cafeína en dosis seguras estimula un efecto potenciador del sistema inmunitario. Sin embargo, es

necesario establecer un marco metodológico común y realizar estudios más exhaustivos, ya que se observa que los efectos del café difieren según el grupo.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Declaración de contribución de autoría de CRediT

Büşra Açıklık: Visualización, Investigación, Supervisión, Redacción (revisión y edición), análisis de datos. Nevin Sanlier: Conceptualización, Metodología, Curación de datos, Redacción (borrador original).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

References

Abbasi, A., Kukia, N. R., Froushani, S. M. A., & Hashemi, S. M. (2018). Nicotine and caffeine alter the effects of the LPS- primed mesenchymal stem cells on the cocultured neutrophils. *Life Sciences*, 199, 41–47.

Agudelo-Ochoa, G. M., Pulgarín-Zapata, I. C., Velásquez-Rodríguez, C. M., Duque-Ramírez, M., Naranjo-Cano, M., Quintero-Ortiz, M. M., et al. (2016). Coffee consumption increases the antioxidant capacity of plasma and has no effect on the lipid profile or vascular function in healthy adults in a randomized controlled trial. *Journal of Nutrition*, 146(3), 524–531.

Akça, F., Aras, D., & Arslan, E. (2018). Kafein, Etki Mekanizmaları ve Fiziksel Performansa Etkileri. *Spormetre*, 16(1), 1–12. Al Reef, T., & Ghanem, E. (2018). Caffeine: Well-known as psychotropic substance, but little as immunomodulator. *Immunobiology*, 223, 818–825.

Basar-Gökçen, B., & Sanlier, N. (2017). Coffee consumption and disease correlations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(7), 1–13.

Bharath, N., Sowmya, N. K., & Mehta, D. S. (2015). Determination of antibacterial activity of green coffee bean extract on periodontogenic bacteria like *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An in vitro study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6(2), 166.

Boettler, U., Sommerfeld, K., Volz, N., Pahlke, G., Teller, N., Somoza, V., et al. (2011). Coffee constituents as modulators of Nrf2 nuclear translocation and ARE (EpRE)-dependent gene expression. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22, 426–440.

Bortoluzzi, A., Vincenzi, F., Govoni, M., Padovan, M., Ravani, A., Borea, P. A., &

Varani, K. (2016). A2A adenosine receptor upregulation correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research and Therapy*, 18, 192.

Cano-Marquina, A., Tarin, J. J., & Cano, A. (2013). The impact of coffee on health. *Maturitas*, 75(1), 7–21.

Capek, P., Pauloviř cov´ a, E., Matulov´ a, M., Misloviř cov´ a, D., Navarini, L., & Suggi- Liverani, F. (2014). *Coffea arabica* instant coffee-chemical view and immunomodulating properties. *Carbohydrate Polymers*, 103, 418–426.

Cappelletti, S., Daria, P., Sani, G., & Aromatario, M. (2015). Caffeine: ¿Cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Current Neuropharmacology*, 13(1), 71–88.

Cardenas, C., Quesada, A. R., & Medina, M. A. (2014). Insights on the antitumor effects of kahweol on human breast cancer: Decreased survival and increased production of reactive oxygen species and cytotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 447(3), 452–458.

Castro, A. C. C. M., Oda, F. B., Almeida-Cincotto, M. G. J., Davanço, M. G., Chiari- Andr´ eo, B. G., Cicarelli, R. M. B., Peccinini, R. G., Zocolo, G. J., Ribeiro, P. R. V., Corrˆ ea, M. A., Isaac, V. L. B., & Santos, A. G. (2018). Green coffee seed residue: A sustainable source of antioxidant compounds. *Food Chemistry*, 246, 48–57.

Chan, J. Y. M., Scourboutakos, M. J., & L'abb´ e, M. R. (2017). Unregulated serving sizes on the canadian nutrition facts table—an invitation for manufacturer manipulations. *BMC Public Health*, 17, 418.

Chavez-Valdez, R., Ahlawat, R., Wills-Karp, M., & Gauda, E. B. (2016). Mechanisms of modulation of cytokine release by human cord blood monocytes exposed to high concentrations of caffeine. *Pediatric Research*, 80, 101–109.

Chavez-Valdez, R., Ahlawat, R., Wills-Karp, M., Nathan, A., Ezell, T., & Gauda, E. B. (2011). Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 158, 57–64 e51.

Chowdhury, P., & Barooah, A. K. (2020). Tea bioactive modulate innate immunity: In perception to COVID-19 pandemic. *Frontiers in Immunology*, 11, 1–9.

Clark, I., & Landolt, H. P. (2017). Coffee, caffeine and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 31, 70–78.

Crozier, A., Ashihara, H., & Tomas-Barberan, F. (2011). *Teas, cocoa and coffee: Plant secondary metabolites and health* (pp. 169–188). New Jersey: Wiley-Blackwell.

Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P.(2016). Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity, auto-immunity highlights 7. Di Matteo, G.,

Spano, M., Grosso, M., Salvo, A., Ingallina, C., Russo, M., Ritieni, A., & Mannina, L. (2020). Food and COVID-19: Preventive/Co-therapeutic strategies explored by current clinical trials and in silico studies. *Foods*, 9, 1036.

Dulson, D. K., & Bishop, N. C. (2016). Effect of a high and low dose of caffeine on human lymphocyte activation in response to antigen stimulation. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, 41, 224–227.

EFSA. (2015). <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/caffeine>. El-Abhar, H. S., & Schaalán, M. F. (2014). Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. *World Journal of Diabetes*, 5(2), 176–197.

Esquivel, P., & Jiméñez, V. M. (2012). Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Research International*, 46(2), 488–495.

Farah, A. (2012). In Y.-F. Chu (Ed.), *Coffee constituents, coffee: Emerging health effects and disease prevention* (1st ed.). John Wiley & Sons, Inc. Published by Blackwell Publishing Ltd. Farah, A., & Donangelo, C. M. (2006). Phenolic compounds in coffee. *Brazilian Journal of Plant Physiology*, 18, 23–36.

Ferreira, S., Passos, C. P., Cepeda, M. R., Lopes, G. R., Teixeira-Coelho, M., Madureira, P., Nunes, F. M., Vilanova, M., & Coimbra, M. A. (2018). Structural polymeric features that contribute to in vitro immunostimulatory activity of instant coffee. *Food Chemistry*, 242, 548–554.

Fletcher, D. K., & Bishop, N. C. (2012). Caffeine ingestion and antigen-stimulated human lymphocyte activation after prolonged cycling. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 22, 249–258.

Folwarczna, J., Janas, A., Pytlik, M., Cegięła, U., Śliwiński, L., Krivošíková, Z., Stefková, K., & Martin Gajdoš, M. (2016). Effects of trigonelline, an alkaloid present in coffee, on diabetes-induced disorders in the rat skeletal system. *Nutrients*, 8(3), 133.

Francenia Santos-Sánchez, N., Salas-Coronado, R., Villanueva Canongo, C., & Hernandez-Carlos, B. (2019). In S. E. Antioxidants (Ed.), *Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism* (pp. 1–28). London, UK: IntechOpen. Gebeyehu, B. T., & Bikila, S. L. (2015). Determination of caffeine content and antioxidant activity of coffee. *American Journal of Applied Chemistry*, 3(2), 69–76.

Gostner, J. M., Schroecksnadel, S., Jenny, M., Klein, A., Ueberall, F., Schennach, H., et al. (2015). Coffee extracts suppress tryptophan breakdown in mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Journal of the American College of Nutrition*, 34 (3), 212–223.

Green, T. D., Park, J., Yin, Q., Fang, S., Crews, A. L., Jones, S. L., & Adler, K. B. (2012).

Directed migration of mouse macrophages in vitro involves myristoylated alanine-rich C-kinase substrate (MARCKS) protein. *Journal of Leukocyte Biology*, 92, 633–639.

Hirakawa, N., Okauchi, R., Miura, Y., & Yagasaki, K. (2005). Anti-invasive activity of niacin and trigonelline against cancer cells. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry*, 69, 653–658.

Horrigan, L. A., Diamond, M., Connor, T. J., & Kelly, J. P. (2013). Caffeine inhibits monocyte and neutrophil chemotaxis at concentrations relevant to normal human consumption. In *Proceedings of the international cytokine society annual meeting*. Ireland: Trinity College Dublin.

Ilhan, M., Ergene, B., Süntar, İ., Özbilgin, S., Saltan Çitoğlu, G., Demirel, M. A., Keles, H., Altun, L., & Küpeli Akkol, E. (2014). Preclinical evaluation of antiurolithiatic activity of *Viburnum opulus* L. on sodium Oxalate induced urolithiasis rat model. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 1–10.

Jager, A., & Kuchroo, V. K. (2010). Effector and regulatory T cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation. *Scandinavian Journal of Immunology*, 72(3), 173–184.

Jia, H., Aw, W., Egashira, K., Takahashi, S., Aoyama, S., Saito, K., et al. (2014). Coffee intake mitigated inflammation and obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet-induced obese mice. *Genes Nutrition*, 9(3), 389.

Jung, S., Kim, M. H., Park, J. H., Jeong, Y., & Ko, K. S. (2017). Cellular antioxidant and antiinflammatory effects of coffee extracts with different roasting levels. *Journal of Medicinal Food*, 20, 626–635.

Kale, L. B., & Reddy, K. J. (2017). A study on caffeine consumption and its association with stress and appetite among call centre employees in Mumbai city, India. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 4, 835–840.

Kölling-Speer, L., & Speer, K. (2005). The raw seed composition. In A. Illy, & R. Viani (Eds.), *Espresso coffee, the science of quality* (pp. 148–178). Italy: Elsevier Academic Press.

Koroglu, O. A., MacFarlane, P. M., Balan, K. V., Zenebe, W. J., Jafri, A., Martin, R. J., et al. (2014). Anti-inflammatory effect of caffeine is associated with improved lung function after lipopolysaccharide-induced amnionitis. *Neonatology*, 106, 235–240.

Kurzrock, T., & Speer, K. (2001). Diterpenes and diterpene esters in coffee. *Food Reviews International*, 17(4), 433–450.

Lee, K. A., Chae, J. I., & Shim, J. H. (2012). Natural diterpenes from coffee, cafestol, and kahweol induce apoptosis through regulation of specificity protein 1 expression in human malignant pleural mesothelioma. *Journal of Biomedical Science*, 19, 60.

Liu, C. W., Tsai, H. C., Huang, C. C., Tsai, C. Y., Su, Y. B., Lin, M. W., Lee, K. C., Hsieh, Y. C., Li, T. H., et al. (2018). Effects and mechanisms of caffeine to improve immunological and metabolic abnormalities in diet-induced obese rats. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 314(5), E433–E447.

Lofffield, E., Shiels, M. S., Graubard, B. I., Katki, H. A., Chaturvedi, A. K., Trabert, B., Pinto, L. A., Kemp, T. J., Shebl, F. M., Mayne, S. T., Wentzensen, N., Purdue, M. P., Hildesheim, A., Sinha, R., & Freedman, N. D. (2015). Associations of coffee drinking with systemic immune and inflammatory markers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 24, 1052–1060.

L'opez-Barrera, D. M., V'azquez-S'anchez, K., Loarca-Pi'na, G. F., & Campos-Vega, R. (2016). Spent coffee grounds, an innovative source of colonic fermentable compounds, inhibit inflammatory mediators in vitro. *Food Chemistry*, 212, 282–290.

de Mejia, E. G., & Ramirez-Mares, M. V. (2014). Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25(10), 489–492.

Mesías, M., Navarro, M., Martínez-Saez, N., Ullate, M., del Castillo, M. D., & Morales, F. J. (2014). Antiglycative and carbonyl trapping properties of the water soluble fraction of coffee silverskin. *Food Research International*, 62, 1120–1126.

Molina, N., Bolin, A. P., & Otton, R. (2015). Green tea polyphenols change the profile of inflammatory cytokine release from lymphocytes of obese and lean rats and protect against oxidative damage. *International Immunopharmacology*, 28, 985–996.

Monji, F., Siddiquee, A., & Hashemian, F. (2020). Potential role of methylxanthines as an adjuvant to COVID-19 treatment: A review of pentoxifylline and caffeine as the case of any port in the storm. *European Journal of Pharmacology*, 887, 1–9.

Nawrot, P., Jordan, S., Eastwood, J., Rotstein, J., Hugenholtz, A., et al. (2003). Effects of caffeine on human health. *Food Additives & Contaminants*, 20, 1–30.

Niseteo, T., Komes, D., Belscak-Cvitanovic, A., Horzic, D., & Budec, M. (2012). Bioactive composition and antioxidant potential of different commonly consumed coffee brews affected by their preparation technique and milk addition. *Food Chemistry*, 134, 1870–1877.

Owoyele, B. V., Oyewole, A. L., Biliaminu, S. A., & Alashi, Y. (2015). Effect of taurine and caffeine on plasma c-reactive protein and calcium in Wistar rats. *African Journal of Medicine & Medical Sciences*, 44, 229–236.

Penson, P., Serban, M. C., Ursoniu, S., & Banach, M. (2016). Does coffee consumption alter plasma lipoprotein (A) concentrations? A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 13, 1–9.

Pimentel, G. D., Micheletti, T. O., & Nehlig, A. (2014). Chapter 24 – coffee intake and obesity A2 – Watson, Ronald ross nutrition in the prevention and treatment of abdominal obesity (pp. 245–259). San Diego: Academic Press. Pohanka, M. (2015). Caffeine downregulates antibody production in a mouse model. *Journal of Applied Biomedicine*, 13, 1–6.

Pourshahidi, L. K., Navarini, L., Petracco, M., & Strain, J. (2016). A comprehensive overview of the risks and benefits of coffee consumption. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15, 671–684.

Ramamoorthy, V., Campa, A., Rubens, M., Martinez, S. S., Fleetwood, C., Stewart, T., Liuzzi, J. P., George, F., Khan, H., Li, Y., & Baum, M. K. (2017). Caffeine and insomnia in people living with HIV from the Miami adult studies on HIV (MASH) cohort. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 28, 897–906.

Ramanaviciene, A., Acaite, J., & Ramanavicius, A. (2004). Chronic caffeine intake affects lysozyme activity and immune cells in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56, 671–676.

Ranheim, T., & Halvorsen, B. (2005). 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. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49, 274–284.

Reichardt, N., Gniechwitz, D., Steinhart, H., Bunzel, M., & Blaut, M. (2009). Characterization of high molecular weight coffee fractions and their fermentation by human intestinal microbiota. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53, 287–299.

Revuelta-Iniesta, R., & Al-Dujaili, E. A. (2014). Consumption of green coffee reduces blood pressure and body composition by influencing 11b-HSD1 enzyme activity in healthy individuals: A pilot crossover study using green and black coffee. *BioMed Research International*, 8, 482704–482712.

Reyes, C. M., & Cornelis, M. C. (2018). Caffeine in the diet: Country-level consumption and guidelines. *Nutrients*, 10, 1772.

Samieirad, S., Afrasiabi, H., Tohidi, E., Qolizade, M., Shaban, B., Hashemipour, M. A., & Doaltian Shirvan, I. (2017). Evaluation of caffeine versus codeine for pain and swelling management after implant surgeries: A triple blind clinical trial. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45, 1614–1621.

Schepetkin, I. A., & Quinn, M. T. (2006). Botanical polysaccharides: Macrophage immunomodulation and therapeutic potential. *International Immunopharmacology*, 6, 317–333.

Semen, S., Mercan, S., Yayla, M., & Açikkol, M. (2017). Elemental composition of green coffee and its contribution to dietary intake. *Food Chemistry*, 215, 92–100.

Sharif, K., Watad, A., Bragazzi, N. L., Adawi, M., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2017). Coffee and autoimmunity: More than a mere hot beverage. *Autoimmunity Reviews*, 16, 712–772.

Sharma, D., & Bansal, A. (2020). The bitter the taste, the better is the medicine: Is caffeine the answer to COVID-19? *AIJR Preprints*, 78(1), 1–3.

Sözlü, S., Yılmaz, B., & Tek, N. (2017). Kahve tüketimi ve bazı hastalıklarla ilişkisi: Son yıllarda yapılan insan temelli araştırmaların irdelenmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8, 1–7.

Steck, R. P., Hill, S. L., Weagel, E. G., Weber, K. S., Robison, R. A., & O'Neill, K. L. (2015). Pharmacologic immunosuppression of mononuclear phagocyte phagocytosis by caffeine. *Pharmacology Research & Perspectives*, 3, e00180.

Toci, A. T., & Farah, A. (2008). Volatile compounds as potential defective coffee seeds' markers. *Food Chemistry*, 108, 1133–1141.

Tofalo, R., Renda, G., De Caterina, R., & Suzzi, G. (2016). Coffee: Health effects. *Encyclopedia of Food and Health*, 2, 237–243.

Tunc, T., Aydemir, G., Karaoglu, A., Cekmez, F., Kul, M., Aydinoz, S., Babacan, O., Yaman, H., & Sarici, S. U. (2013). Toll-like receptor levels and caffeine responsiveness in rat pups during perinatal period. *Regulatory Peptides*, 182, 41–44.

Vázquez-Sánchez, K., Martínez-Saez, N., Rebollo-Hernanz, M., Dolores Del Castillo, M., Gaytán-Martínez, M., & Campos-Vega, R. (2018). In vitro health promoting properties of antioxidant dietary fiber extracted from spent coffee (*Coffea arabica* L.) grounds. *Food Chemistry*, 261, 253–259.

Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T., & Ugolini, S. (2008). Functions of natural killer cells. *Nature Immunology*, 9, 503–510.

Wachamo, H. L. (2017). Review on health benefit and risk of coffee consumption. *Medicinal & Aromatic Plants*, 6, 301.

Xu, J. G., Hu, Q. P., & Liu, Y. (2012). Antioxidant and DNA-protective activities of chlorogenic acid isomers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(46), 11625–11630.

Yesilada, E. (2015). Besin Destekleri ve Sağlık, TEB Akademisi, Ankara Genişletilmiş, 2 (pp. 242–246). Baskı.

You, D. C., Kim, Y. S., Ha, A. W., Lee, Y. N., Kim, S. M., Kim, C. H., Lee, S. H., Choi, D., & Lee, J. M. (2011). Possible health effects of caffeinated coffee

consumption on Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Toxicological Research*, 27(1), 7.

Zampelas, A., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., & Stefanadis, C. (2004). Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: The ATTICA study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 862–867.

Zhang, C., Linforth, R., & Fisk, I. D. (2012). Cafestol extraction yield from different coffee brew mechanisms. *Food Research International*, 49(1), 27–31.

Zhou, J., Chan, L., & Zhou, S. (2012). Trigonelline: A plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19, 3523–3531.

Zhou, J., Zhou, S., & Zeng, S. (2013). Experimental diabetes treated with trigonelline: Effect on beta cell and pancreatic oxidative parameters. *Fundamental & clinical Pharmacology*, 27, 279–287.

Table 2

Summary of studies on coffee consumption and autoimmune diseases.

Diseases	Study type	Study sample	Results
Rheumatoid arthritis	Case-Control	1279 cases 133.633 control	Total coffee intake was associated with RA risk
Thyroid autoimmune disease	Empirical	15	Coffee increased plasma levels of thyroid hormone
Diabetes	Case-Control	245 cases 990 control	Coffee consumption has been associated with higher antibody levels (GAD) and a higher risk of LADA. GAD levels increased by 15.2% for each extra cup consumed.
MS	Cross-sectional	675 cases	Daily coffee consumption reduced the risk of disease and retarded the progression of the disease.
MS	Case-Control	3947 cases 3960 con.	Coffee consumption reduced the risk of developing MS and retarded the progression of the disease.
Psoriasis (Lee et al., 2012)	Cohort	968	Coffee consumption was found non-associated with the occurrence of diseases.
Autoimmune liver disease (Lammert et al., 2014)	Case-Control	606 PBC 480 PSC	Coffee protected against proctocolectomy in patients with PSC.
Autoimmune liver disease	Case-Control	240 cases 245 control	Patients with PSC consumed less coffee than healthy patients in the control group. Coffee consumption was negatively and independently associated with PSC risk.
Inflammatory bowel diseases	Cohort	68	Coffee was found to play a protective role against diseases.
Systemic lupus erythematosus (SLE)	Cohort	89 patients	While a negative correlation was observed between caffeine consumption and disease activity, it was found that patients with low caffeine consumption had significantly higher lupus nephritis, neuropsychiatric involvement, hematological symptoms, hypocomplementemia and anti-dsDNA positivity. In addition, a negative correlation was observed between daily caffeine intake and serum IFN γ level.

Tabla 2.

Resumen de estudios sobre el consumo de café y las enfermedades autoinmunes.

Enfermedad	Tipo de estudio	Muestra	Resultados
Artritis reumatoide	Casos y controles	1279 casos 133.633 controles	El consumo total de café se asoció con el riesgo de AR
Enfermedad autoinmune de la tiroides	Empírica	15	El café aumentó los niveles plasmáticos de la hormona tiroidea
Diabetes	Casos y controles	245 casos 990 controles	El consumo de café se ha asociado con niveles más altos de anticuerpos (GAD) y un mayor riesgo de LADA. Los niveles de GAD aumentaron un 15,2 % por cada taza adicional consumida
Esclerosis Múltiple	Estudio transversal	675 casos.	El consumo diario de café redujo el riesgo de enfermedad y retrasó su progresión.
EM	Casos y controles	3947 casos 3960 casos	El consumo de café redujo el riesgo de desarrollar EM y retrasó la progresión de la enfermedad.
Psoriasis (Lee et al., 2012)	Cohorte	968	se encontró que el consumo de café no estaba asociado con la aparición de enfermedades.
Enfermedad hepática autoinmune(Lammert et al., 2014)	Caso-control	606 CBP 480 PSC	El café protegió contra la proctocolectomía en pacientes con CPE
Enfermedad hepática autoinmune	Caso-control	240 casos 245 controles	Los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) consumieron menos café que los pacientes sanos del grupo control. El consumo de café se asoció de forma negativa e independiente con el riesgo de CEP.

