

Áhrif kaffis og tes á neðri vélinda hringvöðva

Hallgrímur Guðjónsson, Timothy L. McAuliffe, Michael D. Kaye

The effect of coffee and tea upon lower esophageal sphincteric function

Guðjónsson H, McAuliffe TL, Kaye MD

Læknablaðið 1995; 81: 484-8

The effects of coffee and tea upon lower esophageal sphincteric (LES) function were examined in a blinded crossover study of 12 healthy subjects. Lower esophageal sphincter pressure (LESP) and lower esophageal (LE) pH were measured simultaneously by a sleeve sensor and a pH probe for 20 minutes before and 90 minutes after intragastric instillation of four test solutions, which contained either regular coffee (C), decaffeinated coffee (D), tea (T) or water (W). C and T solutions had the same caffeine content, 160 mg. As compared with control (W), LESP was significantly lower after C and T, but not after D. The data for LE pH paralleled those for LESP. Thus, the greatest number of reflux episodes occurred after T and C. Difference from control (W) was statistically significant for T but not for C. We conclude that both regular coffee and tea have adverse effects upon LES function, whereas decaffeinated coffee does not. This study provides a rational basis for limiting intake of both caffeinated coffee and tea in patients with clinically important gastroesophageal reflux.

Key words: lower esophageal sphincter, coffee, tea, manometry.

Frá lyflækninga- og tölfraeðideild University of Vermont, Burlington, Vermont, USA. Bréfskriftir, fyrirspurnir: Hallgrímur Guðjónsson lyflækningadeild Landspítalans, 101 Reykjavík.

Lykilorð: Neðri vélinda hringvöðvi, kaffi, te.

Ágrip

Áhrif kaffis og tes á neðri vélinda hringvöðva (lower esophageal sphincter, LES) voru athuguð í blint víxlaðri (blinded cross over) rannsókn á 12 heilbrigðum einstaklingum. Þrýstingur í neðri vélinda hringvöðva (LES pressure, LESP) og sýrumæling (pH) í vélinda var gerð samtímis með belglaga þrýstingsnema og pH skynjara í 20 mínútur fyrir og 90 mínútur eftir innspýtingu á fjórum tilraunarlausnum sem innihéldu ýmist koffínríkt kaffi (C), koffínsnautt kaffi (D), te (T) eða vatn (W). C og T höfðu sama koffíninnihald, 160 mg. Borið saman við viðmiðunarblöndu (W), þá var þrýstingur neðri vélinda hringvöðva marktækt lægri eftir C og T, en ekki eftir D. Niðurstöður sýrumælinga voru í takt við þrýstingsmælingarnar, þannig að bakflæði átti sér oftast stað eftir C og T. Samanburður við W var marktækur hvað varðar T en ekki C.

Við ályktum að bæði venjulegt koffínríkt kaffi og te orsaki vanstarfsemi á neðri vélinda hringvöðva, en koffínsnautt kaffi geri það ekki. Þessi rannsókn leiðir rök að því að sjúklingar með bólgu í vélinda vegna bakflæðis takmarki neyslu bæði á koffínríku kaffi og te.

Inngangur

Allt að 60% sjúklinga með meltingarsjúkdóma kvarta um einkenni eins og niðurgang, vindgang eða brjóstsviða eftir kaffineyslu (1). Margir sjúklingar með bólgu í vélinda vegna sýrubakflæðis tengja einkenni sín við kaffi, þótt ástæður fyrir því séu óljósar. Þrjár kenningar hafa verið settar fram til að skýra þetta orsakasamband. Í fyrsta lagi að kaffi hafi bein ertandi áhrif á slímhúð vélinda (2). Í öðru lagi að kaffi örvi framleiðslu magasýru (3) og í þriðja lagi hafi það þau áhrif á neðri vélinda hringvöðva/þrengi (LES pressure, LESP) (lower esophageal sphincter, LES) að þrýst-

ingur hans lækki (4). Síðasttalda kenningin hefur verið allnokkuð könnuð, en niðurstöður eru misvísandi þar sem LESP er ýmist sagður hækka (5-7), lækka (4) eða haldast óbreyttur (8) eftir kaffineyslu.

Kaffi er efnafræðilega flókið. Það inniheldur mörg virk efni, ýmis næringarefni, ilmefni og beiskjuefni (alkaloid) eins og xantín (9). Helsta metýlxantínið er koffín sem í hreinu formi er sagt annað hvort auka (7) eða hafa óveruleg áhrif á LESP (5,10). Á hinn bóginn er talið að koffínsnautt kaffi, sem inniheldur metýlxantín önnur en koffín, auki (5) eða hafi engin áhrif á LESP (7). Ennfremur er sagt að súkkulaði, sem inniheldur koffín og teófyllamín (sem einnig er í litlu magni í kaffi) lækki LESP (11-13).

Þessar misvísandi og ólíku niðurstöður gætu að stórum hluta verið vegna aðferðarfræðilegra vandamála (14). Þær gætu líka tengst mismunandi efnafræðilegri samsetningu kaffidrykkjarins. Kaffibaunir eru mismunandi eftir því hvaðan þær koma, frá hvaða landi eða jafnvel landsvæði, auk þess sem brennsla þeirra og allur framleiðslumáti kaffis er breytilegur (9).

Markmið rannsóknarinnar var að athuga á ný áhrif algengra kaffi- og tedrykkja á starfsemi LES. LESP var mældur með flöngum belg eða svokölluðum slíðurþrýstingsnema sem hefur ákveðna kosti ef mæla á LESP stöðugt (15). Slíkri aðferð hefur ekki verið beitt áður í rannsóknum á þessum drykkjum. Öfugt við fyrri rannsóknir mældum við samhliða sýrustig, pH, í neðsta hluta vélinda. Þessari viðurkenndu rannsóknaraðferð hefur lítt verið beitt á þessu sviði þó hún sé mjög næm og sértæk til greiningar á bakflæði (8,16). Við athuguðum einnig áhrif tedrykkju, sem ekki hefur áður verið gert, en klínísk reynsla bendir til þess að te valdi síður bakflæðiseinkennum en kaffi.

Aðferðir

Þátttakendur: Tólf heilbrigðir sjálfboðaliðar (sjö konur, fimm karlar), 19-41 árs (meðalaldur 29 ár) voru rannsakadir. Þeir reyktu ekki, tóku engin lyf og höfðu ekki sögu um neina meltingarsjúkdóma. Rannsóknaráætlunin var samþykkt af síðanefnd Vermont háskóla.

Skriflegt samþykki allra þátttakenda lá fyrir.

Þrýstings- og pH mæling: Þátttakendur

sneyddu hjá kaffi, tei, kakói, súkkulaði, kóladykkjum með koffíni og alkóhóli í 24 stundir og voru fastandi í að minnsta kosti fimm stundir fyrir hverja tilraun. Allir voru rannsakadir fjórum sinnum með að minnsta kosti 48 stunda hvíld milli rannsókna. Til að mæla þrýsting var notuð grönn slanga með áföstum 6 cm löngum þrýstingsnema, svokölluðu *Dent* slíðri eða belg (þvermál 4,5 mm, Arndorfer Medical Specialities Co., Greenfield, WI, USA). Slöngunni var rennt niður kokið og staðsett þannig, að op við efri brún slíðursins nam þrýsting í vélinda en op við neðri brún þrýsting í maga. Þannig var öruggt að slíðrið væri inni í LES. PH elekt-róða (þvermál 1,4 mm, Microelectrodes Inc., Londonderry, NH, USA) var fest við þrýstingsmælingarslönguna þannig að endinn var 3,5 cm ofan við slíðrið. Stöðugt vatnsrennsli var um þrýstingsnemann meðan á mælingum stóð, um það bil 0,6 ml/mín, stjórnað af sérstakri dælu (Pneumo-hydraulic capillary infusion system, Arndorfer Medical Specialities Co.).

LESP var numinn af ytri skynjara (P327-I; Bell and Howell, Pasadena, Ca, USA) og skráður stöðugt með fjölrása tæki (Gilson Medical Electronics Inc., Middleton, WI, USA). Samtímis og stöðugt var pH skráð af pH mæli (Beckman Instruments, Inc., Irvine, Ca, USA). Eftir 20 mínútna grunnmælingu var tilraunarlausninni dælt beint um slönguna inn í magann og síðan mælt stöðugt næstu 90 mínútur. Þrýstingur í maga var mældur í byrjun og í lok hverrar meðferðar. Tilraunarlausnirnar voru gefnar tilviljunarkennt samkvæmt *a balanced latin design* (17). Þátttakendur vissu aldrei hvaða blöndu þeir fengu hverju sinni.

Heildarrúmmál tilraunarlausnanna var 350 ml. Helmingur þeirra var síaður appelsínudrykkur (Minute Maid, Coca Cola Foods, Houston, TX, USA) en hinn helmingurinn einhver eftirtalinna lausna: 1) Vatn sem viðmiðun (water=W), 2) venjulegt koffínríkt duftkaffi (instant), 5,0 gr. kyrnis (coffee=C), (Classic Nescafé, White Plains, NY, USA), 3) koffínsnautt duftkaffi, 5,0 gr. kyrnis (decaffeinated coffee=D) (Decaf, Nescafé) og 4) venjulegt te, fjórir tepokar (tea=T) (T.J. Lipton Inc., Englewood Cliffs, NJ, USA). Teið var lagað þannig að það hafði svipað magn koffíns og venjulegt kaffi (C), 160 mg. Koffínmagnið var talið samsvara þremur kaffibollum. Lausnirnar voru við stofuhita. Appelsínusafinn var

notaður til að gera blöndurnar tiltölulega súrar, en fyrir notkun var pH gildi þeirra aðlagð 3 með saltsýru. Þannig var auðvelt að greina bakflæði með pH mæli.

Allar mælingar voru merktar og lesnar blint. LES þrýstingur var mældur í mmHg. Hann var ákveðinn í lok útöndunar með því að nota meðal magaþrýsting í byrjun og lok tilraunar sem viðmiðunar núllgildi. LESP var samhæfður fyrir hvert 10 mínútna tímabil, en þannig fékkst röð tímaháðra þrýstingsmælinga fyrir hverja meðferð. LESP mælingar eftir meðferð voru leiðréttar (corrected) með því að draga frá grunnþrýsting (baseline) LES í sömu tilraun. Við túlkun á pH gögnum var pH undir fjórum talið vera merki um bakflæði. Umfang bakflæðis var metið bæði með því að athuga hversu oft það átti sér stað og hve lengi pH undir fjórum varði.

Tölfræðileg úrvinnsla: Notaður var 90 mínútna tilraunartíma af meðal leiðréttum LESP til að kanna áhrif meðferðar og tímabils og yfirfærð (carryover) áhrif. Þetta var gert með greiningartækni á dreifni (variance) (17). Bonferroni skilmerki fyrir fjölþættum samanburði voru notuð til að finna mun á meðferðum. Áhrif tíma á leiðréttar LESP mælingar voru prófaðar með endurtekinni athugun á dreifni og Greenhouse-Geisser líkindi metin.

Friedmann stikalaus (nonparametric) tvíhliða greining á dreifni, leiðrétt fyrir jafnar

LESP Change (mmHg)

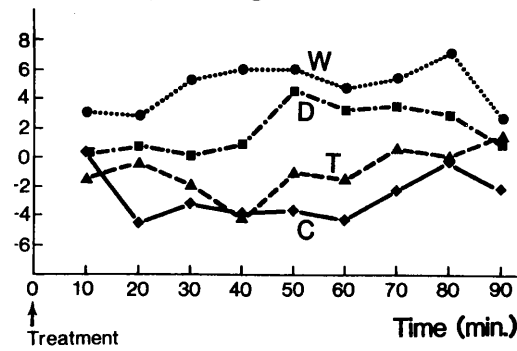


Fig.: Mean change in lower esophageal sphincter pressure (LESP) from average baseline after treatment with regular coffee (C), decaffeinated coffee (D), tea (T) and water (W).

tölur, var notuð til að meta áhrif meðferðar á pH (18). Fjölþátta samanburður, grundvallaður á Friedmann summum sætistalna (rank sums), var notaður til að finna mismun á áhrifum einstakra meðferða á pH. Allt tölfræðilegt mat miðaði við 0,05 marktækni.

Niðurstöður

LESP: Tafla I sýnir meðal og staðlað frávik á meðal LESP breytingu („leiðrétt“) miðað við grunnildi fyrir alla 12 þátttakendur í 90 mínútur eftir að meðferð er veitt. LESP hækkadi að meðaltali um 2,028 mmHg miðað við grunnildi eftir meðferð D og að meðaltali 4,870 mmHg við meðferð W. Hann lækkaði að meðaltali um 2,583 mmHg við meðferð C og 0,824 við meðferð T. Greining á dreifni grundvölluð á meðal LESP breytingum bendir til þess að greind meðferðaráhrif séu raunveruleg ($p < 0,001$). Engin áhrif einstakra tímabila ($p = 0,57$) eða yfirfærð áhrif ($p = 0,12$) fundust. Paraður samanburður á áhrifum meðferðar með notkun á Bonferroni skilmerkjum bendir til þess að svörun við meðferð W sé marktæk

Table I. "Corrected" lower esophageal sphincter pressure (mmHg).

Treatment	Mean ¹⁾	SEM
C	-2.583 ²⁾	1.428
D	2.028	2.138
T	-0.824 ²⁾	1.276
W	4.870	1.837

C: regular coffee; D: decaffeinated coffee; T: tea; W: water.

¹⁾ A negative value indicates a decrease from baseline and a positive one an increase.

²⁾ Significantly different from treatment W (Bonferroni, $p < 0,05$).

Table II. Post-treatment lower esophageal pH measurements.

Treatment	Number of reflux episodes			Percentage of time when pH was <4		
	Mean	SEM	Mean rank ¹⁾	Mean	SEM	Mean rank ¹⁾
C	1.17	0.46	2.7	1.60	0.72	2.9
D	0.92	0.74	1.8	1.10	0.69	1.9
T	2.08	0.90	3.6 ²⁾	3.19	1.97	3.3
W	0.33	0.19	1.9	0.39	0.20	1.9

¹⁾ Mean ranks are based on eight subjects: C: regular coffee; D: decaffeinated coffee; T: tea; W: water.

²⁾ Significantly different from treatments D and W (overall $p < 0,05$).

önnur en við meðferð C og T, en ekki ef miðað er við meðferð D.

Á mynd eru sýnd áhrif hvernar tilraunarlausanar (meðferðar) á breytingu á LESP hjá öllum þátttakendum, miðað við grunnildi í þær 90 mínútur sem mælt er. Endurtekin athugun á dreifni á LESP breytingum bendir til að hvorki tímaáhrif ($p=0,11$), verkun milli tíma og meðferðar ($p=0,29$) né verkun milli tíma og einstakra tímabila ($p=0,79$) séu fyrir hendi.

Að lokum sýndi skoðun á grunnildi LESP engan mismun í mælingum sem stafaði af meðferð, einstökum tímabilum eða yfirferðum áhrifum.

pH: Vélinda pH mælingar eru að hluta til teknar saman í töflu II. Aðeins einn einstaklingur hafði bakflæði fyrir meðferð (baseline). Fjórir einstaklingar fengu aldrei bakflæði, sama hver meðferðin var. Gögn frá hinum átta þátttakendum voru notuð til að skoða áhrif meðferðar á fjölda bakflæðistilvika. Marktæk meðferðaráhrif sáust hvað varðaði fjölda bakflæðistilvika ($p < 0,015$), en ekki þegar litið var á hlutfall heildartíma þegar pH var undir 4 ($p=0,065$). Þaður samanburður með tilliti til fjölda bakflæðistilvika sýndi að T meðferð leiddi marktækt oftar til bakflæðis en D og W meðferð en ekki C meðferð.

Umræða

Nedri vélinda hringvöðvi er talinn vera aðalvörnin gegn bakflæði. Vöðvinn er líffærafræðilega séð hólkur sem er ekki samhverfur hvorki þversum né langsum. Mældur þrýstingur innan hans fer því eftir því hvar þrýstingsnemann er með tilliti til lengdaráss og þverskurðar (14,15,19). Þetta hefur mikla þýðingu þegar LESP er mældur með svokölluðum hliðargatsnema (side hole sensor). Ef þessi mælitækni er notuð við stöðuga mælingu má búast við breytileika og vanmati á LESP vegna smáhreyfinga á nemanum í þverskurði vélindans.

Þegar notuð er sú aðferð að draga slíkan þrýstingsmæli í gegnum vélinda veldur það fólki óþægindum sem takmarkar fjölda mælinga. Ennfremur kallar endurtekning á samskonar mælingum með þessari tækni á nákvæmt eftirlit með öndun og kyngingu.

Við fyrri rannsóknir á áhrifum kaffis og koffíns á LES voru ofangreindar aðferðir notaðar (4–8,10) og gæti það verið skýringin á misvís-

andi niðurstöðum. Okkar rannsókn er öðruvísi að því leyti að LESP var mældur stöðugt með slíkon-gúmmí slíðurnema sem er betri en hliðargats tæknin (15). Þetta mælitæki skynjar mesta LESP nákvæmlega, óháð lengd hringvöðvans og röng mæling vegna hliðrunar á þrýstingsnemanum er ólíkleg þar sem hann er ekki næmur fyrir smáhreyfingum. Niðurstöður okkar sýndu að bæði venjulegt koffínríkt kaffi og te lækkar LESP, en koffínsnautt kaffi gerir það ekki. Þessi aukaverkun algengra koffínnihaldandi drykkja á starfsemi LES er studd þeim niðurstöðum sem stöðug pH mæling gaf.

Eftir að rannsókn okkar lauk hafa birst tvær rannsóknir þar sem beitt er svipaðri aðferðarfræði (21,22). Í annarri rannsókninni var beitt *Dent* slíður þrýstingsnema (21) og í hinni pH mæli í vélinda (22), en í hvorugri tilrauninni var báðum aðferðum beitt samtímis eins og við gerðum. Niðurstöður þessara tveggja rannsókna styðja í mörgu okkar niðurstöður, þó ekki að öllu leyti.

Rétt eins og í okkar rannsókn sýna báðar tilraunirnar að venjulegt, koffínríkt kaffi stuðlar að lækun á LESP (21) og auknu sýrubakflæði samkvæmt pH mælingu (22). Áhrif af koffínsnauðu kaffi voru ekki á sömu lund í þessum rannsóknum. Ófugt við okkar niðurstöður lækkaði LESP (21). Aftur á móti voru pH mælingar (22) sambærilegar okkar, það er koffínsnautt kaffi er marktækt betra en koffínríkt hvað varðar hættu á bakflæði. Okkar niðurstöður benda í fljótu bragði til þess að koffín eitt sér stuðli að bakflæði á sýru úr maga upp í vélinda. Skýringin gæti til dæmis verið sú að efnið slakaði á sléttum vöðva LES með því að blokka hvatann fosfódiesterasa rétt eins og teófillín gerir (20). Við könnuðum þessa einföldu skýringu ekki nánar en ef niðurstöður annarra rannsókna eru túlkaðar þá er tilgátan röng (5,21,22). Í framhaldi af þessu skal nefnt að bæði koffínríkt og koffínsnautt kaffi örva sýruframleiðslu og er munurinn veigalítil á þessum drykkjum (5,21,22). Ein tilraun til að skýra meira bakflæði orsakað af koffínriku kaffi en koffínsnauðu er sú kenning að fleiri efni en koffín fara forgörðum við það að gera kaffi koffínsnautt, til dæmis svokölluð hýdroxýtryptamíð sem hugsanlega stuðla að bakflæði (22).

Sú kenning að te sé jafnlíklegt venjulegu kaffi til að orsaka bakflæði er áhugaverð en passar ekki við okkar klínísku reynslu. Niður-

staða okkar er ekki heldur í samræmi við þá einu rannsókn, að okkar undanskilinni, sem gerð hefur verið á te og bakflæði og birtist mjög nýlega (22). Þetta ósamræmi gæti skýrst af mismunandi teblöndum þar sem okkar blanda var ef til vill sterkari en gerist og gengur á Vesturlöndum.

Við teljum raunhæft að yfirfæra niðurstöður okkar, sem fengust við rannsókn á heilbrigðum einstaklingum, yfir á sjúklinga með bólgu í vélinda vegna bakflæðis. Við ályktum því að sjúklingar með bakflæðissjúkdóm eigi að takmarka sem mest neyslu á koffínríku kaffi og ef til vill tei. Koffínsnautt kaffi virðist henta þessum sjúklingahópi betur.

Þakkið

Höfundar þakka Elísabetu Snorradóttur ritara fyrir hennar hjálp.

HEIMILDIR

1. Sziegoleit W, Forster W, Morl M, Schultz U. Klinische-Pharmakologische Doppelblinduntersuchungen mit unterschiedlichen Rostkaffeesorten bei gastroenterologischen Patienten. *Z Gesamte Inn Med* 1972; 27: 490-2.
2. Price SF, Smithson KW, Castell DO. Food sensitivity in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 240-3.
3. Richter JE, Castell DO. Drugs, foods and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis. *Med Clin N Am* 1981; 65: 1223-34.
4. Thomas FB, Steinbaugh JT, Fromkes JJ, Mekhjian HS, Caldwell JH. Inhibitory effect of coffee on lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1980; 79: 1262-6.
5. Cohen S, Booth GH. Gastric acid secretion and lower-esophageal-sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *N Engl J Med* 1975; 293: 897-9.
6. Cohen S. Pathogenesis of coffee-induced gastrointestinal symptoms. *N Engl J Med* 1980; 303: 122-4.
7. Westerman H, Müller-Wieland K, Spielman M. Oso-phagusdruck und Serumgastrin nach Kaffeegenuß. *Med Klin* 1977; 72: 2201-3.
8. Salmon PR, Redail SS, Wurzner HP, Harvey RF, Read AE. Effect of coffee on human lower oesophageal function. *Digestion* 1981; 21: 69-73.
9. Spiller MA. The chemical components of coffee. In: Spiller GA, ed. *The methylxanthine beverages and foods: chemistry, consumption and health effects*. New York: Alan R. Liss Inc., 1984: 91-147.
10. Dennish GW, Castell DO. Caffeine and the lower esophageal sphincter. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 993-6.
11. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 703-7.
12. Stein MR, Towner TG, Weber RW, Mansfield LE, Jacobson KW, McDonell JT, et al. The effect of theophylline on the lower esophageal sphincter pressure. *Ann Allergy* 1980; 45: 238-41.
13. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Mickey MR, et al. Effect of gastroesophageal reflux in normal adults. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 407-11.
14. Kaye MD, Showalter JP. Manometric configuration of the lower esophageal sphincter in normal human subjects. *Gastroenterology* 1971; 61: 213-23.
15. Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 1976; 71: 263-7.
16. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Int Med* 1982; 97: 93-103.
17. Fliess JL. *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. New York: John Wiley and Sons, 1986: 281-6.
18. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric Statistical Methods*. New York: John Wiley and Sons, 1973:138-40, 151-4.
19. Winans CS. The pharyngoesophageal closure mechanism: A manometric study. *Gastroenterology* 1972; 63: 768-77.
20. Ritchie JM. Central nervous system stimulants. In: Goodman LS, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan Publishing Co., 1975: 367-78.
21. Van Deventer G, Kamemoto E, Kuznici JT, Heckert DC, Schulte MC. Lower esophageal sphincter pressure, acid secretion and blood gastrin after coffee consumption. *Dig Dis Sci* 1992; 4: 558-69.
22. Wendl B, Pfeiffer A, Pehl C, Schmidt T, Kaess H. Effect of decaffeination of coffee or tea on gastric-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 283-7.