

Kofein-prirodni izvori, metabolizam i zdravstveni učinci

Majić, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:359117>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Preddiplomski studij Nutricionizam

ANA MAJIĆ

7860/N

**KOFEIN-PRIRODNI IZVORI, METABOLIZAM I ZDRAVSTVENI UČINCI
ZAVRŠNI RAD**

Predmet: Kemija i tehnologija uživala

Mentor: Prof. dr. sc. Draženka Komes

Zagreb, 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam
Zavod za procesno inženjerstvo
Laboratorij za MRA
Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

KOFEIN-PRIRODNI IZVORI, METABOLIZAM I ZDRAVSTVENI UČINCI

ANA MAJIĆ, 0058215927

Sažetak: Najvažniji izvori kofeina u svakodnevnom životu su kava i čaj, Mate čaj i guarana, dok je najmanji udio kofeina prisutan u kakaovom zrnju. Kofein je metilksantinski spoj koji je 1820. godine iz kave izolirao Friedrich Ferdinand Runge, dok je ksantinsku strukturu opisao Hermann Emil Fischer 1895. godine. Udio kofeina u guarani iznosi 4-7 %, u lišću čaja 3,5 %, u zrnju kave 1,1-2,2 %, u lišću Mate čaja 0,9-1,7 % i u kakovom zrnju oko 0,03 %. Istraživanja potvrđuju pozitivan utjecaj kofeina na krvožilni i živčani sustav, njegovo ergogeno djelovanje prilikom sportske izvedbe, te smanjenje prevalencije dijabetesa tipa 2, metaboličkog sindroma, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti i razvitka karcinoma jetre.

Gljučne riječi: bolesti, čaj, kava, kofein, metabolizam

Rad sadrži: 31 stranica, 11 slika, 4 tablice, 65 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Prof.dr.sc. Draženka Komes

Datum obrane:

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition
Department of Process engineering
Laboratory for measurement, regulation and control
Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

CAFFEINE-NATURAL SOURCES, METABOLISM AND HEALTH EFFECTS ANA MAJIĆ,
0058215927

Abstract: The most important sources of caffeine in everyday life are coffee and tea, Mate tea and guarana, while the smallest proportion of caffeine is present in cocoa beans. Caffeine is a methylxanthine compound isolated from coffee by Friedrich Ferdinand Runge in 1820, while the xanthine structure was described by Hermann Emil Fischer in 1895. The content of caffeine in guarana is 4-7%, in tea leaves 3.5%, in coffee beans 1.1-2.2%, in Mate tea leaves 0.9-1.7% and in what beans about 0.03%. Research confirms the positive effect of caffeine on the cardiovascular and nervous systems, its ergogenic action during sports performance, reducing the prevalence of type 2 diabetes, metabolic syndrome, Alzheimer's and Parkinson's disease and the development of liver cancer.

Keywords: caffeine, coffee, diseases, metabolism, tea

Thesis contains: 31 pages, 11 figures, 4 tables, 65 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD Draženka Komes, full professor

Defence date:

Sadržaj

1.	UVOD	1
2.	TEORIJSKI DIO.....	2
2.1.	POVIJEST KOFEINA.....	2
2.2.	FIZIKALNE KARAKTERISTIKE KOFEINA	2
2.3.	IZVORI KOFEINA	3
2.3.1.	Čaj	3
2.3.2.	Mate čaj	6
2.3.3.	Kava	7
2.3.4.	Kakaovo zrno	9
2.3.5.	Guarana	11
2.4.	METABOLIZAM KOFEINA U LJUDSKOM ORGANIZMU	13
2.5.	INDIVIDUALNE VARIJABILNOSTI ENZIMA ODGOVORNIH ZA RAZGRADNJU KOFEINA.....	15
2.6.	MEĐUDJELOVANJE KEMIJSKIH SPOJEVA I KOFEINA.....	16
2.7.	UTJECAJ KOFEINA NA ORGANIZAM	17
2.7.1.	Krvožilne bolesti i kofein.....	17
2.7.2.	Kofein i simpatički sustav.....	19
2.7.3.	Kofein i dijabetes tipa 2	19
2.7.4.	Kofein i neurodegenerativne bolesti.....	20
2.7.5.	Metabolički sindrom	21
2.7.6.	Kofein i karcinom jetre	22
2.8.	KOFEIN KAO ERGOGENO SREDSTVO	22
3.	ZAKLJUČAK.....	23
4.	POPIS LITERATURE	24

1. UVOD

Većina stanovnika širom svijeta dan započinje ispijanjem jutarnje kave ili čaja, koji osim što nam daju energiju za svakodnevne aktivnosti, predstavljaju i važan dio kulture pojedinih naroda. Uz kavu i čaj, kao najpoznatije izvore kofeina u pojedinim dijelovima svijeta učestalo se konzumira Mate čaj i proizvodi na bazi guarane. Svjetska konzumacija kave 2020./2021. godine iznosila je 999,78 milijardi kilograma kave. U odnosu na prethodnu godinu došlo je do blagog porasta u potrošnji kave za oko 15 milijuna kilograma konzumirane kave. Ukupna potrošnja čaja 2020-te godine iznosila je 6,3 milijardi kilograma, te se smatra kako će za pet godina globalna konzumacija iznositi 7,4 milijarde kilograma čaja. Konzumacija Mate čaja nije globalno rasprostranjena kao primjerice kave ili čaja, već je uglavnom koncentrirana u zemljama Bliskog Istoka ili Južne Amerike. Godišnja potrošnja Mate čaja po glavi stanovnika u Urugvaju iznosi nešto više od 8 kg, dok u Argentini iznosi oko 6,5 kg. Za kakaovo zrno, kao sirovinu s najmanjim udjelom kofeina, predviđa se da će do kraja 2021. godine njegova proizvodnja iznositi 4,8 milijuna tona (Statista, 2021).

Svakodnevna konzumacija kofeina od 3 mg do 5,7 mg / kg tjelesne mase prema Europskoj agenciji za sigurnost hrane smatra se prihvatljivom i sigurnom za zdravlje (EFSA, 2021). Doze kofeina više od graničnih maksimalnih vrijednosti mogu dovesti do intoksikacije organizma, i time povezanih negativnih posljedica po ljudsko zdravlje. Uz dokazane brojne pozitivne zdravstvene učinke kofeina na krvožilni i živčani sustav te prevalenciju dređenih bolesti, kofein povećava izdržljivost prilikom sportskih izvedbi čiji je učinak općepoznat među amaterima, ali i među profesionalnim sportašima jer je označen kao dopušteno sredstvo od strane Antidopinške svjetske organizacije u udjelu manjem od 150 mg mL⁻¹ (WADA, 2013).

Cilj ovog rada je napraviti pregled prirodnih izvora kofeina, među kojima su neki manje poznati poput guarane, Mate čaja ili kakaovca, za razliku od kave i čaja koji su poznati u cijelom svijetu. Potom će biti opisan metabolizam kofeina u ljudskom organizmu na što će se nadovezati i utjecaj kofeina i njegovih metabolita iz različitih prirodnih izvora, ponajviše čaja i kave, na različite organske sustave.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. POVIJEST KOFEINA

Konsumacijom napitaka poput čaja i kave, a posebice kave, uočene su specifične fiziološke promjene u organizmu čovjeka čime je zaključeno kako je učinak posljedica prisustva neke aktivne komponente u napitku.

Prema literaturnim podacima, njemački pisac Johann Wolfgang von Goethe donio je mladom kemičaru Rungea kutiju zrna arapske kave sa zahtjevom da ih analizira. Nakon nekoliko mjeseci Friedrich Ferdinand Runge je 1820. godine po prvi put izolirao kofein iz kave (Weinberg i Bealer, 2001).

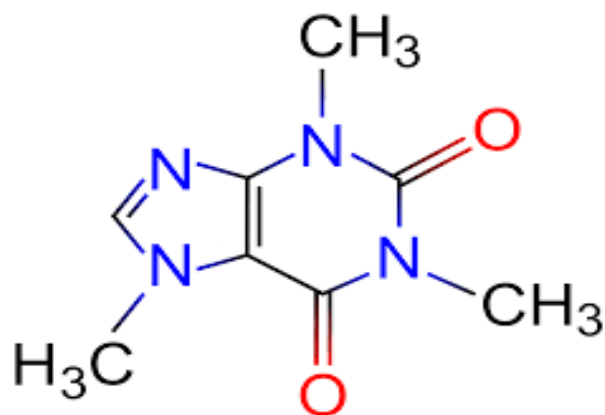
Hermann Emil Fischer proučavajući strukturu kofeina 1895. godine koristio se postupkom oksidacije vlažnim klorom gdje je došao do saznanja o heterocikličkoj strukturi ksantina koja je vrlo slična strukturi mokraćne kiseline. Sintetičkim postupkom utvrdio je da izolirani spoj ima ksantinsku strukturu (Fredholm, 2011).

2.2. FIZIKALNE KARAKTERISTIKE KOFEINA

Bioaktivni spoj kofein strukture 1,3,7-trimetilksantin metilirana je baza purina nastala kao produkt razgradnje purina čija je strukturna formula prikazana na slici 1 (Volk i Creighton, 2013).

Čisti kofein ima oblik bijelih, šesterokutnih kristala koji se mogu usitniti u mekani prah. Gorkog je okusa. Točka taljenja iznosi 235°C-238°C, a molekulska masa 194,19 g mol⁻¹. Topljiv je u kloroformu i metilen kloridu, a umjereno topljiv u etanolu (1,5 g (100mL)⁻¹). Također, kofein je umjereno topljiv u vodi na sobnoj temperaturi (2 g x (100mL)⁻¹), ali je dobro topljiv u kipućoj vodi (66 g x (100mL)⁻¹).

Kofein ne sadrži nikakve stereogene centre te je stoga klasificiran kao akiralna molekula. Slaba je baza zbog čega je potrebna jaka kiselina za njegovo protoniranje (Gaspar i Ramos, 2016).



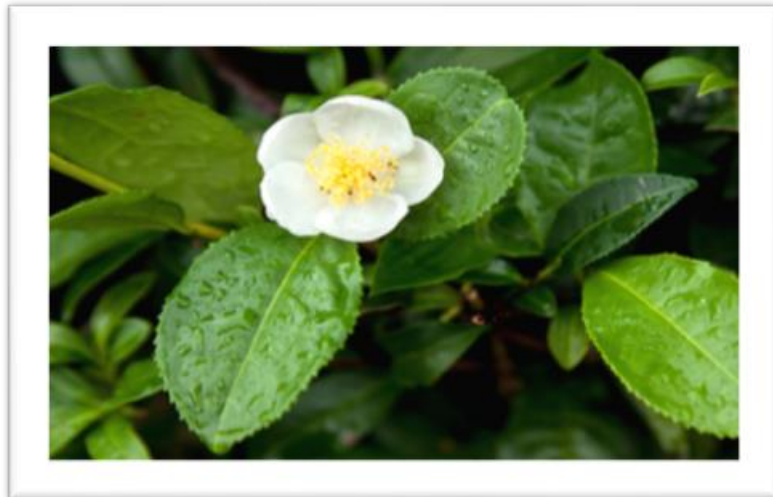
Slika 1. Strukturna formula kofeina (Anonymus 1, 2021)

2.3. IZVORI KOFEINA

Kofein je prirodni spoj koji se nalazi u biljnim vrstama koje pretežno rastu u tropskim ili suptropskim regijama svijeta u kojima kofein najčešće ima ulogu prirodnog pesticida (Sledz i sur, 2015). Najvažniji prirodni izvori kofeina su kava i čaj, u pojedinim dijelovima svijeta Mate čaj i guarana, dok je u malim udjelima kofein zastupljen i u kakaovom zrnu.

2.3.1. Čaj

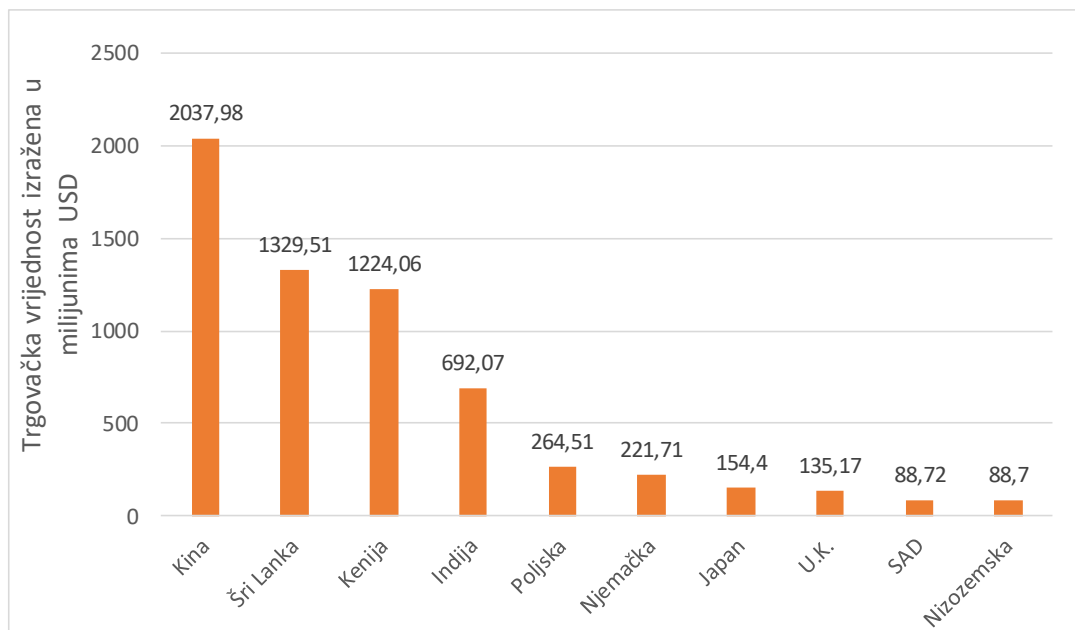
Čaj se proizvodi isključivo od biljke *Camellia sinensis* od čijih listića daljnjim procesiranjem nastaje zeleni, oolong, bijeli i crni čaj. Najznačajnija razlika među ovim čajevima je način procesiranja listića čaja prikazanih na slici 2. Svaki od navedenih ima različit okus, boju i udio kofeina. Sastav čaja je veoma varijabilan pošto ovisi o tipu procesiranja, starosti listića, klimi, položaju plantaže i načinu uzgoja biljke (Tfouni i sur., 2018). Zeleni čaj nije fermentiran te je pripremljen od mladih listića biljke *Camellie sinensis* koji su izloženi pari ili visokim temperaturama kako bi se inaktivirao enzim polifenol oksidaza zaslužna za oksidaciju i fermentaciju (Sajilata i sur., 2008).



Slika 2. *Camellia sinensis* (Anonymus 2, 2021)

Crni čaj je fermentirani čaj koji sadrži najviši udjel kofeina (Tfouni i sur., 2018).

Predviđa se da će svakog desetljeća proizvodnja čaja rasti za 2,2 % čime će 2027. godine doseći vrijednost od 4,4 milijuna tona na godinu od čega se 3,3 milijuna tona odnose na zeleni čaj uz kojeg se veže najveći broj pozitivnih zdravstvenih učinaka (FAO, 2021). Slika 3 prikazuje najveće zemlje izvoznice čaja i trgovačku vrijednost čaja izraženu u milijunima američkih dolara.



Slika 3. Grafički prikaz najvećih zemalja izvoznica čaja (Statista, 2021)

Chin i sur. (2008) proveli su analizu udjela kofeina dvadeset različitih vrsta čajeva (od kojih su tri vrste bile dekofeinizirane) koji su pripremani preljevanjem listića čaja sa 177,44 mL deionizirane vode temperature od 90 °C do 95 °C. Također je zagrijavano još osam posuda koje su sadržavale 236,59 mL deionizirane vode, te su one predstavljale kontrolnu skupinu. Ekstrakcija filter vrećica s listićima čaja provodila se 1, 3 ili 5 minuta nakon čega su se uzorci miješali 30 sekunda. Analiza udjela kofeina u pojedinom uzorku provodila se pomoću plinske kromatografije. Raspon u kojem se kretao udjel kofeina bio je od 0 do 61 mg po porciji. Udjel kofeina u dekofeiniziranim čajevima bio je manji od 12 mg. Tablica 1 nudi prikaz udjela kofeina u svakoj ispitivanoj vrsti čaja u ovisnosti o vremenskom trajanju ekstrakcije. Najveći udjel kofeina sadrži crni čaj u rasponu od $1,8 \text{ mg} \times (177,4 \text{ mL})^{-1}$ (dekofeinizirani crni) do $51 \text{ mg} \times (236,59 \text{ mL})^{-1}$ (Stash Earl Grey Black). Zeleni čaj sadrži od $16 \text{ mg} \times (177,4 \text{ mL})^{-1}$ do $39 \text{ mg} \times (236,59 \text{ mL})^{-1}$ kofeina. Prema dobivenim rezultatima pokazalo se da su optimalni uvjeti ekstrakcije kofeina petominutno izlaganje vrećica čaja 177,4 mL prokuhanoj deioniziranoj vodi pri čemu ukupna učinkovitost ekstrakcije iznosi 60 %, dok ukupna učinkovitost izlaganja vrećica čaja 236,59 mL iznosi 78% (Chinn i sur., 2008).

Tablica 1. Udio kofeina u različitim vrstama čaja (Chinn i sur., 2008)

Trajanje ekstrakcije							
		1min		3min		5 min	
Brend	Tip čaja	mg x (177,4 mL) ⁻¹	mg x (236,59mL) ⁻¹	mg x (177,4 mL) ⁻¹	mg x (236,59mL) ⁻¹	mg x (177,4 mL) ⁻¹	mg x (236,59mL) ⁻¹
Lipton dekofeinizirana	Dekofeini-zirani crni	1,8	2,8	2,7	3,9	3,1	4,2
Stash Darjeeling Black	Crni	14	26	22	36	27	44
Stash Earl Grey Black	Crni	24	39	41	48	47	51
Stash Premium Green	Zeleni	16	24	27	29	36	39
Stash fuzija Green i White	Zeleni /Bijeli	15	30	26	35	28	36
Exotica China White	Bijeli	23	32	41	37	47	34

2.3.2. Mate čaj

Mate čaj (*Ilex paraguariensis*) je biljka koja raste u suptropskim i tropskim područjima Južne Amerike poput Argentine, južnog Čilea, zapadnog Paragvaja i istočnog Urugvaja. Na slici 4 može se vidjeti prikaz stabla Mate čaja i listova koji odlaze na daljnje procesiranje. Procesiranje Mate čaja uključuje mljevenje, sušenje i prženje listova čaja (Bastos i sur., 2005). Listovi *Ilex paraguariensis* prelijevaju se vrućom vodom čime nastaje napitak koji se u Argentini i Urugvaju naziva Mate ili chimarrao, dok se u Paragvaju listići prelijevaju hladnom vodom i napitak se naziva Terere (Colpo i sur., 2016).



Slika 4. *Ilex paraguariensis* (Anonymus 3, 2020)

Argentina je najveći izvoznik Mate čaja 2019. godine. Otprilike 837 000 tona proizvedeno je 2019. godine. U odnosu na prethodnu godinu proizvodnja Mate čaja porasla je za 3,5 %. 31 248 tisuća kilograma Mate čaja izvezeno je u Siriju iste te godine, dok je u Čile izvezeno puno manje Mate čaja u vrijednosti od 4 434 tisuće kilograma Mate čaja (Statista, 2019).

Način uzgoja, obrade i čuvanja čaja utječu na karakteristike i kemijski sastav istog. Također, udjeli metilksantina ovise o varijetetu Mate čaja. Uočeno je kako listići čaja *Ilex paraguariensis* varijetet *paraguariensis* sadrže 0,65 % kofeina i 0,12 % teobromina, dok *Ilex paraguariensis* varijetet *vestita*, koji je domaća sorta brazilskog podrijetla, sadrži 0,003 % kofeina i 0,22 % teobromina (Cardozo i sur., 2007). Ukupni metilksantini i udjel kofeina mijenjaju se ovisno o području uzgoja biljke. Istraživanje provedeno na tri lokacije dokazalo je kako promjenom mjesta uzgoja, neovisno o podrijetlu, udjel kofeina u biljkama nije isti, dok promjene u udjelu teobromina nisu uočene. Omjer kofeina i teobromina varirao je između 6,43 (biljke uzgajane

u Guarapuavi), preko 5,98 (Ivai područje) do Rio Azul s omjerom od 5,01 (Cardozo i sur., 2007).

S obzirom na tehnološku obradu Mate čaja i čajeva biljke *Camellie sinensis* znanstvenici su proveli 2018. godine analizu udjela kofeina sadržanih u istima. Kromatografskom analizom koja je provedena na različitim vrstama čajeva utvrđeno je da Mate čaj sadrži najmanji udjel kofeina čije vrijednosti su iznosile od 3,7 do 7,7 mg x (100 mL)⁻¹ za infuziju (Tfouni i sur., 2018). Analizom provedenom 2011. određen je udjel kofeina Mate čaja u vrijednosti od 4 mg x (100 mL)⁻¹, čime se potvrđuju rezultati udjela kofeina u rasponu od 3,7 do 7,7 mg x (100 mL)⁻¹ dobivenom iz prethodno navedenog istraživanja (Rostagno i sur., 2011). Rezultati istraživanja Bastosa i sur. (2005) potvrdili su da se konzumacijom jedne šalice Mate čaja volumena 182 mL unosi prosječno 13 mg kofeina. Naravno, ovisno o proizvođaču minimalni udjeli kofeina mogu iznositi 8 mg, a maksimalni 20 mg kofeina.

2.3.3. Kava

Kava raste u područjima Južne i Centralne Amerike, na Karibima, u Africi i Aziji. Postoje dva varijeteta kave koja su najčešća u proizvodnji, a to su *Coffea Arabica* (slika 5) i *Coffea Robusta*. *Coffea Arabica* potječe iz Etiopije te je prepoznata po svom blagom i aromatičnom okusu, dok *Coffea Robusta* ima izraženiji okus i aromu. Varijetet Robusta otporniji je na vlagu, loše vremenske uvjete i temperature, dok je varijetet Arabica osjetljiviji, stoga i ekonomski neisplativiji za uzgoj. Aroma i okus kave formiraju se tijekom prerađivanja kave, posebice, prženjem.



Slika 5. *Coffea arabica* (Anonymus 4, 2021)

Vrijednost izvezene kave u razdoblju prvih osam mjeseci godine kave 2020./2021 iznosila je 87,3, dok je tijekom istog perioda, godinu prije, vrijednost iznosila 85,4 milijuna vreća. Ukupna proizvodnja kave u godini kave 2020./2021. iznosila je 169,50 milijuna vreća kave, čime se uočava porast proizvodnje kave za 0,3 % u odnosu na prethodnu godinu 2019./2020. kada je vrijednost iznosila 168,94 milijuna vreća kave (ICO 2021). Na slici 6 prikazani su najveći izvoznici kave 2020. godine prema podacima Međunarodne organizacije za kavu (ICO 2020). Prosječni unos kofeina iz kave iznosi 75 mg. Najveći unos kofeina iz kave karakterizira skandinavske zemlje te on iznosi od 320 do 400 mg na dan, dok je najmanji unos u Azijskim zemljama poput Kine i Indije, gdje on iznosi 50 mg na dan, što je i razumljivo s obzirom na konzumaciju dostupnih čajeva. Unos kofeina na zapadu iznosi od 170 do 230 mg na dan (Štalić i sur., 2016).



Slika 6. Prikaz najvećih izvoznika kave (ICO, 2020)

Udjeli kofeina u kavi varijabilni su zbog toga što ovise o vrsti i varijetetu biljke iz roda Coffee, položaju plantaže te o načinu procesiranja i proizvodnje. Svaka vrsta i varijetet kave sadrže određeni udjel kofeina. Robusta sadrži duplo više kofeina od Arabice, čak 2,2 % kofeina u suhoj tvari, dok Arabica sadrži 1,1 % kofeina suhe tvari (Štalić i sur., 2016). Varijetet Robusta sadrži oko 131-220 mg kofeina u 150 mL kave, dok varijetet Arabica sadrži oko 71-120 mg kofeina u 150 mL kave (You i sur., 2011). Varijabilnost u udjelima kofeina povećava i miješanje različitih vrsta kava čime se dobiva kava koja sadrži kofein u drugačijim udjelima od ishodišnog u pojedinoj vrsti. Različiti način pripreme kave rezultirati će i različitim udjelima kofeina u

pripremljenom napitku Udjeli kofeina u različito pripremljenim napitcima prikazani su u tablici 2, dok je udjel kofeina u kavama hrvatskog vodećeg proizvođača prikazan u tablici 3 (Štalić i sur., 2016).

Tablica 2. Udjel kofeina u različito pripremljenim napitcima kave (Štalić i sur., 2016)

KAVA	SERVIRANJE	KOFEIN (mg)
Espresso	46-60 mL	107 (25-214)
Filtar	250 mL	80 (40-280)
Turska	200 mL	80-135
Bez kofeina	250 mL	2-12
Instant	200 mL	60 (12-169)

Tablica 3. Udjel kofeina u kavama vodećeg hrvatskog proizvođača (Štalić i sur., 2016)

KAVA		KOFEIN (mg)
Espresso	1 espresso (30 mL)	87-96
Espresso (100% Arabica)	1 espresso (30 mL)	58
Espresso bez kofeina	1 espresso (30 mL)	4
Turska kava	1 žlica mljevene kave	97-133
Turska kava (podgrijana)	1 žlica mljevene kave	128
Kava za filtir aparate	1 žlica mljevene kave	52
Instant kava	1 žličica instant kave	46-50
Instant kava bez kofeina	1 žličica instant kave	3
Instant cappuccino (klasični ili s aromom čokolade ili vanilije)	1 vrećica (14-18 g)	65-88

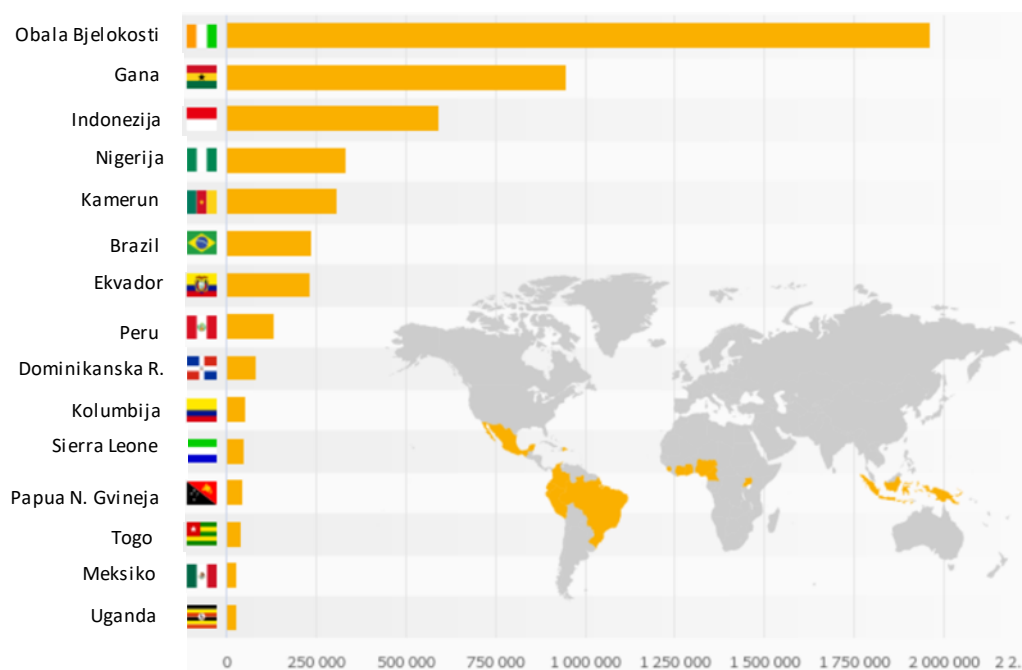
2.3.4. Kakaovo zrno

Kakaovac (*Theobroma cacao* L.) raste u vlažnim tropskim područjima Latinske i Srednje Amerike i Afrike. Unutar ploda kakaovca (slika 7) nalaze se zrna koja se koriste za proizvodnju kakaovog praha i čokolade. Kakaova zrna sadrže masti, ugljikohidrate, proteine, vitamine, mineralne tvari, ali i raznolik bioaktivni sastav u kojem dominiraju polifenoli i metilksantini. (Samaninengo i sur., 2020).



Slika 7. *Theobroma cacao* (Anonymus 5, 2020)

Obala Bjelokosti najveći je izvoznik kakaovog zrna s količinama od 2 000 000 tona. Potom ju slijede Gana, Indonezija i Nigerija kao države izvoznice kakaovog zrna u stotinama tisuća tona. Na slici 8 prikazane su države izvoznice kakovog zrna u 2018. godini (FAO, 2018).



Slika 8. Prikaz zemalja izvoznica kakaovog zrna s pripadajućim vrijednostima izraženim u tonama (FAO, 2018)

U kakaovom zrnju ima najviše metilksantina teobromina, dok je kofein zastupljen u puno manjem udjelu (Samaninengo i sur., 2020). Iznimno je važan način obrade ploda kakaovca, genotip, uzgoj, klimatski uvjeti, fermentacija i skladištenje kakovog zrna zbog utjecaja na udjel bioaktivnih komponenti, kao što je kofein (Marseglia i sur., 2016).

Istraživanje provedeno 2020. godine temeljilo se na izračunu udjela kofeina i teobromina kakaovog zrna nakon potpune obrade. Naime, cilj je bio dokazati varijabilnost u sastavu kofeina i teobromina u odnosu na različita područja uzgoja kakaovca. Uzeti su uzorci kakaovog zrna iz tri provincije Sucumbios, Francisco de Orellana i Napo smještene na Pacifičkom priobalju te iz tri provincije smještene na Amazonskom priobalju. Nakon potpune obrade kakaovog zrna Soxlet aparaturom odvojena je mast iz kakaovog praha dobivenog mljevenjem i prosijavanjem kakaovog zrna. Pomoću HPLC metode (tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti) određeni su udjeli kofeina i teobromina. Kofein je pokazao značajnu varijaciju s obzirom na područje uzgoja gdje je raspon kofeina amazonskog područja uzgoja iznosio ($0,32 \pm 0,06$ do $0,43 \pm 0,11$) i Pacifičkog od ($0,20 \pm 0,05$ do $0,33 \pm 0,09$ g x (100 g)⁻¹) (Samaniego i sur., 2020).

2015. godine provedena je analiza kofeina u čokoladama na srpskom tržištu i rezultati su pokazali da se udjel kofeina kretao u rasponu od 0,3 do 0,8 mg x mL⁻¹ (Todorović i sur., 2015).

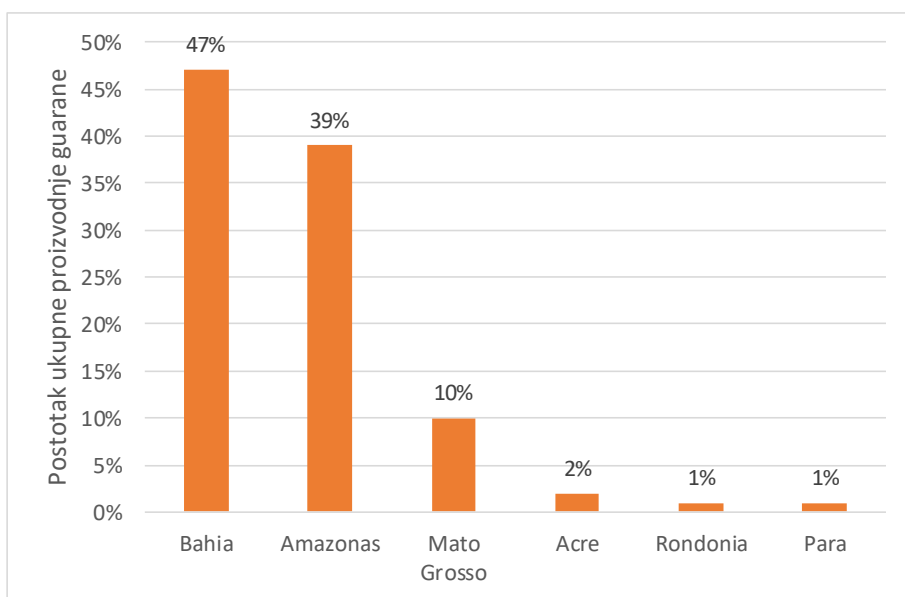
2.3.5. Guarana

Guarana (*Paullinia cupana*) ima dugu tradiciju primjene kao ljekovita biljka u lokalnim zajednicama Amazone, posebice poznata po stimulirajućim svojstvima. Varijetet Typica uzgaja se u područjima Venezuele, dok se varijetet Sorbillis uzgaja u područjima Brazila. Varijetet Sorbilis je jedini varijetet guarane korišten u komercijalne svrhe. U novije vrijeme proizvodnja guarane se sve više komercijalizira zbog prepoznatih terapijskih učinaka na ljudski organizam (Schimpl i sur., 2013). Na slici 9 prikazani su plodovi guarane, odnosno crveno narančasti arilusi sa crnim sjemenkama.



Slika 9. *Paullinia cupana* (Schimpl i sur., 2013)

Najveća država izvoznica guarane je Brazil. Naime, Brazil ima oko 15 000 hektara usjeva guarane u područjima Bahie, Amazonas, Acra, Rondonia, Mato Grosso i Para (slika 10) . Produktivnost iznosi 278 kilograma guarane po jednom hektaru. Većina proizvedene guarane ne izvozi se, već se koristi za proizvodnju bezalkoholnih pića (70 %) i sirupa (30%) unutar države Brazil. Sjemenke su najvrijedniji dio guarane. One sadrže najveći udio kofeina među svim prirodnim izvorima kofeina i izrazito su cijenjene.



Slika 10. Proizvodnja guarane u brazilskim pokrajinama (Atroch i Nascimento, 2018)

Izolaciju kofeina iz guarane proveo je Theodor Martius 1826. godine, pri čemu je detektiran povećani udjel spoja koji je nazvan guaranin, za kojeg se kasnije potvrdilo da je to spoj kojeg čini kofein vezan za tanine (Erickson i sur., 1984) .

Najveći udjel kofeina nalazi se u sjemenkama, dok crveni arilus ne sadrži kofein (Schimpl i sur., 2013).

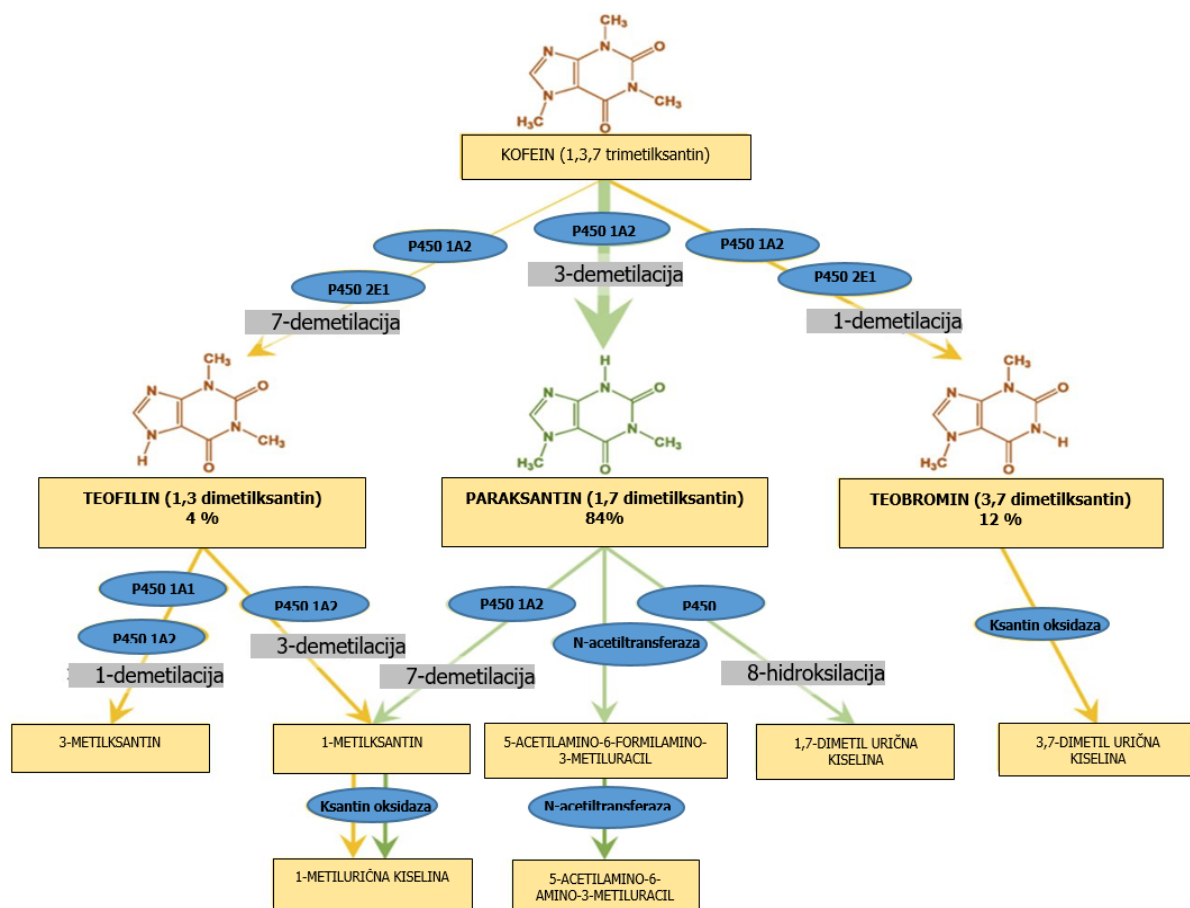
S obzirom na kultivaciju i način obrade guarane sastav kofeina se mijenja, no njegov udjel u sjemenkama guarane je svejedno vrlo visok, neovisno o navedenim čimbenicima iznosi od 2,5 % do 6 %. Uspoređujući s ostalim prirodnim izvorima poput *Coffee arabica*, *Camellia sinensis* ili *Ilex paraguariensis* guarana sadrži najveći udjel kofeina (Schimpl i sur., 2013).

2.4. METABOLIZAM KOFEINA U LJUDSKOM ORGANIZMU

Kofein se najvećim dijelom apsorbira u tankom crijevu (80 %), a ostatak (20 %) u želucu (Chvasta i Cooke, 1971). Apsorpcija kofeina u krvotok događa se nakon 45 minuta, dok se najveći udjel kofeina u krvi doseže između 15 i 120 minute (Chung i Cha, 1997). Metabolizam kofeina primarno se odvija u jetri kroz uzastopne demetilacije i oksidaciju C8. P450 1A2 je glavni enzim za metaboliziranje kofeina. P450 1A2 se nalazi samo u jetri. On predstavlja 15% citokroma P450 u jetri čovjeka i metabolizira više od 90 % kofeina (Arnaud, 2011). P450 1A2 katalizira 1-, 3- i 7-demetilaciju kofeina, 7-demetilaciju paraksantina i 1- i 3-demetilacije teofilina. Također, P450 1A2 je gotovo potpuno odgovoran za većinu biokemijskih reakcija koje se tiču kofeina i njegovih metabolita. Kofein se pomoću CYP1A2 biotransformira najvećim dijelom u paraksantin (84 %), nešto manje u teofilin (12%) i najmanje u teobromin (4 %). CYP2E1 je pretežno odgovoran za nastanak teofilina i teobromina (Gu i sur., 1992). CYP2D6- Met katalizira demetilaciju kofeina i 8-hidroksilaciju, dok CYP2E1 igra više manjih uloga u tim putovima. Također, CYP3A4 posreduje 8-hidroksilaciju i može biti uključen u in vivo sintezu 1,3,7-TMU (trimetiluree). Dakle, najmanje četiri CYP izoforme doprinose metabolizmu kofeina pri udjelu kofeina od 3 mmol x mL⁻¹, dok pri udjelu od 0,1 mmol x mL⁻¹ ključni izoenzimi citokroma P450 uključeni u metabolizam kofeina su CYP1A2 i CYP1A1 (Ha i sur., 1996). N-acetiltransferaza-2 (NAT2) je ključni enzim metabolizma kofeina koji katalizira pretvorbu paraksantina u 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracil. Ksantin oksidaza (XO) katalizira pretvorbu 1-metilksantina u 1-metilurinsku kiselinu. Zbog varijabilne aktivnosti CYP1A2 metaboliziranje kofeina nije jednako kod svih ljudi (Landi i sur., 1999). Naime, aktivnost CYP1A2 ovisi o spolu, rasi, genetskim polimorfizmima, bolestima i izloženosti raznim

metaboličkim induktorima (Rasmussen i sur., 2002). Preko fecesa izlučujemo većinu unesenog kofeina. Spojevi pronađeni u ljudskom fecesu, a koji su nastali metaboliziranjem kofeina bili su 1,7-dimetilksantin (44 %), 1-dimetilurinska kiselina (38 %), 1,3-dimetilurinska kiselina (14 %), 1,3,7-trimetilurinska kiselina (6 %) i kofein (2 %) (Callahan i sur., 1982).

Kofein je dovoljno lipofilan da prođe kroz sve stanične membrane, krvno-moždanu i placentalnu barijeru (Lachance i sur., 1983; Tanaka i sur., 1984). Kofein prolazi kroz placentalnu barijeru pasivnom difuzijom preko majke u tijelo djeteta. Izmjereni su visoki udjeli kofeina u nedonoščadi čije su majke svakodnevno konzumirale kofein (Khanna i Somani, 1984).



Slika 11. Prikaz puteva i enzima uključenih u razgradnju kofeina (Nehlig, 2018)

2.5. INDIVIDUALNE VARIJABILNOSTI ENZIMA ODGOVORNIH ZA RAZGRADNJU KOFEINA

Promjene u farmakodinamici i farmakokinetici kofeina događaju se ovisno o genetičkim obilježjima jedinice (Yang i sur., 2010).

Velike interindividualne varijabilnosti u aktivnosti CYP1A2 utječu na razgradnju kofeina. Kao što je prikazano na Slici 11, CYP1A2 uključen je u mnoge puteve razgradnje kofeina, teofilina i paraksantina. Razlike u aktivnosti CYP1A2 objašnjene su genskim polimorfizmom. Zamjena baze adenina (A) u citozin (C) na položaju 163 (rs762551) u genu CYP1A2 smanjuje enzimsku induktivnost. U plazmi ili mokraći, proučavajući odnos kofein-metabolit nakon unosa kofeina može se opisati aktivnost CYP1A2 (Sachse i sur., 1999). Nositelji baze C (54 % populacije) metaboliziraju kofein sporije od homozigotnih osoba za alel 163A / A (CYP1A2 * 1A) koji se smatraju brzim metabolizatorima kofeina (46 % stanovništva) (Sachse i sur., 1999; Cornelis i sur., 2006). Prema istraživanjima provedenima na populacijama iz Arkansasa, Italije i Kine, aktivnost CYP1A2 ima trimodalni oblik, sporo metabolizirajućeg fenotipa (12–13 %), srednje metabolizirajućeg fenotipa (51 %–67 %) i brzo metabolizirajućeg fenotipa (20–37 %). 50 % stanovništva Europe spada u kategoriju sporo i srednje metabolizirajućih fenotipa (Butler i sur., 1992).

Također, polimorfizam postoji na razini CYP2A6, jetrenog enzima, koji sudjeluje u metabolizmu paraksantina na 1,7-dimetilurinsku kiselinu. Etnička pripadnost i genotip CYP2A6 prediktori su aktivnosti CYP2A6. Raspodjela i aktivnost enzima značajno se razlikuju kod Šveđana i Korejaca. Aktivnost CYP2A6 veća je kod Šveđana nego kod Korejaca, čak i među nositeljima brzih genotipova; 3,2 % Šveđana i 18,8 % Korejaca spori su metabolizatori. Kod Šveđana se češće pronalaze funkcionalni aleli CYP2A6 i brži genotipovi, dok su defektni aleli i spori genotipovi češći kod Korejaca (Đorđević i sur., 2013).

N-acetiltransferaza-2 (NAT2) je ključni enzim u metabolizmu kofeina. On metabolizira razgradnju paraksantina na 5-acetil-amino-6-formilamino-3-metiluracil. Morfizmi gena NAT2 pokazuju tipičnu bimodalnu raspodjelu, s 47 % brzih acetilatora i 53 % sporih acetilatora u danskoj populaciji. Ne postoji spolna razlika u postotku usporenih acetilatora (muškarci 58 % i žene 51 %) (Welfare i sur., 2000). Na raspodjelu aktivnosti NAT2 utječe entitet. Genotip brzog acetilatora NAT2 češći je kod Korejaca i Japanaca (89 %), dok genotip sporih acetilatora prevladava kod Šveđana (62 %) i Srba (55 %). Aktivnost NAT2 također je veća kod Korejaca nego kod Šveđana (Saruwatari i sur., 2002; Đorđević i sur., 2013). Dik i sur. (2014) proučavali su posljedice vezane uz konzumaciju kofeina i poliformizam CYP1A2 i NAT2 .

Uočeno je da ispitanici koji konzumiraju velike količine kave i čaja, te koji sadrže sporu CYP1A2 ili NAT2 aktivnost imaju isti rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma kao potrošači kave i čaja

s brzim CYP1A2 ili NAT2. Ovim saznanjem zaključuje se da ne postoji povezanost između konzumacije kave i čaja i rizika od raka debelog crijeva

Ksantin oksidaza (XO) je jedna od dvaju međusobno zamjenjivih oblika ksantin oksidoreduktaze i opsežno je proučavan zbog njegove uloge u katabolizmu purina. Oksidacija 1-metilksantina (sekundarni metabolit kofeina) do 1-metilurne kiseline (1MU) katalizira se isključivo ksantin oksidazom, a omjer metabolita koji se izlučuju u mokraću koristi se kao indeks aktivnosti ovog enzima (Kalow i Tang, 1991). XO aktivnost nije se značajno razlikovala između Šveđana i Korejaca, jedino je kod Šveđana, XO aktivnost bila veća kod žena nego kod muškaraca (Đorđević i sur., 2012).

2.6. MEĐUDJELOVANJE KEMIJSKIH SPOJEVA I KOFEINA

Kofein ima najistaknutije djelovanje na ljudski organizam od svih metilksantina. Njegova sposobnost djelovanja na prevenciju pojedinih bolesti je različita s obzirom na izvor kojim unosimo kofein. Naime, učinci kofeina ovise o prisutnosti drugih spojeva i njihovog međudjelovanja u određenom prirodnom izvoru (Carrageta, 2018).

Rezultat istraživanja provedenog u Iranu prilikom kojeg su ispitanici svakodnevno unosili 100 mg kofeina iz crnog čaja pokazuje da crni čaj povećava prevalenciju od nastanka krvožilnih bolesti (KVB). Za razliku od crnog čaja kava je pokazala potpuno suprotno djelovanje prilikom unosa istog udjela kofeina. Naime, zbog fermentacije kojoj su podvrgnuti listići crnog čaja dolazi do značajne promjene u sastavu flavonoida, pa s tim i potpuno drugačijeg utjecaja na organizam (Gaeini, 2019). Istraživanje provedeno na 110 792 japanska ispitanika u trajanju od trinaest godina potvrđuje spoznaju iz prethodno navedenog rada. Cilj istraživanja bio je promatrati utjecaj crnog, zelenog, oolong čaja i kave na krvožilni sustav. Zamijećeno je kako se konzumacijom kave u količini jedne do dvije šalice na dan smanjuje smrtnost uzrokovana krvožilnim bolestima za 16-23 %, dok se rizik od smrti smanjio za 63 % konzumacijom oolong čaja u količini od jedne i više šalice na dan. Za 38 % smanjena je smrtnost od krvožilnih bolesti kod ispitanika koji su konzumirali zeleni čaj, ali poveznica između smanjenja prevalencije smrtnosti i konzumacije crnog čaja nije pronađena. Zaključak je da kofein iz kave, oolong i zelenog čaja interferira sa spojevima prirodno prisutnima u navedenim namirnicama, dok crni čaj kojemu je narušen izvorni sastav kemijskih spojeva zbog procesa fermentacije nema utjecaja na krvožilni sustav (Mineharu i sur., 2011). Giesbrecht i sur. (2010) dokazali su kako pojedine komponente zelenog čaja međudjeluju što rezultira poboljšanjem kognitivnih funkcija. Proveden je dvostruko slijepi eksperiment na 44 ispitanika prilikom kojeg se promatrao utjecaj kofeina i L-teanina na poboljšanje kognitivnih izvedbi. Naime, kombinacijom

97 mg aminokiseline L-teanina i 40 mg kofeina u usporedbi s placebo skupinom ima unaprjeđujuće djelovanje na kognitivne izvedbe. Kod ispitanika je uočena bolja usredotočenost na rješavanje zahtjevnih problema, povećana budnost te reducirana pospanost kod skupine koja je unosila kofein i L- teanin u navedenim vrijednostima. Brojne studije potvrđuju pozitivan učinak ova dva spoja na smanjenje distrakcije, produljenje trajnog pamćenja i na postizanje trajne pažnje. Smanjenje uzbuđenja uzrokovanog povišenom razinom adrenalina i visokog krvnog tlaka uzrokovanog povišenim udjelom kofeina u krvi postiže se unosom L-teanina i kofeina čime se suzbija negativni učinak kofeina (Dietz i Dekker, 2017). Pioglitazon je lijek koji se propisuje osobama oboljelim od dijabetesa tipa 2 ili se koristi kao monoterapija u smanjenju tjelesne mase.

U istraživanju provedenom 2021. godine na Sveučilištu u Najranu u Arabiji eksperimentalno je korišteno pet grupa štakora, od kojih je jedna dobivala 10 mg kg⁻¹ pioglitazona i 20 mg kg⁻¹ kofeina. Kod navedene skupine uočeno je poboljšanje farmakokinetičkih parametara pioglitazona. Naime, uzorci krvi uzimani prvi dan i intervalno tokom dva tjedna pokazali su značajno povećanje vremena poluživota lijeka pioglitazona kao i povećanu maksimalnu brzinu (V_{max}) djelovanja lijeka. Kombinacijom pioglitazona i kofeina smanjuje se glukoza u krvi nakon jednotjednog unosa za otprilike 67 %, a nakon dvotjednog unosa smanjenje razine glukoze iznosi 68,9 %. Kofein povećava antidijabetički učinak pioglitazona čime se potpuno iskorištavaju njegove kliničke koristi kod dijabetičara (Alhabi i sur., 2021). Istraživanje provedeno na miševima pokazalo je da se kombinacijom spojeva iz skupine metilksantina povećava pozitivno djelovanje kofeina na prevenciju debljine kod miševa prilikom unosa 0,05 % kofeina i 0,3 % katehina iz zelenog čaja (Zheng i sur., 2004).

2.7. UTJECAJ KOFEINA NA ORGANIZAM

2.7.1. Krvožilne bolesti i kofein

Farmakološke studije dokazale su utjecaj aktivacije A₁ receptora na krvožilni sustav. Učinci na krvožilni sustav, a koje prisutnost kofeina izaziva su smanjenje brzine srčanog volumnog udara i kontraktilnosti atrijske te slabljenje stimulacijskog djelovanja kateholamina na srce. A_{2A} receptori su zaslužni za vazodilataciju aorte i koronarnih arterija. Pozitivan utjecaj kofeina na krvožilni sustav opisan je vezanjem kofeina za A_{2A} receptore (Nieber, 2017). Kofein pozitivno utječe na adenzin i rianodin. Adenzin i rianodin vežu se na receptore tkiva srčanog mišića

povećavajući kontraktilnost srca, a samim tim i udarni volumen. Povećanjem srčane kontrakcije povećava se i sistolički krvni tlak (Flueck i sur., 2017).

Istraživanja provedena posljednjeg desetljeća pokazala su pozitivan utjecaj kofeina na krvožilni sustav ukoliko se unose 3 do 4 šalice kave na dan (Crippa i sur., 2014). Povećani rizik od nastanka krvožilnih bolesti (neovisno o genetskim odrednicama metabolizma kofeina) može se dogoditi ukoliko dnevni unos kave prelazi šest šalica (Zhou i Hypponen, 2019). Torres-Collado i sur. (2021) pratili su 1567 ispitanika u vremenskom razdoblju od 6, 12 i 18 godina. Koristili su se FFQ upitnikom i obrascima mediteranske prehrane kako bi dobili potrebne podatke. Kroničnom konzumacijom kave (vremensko razdoblje od 12 i 18 godina) rizik od nastanka krvožilnih bolesti znatno se smanjuje. Skupina koja je pila više od jedne šalice kave na dan smanjila je rizik od smrtnosti povezane s krvožilnim bolestima za 59 %, dok je smanjenje rizika kod skupine koja je konzumirala dekofeiniziranu kavu iznosilo 18,7%

Ispitivanje na 32 sudionika opisalo je utjecaj kofeina i placeba na broj otkucaja srca i krvni tlak mjerenih 30 i 60 minuta nakon konzumacije. Dunettovim testom analizirani su rezultati. Sistolički i dijastolički tlak su se u intervalima od 30 i 60 minuta značajno povećali (slika 4), dok se broj otkucaja srca po minuti neznatno smanjio (Melik i sur., 2019).

Tablica 4. Promjena krvnog tlaka i otkucaja srca u ovisnosti o vremenu razgradnje kofeina (Melik i sur., 2019)

Srčani parametri	Prije konzumacije kofeina	30 minuta	60 minuta
Otkucaji srca(otkucaji/min)	62,8 ± 1,3	59,9 ± 1,2	61,3 ± 1,5
Sistolički tlak(mmHg)	109,4 ± 1,3	113,1 ± 1,5	114,8 ± 1,5
Dijastolički tlak(mmHg)	64,5 ± 1,0	69,2 ± 1,1	70,1 ± 1,3

2017. godine provedeno je istraživanje na Mediteranu u skupini od 13 369 ispitanika. Ispitivala se povezanost unosa kave i hipertenzije uzrokovane nepravilnom prehranom. Redovitom konzumacijom kave rizik od hipertenzije smanjuje se za 26% u žena koje nisu u potpunosti slijedile mediteranski način prehrane. Naime, kofein kompenzira negativne posljedice na krvožilni sustav uzrokovane izbjegavanjem mediteranskog načina prehrane. Također je snižen sistolički tlak kod ispitanika koji su unosili kofein putem kave, za razliku od onih koji su ga unosili putem tableta gdje niži sistolički tlak nije uočen. Zaključak je da kofein međudjeluje sa ostalim spojevima kave, te na taj način potiče supresorsko djelovanje na sistolički tlak (Navarro i sur., 2017).

2.7.2. Kofein i simpatički sustav

Kofein stimulira središnji živčani sustav i izravno djeluje na simpatički živčani sustav (Singh i sur., 2018). Istraživanje provedeno 2016. godine imalo je za cilj promatrati promjenu dijastoličkog i sistoličkog tlaka, koncentraciju epinefrina i ubrzanja rada srca. Provedeno istraživanje imalo je tri skupine ispitanika od kojih su jedna tjelesno aktivni, druga tetraplegičari i treća paraplegičari. Kod tetraplegičara nije došlo do ubrzanja rada srca uzrokovanog povećanim udjelom kofeina u krvi zbog nemogućnosti rada simpatičkog sustava, na osnovu čega se zaključilo da kofein ima izravno djelovanje na simpatički sustav čovjeka. Isto tako detektiran je niži omjer sistoličkog i dijastoličkog tlaka, posebice, kod paraplegičara. Kod tjelesno aktivnih osoba sistolički i dijastolički tlak su se značajno povećali (Flueck i sur., 2016).

2.7.3. Kofein i dijabetes tipa 2

Dijabetes tipa 2 je oblik šećerne bolesti koji se javlja u 90 % oboljelih. Ova bolest je rezultat nedovoljnog izlučivanja inzulina bez kojeg glukoza ne može ući u stanice čime one ostaju prazne i bez energije. Kofein povećava antagonizam adenozin receptora i sprječava oslobađanje kateholamina koji uzrokuju hiperglikemiju (Zaharieva i Riddel, 2013). Istraživanje u kojem je sudjelovalo 457 922 ispitanika dovelo je do spoznaje da svakodnevnim unosom jedne šalice na dan, rizik od nastanka dijabetesa smanjuje se za 7 % (Huxley i sur., 2009). Jiang i sur. (2013) objasnili su povezanost između unesenog kofeina i snižavanja prevalencije dijabetesa tipa 2. Naime, za svake dvije unesene šalice kave rizik za nastanak ove bolesti smanjuje se za 12 %. Unosom 7 i više šalica kave na dan povećava se rizik od negativnih promjena u krvožilnom sustavu. Ukoliko svakodnevno unosimo 200 mg kofeina vjerojatnost nastanka dijabetesa smanjuje se za 14 %, dok se unosom svake dvije šalice dekofeinizirane kave rizik od nastanka dijabetesa snizuje za 11 %.

Istraživanje provedeno u Iranu na 1878 odraslih ispitanika proučavalo je četiri skupine ispitanika. Prva skupina nije unosila kofein, druga skupina unosila je dekofeiniziranu kavu, treća skupina kofeiniziranu kavu, a četvrta je unosila kofein iz čaja ili čokolade. Ispitanici koji su unosili manje od 65 mg kofeina na dan imali su za 55 % viši rizik od nastanka predijabetesa u usporedbi s onima koji su unosili više od 152 mg kofeina na dan. Kod skupine koja nije unosila kavu, a koja je unosila čaj kao izvor kofeina uočeni su pozitivni učinci na smanjenje rizika od nastanka predijabetesa. Unos kofeina u skupini koja nije pila kavu osiguran je iz čaja, stoga i stopa prevencije rizika od nastanka predijabetesa ostaje ista zbog pozitivnog utjecaja kofeina iz čaja (Mirmiran i sur., 2018).

Istraživanje provedeno na 20 293 sudionika pokazalo je poveznicu između kofeina i njegovih metabolita sa smanjenjem inzulinske rezistencije. Udio kofeina i metabolita izlučenih urinom proporcionalni su aktivnosti beta stanica Langerhansovih otočića. Zbog pozitivnog utjecaja kofeina na funkciju beta stanica uočeno je kako kofein može prevenirati nastanak dijabetesa tipa 2 (Lee i sur., 2020).

2.7.4. Kofein i neurodegenerativne bolesti

Istraživanja pokazuju pozitivno djelovanje kofeina na Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, amiotrofičnu lateralnu sklerozu, Huntingovu bolest i Machado-Josephovu bolest (Kolahdouzan i Hamadeh, 2017). Zbog antagonističkog djelovanja na A2 receptor kofein se smatra glavnim sastojkom čaja koji može spriječiti izazivanje oksidativnog stresa izazvanog 6-hidroksidopaminom. Kofein blokira adenozienske receptore, inhibira fosfodiesterazu, regulira oslobađanje kalcija iz unutarstaničnih skladišta kalcija te interferira s gama aminomaslačnom kiselinom (GABA). Daljnim istraživanjima potrebno je objasniti mehanizam kojim kofein utječe na adenozienske receptore (Chen i sur., 2018).

2.7.4.1. Parkinsonova bolest

Brojna istraživanja provedena su na temu utjecaja kofeina na prevenciju nastanka Parkinsonove bolesti (PB) (Kolahdouzan i Hamadeh, 2017). Svakodnevnim unosom 120 mg kofeina na dan prosječan muškarac 38 % smanjuje rizik od nastanka Parkinsonove bolesti, uspoređujući dobivenu vrijednost s vrijednošću skupine muškaraca koja unosi manje od 9,3 mg kofeina na dan. Treća skupina koja je unosila 478 mg kofeina na dan imala je najmanju stopu rizika od nastanka PB. Palacios i sur. (2012) došli su do saznanja da mlađi muškarci konzumacijom dvije šalice kave na dan (274 mg i više) smanjuju rizik od nastanka bolesti za 50 % u odnosu na one koji ne konzumiraju kofeinske napitke. Skupina žena u dobi od 69

godina i više unosom od 3,2 šalice kave na dan (435 mg) ima niži rizik od nastanka PB za 40 % (Palacios i sur., 2012). Čaj sadrži niži udio kofeina od kave te se neuroprotektivna uloga čaja opisuje djelovanjem kofeina i ostalim bioaktivnim spojevima. Unosom svake dvije šalice čaja na dan rizik od nastanka PB smanjuje se za 26 % (Qi i Li, 2014).

2.7.4.2. Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest (AB) je kronična neurodegenerativna bolest povezana s oksidativnim stresom, akumulacijom hiperfosforiliranih tau proteina i povećanjem stanične apoptoze agregacijom amiloidnih plakova (Ikram i sur., 2020). Između 50 i 70 % osoba koje pate od demencije pretpostavlja se da imaju AB. Do kraja 2025. godine prevalencija AB porasti će sa 15,4 % 2018. godine na 22,4 % (Hussain i sur., 2018).

Nastanak bolesti potaknut je faktorima poput dobi, genetske predispozicije, nepravilne prehrane, dijabetesa melitusa i životnog stila (Ikram i sur., 2020).

Dvadesetjednogodišnjim praćenjem 1409 ispitanika (od kojih je 61 osoba bila dementna) u dobi od 65 do 79 godina uočeno je smanjenje rizika od nastanka Alzheimerove bolesti za 65 %, te smanjenje rizika za 64 % u osoba kasnije životne dobi ukoliko se svakodnevno unosi tri do pet šalica kave. Također je postojala i grupa koja je unosila isključivo čaj, međutim nije uočen utjecaj kofeina iz čaja na AB. Provedene epidemiološke studije postavile su hipotezu o važnosti utjecaja kofeina na sprječavanje nastanka oksidacijskog stresa i apoptoze živčanih stanica (You i sur., 2011).

2.7.5. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom je skup metaboličkih poremećaja koji uključuju povišenu razinu glukoze natašte, višak masnog tkiva u predjelu trbuha, povišeni krvni tlak i visoki udjel triglicerida u krvi. Bolest pogađa više od 20-25 % svjetske populacije (Shang i sur. 2016). Istraživanje provedeno u Poljskoj na 8821 ispitaniku istaknulo je djelovanje kofeina na smanjenje indeksa tjelesne mase (ITM), opsega struka, regulaciju sistoličkog i dijastoličkog tlaka, te povećanje razine HDL kolesterola ukoliko se svakodnevno unose dvije i više šalica kave na dan. Također, osmotjedno ispitivanje na 100 zdravih ispitanika dovelo je do saznanja da se unosom kofeina iz kave bitno povećava udjel HDL kolesterola u krvi. Drugo istraživanje na istu temu opisuje kofein kao glavni uzrok povećanja HDL kolesterola unosom istoga 3 mjeseca iz filtrirane kave (Baspinar i sur., 2017).

Istraživanje provedeno na 3 321 ispitaniku koji su bili podijeljeni u tri grupe s obzirom na dnevni unos kave. Prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 15,5 % (manje od jedne

šalice kave na dan), 10,7 % (jedna ili dvije šalice kave na dan) i 9,7 % (tri i više šalice kave na dan) za muškarce, a za žene 3,0 % (manje od jedne šalice kave na dan), 7,1 % (jedna ili dvije šalice kave na dan) i 6,5 % (tri i više šalice kave na dan). Smanjenje prevalencije metaboličkog sindroma je dvostruko veće kod potrošača kofeinizirane kave od onih koji unose dekofeiniziranu kavu (Shin i sur., 2017).

2.7.6. Kofein i karcinom jetre

Istraživanje provedeno u Japanu u trajanju od dvije godine na 30 824 ispitanika objasnilo je utjecaj kofeina na smanjenje rizika od nastanka karcinoma jetre. Naime, nije uočena proporcionalnost u konzumaciji kofeina iz čaja sa smanjenjem rizika od nastanka karcinoma jetre. Također, dekofeinizirana kava nije pokazala pozitivne rezultate, ali je zato uočena poveznica između konzumacije kave u količini od dvije šalice i više dnevno i smanjenja rizika od nastanka karcinoma jetre. Zaključak je da pojedine komponente kave poput klorogenske kiseline međudjelujući sa kofeinom mogu utjecati na rizik od nastanka karcinoma jetre (Tamura i sur., 2018). Pregledom radova na ovu temu autori prikazuju važnost poznavanja vrsta kave korištene u istraživačke svrhe i način na koji se napitak priprema zbog velikih odstupanja u rezultatima koja postaju kontradiktorna. Daljnja istraživanja na ovu temu potrebna su zbog nedovoljno velike etničke i geografske raznolikosti ispitanika promatranih u dosadašnjim ispitivanjima (Tamura i sur., 2019).

2.8. KOFEIN KAO ERGOGENO SREDSTVO

Kofein se smatra jednim od pet najbitnijih ergogenih sredstava u sportu. Naime, uočeno je ergogeno djelovanje kofeina na sportsku izvedbu, posebice na mišićnu izdržljivost i snagu te aerobne i anaerobne aktivnosti visokog intenziteta. Najveći učinak iskazuje se u posljednjim fazama aktivnosti prilikom dugotrajnih sportskih izvedbi dok u kratkotrajnim aktivnostima poput skokova i sprinteva kofein ne pokazuje bitan učinak. Kofein se ne smatra doping sredstvom, te je stoga često korišten kod sportaša na velikim natjecanjima (Grgić i sur., 2019). Kofein djeluje na mišićnu kontrakciju reguliranjem koncentracije elektrolita, posebno kalija prilikom velikih mišićnih napora kada se kalij premješta u plazmu gdje se akumulira i smanjuje membranski potencijal stanice. Kofein prilikom navedene promjene koncentracije kalija smanjuje razinu istog u plazmi tijekom vježbanja. Objašnjenje ovakvog djelovanja može se pridodati i metabolitu kofeina paraksantinu koji u udjelu od 0,01 mM do 0,5 mM omogućuje ulazak kalija u stanicu aktivacijom Na-K pumpe.

Potrebne količine kofeina za postizanje ergogenog učinka iznose od 2,5 mg x kg⁻¹ do 6 mg x kg⁻¹ tjelesne mase. Unosom većim od navedenog neće doći do poboljšanja izvedbe. Dva istraživanja opisala su kofein kao sredstvo koje je poboljšalo izvedbu veslanja za otprilike 1-1,5 % u profesionalnih sportaša. Kofein pozitivno utječe na izdržljivost i brzinu u aerobnim aktivnostima, međutim njegovo djelovanje očituje se kod treninga snage. Utjecaj kofeina na snagu proučavan je tijekom simuliranih poluvremena ragbi utakmice gdje je devetero ragbijaša obavljalo različite zadatke poput rušenja tijekom kojih je mjerena snaga. Unosom kofeina snaga se povećala za 5 %, dok je brzina sprinteva na 20 m na kraju utakmice uvećana za 3 %. Zamjetno se povećao i postotak točnih dodavanja za otprilike 10 % što potvrđuje utjecaj kofeina na psihomotoričku aktivnost.

Kofein ima pozitivni utjecaj na sportsku izvedbu, no isto tako može imati negativne posljedice na istu. Ustezanje je jedan od negativnih simptoma unosa kofeina koji se pojavljuje nakon izostavljanja unosa kofeina u vremenskom rasponu od 20 do 48 sati. Simptomi su glavobolja, razdražljivost, letargija, nervoza, povraćanje i mučnina. S druge strane unosom velikih količina kofeina osoba riskira česte simptome poput šuma u ušima, nemira, nesanice, razdražljivosti, tremora i glavobolje. Najizraženiji negativni učinak kofeina na sportaša je neadekvatno spavanje. Skraćivanje trajanja sna, smanjenje kvalitete sna i produljenje vremena potrebnog za usnivanje negativno utječu na potreban odmor sportaša (Šatalić i sur., 2016).

3. ZAKLJUČAK

Kofein je metilksantinski spoj prvi put izoliran iz kave 1820. godine. Prirodni izvori kofeina, osim kave, su čaj, Mate čaj, guarana i kakaovo zrno.

Kavom kao najdostupnijim izvorom kofeina u prosjeku svakodnevno unesemo 75 mg kofeina, dok u skandinavskim zemljama ta brojka doseže vrijednost od 320 do 400 mg na dan.

Crni, zeleni, crveni, žuti i bijeli čaj potječu od iste biljke čaja (*Camellia sinensis*), a najveći udio kofeina sadrži crni čaj (fermentirani čaj) potom ga slijedi zeleni čaj s nešto manjim udjelom, dok bijeli čaj (nefermentirani) sadrži najmanji udjel kofeina. Udjel kofeina u Mate čaju ovisi o području na kojem biljka raste, načinu procesiranja i skladištenja, te otprilike iznosi 0,65 %.

Guarana sadrži 2,5-6 % kofeina te najvećim dijelom služi za proizvodnju bezalkoholnih napitaka i sirupa.

Kakaovo zrno sadrži najmanji udjel kofeina. Varijabilnost u udjelu kofeina kakaovog zrna prouzrokovana je različitim položajem nasada kakaovca.

Metaboliziranje kofeina iz navedenih izvora ovisi o aktivnosti svih enzima uključenih u razgradnju kofeina u ljudskom organizmu.

Dosadašnja istraživanja o utjecaju kofeina na bolesti današnjice poput dijabetesa, Alzheimerove, Parkinsonove bolesti i metaboličkog sindroma pokazala su pozitivan rezultat, međutim daljnja istraživanja potrebna su za potvrdu hipoteza o utjecaju kofeina na sprječavanje razvoja stanica raka.

Primjena kofeina kao ergogenog sredstva ima iznimno važnu ulogu u sportovima izdržljivosti te se njegova primjena sve više očituje kod profesionalnih sportaša, ali i kod amatera.

4. POPIS LITERATURE

Arnaud M.J. (2011) Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man, in Methylxanthines. *Handbook of Experimental Pharmacology* **200**: 33–91.

Atroch L.A., do Nascimento Filho F.J. (2018) Exotic fruits, 1.izd., Elsevier. str. 225-236.

Baspinar B., Eskici G., Ozcelik A.O. (2017) How coffee affects metabolic syndrome and its components. *Food and Function* **8** (6): 2089-2101.

Butler M.A., Lang N.P., Young J.F., Caporaso N.E., Vineis P., Hayes R.B., Teitel C.H., Massengill J.P., Lawsen M.F., Kadlubar F.F. (1992) Determination of CYP1A2 and NAT2 phenotypes in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. *Pharmacogenetics* **2** (3): 116–127.

Callahan M.M., Robertson R.S., Arnaud M.J., Branfman A.R., McComish M.F., Yesair D.W. (1982) Human metabolism of [1-methyl-14C]- and [2-14C]caffeine after oral administration. *Drug Metabolism and Disposition* **10** (4): 417–423.

Carrageta D. F., Dias T. R., Alves M. G., Oliveira P. F., Monteiro M. P., Silva B. M. (2018) Anti-obesity potential of natural methylxanthines. *Journal of Functional Foods* **43**: 84–94.

Chen S.-Q., Wang Z.-S., Ma Y.-X., Zhang W., Liang Y.R., Zheng X.-Q (2018) Neuroprotective Effects and Mechanisms of Tea Bioactive Components in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, **23** (3): 512.

Chin J. M., Merves M. L., Goldberger B. A., Sampson-Cone A., Cone E. J. (2008) Caffeine Content of Brewed Teas. *Journal of Analytical Toxicology* **32**(8): 702–704.

Chung W.G., Cha Y.-N. (1997) Oxidation of caffeine to theobromine and theophylline is catalyzed primarily by flavin-containing monooxygenase in liver microsomes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **235** (3): 685-688.

Chvasta T.E., Cooke A.R. (1971) Emptying and absorption of caffeine from the human stomach. *Gastroenterology* **61** (6): 838-843.

Colpo A.C., Hemerson R., Lima M.E., Pazzini F.C.E., de Camargo V.B., Bassante F.E.M, Puntel R., Silva Ávila D., Mendez A., Folmer V. (2016) Yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hill.)-based beverages: How successive extraction influences the extract composition and its capacity to chelate iron and scavenge free radicals. *Food Chemistry* **209** :186-195.

Cornelis M.C., El-Sohemy A., Kabagambe E.K., Campos H. (2006) Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. **295**: 1135–1141.

Crippa A., Discacciati A., Larsson S. C., Wolk A., Orsini N. (2014) Coffee Consumption and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology* **180** (8): 763–775.

Dietz C., Dekker M. (2017) Effect of Green Tea Phytochemicals on Mood and Cognition. *Current Pharmaceutical Design* **23** (19): 2876-2905.

Dik V.K., Bueno-de-Mesquita H.B., Van Oijen M.G., Siersema P.D., Uiterwaal C.S., Van Gils C.H., Van Duijnhoven F.J., Cauchi S., Yengo L., Froguel P. (2014) Coffee and tea consumption, genotype-based CYP1A2 and NAT2 activity and colorectal cancer risk-results from the EPIC cohort study. *International Journal of Cancer* **135** (2): 401–412.

Đorđević N., Carrillo J.A., Roh H.K., Karlsson S., Ueda N., Bertilsson L., Aklillu E. (2012) Comparison of N-acetyltransferase-2 enzyme genotype-phenotype and xanthine oxidase enzyme activity between Swedes and Koreans. *Journal of Clinical Pharmacology* **52**: 1527–1534.

Đorđević N., Carrillo J.A., Van den Broek M.P., Kishikawa J., Roh H.K., Bertilsson L., Aklillu E. (2013) Comparisons of CYP2A6 genotype and enzyme activity between Swedes and Koreans. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* **28** (2): 93-97

EFSA (2021) EFSA – European Food Safety of Agency <<https://www.efsa.europa.eu/en>> Pristupljeno 5. srpnja 2021.

Erickson H.T., Correa M.P.F, Escobar J.R. (1984) Guarana (Paullia cupana) as a commercial crop in Brazilian Amazonia. *Economic Botany* **38** (3): 273-286.

FAO (2021) FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations < <http://www.fao.org/statistics/en/>> Pristupljeno 6.srpnja.2021.

Gaeini Z., Bahadoran Z., Mirmiran P., Azizi F. (2019) Tea, coffee, caffeine intake and the risk of cardio-metabolic outcomes: findings from a population with low coffee and high tea consumption. *Nutrition & Metabolism* **16** (1): 1-10.

Gaspar S., Ramos F. (2016) Encyclopedia of Food and Health, 1 izd., Elsevier. str. 573-578.

Giesbrecht T., Rycroft J. A., Rowson M. J., De Bruin E. A. (2010) The combination of L-theanine and caffeine improves cognitive performance and increases subjective alertness. *Nutritional Neuroscience* **13** (6): 283–290.

Grgić J., Grgić I., Pickering C., Schoenfeld B. J., Bishop D. J., Pedišić Z. (2019) Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance—an umbrella review of 21 published meta-analyses. *British Journal of Sports Medicine* **54** (11)

Gu L., Gonzalez F.J., Kalow W.,Tang B.K.(1992) Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. *Pharmacogenetics* **2**: 73–77.

Ha H.R., Chen J., Krahenbuhl S., Follath F. (1996) Biotransformation of caffeine by cDNA-expressed human cytochromes P-450. *European Journal of Clinical Pharmacology* **49** (4): 309–315.

Hussain A., Tabrez E.S., Mavrych V., Bolgova O., Peela J.R. (2018) Caffeine: A Potential Protective Agent Against Cognitive Decline in Alzheimers Diseases. *Eukaryotic Gene Expression* **28** (1): 67-72.

Huxley R., Ying Lee C.M., Barzi F., Timmermeister L., Czernichow S., Perkovic V., E Grobbee D., Batty D., Woodward M. (2009) Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Archives of internal medicine* **169** (22):2053-2063.

ICO (2021) ICO - International Coffee Organization, <https://www.ico.org/coffee_prices.asp> Pristupljeno 5. srpnja 2021.

Jiang X., Zhang D., Jiang W. (2013) Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Nutrition* **53** (1): 25-38.

Kalow W., Tang B.K. (1991) Use of caffeine metabolite ratios to explore CYP1A2 and xanthine oxidase activities. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **50** (5): 508–519.

Khanna N.N., Somani S.M. (1984) Maternal coffee drinking and unusually high concentrations of caffeine in the newborn. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology* **22** (5): 473–483.

Kolahdouzan M., Hamadeh M.J. (2017) The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neuroscience & Therapeutics* **23** (4): 272–290.

Lachance M.P., Marlowe C., and Waddell W.J. (1983) Autoradiographic disposition of (1-methyl-14C) and (2-14C) caffeine in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* **71** (2):237–241.

Landi M.T., Sinha R., Lang N.P., Kadlubar F.F. (1999) Human cytochrome P4501A2. **148**: 173–195.

Lee S., Min J., Min K. (2020) Caffeine and Caffeine Metabolites in Relation to Insulin Resistance and Beta Cell Function in U.S. Adults. *Nutrients* **12** (6): 1783.

Marseglia A., Acquotti D., Consonni R., Cagliani L.R., Palla G., Caligiani A. (2016) HR MAS 1 H NMR and chemometrics as useful tool to assess the geographical origin of cocoa beans – comparison with HR 1 H NMR. *Food Researche Internacional Journal* **85**: 273–281.

Melik Z., Princi T., Grill V., Cankar K. (2019) The effect of caffeine on cutaneous postocclusive reactive hyperaemia. *PLOS ONE* **14** (4):1-16.

Mirmiran P., Carlström M., Bahadoran Z., Azizi F. (2018) Long-term effects of coffee and caffeine intake on the risk of pre-diabetes and type 2 diabetes: Findings from a population with low coffee consumption. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **28** (12): 1261-1266.

Palacios N., Gao X., McCullough M.L. (2012) Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Movement Disorders* **27**: 1276-1282.

Qi H., Li S. (2014) Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatrics Gerontology International* **14**: 430–439.

Rasmussen B.B., Brix T.H., Kyvik K.O., Brøsen K. (2002) The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* **12**: 473–478.

Rostagno M. A., Manchón N., D'Arrigo M., Guillamón E., Villares A., García-Lafuente A., Ramos A., Martínez J. A. (2011) Fast and simultaneous determination of phenolic compounds and caffeine in teas, mate, instant coffee, soft drink and energetic drink by highperformance liquid chromatography using a fused-core column. *Analytica Chimica Acta* **685** (2): 204-211.

Sachse C., Brockmöller J., Bauer S., Roots I. (1999) Functional significance of a C-- .A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *British Journal of Clinical Pharmacology* **47** (4): 445–449.

Sajilata M. G., Bajaj P. R., Singhal R.S. (2008) Tea polyphenols as nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **7** (3): 229-254.

Samaniego I., Espína S., Quiroz J., Ortiza B., Carrilloc W. , García-Viguerad C., Menae P. (2020) Effect of the growing area on the methylxanthines and flavan-3-ols content in cocoa beans from Ecuador. *Journal of Food Composition and Analysis* **88**:1-9.

Saruwatari J., Nakagawa K., Shindo J., Tajiri T., Fujieda M., Yamazaki H., Kamataki T., Ishizaki T. (2002) A population phenotyping study of three drug-metabolizing enzymes in Kyushu, Japan, with use of the caffeine test. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **72** (2): 200–208.

Schimpl F.C., da Silva J.F., Goncalves J.F. de C., Mazzafera P. (2013) Guarana: Revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *Journal of Ethnopharmacology* **150** (1): 14-31.

Shang F., Li X., Jiang X. (2016) Coffee consumption and risk of the metabolic syndrome: A meta analysis. *Diabetes and Metabolism* **42**(2): 80-87.

Shin H., Linton J.A., Kwon Y., Jung Y., Oh B., Oh S. (2017) Relationship between Coffee Consumption and Metabolic Syndrome in Korean Adults :Data from the 2013-2014. *Korean journal of family medicine* **38** (6): 346-351.

Singh N., Shreshtha A.K., Thakur M.S., Patra S. (2018) Xanthine scaffold: scope and potential in drug development *Heliyon* **4** (10):1-38.

Sledz W., Los E., Paczek A., Rischka J., Motyka A., Zoledowska S. (2015) Antibacterial activity of caffeine against plant pathogenic bacteria. *Acta Biochimica Polonica* **62** (3): 605-613.

Statista (2021) Statista Research Department <<https://www.statista.com/>> Pristupljeno 5. srpnja 2021.

Štalić Z., Sorić M., Mišigoj Duraković M. (2016) Sportska prehrana, 1.izd., Znanje. str. 231-255.

Tamura T., Hishida A., Wakai K. (2019) Coffee consumption and liver cancer risk in Japan: a meta-analysis of six prospective cohort studies. *Nagoya Journal of Medical Science* **81** (1): 143-150.

Tamura T., Wada K., Konishi K., Goto Y., Mizuta F., Koda S., Nagata C. (2018) Coffee, Green Tea, and Caffeine Intake and Liver Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. *Nutrition and Cancer* **70** (8): 1–7.

Tfouni S.A.V., Camara M.M., Kamikata, K., Gomes F.M.L., Furlani R.P.Z. (2018) Caffeine in teas: levels, transference to infusion and estimated intake. *Food Science and Technology* **38** (4):661-666.

Torres-Collado L., Compan-Gabucio L.M., Gonzales-Palacios S.,Notario-Barandiaran L.i sur. (2021) Coffee Consumption and All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality in an Adult Mediterranean Population *Nutrients* **13** (4): 1241.

Volk B.M., Creighton B.C. (2013) Nutrition and Enhanced Sports Performance, 1.izd., Elsevier. str. 487-495.

WADA (2013) Executive Committee meets in Buenos Aires. WADA – World Anti-Doping Agency <<https://www.wada-ama.org/>> Pristupljeno 5.srpnja 2021.

Weinberg B.A., Bealer B.K. (2001) The world of caffeine. The science and culture of the world's most popular drug, 1.izd., Routledge.str. 90-150.

Welfare M.R., Bassendine M.F., Daly A.K. (2000) The effect of NAT2 genotype and gender on the metabolism of caffeine in nonsmoking subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* **49**:240–243.

Yang A., Palmer A.A., de Wit H. (2010) Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology* **211** (3): 245–257.

You D.-C., Kim Y.-S., Ha A.-W., Lee Y.-N., Kim S.-M., Kim C.-H., Lee J.-M. (2011) Possible Health Effects of Caffeinated Coffee Consumption on Alzheimer's Disease and Cardiovascular Disease. *Toxicological Research* **27** (1): 7–10.

Zaharieva D.P., Riddell M.C. (2013) Caffeine and glucose homeostasis during rest and exercise in diabetes mellitus. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* **38**: 813–822.

Zhou A., Hypponen (2019) Long –term coffee consumption, caffeine metabolism genetics, and risk of cardiovascular disease: a prospective analysis of up to 347.077 individuals and 8368 cases. *The American Journal of Clinical Nutrition* **109** (3): 509-516.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Ana Majić