

Kofeina. Cz. I. Powszechność stosowania kofeiny oraz jej działanie na organizm

Caffeine. Part I. Common use of caffeine and its effect on human organism

HALINA BOJAROWICZ^{1/}, MAŁGORZATA PRZYGODA^{2/}

^{1/} Pracownia Technologii i Formy Kosmetyku, Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

^{2/} absolwentka Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UMK

Kofeina jest alkaloidem purynowym, występującym naturalnie w liściach krzewu herbacianego i ostrokrzewu paragwajskiego Mate, nasionach kawy, kakao oraz ponad 60 innych gatunkach roślin. Spożywana jest od wieków pod postacią kawy, herbaty, czekolady. Istnieje wiele leków zawierających kofeinę, jest ona także dodatkiem do napojów typu energy drink i soft drink. Należy do najbardziej rozpowszechnionych substancji psychoaktywnych na świecie. Powszechność stosowania i łatwa dostępność związana jest z faktem, iż zwykle nie zwraca się większej uwagi na fizjologię, farmakologię, efekty kliniczne i możliwe powikłania po zażyciu kofeiny.

W części I pracy przedstawiono szerokie spektrum działania kofeiny na organizm człowieka, w tym także działania niepożądane. Zwrócono uwagę na działanie kofeiny na organizm w zależności od wieku.

Słowa kluczowe: kofeina, kawa, teina, herbata, metabolizm kofeiny, działanie kofeiny

The caffeine is the purine alkaloid, which occurs naturally in leaves of the tea shrub and Paraguayan holly mate, in coffee and cocoa beans and in more than 60 different species of plants. It has been consumed for ages in the form of coffee, tea or chocolate. There are many medicines including pure caffeine, and it often a supplement of soft and energy drinks. Caffeine is one of the most widespread psychoactive substances in the world. The commonness of use and easy accessibility is related to the fact that usually no attention is paid to physiology, pharmacology, clinical effects and possible complications after caffeine consumption.

The broad spectrum of effects of caffeine on human organism was introduced in Part I of this research paper, including possible adverse reactions. The main attention was focused on caffeine effect on humans depending on their age.

Key words: caffeine, coffee, theine, tea, metabolism of caffeine, effect of caffeine

© Probl Hig Epidemiol 2012, 93(1): 8-13

www.phie.pl

Nadesłano: 22.11.2011

Zakwalifikowano do druku: 29.12.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. farm. Halina Bojarowicz
Pracownia Technologii i Formy Kosmetyku, Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
ul. Jagiellońska 15, 85-067 Bydgoszcz
tel. 52 585 34 38, e-mail: hbojarowicz@cm.umk.pl

Kofeina (nazwa łacińska: *Coffeinum*, synonimy: metylteobromina, teina, guaranina, 1,3,7-trimetylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion, 1,3,7-trimetyloksantyna, 7-metyloteofilina) jest alkaloidem purynowym występującym pod postacią białego lub białawego krystalicznego proszku o gorzkim smaku [1-3]. Jest bezwoną substancją, dość trudno rozpuszcza się w wodzie (łatwiej we wrzącej wodzie), natomiast trudno w rozpuszczalnikach organicznych np. etanolu (96%). Substancja łatwo sublimuje.

Kofeina występuje naturalnie w liściach krzewu herbacianego (*Camelia sinensis*) i ostrokrzewu paragwajskiego Mate (*Ilex paraguayensis*), nasionach kawy (*Coffea arabica*, *Coffea canephora*), kakao (*Theobroma cacao*), liany brazylijskiej paulinia gwarana (*Paulinia guarana*) oraz zarodkach nasion koki (*Cola vera*) i po-

nad 60 innych gatunkach roślin [3,4]. Spożywana jest od wieków pod postacią kawy, herbaty, czekolady [5]. Obecnie należy do najbardziej rozpowszechnionych, psychoaktywnych substancji na świecie. Istnieje wiele leków zawierających kofeinę, jest ona także dodatkiem do napojów typu energy drink i soft drink (Pepsi, Coca-Cola) [6].

Zawartość kofeiny w poszczególnych surowcach wynosi odpowiednio: w nasionach kawy i zarodku koka – do 2,5%, paście Guarana – do 5%, pąkach liściowych i liściach herbaty – do 4,5%, liściach ostrokrzewu paragwajskiego Mate 0,9-1,8%. Kofeinę otrzymuje się z surowców roślinnych lub na drodze syntezy [4].

Liście herbaty zawierają więcej kofeiny niż ziarna kawy, jednak po sporządzeniu napoju ilość teiny w herbacie maleje; powodem jest duża zawartość

garbników katechinowych (10-25%), które uwalniają się podczas parzenia liści herbaty [4]. Zawartość teiny w herbacie jest zróżnicowana i zależy od odmiany, warunków uprawy, stopnia fermentacji, rodzaju herbaty (ekspresowa, granulowana, liściasta) oraz sposobu przygotowania. Zielona herbata zawiera 1,0-2,1 g kofeiny na 100 g, natomiast czarna herbata 2,8-3,8 g – czyli prawie dwukrotnie więcej. 160 ml czarnej herbaty dostarcza 40-50 mg kofeiny, a 200 ml herbaty parzonej przez 5 min. dostarcza ok. 60 mg kofeiny [2]. Filiżanka herbaty (8 oz) jest źródłem ok. 35-60 mg kofeiny [7].

Zawartość kofeiny różni się w zależności od sposobu przygotowania, preferowanej mocy napoju, marki produktu oraz gatunku kawy. W Robusta – *Coffea canephora* zawartość kofeiny jest dwukrotnie wyższa niż w Arabica – *Coffea arabica* [2,5]. 150 ml kawy rozpuszczalnej sporządzonej z pełnej łyżeczki do herbaty zawiera ok. 43 mg kofeiny, 150 ml kawy z ekspresu przygotowanej z pełnej łyżeczki deserowej zawiera ok. 27 mg kofeiny. Inne źródła podają, iż 150 ml kawy może zawierać ok. 60-120 mg kofeiny [2]. Według Andrews'a filiżanka parzonej kawy (8 oz, 240 ml) zawiera ok. 95 mg kofeiny [3].

Napoje energetyzujące, dostępne na polskim rynku, zawierają 80 mg kofeiny w 250 ml, natomiast soft drinki, takie jak Coca-Cola – 30,7 mg, Pepsi – 35 mg kofeiny w puszcze o pojemności 330 ml [2]. Produkty czekoladowe w 100 g zawierają 4-400 mg kofeiny. Zawartość kofeiny w lekach wynosi 15-200 mg kofeiny w 1 tabletkę lub kapsułce [8].

Rys historyczny

Początki picia herbaty sięgają starożytnych Chin. Około IX wieku herbata trafiła do Japonii, a na początku XVII w. została przywieziona do Europy [9]. W 1827 r. Oudry odkrył teinę w herbacie. Teina i kofeina okazały się tym samym związkiem chemicznym [10].

Nasiona kawowca znano już od około VIII wieku [9]. W Etiopii w X w. zauważono wzrost energii po spożyciu owoców kawowca. Arabscy handlarze jako pierwsi zaczęli prażyć i gotować nasiona kawy, aby uzyskać napój. Nazwali go „qahwa”, co oznacza odpędzać sen [10]. Do XV w. picie kawy ograniczone było do świata arabskiego, natomiast wiek później szybko rozprzestrzeniło się w Europie [7]. Kofeinę po raz pierwszy wyodrębnił z ziaren kawy w 1820 r. Friedlieb Ferdinanda Runge [2,10]. Całkowita synteza związku w roku 1895 umożliwiła odkrycie struktury chemicznej kofeiny [10,11].

Wchłanianie

Kofeina w szybki i prawie całkowity sposób wchłaniana jest w przewodzie pokarmowym [12]. Dostępność biologiczna dochodzi prawie do 100%

[13]. Około 90% substancji w formie niezdysocjowanej rozprowadzane jest po całym organizmie, przenikając przez barierę nabłonkową błony śluzowej żołądka. Pozostała część absorbowana jest w kolejnych fragmentach układu pokarmowego. Powinowactwo kofeiny do tkanek zależy od stopnia ich uwodnienia oraz stężenia kofeiny we krwi [14].

Kofeina staje się aktywna farmakologicznie po 6-8 min., natomiast po 40 min. jej stężenie osiąga maksymalną wartość [6,14]. Po podaniu doustnym nie stwierdzono istotnego efektu pierwszego przejścia. Stężenie w płynie rdzeniowym oraz mózgu jest porównywalne do wartości stężenia w osoczu.

Do czynników mających wpływ na farmakokinetykę kofeiny należą: wiek, uwarunkowania genetyczne, ciąża, palenie tytoniu i leki [12].

Dystrybucja

Kofeina jest rozmieszczona w całym organizmie; 10-30% wiąże się z białkami osocza [13]. Umiarkowany lipofilowy charakter substancji ułatwia przenikanie przez wszystkie błony biologiczne, łącznie z barierą krew-mózg, nasieniem, mlekiem oraz łożyskiem, a także płynem owodniowym [6,13,15].

W zakresie spożycia 1-3 mg/kg (60-180 mg) stężenie w surowicy wynosi 5-10 mg/L (30-60 μM) [11]. Spożycie 2-6 filiżanek kawy daje stężenie kofeiny w osoczu krwi poniżej 100 μM, zwykle wynosi 10-31 μM [15].

Metabolizm

Biotransformacja kofeiny odbywa się niemalże całościowo w wątrobie, jedynie 2% przyjętej dawki jest wydalane z moczem w postaci pierwotnej. Złożony szlak metaboliczny kofeiny dotyczy tworzenia się trzech głównych metabolitów, takich jak: paraksantyna, teofilina i teobromina. Każdy powstaje przy udziale cytochromu P450 1A2 poprzez demetylację, która ma miejsce w hepatocytach [16,17].

Paraksantyna jest metabolizowana w dwóch jednocześnie przebiegających reakcjach. Wynikiem jednej z nich jest powstanie 8-hydroksyparaksantyny, natomiast druga reakcja prowadzi do 7-demetylacji paraksantyny i utworzenia 3 związków: kwasu 1-metylomocznego, 1-metyloksantyny i 5-acetyloamino-6-formyloamino-1-metylouracylu. Ostatni związek ulega przekształceniu do formy stabilnej, którą jest 5-acetylo-6-amino-3-metylouracyl. W wyniku aktywnego transportu kanalikowego powstałe związki przechodzą do dróg moczowych. Molowe stosunki metabolitów kofeiny w moczu są odzwierciedleniem szybkości metabolizmu [16].

Duży wpływ na szybkość biotransformacji mają czynniki genetyczne. Obecność allelela CYP1A2*1A

pozwala szybko metabolizować kofeinę, natomiast nosiciele allelela CYP1A2*1F – wolniej [14].

Wydalanie

Kofeina wydalana jest przez nerki, a jej okres półtrwania wynosi ok. 3-5 godzin [2,6]. Indywidualny czas półtrwania jest zróżnicowany i wynosi 2-10 godzin [2]. Szacuje się, że jest on o 20-30% krótszy u kobiet niż u mężczyzn [15]. Okres półtrwania może być przedłużony u pacjentów z chorobami wątroby, u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne (5-10 godz.), a także w czasie ciąży (średnio 9-11 godz.), natomiast u noworodków może sięgać nawet do 100 godzin, u niemowląt w wieku 6 miesięcy osiąga wartość jak u dorosłych [13-15]. U ludzi dorosłych w postaci niezmięnionej wydalane jest zaledwie 2% związku, natomiast u niemowląt ok. 85% [15,16].

Podczas pierwszego trymestru ciąży okres półtrwania kofeiny jest stały, ale wzrasta do 10 godzin w 17. tygodniu. Pod koniec ciąży dochodzi do kumulacji kofeiny w organizmie i zwiększenia czasu półtrwania do 11,5-18 godzin (!). Taka sytuacja ma miejsce na skutek zmniejszenia aktywności CYP1A2 przez cały czas trwania ciąży [18]. U noworodków, ze względu na niewykształcony mechanizm demetylacji i acetylacji oraz niewielką aktywność cytochromu P450, dochodzi do wydłużenia czasu półtrwania. W początkowym okresie rozwojowym z kofeiny powstaje teofilina, która jest ponownie przekształcana w kofeinę [14].

U nałogowych palaczy oraz u ludzi zażywających leki aktywujące cytochrom P450 (np. fenobarbital) metabolizm kofeiny ulega przyspieszeniu [14]. Palenie tytoniu jest czynnikiem przyspieszającym metabolizm kofeiny niemal dwukrotnie. U palaczy obserwuje się niższe stężenie kofeiny we krwi niż u osób niepalących. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne zawarte w dymie papierosowym zwiększają aktywność enzymów wątrobowych, przez co zwiększa się metabolizm kofeiny. Palenie może przyspieszać pierwszy i drugi etap demetylacji kofeiny [18].

Mechanizm działania

Działanie kofeiny opiera się na kilku mechanizmach; część z nich zależna jest od przyjętej dawki. Należą do nich antagonizm receptora adenozyнового, inhibicja fosfodiesterazy, wewnątrzkomórkowa mobilizacja jonów wapnia i inne [11-13].

Kofeina jest neselektywnym antagonistą receptorów adenozyнового, mechanizm działania polega na blokadzie receptorów adenozyнового A1 i A2 [11]. Adenozyyna odgrywa ważną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest ona strukturalnie podobna do kofeiny [19]. W małych dawkach kofeina blokuje receptory A1 i A2A oraz zwiększa aktywność centralnego ukła-

du nerwowego [20]. Kofeina powoduje pobudzenie aktywności cyklicznej adenylnowej, a co za tym idzie, wzrost stężenia cAMP w komórce. Hamowanie receptorów adenozyнового A1 jest związane ze zwiększeniem uwalniania wielu neuroprzekaźników: acetylocholiny, noradrenaliny, dopaminy. Kofeina, jako antagonist receptorów adenozyнового A1, wpływa na sen i pobudzenie organizmu, powoduje przyspieszenie akcji serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększenie lipolizy w adipocytach, rozkurcz komórek mezangium, zwiększenie uwalniania neuroprzekaźników [19,21,22].

Receptor adenozyَنowy A2A znajduje się głównie w obszarach mózgu bogatych w dopaminę, w prążkowiu, jądrze półleżącym, opuszcze węchowej [20, 22]. Antagonizm receptora A2A wpływa na zwiększoną aktywność dopaminy oraz na silniejsze wiązanie jej z receptorem D2. Kofeina poprzez takie działanie stymuluje bodźce nerwowe [22]. Uwolnienie dopaminy jest wyjaśnieniem zmian w zachowaniu po spożyciu kofeiny.

Hamowanie receptora A2A, w odróżnieniu od receptora A1, prowadzi do spadku stężenia cAMP w komórce. Dlatego wiązanie kofeiny lub adenozyнового z receptorami adenozyнового A1 i A2A wywołuje przeciwne działania w komórce. Inhibicja receptora A2A przez kofeinę powoduje skurcz mięśni naczyń krwionośnych [22].

Przy stężeniach 0,1-1 mM kofeina hamuje fosfodiesterazę, która konwertuje cykliczne AMP (cAMP) w komórkach do formy niecyklicznej [13]. Skutkiem jest zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co może osłabić czynność komórek zapalnych, powodować rozkurcz mięśniówki gładkiej oraz pobudzać wydzielanie soku żołądkowego. Wzrost stężenia cAMP powoduje aktywację kinazy fosforylasy, co prowadzi do rozkładu glikogenu i utworzenia aktywnego kwasu glukuronowego. Kofeina poprzez wspomniany mechanizm degradowe glikogen i lipidy, dostarczając energii komórkom [23,24].

Wpływ kofeiny na układ sercowo-naczyniowy

Spożycie kofeiny powoduje pobudzenie autonomicznego układu nerwowego, co ułatwia przewodnictwo w układzie bodźcoprzewodzącym serca. Kofeina może modyfikować rytm serca poprzez wiele mechanizmów. Antagonizm układu adenozyнового wpływa stymulująco na uwalnianie noradrenaliny, powodując zwiększenie częstości akcji serca i jego kurczliwości. Dodatkowo wzmacnia napięcie mięśnia sercowego. Przyczynia się to do zwiększenia objętości minutowej i zmniejszenia objętości wyrzutowej serca. Kofeina może także stymulować jądro nerwu błędnego powodując zmniejszenie częstości akcji serca. Te przeciwstawne mechanizmy mogą być wytłumaczeniem mieszanego wpływu kofeiny na częstość akcji serca [14,15].

Kofeina powoduje wzrost ciśnienia skurczowego o 5-15 mm Hg lub rozkurczowego o 5-10 mm Hg; najbardziej zauważalna zmiana występuje przy dawce powyżej 250 mg, u osób obu płci, niezależnie od wieku i początkowego ciśnienia tętniczego. Wpływ taki jest najbardziej zauważalny u osób w podeszłym wieku, z nadciśnieniem tętniczym. Tolerancja na zmiany ciśnienia po spożyciu kofeiny rozwija się w ciągu 1-3 dni. Częściowo jest zmniejszana po odstawieniu kofeiny na 12 godz. Niewielki wzrost ciśnienia zwykle nie jest istotny pod względem klinicznym [15,25].

Działanie kofeiny na naczynia krwionośne jest zależne od stężenia adenozyiny. Zwężenie naczyń obwodowych i wzrost oporu naczyniowego odbywa się przy zwiększonym stężeniu adenozyiny poprzez zablokowanie receptorów A₂, a rozszerzenie naczyń zachodzi przy prawidłowym stężeniu adenozyiny poprzez bezpośrednie działanie miolityczne, wywołane hamowaniem transportu jonów wapniowych do komórki [25, 26]. Kofeina rozszerza naczynia wieńcowe, nerkowe i skórne, a kurczy naczynia mózgowie, co jest wykorzystane w leczeniu napięciowych bólów głowy i migreny. Poprawia metabolizm glukozy i chroni naczynia krwionośne w mózgu. Badania z ostatnich 30 lat na grupie ok. 8 tys. mężczyzn wykazały znaczące zmniejszenie częstości występowania choroby Parkinsona [6,14]. W większych dawkach kofeina pobudza ośrodek naczynioruchowy, co powoduje skurcz naczyń krwionośnych w obrębie jamy brzusznej oraz przemieszczenie krwi do naczyń serca, nerek oraz mózgu [26].

Umiarkowane spożycie kofeiny, poniżej 400 mg dziennie (ok. czterech filiżanek kawy), nie wywiera znaczącego wpływu na układ sercowo-naczyniowy [15]. Pozytywny efekt na serce wywierają polifenole, które są antyoksydantami [8].

Najnowsze badania wskazują, iż kofeina zawarta w kawie nie przyczynia się do wzrostu lipoprotein o niskiej gęstości i całkowitego poziomu cholesterolu. Za efekt hipercholesterolemii odpowiedzialne są diterpeny, takie jak kafestol i kahweol, które są uwalniane w znacznym stopniu podczas gotowania kawy po turecku lub w kafeteriach [15]. Diterpeny w większości zatrzymywane są za pomocą bibuły filtracyjnej w ekspresie do parzenia kawy, dlatego kawa filtrowana powoduje jedynie niewielki wzrost poziomu cholesterolu w surowicy [27,28]. Spożycie 6 filiżanek dziennie gotowanej kawy przyczynia się do wzrostu lipoprotein o niskiej gęstości o 17,8 mg/L [29]. Przypuszcza się, iż kawa wpływa na rozwój choroby niedokrwiennej serca. Powodem tego może być wzrost poziomu cholesterolu, homocysteiny oraz niekorzystny wpływ na śródbłonek naczyń krwionośnych. Wyniki innych badań sugerują, iż picie kawy w umiarkowanych ilościach przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca ze względu na obecność przeciwutleniaczy [14].

U osób wolno metabolizujących kofeinę, posiadających allel CYP1A2*1F, spożywanie kawy wiąże się z podwyższonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego nie powodującym zgonu. Podobna zależność występuje u osób z niską aktywnością katecholo-O-metylo-transferazy [14].

Wpływ na układ kostny

Po raz pierwszy negatywny wpływ kofeiny na kości opisano w 1982 roku [30]. Uważa się, iż spożywanie codziennie dużych dawek kofeiny może powodować osteoporozę, wpływać na proces gojenia kości, przyczyniać się do powstawania złamań.

W czasie intensywnego wzrostu kości spożywanie kofeiny może mieć negatywny wpływ na ich strukturę oraz proces gojenia [30,31]. Wyniki badań wskazują, iż wczesne narażenie organizmu na kofeinę może zwiększać ryzyko złamań, które rośnie wraz ze zwiększaniem dawki [31].

U ludzi spożywających małe ilości wapnia, kofeina eliminuje wapń i magnez z organizmu [2,21]. Po przyjęciu 150-300 mg kofeiny odnotowano wzrost wydalania wapnia z moczem w ciągu 2-3 godzin. Wydalanie to nie jest związane z poziomem estrogenów. Przyjmowanie 400 mg kofeiny dziennie przez grupę badanych kobiet (w wieku 35-44 lat) powodowało zmiany w strukturze kości, obniżenie poziomu wapnia i zwiększenie ryzyka złamań, szczególnie przy niskim poziomie tego pierwiastka w organizmie [15].

Inne badania wskazują, iż dawki dobowe przynajmniej 800 mg wapnia i mniejsze niż 400 mg kofeiny nie wywierają wpływu na poziom wapnia ani strukturę kości. Uważa się, że kofeina może indukować apoptozę osteoblastów. Wykazano, że podawanie kofeiny we wczesnym okresie noworodkowym może opóźnić strukturalną przebudowę przynasady kości piszczelowej i wywoływać obrzęk mitochondriów w osteoblastach. Kofeina wzmacnia ekspresję receptorów glukokortykoidów w osteoblastach komórek, które są jednym z najważniejszych czynników indukcji osteoporozy u ludzi [30].

Wpływ na układ nerwowy

Kofeina od lat uznawana jest za środek psychostymulujący, pobudzający ośrodkowy układ nerwowy. Do subiektywnych odczuć, po spożyciu umiarkowanych dawek, można zaliczyć wzrost czujności, uwagi i koncentracji, poprawę nastroju oraz funkcji psychomotorycznych, poznawczych, a także wzrost tolerancji wysiłku [7]. Istnieją pewne dowody na zależność pomiędzy zmianą nastroju a dawką kofeiny [25].

Małe dawki przyjmowanej kofeiny, w porównaniu do wysokich, mogą wywoływać bardziej korzystne subiektywne efekty [25]. Przy najniższej testowanej

dawce (32 mg) kofeina poprawia czujność, reakcje słuchowe i wzrokowe. W dawkach 100-150 mg nie wpływa na ośrodki pnia mózgu [26]. Dawka 200-250 mg kofeiny, w wyniku blokady receptorów adenylozynowych, może polepszyć nastrój, koncentrację, pewność siebie, szybkość reakcji podczas wykonywania prostych zadań oraz koordynację ruchową, a także spowodować wzrost czujności, zmniejszenie senności i zmęczenia, poprzez wywołanie krótkotrwałych odpowiedzi układu autonomicznego [20,25,32]. Wykazano poprawę szybkości wykonywania zadań i przy tym krótszy czas reakcji na bodźce zewnętrzne. U osób przemęczonych wykonywanie czynności motorycznych oraz intelektualnych przebiega znacznie lepiej po spożyciu kofeiny w umiarkowanych ilościach, natomiast przy wyższych dawkach czynności te wykonywane są gorzej. U osób wypoczętych wpływ kofeiny na poprawę sprawności psychicznej jest niewielki.

Przy wysokich dawkach doustnych kofeiny (300-600 mg) pobudzany jest cały ośrodkowy układ nerwowy, łącznie z rdzeniem kręgowym [26]. Może wystąpić wzrost napięcia, nadmierne pobudzenie, bezsenność, przyspieszony oddech, niepokój oraz zmniejszenie wydajności [14,25]. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi, kofeina może nasilać dolegliwości [32]. Wysokie dawki skutkują pobudzeniem ośrodka termoregulacji, oddechowego i naczynioruchowego [26]. Jednakże nie dochodzi tu do wzrostu ciśnienia. Dzięki działaniu obwodowemu, jednocześnie rozszerzają się naczynia wieńcowe oraz krwionośne w nerkach i skórze. Właściwości rozszerzające oskrzela są słabsze niż teofiliny [8].

Wrażliwość każdego organizmu na dawkę kofeiny oraz występujące pobudzenie zależy od częstości jej spożywania. Następnym podaniem zwiększonej o 400 mg dawki osobom spożywającym małe ilości kofeiny, był wzrost ciśnienia, euforia i pobudzenie. Natomiast w przypadku grupy zażywającej zwykle duże ilości kofeiny, obserwowano przyspieszenie reakcji na bodźce zewnętrzne [33,34]. Dawka dobową 1 g nie powinna być przekraczana [8].

U dzieci, które spożywały regularnie niewielkie ilości kofeiny, dawka do 3 mg/kg masy ciała powoduje ból brzucha, nerwowość, nudności [2]. Badania prowadzone u dzieci i młodzieży sugerują, że kofeina wywołuje podobne efekty fizjologiczne u młodych jak i u dorosłych osób. Umiarkowana lub wysoka dawka kofeiny (ok. 100-400 mg) powoduje zwiększenie nerwowości i drżenia mięśniowe [21]. W przypadku osób starszych kofeina może wywołać senność; ze względu na zwiększony obrót katecholamin w ośrodkowym układzie nerwowym. Zapadanie w sen jest opóźnione, całkowity czas snu jest zmniejszony oraz przerywany przebudzeniami [35].

Wpływ na inne układy

W układzie pokarmowym kofeina rozkurcza mięśnie gładkie oraz w dużym stopniu pobudza wydzielanie kwasu solnego [36,37], co może sprzyjać powstawaniu zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej jelit i żołądka. Zwiększa stężenie gastryny, która powoduje rozkurcz mięśni zwieracza przełyku. U osób z dyspepsją lub z chorobą refluksową przełyku nasila objawy dyspeptyczne [2,37].

Stale spożycie kofeiny upośledza tolerancję glukozy, zwiększając jej stężenie we krwi, zwiększa stężenie insuliny, obniża wrażliwość tkanek na ten hormon. Wykazano, że u ludzi zdrowych spożywających dwa razy dziennie kofeinę w dawce 200 mg przez tydzień, zmniejsza się wrażliwość tkanek o 35% na insulinę. Taki wynik może być spowodowany zwiększeniem stężenia adrenaliny lub antagonizmem receptorów adenylozynowych [14,29,38]. Badania wskazują, iż spożywanie 6 filiżanek kawy codziennie może zmniejszać ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 o 22%. Tłumaczy się to uwalnianiem kwasów tłuszczowych oraz glikogenu, ich oksydacją, a co za tym idzie, zwiększeniem wydatkowania energii. Istnieje zależność między dawką kofeiny a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Im wyższa dawka kofeiny, tym mniejsze ryzyko cukrzycy typu 2 [29].

Jednakże istnieje możliwość, że kawa bezkofeina ma bardziej korzystny wpływ na metabolizm glukozy niż kawa z kofeiną, co wymaga dalszych badań. Przypuszcza się, że inne substancje zawarte w kawie są odpowiedzialne za ten efekt [21,29].

W dawkach leczniczych kofeina podwyższa całkowitą przemianę materii i ciepłotę ciała, zwiększa zapotrzebowanie tkanek na tlen, co może powodować deficyt tlenowy w sercu i ból wieńcowy [26]. Kofeina nasila diurezę oraz rozluźnia mięśnie gładkie [35]. Poprawia pracę mięśni i zwiększa ich wytrzymałość [8].

Przypuszcza się, że kofeina lub inne składniki kawy mogą powodować mutację DNA i hamować mechanizmy genów supresorowych [39]. Wykazano, iż kofeina posiada właściwości przeciwtleniające i radioprotekcyjne; chroni komórki przed uszkodzeniem w wyniku promieniowania [40].

Istnieją pewne dane wskazujące na spożycie kofeiny jako profilaktykę raka jelita grubego, ale mechanizmy tej pozornej ochrony pozostają nieznane [21].

Kofeinę stosujemy często, zwykle jednak kojarzymy to hasło jedynie z kawą, ewentualnie Coca-Colą lub lekami przeciwbólowymi. Nie zawsze dostrzegamy powszechność spożywania tej substancji i tak zróżnicowane spektrum jej działania. Warto zwrócić uwagę na zawartość kofeiny w produktach żywnościowych, gdyż mogą mieć one znaczący i różnorodny, w tym niepożądany wpływ na organizm. Umiarkowanie, także w odniesieniu do spożycia kofeiny, powinno stanowić zatem złotą zasadę.

Piśmiennictwo / References

1. Farmakopea Polska VIII tom I. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2008: 1412.
2. Wierzejska R, Jarosz M. Caffeine and health. *Zywnie i Czlow Metabol* 2003, 30(3/4): 1234-1241.
3. Andrews KW, Schweitzer A, Zhao C. The caffeine contents of dietary supplements commonly purchased in the US: analysis of 53 products with caffeine-containing ingredients. *Anal Bioanal Chem* 2007, 398: 231-239.
4. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. *Fitoterapia i leki roślinne*. PZWL, Warszawa 2007.
5. Nehlig A. Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neurosci Biobehav Rev* 1999, 23: 563-576.
6. Goldstein J. Caffeine as an analgesic adjuvant. *Inflammopharmacology* 2001, 9(1,2): 51-61.
7. Giesbrecht T, Rycroft JA, Rowson MJ. The combination of L-theanine and caffeine improves cognitive performance and increases subjective alertness. *Nutr Neurosci* 2010, 13(6): 283-290.
8. Sweetman SC. *Martindalle: the complete drug reference*. Pharmaceutical Press, London 2007.
9. Wierzejska R, Jarosz M. *Kawa, herbata a zdrowie*. Borgis, Warszawa 2004.
10. Meusinger R. Solution to spectroscopy challenge 13. *Anal Bioanal Chem* 2009, 393: 1381-1382.
11. Zhang W. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Saf* 2001, 24 (15): 1127-1142.
12. Pacanis A. Caffeine passions and sports. *Med Sport* 2001, 17(12): 10-11.
13. Kot M, Daniel W. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep* 2008, 60: 789-797.
14. Dworzański W, Opielak G, Burdan F. Niepożądane działania kofeiny. *Pol Merk Lek* 2009, 27: 357-361.
15. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J i wsp. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003, 20(1): 1-30.
16. Janus K. Kofeina jako substancja modelowa służąca do oceny metabolicznej wydolności wątroby. *Probl Ter Monitor* 1993, 4(1): 27-29.
17. Shirley KL, Hon Y, Penzak SR, et al. Correlation of Cytochrome P450 (CYP) 1A2 Activity Using Caffeine Phenotyping and Olanzapine Disposition in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacol* 2003, 28: 961-966.
18. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 2005, 15(6): 460-466.
19. Listos J, Malec D, Fidecka S. Adenosine receptor antagonists intensify the benzodiazepine withdrawal signs in mice. *Pharmacol Rep* 2006, 58: 643-651.
20. Tiegies Z, Snel J, Kok A, et al. Caffeine does not modulate inhibitory control. *Brain Cogn* 2009, 69: 316-327.
21. Temple JL. Caffeine use in children: What we know, what we have left to learn, and why we should worry. *Neurosci and Biobehav Rev* 2009, 33: 793-806.
22. Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the Behavioral Effects of Nicotine by Chronic Caffeine Exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 66(1): 47-64.
23. Raińska-Giezek T. Wpływ kofeiny na toksyczność i farmakokinetykę paracetamolu. *Rocz Pomor Akad Med* 1995, 41: 69-85.
24. Fiebich BL, Lieb K, Hull M, et al. Effects of caffeine and paracetamol alone or in combination with acetylsalicylic acid on prostaglandin E2 synthesis in rat microglial cells. *Neuropharmacology* 2000, 39: 2205-2213.
25. Quinlan PT, Lane J, Moore K, et al. The acute physiological and mood effects of tea and coffee: the role of caffeine level. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 66(1): 19-28.
26. Wielosz M, Kleinrok Z. *Leki cucące i psychostymulujące*. [w:] *Podstawy farmakologii*. Danysz A, Kleinrok Z. Volumed, Wrocław 1996: 273-274.
27. Strandhagen E, Thelle DS. Filtered coffee raises serum cholesterol: results from controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2003, 57: 1164-1168.
28. Urgert R, Meyboom S, Kuilman M, et al. Comparison of effect of cafetiere and filtered coffee on serum concentrations of liver aminotransferases and lipids: six month randomised controlled trial. *Br Med J* 1996, 313: 1362-1366.
29. Dam RM. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008, 33: 1269-1283.
30. Duarte PM, Marques MR, Bezerra JP. The effects of caffeine administration on the early stage of bone healing and bone density. A histometric study in rats. *Arch Oral Biol* 2009, 54: 717-722.
31. Ohta M, Ide K, Cheuk G, et al. A caffeine diet can alter the mechanical properties of the bones of young ovariectomized rats. *Ann Nutr Metab* 2002, 46: 108-113.
32. Smith A. Effects of caffeine on human behavior. *Food Chem Toxicol* 2002, 40: 1243-1255.
33. Attwood AS, Higgs S, Terry P. Differential responsiveness to caffeine and perceived effects of caffeine in moderate and high regular caffeine consumers. *Psychopharmacol* 2007, 190: 469-477.
34. Childs E, Wit H. Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacol* 2006, 185: 514-523.
35. Bennett PN, Brown MJ. *Methylxanthines*. [in:] *Clinical Pharmacology*. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh 2008: 169-171.
36. Meyler L, Aronson JK. *Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. Elsevier, Amsterdam 2006: 588-595.
37. Lohsiriwat S, Puengna N, Leelakusolvong S. Effect of caffeine on lower esophageal sphincter pressure in Thai healthy volunteers. *Dis Esophagus* 2006, 19: 183-188.
38. Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li T. Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52: 810-817.
39. Lueth NA, Anderson KE, Harnack LJ. Coffee and caffeine intake and the risk of ovarian cancer: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 2008, 19: 1365-1372.
40. Sonish A, Nagma H, Nizam UK, et al. Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. *Med Sci Mon* 2003, 9(9): 335-330.