

## KOFEINA I INNE SUBSTANCJE AKTYWNE FARMAKOLOGICZNIE ZAWARTE W ZIARNACH KAWOWCA

Aleksandra Grodzka<sup>1,2</sup>, Wiktoria Kużaj<sup>1,2</sup>, Monika Zielińska-Pisklak<sup>3\*</sup>, Łukasz Szeleszczuk<sup>4</sup>,  
Marcin Sobczak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe „Spectrum” przy Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup>Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

\*autorka korespondująca, e-mail: [mpisklak@wum.edu.pl](mailto:mpisklak@wum.edu.pl)

Otrzymano 06.02.2021, zaakceptowany 19.03.2021, zamieszczony 11.04.2021

### STRESZCZENIE

Kawa (wywar z nasion kawowca), będąca jednym z najczęściej spożywanych napojów, zawiera liczne substancje o różnorodnym działaniu farmakologicznym i zróżnicowanej budowie chemicznej. Do głównych z nich zalicza się kofeinę (alkaloidy purynowe), kwas chlorogenowy (kwas fenolowy), kahweol i kafestol (diterpeny) oraz trygonelinę (alkaloidy pirydynowe). Niniejszy artykuł przedstawia przegląd aktualnej literatury naukowej na temat właściwości substancji aktywnych zawartych w ziarnach kawowca, ze szczególnym uwzględnieniem działania farmakologicznego oraz potencjalnych efektów ubocznych głównego ich składnika – kofeiny.

**SŁOWA KLUCZOWE:** kawa, kofeina, trygonelina, kwas chlorogenowy, kafestol, kahweol.

### ABSTRACT

CAFFEINE AND OTHER PHARMACOLOGICALLY ACTIVE INGREDIENTS CONTAINED IN COFFEE BEANS

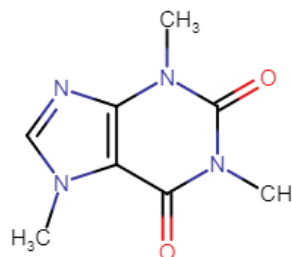
Coffee (a decoction of coffee seeds), which is one of the most frequently consumed beverages, contains numerous substances with various pharmacological effects and a diverse chemical structure. The main ones include caffeine (purine alkaloids), chlorogenic acid (phenolic acids), kahweol and cafestol (diterpenes) and trigonelline (pyridine alkaloids). This article presents a review of the scientific literature on the properties of active substances contained in coffee beans, with particular emphasis on the pharmacological action and potential side effects of its main component – caffeine.

**KEYWORDS:** coffee, caffeine, trigonelline, chlorogenic acid, cafestol, kahweol.

### 1. Wprowadzenie

Kawa należy do najbardziej popularnych i najchętniej spożywanych używek, czyli produktów zawierających substancje nie będące typowymi substancjami leczniczymi, ale wywierające określony wpływ farmakologiczny na organizm ludzki. Do głównych składników napoju uzyskanego z palonych, a następnie zmielonych lub poddanych instancjacji (proces polegający na zaparzeniu kawy, a następnie wysuszeniu i zgranulowaniu suchego naparu) ziaren kawowca należy, będąca przedstawicielem alkaloidów purynowych – kofeina (ryc. 1) [1]. Historycznie, pierwsze wzmianki na temat konsumpcji kofeiny pochodzą od przedstawicieli plemienia Galla (Etiopia) sprzed około 1000 lat. Produkty naturalne, takie jak: kawa, herbata i kakao, stanowią bogate źródło omawianej substancji [2]. Kofeinę po raz pierwszy wyizolował z ziaren kawy w 1819 r. Friedlieb Ferdinand Runge [3]. Warto wspomnieć, iż obecnie kofeina otrzymywana jest również na drodze syntezy i znajduje szerokie zastosowanie w różnych preparatach farmaceutycznych. W Polsce zarejestrowanych jest ponad 20 produktów leczniczych zawierających w swoim składzie kofeinę. Dominują wśród nich połączenia

kofeiny z paracetamolem i kwasem acetylosalicylowym. Zawartość kofeiny w wybranych produktach leczniczych przedstawia tabela 1 [4].



Ryc. 1. Wzór kofeiny.

Rodzaj *Coffea*, z którego wywodzą się różne gatunki kawowca (ok. 70) należy do rodziny *Rubiaceae*. Głównym krajem, z którego pochodzi *C. arabica*, jest Etiopia (Abisynia), gdzie wspomniany gatunek kawowca rośnie na obszarach wysokich płaskowyżów na wysokości między 1300 a 2000 m n.p.m. Z kolei inny gatunek, *C. canephora*, jest bardziej rozpowszechniony w tropikalnej Afryce na wysokościach poniżej 1000 m n.p.m. Gatunek *C. liberica* pochodzi z siedlisk

nizinnych w Afryce Zachodniej, często rośnie na terenach przybrzeżnych. Kolejny gatunek, *C. excelsa*, blisko spokrewniona z *C. liberica*, również pochodzi z nizinnych siedlisk leśnych w Afryce Zachodniej i Środkowej.

Kawowiec potrzebuje około 3 lat, aby rozwinąć się od kiełkujących nasion do dojrzałej, owocującej rośliny. Ziarna rozwijające się wewnątrz owocu są podstawowym surowcem do produkcji kawy palonej i mielonej oraz kawy rozpuszczalnej i likieru kawowego. Odpowiednio hodowane drzewo kawowca może owocować do 80 lat lub dłużej, ale ekonomiczna żywotność plantacji kawy rzadko przekracza 30 lat [5]. Najpopularniejsze ziarna kawy, pozyskiwane z gatunków *C. arabica* (Arabica) lub *C. canephora* (Robusta), różnią się znacznie składem, w tym zawartością kofeiny; napoje z ziaren Robusty zawierają więcej kofeiny niż te sporządzone z ziaren Arabica [6]. Również sposób przyrządzania naparu wpływa na zawartość kofeiny. Kawa ziarnista często zawiera więcej kofeiny od kawy mielonej. Może być to spowodowane stopniem i/lub sposobem mielenia ziaren. Kawa rozpuszczalna często zawiera mniej kofeiny niż wcześniej wymienione rodzaje kawy, ze względu na jej sposób wytwarzania – często z użyciem gorszej jakości ziaren [7].

## 2. Składniki kawy inne niż kofeina

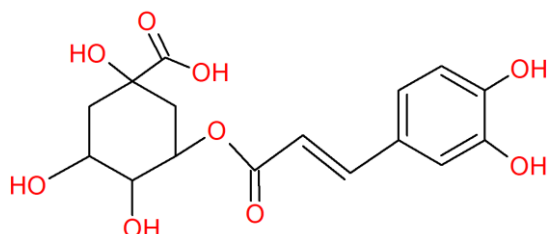
Skład gotowej kawy różni się w zależności od rodzaju ziaren, sposobu ich palenia i przygotowania napoju [6,8]. Palenie ziaren kawy może powodować rozkład niestabilnych termicznie związków, takich jak kwasy fenolowe (gł. kwas chlorogenowy), trygonelina i diterpeny (kafestol i kahweol) [9]. Kawa po turecku (sposób przygotowania kawy bez doprowadzania do wrzenia) charakteryzuje się najwyższym stężeniem diterpenów. Kawy instant zawierają bardzo niskie stężenia kafestolu i kahweolu, w porównaniu do kaw sporządzonych z ziaren mniej przetworzonych [10].

Termin kwas chlorogenowy (ryc. 2) (CGA, ang. *chlorogenic acid*) oznacza grupę estrów hydroksycynamonowych z kwasem chinowym, w tym kwasy kawoilo-, feruloilo-, dikawoilo- i kumaroilochinowy. Ponadto istnieje kilka izomerycznych postaci CGA dla każdej z podgrup, a różne ekstrakty kawy zwykle zawierają różne CGA. Najbardziej powszechnym izomerem występującym w ziarnach zielonej kawy (76-84% całkowitego CGA) lub palonych ziarnach kawy (10 g/100 g) oraz innych źródłach roślinnych jest kwas 5-kawoilochinowy (5-CQA, ang. *5-caffeoylquinic acid*).

Tabela 1. Wybrane produkty lecznicze zawierające kofeinę zarejestrowane w Polsce.

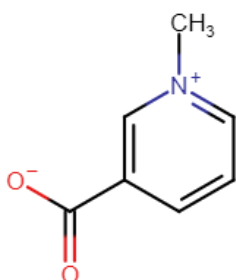
Nazwa handlowa	Postać	Zawartość kofeiny	Inne składniki
AntyGrypin dzień	tabletki musujące	50 mg	kwas acetylosalicylowy kwas askorbowy
Polopiryna Max Hot	proszek do sporządzania roztworu doustnego	50 mg	kwas acetylosalicylowy kwas askorbowy
Etopiryna Extra	tabletki	50 mg	kwas acetylosalicylowy paracetamol
Excedrin MigraStop	tabletki powlekane	65 mg	kwas acetylosalicylowy paracetamol
Coffecorn forte	tabletki drażowane	100 mg	winian ergotaminy
Coffecorn mitte	tabletki drażowane	25 mg	winian ergotaminy
Vemonis Femi	tabletki powlekane	60 mg	chlorowodorek drotaweryny metamizol sodowy
Coldrex MaxGrip C	tabletki	25 mg	wodzian terpinu paracetamol chlorowodorek fenylefryny kwas askorbowy
Cardiol C	krople	72 mg	nalewka z kozłka i głogu nalewka z konwalii wyciąg płynny z nasion kola
Gripex Zatoki Caps	kapsułki twarde	25 mg	paracetamol chlorowodorek fenylefryny
Saridon	tabletki	50 mg	paracetamol propyfenazon
Cefalgin Migraplus	tabletki	50 mg	paracetamol propyfenazon
Solpadeine	kapsułki tabletki tabletki musujące	30 mg	kodeina paracetamol
Apap Extra	tabletki powlekane	65 mg	paracetamol
Panadol Extra	tabletki powlekane	65 mg	paracetamol

Mimo, iż znaczna część CGA ulega samoistnemu rozpadowi podczas procesu palenia kawy, ziarna kawowca nadal uważane są za główne źródło CGA w diecie człowieka, a 5-CQA nadal pozostaje głównym izomerem CGA w palonej kawie. Liczne badania naukowe wykazały, że kwas chlorogenowy posiada właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne i antykanцерogenne [11].



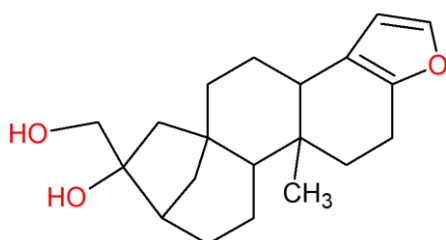
Ryc. 2. Wzór kwasu 5-kawoilochinowego.

Trygonelina (ryc. 3) to alkaloidowa pochodna niacyny (witamina B<sub>3</sub>); występuje w napojach kawowych w ilości 40-50 mg/100 ml [9]. Ilość badań dokumentująca działanie farmakologiczne trygoneliny jest ograniczona; wiadomo, iż wykazuje ona właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne [12]. Ponadto niektóre badania sugerują, iż trygonelina może wykazywać właściwości przeciwcukrzycowe i przeciwdziałać otyłości. Efekt ten może być powiązany z jej wpływem na metabolizm lipidów [13-15].



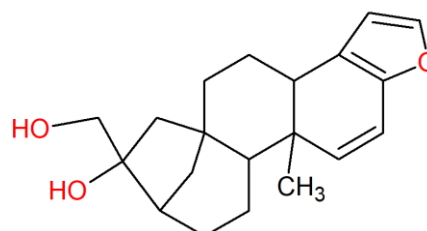
Ryc. 3. Wzór trygoneliny.

Kafestol (ryc. 4) jest jednym z diterpenów kawowych. Występuje w napojach kawowych w ilości ok. 0,25-0,3 mg/100 ml [16]. Duża dawka kafestolu powoduje wzrost stężenia cholesterolu we krwi. Szacuje się, że dzienne spożycie kafestolu w dawce ok. 60 mg przez 28 dni zwiększa o ok. 30 mg/dL całkowity poziom cholesterolu w organizmie człowieka [17]. Wynika to z faktu, że kafestol jest agonistą receptorów farnesoidowych X (FXR, ang. *farnesoid X receptor*), odpowiedzialnych za wzrost poziomu cholesterolu we krwi poprzez hamowanie syntezy kwasów żółciowych [18]. Z drugiej strony, kafestol wykazuje również korzystne efekty biologiczne, działając m.in. przeciwzapalnie, przeciwnowotworowo, przeciwcukrzycowo [19-22].



Ryc. 4. Wzór kafestolu.

Kahweol (ryc. 5), obecny w ilości ok. 0,14-0,2 mg/100 ml napoju kawowego to kolejny diterpen najczęściej spotykany w ziarnach *C. arabica* [9,16]. Badania *in vitro* wykazały, że kahweol działa antyoksydacyjnie i może być potencjalnym środkiem przeciwnowotworowym oraz przeciwdziałającym otyłości [20-22]. Chociaż kahweol i kafestol są strukturalnie podobne, ich wpływ na metabolizm lipidów jest różny; niektóre badania wskazują, że kafestol zwiększa poziom cholesterolu we krwi znacznie bardziej od kahweolu [17,23].



Ryc. 5. Wzór kahweolu.

### 3. Farmakokinetyka kofeiny

Na metabolizm i farmakokinetykę kofeiny wpływa wiele czynników fizjologicznych i środowiskowych, takich jak wiek, polimorfizm genetyczny enzymów odpowiedzialnych za biotransformację, stan fizjologiczny lub schorzenia wątroby, ćwiczenia fizyczne, ciąża, palenie i przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych itp. [26]. Kofeina wchłania się szybko i całkowicie w jelitach, dzięki czemu jej biodostępność wynosi praktycznie 100%. Absorpcja kofeiny zachodzi średnio w ciągu 30-45 minut [27], natomiast jej okres półtrwania wynosi ok. 2,5-5 godzin [28]. Po podaniu doustnym kofeina przenika do krwi i podlega metabolizmowi w udziale enzymów cytochromu P450, przy czym w ok. 3% w formie niezmienionej jest wydalana z moczem. Około 70-80% wchłoniętej kofeiny jest metabolizowane przez izoenzym CYP1A2, głównie do paraksantyny [29], ale także do teobrominy (14%) i teofiliny (9%) [27].

Działanie sympatykomimetyczne kofeiny opiera się na hamowaniu fosfodiesterazy, wzroście cytozoluowego stężenia wapnia oraz aktywności katecholamin, co prowadzi do szybkiego rozwoju tolerancji. Regularne spożycie kofeiny nie musi więc powodować zmian rytmu serca, parametrów elektrokardiogramu, ani pojemności minutowej serca [30]. Głównym receptorem docelowym dla kofeiny jest receptor adenylozynowy, ze względu na podobieństwo strukturalne kofeiny i adenylozyny. Kofeina jest nieselektywnym antagonistą adenylozyny i wywołuje konkurencyjną inhibicję receptorów adenylozynowych. Zidentyfikowano do tej pory cztery podtypy receptorów adenylozynowych: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> i A<sub>3</sub>. Receptory A<sub>1</sub> i A<sub>3</sub> są sprzężone z białkami G<sub>i</sub>, które po aktywacji hamują cyklazę adenylową i zmniejszają wytwarzanie cyklicznego monofosforanu adenylozyny (cAMP). Receptory A<sub>2A</sub> i A<sub>2B</sub> są sprzężone z białkami G<sub>s</sub> wykazującymi odwrotne działanie, a mianowicie aktywującymi cyklazę adenylową. W badaniach *in vitro* odnotowano dodatkowe działanie kofeiny – antagonizm receptorów benzodiazepinowych; jednak wspomniana aktywność wymaga tak wysokich stężeń kofeiny, że jest ona uznawana za fizjologicznie nieistotną [26]. Ponadto kofeina zwiększa ekspresję śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, zwiększając stężenie tlenu azotu (II), co sprzyja rozszerzeniu mięśni gładkich naczyń krwionośnych [30].

## 4. Działania farmakologiczne kofeiny

### 4.1. Kofeina a zaburzenia rytmu serca

Kofeina jest powszechnie uznawana jako jedna z przyczyn zaburzeń pracy serca, zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów; istnieje jednak niewiele dowodów na to, by omawiana substancja działała w ten sposób. Badania monitorowane elektrofizjologiczne wykonane u zdrowych ochotników nie wykazały zjawiska proarytmii, nawet po przyjęciu dużej jednorazowej dawki kofeiny (400 mg). Kofeina nie zmieniała okresów refrakcji przedsionkowej ani komorowej, indukowalności SVT (częstoskurcze nadkomorowe, ang. *supra ventricular tachycardia*) lub VT (częstoskurcz komorowy, ang. *ventricular tachycardia*), przewodzenia międzyprzedsionkowego i śródprzedsionkowego, czasu trwania i dyspersji załamka P oraz obciążenia ektopii przedsionkowej i komorowej. Badania pokazały, że kofeina jest w stanie nawet zmniejszać częstość migotania przedsionków [31]. Dopiero przy stosowaniu bardzo dużych dawek, kofeina może wykazywać działanie proarytmiczne poprzez zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia, co wzmacnia automatyzm przedsionków i wyzwala aktywność podepolaryzacyjną; podanie kofeiny w ilości 15mg/kg/min u zwierząt laboratoryjnych skutkowało nadpobudliwością układu współczulnego wraz z ektopią komorową, a ostatecznie – migotaniem komór [32]. W rzeczywistości badania populacyjne potwierdzają działanie antyarytmiczne. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem jest antagonizm adenozyiny, który skraca refrakcję przedsionków oraz działanie antyoksydacyjne kofeiny. Metaanaliza obejmująca 176 675 osób (w tym 9 987 z diagnozą migotania przedsionków) wykazała niższą częstość występowania migotania przedsionków (AF, ang. *atrial fibrillation*) u osób, w przypadku których spożycie kofeiny wynosiło średnio 436 mg/dzień [33]. Spożycie kofeiny nie miało również wpływu na ektopowe pobudzenia komorowe w metaanalizie kolejnych siedmiu badań klinicznych i eksperymentalnych, przedstawionych w pracy Zuchinali i wsp. [34]. U 103 osób, które przeżyły zawał serca, regularne przyjmowanie kofeiny (średnie spożycie 353 mg/dzień) zwiększało miarowość rytmu serca i przywspółczulną aktywność mięśnia sercowego bez zwiększania ryzyka arytmii [35].

### 4.2. Cukrzyca i zespół metaboliczny a spożycie kofeiny

Regularne spożywanie kawy i kofeiny może mieć korzystny wpływ na homeostazę glukozy. Konsumpcja kawy zwiększa wydzielanie peptydów żółdkowo-jelitowych, takich jak polipeptyd i glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP, ang. *gastric inhibitory polypeptide*) oraz zmniejsza wydzielanie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*), co skutkuje zmniejszeniem wchłaniania glukozy w jelicie cienkim. Następuje zwiększenie ilości przeciwzapalnych interleukin (adiponektyny, IL-4, IL-10) oraz zmniejszenie ilości mediatorów prozapalnych (IL-1 B i TNF- $\alpha$ ). Zwiększa się ilość przeciwutleniających polifenoli, które łagodzą zapalenie komórek  $\beta$  trzustki. Polifenole w kawie stymulują również sterowany insuliną komórkowy wychwyt glukozy przez GLUT4 (transporter glukozy typu 4, ang. *glucose transporter type 4*) [36]. Z tego względu regularne spożywanie kawy lub kofeiny w dopuszczalnych dawkach, które według FDA wynoszą do 400 mg dziennie, ma korzystny wpływ na metabolizm glukozy oraz znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 (T2D, ang. *type 2 diabetes*) [37].

Niektóre ze składników kawy, np. kwas chlorogenowy, mogą łagodzić objawy T2D, regulując poziom glukozy poprzez glukozo-6-fosfatazę oraz  $\alpha$ -glukozydazę.

Stan przedcukrzycowy (IGT, ang. *impaired glucose tolerance*) jest stanem hiperglikemii, w którym w tkankach obwodowych wzrasta odporność na insulinę wydzielaną na skutek zwiększenia poziomu glukozy we krwi [38]. Przeprowadzono ocenę skutków jednorazowego podania wysokiej dawki kofeiny i długotrwałego spożywania kawy (i/lub kofeiny) na tolerancję glukozy. W niektórych badaniach stwierdzono upośledzenie tolerancji glukozy po spożyciu dużej dawki kofeiny [39], w innych – stwierdzono, że regularnie spożywana kawa ma zdolność do zwiększania tolerancji glukozy [39-42]. Duża dawka kawy może zmniejszyć insulinooporność, a co za tym idzie zwiększyć tolerancję glukozy poprzez blokowanie działania receptora adenozyiny  $A_1$  związanego z wychwytem glukozy w mięśniach szkieletowych [43], ale na podstawie wyników kilku badań epidemiologicznych oraz badań długoterminowych można stwierdzić, że regularne spożywanie kawy może pomóc w utrzymaniu prawidłowej tolerancji glukozy i poprawić wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę [40-41,43]. Niektóre badania sugerują, że osoby, które piją kawę, mają mniejsze ryzyko wystąpienia cukrzycy w porównaniu z osobami, które nigdy nie spożywały kawy [42,44-45]. Z drugiej strony kawa spożywana w zbyt dużych dawkach (powyżej 400 mg dziennie) może osłabić wrażliwość na insulinę [41,47].

### 4.3. Zależność kofeina-otyłość

Wykazano, że spożycie kawy może obniżyć ilość tkanki tłuszczowej u ludzi, co jest związane ze zmniejszoną lipogenezą [48]. Ekstrakty kawy [49-54], kwas chlorogenowy [49-51,54-55], trygonelina [15] i kafestol [22] wykazały zdolność do zmniejszania aktywności kluczowych enzymów lipogenezy: karboksylazy acetylo-CoA (ACC, ang. *acetyl-CoA carboxylase*), syntazy kwasów tłuszczowych (FAS, ang. *fatty acid synthase*) i/lub desaturazy stearoilo-CoA (SCD, ang. *stearoyl-CoA desaturase*). ACC i FAS są odpowiedzialne za pierwsze dwa etapy lipogenezy *de novo*. SCD to enzym potrzebny do syntezy jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, które są magazynowane w tkance tłuszczowej [57]. Inhibycyjny efekt działania kawy lub jej bioaktywnych składników na enzymy lipogenezy zachodzi częściowo poprzez regulację czynników transkrypcyjnych dla lipogenezy, takich jak: białko wiążące CCAAT (ang. *CCAAT-enhancer-binding proteins*), receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów (PPAR, ang. *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) zwłaszcza PPARc i/lub poprzez działanie na białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (SREBP, ang. *sterol regulatory element-binding proteins*) [14,22,49-51,54,56,58].

Kawa hamuje lipogenezę również poprzez regulowanie szlaku metabolicznego związanego z kinazą białkową aktywowaną przez AMP (AMPK, ang. *AMP-activated protein kinase*), która wykazuje działanie hamujące na ACC i FAS [52,57]. Kawa, kwas chlorogenowy, kofeina i trygonelina aktywowały AMPK w licznych badaniach [14,52,55,59-62]. Wiele czynników reguluje aktywność AMPK, w tym cykliczny AMP (cAMP), którego stężenie wzrasta m.in. pod wpływem kofeiny [63]. Wraz ze zwiększoną ilością cAMP aktywacji ulega kinaza białkowa zależna od  $Ca^{2+}$ /kalmoduliny (CaMK, ang. *calcium/calmodulin-dependent protein kinase*), która następnie pobudza AMPK [52,59,60].

Kwas chlorogenowy, kofeina i kafestol zwiększają ilość transferazy karnitynowo-palmitynowej (CPT, ang. *carnitine palmitoyl transferase*) – enzymu, który transportuje acylo-CoA z cytozolu do mitochondrium [22,49,51,55,64]. Ponadto peroksydacyjne utlenianie kwasów tłuszczowych może być zwiększone przez kwas chlorogenowy i/lub kofeinę na skutek pobudzenia oksydazy acylo-CoA, który bierze udział w pierwszej reakcji  $\beta$ -oksydacji zachodzącej w peroksydach [56,63,64]. Prawdopodobnie składniki aktywne zawarte w kawie regulują działanie enzymów  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych także poprzez aktywację receptorów PPARa w wątrobie i tkance tłuszczowej [49,51,58,64,65]. Receptory PPARb/d zaangażowane są w spalanie kwasów tłuszczowych w tkance mięśniowej. Kofeina zwiększa aktywność PPARb/d w komórkach mięśniowych [66]. Równocześnie zbadano, że zarówno ekstrakt kawy, jak i wyizolowany kwas chlorogenowy nie działały jako agoniści PPAR w komórkach CV-1 pochodzących z tkanki nerki małpy (CV-1, ang. *normal african green monkey kidney fibroblast cells CV-1 line*) [54]. Z tego względu mechanizm aktywacji receptorów PPAR przez bioaktywne związki zawarte w kawie nie został jeszcze wyjaśniony. Wiadomo, że mogą one wpływać również na metabolizm lipidów, zmniejszając aktywność lub hamując syntezę kwasów żółciowych poprzez ich emulgację [18,67].

Ponadto konsumpcja kawy i kofeiny powoduje zwiększenie procesu lipolizy. Natężenie wspomnianego procesu można określić na podstawie wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i/lub glicerolu we krwi, które osiąga swój maksymalny poziom po ok. 2-4 godzinach od spożycia [68,69]. Zaproponowano, że kofeina zwiększa lipolizę w tkance tłuszczowej, hamując aktywność receptorów adenylinowych i zwiększając poziom katecholamin [70]. Lipolitycznemu efektowi działania kofeiny towarzyszy podwyższony poziom cAMP, który aktywuje enzymy uczestniczące w lipolizie, szczególnie lipazy wrażliwe na hormony (HSL, ang. *hormone-sensitive lipase*) [57,62,70].

## 5. Spożycie kofeiny przez kobiety w ciąży

Kofeina jest najczęściej stosowaną substancją psychoaktywną na świecie, często spożywana jest również przez kobiety w ciąży lub w okresie laktacji. Badania epidemiologiczne wykazały, że spożycie kofeiny jest ściśle skorelowane z problemami z poczęciem, utratą ciąży i niską masą urodzeniową dzieci [71]. Podczas ciąży tempo metabolizmu kofeiny u matek jest znacznie spowolnione, szczególnie w drugim i trzecim trymestrze ciąży, a okres półtrwania kofeiny wzrasta z 2,5-4,5 h do około 15 h pod koniec ciąży. Ponadto kofeina jako substancja lipofilna, może swobodnie przenikać przez błony biologiczne, w tym barierę łożyska, przy czym ani płód, ani łożysko nie posiadają enzymów ją metabolizujących [72]. Badania prowadzone na myszach wykazały, iż narażenie zarówno na wysokie, jak i umiarkowane stężenie kofeiny we wczesnej ciąży, może zaburzać funkcjonowanie jajowodów, transport zarodka oraz prowadzić do problemów z jego implantacją w macicy. Ekspozycja na wysokie stężenie kofeiny może powodować zakłócenia w trakcie rozwoju zarodka lub/i niską masę urodzeniową, a nawet utratę ciąży [71]. Udowodniono, że u myszy ekspozycja na kofeinę podczas ciąży oraz we wczesnej fazie poporodowej opóźnia migrację i integrację neuronów GABA, zwiększa podatność na wystąpienie napadów padaczkowych, a także modyfikuje fale mózgowie i zależną od hipokampa pamięć u potomstwa [73,74]. Badania retrospektywne wykazały zwią-

zek między ekspozycją na kofeinę podczas ciąży a upośledzeniem rozwoju poznawczego u ludzi [75]. Dzieci, których matki spożywały powyżej 200 mg kofeiny dziennie, częściej miały wynik IQ niższy od przeciętnej oraz niższy w porównaniu do dzieci matek spożywających do 100 mg kofeiny na dzień. Autorzy badania wskazują jednak na konieczność przeprowadzenia kolejnych badań mających jednoznacznie potwierdzić wspomniane ustalenia [76].

Umiarkowane spożycie kofeiny, określane jako 2-3 filiżanki kawy dziennie u kobiet karmiących piersią, nie wykazuje negatywnego wpływu na zdrowie dziecka. Przy spożyciu kofeiny w wyższych dawkach mogą wystąpić u potomstwa objawy takie jak drażliwość oraz problemy ze snem [77].

Dzienne spożycie kofeiny w dawce mniejszej niż 300 mg/dziennie u kobiet w ciąży uznawano przez lata za mało szkodliwe. Jednak ta „bezpieczna” dawka została poddana ponownej ocenie w oparciu o wyniki badań, które wykazały, że nawet dawki mniejsze niż 300 mg dziennie mogą zwiększać ryzyko utraty ciąży [72]. Obecnie Światowa Organizacja Zdrowia i Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności zalecają, aby codzienne spożycie kofeiny u kobiet ciężarnych oraz kobiet karmiących nie przekraczało dawki 200-300 mg/dziennie [78].

## 6. Działania niepożądane

### 6.1. Przedawkowanie kofeiny

Spożycie kofeiny w ilości od 20 mg/kg m.c. jest uważane za toksyczne; w dawce 150-200 mg/kg m.c. może mieć skutek śmiertelny [79]. Objawy przedawkowania kofeiny obejmują gorączkę, nudności, wymioty, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki, niedociśnienie tętnicze (jako efekt rozszerzenia naczyń krwionośnych) oraz zaburzenia rytmu serca, z których najczęściej występuje częstoskurcz zatokowy. Toksyczność sercowo-naczyniowa kofeiny w dużych dawkach jest związana z jej działaniem inotropowym i chronotropowym dodatnim [80]. W bardzo wysokich i toksycznych dawkach kofeina bezpośrednio uwalnia wapń z wewnątrzkomórkowych zapasów, co może zwiększać podatność na zaburzenia rytmu serca [79]. Inne zgłaszane zaburzenia rytmu serca obejmują bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz nadkomorowy i komorowy oraz migotanie komór; wszystkie wspomniane działania niepożądane mogą być przyczyną śmierci. Przedawkowanie kofeiny może również powodować hipokaliemię z powodu przepływu potasu z krwi do komórek, nasilając dodatkowo zaburzenia rytmu serca i rabdomiolizę [80].

### 6.2. Następstwa odstawienia kofeiny

Objawy odstawienia kofeiny obejmują ból głowy, bezsenność, zaburzenia pracy przewodu pokarmowego, drażliwość i niepokój [81]. Efekty lękowe na skutek odstawienia są szczególnie wyraźne u osób z fobią społeczną, zaburzeniami lękowymi i napadami paniki [82]. Duża część badań wykazała również upośledzenie zdolności poznawczych, drażliwość i brak motywacji po zaprzestaniu spożywania kofeiny wśród osób z rozwiniętą tolerancją na omawianą substancję [81]. Krótkie, kilkugodzinne odstawienie kofeiny prowadzi do zmniejszenia pragnienia socjalizacji, chęci do pracy i zdolności koncentracji, a także do zwiększonej senności [83]. Ból głowy związany z odstawieniem kofeiny, został opisany w latach 40. XX wieku i jest uznawany za od-

dzielną jednostkę diagnostyczną wg Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, ang. *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*). Ból głowy związany z odstawieniem kofeiny to ból głowy rozwijający się w obrębie 24 h po zaprzestaniu regularnego spożywania kofeiny (powyżej 200 mg dziennie przez ponad 2 tygodnie). Według klasyfikacji ICHD3, ten rodzaj bólu głowy ustępuje samoistnie w ciągu 7 dni przy braku dalszej konsumpcji [84]. Teorie zakładają, że ból głowy wynikający z odstawienia kofeiny jest spowodowany mechanizmami naczyniowymi. Niektóre badania sugerują, że abstynencja kofeinowa może powodować zwiększoną prędkość przepływu krwi mózgowej. Inne badania wykazały obniżenie ciśnienia krwi na skutek odstawienia kofeiny o ok. 5-6 mmHg [85]. Ze względu na niejednoznaczne wyniki potrzebne są dalsze badania określające dokładniej mechanizmy związane z odstawieniem kofeiny i ich wpływ na funkcje układu sercowo-naczyniowego [83].

## 7. Podsumowanie

Wśród wielu związków pochodzenia naturalnego wykazujących działanie farmakologiczne, kofeina zajmuje szczególne miejsce ze względu na ogromną popularność i duże ogólnoświatowe spożycie kawy. Mimo panującego powszechnie przekonania, iż kofeina może powodować zaburzenia pracy serca, wiele przeprowadzonych badań zarówno z udziałem zdrowych ochotników, jak i osób po zawale mięśnia sercowego, nie potwierdza działania proarytmicznego omawianego alkaloidu. Dodatkowo liczne badania sugerują, iż kofeina reguluje poziom glukozy we krwi i z tego względu regularne picie kawy w rozsądnych ilościach może znacząco zmniejszać ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Kofeina wraz z innymi bioaktywnymi składnikami nasion kawowca – kwasem chlorogenowym, trygoneliną i kafestolem – zmniejsza również ilość tkanki tłuszczowej, m.in. poprzez blokowanie aktywności kluczowych enzymów lipogenezy oraz nasilenie lipolizy.

Mimo tak wielu pozytywnych efektów działania składników naparu z ziaren kawowca, spożywanie kawy i samej kofeiny należy znacznie ograniczyć w przypadku kobiet w ciąży. Badania epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, iż nadmierne spożycie kofeiny może być przyczyną niskiej masy urodzeniowej oraz przyczynić się do zwiększonego ryzyka utraty ciąży. Z tego względu nie należy w przypadku kobiet ciężarnych przekraczać dawki 200-300 mg kofeiny dziennie, a najbardziej wskazane jest w ogóle unikanie jej spożycia. Również zdrowe osoby dorosłe nie powinny spożywać powyżej 400 mg kofeiny dziennie.

## 8. Wykaz skrótów

ACC	karboksylaza acetylo-CoA acetonitryl (ang. <i>acetyl-CoA carboxylase</i> )
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i> )
cAMP	cykliczny monofosforan adenozyiny (ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i> )
AMPK	kinaza białkowa aktywowana przez AMP (ang. <i>AMP-activated protein kinase</i> )
CaMK	kinaza białkowa zależna od Ca <sup>2+</sup> /kalmoduliny (ang. <i>calcium/calmodulin-dependent protein kinase</i> )
CGAs	grupa estrów kwasu hydroksycynamonowego z kwasem chinowym (ang. <i>chlorogenic acids</i> )

CPT	transferaza karnitynowo-palmitynowa (ang. <i>carnitine palmitoyl transferase</i> )
5-CQA	kwas 5-kawoilochinowy (ang. <i>5-caffeoylquinic acid</i> )
FAS	syntaza kwasów tłuszczowych (ang. <i>fatty acid synthase</i> )
FXR	receptor farnesoidowy X (ang. <i>farnesoid X receptor</i> )
GIP	glukozozależny peptyd insulinotropowy (ang. <i>gastric inhibitory polypeptide</i> )
GLP-1	glukagonopodobny peptyd-1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
GLUT4	transporter glukozy typu 4 (ang. <i>glucose transporter type 4</i> )
HSL	lipazy wrażliwe na hormony (ang. <i>hormone-sensitive lipase</i> )
IGT	upośledzona tolerancja glukozy (ang. <i>impaired glucose tolerance</i> )
ICHD-3	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders 3rd edition</i> )
PPAR	receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor alpha</i> )
SCD	desaturaza stearoilo-CoA (ang. <i>stearoyl-CoA desaturase</i> )
SREBP	białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (ang. <i>sterol regulatory element-binding proteins</i> )
SVT	częstoskurcze nadkomorowe (ang. <i>supra ventricular tachycardia</i> )
T2D	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes</i> )
VT	częstoskurcz komorowy (ang. <i>ventricular tachycardia</i> )

## 9. Bibliografia

- Ogita S., Uefuji H. et al., Metabolic engineering of caffeine production, *Plant Biotechnology*, 2005, 22, 461-468.
- Sereshti H., Samadi S., A rapid and simple determination of caffeine in teas, coffees and eight beverages, *Food Chemistry*, 2014, 158, 8-13.
- Waldvogel S.R., Caffeine – A drug with a surprise, *Angewandte Chemie – International Edition*, 2003, 42, 604-605.
- Siwek R., Witkowska-Banaszczak E., Szumański M., Kofeina w lekach i suplementach diety – znaczenie w lecznictwie, *Farmacja Polska*, 2013, 69(9), 541-549.
- Lovett-Doust J., Plant strategies, vegetation processes, and ecosystem properties, 2002.
- Vignoli J.A., Viegas M.C. et al., Roasting process affects differently the bioactive compounds and the antioxidant activity of arabica and robusta coffees, *Food Research International*, 2014, 61, 279-285.
- Dąbrowska-Molenda M., Szwedziak K., Zabłudowska Ż., Analiza zawartości kofeiny w wybranych rodzajach kawy, *Postępy Techniki Przetwórstwa Spożywczego*, 2019, 68-71.
- Ameca G.M., Cerrilla M.E.O. et al., Chemical composition and antioxidant capacity of coffee pulp, *Ciencia e Agrotecnologia*, 2018, 42, 307-313.
- Farah A., Coffee Constituents. Coffee: emerging health effects and disease prevention, 2012, 21-58.
- Gross G., Jaccaud E. et al., Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews, *Food and Chemical Toxicology*, 1997, 35, 547-554.
- Tajik N., Tajik M., et al., The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature, *European Journal of Nutrition*, 2017, 56, 2215-2244.
- Mohamadi N., Sharififar F. et al., A review on biosynthesis, analytical techniques, and pharmacological activities of trigonelline as a plant alkaloid, *Journal of Dietary Supplements*, 2018, 15, 207-222.
- Riedel A., Lang R. et al., Structure-dependent effects of pyridine derivatives on mechanisms of intestinal fatty acid uptake: Regulation of nicotinic acid receptor and fatty acid transporter expression, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2014, 25, 750-777.



14. Sharma L., Lone N.A. et al., Trigonelline prevents high cholesterol and high fat diet induced hepatic lipid accumulation and lipo-toxicity in C57BL/6J mice, via restoration of hepatic autophagy, *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 121, 283-296.
15. Yoshinari O., Sato H. et al., Anti-diabetic effects of pumpkin and its components, trigonelline and nicotinic acid, on goto-kakizaki rats, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2009, 73, 1033-1041.
16. Rendón M.Y., dos Santos Scholz M.B. et al., Physical characteristics of the paper filter and low cafestol content filter coffee brews, *Food Research International*, 2018, 108, 280-285.
17. Urgert R., Essed N. et al., Separate effects of the coffee diterpenes cafestol and kahweol on serum lipids and liver aminotransferases, *American Journal of Clinical Nutrition*, 1997, 65, 519-524.
18. Post S.M., De Wit E.C.M. et al., Cafestol, the cholesterol-raising factor in boiled coffee, suppresses bile acid synthesis by downregulation of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase in rat hepatocytes, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1997, 17, 3064-3070.
19. Lima C.S., Spindola D.G. et al. Cafestol, a diterpene molecule found in coffee, induces leukemia cell death, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, 92, 1045-1054.
20. Mellbye F.B., Jeppesen P.B. et al., Cafestol, a bioactive substance in coffee, has antidiabetic properties in KKAY mice, *Journal of Natural Products*, 2017, 80, 2353-2259.
21. Shokouh P., Jeppesen P.B. et al., A combination of coffee compounds shows insulin-sensitizing and hepatoprotective effects in a rat model of diet-induced metabolic syndrome, *Nutrients*, 2018; 10, 1-15.
22. van Cruchten S.T.J., Cafestol : a multi-faced compound kinetics and metabolic effects of cafestol in mice, PhD Thesis, 2010.
23. Baek J.H., Kim N.J. et al., Kahweol inhibits lipid accumulation and induces glucose-uptake through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK), *BMB Reports*, 2017, 50, 566-571.
24. Lee K.J., Jeong H.G., Protective effects of kahweol and cafestol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damage, *Toxicology Letters*, 2007, 173, 80-87.
25. Oh S.H., Hwang Y.P. et al. Kahweol inhibits proliferation and induces apoptosis by suppressing fatty acid synthase in HER2-overexpressing cancer cells, *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 121, 326-335.
26. Yoon J.J., Danesh-Meyer H.V., Caffeine and the eye, *Survey of Ophthalmology*, 2019, 64, 334-344.
27. Echeverri D., Montes F.R. et al., Caffeine's vascular mechanisms of action, *International Journal of Vascular Medicine*, 2010, Article ID 834060.
28. Schuster J., Mitchell E.S., More than just caffeine: psychopharmacology of methylxanthine interactions with plant-derived phytochemicals, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2019, 89, 263-274.
29. Sherifdeen M.M., Alehaideb Z.I. et al., Caffeine/*Angelica dahurica* and caffeine/*Salvia miltiorrhiza* metabolic inhibition in humans: *In vitro* and *in vivo* studies. *Complementary Therapies in Medicine*, 2019, 46, 87-94.
30. Voskoboinik A., Koh Y. et al., Cardiovascular effects of caffeinated beverages, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2019, 29, 345-350.
31. Voskoboinik A., Kalman J.M. et al., Caffeine and Arrhythmias: Time to Grind the Data, *JACC: Clinical Electrophysiology* 2018, 4, 425-432.
32. Strubelt O., Diederich K.W., Experimental treatment of the acute cardiovascular toxicity of caffeine, *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology*, 1999, 37, 29-33.
33. Abdelfattah R., Kamran H. et al., Does caffeine consumption increase the risk of new-onset atrial fibrillation?, *Cardiology (Switzerland)*, 2018, 140, 106-114.
34. Zuchinali P., Ribeiro P.A.B. et al., Effect of caffeine on ventricular arrhythmia: A systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies, *Europace*, 2016, 18, 257-266.
35. Richardson T., Baker J. et al., Randomized control trial investigating the influence of coffee on heart rate variability in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, *Qjm*, 2009, 102, 555-561.
36. Akash M.S.H., Rehman K. et al., Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus, *Nutrition* 2014, 30, 755-763.
37. Lavie C.J., DiNicolantonio J.J. et al., Editorial commentary: Coffee, tea, and cardiovascular morbidity and mortality, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2019, 29, 351-352.
38. Akash M.S.H., Rehman K. et al., Sustained delivery of IL-1Ra from PF127-gel reduces hyperglycemia in diabetic GK-rats, *PLoS ONE*, 2013, 8, 1-12.
39. Trexler E.T., Smith-Ryan A.E. et al., International society of sports nutrition position stand: Beta-Alanine., *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2015, 12, 1-16.
40. Yamaji T., Mizoue T. et al., Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men, *Diabetologia*, 2004, 47, 2145-2151.
41. Wu T., Willett W.C. et al., Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women, *Diabetes Care*, 2005, 28, 1390-1396.
42. Smith B., Wingard D.L. et al., Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose?, *Diabetes Care*, 2006, 29, 2385-2390.
43. van Dam R.M., Feskens E.J.M., Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus, *Lancet*, 2002, 360(9344), 1477-1478.
44. Tuomilehto J., Hu G. et al., Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women, *JAMA*, 2004, 291, 1213-1239.
45. Agardh E.E., Carlsson S. et al., Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women, *Journal of Internal Medicine*, 2004, 255, 645-652.
46. Muley A., Muley P. et al., Coffee to reduce risk of type 2 diabetes? : A systematic review, *Current Diabetes Reviews*, 2012, 8, 162-168.
47. Shearer J., Farah A. et al., Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats, *The Journal of Nutrition*, 2003, 133, 3529-3532.
48. Santos R.M.M., Lima D.R.A., Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: a mini-review, *European Journal of Nutrition*, 2016, 55, 1345-1358.
49. Choi B.K., Park S.B. et al., Green coffee bean extract improves obesity by decreasing body fat in high-fat diet-induced obese mice, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2016, 9, 635-643.
50. Farias-Pereira R., Oshiro J. et al., Green coffee bean extract and 5-O-caffeoylquinic acid regulate fat metabolism in *Caenorhabditis elegans*, *Journal of Functional Foods*, 2018, 48, 586-593.
51. Huang K., Liang X. et al., 5-Caffeoylquinic acid decreases diet-induced obesity in rats by modulating PPAR $\alpha$  and LXR $\alpha$  transcription, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2015, 95, 1903-1910.
52. Ong K.W., Hsu A. et al., Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation, *Biochemical Pharmacology*, 2013, 85, 1341-1351.
53. Jia H., Aw W. et al. Coffee intake mitigated inflammation and obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet-induced obese mice, *Genes and Nutrition*, 2014, 9, 389-395.
54. Murase T., Misawa K. et al., Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/6J mice, *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, 2011, 300, 122-133.
55. Sudeep H.V., Venkatakrishna K. et al., Biomechanism of chlorogenic acid complex mediated plasma free fatty acid metabolism in rat liver, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 16, 4-8.
56. Zheng G., Qiu Y. et al., Chlorogenic acid and caffeine in combination inhibit fat accumulation by regulating hepatic lipid metabolism-related enzymes in mice, *British Journal of Nutrition*, 2014, 112, 1034-1040.
57. Proença A.R.G., Sertié R.A.L. et al. New concepts in white adipose tissue physiology, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2014, 47, 192-205.
58. Wang Z., Lam K.L. et al., Chlorogenic acid alleviates obesity and modulates gut microbiota in high-fat-fed mice, *Food Science and Nutrition*, 2019, 7, 579-588.
59. Egawa T., Hamada T. et al. Caffeine activates preferentially  $\alpha$ 1-isoform of 5'AMP-activated protein kinase in rat skeletal muscle, *Acta Physiologica*, 2011, 201, 227-238.
60. Mathew T.S., Ferris R.K. et al., Caffeine promotes autophagy in skeletal muscle cells by increasing the calcium-dependent activation of AMP-activated protein kinase, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 453, 411-418.
61. Ong K.W., Hsu A. et al., Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: A contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes, *PLoS ONE* 2012, 7, e32718.
62. Zhang S.J., Li Y.F. et al., Caffeine ameliorates high energy diet-induced hepatic steatosis: Sirtuin 3 acts as a bridge in the lipid metabolism pathway, *Food and Function*, 2015, 6, 2578-2587.
63. Zheng X., Dai W. et al., Caffeine reduces hepatic lipid accumulation through regulation of lipogenesis and ER stress in zebrafish larvae, *Journal of Biomedical Science*, 2015, 22, 1-12.

64. Ma Y., Gao M. et al., Chlorogenic acid improves high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice, *Pharmaceutical Research*, 2015, 32, 1200-1209.
65. Ontawong A., Boonphang O. et al., Hepatoprotective effect of coffee pulp aqueous extract combined with simvastatin against hepatic steatosis in high-fat diet-induced obese rats, *Journal of Functional Foods*, 2019, 54, 568-577.
66. Schnuck J.K., Gould L.M. et al., Metabolic effects of physiological levels of caffeine in myotubes, *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2018, 74, 35-45.
67. Ontawong A., Duangjai A. et al., Lipid-lowering effects of *Coffea arabica* pulp aqueous extract in Caco-2 cells and hypercholesterolemic rats, *Phytomedicine*, 2019, 52, 187-197.
68. Flanagan J., Bily A. et al., Lipolytic activity of svetol®, a decaffeinated green coffee bean extract, *Phytotherapy Research*, 2014, 28, 946-948.
69. Vandenberghe C., St-Pierre V. et al., Caffeine intake increases plasma ketones: An acute metabolic study in humans, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2017, 95, 455-458.
70. Carrageta D.F., Dias T.R. et al., Anti-obesity potential of natural methylxanthines, *Journal of Functional Foods*, 2018, 43, 84-94.
71. Qian J., Zhang Y. et al. Caffeine consumption during early pregnancy impairs oviductal embryo transport, embryonic development and uterine receptivity in mice, *Biology of Reproduction*, 2018, 99, 1266-1275.
72. Qian J., Chen Q. et al., Impacts of caffeine during pregnancy, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2019, 31, 218-227.
73. Silva C.G., Métin C. et al., Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice., *Science Translational Medicine*, 2013, 5, 104-116.
74. Fazeli W., Zappettini S. et al. Early-life exposure to caffeine affects the construction and activity of cortical networks in mice, *Experimental Neurology*, 2017, 295, 88-103.
75. Zappettini S., Faivre E. et al., Caffeine consumption during pregnancy accelerates the development of cognitive deficits in offspring in a model of tauopathy, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, 13, Article No 438.
76. Galéra C., Bernard J.Y. et al. Prenatal caffeine exposure and child IQ at age 5.5 years: The EDEN – Mother-Child Cohort, *Biological Psychiatry*, 2016, 80, 720-726.
77. Ward R.M., Bates B.A., et al., The transfer of drugs and other chemicals into human milk, *Pediatrics* 2001, 108, 776-789.
78. EFSA Journal, Scientific opinion on the safety of caffeine, 2015.
79. Rudolph T., Knudsen K., A case of fatal caffeine poisoning, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2010, 54, 521-523.
80. Kato Y., Kuriyama A. et al., Extracorporeal membrane oxygenation for hypokalemia and refractory ventricular fibrillation associated with caffeine intoxication, *Journal of Emergency Medicine*, 2019, 5, 1-4.
81. Juliano L.M., Griffiths R.R., A critical review of caffeine withdrawal: Empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features, *Psychopharmacology*, 2004, 176, 1-29.
82. Lara D.R., Caffeine, mental health, and psychiatric disorders, *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 20, 1-4.
83. Grant S.S., Magruder K.P. et al., Controlling for caffeine in cardiovascular research: A critical review, *International Journal of Psychophysiology*, 2018, 133, 193-201.
84. Alstadhaug K.B., Andreou A.P., Caffeine and primary (migraine) headaches – friend or foe?, *Frontiers in Neurology*, 2019, 10, 1-13.
85. Lane J.D., Effects of brief caffeinated-beverage deprivation on mood, symptoms, and psychomotor performance, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1997, 58, 203-208.