

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra chemie**



**Purinové alkaloidy a jejich účinky na lidský organismus**

**Bakalářská práce**

**Autor práce: Aleška Dadřová**

**Obor studia: Výživa a potraviny**

**Vedoucí práce: Ing. Zora Kotíková, Ph.D.**

© 2018 ČZU v Praze

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Purinové alkaloidy a jejich účinky na lidský organismus" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucí bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 20. 4. 2018

---

### **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala své vedoucí práce Ing. Zoře Kotíkové, Ph.D. za odborné vedení při vypracování bakalářské práce. Zároveň bych chtěla poděkovat své mamce MUDr. Elišce Daňové za vysvětlení některých odborných pojmů z oblasti medicíny a za její velkou podporu během celého mého studia.

# Purinové alkaloidy a jejich vliv na lidský organismus

## Souhrn

Cílem práce bylo zpracovat literární přehled o purinových alkaloidech a jejich vlivu na lidský organismus. Práce se zabývá konkrétně kofeinem, teobrominem a teofylinem. Purinové alkaloidy jsou obsaženy v rostlinách některých rodů, například rodu *Camellia*, *Theobroma* a *Coffea*.

Kofein je nejrozšířenější psychoaktivní látkou na světě. Konzumace kofeinu má vliv na mnoho funkcí v lidském těle. Ovlivňuje činnost centrální nervové soustavy, má vliv na metabolismus řady látek (např. lipidů). Kofein ovlivňuje hladinu cytochromu P450 1A1, který v játrech metabolizuje řadu látek, léků i samotný kofeinu. Kofein také zvyšuje hladinu interleukinu-6, který reguluje imunitní děje. Je využíván sportovci, zmírňuje vnímání bolesti a stimuluje vyplavování adrenalinu. Kofein vede i ke změnám lidského chování. Zvyšuje také hladinu dopaminu, který ovlivňuje emocionální reakce, stimuluje srdce, ovládá pohyby a umožňuje prožívat pocity.

Teobromin působí jako srdeční stimulátor a také jako vazodilatační látka. Mezi jeho další funkce patří například ochrana zubní skloviny, podporuje rozpad LDL cholesterolu, tím zlepšuje lipidový profil. Adipocyty jsou tukové buňky, které se diferencují z mezenchymálních kmenových buněk. Induktor diferenciace je isobutylmetylxantin (IBMX). Teobromin zeslabuje diferenciaci adipocytů inhibicí IBMX. To může být účinná strategie při prevenci a léčbě obezity. Je však zapotřebí vysokých dávek teobrominu (minimálně 500 mg), aby bylo dosaženo terapeutických účinků, což je však silně spjato se vznikem nežádoucích účinků (bolesti hlavy, nevolnost). Z tohoto důvodu, i přes různorodý farmakologický potenciál, je jeho terapeutické využití poměrně omezené.

Teofylin je používán jako léčivý přípravek při léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Už nízká dávka teofylinu podávaná při astmatu a CHOPN má protizánětlivé a imunomodulační účinky. Podobně jako u teobrominu existuje úzký vztah mezi terapeutickou hladinou teofylinu a jeho toxicitou.

Purinové alkaloidy mají řadu terapeutických účinků na lidský organismus. Je však důležité nepřekračovat doporučenou denní dávku těchto látek. Nadměrné dávky jsou spojeny s řadou nežádoucích účinků (bolesti hlavy, nespavost, trávicí obtíže aj.). Při překračování doporučeného množství může docházet také ke zhoršení fyzického nebo psychického stavu člověka.

**Klíčová slova:** kofein, teobromin, teofylin, účinky, výskyt, rostliny, pochutiny

# Purine alkaloids and their effects on the human body

## Summary

The aim of this study was to elaborate literary survey of purine alkaloids and their influence on human organism. The study deals specifically with caffeine, theobromine and theophylline. Purine alkaloids are contained in plants of some families such as *Camellia*, *Theobroma* and *Coffea*.

Caffeine is the world's most spread psychoactive substance. Caffeine consumption has effects on many functions of a human body. It affects the function of central nervous system, has influence on metabolism of a number of substances (e.g. lipids). Caffeine as well effects levels of cytochrome P450 1A1, which metabolizes a number of substances, drugs and caffeine itself in the liver. Caffeine also increases the level of interleukin-6, which regulates immune actions. It is used by sportsmen, reduces pain perception and stimulates adrenaline secretion. Caffeine even leads to human behaviour changes. It also increases dopamine levels regulating emotional reactions, stimulating heart, controlling movements and enabling to perceive feelings.

Theobromine works as heart stimulant and at the same time as vasodilator. Moreover, it for example protects tooth enamel, supports LDL cholesterol decay, and thereby improves lipid profile. (Adipocytes are fat cells, which are derived from mesenchymal stem cells). Isobutylmethylxanthine (IBMX) is the inductor of differentiation.)

Theobromine reduces differentiation of adipocytes by IBMX inhibition. This can be an effective strategy for prevention and treatment of obesity. However, high doses of theobromine are needed (minimum 500mg.) for therapeutic effects, which is though closely associated with unpleasant symptoms (headaches, nausea). Therefore its therapeutic application is rather limited despite its various pharmacologic potential.

Theophylline is used as a drug in therapy of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Even a small amount of theophylline administered when suffering from asthma or COPD has anti-inflammatory and immunomodulation effects. There is a close relation between theophylline serum concentration with therapeutic effects and its toxicity.

Purine alkaloids have a wide range of therapeutic effects on human organism. However, it is important not to exceed recommended daily doses of the substances. Over-dosing is associated with a number of unpleasant symptoms (headaches, insomnia, digestive disorders

etc.) If recommended doses are exceeded, it can even result in deterioration of either physical or mental state of a person.

**Keywords:** caffeine, theobromine, theophylline, effects, occurrence, plants, snacks

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Cíl práce.....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Přehled literatury .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1</b>	<b>Purinové alkaloidy .....</b>	<b>10</b>
3.1.1	Obecné informace .....	10
3.1.2	Biosyntéza purinových alkaloidů.....	11
3.1.2.1	Biosyntéza kofeinu a teobrominu.....	12
3.1.2.2	Biosyntéza teofylinu.....	13
<b>3.2</b>	<b>Vybrané rostliny obsahující purinové alkaloidy .....</b>	<b>13</b>
3.2.1	Rod <i>Coffea</i> .....	13
3.2.2	Rod <i>Camellia</i> .....	14
3.2.3	Rod <i>Theobroma</i> .....	15
3.2.4	Další vybrané rostliny obsahující purinové alkaloidy .....	16
<b>3.3</b>	<b>Kofein .....</b>	<b>16</b>
3.3.1	Obecné informace .....	16
3.3.2	Metabolizmus kofeinu .....	17
3.3.2.1	Metabolizmus kofeinu v játrech.....	18
3.3.3	Vybrané účinky kofeinu na lidský organismus.....	19
3.3.3.1	Účinky kofeinu na nervovou soustavu .....	19
3.3.3.2	Vliv kofeinu na bdělost a spánek .....	21
3.3.3.3	Vliv kofeinu na úzkost .....	21
3.3.3.4	Vliv kofeinu na kardiovaskulární systém.....	22
3.3.3.5	Vliv kofeinu na hladinu cytochromu P450 1A1.....	23
3.3.3.6	Vliv kofeinu na efektivitu výkonu .....	23
3.3.3.7	Vliv kofeinu na vápník a kosti .....	23
3.3.3.8	Vliv kofeinu na těhotenství a děti .....	24
3.3.3.9	Vliv kofeinu na migrény .....	24
3.3.3.10	Negativní účinky kofeinu .....	25
3.3.4	Návykovost na kofein .....	25
<b>3.4</b>	<b>Teobromin.....</b>	<b>26</b>
3.4.1	Vybrané účinky teobrominu .....	26

3.4.1.1	Vliv teobrominu na obezitu.....	26
3.4.1.2	Vliv teobrominu na metabolismus lipidů.....	27
3.4.1.3	Vliv teobrominu na kognitivní funkce .....	27
<b>3.5</b>	<b>Teofylin.....</b>	<b>28</b>
3.5.1	Teofylin a jeho vliv na lidský organismus.....	28
<b>3.6</b>	<b>Potraviny obsahující purinové alkaloidy .....</b>	<b>29</b>
3.6.1	Podmínky použití kofeinu při výrobě potravin.....	30
3.6.2	Čaj.....	31
3.6.3	Kakaové boby a čokoláda .....	31
3.6.4	Káva.....	31
3.6.5	Kolové nápoje .....	32
3.6.6	Energetické nápoje.....	32
<b>4</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Seznam použité literatury.....</b>	<b>35</b>



# 1 Úvod

Purinové alkaloidy jsou v dnešní době jednou z nejvíce používaných látek se stimulačními účinky ve světě. Do purinových alkaloidů řadíme kofein, teobromin a teofylin. Mají řadu významných fyziologických a farmakologických účinků. Purinové alkaloidy jsou obsaženy například v kávě, čaji a kakau. Tyto pochutiny jsou v dnešní době velmi populární. A to nejen pro jejich příznivé účinky, ale také ze společenských důvodů. Jejich světová spotřeba každým rokem roste. Celosvětová spotřeba kávy (kávových zrn) v minulém roce činila přibližně 8 500 000 tun, spotřeba čaje činila více než 5 000 000 tun. A spotřeba kakaa se pohybovala kolem 4 000 000 tun. V České republice je spotřeba kávy za rok 2017 19 000 tun, spotřeba čaje 2 000 tun a spotřeba kakaa 22 000 tun.

Nejrozšířenějším purinovým alkaloidem na světě je kofein. Nápoje obsahující kofein jsou například káva, čaj, slazené a energetické nápoje. Kofein stimuluje centrální nervovou soustavu a srdeční činnost. Také dočasně potlačuje únavu. Teobromin je hořký alkaloid kakaovníku. Je obsažen v kakau. Má podobné účinky jako kofein. Teofylin je využíván na léčbu respiračních onemocnění. Účinky purinových alkaloidů bývají ovlivněny dalšími faktory, jako je kouření, alkohol nebo nadměrná konzumace cukru. V této práci jsou zahrnuty jak jejich pozitivní, tak i negativní účinky publikované řadou odborných studií.

## **2 Cíl práce**

Cílem práce je zpracovat literární přehled zaměřený na zástupce purinových alkaloidů obsažených v rostlinách. Charakterizovat je z hlediska struktury, chemických vlastností, výskytu a jejich účinků na lidský organismus.

## 3 Přehled literatury

### 3.1 Purinové alkaloidy

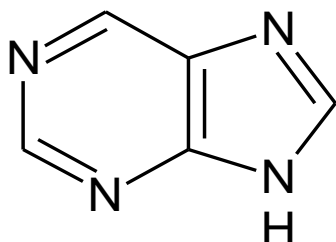
#### 3.1.1 Obecné informace

Purinové alkaloidy jsou sekundární metabolity rostlin, pocházejí z purinových nukleotidů. Vznikají oxidací purinu na xantin a jeho následnou metylací. Jedná se tedy o jeho metylderiváty. Jsou obsaženy téměř ve 100 druzích rostlin. Řadí se k nejrozšířenějším alkaloidům v potravinách. Struktura purinu je uvedena na obrázku č. 1. Struktura xantinu je zobrazena na obrázku č. 2 (Velíšek a Hajšlová, 2009).

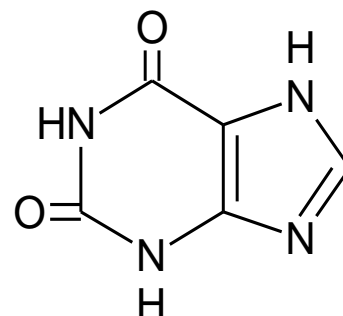
Mezi purinové alkaloidy řadíme kofein, teobromin a teofylin. Předpokládá se, že akumulace purinových alkaloidů slouží rostlinám jako ochrana před poškozením mladých listů, květů a plodů škůdci. V potravinách se vyskytují v kávě, čaji, slazených nápojích, čokoládě apod. Obecný vzorec purinových alkaloidů je zobrazen na obrázku č. 3. Chemicky se tyto alkaloidy mezi sebou liší počtem metylových skupin a jejich umístěním na xantinu. V důsledku toho se mění i jejich fyzikálně-chemické vlastnosti. Pozice substituentů konkrétních purinových alkaloidů je zobrazena v tabulce č. 1 (Velíšek a Hajšlová, 2009).

Nejrozšířenější z nich je 1,3,7-trimetylxantin, triviálně nazývaný kofein. V rostlinách je doprovázen dimetylxantiny (teobromin, teofylin a paraxantin) a rovněž monometylxantinem, heteroxantinem a metylmočovými kyselinami, které jsou řazeny mezi minoritní alkaloidy (Velíšek a Hajšlová, 2009).

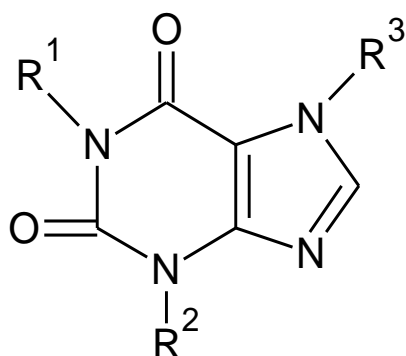
Metylxantiny jsou velmi stabilní sloučeniny. Během jejich technologického zpracování a skladování prakticky nedochází k dalším reakcím. Výjimkou jsou reakce při fermentaci čajových lístků. Při výrobě zeleného a černého čaje vznikají dimetylxantiny (včetně teofylinu) a další puriny jako produkty katabolismu kofeinu (Velíšek a Hajšlová, 2009).



Obrázek č. 1 Struktura purinu



Obrázek č. 2 Struktura xantinu



Obrázek č. 3 Obecný vzorec purinových alkaloidů

Tabulka č. 1 Pozice substituentů konkrétních purinových alkaloidů

<b>Substituenty v pozici:</b>				
<b>Purinový alkaloid</b>	<b>Triviální název</b>	<b>1 (R1)</b>	<b>3 (R2)</b>	<b>7 (R3)</b>
Xantin		<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>
1-metylxantin		CH3	H	H
3-metylxantin		H	CH3	H
7-metylxantin		H	H	CH3
1,3-dimetylxantin	Teofylin	CH3	CH3	H
1,7-dimetylxantin	Paraxantin	CH3	H	CH3
3,7-dimetylxantin	Teobromin	H	CH3	CH3
1,3,7-trimetylxantin	Kofein	CH3	CH3	CH3

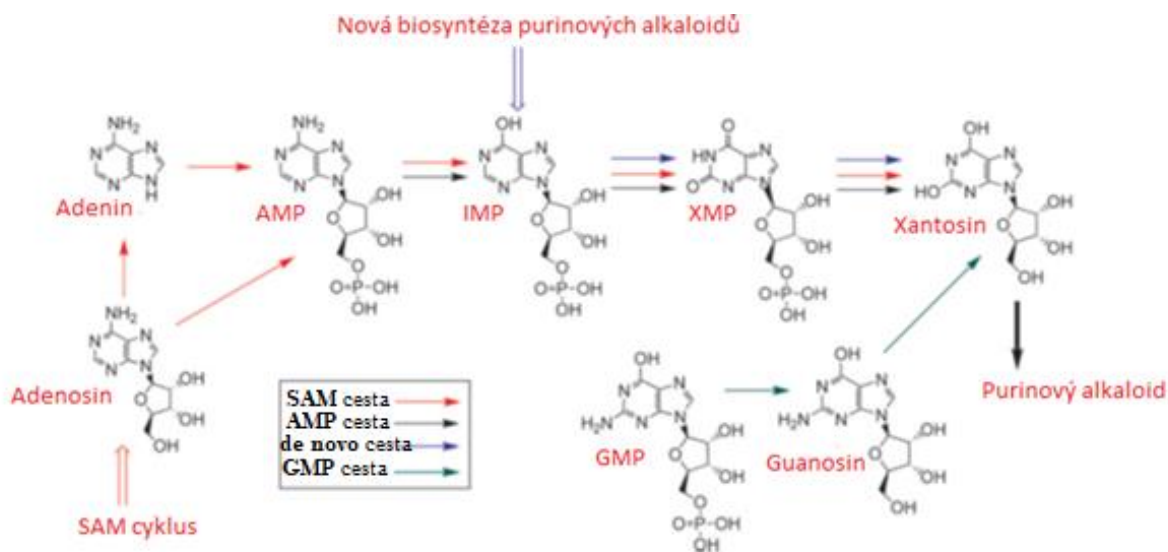
(Ashihara et al., 2008; Velíšek a Hajšlová, 2009)

### 3.1.2 Biosyntéza purinových alkaloidů

Omezený počet rostlinných druhů akumuluje purinové alkaloidy, jako je kofein, teobromin a teofylin, které jsou syntetizovány z xantosinu, katabolitu purinových nukleotidů. Xantosin, výchozí substrát syntézy purinových alkaloidů, je produkován nejméně čtyřmi způsoby (Ashihara et al., 2008):

1. z adenosinu, který se uvolnil z cyklu SAM (S-adenosylmethioninu, **SAM cesta**)
2. z inosinmonofosfátu pocházejícího z de novo syntézy purinu (**cesta de novo**)
3. z degrační dráhy adeninových nukleotidů (**AMP cesta**)
4. z guaninových nukleotidů (**GMP cesta**)

Biosyntéza purinových alkaloidů je zobrazena na obrázku č. 4.

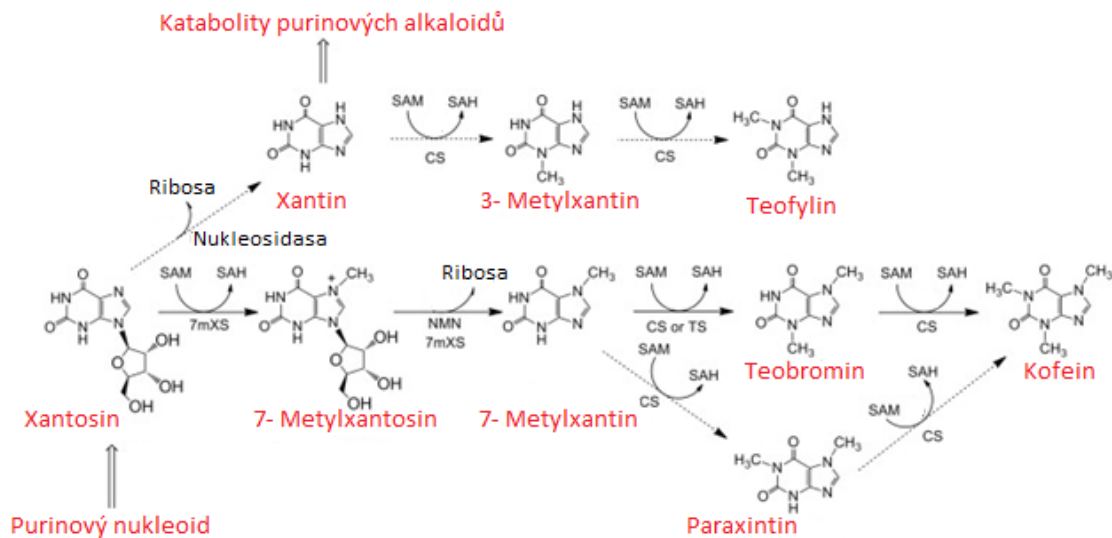


Obrázek č. 4 Biosyntéza purinových alkaloidů (Ashihara et al., 2008)

### 3.1.2.1 Biosyntéza kofeinu a teobrominu

Hlavní cesta biosyntézy kofeinu se skládá ze čtyř kroků. Jedná se o sekvenci reakcí, třech metylací a jedné hydrolyzy. Na obrázku č. 5 je zobrazena hlavní biosyntetická dráha kofeinu z xantosinu (Ashihara et al., 2008).

Počáteční krok v biosyntéze kofeinu je metylace xantosinu pomocí S-adenosylmetioninu (SAM) závislého na N-metyltransferáze. V tomto kroku dochází ke konverzi xantosinu na 7-methylxantosin. Reakce je katalyzována enzymem xantosin N-metyltransferázou (EC 2.5.1.6). Druhý krok biosyntézy kofeinu probíhá pomocí nukleosidázy (NMN; EC 3.2.2.1), která katalyzuje hydrolyzu 7-methylxantosinu na 7-methylxantin. Kofein syntáza (CS; EC 2.1.1.160) katalyzuje poslední dva kroky biosyntézy kofeinu. Aktivita teobromin syntázy (TS; EC 2.1.1.159) je specifická pro konverzi 7-methylxantinu na teobromin. Kofein syntáza se tedy podílí na konverzi 7-methylxantinu na kofein přes teobromin nebo přes paraxantin (Ashihara et al., 2008).



Obrázek č. 5: Biosyntéza kofeinu, teobrominu a teofylinu (Ashihara et al., 2013)

### 3.1.2.2 Biosyntéza teofylinu

Biosyntéza teofylinu se liší. Probíhá pomocí purinových nukleosidáz (EC 3.2.2.1). Začíná hydrolyzou xantosinu na xantin → metylací kofein syntázou (CS; EC 2.1.1.160) na 3-metylxantin → a následnou metylací na teofylin (Ashihara et al., 2018).

## 3.2 Vybrané rostliny obsahující purinové alkaloidy

### 3.2.1 Rod *Coffea*

Kávovníky jsou poměrně početnou skupinou tropických rostlin. Rod *Coffea* zahrnuje desítky rostlinných druhů v oblastech Afriky, Madagaskaru a jihovýchodní Asie. Kofein je tvořen v mladých listech a nezralých plodech. Postupně se v nich akumuluje během zrání. Obsah kofeinu v semenech se pohybuje od 0,4 do 2,4 % v sušině. Mladé listy obsahují i teobromin, ale v mnohem menší míře než kofein. Mezi nejvýznamnější druhy rodu *Coffea* řadíme *Coffea arabica* (Kávovník arabský) a *Coffea canephora* (Kávovník robusta) (Ashihara et al., 2008). Příklady zástupců rostlin rodu *Coffea* a jejich obsah kofeinu v sušině jsou uvedeny v tabulce č. 2 (Ashihara et al., 2008).

Pro přípravu kávy se plody praží a následně drtí. Při pražení kávy se obsah kofeinu prakticky nemění. Trigonellin, alkaloid doprovázející purinové alkaloidy kávy, se však

rozkládá na kyselinu nikotinovou a na těkavé sensoricky aktivní pyridiny. Poměr obsahu trigonellinu a kofeinu se proto využívá jako indikátor stupně pražení kávy (Krejčí, 2000; Velíšek a Hajšlová, 2009).

Tabulka č. 2: Příklady zástupců rodu *Coffea*

Latinský název	Běžný název	Hlavní purinový alkaloid
<i>C. arabica</i>	káva Arabica	kofein (1,0 %)
<i>C. canephora</i>	káva Robusta	kofein (1,9 %)
<i>C. kianjavatensis</i>	Mascarocoffea	kofein (0,7 %)
<i>C. dewevrei</i>		kofein (1,2 %)
<i>C. liberia</i>		kofein (1,4 %)
<i>C. eugenoides</i>		kofein (0,4 %)
<i>C. salvatrix</i>		kofein (0,7 %)
<i>C. racemosa</i>		kofein (0,8 %)

(Ashihara et al., 2008)

### 3.2.2 Rod *Camellia*

Botanická klasifikace tohoto rodu má dva rodové názvy, kamélie a čajovníky. Kamélie jsou pěstovány jako okrasné rostliny. Do kamélií řadíme například rostliny *Camellia japonica* (Kamélie japonská) nebo *C. sasanqua Thunb.* (Kamélie sasanka). Pro výrobu čaje jsou využívány čajovníky. Mezi nejvýznamnější druhy čajovníků jsou řazeny *Camellia sinensis var. sinensis* (Čajovník čínský) a *C. sinensis var. assamica* (Čajovník assamský). Existuje velké množství jejich hybridů, které se liší svými sensorickými vlastnostmi (vůně, chuť, barva aj.) (Krejčí, 2000). Zastoupení purinových alkaloidů v rostlinném rodu *Camellia* je zobrazeno v tabulce č. 3. (Krejčí, 2000).

Biosyntéza purinových alkaloidů probíhá intenzivně v mladých čajových lístcích. Přeměna xantosinu na teobromin se uskutečňuje pouze u mladých listů. Metabolismus teobrominu na kofein probíhá i ve vyspělých čajových lístcích, tzn. poslední krok syntézy kofeinu není omezen na mladé listy. Kofein je syntetizován také v plodech rostlin čajovníku, kde se akumuluje v průběhu zrání (Ashihara et al., 2008; Gramza-Michałowska, 2014).

Ačkoli světlo nemá přímý prokázaný vliv na biosyntézu kofeinu, mohou na něm nepřímo záviset změny hladin jiných sloučenin, které s kofeinem souvisejí. Obsah kofeinu je

tedy nepřímo ovlivněn změnami poměru jiných sloučenin (Ashihara et al., 2008; Gramza-Michałowska, 2014).

Theacrin je méně známý purinový alkaloid. Je to sloučenina chemicky podobná kofeinu a známá pro svoji silnou schopnost působit jako povzbuzující prostředek. Pochází z druhu *Camellia assamica* var. *Kucha*. Zlepšuje paměť a učení, také zmírňuje únavu (Qiao et al., 2017).

Obsah purinových alkaloidů se u jednotlivých zástupců rodu *Camellia* liší. Přestože je kofein hlavním purinovým alkaloidem v čaji, některé druhy tohoto rodu hromadí namísto kofeinu teobromin nebo theacrin. Zastoupení purinových alkaloidů v rodu *Camellia* je uvedeno v tabulce č. 3 (Ashihara et al., 2008).

Tabulka č. 3: Zastoupení purinových alkaloidů v rostlinném rodu *Camellia*

Latinský název	Běžný název	Hlavní purinový alkaloid
<b>Čajovníky:</b> <i>C. sinensis</i> var. <i>sinensis</i>	čaj Assam	Kofein (2,8 %)
<i>C. assamica</i>		Kofein (2,4 %)
<i>C. taliensis</i>		Kofein (2,5 %)
<i>C. kissi</i>		Kofein (<0,02 %)
<i>C. irrawadiensis</i>		Teobromin (<0,8 %)
<i>C. ptilophylla</i>	čaj Cocoa	Teobromin (<5,9 %)
<i>C. assamica</i> var. <i>kucha</i>	čaj Kucha	Theacrin (2,8 %)
<b>Kamélie:</b> <i>C. japonica</i>	Kamélie japonská	–
<i>C. sasanqua</i>	Kamélie tupolistá	–

(Ashihara et al., 2008)

### 3.2.3 Rod *Theobroma*

Teobromin je hlavní purinový alkaloid zralých plodů rostlin rodu *Theobroma* (0,4 % čerstvé hmotnosti). Tato psychoaktivní látka byla izolována v roce 1820 z kakaového bobu a nyní se používá v řadě potravin, nápojů a léčiv. V mladých listech a nezralém ovoci rostlin rodu *Theobroma* je převládajícím alkaloidem kofein (Ashihara et al., 2008; Muhammad, 2016).

V přírodě se vyskytuje přibližně dvacet druhů kakaovníku. Nejznámějším druhem je *Theobroma cacao* (Kakaovník pravý). Mezi další zástupce patří například *Theobroma angustiflora* (K. úzkolistý) a *Theobroma pentagona* (K. pětihranný) (Valíček, 2002).



### 3.2.4 Další vybrané rostliny obsahující purinové alkaloidy

Purinové alkaloidy se nacházejí i v rostlinách jiných rodů. Vybrané příklady dalších rostlin obsahujících purinové alkaloidy jsou uvedeny v tabulce č. 4 (Ashihara et al., 2008).

Yerba maté je nápoj, který je připravován z lístků rostliny *Ilex paraguariensis* (Cesmína paraguajská). Mladé listy obsahují kofein (0,8-0,9 %), teobromin (0,08-0,16 %) a teofylin (<0,02 %). Šálek čaje z maté obsahuje asi 78 mg kofeinu, což je srovnatelné s obsahem kofeinu v energetických nápojích (Heck, 2007).

Guarana pochází z rostliny *Paullina cupana Kunth* (Paulinie nápojná). Semena této rostliny obsahují významné množství kofeinu, 1 g guarany odpovídá přibližně 40 mg kofeinu. V guaraně jsou obsaženy i teobromin a teofylin, ale v mnohem nižším množství než kofein. Guarana je stále častěji přidávána do energetických nápojů pro své stimulační účinky. Bylo zjištěno, že kofein je z guarany uvolňován pomaleji a působí déle oproti kofeinu v kávě. Vědci se domnívají, že za tento efekt mohou saponiny a třísloviny obsažené v guaraně (Mattei et al., 1998; Weckerle et al., 2003).

Mezi další rostliny obsahující purinové alkaloidy jsou řazeny i citrusové rostliny, například pomelo nebo grapefruit (Ashihara et al., 2008).

Tabulka č. 4 Vybrané příklady dalších rostlin obsahujících purinové alkaloidy

Latinský název	Běžný název	Orgán	Hlavní purinový alkaloid
<i>Theobroma cacao</i>	Kakaovník pravý	Dělohy	Kofein (2,5 %)
<i>Theobroma grandiflorum</i>	Kakaovník velkokvětý	Dělohy	Theacrin (0,25 %)
<i>Herreania sp.</i>		Semena	Theacrin (<2,0 %)
<i>Ilex paraguariensis</i>	Cesmína paraguajská (Maté)	Listy	Kofein (0,9 %)
<i>Paullinia cupana</i>	Paulinie nápojná (Guarana)	Dělohy	Kofein (4,3 %)
<i>Citrus maxima</i>	Pomelo, Grapefruit	Prašníky	Kofein (0,9 %)

(Ashihara et al, 2008)

## 3.3 Kofein

### 3.3.1 Obecné informace

Kofein (1,3,7-trimethylpurin-2,6-dion) je purinový alkaloid. Fyzikálně-chemické vlastnosti kofeinu jsou zobrazeny v tabulce č. 5. Je produkován rostlinami rodu *Coffea*

a čajovníky rodu *Camellia*. Kofein je nejrozšířenější psychoaktivní látkou na světě. Nachází se v různých potravinách a nápojích. Káva je primární zdroj kofeinu v západní Evropě a ve Spojených státech. Při pokojové teplotě je však kofein ve vodě málo rozpustný. K maximalizaci jeho koncentrace v nápoji je zapotřebí horká voda. Káva bez kofeinu je vyrobena extrakcí kofeinu zejména oxidem uhličitým. Extrakcí se kofein bezpečně vyloučí z kávových zrn a nenaruší jejich sensorické vlastnosti, jakými jsou například chuť a aroma. Získaný kofein je využíván k obohacování kolových nealkoholických nápojů a ve farmacii (Zulli et al., 2016).

Kofein je obsažen v několika lécích, které jsou dostupné i bez lékařského předpisu. Také potlačuje chuť k jídlu, zvyšuje výkon sportovců, dále podporuje bdělost a snižuje únavu (Velíšek a Hajšlová, 2009).

Tabulka č. 5: Fyzikálně-chemické vlastnosti kofeinu

<b>Triviální název</b>	Kofein
<b>Systematický název</b>	1,3,7-trimetylxantin 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion
<b>Sumární vzorec</b>	$C_8H_{10}N_4O_2$
<b>Molární hmotnost</b>	194,19 g/mol
<b>Bod tání</b>	235 °C
<b>Hustota (při 20 °C)</b>	1,23 g/cm <sup>3</sup>
<b>Skupenství (při 20 °C)</b>	Pevné
<b>Rozpustnost ve vodě (při 25 °C)</b>	20 g/l

(Kim et al., 2016)

### 3.3.2 Metabolismus kofeinu

Kofein je biologicky aktivní purinový alkaloid. Po požití je absorbován z gastrointestinálního traktu žaludeční a střevní stěnou do krevních vlásečnic. Kofein se do krve dostává v během 30-45 minut. Velká odchylka v čase může být způsobena změnami v době vyprazdňování žaludku a přítomností jiných složek potravy, například vlákninou a cukrem. Rychlejší absorpci kofeinu lze dosáhnout žvýkáním žvýkaček obsahujících kofein nebo jiných přípravků, které umožňují vstřebávání kofeinu ústní sliznicí. Kofein, je částečně hydrofilní (rozpustný ve vodě). Zároveň je dostatečně lipofilní (rozpustný v tucích), aby prošel

biologickými membránami a byl distribuován do intracelulárních (nitrobuněčných) tkání (Gramza-Michałowska, 2014; Muhammad, 2016).

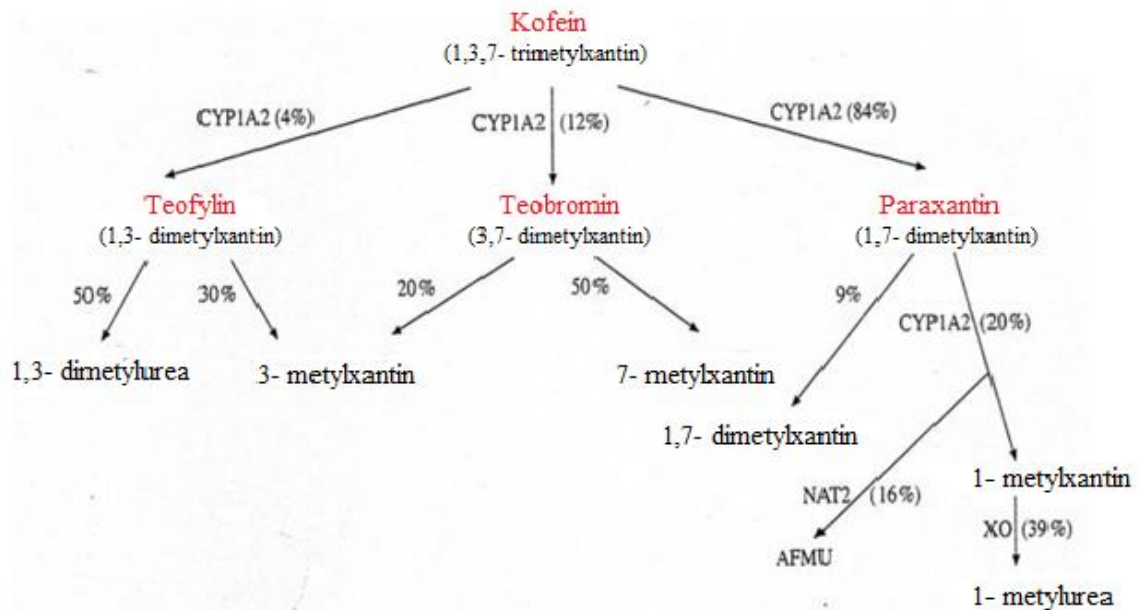
V játrech je postupně metabolizován pomocí jaterních mikrozomálních enzymových systémů dimetylxantin oxidáz (EC 1.2.3.22). Metabolity jsou vylučovány močí. Dokud není celkový kofein zmetabolizovaný, prochází volně tkáněmi a biologickými membránami. Překračuje i hematoencefalickou bariéru (přechod mezi mozkovými krevními kapilárami a mozkovou tkání) a tím se dostává do centrální nervové soustavy, kde se váže na adenosinové receptory (viz kapitola 3.3.4.1) (Zulli et al., 2016).

### 3.3.2.1 Metabolismus kofeinu v játrech

Metabolismus kofeinu primárně probíhá v játrech. Transformace kofeinu nastává v jaterních mikrozomech. Hlavní enzym v metabolismu kofeinu je mikrozomální cytochrom P450 1A2, který je schopen metabolizovat až 95 % kofeinu. Dva izoenzymy cytochrom P450 1A2 a 2C9 jsou důležité k demetylaci kofeinu a ke vzniku paraxantinu (84 %), teobrominu (12 %) a teofylinu (4 %). Schéma metabolismu kofeinu na jednotlivé metabolity je zobrazeno na obrázku č. 6 (Zulli et al., 2016).

Paraxantin je dominantní metabolit kofeinu v lidském těle. Jeho koncentrace při přeměně kofeinu roste, v plazmě je jeho koncentrace 10x vyšší než koncentrace teofylinu a teobrominu. Organismus převádí kofein na paraxantin bez viditelného toxického účinku, což naznačuje nízkou toxikologickou účinnost paraxantinu. Tvorba paraxantinu a jeho vylučování močí je hlavním produktem metabolismu kofeinu. Paraxantin má stejné účinky jako kofein, který působí jako antagonist adenosinu (viz. kapitola 3.3.3.1). Rozsahem přeměny kofeinu na paraxantin je určována individuální odpověď organismu na kofein. Paraxantin zvyšuje lipolýzu, což vede ke zvýšení hladiny glycerolu a volných mastných kyselin v krvi (Gramza-Michałowska, 2014; Muhammad, 2016).

Metabolismus a rychlost vylučování kofeinu ovlivňují exogenní faktory. Mezi tyto faktory řadíme například kouření, srdeční a jaterní onemocnění, některé potraviny a užívání drog a léků. Výzkum ukázal, že účinky na organismus má kofein samotný, tudíž nezáleží na druhu nápoje obsahující kofein (Smith, 2002; Gokulakrishnan et al., 2005). Dalšími metabolity kofeinu jsou teobromin, teofylin a kyselina 1,3,7-trimetylmočová (Muhammad, 2016).



Obrázek č. 6: Schéma metabolismu kofeinu na jednotlivé metabolity (Teofylin, Teobromin, Paraxantin) (Best, 1990?)

### 3.3.3 Vybrané účinky kofeinu na lidský organismus

Studie ukázaly, že konzumace kofeinu má vliv na mnoho funkcí v lidském těle. Kofein je psychoaktivní látka se stimulačními účinky. Ovlivňuje činnost centrální nervové soustavy, vede ke změnám lidského chování, zlepšuje výkony, má vliv na kardiovaskulární onemocnění, na tukovou tkáň aj. Dávky 100-600 mg kofeinu podporuje rychlejší a jasnější myšlenky a zlepšují celkovou koordinaci těla. Při ještě vyšších dávkách může ovšem docházet ke zhoršení jemné motoriky. Jeho nepřiměřená konzumace může také vést k duševním poruchám a k poruchám chování. Dávky nad 2000 mg kofeinu mohou způsobit například třes, nespavost a rychlé dýchání. Je důležité rozlišit účinky kofeinu, který člověk přijme z potravy a účinky, které jsou vyvolány konzumací kofeinu v nadměrném množství nebo u citlivých případů. Zároveň snižování dávek kofeinu ovlivňuje výkonost a náladu (Smith, 2002; Grosso et al., 2017).

#### 3.3.3.1 Účinky kofeinu na nervovou soustavu

Mezi důležitou funkci kofeinu patří účinek na adenosinové receptory v mozku. Adenosin je glykosid vznikající připojením molekuly adeninu k molekule pětihlíkatého cukru

(ribóze nebo deoxyribóze). Adenosin ovlivňuje v těle mnoho funkcí: v mozku, cévách, ledvinách aj. Také řídí aktivitu tělesných tkání. Vzniká jako vedlejší produkt při využívání ATP (adenosintrifosfátu), univerzálního zdroje energie buněčného metabolismu. Adenosin může být deaminován na hypoxantin, oxidován na xantin a pro jeho vylučování je opakovaně oxidován až na kyselinu močovou. Adenosin se během bdělého stavu hromadí v synapsích, váže se na adenosinové receptory v neuronech CNS (hlavně A1, A2A, A2B a A3), způsobuje jejich aktivaci a tím i narůstající ospalost (Smith, 2002; Muhammad, 2016).

Kofein a adenosin jsou antagonisté (působí proti sobě), blokují se. Kofeinová molekula je strukturálně podobná adenosinu. Kofein má vyšší afinitu k receptorům než adenosin. Naváže se na adenosinové receptory na povrchu buněk bez jejich aktivace (mechanismus účinku „antagonisty“). Kofein působí jako konkurenční inhibitor. Působí nepřímou stimulací, tzn., že zabraňuje přímé vazbě adenosinu na receptory. To způsobuje ústup ospalosti a zvýšení bdělosti a pozornosti. Navíc tento antagonistický efekt kofeinu způsobuje v míšních centrech zrychlení dechové a tepové frekvence a stažení cév (vazokonstrikci). Při vysoké únavě je již v organismu nahromaděna tolik adenosinu, že dojde k nasycení všech adenosinových receptorů adenosinem a kofein se nemá kam navázat. Důsledkem je až hluboký útlum organismu (spánek) a stimulační účinky kofeinu se neprojeví (Smith, 2002; Muhammad, 2016).

Adenosin zužuje přívodní arterioly glomerulu (ledvinový váček), tím dochází ke snížení glomerulární filtrace. Inhibice adenosinu kofeinem má za následek zvýšení diurézy (vylučování moči). Je to způsobeno tím, že kofein zvyšuje průtok krve ledvinami, tím zvyšuje glomerulární filtraci a následnou tvorbu moči (Smith, 2002; Muhammad, 2016).

Snížením adenosinové aktivity kofeinem se zvýší také aktivita neurotransmiteru dopaminu. Dopamin je neuropřenašeč, umožňuje přenos impulsů v CNS. Funguje také jako neurohormon. Dopamin je na synapsích uvolňován nervovými buňkami, kde se váže na příslušný receptor a umožňuje přenos impulsů z jedné nervové buňky na druhou. Má široké spektrum funkcí. Dopamin má stimulační účinky. Pomáhá regulovat emocionální reakce, stimuluje srdce, ovládá pohyb, umožňuje prožívat pocity aj. (Binder, 2009).

Kofein také stimuluje vyplavení adrenalinu (epinefrinu). Adrenalin je hormon, tvoří se v kůře nadledvin. Vlivem nervových impulsů se vyplavuje do krevního oběhu, dokáže masivně ovlivnit činnost různých tkání. V krizových situacích během pár minut dokáže vyvolat fyziologické změny v řadě orgánů. Adrenalin připravuje odpověď našeho těla na stresovou situaci. Adrenalin zvyšuje srdeční frekvenci, krevní tlak a průtok krve ve svalech. Také aktivuje glykogenolýzu a tím uvolnění glukózy játry (Winston et al., 2005; Seifert et al., 2011).

### 3.3.3.2 Vliv kofeinu na bdělost a spánek

Velké množství studií ukázalo, že konzumace kofeinu vede ke snížení únavy. Kofein se využívá i k posílení výkonnosti při namáhavých úkonech. Bylo potvrzeno, že konzumace kofeinu úzce souvisí s poruchami spánku.

Spánek dělíme na dva základní typy: spánek REM (rapid eye movements), který se dále dělí na čtyři stadia (od povrchního k nejhlubšímu), a na spánek NREM (non rapid eye movements). NREM a REM se cyklicky opakují. Jeden cyklus trvá přibližně 70 až 100 minut (Prusiński, 1993; Clark and Landolt, 2017).

Adenosinové receptory všeobecně regulují spánek. Kofein udržuje bdělost antagonizací adenosinu receptorů v mozku (viz. kapitola 3.3.31). Spánek díky kofeinu nastupuje opožděně, trvá kratší dobu a je neklidný. Důsledkem je časté převalování a buzení se během spánku. Dochází tedy k narušení nočního spánku (NREM). I množství kofeinu, obsažené v jednom nebo dvou espresech, požitá až 16 hodin před spánkem, vyvolá spolehlivé změny na elektroencefalografu (EEG) při monitoraci spánku, tzn. převažuje více povrchní REM spánek nad NREM fází (Clark and Landolt, 2017).

Studie ukázaly, že účinky kávy na spánek jsou poměrně málo ovlivněny individuálními rozdíly (dávkování, příjem potravy, momentální situace). Také nezáleží na tom, zda má člověk návyk na kávu či nikoliv, potíže se spánkem se projevují u všech. Naopak při podání placebo nebo kávy bez kofeinu nebyly zaznamenány problémy se spánkem (Clark and Landolt, 2017).

### 3.3.3.3 Vliv kofeinu na úzkost

U lidí trpících úzkostmi (sociální úzkost, panika, aj.) je lepší příjem kofeinu omezit, nebo se ho vzdát úplně. Důvodem je, že kofein zvyšuje riziko zhoršení projevů úzkosti a záchvatu paniky. Také může vyvolávat řadu pocitů a nálad, například nervozitu. U mnoha pacientů s poruchami úzkosti už dávka kofeinu 300 mg/den může zvýšit úzkost. Nižší dávky však mají malý vliv na stav nálady a za určitých okolností mohou dokonce snížit míru úzkosti. Bylo pozorováno, že kofein snižuje výskyt deprese při podávání mírné dávky (Krejčí 2000; Wikoff et al., 2017).

Někteří lidé mají problémy s nadměrnou konzumací kofeinu, což může vést ke vzniku úzkostných stavů, k potřebě psychiatrické pomoci a ke vzniku diagnózy „kofeinismus“.

Vzhledem k tomu, že kofein je často konzumován ve vysokých dávkách, neboť snižuje únavu, není dobré opomenout fakt, že také zvyšuje napětí a nervozitu (Smith, 2002).

#### 3.3.3.4 Vliv kofeinu na kardiovaskulární systém

Souhrnně, většina studií podporuje názor, že u zdravé dospělé populace jsou 4 mg kofeinu na kilogram živé hmotnosti (mg/kg ž. hm.) přijatelný příjem, který není spojen s významným rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Jsou hlášeny nálezy, které naznačují ochranné účinky kofeinu na kardiovaskulární systém (Wikoff et al., 2017).

Kofein zvyšuje koncentraci LDL cholesterolu, který vede ke vzniku aterosklerózy. Na druhou stranu kofein zvyšuje produkci oxidu dusnatého, který odstraňuje superoxidové radikály v cévách. Tím inhibuje oxidaci a snižuje i samotné riziko vzniku aterosklerózy (Grosso et al., 2017).

Dlouhodobý příjem kofeinu ve formě kofeinových tablet, kávy, různých energetických nápojů, obvykle vede u lidí k nárůstu krevního tlaku. Dlouhodobá vazokonstrikce (zúžení cév) vede k rozvoji periferní cévní rezistence (zvýšení tuhosti cév), která dále zvyšuje riziko cévní mozkové příhody a infarktu. Také stoupá srdeční výdej, ačkoli někdy může tepová frekvence klesat mechanismem zpětné vazby. Přímá vazokonstrikce některých intrakraniálních artérií, např. oční, centrální, retinální a krátké nosní ciliární tepny, vyvolá snížení průtoku krve mozkem, to může mít za následek přechodnou poruchu funkce těchto orgánů. Naproti tomu je tento efekt terapeuticky žádoucí například u migrény (viz kapitola 3.3.3.11) (Zulli et al., 2016).

S výjimkou přímých nebo nepřímých účinků na vazokonstrikci nebo vazodilataci, kofein také ovlivňuje cévní výstelku zvyšováním hladiny homocysteinu. Homocystein je produkt metabolismu aminokyseliny methioninu. Bylo zjištěno, že vyšší hladina homocysteinu vyvolává zánět cévní výstelky, tím ji narušuje a urychluje proces aterosklerózy i při relativně normální hladině cholesterolu (5,2–6,2 mmol/l) (Zulli et al., 2016).

Interleukiny (IL) se podílejí na regulaci imunitních dějů. Jedná se o skupinu proteinů produkovaných leukocyty. Mezi jejich funkce patří aktivace B-lymfocytů, diferenciaci buněk imunitního systému, zvýšení sekrece protilátek, ovlivnění zánětu aj. Interleukinů je několik skupin, jednou z těchto skupin jsou interleukiny-6 (IL-6). V cévách mají IL-6 prozánětlivé účinky. Plazmatická koncentrace IL-6 odráží intenzitu zánětu cévního endotelu. Vyšší hladina tedy zvyšuje riziko tvorby zánětu endotelu a následně vzniku aterosklerózy (Hynie, 2001). Bylo

zjištěno, že hladina IL-6 u lidí, kteří konzumují kávu >200 mg/den, je přibližně o 50 % vyšší (Gani et al., 2016).

### 3.3.3.5 Vliv kofeinu na hladinu cytochromu P450 1A1

Cytochromy katalyzují velkou škálu chemických reakcí. Zasahují do metabolismu vitamínů, biosyntézy hormonů, xenobiotik (cizorodých látek) aj. Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) je lokalizován v jaterní tkáni. CYP1A2 metabolizuje řadu důležitých látek nebo léků, mezi které řadíme i samotný kofein. Za přeměnu kofeinu u lidí na jednotlivé metabolity je z 95 % odpovědný právě cytochrom P450 1A2 (Kung et al., 2009). Hladiny CYP1A2 vzrůstají s hladinami kofeinu v plazmě. Na aktivitu CYP1A2 mají vliv i jiné látky a faktory, mezi které patří například inzulin nebo kouření. Kuřáci mají zvýšenou aktivitu CYP1A2 oproti nekuřákům. Zvýšenou hladinu CYP1A2 mají i pijáci kávy (nad 400 mg kofeinu za den). CYP1A2 katalyzuje mnoho metabolických reakcí, např. syntézu cholesterolu, steroidů a lipidů. Vzrůstající hladina CYP1A2 vede ke zhoršení lipidového spektra (poměr tuků v krvi) a zvyšuje se riziko kardiovaskulárních onemocnění (Gani et al, 2016).

### 3.3.3.6 Vliv kofeinu na efektivitu výkonu

Kofein přibližně o 11 % zvyšuje motivaci k výkonům. Je dobré nepřekračovat doporučené dávky, protože nadměrné množství nejen, že nezvýší výkon, ale může způsobit i svalový stres. Kofein může rovněž zvyšovat nervozitu a úzkost sportovců před závodem. Při nadměrné únavě sportovce je lepší si odpočinout a nenutit se do dalšího tréninku či výkonu. A to z důvodu, že kofein nezvyšuje fyzickou výkonnost. Nicméně dochází k redukci vnímané námahy, zvýšení prahu svalové bolesti, to vede ke zvýšení laktátu ve svalech a tím ke svalové bolesti až horečce. Bylo také prokázáno, že požití kofeinu před cvičením vede k většímu výdeji energie. Kofein tedy ovlivňuje vytrvalost, a to zvýšením odolnosti vůči únavě nebo zvýšením aktivity nervového systému (Mach, 2012; Zulli et al., 2016).

### 3.3.3.7 Vliv kofeinu na vápník a kosti

Konzumací kofeinu dochází ke zvýšenému vylučování vápníku z kostí močí. Vylučování vápníku může ovlivnit kostní hmotu. Příjem kofeinu v doporučené denní dávce



(max. 3 šálky, do 400 mg kofeinu denně) u zdravé dospělé populace, není spojován s vyšším výskytem zlomenin ani výskytem osteoporózy. Při denní spotřebě 8 šálků kávy je zvýšené riziko zlomenin až o 54 % (Wikoff et al., 2017).

### 3.3.3.8 Vliv kofeinu na těhotenství a děti

Zdravému jedinci se kofein v játrech odbourává přibližně 5 hodin. V době třetího trimestru je odbourání kofeinu zpomaleno na 10-18 h. Kofein je lipofilní, prochází tedy lehce placentou. V plodu se kofein kumuluje, jeho poločas rozpadu může být až několik dní. Je to způsobeno tím, že je plod nedostatečně zásoben enzymy potřebnými k odbourání kofeinu. To má negativní dopad na pre a postnatální spánkový rytmus a kvalitu spaní dítěte. Je dobré konzumaci kofeinu u těhotných a kojících žen výrazně omezit, protože jeho konzumací dochází ke zvyšování krevního tlaku a zrychlení pulzu. K těmto účinkům dochází nejen u matky, ale především u dítěte. U dítěte se již v děloze projevuje hyperaktivita a zvýšená čilost (Sabersky, 2009; Wikoff et al, 2017).

Provedené studie na jedné straně zaznamenaly při konzumaci kofeinu zvýšené množství samovolných potratů, předčasně narozených plodů a nízkou hmotnost novorozenců. Na druhé straně je třeba brát v úvahu i další faktory, jako kouření nebo socioekonomickou úroveň. I přes tyto ovlivňující faktory byl kofein smazán ze seznamu zdravotně nezávadných drog (Schneider et al., 2004; Muhammad, 2016; Wikoff et al., 2017).

Navzdory rostoucí obavě veřejnosti ohledně příjmu kofeinu z nápojů u dětí a dospívajících, nebyly nalezeny žádné významné nežádoucí účinky. Obavy týkající se jeho účinků na vývoj nervového systému jsou zbytečné, pokud denní dávka nepřesáhne 2,5 mg/kg hmotnosti dítěte. Nicméně, vyšší dávky vedly k některým behaviorálním účinkům, jako je např. zvýšená nervozita nebo úzkost a poruchy spánku (Higdon and Frei, 2016).

### 3.3.3.9 Vliv kofeinu na migrény

Kofein způsobuje zúžení (vazokonstrikci) mozkových cév, tím se zvýší krevní tlak, což může způsobit bolesti hlavy. Bolesti hlavy se mimo tyto případy vyskytují u jedinců citlivých na kofein nebo při vysokých dávkách kofeinu. Vyvolání vazokonstrikce má i léčebný efekt. Při migrénách dochází k roztažení (vazodilataci) stěn cév v mozku, roztažené cévy následně dráždí

přilehlé nervy. Kofein následně vyvolává vazokonstrikci mozkových cév a tím dojde ke zmírnění migrény (Winston et al., 2005).

#### 3.3.3.10 Negativní účinky kofeinu

Negativní účinky kofeinu jsou často spojované s dlouhodobou konzumací kofeinu nebo při jeho vysokých dávkách. Mezi negativní účinky patří například intoxikace kofeinem, poruchy gastrointestinálního traktu, úzkostné poruchy a poruchy spánku (Winston et al., 2005).

Při poruchách gastrointestinálního traktu může docházet k uvolnění dolního jícnového svěrače, což může způsobit reflux. Dále způsobuje žaludeční hypersekreci, která je spojena s žaludečními vředy. Také zvyšuje rychlost vyprazdňování žaludku a kyselého žaludečního obsahu do dvanácterníku, což může vést k zánětu duodenální sliznice (Winston et al., 2005).

Kofein může vyvolat sinusovou tachykardii, ale nezvyšuje riziko srdečních arytmií, snad s výjimkou velmi vysokých dávek a u predisponovaných pacientů. Kofein může vyvolat u citlivých osob migrény (Winston et al., 2005).

#### 3.3.4 Návykovost na kofein

Psychoaktivita je základní součástí definice návykovosti látky. Psychoaktivní látka ovlivňuje nebo pozměňuje naše pocity, chování, myšlení aj. Všechny psychoaktivní látky mohou vyvolat návykovost, ale nemusí vyvolávat závislost (Krejčí, 2000; Hynie, 2001).

Kofein je jednou z psychoaktivních látek. Organismus po něm touží tak, jako je tomu u cigaret nebo alkoholu. Základními psychoaktivními účinky kofeinu je stimulace, nabuzení a povzbuzení. Na rozdíl od tvrdých drog (kokain, amfetamin aj.) kofein neaktivuje uvolnění dopaminu, který je spojován se závislostí, je tedy pouze návykový. Návykovost na kofein je spojována s abstinenčními příznaky. Ty vznikají poklesem hladiny kofeinu v krvi a poklesem jeho účinků. Touha po účincích kofeinu vyvolá jeho opakovanou konzumaci a po čase i návykovost neboli kofeinismus. Kofeinismus je nadměrná konzumace kofeinu. Abstinenční příznaky se obvykle dostávají za 12 až 24 hodin po poslední dávce kofeinu a vrcholí po 20 až 48 hodinách. Příznaky mohou přetrvávat až jeden týden. Nejčastějším příznakem abstinence kofeinu bývá bolest hlavy nebo únava. Mezi další příznaky abstinence bývá utlumení myšlení, pocit slabosti, apatie, zívání, nechut' k práci, aj. (Krejčí, 2002).

### 3.4 Teobromin

Teobromin je xantin přítomný v mnoha přírodních produktech, jako jsou kakao, káva, čaj nebo ořechy. Fyzikálně-chemické vlastnosti teobrominu jsou uvedeny v tabulce č. 7. Soli, krystaly nebo komplexy teobrominu mají farmaceutické účinky. Teobromin je slabá báze s nízkou rozpustností ve vodě a nízkou kyselou ionizační konstantou, což negativně působí na střevní absorpci. V důsledku toho je zapotřebí vysokých dávek k dosažení léčebných účinků. Aby bylo dosaženo terapeutického účinku, denní dávka teobrominu by měla být minimálně 500 mg. Avšak vyšší dávky než 500 mg teobrominu mohou vést k nežádoucím účinkům na pacienta (např. nevolnost, závratě, pocení, třes a těžká bolest hlavy) (Pinho et al., 2017).

Teobromin je purinový alkaloid prokazující silný účinek jako srdeční stimulátor, a jako vazodilatační látka, tzn. snižuje systolický krevní tlak a zvyšuje srdeční frekvenci. Mezi jeho další vlastnosti patří například ochrana smaltovaného povrchu zubů, potlačování kašle, podpora rozpadu LDL cholesterolu, také inhibice nukleace. I přes různorodý farmakologický potenciál je jeho terapeutické využití poměrně omezené (Pinho et al., 2017).

Tabulka č. 7: Fyzikálně-chemické vlastnosti teobrominu

<b>Triviální název</b>	Teobromin
<b>Systematický název</b>	3,7-dimetylxantin 3,7-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion
<b>Sumární vzorec</b>	$C_7H_8N_4O_2$
<b>Molární hmotnost</b>	180,1 g.mol <sup>-1</sup>
<b>Bod tání</b>	351 °C
<b>Hustota (při 20 °C)</b>	1,23 g.cm <sup>-3</sup>
<b>Skupenství (při 20 °C)</b>	Pevné
<b>Rozpustnost ve vodě (při 25 °C)</b>	0,33 g.l <sup>-1</sup>

(Kim et al., 2016)

#### 3.4.1 Vybrané účinky teobrominu

##### 3.4.1.1 Vliv teobrominu na obezitu

Obezita je vážný zdravotní problém, který ovlivňuje výskyt mnoha chorob, například kardiovaskulární choroby, hypertenze a diabetes mellitus 2. typu. Nadměrný počet

adipocytových buněk a jejich zvětšení v tukových tkáních přispívá k indukci obezity. Adipocyty jsou diferencovány od mezenchymálních kmenových buněk v tukové tkáni. Potlačování diferenciaci adipocytů by mohlo být účinnou strategií při prevenci a léčbě obezity. Induktor diferenciaci je isobutylmethylxantin (IBMX). Teobromin je metylxantin, zeslabuje diferenciaci adipocytů inhibicí IBMX. Dále také zmírňuje přírůstek hmotnosti (Mitani et al., 2017).

#### 3.4.1.2 Vliv teobrominu na metabolismus lipidů

Příjem teobrominu ve stravě je spojen s 37% snížením výskytu kardiovaskulárních onemocnění, s 31% snížením rizika diabetu 2. typu a s 29% snížením rizika mrtvice. Mnoho studií prokázalo příznivé účinky teobrominu na sérové lipidové profily. Spotřeba kakaa po dobu 2 až 12 týdnů významně snížila hladinu lipoproteinového cholesterolu s nízkou hustotou (LDL-C). Snížila i celkovou koncentraci cholesterolu (Smolders et al., 2017).

Teobromin má také příznivé účinky na krevní tlak a na plazmatické lipidy. Studie prokazují, že mezi rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění patří strava bohatá na obsah lipidů a sacharidů, porucha glukózové tolerance (prediabetes) a nedostatek pohybu. Počet kardiovaskulárních příhod souvisí s vyššími koncentracemi triacylglycerolů (TAG). Příjem tuku zvyšuje koncentraci plazmatických TAG. V rámci prevence kromě změny množství a typu tuku ve stravě je také možné obohatit dietu o funkční složky (potravina, která kromě výživové hodnoty zlepšuje zdraví, tělesnou a duševní pohodu konzumenta, např. kakao obsahující teobromin) a díky nim zlepšit metabolické profily související s rizikem kardiovaskulárních chorob. Konzumace teobrominu (například v kakau, 850 mg) zlepšuje lipidové profily. Tzn. zvyšuje podíl HDL cholesterolu a apolipoproteinu A1 (apoA1) a snižuje podíl LDL cholesterolu (Smolders et al., 2017).

#### 3.4.1.3 Vliv teobrominu na kognitivní funkce

Více důkazů naznačuje, že konzumace teobrominu může zlepšit kognitivní funkce (Alañón et al., 2016). Teobromin má podobné účinky jako adrenalin. Funguje tedy jako inhibitor fosfodiesterázy, tím dochází ke zvýšení hladiny intracelulárního cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Zvýšená koncentrace cAMP způsobuje na jedné straně zvýšené smršťování srdečního svalu, na druhé straně způsobuje snížení tonu hladké svaloviny. Následně

pak dochází ke zvýšení glykogenolýzy a lipolýzy. cAMP aktivuje CREB vazebný protein (buněčný transkripční faktor), který aktivuje velké množství procesů centrální nervové soustavy (CNS). CREB navíc indukuje neurotrofický faktor (BDNF) pocházející z CNS. BDNF má ochrannou funkci na neurony, včetně neuronů učení a paměti. Cesty cAMP, CREB a BDNF tak hrají důležitou roli v učení a paměti. Například při Alzheimerově chorobě je pokles CREB a návrat k původním hodnotám terapeutickým cílem této choroby (Yoneda et al., 2016).

### 3.5 Teofylin

Teofylin (1,3-dimethylxantin) je dalším z metabolitů kofeinu. Fyzikálně-chemické vlastnosti teofylinu jsou zobrazeny v tabulce č. 8. Přirozeně se nachází v čaji, avšak jen ve stopovém množství (~1 mg/l). Toto množství je menší než množství odpovídající terapeutickému dávkování (Hynie, 2001).

Tabulka č. 8 Fyzikálně chemické vlastnosti Teofylinu

<b>Triviální název</b>	Teofylin
<b>Systematický název</b>	1,3-dimethylxantin 1,3-dimetyl-7H-purin-2,6-dion
<b>Sumární vzorec</b>	$C_7H_8N_4O_2$
<b>Molární hmotnost</b>	180,164 g/mol
<b>Bod tání</b>	275 °C
<b>Hustota (při 20 °C)</b>	0,5 g/cm <sup>3</sup>
<b>Skupenství (při 20 °C)</b>	Pevné
<b>Rozpustnost ve vodě (při 25 °C)</b>	7,36 g/l

(Kim et al., 2016)

#### 3.5.1 Teofylin a jeho vliv na lidský organismus

Teofylin je používán jako léčivý přípravek při léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci (COPD). Jeho použití u astmatu je však omezené, protože má poměrně vysokou míru nežádoucích účinků. Také v porovnání s léčivými inhalačními kortikosteroidy má nižší účinnost, proto jeho používání v průmyslových zemích pokleslo. Naopak v rozvojových zemích je používán jako hlavní lék těchto respiračních onemocnění. Už nízká dávka teofylinu podávaná při astmatu a COPD má protizánětlivé a imunomodulační účinky (Ma et al., 2016).

Existuje úzký vztah mezi sérovou koncentrací s terapeutickými účinky a toxicitou. Teofylin má úzký terapeutický rozsah (5-15 mg/l) a časté nežádoucí účinky se mohou vyskytnout při vysoké sérové koncentraci (nad 20 mg/l). Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují bolest hlavy, nevolnost, zvracení, křeče a gastroezofageální reflux (Ma et al., 2016).

V plazmě se přibližně 60 % teofylinu váže na plazmatické bílkoviny, hlavně na albuminy. Mezi jednotlivými lidmi jsou však velké rozdíly v metabolismu teofylinu v játrech. Což vede k velkým rozdílům v jeho v plazmatických koncentracích a v následném vylučování. Jaterní biotransformace je ovlivněna dalšími faktory: věkem, kouřením, dietou, funkcí jater a současně podávanými léky. Účinky perorálního teofylinu jsou rychlé a úplné, přičemž vrcholové hladiny jsou dosaženy po 2 hodinách po podání. U dospělých je 90 % teofylinu metabolizováno jaterním cytochromem P450 (CYP450) 1A2 a u novorozenců je metabolizováno pouhých 50 %, zbytek je vylučován v nezměněné podobě močí z důvodu jejich nezralé funkce jater. V současné době se teofylin používá hlavně k léčbě apnoe u novorozenců a astmatu u dětí. Teofylin prochází placentou, jeho hladina je stejná u matky i u plodu. U matek novorozenců, jež užívaly teofylin, se projevuje přechodná tachykardie, dráždivost a zvracení. Teofylin proniká i do mateřského mléka (Ma et al., 2016).

Mezi další jeho účinky patří uvolnění hladkého svalstva v průduškách, zrychlení srdečního tepu, zvýšení krevního tlaku, zesílení a zvýšení účinnosti srdečních stahů, zvýšení ledvinového krevního průtoku a protizánětlivé účinky. Teofylin má stimulační účinek na CNS, což se může po jeho požití projevovat nespavostí a bolestí hlavy (Hynie, 2001).

Nyní se ve farmacii častěji využívají jeho modifikované formy, jako např. aminofylin a oxyfylin, které mají lepší terapeutické účinky. Využívají se také na léčbu dušnosti a jiných onemocnění dýchacích cest. Vlastní účinek je způsoben teofylinem, který je součástí aminofylinu a oxyfylinu. Působí stimulačně na dechové centrum, zvyšuje frekvenci a sílu srdečních kontrakcí. Také má slabý diuretický účinek, stimuluje CNS a zvyšuje žaludeční sekreci (Hynie, 2001).

### **3.6 Potraviny obsahující purinové alkaloidy**

Kombinace purinových alkaloidů s jinými látkami má velký vliv na jejich samotný účinek. Například uměle vyrobené kolové nápoje obsahují kromě kofeinu také velké množství cukrů a jiných zdraví škodlivých látek. Na rozdíl od nich jsou čaj i káva přírodní produkty, které neobsahují žádné cukry, umělá barviva či konzervační látky. A bez mléka a cukru nemají téměř žádnou kalorickou hodnotu. Čaj i káva obsahují i mnoho látek, které zlepšují nebo

doplňují pozitivní vlastnosti purinových alkaloidů v nich obsažených (antioxidační účinky, látky pozitivně působící na organismus) (Krejčí, 2000).

Jako přísady do potravin se uplatňují i hořké látky. Hořkou chuť mají purinové alkaloidy obsažené v kávě nebo čaji, tedy kofein a teobromin. V kolových nápojích (např. Coca-Cola) obvykle část kofeinu pochází z ořechů některých druhů rostlin koly například *Cola acuminata*, *C. anomala*, *C. nitida*, zbytek je doplňován kofeinem, který pochází z jiných zdrojů (např. kofein získaný při výrobě bezkofeinové kávy). Celkový obsah kofeinu v nealkoholických nápojích se zpravidla pohybuje v rozmezí 50-250 mg/l (Krejčí, 2000).

### 3.6.1 Podmínky použití kofeinu při výrobě potravin

Přípustné množství kofeinu v potravinách je zobrazeno v tabulce č. 9 (Vyhláška č. 447/2004).

Podmínky:

- (1) K výrobě potravin smí být použit kofein přímo nebo jako součást aromatu.
- (2) Kofein smí být použit jako chemická látka kofein anebo kofein monohydrát.
- (3) Čistota a identita kofeinu musí odpovídat požadavkům stanoveným pro tyto látky zvláštním právním předpisem.

(4) Obsah těchto látek v koncentrátu pro přípravu nealkoholického nápoje smí být nejvýše takový, aby při přípravě podle návodu nebyla překročena hodnota nejvyššího povoleného množství pro tuto látku.

(5) Tato vyhláška se nevztahuje na kofein, který se vyskytuje jako přirozená součást potravin (například káva, čaj) nebo potravinové suroviny, pokud je potravina nebo potravinová surovina jeho jediným zdrojem (Vyhláška č. 54//2004)

Tabulka č. 9 Přípustné množství kofeinu v potravinách

Látka	Potravina	mg/kg (mg/l)
Kofein, kofein monohydrát	Nealkoholické nápoje s výjimkou energetických nápojů	250
	Energetické nápoje	320
	Alkoholické nápoje s výjimkou piva, vína a lihovin	320
	Lihoviny	-

(Vyhláška č. 447/2004)

### 3.6.2 Čaj

Čaj je vyráběný ze zelených čajových lístků rostlin rodu *Camellia*. Obsah kofeinu se liší pouze tím, z které rostliny rodu čaj pochází. Černý čaj prochází delší fermentací (oxidací) než zelený čaj, oolong nebo čaj bílý. Tyto jednotlivé typy čajů se od sebe liší hlavně svými sensorickými vlastnostmi, obsah kofeinu mají stejný (Cooper, 2012).

Obsah kofeinu v jednotlivých druzích čajových rostlin, je různý. Záleží i na způsobu přípravy, zejména pak na době louhování. L-theanin je aminokyselina obsažena v čajových lístcích spolu s purinovými alkaloidy. Působí přímo na centrální nervovou soustavu, kde navozuje stav hluboké relaxace bez pocitu ospalosti. Dochází k interakcím L-theaninu s kofeinem, což může zapříčinit silnější efekt kofeinu i při jeho nízkém obsahu. Z toho vyplývá, proč někdy čaj s nižším obsahem kofeinu, než má káva, dokáže více zvýšit bdělost než káva samotná. Svým účinkem na dopamin a serotonin může L-theanin zlepšit schopnost učení a navodit pocit uvolnění. Kofein může u citlivých jedinců způsobovat podrážděnost a nervozitu, kterou L-theanin dokáže zmírnit. Kofein a L-theanin zvyšují pozornostní mechanismy mozku nezávisle na sobě. Je to způsobeno různou afinitou k receptorům. Mají také navzájem zesilující účinku (Kahathuduwa et al., 2017).

### 3.6.3 Kakaové boby a čokoláda

Kakaové boby jsou plody rostlin rodu *Theobroma*. Mají výraznou chuť a vůni. Zpracováním kakaových bobů vzniká kakao, které obsahuje kofein a teobromin. Kakao je také považováno za bohatý zdroj polyfenolů, zejména flavanolů. Purinové alkaloidy, spolu s polyfenoly obsaženými v kakaových bobech, mají terapeutické účinky. Studie ukázaly, že spotřeba kakaa může vést ke zlepšení některých dlouhodobých výsledků v oblasti kardiovaskulárních onemocnění (Alañón, 2016).

### 3.6.4 Káva

Káva je připravována ze semen rostlin rodu *Coffea* a *Theobroma*. Káva obsahuje látky prospěšné lidskému zdraví. Jednou z těchto látek je kyselina chlorogenová, která má antioxidační účinky. Společně s kofeinem, snižuje vstřebávání cukru, čímž brání přeměně jeho nadbytku v těle na tuk. Tím má pozitivní vliv na hubnutí a lepší spalování (Kadlec a kol, 2009; Magee, 2009).



Přidáním mléka či smetany do kávy také dochází k zmírnění dráždivých účinků na stěny žaludeční sliznice. Tento účinek má i zapití kávy vodou. Mléko, případně smetana, spolu se slazením kávy prodlužují dobu vstřebávání kofeinu do těla. (Kadlec a kol, 2009).

### 3.6.5 Kolové nápoje

Kolový nápoj je vyroben z extraktu semen rostlin druhu *Cola*. Kolové nápoje jsou sycené, slazené a obsahují kromě jiného také kofein. Kolové semeno obsahuje nejméně 1,5 % bezvodého kofeinu a teobrominu. Nápoj obsahuje i velké množství cukru a kyseliny fosforečné, což může vést k řadě zdravotních rizik. Kyselina fosforečná dráždí žaludeční sliznici. Tělo k neutralizaci této kyseliny použije vápník obsažený v krvi. Pokud ho v krvi není dostatek, dochází k vyplavení vápníku z kostí (viz. kapitola 3.3.3.7). Kofein také stimuluje produkci dopaminu, který stimuluje nervové receptory v mozku, označované také jako centra slasti (Stone a Darlingtonová, 2003; Kunová, 2011).

### 3.6.6 Energetické nápoje

Energetické nápoje se dle legislativy řadí mezi nealkoholické nápoje poskytující energii ke zlepšení fyzického a duševního výkonu člověka. Hlavními účinnými látkami jsou kofein, aminokyseliny (např. taurin) a vitaminy skupiny B. Energetický nápoj zajišťuje vysoký přísun energie ke zlepšení fyzického a duševního výkonu člověka (Reissing et al. 2009; Seifert et al. 2011). Energetické nápoje obsahují kofein ve vysokých koncentracích. Rozmezí obsahu kofeinu je 50 až 500 mg v jednom balení. Lidé s kardiovaskulárními poruchami, děti a těhotné ženy by měly energetickým nápojům vyvarovat. I jejich konzumace v kombinaci s namáhavou fyzickou aktivitou představuje zdravotní rizika. Jedná se zejména o nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém, částečně v důsledku dehydratace spojené s příjmem velkého množství kofeinu v relativně krátkém čase. Tyto diuretické účinky se začínají projevovat po více než hodině po konzumaci (Al Otaibi et Kamel, 2017).

Energetické nápoje obsahují stimulanty jiné než kofein, které mohou reagovat s kofeinem a zhoršit jeho negativní účinky. Například vysoké dávky cukru a sladidel v energetických nápojích umocňují funkci kofeinu. Dochází tak k vylučování vápníku (viz. kapitola 3.3.3.7), hořčíku, zinku, které si tělo ukládá pro výživu kostí a na další metabolické procesy v těle. Dále z těla odchází, sodík voda a další elektrolyty. To má za následek pokles „pozitivních“ pocitů, které energetické nápoje způsobují (Al Otaibi et Kamel, 2017; Hammond et al., 2018).

Tabulka 10. Obsah kofeinu ve vybraných potravinách a nápojích

<b>Potravina</b>	<b>Obsah kofeinu v mg/kg nebo mg/l</b>
Čokoláda	1-120 mg/kg
Energetické nápoje	33-400 mg/kg
Sycené nápoje	22-69 mg/l
Kofeinové nápoje	42-125 mg/l
Káva bez kofeinu	1-5 mg/l
Espresso	50-150 mg/l
Čajový sáček	2-130 mg/l
Sypaný/překapávaný čaj	30-330 mg/l

(Muhammad, 2016)

## 4 Závěr

Vzhledem k tomu, že jsou purinové alkaloidy, především kofein, nejrozšířenějšími stimulanty ve světě, jsou informace ohledně jejich účinků veřejností velmi žádané. Lidé chtějí vědět, zda jim jejich dlouhodobá konzumace může škodit či prospět.

Ve své práci docházím k názoru, že tyto látky jsou pro naše tělo prospěšné. Konzumace kofeinu, teobrominu a teofylinu v doporučených dávkách má příznivé účinky na organismus. Z řady z nich se vyrábějí i léčiva, nebo se samy o sobě používají k léčbě. Mezi nejvýznamnější příznivé účinky purinových alkaloidů řadíme vliv na kardiovaskulární systém, jejich účinky na duševní stav a účinky na nervovou soustavu (ovlivnění nálad, spánku, bdělosti aj.). Mají vliv i na jednotlivé metabolické děje a fyzický výkon.

Velikost doporučené dávky souvisí se zdravotním stavem a věkem konzumenta, dávka je jiná i u těhotných žen. Pokud konzument nezohlední svůj stav a míru dávky, mohou se projevit nežádoucí účinky. Také může dojít ke zhoršení jeho psychického nebo fyzického stavu. Důležité je i zohlednit další faktory (kouření, alkohol, vysoký příjem cukru), které by také mohly negativně ovlivnit účinek purinových alkaloidů.

## 5 Seznam použité literatury

- Al Otaibi, H. H., Kamel, S. M. 2017. Health-risk behaviors associated with sugar-sweetened beverage consumption among Saudi young adults. *Biomedical Research*. 28 (19). 8484-8491.
- Alañón, E., Alañón, M. E., Castle, S. M., Siswanto, P. J., Cifuentes-Gomez, T., Spencer, J. P. E. 2016. Assessment of flavanol stereoisomers and caffeine and theobromine content in commercial chocolates. *Food chemistry*. 208. 177-184.
- Ashihara, H., Sano, H., Crozier, A. 2008. Caffeine and related purine alkaloids. *Phytochemistry*. 69 (4). 841-856.
- Best, B. Is caffeine a health hazard?. [online]. 1990?. [cit. 2017-12-02]. Dostupné z: <http://www.benbest.com/health/caffeine.html>>.
- Cooper, R. 2012. Green tea and theanine: health benefits. *International Journal of Food Sciences*. 63. 90-97.
- Gani, A., Lelo, A., Yamin, M., De Lux Putra, E., Al Rasyid Damanik, H. 2016. Association between caffeine with Cyp450 1a2 and Il-6 levels in acehnese who suffer from coronary heart disease. *International Journal of PharmTech Research*. 9 (11). 1-9.
- Gokulakrishnan, S., Chandraraj, K., Gummadi, S. N. 2005. Microbial and enzymatic methods for the removal of caffeine. *Enzyme and Microbial Technology*. 37 (2). 225-232.
- Gramza-Michałowska, A. 2014. Caffeine in tea *Camellia sinensis*-Content, absorption, benefits and risks of consumption. *Journal of nutrition, health*. 18 (2).
- Grosso, G., Godos, J., Galvano, F., Giovannucci, E. L. 2017. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annual Review of Nutrition*. 37. 131-156.
- Hammond, D., Reid, J. L., Zukowski, S. 2018. Adverse effects of caffeinated energy drinks among youth and young adults in Canada: a web-based survey. *CMAJ Open*. 6 (1). E19.
- Heck, C. I., de Mejia, E. G. 2007. Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): A Comprehensive Review on Chemistry, Health Implications, and Technological Considerations. *Journal of food science an official publication of the Institute of Food Technologists*. 72 (9).
- Higdon, J. V., Frei, B. 2006. Coffee and health: A review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 46 (2). 101-123.
- Hynie, S. 2001. *Farmakologie v kostce 2*. Triton. Praha. p. 520. ISBN 80-7254-181-1

- Kadlec, P., Melzoch, K., Voldřich, M. 2009. Co byste měli vědět o výrobě potravin?. Key Publishing. Ostrava. s. 356. ISBN: 978-80-7418-051-4.
- Kahathuduwa, C. N., Dassanayake, T. L., Amarakoon, A. M. T., Weerasinghe, V. S. 2017. Acute effects of theanine, caffeine and theanine–caffeine combination on attention. *Nutritional Neuroscience*. 20 (6). 369-377.
- Kim S, Thiessen P, Bolton E, Chen J, Fu G, Gindulyte A, Han L, He J, He S, Shoemaker B, Wang J, Yu B, Zhang J, Bryant S. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res.* [online]. 2016 Jan 4. [cit. 2017-02-12]. Dostupné z: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702940/>>.
- Krejčí, I. 2000. O kávě a čaji, aneb, Víme, proč je pijeme?. Grada. Praha. s. 100. ISBN 80-7169-535-1.
- Kunová, V. 2011. Zdravá výživa. Grada. Praha s. 140. ISBN 978-80-247-34330.
- Ma, Y. J., Jiang, D. Q., Meng, J. X., Li, M. X., Zhao, H. H., Wang, Y., Wang, L. Q. 2016. Theophylline: a review of population pharmacokinetic analyses. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 41 (6). 594-601.
- Magee E. Caffeine Shockers: Products Surprisingly High in Caffeine. WebMD. [online]. 27 March. 2009 [cit. 2018-02-04]. Dostupné z: <http://www.webmd.com/diet/features/caffeine-shockers-products-surprisingly-high-incaffeine>>.
- Mach, I. 2012. Doplnky stravy: jaké si vybrat při sportu i v každodenním životě. Grada. Praha. s. 173. ISBN 978-80-247-4353-0.
- Mattei, R., Carlini, E. A., Dias, R. F., Espínola, E. B., Barros, S. B. M. 1998. Guarana (*Paullinia cupana*): Toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidant activity in vitro. *Journal of Ethnopharmacology*. 60 (2). 111–116.
- Mitani, T., Watanabe, S., Katayama, S., Nakamura, S., Yoshioka, Y., Ashida, H. 2017. Theobromine suppresses adipogenesis through enhancement of CCAAT-enhancer-binding protein  $\beta$  degradation by adenosine receptor A1. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*. 1864 (12). 2438-2448.
- Muhammad T. 2016. A possible pro-oxidative triggered anti-atherothrombotic effect of *Dysophylla auricularia* hydro-alcoholic extract. *Int J Pharm Sci & Scient Res*. 2:6, 230-233.
- Pinho, L. A. G., Lima, S. G. B., Malaquias, L. F. B., Pires, F. de Q., Sá-Barreto, L. L., Cardozo-Filho, L., Gratieri, T., Gelfuso, G. M., Cunha-Filho, M. 2018. Improvements of theobromine pharmaceutical properties using solid dispersions prepared with newfound technologies. *Chemical Engineering Research and Design*. 132. 1193-1201.

- Prusiński, A. 1993. Nespavost a jiné poruchy spánku: Rady lékaře, který nespavost nebere na lehkou váhu. Maxdorf. Praha. s. 82. ISBN 80-85800-01-2.
- Qiao, H., Xu, J., Zhang, W., Ye, X., Zhang, J., Bai, X., He, J., Li, T. 2017. Theacrine: A purine alkaloid from *Camellia assamica* var. *kucha* with a hypnotic property via the adenosine system. *Neuroscience Letters*. 659. 48-53.
- Reissig, C. J., Strain, E. C., Griffiths, R. R. 2009. Review: Caffeinated energy drinks—A growing problem. *Drug and Alcohol Dependence*. 99 (1-3). 1-10.
- Sabersky, A. 2009. Zdravá výživa pro těhotné a kojící matky. Grada. Praha. s. 192. ISBN 978-80-247-2740-0.
- Seifert, S. M., Schaechter, J. L., Hershorin, E. R., Lipshultz, S. E. 2011. Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. *Pediatrics*. 127 (3). 511-528.
- Schneider, H. 2005. Die Geburtshilfe mit 175 Tabellen. Springer. Heidelberg. s. 1289. ISBN 9783540305224.
- Smith, A. 2002. Effects of caffeine on human behavior. *Food and chemical toxicology*. 40 (9).
- Smolders, L., Mensink, R. P., Plat, J. 2017. An acute intake of theobromine does not change postprandial lipid metabolism, whereas a high-fat meal lowers chylomicron particle number. *Nutrition research*. 40. 85-94.
- Stone, T. W., Darlingtonová, G. 2003. Léky, drogy, jedy. Academia. Praha. s. 440. ISBN: 80-200-1065-3.
- Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food and Chemical Toxicology*. 109. 585-648.
- Valíček, P. 2002. Užitéčné rostliny tropů a subtropů. Academia. Praha. s. 486. ISBN 80-200-0939-6.
- Vyhláška č. 447/2004 Sb., o požadavcích na množství a druhy látek určených k aromatizaci potravin, podmínky jejich použití, požadavky na jejich zdravotní nezávadnost a podmínky použití chininu a kofeinu. In: *Sbírka zákonů České republiky*. 2004. Dostupné z <http://eagri.cz/public/web/mze/legislativa/ostatni/100065031.html>.
- Weckerle, C. S., Stutz, M. A., Baumann, T. W. 2003. Purine alkaloids in *Paullinia*. *Phytochemistry*. 64 (3). 735-742.

Wikoff, D., Welsh, B. T., Urban, J., Henderson, R., Brorby, G. P., Britt, J., Myers, E., Goldberger, J., Lieberman, H. R., O'Brien, C., Peck, J., Tenenbein, M., Weaver, C., Harvey, S.

Winston, A. P., Hardwick, E., Jaber, N. 2005. Neuropsychiatric effects of caffeine. *Advances in Psychiatric Treatment*. 11 (6). 432-439.

Yoneda, M., Sugimoto, N., Katakura, M., Matsuzaki, K., Tanigami, H., Yachie, A., Ohno-Shosaku, T., Shido, O. 2017. Research Article: Theobromine up-regulates cerebral brain-derived neurotrophic factor and facilitates motor learning in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 39. 110-116.

Zulli, A., Smith, R., Kubatka, P., Novak, J., Uehara, Y., Loftus, H., Qaradakh, T., Pohanka, M., Kobyliak, N., Zagatina, A., Klimas, J., Hayes, A., Rocca, G., Soucek, M., Kruzliak, P. 2016. Caffeine and cardiovascular diseases: critical review of current research. *European Journal of Nutrition*. 55 (4). 1331-1343.