

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra chemie



Zdroje kofeinu a jeho využití

Bakalářská práce

Lucie Pažoutová

Výživa a potraviny

Ing. Matyáš Orsák, Ph.D.

© 2020 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Zdroje kofeinu a jeho využití" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího 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 datum odevzdání _____

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala panu Ing. Matyáši Orsákovi, PhD. za vstřícnost, ochotu a poskytnutí odborných rad během zpracování této bakalářské práce.

V neposlední řadě patří velké poděkování celé mé rodině za trpělivost a nesmírnou podporu po celou dobu studia a během psaní této práce.

Zdroje kofeinu a jeho využití

Souhrn

Tato práce byla zpracována na základě studia odborné literatury zahrnující poznatky týkající se historických souvislostí spojených s konzumací kofeinu. Dále je práce věnována způsobům, kterými je kofein získáván a v jakých formách přijímán, jakým způsobem působí na lidský organismus a v jakém průmyslu je využíván.

Kofein je známou přírodní látkou již od 3. století našeho letopočtu. Za první konzumenty kofeinu jsou považováni Číňané, kteří žvýkali velká množství čajových lístků právě díky jejich stimulačním účinkům. Později však zjistili, že výraznějšího účinku docílí tím, že z čajových lístků připraví společně s horkou vodou nálev. Pěstování kávy, jako dalšímu zdroji kofeinu, se věnovali Mayové, Aztékové a další kmeny. Právě tyto původní obyvatelé střední Ameriky zapříčinili rozšiřování pěstování kávovníků po celém světě. Do Evropy byla káva poprvé importována v 16. století.

Práce obsahuje souhrn informací týkajících se zdrojů kofeinu, které lze rozdělit do 3 kategorií, jimiž jsou zdroje přírodní, polosyntetické a syntetické. Mezi přírodní zdroje se řadí především kávová zrna, čajové lístky nebo například kakaové boby. Jako polosyntetický zdroj pro výrobu kofeinu se používají zbytky, které vznikají při zpracování kakaových bobů obsahujících theobromin. K syntetické výrobě kofeinu se využívá kyselina močová nebo purinová báze uracil.

Míra konzumace kávy, respektive kofeinu neustále stoupá. Z tohoto důvodu se stal kofein předmětem zkoumání velkého množství studií již ve 20. století. Tato práce byla věnována starším a zejména nejnovějším výzkumům, které se zabývaly zkoumáním vlivu kofeinu na lidský organismus. Nejčastějšími předměty výzkumů bylo zkoumání vlivu kofeinu na centrální nervový systém, kardiovaskulární systém, gastrointestinální trakt, různé typy chorob a další. Dále je v práci popsáno, jakým způsobem je kofein absorbován, biotransformován a exkretován, jak v podobě metabolitů, kterými jsou paraxanthin, theobromin a theofylin, nebo v netransformované podobě.

Posledním tématem, kterému byla práce věnována, je průmyslové zpracování a využití kofeinu. Kofein je všeobecně znám jako látka přítomná v kávě, čaji, energetických a sportovních nápojích, v doplňcích stravy určených pro sportovce a další. Dalšími produkty, do kterých je kofein přidáván, jsou kosmetické přípravky, například pleťová, tělová nebo vlasová kosmetika. V neposlední řadě je kofein součástí výroby v průmyslu farmaceutickém. Je důležitou složkou analgetik, kde se využívá především jeho vasodilatačních účinků. Dále je součástí léků na podporu bdělosti, nebo šumivých vitaminových tablet.

Klíčová slova: alkaloid, káva, metabolismus, methylxanthin, toxicita, účinky

Sources of caffeine and its use

Summary

This work is based on a study of the scientific literature and also includes the knowledge of the historical context associated with the caffeine consumption. It describes the ways how caffeine is obtained and in what forms it is received. Furthermore, it describes how it affects the human body and in what industry it is used.

Caffeine has been a well-known natural substance since the 3rd century AD. The first consumers of caffeine were the Chinese, who chewed large amounts of tea leaves due to their stimulating effects. However, they later found out that they would achieve a more significant effect by preparing an infusion made from the tea leaves and hot water. The Maya, Aztecs, and other tribes grew coffee plants as another source of caffeine. The natives of Central America, caused the spread of coffee trees around the world. Coffee was first imported into Europe in the 16th century. The thesis contains a summary of information concerning the sources of caffeine. These can be divided into three categories. The first one are the natural sources, the second are semi-synthetic and the last category are synthetic sources. Natural sources include mainly coffee beans, tea leaves or cocoa beans and others plants. As a semi synthetic source for the production of caffeine is the scrap arising during the processing of cocoa beans containing theobromine. And uric acid or uracil purine base are used for the complete synthetic production of caffeine.

The rate of coffee or caffeine consumption is constantly rising worldwide. For this reason, caffeine has been the subject of large amount of studies since the 20th century. This thesis is devoted to not only older but also the latest research, which dealt with the study of the effect of caffeine on the human body. The most common subjects of the research included the study of the effects of caffeine on the central nervous system, cardiovascular system, gastrointestinal tract, various types of diseases and others. Furthermore, the work describes how caffeine is absorbed, biotransformed and excreted in the form of metabolites such as paraxanthin, theobromine and theophylline or in untransformed form.

Another topic to which the work was devoted is the use of caffeine in the industry. Caffeine is commonly known as a substance that is present in coffee, tea, energy and sports drinks, in dietary supplements for athletes and others. Other products to which caffeine is added are cosmetics, such as skin, body or hair cosmetics. Last but not least, caffeine is an important ingredient in the pharmaceutical industry. Because of its vasodilating effect it is used in analgetics and caffeine is also used in other drugs or vitamin tablets.

Keywords: alkaloid, coffee, effects, metabolism, methylxanthine, toxicity

Obsah

1 Úvod	8
2 Cíl práce	9
3 Kofein.....	10
3.1 Kofein jako chemická látka	10
3.1.1 Methylxanthiny	11
3.2 Historie kofeinu	12
3.3 Farmakokinetika	12
3.3.1 Absorpce	12
3.3.2 Biotransformace	13
3.3.3 Exkrece.....	13
3.3.4 Paraxanthin	14
3.3.5 Theobromin.....	14
3.3.6 Theofylin	14
3.3.7 Vliv na farmakokinetiku kofeinu	14
3.4 Zdroje kofeinu.....	15
3.4.1 Přírodní zdroje.....	15
3.4.1.1 Kávové boby	16
3.4.1.2 Čajovník čínský.....	17
3.4.1.3 Kakaové boby.....	18
3.4.1.4 Semena guarany	18
3.4.1.5 Cesmína paraguajská.....	18
3.4.1.6 Kola pravá.....	19
3.4.2 Polosyntetické zdroje	19
3.4.2.1 Výroba kofeinu z přírodních zdrojů.....	19
3.4.3 Syntetické zdroje	20
3.4.3.1 Syntéza z kyseliny močové	20
3.4.3.2 Syntéza z uracilu	21
4 Vliv kofeinu na lidský organismus	23
4.1 Centrální nervový systém	24
4.1.1 Adenosinergní neurotransmise.....	24
4.2 Kardiovaskulární systém	25
4.2.1 Hypertenze.....	25
4.3 Gastrointestinální trakt.....	26

4.4	Účinek na ledviny	26
4.4.1	Kofein a dehydratace	26
4.5	Kosterní svalstvo	27
4.6	Glukózová tolerance a inzulínová sensitivita	27
4.6.1	Diabetes mellitus II.....	27
4.7	Alzheimerova choroba.....	27
4.8	Parkinsonova choroba	28
4.9	Kancerogeneze	28
4.10	Ostatní.....	29
4.10.1	Vliv na snižování hmotnosti, BMI a tělesného tuku.....	29
4.10.2	Vliv na vstřebávání vápníku	29
4.10.3	Osteoporóza	30
4.11	Žádoucí účinky kofeinu	30
4.11.1	Sportovní výkon	30
4.11.2	Bdělost.....	31
4.12	Nežádoucí účinky kofeinu.....	31
4.12.1	Děti a dospívající	32
4.12.2	Těhotné a kojící ženy.....	32
4.12.3	Interakce kofeinu s alkoholem.....	33
4.12.4	Interakce s grepovou šťávou	33
4.13	Toxikologie kofeinu	34
4.13.1	Přijatelná dávka kofeinu	34
4.13.2	Zvýšená dávka kofeinu	34
4.13.3	Smrtelná dávka kofeinu.....	34
5	Průmyslové využití kofeinu	35
5.1	Potravinářský průmysl.....	35
5.1.1	Nealkoholické nápoje	35
5.1.2	Energetické nápoje.....	35
5.1.3	Sportovní nápoje	36
5.1.4	Energetické žvýkačky.....	36
5.2	Kosmetický průmysl.....	36
5.3	Farmaceutický průmysl.....	37
5.3.1	Šumivé vitaminové tablety	37
5.3.2	Kofeinové tablety	37
5.3.3	Analgetika	38
6	Závěr	39
7	Literatura	41
8	Seznam použitých obrázků a tabulek	48

1 Úvod

Kofein je látka, se kterou se téměř každý z nás denně setkává. Jedná se o látku se stimulačními účinky, právě díky kterým je v takové míře konzumována. Na světě existují tři základní způsoby, jakými tento stimulant můžeme získat. Ten nejprimitivnější způsob je znám již po tisíce let, kdy obyvatelé Číny konzumovali čajové lístky (*Camelia sinensis*) ve formě vylouhovaného roztoku. Později se přišlo na to, že i další rostliny a jejich plody obsahují kofein. Jedná se například o plody kávovníku (*Coffea arabica*), kakaovníku (*Theobroma cacao*), koly pravé (*Cola vera*) a další.

Přibližně od 16. století docházelo k prudkému rozšiřování povědomí o konzumaci kávových zrn sloužících k dalším úpravám po celém světě. Tento trend v produkci a dovozu zrnkové kávy, která slouží k přípravám lahodných nápojů s pozitivními účinky na lidskou mysl a zdraví, se dodnes nezastavil. Naopak, poptávka po kávě stoupá, a ne každý rok jsou pěstitelské země jako je Brazílie, Etiopie, Kolumbie, Guatemala a další, schopny vyprodukovat takové množství zrn.

Lidé konzumují nápoje a potraviny obsahující kofein čím dál častěji. Je možné, že k tomuto jevu přispívá rychlost dnešní doby, kdy je zapotřebí pracovat efektivněji než v minulosti. S tímto souvisí otázka, zda je zdravé anebo škodlivé konzumovat kofein, a především v jaké míře. Proto je tato práce mimo jiné zaměřena na přezkoumání studií a meta-analýz týkajících se účinků kofeinu na lidský organismus. Ať už se jedná o účinky na kardiovaskulární systém, centrální nervový systém, gastrointestinální trakt, popřípadě, zda má kofein preventivní účinky vzniku nemocí jako Alzeheimerova choroba nebo Parkinsonova choroba.

Povědomí o přítomnosti kofeinu v nápojích a potravinách je všeobecné. Nicméně se kofein využívá jako součást dalších průmyslových produktů. Pro výrobu těchto komodit je zapotřebí nejprve získat čistou formu kofeinu, která se poté aduje do finálních produktů. Jsou zde tři cesty, jakými lze kofein získat. První cestou je extrakce kofeinu například z kávových zrn anebo pražených kakaových bobů. Druhou možností je polosyntetická výroba kofeinu z theobrominu, který je získán z odpadu, který je produkován při zpracování kakaových bobů. Poslední variantou je úplná syntéza kofeinu z jiných chemických látek. Díky těmto metodám se využívá kofeinu tedy jak v potravinářském průmyslu, tak i kosmetickém, kdy je kofein přidáván do pleťové, tělové i vlasové kosmetiky. A v neposlední řadě se kofein využívá v průmyslu farmaceutickém. Vyrábí se například kofeinové tablety, analgetika s obsahem kofeinu z důvodu jeho vasodilatačních účinků, anebo šumivé vitaminové tablety.

2 Cíl práce

Popsat jaké jsou zdroje kofeinu, jak se tyto zdroje využívaly v historii a jak v současné době.

Specifikovat účinky kofeinu na lidský organismus, jeho klady a zápory, omezení v jeho užívání, jeho toxicita.

Zaměřit se na kofein jako průmyslovou surovinu.

3 Kofein

Kofein je přírodní látka, purinový alkaloid, která je celosvětově konzumována především kvůli svým psychostimulačním účinkům. Tato látka je obsažena v mnoha přírodních rostlinných druzích, nejvyšší obsah se však nachází v kávových bobech, čajových listech nebo v bobech kakaovníku (Stolerman 2010).

3.1 Kofein jako chemická látka

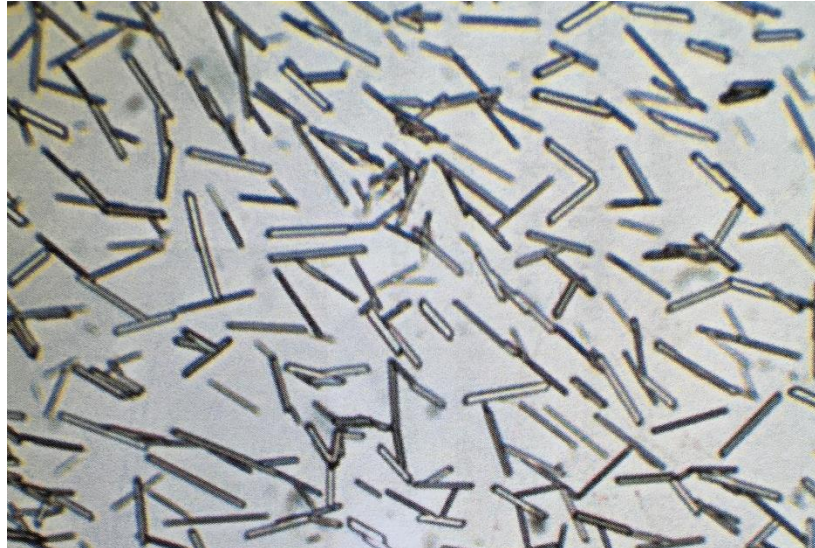


Obrázek č. 1: Vzorec kofeinu (Pažoutová 2020).

Kofein neboli 1,3,7-trimethylxanthin se řadí do skupiny purinových alkaloidů, který je syntetizován v řadě rostlin. Spolu s theobrominem a theofylinem ho řadíme mezi methylxanthiny (Benardot 2000). Chemický vzorec kofeinu je znázorněn na obrázku č. 1.

Jedná se o bílou krystalickou látku hořké chuti bez zápachu (Higdon&Frei 2006), jejíž krystalky jsou jehlicovitého tvaru a jsou pozorovatelné pod optickým mikroskopem, jak je signifikantní na obrázku č. 2.

Kofein je omezeně rozpustný ve vodě, z tohoto důvodu se při výrobě léků obsahující kofein využívá benzoan sodný, který jeho rozpustnost zvyšuje (Benardot 2000). Teplota tání kofeinu je 238°C Celsia (Lide 2005).



Obrázek č. 2: Jehlicovité krystalky kofeinu (Pažoutová 2017).

3.1.1 Methylxanthiny

Methylxanthiny jsou skupina látek, purinových sloučenin, ovlivňující buněčné děje inhibicí enzymu fosfodiesterázy. Fosfodiesteráza je biokatalyzátor, který se účastní rozkladu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) (Arcimovičová&Valíček 1999).

Methylxanthiny mají povzbuzující účinek na kardiovaskulární i centrální nervový systém. Díky tomu se některé rostliny obsahující tyto látky, jako například kávovníky, kakaovníky aj., pěstují, konzumují a dále zpracovávají po celém světě. Methylxanthiny mají společný mechanismus, kdy dochází k úpravám přenosu nervových impulzů v centrální nervové soustavě, posilování endokrinních funkcí nebo zvyšování přísunu kyslíku do mozku a celého oběhu (Arcimovičová&Valíček 1999).

Aby docházelo k příznivým stimulacím v lidském organismu, je nutné, aby byla přijímána nízká až terapeutická dávka methylxanthinů. Pokud se přijme větší množství, methylxanthiny se mohou stát toxickými a může dojít ke změnám na buněčné úrovni. V tomto případě dochází k vyvolání kompetitivní inhibice adenosinových receptorů a tím stimulaci centrální nervové soustavy, zrychlení srdeční činnosti a zúžení cév v mozkové tkáni. Další změnou, která je zapříčiněna činností fosfodiesterázy, může být hromadění intracelulárního cAMP, který má téměř totožný účinek jako adrenalin. Zvýšená koncentrace cAMP způsobuje, jak snížení svalového napětí v hladké svalovině, tak zintenzivnění stahování svalu srdečního. Důsledkem těchto změn je zvýšená glykogenolýza a lipolýza. Mechanismus, který vede ke zvýšené diuréze, je zapříčiněn kompetitivní inhibicí methylxanthinů na benzodiazepinových receptorech v centrální nervové soustavě a inhibicí opětovné absorpce sodíkových a chloridových iontů v proximálních tubulech ledvin (Dvořáková a kol. 2001).

3.2 Historie kofeinu

Části rostlin, které obsahují kofein, lidé konzumovali už před tisíci lety. Nejstarší informace o konzumaci rostlin obsahující tuto látku a její deriváty pocházejí z Číny ze 3. století našeho letopočtu a z doby kamenné. Hlavním zdrojem kofeinu v Číně byl čaj (Stolerman, 2010). Lidé zjišťovali, že žvýkáním stonků, listů nebo semen určitých rostlin dochází ke stimulaci pozornosti a nálady. O mnoho let později se však přišlo na to, jak připravit koncentrovanější dávku, a to zalitím horkou vodou a louhováním daných částí rostlin (Žáček 1962).

Kávové boby, které nadále sloužily k přípravě kávových nápojů, poprvé v historii začali pěstovat Mayové, Aztékové a Toltekové obývající dnešní střední Ameriku. A právě Aztékové přispěli k rozšiřování povědomí o lahodném kávovém nápoji i mezi Evropany (Barnard 1998). Kávové boby byly poprvé importovány do Evropy v roce 1570 italským botanikem a lékařem pocházejícím z Benátek, Prosperem Alpinim. V roce 1573 německý lékař a botanik Léonard Rauwolf poprvé popsal postup přípravy kávového nápoje a od 17. století v Constantinopoli a Benátkách přibývala místa, tzv. *coffee houses*. Tedy od přelomu 17. století se recepty na přípravu kávových nápojů začaly zdokonalovat, avšak samotná první izolace kofeinu byla provedena až v roce 1819 vatislavským chemikem Friedliebem Ferdinandem Runge (Stolerman 2010). Ferdinand F. Runge dále popsal vliv kofeinu na lidský organismus neboli farmakodynamiku kofeinu (Strunecká&Patočka 2012). Dříve byl kofein znám především jako látka vyskytující se v kávových a čajových nápojích. Nicméně v současné době je portfolio přírodních druhů a průmyslově vyráběných potravin obsahující tuto látku mnohem širší. Kromě kávy a čaje se kofein nachází v dalších přírodních ale i průmyslových produktech. Dalšími přírodními zdroji kofeinu jsou maté, kakao, guarana a nepřírodními např. energetické nápoje, doplňky stravy, léky a přípravky na hubnutí, do kterých je kofein přidáván jako aditivum (Stolerman 2010).

3.3 Farmakokinetika

Kofein je ve většině případů přijímán orálně. Zda je kofein přijímán ve formě nápoje, potraviny anebo tablety, způsobuje určité nuance v jeho vstřebávání, jelikož může být vstřebáván již v dutině ústní (Gu L et al. 1992).

3.3.1 Absorpce

Po orálním požití se kofein z trávicího traktu vstřebává téměř okamžitě a už po první hodině po požití dosahuje nejvyšší koncentrace. Molekuly kofeinu jsou hydrofobní. Neinteragují s vodou a pronikají skrze membrány a dále jsou distribuovány do celého těla. Objem pro distribuci činí 700 ml/kg a dostává se do žluče, slin i do mateřského mléka. Z tohoto důvodu by měly kojící matky omezit příjem kofeinu, tj. pití nápojů s obsahem kofeinu a požívání potravin, které mají obsah kofeinu vyšší (Gu L et al. 1992).

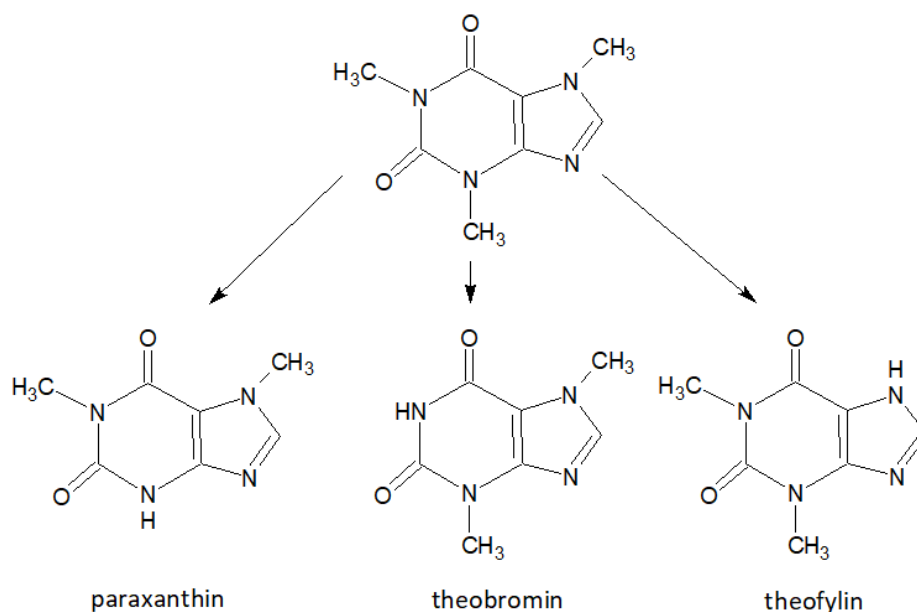
3.3.2 Biotransformace

Další fází chování kofeinu v organismu je jeho přeměna. K metabolismu kofeinu je zapotřebí celé řady enzymů. V první fázi rozkladu kofeinu dochází k demethylaci na N3 a tedy ke vzniku 1,7-dimethylxanthinu, jinými slovy paraxanthinu. Paraxanthin vzniká jako 84% podíl metabolitů při degradaci kofeinu v organismu (Gu L et al. 1992).

Při další fázi metabolismu kofeinu dochází k hepatální demethylaci, která probíhá v játrech na N3 za přítomnosti enzymu cytochromu P450 1A2 (CYP 1A2), který má taktéž katalyzující vliv na demethylaci na N1 a N7 (Guengerich 1988). Cytochromy P450 jsou klíčové enzymy nesoucí zodpovědnost zhruba za 55 % metabolismů cizorodých látek v lidském organismu (Anzenbacher&Anzenbacher 2001). Na degradaci kofeinu se podílejí především cytochromy vyskytující se v gastrointestinálním traktu a v játrech (Guengerich 1997). V lidském genomu se nachází 59 cytochromů (Johnson 1999). Pro metabolisms kofeinu v organismu jsou důležité CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2E1. CYP 1A2 se na primárním metabolismu kofeinu podílí z 95 %. Další přeměny jsou katalyzovány CYP 2E1, ethanol indukční isoformou. Při demethylaci vždy jen na jednom dusíku dochází ke vzniku izomerů dimethylxanthinů (viz. obrázek č. 3), a to paraxanthinu (1,7-dimethylxanthin), theofylinu (1,3-dimethylxanthin) a theobrominu (3,7-dimethylxanthin). Všechny 3 izomery dimethylxanthinů jsou další úrovní demethylace transformovány v monoxanthiny (Guengerich 1988).

3.3.3 Exkrece

Doba vylučování zbytku nepřeměněného kofeinu a jeho metabolitů je velmi individuální, avšak za průměrnou dobu je považováno 5-6 hodin po požití. V moči se vyskytují metabolity v zastoupení 98-99 % a nedegradovaný kofein v obsahu 1-2 % (Guengerich 1988).



Obrázek č. 3: Metabolity kofeinu (Pažoutová 2020).

3.3.4 Paraxanthin

Paraxanthin, 1,7-dimethylxanthin, při metabolismu kofeinu vzniká až z 84 %. Je doloženo, že paraxanthin má příznivé účinky na snižování rizika onemocnění Parkinsonovou chorobou. Paraxanthin zvyšuje ochranu proti neurodegeneraci a ztrátě synaptické funkce neuronů. Dále paraxanthin přispívá ke zvýšené funkci lipolýzy. Dochází tak k rychlejšímu odbourávání lipidů, vzniku glycerolu a volných mastných kyselin, a tím zvyšování hodnot v krevní plazmě (Guerreiro et al. 2008).

3.3.5 Theobromin

Theobromin, 3,7-dimethylxanthin, je bílý krystalický prášek nerozpustný v polárních rozpouštědlech, např. ve vodě. Je primárně syntetizován rostlinou kakaovníku a nejvyšší obsah je právě v kakaových bobech. Obsah této látky v kakaových bobech je 0,5 – 3 %. Theobromin má diuretické účinky, kdy dochází ke zvyšování intenzity vylučování moči. Dále působí dilatálně, to má za následek rozšiřování krevních cév a tím snižování krevního tlaku. Dalším účinkem theobrominu je zvyšování bazálního metabolismu (Guerreiro et al. 2008; Arcomovičová a kol.,1999).

3.3.6 Theofylin

Theofylin, 1,3-dimethylxanthin, se přirozeně vyskytuje v čaji, jeho obsah je ve stopovém množství, a to 1 mg/l připraveného nápoje. Množství, které se využívá pro léčbu respiračních onemocnění je několikanásobně vyšší, proto se pro terapii čaj v přirozeném stavu využít nedá. Theofylin přispívá k uvolnění hladké svaloviny stěn průdušek, a tedy přispívá k léčbě astmatu. Další pozitivní účinky byly prokázány v souvislosti s kardiovaskulárním systémem a protizánětlivostí (Doutre-Rousselová 2006).

3.3.7 Vliv na farmakokinetiku kofeinu

Na metabolismus kofeinu se podílí další faktory, které mají odlišný vliv. Mezi tyto faktory patří například věk, pohlaví, hormonální aktivita, tělesné složení, výskyt chorob, těhotenství, stravovací návyky, konzumace alkoholu a další (Fredholm 2004).

Intenzita eliminace kofeinu se liší s věkem. Velmi špatná je u novorozenců kvůli nezralosti jaterních enzymů eliminujících kofein. Se zvyšujícím se věkem dítěte se schopnost eliminace kofeinu zvyšuje, avšak v 6 měsících dochází ke stabilizaci. U dětí ve věku 6 měsíců může být tato schopnost dokonce i vyšší než u dospělého člověka (Pons et al. 1988). Nuance v rychlosti metabolismu kofeinu u mladých dospělých v průměrném věku 20,5 let a seniorů v průměrném věku 71,2 let jsou velmi nepatrné. Z tohoto důvodu lze předpokládat, že se stoupajícím věkem se tato schopnost lidského metabolismu nemění oproti novorozeneckému období do šesti měsíců (Fredholm 2004).

Na základě studie provedené v roce 2002 (McLean&Graham) nemá pohlaví přímý vliv na metabolismus kofeinu. Oproti samotnému pohlaví mají vliv hormonální léky, například hormonální antikoncepce užívaná ženami. Při užívání těchto kontraceptiv dochází

k prodloužení eliminace i poločasu rozpadu kofeinu v porovnání s ženami, které tyto látky neužívají (Fredholm 2004).

Nejvýznamnější vliv na farmakokinetiku kofeinu má onemocnění jater, které se vyskytuje v několika typech. Jedná se například o jaterní cirhózu nebo chronickou hepatitidu typu B a chronickou hepatitidu typu C (Fredholm 2004). U jedinců trpících jaterní cirhózou byla zaznamenáno zpožděné vytváření paraxanthinu. Při chronické konzumaci alkoholu, která vede ke vzniku cirhózy jater, dochází k prodloužení poločasu rozpadu kofeinu až na 160 hodin (Scott et al. 1989).

3.4 Zdroje kofeinu

Purinové alkaloidy jako kofein, theobromin a theofylin se řadí do skupiny alkaloidů rostlinného původu. I přesto, že tyto všechny látky mají v molekule 4 atomy dusíku, jsou zásaditého charakteru. Z tohoto důvodu se často řadí do pseudoalkaloidů, nikoli pravých alkaloidů (Tomko 1999).

Zdroje kofeinu lze rozdělit do tří kategorií. Do první skupiny patří přírodní zdroje kofeinu, a to semena a listy rostlin rostoucích v oblasti tropů a subtropů. Do druhé skupiny patří polosyntetické zdroje kofeinu, kdy je kofein získáván například z theobrominu obsaženého v jinak nezpracovatelných kakaových zbytcích. Poslední skupinou jsou zdroje zcela syntetické, kdy je kofein vyráběn úplnou syntézou chemických látek (Tomko 1999).

3.4.1 Přírodní zdroje

Obsah kofeinu v jednotlivých přírodních produktech závisí na několika faktorech. V semenech guarany může množství kofeinu dosáhnout až 6,5 %, v sušených lístcích černého čaje až 5 %, v lístcích yerba maté 2,5 % a v kávových zrnech až 2,4 % (Winston 2005).

Jako obsah kofeinu jsou variabilní i názvy pro kofein vyskytující se v daných rostlinách. Například guaranin, který je obsažen v guaraně neboli v semenech paulinie nápojné, matein v listech cesmíny paraguajské nebo thein, jež je název pro kofein vyskytující se v lístcích čajovníku (Pössl 2010).

Kofein je spolu s dalšími purinovými alkaloidy syntetizován z inosinmonofosfátu (IMP). Pokud je k dispozici adenosinmonofosfát, může být zdrojem právě inosinmonofosfátu.

Inosinmonofosfát se díky IMP dehydrogenase přeměňuje na xanthosinmonofosfát a následnou metylací pomocí methylové transferasy S-adenosylmethioninu (SAM) a po ztrátě fosfátu se přeměňuje dále na 7-methyxanthosin, z něhož se další reakcí uvolňuje pětiuhlíkatá D-ribosa. Produkt, který vznikne odštěpením D-ribosy, se nazývá 7-methylxanthin, který se poté metabolizuje přes theobromin (3,7-dimethylxanthin) na kofein (1,3,7-trimethylxanthin) (Dewick 2008).

Nejčastější surovinou pro získání kofeinu jsou zelené kávové boby a čajové lístky. Kofein se získává procesem vysokotlaké extrakce. Jedná se o velmi sofistikovaný způsob extrakce, která se provádí oxidem uhličitým, díky kterému dochází k toxikologicky bezpečné dekofeinaci těchto surovin (Lenz 2000).

Kofein může být dále extrahován z namletých kávových zrn nebo čajových lístků použitím vroucí vody v přítomnosti oxidu hořečnatého (MgO). Oxid hořečnatý je látka sloužící k vysrážení tříslovin. V dalším kroku se směs vody, kávového lógru a oxidu hořečnatého přefiltruje. Kofein se oddělí od horké vody po ošetření odbarvujícím uhlím. Kofein, který se komerčně vyrábí ve velkém množství, bývá syntetizován z produktů, které vznikají při zpracování čajových lístků, ale nejsou použity pro primární použití, anebo také při výrobě bezkofeinové kávy (Troy 2005).

3.4.1.1 Kávové boby

Nejrozšířenějším přírodním zdrojem kofeinu je káva a nápoje z ní. Na světě existuje přibližně 50 druhů kávovníků. Nejznámějšími a nejobchodovatelnějšími z nich jsou kávovník arabský (*Coffea arabica*) původem z Etiopie, kávovník robusta (*Coffea robusta canephora*) z Jáv, kávovník Dawevrey (*Coffea excelsa*) z Brazílie a kávovník liberijský (*Coffea liberica*) z Libérie. Nejvyšší obsah kofeinu mají zrna kávovníku robusta, a to 2,2-2,4 %. Nižší obsah kofeinu mají zrna kávovníku arabského 0,7-1,4 %. Tyto dva druhy kávovníků jsou také nejpěstovanějšími druhy na světě. Největšími producenty kávových zrn jsou země Latinské Ameriky (Brazílie, Kolumbie, Guatemala), dále Angola a Uganda v Africe.

Rozmezí obsahu kofeinu v šálku kávy (100 ml) je od 50 do 200 mg. Kávová zrna obsahují kromě kofeinu i další účinné látky, např. kyselinu kávovou a chinovou (10 %), kyselinu chlorogenovou (4-6 %), polysacharidy (25-30 %), proteiny (13 %), tuky a vosky (0,1-0,8 %), minerální látky (4 %) (Strunecká&Patočka 2012).

Syntéza kofeinu v rostlině kávovníku probíhá přes bázi xanthinu, která vzniká ze stejných prekurzorů jako puriny ve všech ostatních systémech. Xanthin je převeden nejprve na 7-methylxanthin nebo 3-methylxanthin a následně na theobromin a kofein. Aktivními prekurzory pro N1 a N3 nebo oba methylované atomy uhlíku kofeinu jsou formaldehyd, glycin, sůl kyseliny mravenčí, methanol a methionin (Anderson&Gibbs 1962).

3.4.1.1.1 Produkce a spotřeba zrnkové kávy v ČR a ve světě

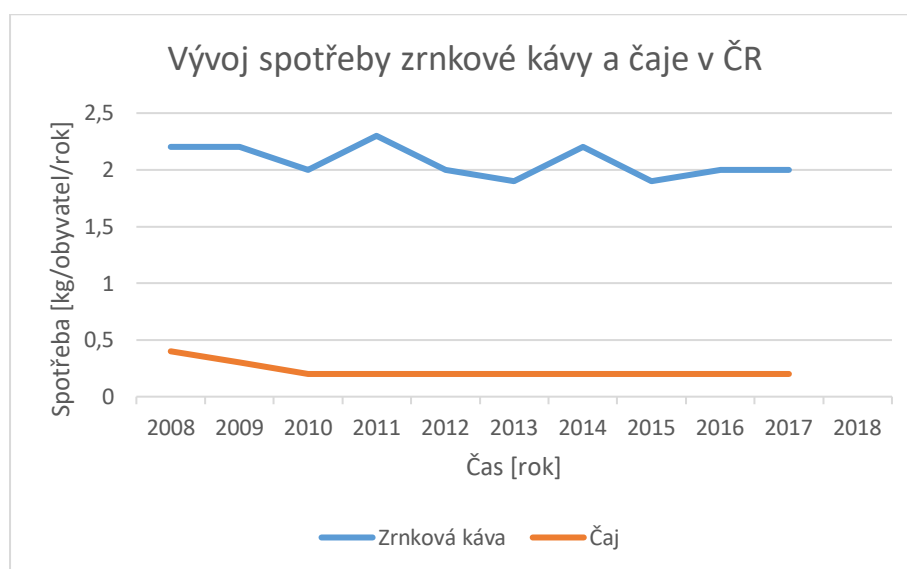
V současné době je produkce kávy v zemích, které exportují zrnkovou kávu, nejvyšší v historii. V roce 2018 bylo celkem vyprodukováno 170 205 tisíc 60kg balení, neboli 10 212 300 tun. Největšími vývozci jsou země Jižní Ameriky, především Brazílie, Kolumbie a Peru. V Brazílii se v roce 2018 sklídilo a vyprodukovalo 82 202 tisíc 60kg balení, toto množství odpovídá 4 932 120 tunám zrn kávy. Dalšími významnými producenty jsou Vietnam, Laos a Indie, Etiopie, Uganda, Pobřeží slonoviny, Honduras, Mexiko, Guatemala a Nicaragua (www.ico.org).

Produkce kávy se zvyšuje úměrně k celosvětové konzumaci. Konzumace kávy stále roste. Od roku 2015 došlo k nárůstu odběru zrnkové kávy o 6,34 %. Dle statistiky z roku 2018/2019 je spotřeba v exportujících zemích celkem 50 510 tisíc 60kg balení kávy neboli 3 030 600 tun. Spotřeba v zemích, do kterých se kávová zrna importují byla v letech 2018/2019 114 835 tisíc 60kg balení. Největší odběratelé kávy jsou Evropská Unie, USA a Japonsko. Do Evropské Unie se v minulém roce dovezlo 44 596 tisíc 60kg balení (www.ico.org).

Z průzkumů Českého statistického úřadu vyplývá, že se spotřeba zrnkové kávy v České republice rok od roku mění. V letech 2008 až 2009 byla spotřeba zrnkové kávy 2,2 kg na jednoho obyvatele za rok. V roce 2011 došlo ke snížení spotřeby a to na 2,0 kg zrnkové kávy. Avšak o rok později každý Čech zkonzumoval největší množství zrnkové kávy, a to 2,3 kg za rok. V dalších letech odběr zrnkové kávy kolísá a pohybuje se kolem 2,0 kg na obyvatele za rok. V roce 2017 a 2018 byla spotřeba zrnkové kávy stejná, 2,0 kg (Český statistický úřad).

Tabulka č. 1: Spotřeba zrnkové kávy a čaje v ČR (ČSÚ).

Komodita	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Zrnková káva [kg/ob./rok]	2,2	2,2	2	2,3	2	1,9	2,2	1,9	2	2	??
Čaj [kg/ob./rok]	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	??



Obrázek č. 4: Spotřeba zrnkové kávy a čaje v ČR (Pažoutová 2020).

3.4.1.2 Čajovník čínský

Čajovník se v přírodě přirozeně vyskytuje jako nízký strom, nicméně pro zemědělské účely je pěstován spíše ve velikosti keře, který je vysoký přibližně jeden metr. Jeho listy rostou jednotlivě, avšak v bázi jsou srostlé a jeho květy jsou typické kvůli bílým korunním plátkům (Schönfelder et al. 2010).

Jak již bylo zmíněno, v listech čajovníku čínského (*Camellia sinensis*) se nachází alkaloid, který má totožnou strukturu i účinky jako kofein, ale nese název thein (Strunecká&Patočka 2012). Obsah kofeinu v hotovém nápoji z černého čaje je přibližně 46 mg/200 ml a v hotovém nápoji ze zeleného čaje je přibližně 30 mg/200 ml (Heckman et al. 2010). Pití čaje příznivě ovlivňuje nervový a kardiovaskulární systém. Kromě kofeinu jsou v čaji i další prospěšné látky pro lidský organismus, a to polyfenoly a flavonoidy, které se chovají jako účinné antioxidanty

a mohou preventivně působit proti rakovině a kardiovaskulárním onemocněním (Strunecká&Patočka 2012).

Druhy čajů, které se nejčastěji konzumují, jsou čaje černé a zelené. Rozdílem mezi černým a zeleným čajem je takový, že pro produkci čaje černého je nezbytné, aby sklizené čajové lístky prošly tzv. fermentací. Nejedná se o fermentaci v pravém slova smyslu, jelikož nedochází k přeměně sacharidů, ale dochází k zavadnutí zelených lístků a poté enzymatické reakci, kdy dochází k oxidaci polyfenolů. Černý čaj má vyšší obsah kofeinu a to 150-350 mg/l nápoje a zelený pouze přibližně 130 mg/l nápoje (Heckman 2010).

3.4.1.3 Kakaové boby

Jak již bylo zmíněno theobromin je hlavní povzbuzující složkou kakaových bobů a také produktů, které obsahují kakaový prášek jako surovinu. Obsah theobrominu v těchto komoditách je průměrně 2,16 %. Nutriční hodnoty, obsah theobrominu a dalších látek se liší druh od druhu a také od lokality původu. Průměrně se udává, že 100 g kakaových bobů obsahuje 3,6 g vody, 46,3 g lipidů, 12 g proteinů, 34,7 g polysacharidů, 8,6 g vlákniny, 537 mg fosforu, 106 mg vápníku, 3,6 mg železa a další stopové množství minerálních látek a vitaminů skupiny B (Arcimovičová&Valíček 1999).

V čokoládových produktech je obsah theobrominu různý, záleží na množství kakaového prášku, který byl použit pro výrobu daných produktů, průměrně je v těchto potravinách obsah látky 0,5 – 2,7 %. Kakaové boby, které prošly úpravou, fermentací nebo sušením, obsahují až 3 % theobrominu. Obsah kofeinu v kakaových bobech je nižší, a to pouze 0,1 %. Avšak kofein má mnohem vyšší účinky než theobromin, ať už se jedná o energetizující účinky nebo o zvyšování metabolismu (Guerreiro et al. 2008).

3.4.1.4 Semena guarany

Guarana (*Paullinia cupana*) je rostlina, která je známa především účinky svých semen, které se využívají pro další výrobu, a to výrobu čajů, doplňků stravy a léčivých přípravků. Přírodním prostředím pro rostlinu jsou tropické deštné lesy v Jižní Americe, především v Brazílii, Ekvádoru a Kolumbii. Semena guarany mají vysoký obsah látky guaraninu. Guaranin je látka svými vlastnostmi a účinky téměř totožná s kofeinem (Lübeck 2007).

3.4.1.5 Cesmína paraguajská

Cesmína paraguajská je keř, který pochází z Jižní Ameriky a je zde velice oblíbený, a to především z důvodů jeho stimulačních účinků. Pro tento pozitivní účinek jsou využívány jeho tvrdé listy (*maté folium*). Synonymem pro Cesmínu paraguajskou jsou názvy „maté“ nebo „yerba maté“. Tato dvě synonyma jsou označením pro již vytvořený horký výluh neboli čaj. Právě tyto listy obsahují největší koncentraci kofeinu. Jeho obsah se pohybuje v rozmezí 0,3 – 1,7 % (Český lékopis 2009). Na obsah kofeinu má největší vliv zeměpisná poloha, ve které je rostlina pěstována. (Heckman et al. 2010).

Listy cesmíny obsahují i další přírodní látky, např. třísloviny, kyselinu chlorogenovou, hydroxyskořicové kyseliny (Český lékopis 2009), velké množství vitaminů skupiny B, vitamínu C a minerálních látek (Castleman 2004). V Českém lékopisu se uvádí, že bezpečná denní dávka listů Cesmíny paraguajské činí přibližně 3 g (Český lékopis 2009).

Obsah kofeinu v nápoji yerba maté je průměrně 66 mg/200 ml. Množství této látky je výrazně vyšší než u černého čaje, který obsahuje pouze 46 mg/200 ml, i u zeleného, ve kterém se nachází 30 mg kofeinu/200 ml. Koncentrace kofeinu v yerba maté je spíše srovnatelná s energetickými nápoji, do kterých je kofein adován v čisté formě (Heckman et al. 2010).

3.4.1.6 Kola pravá

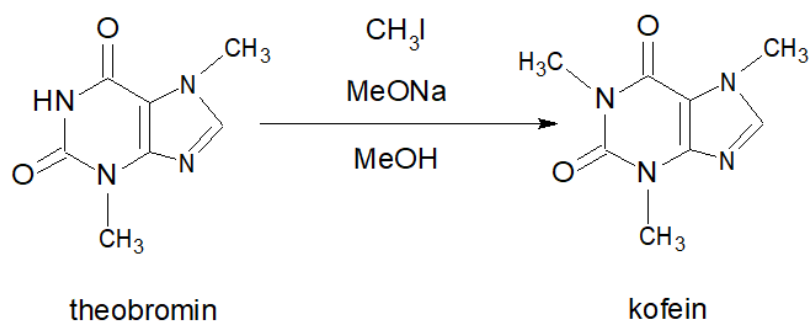
Kola pravá (*Cola vera*), je rostlina pocházející z afrických deštných lesů, avšak se pěstuje i na jiných zeměpisných polohách, například v Brazílii, na Srí Lance, v Severní Americe a dalších zemích. Botanicky se jedná o vždyzelený strom kvetoucí květy žluté barvy obohacenými o fialové skrvny. Plodenství koly pravé je tvořeno hvězdicovitě uspořádanými měchýřky se semeny, které mají červenou barvu. Právě tato červená semena obsahují kofein (Jahodář 2011). Konzumace kolového oříšku je napříč světovými kulturami spojena s léčebnými účinky těchto semen nebo společenskými rituály (De Pietro 2017).

3.4.2 Polosyntetické zdroje

3.4.2.1 Výroba kofeinu z přírodních zdrojů

Nejčastějším přírodním zdrojem pro syntézu kofeinu bývá theobromin, který se nachází především v kakaových bobech. Když se sklízí a dále opracovávají kakové boby, vzniká tzv. kakaový odpad, který má stále vysoký obsah theobrominu, a právě tyto na první pohled dále nevyužitelné produkty zpracování bobů slouží k výrobě kofeinu (Tomko 1999).

Kofein se získává N-methylací prekurzoru – theobrominu (Suzuki&Takahashi 1975). Je zde více možností, jakým způsobem syntézu provést. Nejvýtěžnější metodou je tzv. Paviova syntéza, jejíž název je odvozen po jejím objeviteli. Původní Paviova syntéza nebyla vhodná pro laboratorní podmínky, jelikož zde byla rizika pro životní prostředí kvůli vysoké těkavosti a toxicitě látek, kdy mohlo docházet k jejich vdechování. Nicméně v postupu Paviovy syntézy byly provedeny změny a momentálně je postup syntézy kofeinu z theobrominu vhodný k provádění v laboratořích. Tento způsob syntézy kofeinu je prováděn N-alkylací theobrominu spolu s methyljodidem v roztoku methanolu společně s methoxidem sodným. Schéma této reakce je znázorněno na obrázku č. 5. Výtěžek z této syntézy je až 90% a vzniklý kofein neobsahuje žádné kontaminující nebo toxické látky. Tato syntéza se provádí při pokojové teplotě, avšak její rychlost lze pozitivně ovlivnit, a to ohřátím na teplotu 60 °C (González-Calderón et al. 2015).



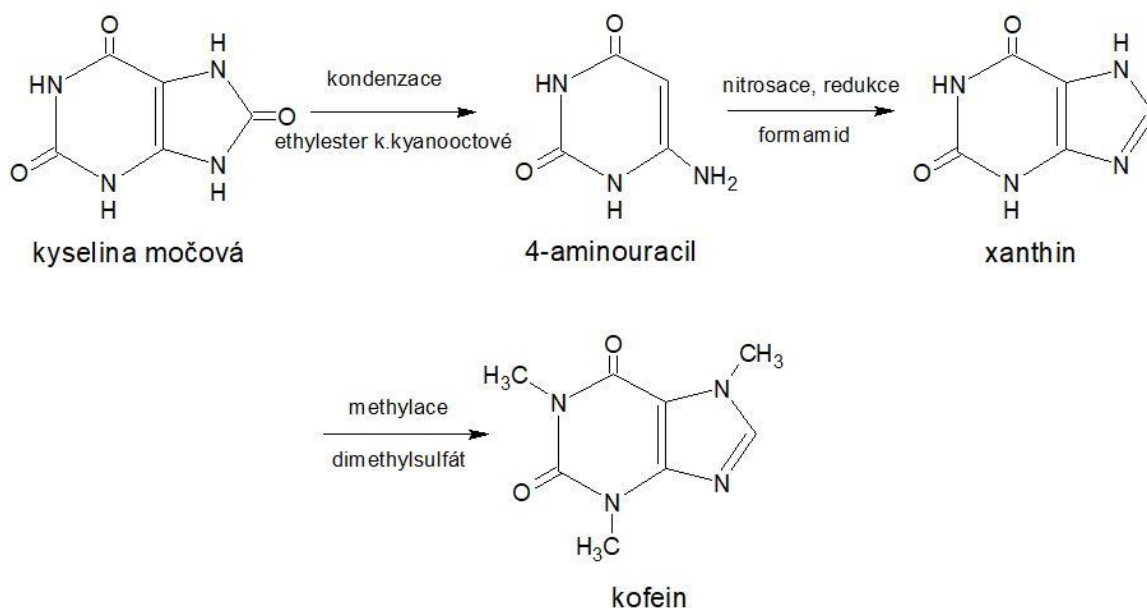
Obrázek č. 5: Schéma syntézy kofeinu z theobrominu (Pažoutová 2020).

3.4.3 Syntetické zdroje

Jako syntetické zdroje pro výrobu kofeinu se využívají například kyselina močová nebo heterocyklická látka odvozená od pyrimidinu uracil.

3.4.3.1 Syntéza z kyseliny močové

Je překvapivé, že vzhledem k celosvětovému používání kofeinu je zaznamenán jen malý počet jeho syntéz v odborných literaturách. První úplnou chemickou syntézu kofeinu provedl chemik Emil Fisher, držitel Nobelovy ceny za chemii, v roce 1885, kdy popsal syntézu kofeinu z kyseliny močové (Kunz 2002). Tohoto způsobu výroby kofeinu se využívá i v dnešní době (González-Calderón et al. 2015). V současné době je ale postup syntézy kofeinu z kyseliny močové pozměněn a je založen na její kondenzaci za přítomnosti ethylesteru kyseliny kyanoctové, kdy v dalším kroku vzniká 4-aminouracil, který je dále nitrosován. Po zredukování za přítomnosti formamidu vzniká xanthin. Posledním krokem syntézy je methylace pomocí dimethylsulfátu a vznik konečného produktu – kofeinu (Opletal 2016). Syntéza kofeinu z kyseliny močové je znázorněna na obrázku č. 6.



Obrázek č. 6: Schéma syntézy kofeinu z kyseliny močové (Pažoutová 2020).

3.4.3.2 Syntéza z uracilu

Další přímou syntézou je příprava kofeinu N-methylací a nitračními, redukčními a cyklizačními reakcemi. Tyto reakce jsou znázorněny jako schéma 1 a schéma 2 na obrázku č. 17.

Prvním krokem syntézy je reakce uracilu s přebytkem methyljodidu s hydroxidem draselným a ethanolem (viz metoda 1 obrázek č. 7), která vede k velmi nízkému výtěžku 1,3-dimethyluracilu. Na druhé straně díky přítomnosti silné zásady, kterou je hydrid dimethylsulfoxidu sodného, usnadňuje nepolární rozpouštědlo methylaci. Následkem této reakce dochází ke zvýšení výtěžnosti této látky až na 60 % ve srovnání s metodou 1, kdy byl výtěžek přibližně 10 %.

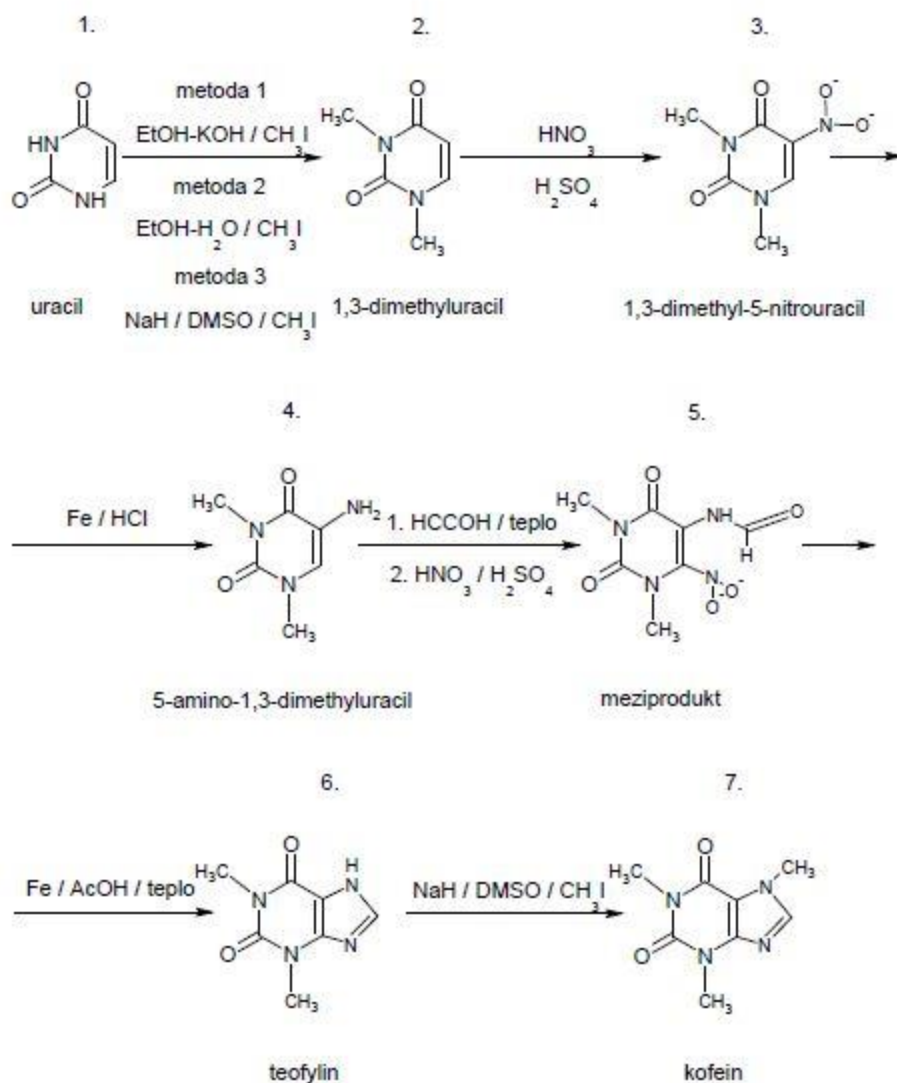
Nitrace 1,3-dimethyluracilu za použití dinitrogen tetraoxidu je velmi časově náročná a výsledkem je opět velmi nízký výtěžek 1,3-dimethyl-5-nitrouracilu, přibližně 10 %. Konvenční nitrací za použití nitrační směsi, tj. směsi kyseliny dusičné a kyseliny sírové, je produkován výtěžek vyšší, a to za kratší dobu.

V rámci tohoto produktu dochází k redukci za přítomnosti železa a kyseliny chlorovodíkové v tetrahydrofuranu a posléze vzniku 5-amino-1,3-dimethyluracilu.

V dalším kroku dochází k zahřívání produktu v přítomnosti kyseliny mravenčí s formamidovým derivátem a vzniku meziprojektu. Nitrací formamidového derivátu dochází k navázání nitroskupiny do polohy 6 na uracil za účelem produkce dalšího meziprojektu, který je ve stavu žluté pevné látky.

Dále dochází k redukci a intramolekulární heterocyklizaci vzniklého meziprojektu a v současné době dochází také k reakci se železem a kyselinou octovou, kdy dochází ke vzniku theofylinu neboli 1,3-dimethylxanthinu. Theofylin je dále pročištěn chromatografií na silikagelu za použití rozpouštědla ethylacetátu

Posledním krokem syntézy kofeinu z uracilu je N-methylace v poloze 7 na theofylinu. Tato metoda syntézy kofeinu, který je získáván z levné látky uracilu, je velmi výtěžná a to i v rámci postupně vzniklých meziproductů (Zajac et al. 2003).



Obrázek č. 7: Schéma syntézy kofeinu z uracilu (Pažoutová 2020).

4 Vliv kofeinu na lidský organismus

Farmakologie kofeinu je velice rozsáhle studované téma. První studie, které se věnovaly účinkům kofeinu na lidský organismus, byly prováděny již ve 20. století. V níže uvedené tabulce č. 2 se nachází přehled účinků, při čemž některé z nich jsou nadále specifikovány.

Tabulka č. 2: Přehled účinků kofeinu na jednotlivé orgány a patofyziologické funkce (Stolerman 2010).

Orgán nebo patofyziologické funkce	Účinek kofeinu
Centrální a periferní nervový systém	Analgezie
	Modifikace aktivity EEG
	Neuroprotektce ^{a, b}
	Psychostimulace a efekt systému odměn ^c
	Psychiatrické účinky ^c
	Stimulace uvolňování katecholaminů
	Stimulace dýchání
Oko	Zvýšení nitroočního tlaku ^c
Hypotalamus-hypofýza-nadledviny	Stimulace sekrece adrenokortikotropinu a kortizolu
Kardiovaskulární systém	Zrychlení srdečního rytmu
	Zvýšení krevního tlaku
	Proarytmogenní aktivita ^c
	Vasokonstrikce, vasodilatace ⁱ
Plíce	Relaxace bronchiálního jícnového svěrače
Gastrointestinální tlak	Pokles tlaku dolního jícnového svěrače
	Stimulace sekrece žaludečních kyselin
	Stimulace motility střev
Játra	Modifikace aktivity enzymů ALT, AST, GGT ^b
Ledviny	Zvýšená sekrece reninu
	Stimulace diurézy
Kosterní svaly	Zvýšená svalová vytrvalost
	Stimulace svalových kontrakcí ^d
Kosti	Nepříznivý vliv na kostní hmotu ^c
Gonády a gametocyty	Modulace oběhových hladin pohlavních hormonů ^{a, b}
	Interference s dozráváním oocytů ^{d, f}
	Interference s pohyblivostí a kapacitou spermií
Imunitní systém	Modulace produkce protilátek, cytokinů a ostatních mediátorů zánětu ^{a, d, e}
	Modulace počtu a funkce leukocytů ^{a, d, e}
Metabolické účinky	Stimulace termogeneze a lipolýzy
	Zvýšení hladiny cholesterolu ^{a, b}
	Vliv na glukózovou toleranci a insulinovou sensitivitu ^{c, g}
Kancerogeneze	Modulace kancerogeneze ^{a, b, d, h, j}
Mutagenese	Interference s mechanismem opravy DNA ^d
Teratogeneze	Teratogenní efekt ^a

- ^a Účinek pozorován u pokusných zvířat
- ^b Účinky na člověku jsou založené na epidemiologických studiích
- ^c Účinek pozorován u velmi vysokých dávek nebo u jedinců nesoucí již existující náchyllost nebo předem existující stav (choroba, nevyvážená strava), jež zvýhodňuje jeho projev
- ^d Efekt pozorován *in vitro*
- ^e Zlepšení i zhoršení tohoto efektu bylo popsáno odbornou literaturou a výsledky mohou být rozdílné u akutního a chronického příjmu
- ^f Byly popsány mezidruhové rozdíly
- ^g Epidemiologickými studiemi byly navrženy inverzní souvislosti mezi konzumací kofeinu a onemocněním *diabetes mellitus II*
- ^h Epidemiologickými studiemi byly navrženy inverzní souvislosti mezi konzumací kofeinu a různými typy nádorů
- ⁱ Účinek může být rozdílný dle vyšetřované cévní oblasti
- ^j Anti – a prokarcinogenetické účinky popsány na preklinické úrovni dle typu zvažovaného nádoru

4.1 Centrální nervový systém

Kofein je nejčastěji označován jako stimulant centrální nervové soustavy (CNS). Provedené studie prokázaly jeho vliv na zvýšení tvorby a vylučování neurotransmiterů, mezi které patří acetylcholin, kyselina γ -aminomáselná, katecholamin, norepinefrin a serotonin. Výsledky studií, které byly prováděny na zvířatech, ukázaly, že kofein má také vliv na neuroendokrinní činnosti. Dochází například ke zvyšování hladiny kortikosteronu a β -endorfinu a snižování hladiny somatotropinu, růstového hormonu, a thyrotropinu v séru. Nicméně předpoklady jsou takové, že pravidelnou konzumací kofeinu nedochází ke konzistentnímu vlivu na neuroendokrinní činnost. Změny v chování u člověka mohou být pozorovatelné už při konzumaci mírných dávek 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti (Caballero et al. 2005).

4.1.1 Adenosinergní neurotransmise

Adenosin je nukleosid, který se skládá z purinové báze adeninu a sacharidové složky ribózy, a je nedílnou součástí ve velkém počtu biochemických procesů v organismu. Jeho projev je vyznačován adenosinovými receptory, které se nachází jak v imunitním, močovém, nervovém, oběhovém i respiračním systému (Samsel et al. 2013). Mezi hlavní účinky kofeinu patří ty, které se týkají adenosinových receptorů. Jedná se o jeho antagonistickou aktivitu, kdy kofein zaujímá místo na těchto receptorech a adenosin se dále již vázat nemůže (Stolerman 2010). V organismu se vyskytuje hned několik druhů adenosinových receptorů (A1, A2A, A2B, A3), avšak kofein se váže jen na některé z nich, a těmi jsou A1 a A2A. Receptory A1 a A2A jsou exprimovány v CNS, a to zejména v bazálních gangliích, které se z významné části podílí na řízení motoriky (EFSA Panel on Dietetic Products 2015). Koncentrace kofeinu, která vede k jeho antagonistické aktivitě na receptorech je 10-100 μ M (Sawynok&Yaksh 1993).

Blokace receptoru A1 je odpovědná za diuretický a natriuretický účinek neboli uvolňování hladké svaloviny tvořící cévní stěny. Tento jev je zprostředkován inhibicí proximální tubulární reabsorpce. Avšak mechanismus této reakce organismu nebyl dosud přesněji prozkoumán (Rieg et al. 2005).

Blokací receptoru A2A dochází ke stimulačnímu účinku, a to díky ovlivnění určitých skupin projekčních nervových buněk, které jsou lokalizovány v *corpus striatum* (žiháné jádro) neboli v hluboké oblasti šedé hmoty uvnitř koncového mozku, kde se nachází hlavní přijímací oblast bazálních ganglií (EFSA Panel on Dietetic Products 2015). Touto blokací dochází ke zvýšení bdělosti a pozornosti (Fredholm 2011).

4.2 Kardiovaskulární systém

Klinické studie neprokázaly žádné souvislosti pití kávy nebo příjmu kofeinu v takovém množství, jaké se vyskytuje v 5-6 šálcích, za den se zvýšenou četností nebo závažnostmi srdeční arytmie u zdravých lidí a u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Studie, která se zabývala zkoumáním 128 000 lidí, kteří měli daný zdravotní plán na 7 let, neprokázala žádná spojení ve spotřebě kávy s náhlou srdeční příhodou a následnou smrtí (Higdon&Frei 2006).

Přímou souvislost mezi zvýšenou spotřebou kofeinu a onemocněním kardiovaskulárního systému a rizika vzniku srdečních chorob zatím nebylo možné stanovit, a to z důvodu nejednotných závěrů dokončených výzkumů. Výsledky dvou meta-analýz, které byly provedeny před deseti lety, ukázaly, že u lidí konzumujících více než 5 šálek kávy denně došlo ke zvýšení rizika rozvoje srdečního onemocnění o 40–60 %, oproti těm, kteří kávu nekonzumovali vůbec. Studie, které byly prováděny v posledních letech neprokázaly žádné spojitosti mezi spotřebou kofeinu a srdečními chorobami. Absolutní závěr není stále znám z důvodu nekonzistentních výsledků již zrealizovaných studií. Pro další zjištění je zapotřebí dalších výzkumů (Heckman et al. 2010).

4.2.1 Hypertenze

Hypertenze je uznávaný rizikový faktor pro ICHS a mrtvici. Studiemi bylo prokázáno, že konzumace kofeinu ve větším množství a v krátké době zvyšuje krevní tlak u normotenzních a hypertenzních jedinců (James 2004).

Dávka kofeinu o 200 až 250 mg, která odpovídá 2-3 šálkům kávy, zvyšuje diastolický krevní tlak o 3-14 mg Hg u normotenzních jedinců. Tento účinek může být intenzivnější u jedinců, kteří trpí hypertenzí (Numinem et al. 1999).

Při konzumaci většího množství kofeinu v pravidelných intervalech může dojít k vytvoření tolerance vůči této látce. V takovém případě kofein už dále nemá tak výrazný vliv na zvyšování krevního tlaku. Míra tolerance je velmi individuální a nemusí tak vždy docházet k toleranci úplné.

Byla provedena studie, kdy jedincům bylo po dobu 56 dní podáváno 5-6 šálků kávy denně, a zjistilo se, že se u jedinců projevilo výrazné zvýšení systolického krevního tlaku o 2,4 mm Hg a diastolického krevního tlaku o 1,2 mm Hg (Jee et. al. 1999).

4.3 Gastrointestinální trakt

Kofein má v gastrointestinálním traktu několik účinků, způsobuje jak relaxaci hladké svaloviny, která tvoří stěny žlučových cest, tak i ovlivňuje jeho peristaltiku (Caballero et al. 2005). Dále při konzumaci kofeinu dochází ke snižování distální části jícnu a u jeho dolního svěrače, přičemž se tlak v proximální části jícnu naopak zvyšuje (Lohsiriwat et al. 2006). Co se týká žaludeční sekrece a sekrece trávicího enzymu pepsinu dochází ke zvyšování činnosti úměrně po přijetí dávky 4-8 mg/kg tělesné hmotnosti (Caballero et al. 2005).

Vliv kofeinu na patogenezi peptického vředu a GIT obtíží je zatím dle studií nejasný (Caballero et al. 2005).

4.4 Účinek na ledviny

Účinek kofeinu na ledviny spočívá v jeho antagonistických vlastnostech na adenosinové receptory, díky kterým ovlivňuje participální reabsorpci sodných kationtů v proximálním tubulu i distálním nefronu. V případě, že je kofein konzumován ve vyšších dávkách, tedy nad 500 mg, může dojít k vyvolání diuretických účinků.

Studie, které byly prováděny dříve, prokazovaly rozdíly mezi příjmem nadměrného množství kofeinu, a naopak pravidelnou konzumací. Při ojedinělé konzumaci vyšší dávky kofeinu může docházet k diuréze, nicméně při pravidelném užívání menších dávek kofeinu lze dospět až k toleranci vůči tomuto efektu. Na základě výsledků dalších výzkumů se zjistilo, že pokud dojde k vynechání příjmu kofeinu přibližně po čtyřech dnech jeho pravidelné konzumace, pak dojde ke zvrácení tolerance vůči diuréze. Z těchto studií vyplývá, že u jedinců pravidelně nekonzumujících potraviny nebo léky s obsahem kofeinu, kteří požití jednorázově vyšší dávku, dojde k akutnímu zvýšení objemu moči (Killer et. al. 2005). K nadměrné exkreci iontů chloridu, vápníku, hořčíku, draslíku a sodíku dochází již po příjmu přibližně 4 mg kofeinu na kilogram tělesné hmotnosti (Caballero et. al. 2005).

4.4.1 Kofein a dehydratace

V souvislosti mezi příjmem kofeinu a jeho diuretickými vlastnostmi, které mohou zapříčinit zvýšení objemu moči, její vylučování a následnou dehydrataci, se obecně doporučuje konzumaci kofeinu spíše vyhýbat. Lidské tělo je tvořeno přibližně ze 60 % vodou, a proto je velmi důležité udržovat určitou rovnováhu tekutin v organismu.

Provedená studie (Killer SC et al. 2014) se podrobně věnovala zkoumání vlivu kofeinu na dehydrataci organismu u 50 zdravých nekuřáků ve věku 18-46 let, kteří pravidelně konzumovali 3-6 šálků kávy za den. Dobrovolníci, kteří se tohoto výzkumu účastnili, konzumovali denně buď 4 dávky po 200 ml vody nebo kávy s obsahem kofeinu 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Výsledky studie prokázaly jen to, že po konzumaci kávy docházelo ke zvyšování

exkrece sodných kationtů močí. Nicméně se neprokázaly žádné další signifikantní rozdíly v ostatních faktorech, například v objemu tělesné vody, tělesné hmotnosti, hematologických markerech nebo objemu moči. Zobecněním výsledků se získaly informace, že pokud dochází k mírné konzumaci kávy, nemá na dehydrataci organismu vliv (Killer et al. 2014).

4.5 Kosterní svalstvo

Mechanismus, který je zodpovědný za účinky kofeinu na silový výkon, pravděpodobně souvisí s jeho schopností spouštět v dřeni nadledvinek produkci adrenalinu. Produkce tohoto hormonu má za následek zvýšení intenzity svalové kontrakce. Při vyplavování adrenalinu do krve dochází ke změně vnímání silové námahy, kdy se sportovci zdá, že trénuje s nižšími váhami a nižší intenzitou. Mnohé studie prokázaly tento pozitivní účinek kofeinu na sportovní výkon, kdy došlo ke zlepšení až o 22 % (Kleiner 2015).

4.6 Glukózová tolerance a inzulínová sensitivita

Studie, které zkoumaly dopad požití kofeinu na indexy sensitivity inzulínu (ISI) ukázaly neprůkazné výsledky. Proto byl zahájen systematický přezkum a meta-analýza za účelem vyřešení diskuze týkající se akutního dopadu suplementace kofeinem a bezkofeinovou kávou na hladiny ISI. Výsledky ukázaly, že podání akutní dávky čistého kofeinu snížilo citlivost na inzulín a zvýšilo koncentraci glukózy, aniž došlo k významnému ovlivnění hladiny inzulínu. Ve stratifikované analýze, jak čistá forma kofeinu, tak káva významně zvýšily hladinu glukózy v séru. Tento účinek byl však významný při dávce vyšší než 250 mg kofeinu. Pokud se jedná o ISI, bylo zjištěno, že pouze čistý kofein snižuje ISI, zatímco káva žádný takový účinek nezapříčinila. Závěrem lze říct, že příjem kofeinu v jakékoli podobě může zvýšit koncentraci glukózy a snížit ISI, nicméně na hladinu inzulínu žádný významný účinek prokázán nebyl. Pro přesnější závěry je zapotřebí dalších pečlivě navržených klinických studií (Emami et al. 2019).

4.6.1 Diabetes mellitus II

Vlivem kofeinu na *diabetes mellitus II* se zabývaly rozsáhlé kohortové studie, které probíhaly v Nizozemsku, USA a Švédsku. Díky těmto průzkumům se zjistilo, že spotřeba kávy, respektive kofeinu, má příznivý vliv na snížení rizika vývoje tohoto onemocnění. Podle jiných, krátkodobých studií vyplývá, že příjem kofeinu může narušovat toleranci na glukózu a snižovat citlivost na inzulín. Proto je předčasné doporučovat pití kávy a jiných nápojů obsahující kofein k prevenci onemocnění *diabetes mellitus II*. Závěrem meta-regresní analýzy se ukázalo, že dávka kofeinu jako suplementu nebyla spojena s léčebnými účinky na inzulínovou senzitivitu (Higdon&Frei 2006).

4.7 Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba je nejčastější příčinou demence, která dále může vést k progresi kognitivního poklesu. Přestože v dnešní době stále neexistuje žádný lék, jsou prováděny

studie, které zkoumají souvislosti mezi spotřebou kávy a rozvojem této nemoci. Dle těchto studií bylo prokázáno, že díky konzumaci kávy dochází ke snížení rizika až o 27 %. Tento pozitivní vliv konzumace kávy na Alzheimerovu chorobu je připisován protizánětlivému účinku kofeinu (Lashermes 2018).

4.8 Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba je neurodegenerativní onemocnění CNS přímo související se snižováním počtu neuronů v části mozku, která se nazývá *Substantia nigra* neboli černá substance. Tyto nervové buňky jsou producenty neurotransmiteru, dopaminu, díky kterému dochází k přenosu elektrických signálů mezi dalšími nervovými buňkami. Při Parkinsonově nemoci nedochází k vytváření a produkci potřebného množství dopaminu a nemocný postupně ztrácí kontrolu nad pohybem svého těla (Noyce et al. 2012).

Výsledky epidemiologických studií naznačují, že spotřeba kofeinu může vést ke snižování rizika projevu Parkinsonovy choroby. Výzkumy, které byly prováděny na zvířatech, prokazují, že kofein snižuje riziko této nemoci díky ochraně před dopaminergní neurotoxicitou (Higdon&Frei 2006).

4.9 Kancerogeneze

Na zkoumání souvislostí mezi konzumací kávy, příjmem kofeinu a vznikem rakoviny bylo prováděno mnoho epidemiologických studií. Dle původních výzkumů byla snaha prokázat pozitivní asociaci mezi příjmem kofeinu a rakovinou slinivky břišní, močového měchýře nebo vaječníků. Novodobé moderní studie tuto původní hypotézu nepodporují. Výsledky studií za poslední roky neukázaly významné souvislosti mezi konzumací kofeinu nebo jiných potravin obsahující tuto látku a rizikem vzniku rakoviny slinivky, močového měchýře, vaječníků, prsu a dalších (Higdon&Frei 2006).

Naopak v poslední době došlo k zaznamenání určité spojitosti mezi konzumací kávy a snížením rizika vzniku onemocnění, včetně protekce před poškozením genetické informace a před určitými druhy zhoubných nádorů. Tento pozitivní účinek je přisuzován zejména antioxidantním a chemoprotektivním vlastnostem bioaktivních složek. Jedná se například o kyselinu chlorogenovou (Neuwirthová et al. 2017).

Dále došlo k popsání i dalších vlivů složek kávy, potažmo kofeinu, na xenobiotika detoxikující enzymy. Káva má v těchto souvislostech antikancerogenní a antimutagenní účinky a kofein zastává roli ve snižování rizika vzniku karcinomu prsu u žen v období po menopauze. Inhibiční účinek kofeinu na tvorbu genotoxického 2-amino-1-methyl-6-fenyl-imidazi-(4,5-b)pyridinu byl prokázán u testů na pokusných zvířatech. Rovněž tak dlouhodobá studie (22 let), kdy docházelo ke zkoumání žen po menopauze, prokázala slabou souvislost mezi konzumací kávy a nižším výskytem karcinomu prsu (Neuwirthová et al. 2017).

Další účinek, který byl díky výzkumům prokázán, je antiangiogenní protinádorový účinek. Tento účinek je zprostředkován schopností kofeinu, kdy dochází k inhibici způsobenou

nedostatkem kyslíku indukované expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru. Tento jev byl prokázán na modelu kolorektálního karcinomu neboli karcinomu tlustého střeva a konečníku za podmínek hypoxie. Pozitivní účinek kofeinu byl potvrzen i u karcinomu kůže, jehož vznik byl vyvolán UVB zářením. Po podání kofeinu bylo pozorováno snížení markerů zánětu (Neuwirthová et al. 2017).

Na základě dalších studií, které byly prováděny již dříve, se domnívalo, že spotřeba kávy mohla snižovat výskyt kolorektálního karcinomu, karcinomu žlučníku a tlustého střeva. Neexistují však žádné komplexní, aktuální a vysoce kvalitní epidemiologické důkazy, které by potvrdily souvislost mezi konzumací kávy a výskytem rakoviny štítné žlázy. K potvrzení spojitosti mezi účinky kofeinu a výskytem karcinomu štítné žlázy a pochopení potenciálních mechanismů, které jsou základem této asociace, je zapotřebí dalších studií (Shao et al. 2019).

4.10 Ostatní

4.10.1 Vliv na snižování hmotnosti, BMI a tělesného tuku

Mezi hlavní diagnostické faktory u lidí s nadváhou patří hmotnost, Body Mass Index (BMI) a obsah tělesného tuku. Tyto faktory byly vybrány pro vyhodnocení dílčích analýz a vytvoření závěru. Díky těmto studiím se zjistilo, že při konzumaci kofeinu dochází k estetickým změnám na lidském těle, například ke snížení hmotnosti, poklesu BMI i poklesu obsahu tělesného tuku. Nicméně tyto pozorované změny nemusí být klinicky relevantní (Tabrizi et al. 2019).

Během výzkumu, který byl prováděn u skupiny lidí, kteří přijímali látky dostupné na trhu určené k léčbě obezity, se má za to, že tyto subjekty v léčbě selhaly v případě, že nedosáhly úbytku hmotnosti 2 kg za 4 týdny, kdy terapie probíhala. V další studii spotřeba kofeinu zajistila průměrnou ztrátu hmotnosti nižší než 2 kg za 4 týdny terapie ve srovnání s kontrolní skupinou. Závěry jednotlivých studií poukazují na to, že příjem kofeinu může mít pozitivní účinky na snížení antropometrických opatření díky zvýšení energetického výdeje a zvýšení termogeneze. Přičemž úbytek hmotnosti je způsobován antagonistickou funkcí kofeinu, kdy dochází k navázání kofeinu adenosinové receptory jak v kosterním svalu, tak v CNS (Tabrizi et al. 2019).

Závěrem lze říci, že příjem kávy může být spojen s nižším BMI a to zejména u mužů. Přestože přínos příjmu kávy proti obezitě nebyl tak zásadně vyvážený, strava a fyzická aktivita, vzhledem ke značným důkazům podporujícím ochranný účinek kávy proti závažným chronickým onemocněním může být káva začleněna do zdravého životního stylu (Ariel et al. 2019).

4.10.2 Vliv na vstřebávání vápníku

V 90. letech proběhlo několik studií, ve kterých se zkoumal vliv konzumace kávy na metabolismus a hustotu kostní tkáně. Výsledky nebyly jednoznačné. Současné závěry týkající se vlivu pití kávy na osteoporózu nejsou zcela jasné. Přičemž příjem doporučeného

denního množství vápníku, vitamínu D a kofeinu do množství 300 mg/den může dokonce vést ke snižování rizika vzniku osteoporózy a následných fraktur kostí (Higdon&Frei 2006).

4.10.3 Osteoporóza

Díky studiím, které zkoumaly vliv spotřeby kofeinu na rovnováhu vápníku u lidí, kteří trpí nedostatečným příjmem vápníku, se došlo k závěru, že příjem množství kofeinu z jednoho šálku kávy může negativně posunout rovnováhu vápníku o 4-6 mg a docházet tím ke snížení jeho absorpce. Většina dalších studií došla k opačnému závěru, že neexistuje souvislost mezi konzumací kofeinu a minerální hustotou kostní tkáně (Higdon&Frei 2006).

4.11 Žádoucí účinky kofeinu

Kofein je konzumován především pro jeho pozitivní účinky, které jsou využívány pro zvýšení bdělosti, koncentrace nebo pro zvýšení sportovního výkonu nebo jako možná prevence různých onemocnění.

4.11.1 Sportovní výkon

Pro zvýšení fyzického výkonu se využívají sportovní nápoje, které dodávají tekutiny, minerální látky, a tedy i látky povzbuzující jako kofein (Hlavatý 2018).

Z minulosti je známo již nespočet vědeckých studií a odborných článků týkajících se využití kofeinu ve sportovní výživě. A ve zkoumání vlivu této látky na lidský organismus a zlepšování fyzického výkonu se nadále pokračuje. Kofein je vnímán jako ergogenní prostředek podporující, jak výkon v aerobním stavu, tak i v anaerobním, tedy za nepřístupu kyslíku (Sellamin et al. 2018). Vysoké dávky kofeinu byly mezi lety 1984-2004 na Seznamu zakázaných látek, tudíž jej sportovci nemohli využívat ke stimulaci svého výkonu. Nicméně v současné době se kofein již na Seznamu zakázaných látek jako dopingová metoda nevyskytuje, a tak jej mohou sportovci využívat bez jakéhokoliv omezení. Po odstranění kofeinu ze seznamu byl detekován u 75 % sportovců (Pickering&Kiely 2018).

Zcela první studie zabývající se vlivem kofeinu na sportovní výkon se nazývá *Effect on caffeinated drinks on substrate metabolism and caffeine excretion and performance*. V průběhu tohoto výzkumu byla sportovcům podávána dávka kofeinu ve formě elektrolytového nápoje společně s množstvím sacharidů přibližně šedesát minut před začátkem fyzické zátěže. Pro objektivní výsledky zde byly dvě skupiny sportovců. Jedna skupina obdržela pouze placebo přípravek a druhá dávku kofeinu o koncentraci 9 mg/kg tělesné hmotnosti. U skupiny, která přijala dávku elektrolytu s kofeinem došlo ke zvyšování „jak maximálního využitelného objemu kyslíku, tak i k určitým silovým parametrům. V krvi byla zaregistrována zvýšená hladina katecholaminů, které zvyšují anaerobní výkon, ale i kapacitu aerobní (Kovacs et al. 1998).

Mezi nejnámější formy kofeinu, které jsou k dostání na trhu, patří například kapsle, tyčinky, gely a žvýkačky. Kofein ve sportovních nápojích ve většině případů doprovází jednoduché sacharidy, nebo další stimulační látka, kterou je například taurin. Nejrychlejší

absorpcí se však vyznačují kofeinové žvýkácké tablety, kdy kofein začíná prostupovat do oběhu již skrze sliznici v dutině ústní. Naopak kofein z tablet a gelů je vstřebáván až po pozření převážně ze žaludku a tenkého střeva (Wickham&Spriet 2018).

V roce 2013 byla na Fakultě sportovních studií provedena studie, která se zabývala vlivem kofeinu na dlouhovytrvalostní výkon u rekreačních cyklistů. Pomocí Borgovy škály se zjišťovaly změny v subjektivním vnímání fyzické zátěže u skupiny, která přijala dávku kofeinu, avšak v různé koncentraci, a u skupiny, která přijala placebo přípravek. Výsledky této studie prokázaly pozitivní vliv kofeinu na vytrvalostní výkon již při podávání dávky 7 mg/kg tělesné hmotnosti sportovce. Toto množství kofeinu se ukázalo jako minimální potřebné ke zvýšení vytrvalosti. U skupiny, která požila nižší dávku kofeinu než 7 mg/kg tělesné hmotnosti, se výsledky zvažení výkonu nedostavily. Všechny výsledky testovaných však nebyly zcela objektivní, a to z důvodu subjektivní únavy a vnímání zátěže. Nicméně se prokázalo, že došlo k potlačení únavy a možného zefektivnění výkonu (Namešanský 2013).

Dle některých autorů (Wickam et al. 2018) se ergogenní účinek kofeinu ve většině případů dostaví i při nízké dávce, za kterou lze považovat dávku o 3 mg/kg tělesné hmotnosti. Nicméně výsledky předchozí studie tomuto tvrzení odporují, jelikož u skupiny, která přijala dávku nižší než 7 mg/kg tělesné hmotnosti, k ergogennímu efektu nedošlo (Pickering&Kiely 2018).

Na základě existující odborné literatury lze pro stimulaci doporučit dávky kofeinu o koncentraci 3-9 mg/kg tělesné hmotnosti před začátkem zátěže. Avšak záleží především na individuální toleranci a citlivosti jednotlivce na tuto látku. U některých jedinců konzumující kofein v odpoledních nebo večerních hodinách může dokonce dojít k poruchám spánku. U sportovců se poté jedná o snížení kvality regenerace neboli pasivní formu regenerace (Pickering &Kiely 2018).

4.11.2 Bdělost

Blokací adenosinového receptoru A_{2A} dochází ke stimulaci, a to díky ovlivnění určitých skupin projekčních neuronů, které jsou lokalizovány v žíhaném jádru (*cosrpus striatum*), které se nachází v hluboké oblasti šedé hmoty vyskytující se uvnitř koncového mozku, který je hlavní přijímací oblastí bazálních ganglií (EFSA 2015). Důsledkem této blokace receptoru je zvýšení bdělosti a pozornosti (Fredholm 2011). K behaviorálním změnám dochází u jedinců, kterým byla podána dávka kofeinu 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti (Caballero et al. 2005).

4.12 Nežádoucí účinky kofeinu

Při konzumaci i přerušení konzumace kofeinu může dojít k vyvolání nežádoucích účinků. V obou případech se jedná o široké spektrum efektů, které se mohou projevovat s rozdílnou intenzitou. U lidí, kteří konzumují kofein pravidelně, dochází k projevům tolerance vůči této látce a nežádoucí účinky se u nich projevují ve větší míře, pokud konzumenti kofein vysadí. Tyto negativní projevy účinků kofeinu se nazývají jako tzv. kofeinový abstinenční syndrom. Na rozdíl od těchto pravidelných konzumentů, se lidé, kteří přijímají kofein jen ojedinele, vystavují

riziku nepříznivých účinků více. Pokud dojde k jednorázovému příjmu vyšší dávky kofeinu, může se následný stav projevit až jako předávkování a v závažných případech jako intoxikace (Stolerman 2010).

Nežádoucí účinky se projevují také u skupin lidí, například u dětí a dospívajících, těhotných a kojících žen, nebo u těch, kteří trpí diagnózou neslučující se s konzumací kofeinu.

4.12.1 Děti a dospívající

Výzkumy, které by se věnovaly konzumaci kofeinu u dětí, probíhá omezený počet a většina z nich se zaměřuje na možné behaviorální změny. Bylo provedeno devět krátkodobých klinických studií, z toho čtyři se věnovaly zkoumání dětí bez žádného onemocnění a pět studií se zabývalo dětmi, které trpěly hyperkinetickou poruchou (HKP), která je více známá pod anglickou zkratkou ADHD, která znamená Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Závěrem zanalyzování těchto devíti studií se ukázalo, že vlivem kofeinu nedocházelo k žádným negativním změnám chování. Obecný závěr klinických studií je takový, že množství kofeinu odpovídající 3 mg/kg tělesné hmotnosti nevede k nepříznivým účinkům u dětí. Nicméně vyšší dávky této látky vedly ke značným behaviorálním změnám, např. ke zvýšení nervozity, vzniku úzkosti nebo poruchám spánku, které mohou mít další následky (Higdon&Frei 2006).

Kofein může mít vliv na další metabolické děje a vývoj orgánů dítěte, například na vývoj nervové soustavy. Proto v Kanadě bylo stanoveno doporučení, že by denní příjem kofeinu u dětí neměl přesáhnout množství 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti (Higdon&Frei 2006).

4.12.2 Těhotné a kojící ženy

Výsledky četných epidemiologických studií, které se zabývaly vztahem mezi příjmem kofeinu budoucími matkami a rizikem spontánního potratu, byly nerozhodné. Některé studie poukazovaly na významné souvislosti mezi příjmem vysokých dávek kofeinu a potratem, jiné dosáhly závěru opačného. Většina těchto studií zkoumala možné souvislosti při příjmu 300 mg kofeinu za jeden den. Koncentrace kofeinu se měřila pomocí sérových koncentrací paraxanthinu, hlavního metabolitu kofeinu, a zjistilo se, že riziko spontánního potratu se zvyšovalo pouze u žen, u kterých koncentrace paraxanthinu dosáhla 95. percentilu. Tato koncentrace odpovídá příjmu 600 mg kofeinu za jeden den. Nejnovějšími studiemi se došlo k závěru, že přímá souvislost mezi příjmem kofeinu a rizikem spontánního potratu nebyla demonstrována. Z většiny provedených studií vyplývá, že pokud těhotná žena nebude konzumovat více než 300 mg kofeinu denně, spontánní potrat není pravděpodobný (Higdon&Frei 2006).

Ve Velké Británii bylo ministerstvem zdravotnictví doporučeno, aby těhotné ženy nekonzumovaly více než 200 mg kofeinu za jeden den. S touto maximální přijatelnou dávkou se ztotožňuje i EFSA (EFSA 2015).

Nejsou zatím známy žádné studie zabývající se vlivem kofeinu na zdraví těhotných žen, které kofein přijmou jednorázově před sportovní aktivitou za účelem zvýšení její intenzity. Pro zdravé ženy nejsou tyto jednorázové dávky významným rizikem. Nicméně rychlost odbourávání kofeinu je velmi odlišná (EFSA 2015). Poločas rozpadu kofeinu se z původních

čtyř až šesti hodin, jak je tomu u zdravého člověka, během období gravidity zvyšuje až na osmnáct hodin. Z tohoto důvodu mohou být sérové hladiny kofeinu při stejném příjmu u těhotných žen vyšší než u těch, které těhotné nejsou. Proto je nezbytné dbát pozornosti na doporučené jednorázové denní dávky (Food Standards Agency).

4.12.3 Interakce kofeinu s alkoholem

K příjmu kofeinu společně s alkoholem dochází velmi často, a to především u mladší populace, která konzumuje alkohol společně s energetickými nápoji obsahující kofein (Verster et al. 2012). Již v minulosti bylo publikováno množství článků, které poukazovaly na to, že tato kombinace může způsobovat snížená vnímání intoxikace alkoholem. Nicméně jiné vědecké studie si v tomto směru dosud protiřečí, avšak vliv obou látek na nervovou soustavu nelze zapřít. Vliv alkoholu spočívá v prodlužování poločasu rozpadu kofeinu, přičemž jeho biologická dostupnost se nemění. Stejně tak nebyly prokázány účinky kofeinu na koncentraci alkoholu v krvi (Azcona et al. 1995). Doba, za kterou dojde k rozložení polovičního množství kofeinu, se díky přítomnosti alkoholu prodlužuje až o 72 % (Fredholm 2011). Dominantní efekt kofeinu spočívá ve schopnosti stimulace CNS, zatímco u alkoholu přijatém ve větších dávkách se jedná o poškozování psychomotorické vykonnosti. V současné přítomnosti obou látek dochází k protichůdným efektům na CNS (Azcona et al. 1995).

Přes předpoklady, že má kofein vliv na potlačení pocitů opilosti, byla v roce 1995 provedena studie, která poukázala na to, že na základě subjektivního hodnocení testovaných jedinců alkohol v kombinaci s kofeinem produkuje příznačné pocity jeho intoxikace. Pouze objektivní testy byly schopny zřetelně rozpoznat vliv kofeinu, ale zároveň byly schopné odhalit i jeho antagonistický vliv nad alkoholem. V této studii vliv kofeinu na snížení vnímání opilosti nebyl prokázán (Azcona et al. 1995). Další studie, které byly prováděny v následujících letech, nepotvrdily antagonistický vliv energetických nápojů obsahujících kofeinu na behaviorální efekt alkoholu. Také zatím neexistují žádné důkazy prokazující změny vnímání intoxikace alkoholem u lidí míchající energetické nápoje a alkohol. Prozatím nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie, díky kterým by došlo k potvrzení nebo vyvrácení těchto závěrů (Verster et al. 2012).

4.12.4 Interakce s grepovou šťávou

Jak je známo grepová šťáva interaguje s velkým množstvím farmaceutických produktů, například s léky snižující hladinu cholesterolu, léky na snížení imunitní reakce nebo léky na snížení alergické reakce. Tyto interakce vznikají na základě flavonoidních glykosidů, které jsou obsaženy v grepech. Mezi tyto flavonoidy patří naringin, který se metabolizuje na naringinin a stává se tak kompetitivním inhibitorem CYP1A2 a tím ovlivňuje metabolismus kofeinu v organismu, kdy prodlužuje poločas rozpadu o 31 %. Tato interakce byla prokázána pokusy *in vitro* a *in vivo*. Nicméně samotný naringin tento vliv na metabolismus kofeinu nemá (Fuhr et al. 1993). Dalším flavonoidním glykosidem obsaženým v dužině grepu nebo i cibuli, jablkách a červeném víně je quercetin. Účinky quercetinu jsou podobné jako účinky naringininu. Dochází k ovlivnění nejen farmakokinetiky kofeinu i paraxanthinu, a to opět přes CYP1A2, ale

i N-acetyltransferázy a xanthinoxidázy. Na základě studie provedené v roce 2009 došlo ke zkoumání jejich aktivity po konzumaci kofeinu spolu s kapslemi obsahujícími quercetin. U skupiny jeidnců, kteří přijali kapsle quercetinu, došlo ke snížení aktivity CYP1A2 o 10,4 % a ke zvýšení aktivity u N-acetyltransferázy a xanthinoxidázy. Došlo také k výraznému snížení exkrece paraxanthinu a 1-methylxanthinu do moči a zvýšení exkrece 1,7-dimethylurátu a 1-methylurátu (Chen et al. 2009).

4.13 Toxikologie kofeinu

Sensitivita na kofein je velmi individuální (Strunecká&Patočka 2012). Avšak při vyšších dávkách a delší expozici kofeinu může vzniknout tolerance (American Society of Health 2013).

4.13.1 Přijatelná dávka kofeinu

Průměrné denní množství přijímaného kofeinu je 300 mg, což jsou zhruba 3 šálky kávy. Při takovém množství kofeinu se člověk stává bdělejším a méně unaveným (Strunecká&Patočka 2012).

4.13.2 Zvýšená dávka kofeinu

Za zvýšenou dávku kofeinu se považuje jeho množství obsažené v 5 šálkách kávy (500 mg kofeinu) během krátkého časového úseku. Po požití této dávky se mohou u konzumenta objevit nežádoucí účinky. Pocity úzkosti, zvýšení krevního tlaku, stimulaci dýchání a zvýšení žaludeční sekrece (Strunecká&Patočka 2012).

4.13.3 Smrtelná dávka kofeinu

Dle Higdon&Frei (2006) je fatálním množstvím orálně přijatého kofeinu 100 mg /kg tělesné hmotnosti dospělého člověka. Průměrná smrtelná dávka pro dospělého člověka je tedy 10 g.

Dle American Society of Health – System Pharmacists (2013) je smrtelnou dávkou pro dospělého člověka 18-50 g kofeinu a pro dítě do 5 let věku 3 g. Toto množství kofeinu odpovídá asi 50-200 šálkům kávy, přičemž záleží, jaká příprava nápoje a jaký druh kávy byl zvolen. Nejnižší smrtelnou dávkou kofeinu, který byl podán, avšak nitrožilně, byla 3,2 g (Grundmann 2001).

Tabulka č. 3: Dávky, hladiny a účinky kofeinu (Grundmann 2001).

Dávka	Koncentrace v krvi	Účinek
1 mg/kg	1-2 mg/l	bdělost
5-8 mg/kg	8-10 mg/l	úzkost, stimulace dýchání, kardiovaskulární účinky, diuréza, zvýšená žaludeční sekrece
15 mg/kg	30-50 mg/l	psychotické syndromy
5-10 g		smrt

5 Průmyslové využití kofeinu

5.1 Potravinářský průmysl

Kofein je součástí pestré škály potravinových výrobků. Mezi nejvíce rozšířené výrobky patří druhy káv, čajů, maté, výrobky z pražených kakaových bobů anebo čokoláda. Kofein se také používá při výrobě nealkoholických kolových nápojů a nealkoholických energetických nápojů. Dále se využívá při výrobě léků na předpis i volně prodejných a také doplňků stravy.

5.1.1 Nealkoholické nápoje

Spektrum nabídky nealkoholických nápojů je opravdu široké. Mezi nejznámější značky vyrábějící nealkoholické limonády obsahující kofein patří Coca-cola, Pepsi, RC cola a další. Obsah kofeinu v nealkoholickém nápoji značky Coca-cola je 12,5 mg/100ml a v nápoji značky Pepsi cola se nachází 10,5 mg/100 ml. Tyto nápoje jsou velmi oblíbené mladými generacemi, které tyto slazené limonády obsahující stimulační látky konzumují v takovém množství, jako je jejich denní pitný režim. Pokud tyto nápoje obsahují cukr, a ne umělá sladidla, u dětí dochází k přibývání na váze a následně může dojít k obezitě. Zároveň je v těchto nápojích obsažen zmiňovaný kofein, který může způsobovat poruchy spánku, zvyšování nervozity a další poruchy chování u dětí (Grundmann 2001).

5.1.2 Energetické nápoje

Energetické nápoje nemají přesnou definici. Nicméně legislativně patří do kategorie nealkoholických nápojů, které jsou fortifikovány dalšími látkami, například kofeinem, taurinem, rostlinnými koncentráty, sladidly atp.

Dle průzkumů jsou hlavními konzumenty energetických nápojů v Evropské Unii dospívající, a to z 68 %. Dospělí tvoří 30 % spotřebitelů. Někteří konzumují energetické nápoje jako náhradu jiných tekutin v rámci denního pitného režimu, druzí využívají účinných látek, které tyto nápoje obsahují, pro snižování únavy a ostatní dokonce v kombinaci s alkoholem, pro prodloužení času a zvýšení odolnosti vůči alkoholu. Spotřebitelé, kteří by neměli konzumovat energetické nápoje z důvodu možných nežádoucích účinků, jsou děti, těhotné a kojící ženy. Dále situace, při kterých není vhodné užívat tyto nápoje jsou před, během a po skončení fyzické námahy, před spaním anebo také právě v kombinaci s alkoholickými nápoji. Konzumování energetických nápojů při sportovním výkonu nejsou vhodné, jelikož znamenají mimořádnou zátěž pro kardiovaskulární systém. Pokud konzument kombinuje energetické nápoje s alkoholem, dochází ke zpomalení nástupu účinků alkoholu a tím může konzument požit větší až toxické množství alkoholu. Obecně se udává, že by dospívající neměli přesáhnout příjem 100 mg kofeinu za jeden den (Hlavatý 2018).

Množství kofeinu se v jednotlivých produktech liší. Jsou vyráběny energetické nápoje s obsahem 50 mg na litr nebo i 500 mg na litr (Reissig, 2009). Nicméně průměrný obsah této látky v energetických nápojích je 180 mg na půl litru nápoje (Hlavatý 2018).

Některé země Evropské Unie již zapracovaly na předpisech, které by měly stanovit horní hranici obsahu kofeinu v energetických nápojích. Ve Španělsku a Německu je horním limitem 320 mg kofeinu na jeden litr nápoje. Tyto dva státy již předložily Evropské komisi návrhy týkající se snížení množství kofeinu v energetických nápojích, komise posoudí, zda je návrh v souladu se směrnicí 2002/67/ES, která se týká označování kofeinu a chininu. Pokud je v produktu vyšší obsah kofeinu než 150 mg, musí být označen tak, aby informoval spotřebitele o vysokém obsahu kofeinu. Toto pravidlo neplatí pro kávu a čaj (Informační centrum bezpečnosti potravin 2010).

5.1.3 Sportovní nápoje

Pro povzbuzení organismu si mohou sportovci dopřát kofein v mnoha formách. Jednou z nich jsou sportovní nápoje, díky kterým dochází k hydrataci ztracené vody diuretickými účinky kofeinu. Obsah kofeinu v těchto sportovních nápojích je velmi často doplňován o jednoduché cukry, které tělo může okamžitě využít pro získání energie, nebo další stimulační látky, např. taurin (Wickham&Spriet 2018). Mezi známé sportovní povzbuzující nápoje patří zdravější energetické nápoje, dále nápoje obsahující L-carnitine a v neposlední řadě i tzv. shoty, které se vyrábějí v balení do 100 ml, většinou však 60 ml, a obsahují koncentrovanější dávku kofeinu. Tyto jednorázové nápoje slouží k užití zhruba 45-60 minut před začátkem tréninku.

5.1.4 Energetické žvýkačky

Mezi dostupné energetické žvýkačky obsahující kofein patří například značky Airwaves a Bitters.

Žvýkačky od značky Airwaves mají obsah kofeinu 1596 mg/100 g žvýkaček, přičemž tedy jeden kus obsahuje 37,5 mg. Na spotřebním obalu je také uvedeno, že by tyto žvýkáčkové gumy neměly konzumovat děti, těhotné a kojící ženy (spotřební obal žvýkaček Airwaves Caffeine Fruit, MARS Czech s.r.o.).

Obsah stimulačních látek je u žvýkaček značky Bitters vyšší, množství kofeinu je 2 000 mg/ 100 g produktu a taurinu 1 000 mg/100 g produktu. Jeden kus žvýkačky tedy obsahuje 100 mg kofeinu a 50 mg taurinu (spotřební obal žvýkaček Bitters, Bitters s.r.o.).

5.2 Kosmetický průmysl

Extrakty z kávy mají velké množství účinků a z tohoto důvodu se přidávají do různých produktů kosmetického průmyslu. Jednou z hlavních bioaktivních složek kávy je kofein, který stimuluje metabolismus a přispívá k zabraňování ukládání toxinů a dále k jejich odstraňování. Také napomáhá ke snižování otoku kolem očí, zlepšuje cirkulaci krve v jemných kapilárách v kůži, vykazuje účinky proti celulitidě a aktivuje lipolýzu. Zatím nebyly prokázány všechny prospěšné účinky kofeinu. Po zjištění dalších vlastností kofeinu se spektrum dermatologických produktů, ve kterých se bude využívat nových poznatků o kofeinu, dále rozšíří. Avšak k tomu, aby se tak stalo, je zapotřebí provést výzkumy týkající se přesné účinné dávky kofeinu a jeho

penetrace skrze kožní bariéru. Nežádoucí účinky tohoto alkaloidu jako aditiva v kosmetických produktech zatím nebyly prokázány (Herman&Herman 2013).

Příkladem pleťové nebo tělové kosmetiky, v jejichž složení nalezneme aditivum kofein, je značka Hristina, věnující se výrobě produktů zmírňujících celulitidu, Vichy a La Roche-Posay, v jejichž portfoliu výrobků využívají kofein nejčastěji do očních krémů, sér a gelů.

Kofein se velice často využívá jako ingredience při výrobě šamponů a jiných přípravků pro péči o vlasy. Účinky, pro které je kofein přidáván do těchto kosmetických přípravků, jsou snižování a zpomalování procesu vypadávání vlasů, a hlavně stimulování růstu vlasů (Herman&Herman 2013). Značky vlasové kosmetiky, které obsahují kofein jsou např. Alpecin, Plantur, Cannaderm.

5.3 Farmaceutický průmysl

Kofein je používán jako aditivum do mnoha druhů farmaceutických přípravků, nejčastěji se však jedná o analgetika, léky proti chřipce a nachlazení, diuretika a stimulanty. Níže v tabulce číslo 4 jsou příklady volně prodejných léků a léků na předpis.

Tabulka č. 4: Seznam léků obsahujících kofein (Grundmann 2001).

Volně prodejné léky	Acifein	50 mg/tab.
	Acylcoffin	50 mg/tab.
	Aktinavad N	31,3 mg/tab.
	Algyl	70 mg/tab.
	Alnagon Neo	80 mg/tab.
	Ataralgin	70 mg/tab.
	Cephyl	40 mg/tab.
	Coldrex	25 mg/tab.
Léky na lékařský předpis	Alnagon	80 mg/tab.

5.3.1 Šumivé vitaminové tablety

Kofein je přidáván i do šumivých tablet, které obsahují celé spektrum vitaminů. Množství kofeinu v jedné tabletě výrobku Multivitamin ananasový s minerály a kofeinem od značky Additiva je 50 mg. Na obalech a v příbalových informacích produktů musí být upozornění týkající se obsahu kofeinu a tím nevhodnosti pro děti věku do 15 let (příbalový leták Multivitamin ananasový s minerály a kofeinem, Dr. B. Scheffler Nachfolger GmbH & Co. KG s.r.o.).

5.3.2 Kofeinové tablety

Mezi farmaceutické přípravky patří také kofeinové tablety dostupné v lékárnách. Tyto tablety jsou vhodné pro lidi, kteří trpí nízkým krevním tlakem, dýchacími potížemi anebo potřebují stimulovat svou mysl, oddálit únavu a zvýšit koncentraci. Obsah kofeinu v 1 tabletě

produktu Naturvita Kofex je 50 mg a maximální denní dávka činí 5 tablet neboli 250 mg kofeinu. Množství kofeinu je tvořeno 40 mg čistého kofeinu a 10 mg z extraktu z guarany (příbalový leták: Naturvita Kofex, NATURVITA a.s.).

5.3.3 Analgetika

Účinná látka kofein se ve farmacii využívá jako součást analgetik, diuretik nebo také léčivých přípravků, které by měli snížit tělesnou hmotnost. Kofein v kombinaci s dalšími léčivými látkami se využívá pro výrobu léčiv proti migréně (Webb 2006).

Mezi volně dostupná analgetika patří například Valetol. Valetol je lék, který obsahuje léčivé látky propyfenazon, paracetamol a kofein. Propyfenazon je látka, která působí proti horečce, bolestem i zánětu. Ke snižování bolesti a horečky je využit účinek paracetamolu. Poslední účinná látka, kofein, zefektivňuje účinky propyfenazonu a paracetamolu a dochází tak k silnějšímu protizánětlivému účinku, ke zmírňování bolesti a únavy, ale také ke zvyšování duševní aktivity. Obsah kofeinu v 1 tabletě Valetolu je 50 mg (příbalový leták Valetolu, Herbacos Recordati s.r.o. 2020).

6 Závěr

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo vytvoření souhrnné literární rešerše popisující zdroje kofeinu, jakým způsobem a v jakých formách se kofein užíval v minulosti a jak se využívá v současné době. Dalším tématem, kterému byla práce věnována, bylo působení kofeinu na lidský organismus. Způsob, jakým je kofein metabolizován a k jakým pozitivním nebo negativním interakcím dochází, než je kofein transformován a vyloučen v podobě metabolitů nebo v původní nedegradované formě. Kofein je znám především jako stimulační látka, která je přijímána například v podobě kávy nebo čaje, nicméně se hojně využívá i v průmyslovém odvětví, například v potravinářském, kosmetickém, nebo farmaceutickém.

Na základě studia odborné literatury bylo zjištěno, že prvními konzumenty kofeinu byli obyvatelé Číny. Na evropský kontinent se kofein v podobě kávy poprvé dostal v roce 1570, kdy ho dovezl italský botanik a lékař Prospero Alpini. Až o několik set let později v roce 1819 byla provedena první izolace kofeinu německým chemikem Friedlibem Ferdinandem Rungem a od té doby je kofein hojně studovanou látkou především ve spojitosti s účinky na lidský organismus a jeho možné pozitivní účinky v prevenci chorob.

Jedním z mnoha studovaných účinků kofeinu na lidský organismus byl v oblasti kardiovaskulárního systému. Díky výzkumům, které byly v minulosti provedeny, se došlo k závěru, že kofein nemá negativní účinky na krevní tlak zdravého jedince, nicméně má účinky zvyšující krevní tlak pro jedince trpící kardiovaskulárním onemocněním, kdy konzumace kofeinu není doporučována. Kofein má výrazný účinek na diurézu. U jedinců, kteří pravidelně konzumují kávu, čaj nebo jiné nápoje či potraviny obsahující kofein, nedochází k výraznému zvýšení diurézy, naopak je tomu u jedinců, kteří konzumují kofein ojediněle, proto se občasná konzumace nedoporučuje. Jak již bylo zmíněno, kofein může působit i jako prevence onemocnění. U pravidelného konzumenta dochází ke snížení vzniku rizika Parkinsonovy choroby díky ochraně před dopaminergní neurotoxitou. Dále kofein působí pozitivně i proti vzniku Alzheimerovy choroby, kdy konzument kofeinu snižuje riziko o 27 %, a to díky jeho protizánětlivému účinku. Další pozitivní účinky byly prokázány v souvislosti s kancerogenezí. Studie, která se zabývala dlouholetým zkoumáním vlivu kofeinu na riziko vzniku karcinomu prsu u žen po menopauze, prokázala slabou souvislost mezi konzumací kávy a snížením rizika vzniku tohoto karcinomu. Výzkumy zabývající se vlivem kofeinu na karcinom kůže poukázaly na jeho pozitivní účinek, kdy po podání dávky kofeinu bylo pozorováno snížení markerů zánětu. Závěrem lze konstatovat, že konzumace kofeinu má buď neutrální anebo pozitivní efekt v souvislosti s rizikem vzniku karcinomů. Nicméně pro přesnější výsledky je zapotřebí provádět další dlouhodobé epidemiologické studie. Kofein příznivě stimuluje i kosterní svalstvo. Od roku 2004 je legální látkou, která je využívána sportovci pro podporu a stimulaci výkonu. Kofein způsobuje stimulaci centrální nervové soustavy, má pozitivní efekt na produkci a sekreci adrenalinu, pozitivně ovlivňuje hladinu glukózy v krvi a zvyšuje odolnost svalů proti únavě. Kofein je také využíván při snižování hmotnosti. Díky jeho antagonistickým účinkům dochází ke stimulaci adenosinových receptorů v kosterním svalstvu i centrální nervové soustavě a tím dochází ke zvýšení výdeje energie a poklesu hmotnosti a hodnot BMI.

Kofein je jako průmyslová surovina využívána v potravinářství, kosmetice a farmacii. V potravinářství se lze setkat s nealkoholickými kolovými, energetickými, sportovními nápoji, energetickými gely nebo žvýkačkami. V kosmetickém průmyslu je využíváno několika účinků kofeinu, například schopnosti snižovat otok očního okolí, zvyšovat cirkulaci krve v jemných kapilárách v kůži a aktivovat lipolýzu. Kofein je přidáván do pleťové, tělové i vlasové kosmetiky. Dalším odvětvím, kde je kofeinu využíváno pro jeho pozitivní účinky je farmaceutický průmysl. Kofein je adován do analgetik, kde je využíváno jeho vasodilatačních účinků, dále se vyrábí kofeinové tablety sloužící ke zvýšení koncentrace, nebo vitaminové šumivé tablety.

7 Literatura

American Society of Health – System Pharmacists. 2013. Drug Information. Bethesda, Maryland.

Anderson L, Gibbs M. 1962. The Biosynthesis of Caffeine in the Coffee Plant. *The Journal of Biological Chemistry* **237**(6):1941-1944.

Anzenbacher P, Anzenbacher E. 2001. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences* **58**:737-747. DOI: 10.1007/PL00000897.

Arcimovičová J, Valíček P. 1999. Čokoláda – pokrm bohů. Start, Benešov. ISBN 80-86231-07-0.

Ariel L, Woobin L, Seoyeon K, Hayeong K, Eugene C, Soobin A, SungEun H, Dong HL, Seok-Seong K, Hannah O, NaNa K, Chung-Cheng H. 2019. Coffee Intake and Obesity: A Meta-Analysis. **11**:1274. DOI: 10.3390/nu11061274.

Azcona O, Barbano MJ, Torrent J, Jané F. 1995. Evaluation of the central effects of alcohol and caffeine interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology* **40**(4):393-400. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1995.tb04562.x.

Barnard N. 1998. Jídlem proti bolesti. Praha, Anag.

Benardot D. 2000. Nutrition for serious athletes: An advanced guide to foods, fluids, and supplements for training and performance. Champaign, Human Kinetics.

Caballero B, Allen L, Prentice A. 2005. Encyclopedia of human nutrition. Amsterdam, Elsevier.

Castleman M. 2004. Velká kniha léčivých rostlin: klasický průvodce nejlepšími léčivými představující ty nejlepší – časem i vědou prověřené – léčivé rostliny. Praha, Columbus. ISBN 80-7249-177-6.

Český lékopis 2009 (ČL 2009): Pharmacopoea Bohemica MMIX (Ph. B. MMIX). 2009. Praha, Grada. ISBN 978-80-247-2994-7.

Český statistický úřad. Spotřeba potravin a nealkoholických nápojů (na obyvatele za rok). Available from: <https://www.czso.cz/documents/10180/61565936/2701391801.pdf/e7d7123e-b288-4336-92b2-f8be22ebdae8?version=1.1> (accessed March 2020).

Chelsky LB, Cutler JE, Griffith K et al. 1990. Caffeine and ventricular arrhythmias. An electrophysiological approach. *JAMA* **264**:2236-2240. DOI:10.1001/jama.1990.03450170084027.

Chen Y, Xiao P, Ou-Yang DS, Fan L, Guo D, Wang YN, Han Y, Tu JH, Zhou G, Huang YF, Zhou HH. 2009. Simultaneous action of the flavonoid quercetin on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, N-acetyltransferase and xanthine oxidase activity in healthy volunteers. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* **36**(8):828–833. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05158.x.

Denaro CP, Brow CR, Jacob P, Benowitz NL. 1991. Effect of caffeine with related dosing. *European Journal of Clinical Pharmacology* **40**:273-278. DOI: 10.1007/BF00315208.

De Pietro M. 2017. Health benefits of kola nut. *Medical News Today*. Available from <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319626.php> (accessed January 2020).

Dewick PM. 2008. *Medicinal natural products: A Biosynthetic Approach*. Hoboken, Wiley. ISBN 978-0-470-74168-9.

Doutre-Rousselová CH. 2006. *Čokoláda pro znalce*. Praha, Slovart. ISBN 80-7209-825-X.

EFSA Panel on Dietetic Products. 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* **13**(5). DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4102.

Emami MR, Khorshidi M, Zarezadeh M, Safabakhsh M, Rezagholizadeh F, Alizadeh S. 2019. Acute effects of caffeine ingestion on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine* **44**:282-290. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.05.003.

Food Standards Agency. COT statement on the reproductive effects of caffeine. Available from: <https://cot.food.gov.uk/committee/committee-ontoxicity/cotstatements/cotstatementsyrs/cotstatements2001/caffeine> (accessed in August 2019).

Fredholm BB. 2011. *Methylxanthines: Handbook of experimental pharmacology*. Springer, Heidelberg. ISBN 978-3-642-13442-5.

Fuhr U, Klittich K, Staib AH. 1993. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* **35**(4):431–436. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04162.x.

Gandy J. 2014. *Manual of Dietetic Practice*. Wiley-Blackwell, Chichester. ISBN: 978-1-118-76057-4.

González-Calderón D, González-González CA, Fuentes-Benítez A, González-Romero C. 2015. Synthesis of caffeine from theobromine: Bringing back an old experiment in a new setting. *Educación Química*. **26**:9-12. DOI: 10.1016/S0187-893X(15)72092-6.

Guerreiro S, Sokoloff P, Toulorge D, Michel PP. 2008. Paraxanthine, the Primary Metabolite of Caffeine, Provides Protection against Dopaminergic Cell Death via Stimulation of Ryanodine Receptor Channels. *Molecular Pharmacology* **74**:980-989. DOI: 10.1124/mol.108.048207.

Gu L, Gonzalez FJ, Kalow W et al. 1992. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. *Pharmacogenetics* **2**:73-77. DOI: 10.1097/00008571-199204000-00004.

Guengerich FP. 1988. Roles of cytochrome P-450 enzymes in chemical carcinogenesis and cancer chemotherapy. *Cancer Res* **48**:2946-2954. DOI: 10.1097/00008571-199204000-00004.

Guengerich FP. 1997. Role of cytochrome P450 in drug-drug interactions. *Advances in Pharmacology* **43**:7-35. DOI: 10.1016/s1054-3589(08)60200-8.

Grundmann M. 2001. Lékové interakce s kofeinem I. *Interní medicína pro praxi* **4**:187-188.

Heckman MA, Weil J, Gonzales De Mejia E. 2010. Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) in Foods: A Comprehensive Review on Consumption, Functionality, Safety, and Regulatory Matters. Chicago, Institute of Food Technologists **75**:77-87. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x

Herman AP, Herman A. 2013. Caffeine's Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use. *Skin pharmacology and physiology*. Karger, Basel. **26**:8-14. DOI: 10.1159/000343174

Higdon JV, Frei B. 2006. Coffee and health: a review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **46**:101-123. DOI: 10.1080/10408390500400009.

Hlavatý P. 2018. Energetické nápoje – láska s příchutí smrti. Available from: https://www.vimcojim.cz/magazin/clanky/o-zdravi/Energeticke-napoje---laska-s-prichuti-smrti__s10012x10995.html (accessed in March 2020).

International Coffee Organization. Trade Statistics Tables: Export of coffee by exporting countries. Available from: <http://www.ico.org/prices/po-production.pdf> (accessed in December 2019).

International Coffee Organization. Trade Statistics Tables: World coffee consumption. Available from: <http://www.ico.org/prices/new-consumption-table.pdf> (accessed in December 2019).

Jahodář L. 2011. Farmakobotanika: semenné rostliny. Praha, Karolinum. ISBN 978-80-246-2015-2.

James JE. 2004. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: A relationship that should be taken more seriously. *Psychosomatic Medicine* **66**:63-71. DOI: 10.1097/10.psy.0000107884.78247.f9.

Jee SH, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. 1999. The effect of chronic coffee drinking, on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* **33**:647-652. DOI: 10.1161/01.hyp.33.2.647.

Johnson MD, Newkirk G, White JE. 1999. Clinically significant drug interactions. *Postgrad Med.* **105**:193-222. DOI: 10.3810/pgm.1999.02.560.

Informační centrum bezpečnosti potravin. 2010. Návrh pravidel pro energetické nápoje. Available from: <https://www.bezpecnostpotravin.cz/navrh-pravidel-pro-energeticke-napoje.aspx> (accessed in March 2020).

Killer SC, Blannin AK, Jeukendrup AE. 2014. No Evidence of Dehydration with Moderate Daily Coffee Intake: A Counterbalanced Cross-Over Study in a Free-Living Population. *Birmingham, Plos one.* DOI: 10.1371/journal.pone.0084154.

Kleiner S. 2015. Fitness výživa: Power Eating Program. Grada Publishing, Praha. ISBN: 978-80-247-5289-1.

Kovacs E, Jos MRD, Stegen HCH, Brouns F. 1998. Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *Journal Of Applied Physiology* **85**(2):709-15. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.2.709.

Kunz H. 2002. Emil Fischer – Unequaled Classicist, Master of Organic Chemistry Research, and Inspired Trailblazer of Biological Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **41**:4439-4451.

Lashermes P. 2018. Achieving sustainable cultivation of coffee. Burleigh Dodds Science Publishing, Cambridge. ISBN: 978 1 78676 152 1.

Lenz HH. 2000. Purine Derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* John Wiley&Sons, New York. ISBN: 978-3-527-32943-4.

Lide DR. 2005. *CRC Handbook of Chemistry and Physics.* CRC Press, Boca Raton.

Lohsiriwat S, Puengna N, Leelakusikvong S. 2006. Effect of caffeine on low esophageal sphincter pressure in Thai healthy volunteers. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. **19**:183–188. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00562.x.

Lovallo WR, Wilson MF, Vincent AS, Hee Sung B, McKey BS, Whitsett TL. 2004. Blood pressure response to caffeine shows incomplete tolerance after short-term regular consumption. *Hypertension* **43**:760-765. DOI: 10.1161/01.HYP.0000120965.63962.93.

Lüllman H, Mohr K, Wehling M. 2004. *Farmakologie a toxikologie*. Grada, Praha. ISBN: 80-247-0836-1.

Myers MG. 1991. Caffeine and cardiac arrhythmias. *Annals of Internal Medicine* **114**:147-150. DOI: 10.7326/0003-4819-114-2-147.

National Center for Biotechnology Information. Pubchem. Caffeine. Available from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/caffeine> (accessed November 2019).

Neuwirthová J, Gál B, Smilek P, Urbánková P. 2017. Coffee in Cancer Chemoprevention. *Klinická Onkologie* **30**(2):106-114. DOI: 10.14735/amko2017106.

Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. 2012. Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *American Neurological Association* **72**(6):893-901. DOI: 10.1002/ana.23687.

Numinen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. 1999. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European Journal of Clinical Medicine* **53**:831-839. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600899.

Opletal L. 2016. *Přírodní látky a jejich biologická aktivita*. Karolinum, Praha. ISBN 978-80-246-2084-8.

Pössl M. 2010. *Káva jako životní styl*. Praha, Grada Publishing.

Pickering C, Kiely J. 2018. Are the Current Guidelines on Caffeine Use in Sport Optimal for Everyone? Inter-individual Variation in Caffeine Ergogenicity, and a Move Towards Personalised Sports Nutrition. *Sports Medicine* **48**(1):7- 16. DOI: 10.1007/s40279-017-0776-1.

Pokrywka A, Obminski Z, Malczewskaleneczowska J, Fijatek Z, Turek-Lepa E, Grucza R. 2014. Insights into Supplements with Tribulus Terrestris used by Athletes. *Journal of Human Kinetics*. **41**(1):99-105. DOI: 10.2478/hukin-2014-0037.

Pons G, Blais JC, Rey E, Plissonnier M, Richard MO, Carrier O, Dathis P, Moran C, Badoual J, Olive G. 1988. Maturation of Caffeine N-Demethylation in Infancy: A Study Using the ¹³CO₂ Breath Test. *Pediatric Research* **23**(6):632–636. DOI: 10.1203/00006450-198806000-00021.

Reissig CJ. 2009. Caffeinated energy drinks – A growing problem. *Drug Alcohol Depend.* **99** (1-3): 1-10. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2008.08.001.

Rieg T, Steigele H, Schnermann J, Richter K, Osswald H, Vallon V. 2005. Requirement of intact adenosine A1 receptors for the diuretic and natriuretic action of the methylxanthines theophylline and caffeine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* **313**(1):403-409. DOI: 10.1124/jpet.104.080432.

Samsel M, Dzierbicka K, Trzonkowski P. 2013. Adenosine, its analogues and conjugates. *Postepy Higieny Medycyny Doswiadczalnej* **67**:1189-1203. DOI: 10.5604/17322693.1078588.

Sawynok J, Yaksh TL. 1993. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of actions. *Pharmacological Reviews.* **45**(1):43-85.

Schönfelder I, Schönfelder P. 2010. *Léčivé rostliny*. Praha, Ottovo nakladatelství. ISBN 978-80-7360-588-9.

Scott NR, Stambuk D, Chakraborty J, Marks V, Morgan MY. 1989. The pharmacokinetics of caffeine and its dimethylxanthine metabolites in patients with chronic liver disease. *British Journal of Clinical Pharmacology* **27**:205-213. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1989.tb05352.x.

Sellami M, Slimeni I, Pokrywka A, Kuvačić G, Milic M, Padulo J. 2018. Herbal medicine for sports: a review. *Journal Of The International Society Of Sports Nutrition.* DOI: 10.1186/s12970-018-0218-y.

Shao CC, Luo D, Pang GD, Xiao J, Yang XR, Zhang Y, Jia HY. 2019. A dose-response meta-analysis of coffee consumption and thyroid cancer occurrence. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* **71**(2):176-185. DOI: 10.1080/09637486.2019.1646712.

Smith A. 2002. Effects of caffeine on human behavior. *Food and Chemical Toxicology* **40**:1243-1255. Elsevier Science Ltd, Cardiff University. DOI: 10.1016/s0278-6915(02)00096-0.

Stolerman PI. 2010. *Encyclopedia of Psychofarmacology*. Springer, London. ISBN 978-3-540-68698-9.

Strunecká A, Patočka J. 2012. *Doba jedová 2*. Triton, Praha. ISBN ISBN 978-80-7387-555-8.

Suzuki T, Takahashi E. 1975. Biosynthesis of Caffeine by Tea-Leaf Extracts: Enzymic formation of theobromine from 7-methylxanthine and of caffeine from theobromine. *Biochemical Journal*. **146**:87-96. DOI: 10.1042/bj1460087.

Tabrizi R, Saneei P, Lankarani KB, Akbari M, Kolahehdooz F, Esmailzadeh A, Nadi-Ravandi S, Mazoochi M, Asemi Z. 2019. The effect of caffeine intake on weight loss: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Science and Nutrition* **59**(16):2688-2696. DOI: 10.1080/10408398.2018.1507996.

Tomko J. 1999. *Farmakognózia: učebnica pre farmaceutické fakulty*. Osveta, Martin. ISBN 80-8063-014-3.

Troy DB. 2005. *Remington The Science and Practice of Pharmacy*. Lippincott Williams&Williams, Philadelphia.

Verster JC, Aufricht C, Alford C. 2012. Energy drinks mixed with alcohol: misconceptions, myths, and facts. *International Journal of General Medicine* **5**:187–198. DOI: 10.2147/IJGM.S29313.

Webb GP. 2006. *Dietary supplements and functional foods*. Blackwell Publishing.

Wickham KA, Spriet LI. 2018. Administration of Caffeine in Alternate Forms. *Sports Medicine* **48**:79-91. DOI: 10.1007/s40279-017-0848-2.

Winston AP, Hardwick E, Jaber N. 2005. Neuropsychiatric effects of caffeine. *Advances in Psychiatric Treatment*, Warwick.

Zajac MA, Zakrzewski AG, Kowal MG, Narayan S. 2003. A Novel Method of Caffeine Synthesis from Uracil. *Marcel Dekker, Maryland* **33**:3291-3297.

Žáček Z. 1962. *Zajímavě o kávě, čaji a kakau*. Praha, Vydavatelství obchodu.

8 Seznam použitých obrázků a tabulek

Obrázek č. 1: Vzorec kofeinu.....	10
Obrázek č. 2: Jehlicovité krystalky kofeinu.....	11
Obrázek č. 3: Metabolity kofeinu.....	13
Obrázek č. 4: Graf spotřeby zrnkové kávy a čaje v ČR.....	18
Obrázek č. 5: Schéma syntézy kofeinu z theobrominu.....	20
Obrázek č. 6: Schéma syntézy kofeinu z kyseliny močové.....	21
Obrázek č. 7: Schéma syntézy kofeinu z uracilu.....	23
Tabulka č. 1: Spotřeba zrnkové kávy a čaje v ČR.....	18
Tabulka č. 2: Přehled účinků kofeinu na jednotlivé orgány a patofyziologické funkce.....	24
Tabulka č. 3: Dávky, hladiny a účinky kofeinu.....	35
Tabulka č. 4: Seznam léků obsahujících kofein.....	38