

KOFEINA JEJ ZALETY I DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE

Tomaszewski Marek^{1,2}, Tomaszewska Monika³, Olchowik Grażyna^{2,4}

¹Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej, Instytut Zdrowia

³I Zakład Radiologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Katedra i Zakład Biofizyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Tomaszewski M., Tomaszewska M., Olchowik G. (2013), Kofeina jej zalety i działanie niepożądane. Człowiek i Zdrowie, 3 (VII), str. 47- 55

Streszczenie: Kofeina jest szeroko rozpowszechniona w przemyśle spożywczym. Obecna w produktach energetyzujących, doskonale sprawdza się w sytuacjach wymagających zwiększonej koncentracji. Będąc składnikiem kawy, czy herbaty jest powszechnym napojem spożywanym przez ogół społeczeństwa. Jednak nie można zapominać, że regularne przyjmowanie tej substancji, może prowadzić do pojawienia się szeregu działań ubocznych ze strony układu nerwowego, naczyniowo-sercowego czy rozrodczego. Artykuł zawiera aktualny stan wiedzy na temat właściwości kofeiny, możliwości jej zastosowania, z uwzględnieniem niekorzystnego jej wpływu na organizm człowieka.

Słowa kluczowe: kofeina, spożycie kofeiny, działanie mobilizujące, przedawkowanie kofeiny

Wstęp

Kofeina (1,3,7 tri-metylo-ksantyna) jest szeroko rozpowszechniona w przyrodzie. Obecnie zidentyfikowano już blisko 60 gatunków roślin zawierających metyloksantynę (Shalleck, 1981). Otrzymywana jest z nasion krzewu kawowego *Coffea Arabica*, a także występuje w roślinach z rodzin *Theace* i *Sterculiaceae*. Spośród roślin uprawnych używanych do pozyskania używki, największą ilość posiadają liście herbaty *Folium Theae* (1,2 – 4,5%), a najmniejszą nasiona kakaowca *Semen Cacao* (0,3%). Nasiona kawy zawierają, w zależności od odmiany, od 0,3 do 2,5% kofeiny (Graham, 1984; Spiller, 1984). W produktach spożywczych największą zawartość kofeiny wykazuje kawa i herbata oraz produkty zawierające przetworzone ziarno kakaowca (Tabela 1) (Gao, 2012).

Tabela 1. Zawartość kofeiny w produktach spożywczych (Barone i Roberts, 1996)

Nazwa produktu	Masa/pojemność	Zawartość (mg)	
		Zakres	Średnio
Czekolada gorzka	28 g	5 – 35	20
Czekolada mleczna	28 g	1 – 15	6
Herbata	150 ml	8 – 91	27
Herbata liściasta	150 ml	30 – 48	41
Herbata rozpuszczalna	150 ml	24 – 31	28
Kakao	150 ml	2 – 7	4
Kawa bezkofeinowa parzona	150 ml	2 – 5	2
Kawa bezkofeinowa rozpuszczalna	150 ml	2 – 6	4
Kawa parzona	150 ml	37 – 128	82
Kawa rozpuszczalna	150 ml	21 – 117	71
Kola	180 ml	15 – 24	-
Kola bezkofeinowa	180 ml	0	0
Kola dietetyczna	180 ml	13 – 29	-
Kola dietetyczna bezkofeinowa	180 ml	0	0

Adres do korespondencji: Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Al. Raławickie 1; 20-059 Lublin; e-mail: tomaszewski.marek@gmail.com

Mleko czekoladowe	240 ml	2 – 7	5
Napoje energetyzujące	100 ml	30 – 55	32
Słodyczne energetyzujące	100 g	5 – 20	-

Kofeina szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego, a jej dostępność biologiczna jest bliska 100%. W osoczu krwi oznaczana jest po 30 – 45 min. od połyknięcia (Bonati i wsp. 1982; Garattini i wsp. 1979; Latini i wsp. 1978). Stopień wchłaniania uzależniony jest od dawki oraz rodzaju pokarmu, z którą jest przyjmowana (Bonati i wsp. 1982; Garattini i wsp. 1980). Metyloksantyna z łatwością przechodzi przez błony biologiczne, w tym barierę krew-mózg, barierę łożyskową, także do płynu owodniowego, mleka matki i nasienia. Dystrybucja w organizmie zależy od uwodnienia poszczególnych tkanek (Arnaud, 1999; Berger, 1988; Zancheta i wsp., 2012).

Metabolizm kofeiny uzależniony jest od wielu czynników takich jak: płeć, wiek i stan fizjologiczny. U noworodków okres półtrwania wynosi 4 dni, natomiast u małych dzieci i nastolatków pomiędzy 6 a 13 rokiem życia zmniejsza się do 2-3 godzin (Neims i Von Borstel, 1983). U ludzi dorosłych, zdrowych i niepalących okres półtrwania mieści się w granicach od 2 do 6 godzin, natomiast u kobiet w ciąży wydłuża się do 10 – 20 godzin (Arnaud, 1984). Również hormonalne środki antykoncepcyjne dwukrotnie spowalniają metabolizm kofeiny (Bienvenu, 1990). Nieobojętym dla metabolizmu kofeiny jest stosowanie innych używek, zwłaszcza tytoniu, który znacząco przyspiesza przemianę substancji (Burg, 1975).

Większość przemian kofeiny odbywa się w wątrobie. Głównymi metabolitami są kwas 1-metylomoczowy oraz 1,3-dimetylomoczowy, a także 1-metyloksantyna, 7-metyloksantyna i 1,7-dimetyloksantyna. Dotychczas nie stwierdzono kumulowania substancji w organizmie. U noworodków i niemowląt do 8 – 9 miesiąca życia około 85% kofeiny jest bezpośrednio wydalane z moczem w postaci niezmienionej. U osobników starszych mniej niż 10% przyjętej dawki wydalane jest w postaci niezmienionej, pozostała pula przypada na pochodne kwasu moczowego i ksantyny (Nolen, 1989; Stavric i Gilbert, 1990).

Mechanizm działania kofeiny związany jest z blokowaniem receptorów adenozynowych i uwalnianiem neuroprzekaźników pobudzających ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Sugerowane jest także hamowanie fosfodiesterazy z następowym wzrostem stężenia cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP, *cyclic-Adenosin-Mono-Phosphate*) i cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP, *cyclic-Guanosine-Mono-Phosphate*). Mechanizmu tego nie można uznać jednak za podstawowy, gdyż występuje w dawkach zbliżonych do toksycznych (Davis i wsp., 2003; Kostowski, 2008; Nehling, 1999).

Adenozyna działa na błonowe receptory pre- i postsynaptyczne OUN. Pobudzenie receptora postsynaptycznego prowadzi do zahamowania czynności bioelektrycznej neuronu, natomiast presynaptycznego do uwolnienia neuroprzekaźników m.in. acetylocholino, dopaminy, noradrenaliny, serotoniny, kwasu glutaminowego oraz kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *Gamma-Amino-Butyric Acid*). W OUN istnieją, co najmniej dwa podtypy receptora adenozynowego. Pobudzenie receptora A₁ prowadzi do zmniejszenia aktywności cykazy adenylanowej, natomiast stymulacja receptora A₂ nasila syntezę cAMP. Warto zaznaczyć, że sama adenozyna ma wyraźnie większe powinowactwo do receptora A₁ (Davis i wsp., 2003; Kostowski, 2008; Nehling, 1999).

Kofeina selektywnie blokując receptory adenozynowe, konkurencyjnie hamuje działanie adenozyny. Powoduje wyrzut amin katecholowych (ośrodkowe działanie mobilizujące) oraz blokuje uwalnianie histaminy i leukotrienów z mastocytów dróg oddechowych (prewencja skurczu oskrzeli) (Benowitz, 1990).

Działanie kofeiny na organizm biologiczny

Kofeina jest powszechnie znana jako stymulator OUN. Pobudza ona ośrodek oddechowy na skutek zwiększenia jego wrażliwości na działanie dwutlenku węgla. Wyraźnie aktywuje korę mózgu, polepszając procesy kojarzeniowe, znosząc jednocześnie uczucie zmęczenia, znużenia i senności (Davis i wsp., 2003; Fisone i wsp., 2004). Działa także anorektycznie. W większych dawkach (powyżej 0,5 g) powoduje podniecenie, tachykardię, a nawet skurcze tężcowe. Podobnie jak inne alkaloidy purynowe działa moczopędnie (jednak słabiej niż np. teobromina, teofilina, proteobromina czy diprofilina), pobudza wydzielanie soku żołądkowego, rozszerza mięśnie gładkie oskrzeli a także dróg żółciowych, hamuje funkcję płytek krwi. Działając bezpośrednio na zwoje autonomiczne, ułatwia również przekazywanie w układzie bodźcowo-przewodzącym. Mimo tak wielokierunkowego działania tylko w niewielkim stopniu podnosi ciśnienie krwi. W przypadku naczyń wieńcowych, mózgowych, nerkowych oraz zaopatrujących mięśnie i skórę powoduje ich rozszerzenie (działanie miolityczne) (Kostowski, 2008; Nehling, 1999; Nawrot i wsp., 2003).

Kofeina działa pobudzająco na serce, przyspieszając skurcze (działanie chronotropowe dodatnie, rośnie objętość minutowa), zwiększając ich siłę (działanie inotropowe dodatnie) i wzmagając napięcie włókien (działanie tonotropowe dodatnie). Zatem objętość minutowa zwiększa się, a objętość wyrzutowa ulega zmniejszeniu wsku-

tek niepełnego rozkurczu mięśnia serca (Cornelis i El-Sohemy, 2007, Lopez-Garcia i wsp 2006, Sofi i wsp., 2007). W przypadku nielicznych osób pijących owy trunek, indywidualne predyspozycje genetyczne, mogą jednak powodować wzrost ryzyka zawału serca. Doniesienia naukowe wskazują, że uwarunkowania te dotyczące w głównej mierze polimorfizmu w zakresie allelu CYP1A2 (Cornelis i wsp., 2006), jak również zmniejszenia aktywności COMT (*Catechol-O-Methy-Ttransferase*) (Happonen i wsp., 2006).

Badania wykazały, że spożywanie 6 filiżanek kawy dziennie zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 o 22%, w porównaniu do osób, które jej nie piją. Mechanizm tego ochronnego działania nie jest do końca wyjaśniony. Z drugiej strony autorzy wykazują, że codzienne spożywanie kofeiny powoduje spadek insulinowrażliwości, wzrost wydzielania insuliny oraz zmniejszenie tolerancji glukozy (Keijzers i wsp., 2002; MacKenzie i wsp., 2007; Moisey i wsp., 2008; Pereira i wsp., 2006; van Dam i wsp., 2005).

Zastosowanie kofeiny

Kofeina znalazła zastosowanie jako skuteczny środek przy przeziębieniu i alergii. Wzmaga także działanie analgetyczne leków przeciwbólowych, zwłaszcza pochodnych pirazonu, p-aminofenolu oraz salicylanów (synergizm hiperaddycyjny). Na rynku obecnie znajdują się szereg leków zawierających kofeinę, na przykład Antygrypin®, Apap Extra®, Aspirin Activ®, Cefalgin®, Neopyrin ASA®, Saridon® (Tabela 2, Tabela 3) (Kostowski 2008; PKL Pharminindex kompendium leków, 2012, Index Leków MP, 2012). Zastosowana z alkaloidami sporyszu ma korzystne działanie w migrenowych bólach głowy. Wykorzystywana jest również jako słaby bronchodilator w leczeniu astmy o średnim stopniu nasilenia objawów; w zatruciach narkotykami i alkoholem, w zapaści naczyniowej, w przebiegu chorób zakaźnych, niedociśnieniu, stanach wyczerpania fizycznego i psychicznego (Pollard i wsp., 1987).

Tabela 2. Preparaty farmaceutyczne zawierające kofeinę dostępne na receptę (Kostowski, 2008; PKL Pharminindex kompendium leków, 2012; Index Leków MP)

preparat farmaceutyczny	zawartość kofeiny
kofeina + ergotamina	
Coffecorn Forte	100 mg / draż.
Coffecorn Mite	25 mg / draż.

Kofeina stosowana jest w krótkotrwałym dopingu bezpośrednio przed zawodami lub w trakcie ich trwania podobnie jak niketamid, lobelina, pretkamid, glikozydy naparstnicy oraz leki rozkurczające naczynia wieńcowe wpływa pobudzająco na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy (Kozłowski i Rewerski, 1980).

Tabela 3. Preparaty farmaceutyczne zawierające kofeinę dostępne bez recepty (Kostowski, 2008; PKL Pharminindex kompendium leków, 2012; Index Leków MP)

preparat farmaceutyczny	zawartość kofeiny
Kofex (z cukrem / bez cukru)	40 mg / tabl.
kwas acetylosalicylowy + kofeina	
V-Piryna Zdrovit	50 mg / tabl
Aspiryn Activ	50 mg / tabl.
Doloprim	50 mg / tabl.
Kopiryna	50 mg / tabl.
Pluspiryna	50 mg / tabl.
kwas acetylosalicylowy + kofeina + etenzamid	
Erka	50 mg / tabl.
Etopiryna	50 mg / tabl.
Koferina	50 mg / tabl.
kwas acetylosalicylowy + kofeina + paracetamol	
Neopyrin ASA	50 mg / tabl.
Coldrex	25 mg / tabl.

kofeina + kodeina + paracetamol	
Solpadeine	30 mg / kaps.
kofeina + paracetamol	
Apap Extra	65 mg / tabl.
Codipar Plus	65 mg / tabl.
Gripex Control	50 mg / tabl.
Kofepar	50 mg / tabl.
kofeina + paracetamol + propyfenazon	
Cefalgin	50 mg / tabl.
Saridon	50 mg / tabl.
kwas askorbinowy + kofeina + chlorfenamina + paracetamol	
Gripostad C	25 mg / kaps.
kofeina + wyciąg z zarodków kola + nalewka z konwalii mianowana + nalewka z głogu + nalewka z kozłka	
Cardilol C	72 mg
kofeina + niketamid	
Cardiamid-Coffein	100 mg

Działania niepożądane kofeiny

Mimo, że kofeina należy do naturalnych metyloksantyn, które w dużej ilości znajdują się w diecie, jej nadmierne przyjmowanie nie jest obojętne dla organizmu. Przy dużych dawkach (250 – 750 mg) pojawiają się objawy przedawkowania m.in. uczucie zmęczenia, ośpienie, mdłości, ból głowy, zaburzenia snu, zwiększone napięcie mięśni i arytmia serca. Dawki powyżej 750 mg powodują dodatkowo dreszcze, wzmożone pragnienie, „dzwonięcie w uszach”, biegunkę, wymioty, zaburzenia widzenia (postrzeganie błysków światła) i utrudnienia oddychania. Skrajne przedawkowanie prowadzi do drgawek (Prescott, 1989).

Ostre zatrucie kofeiną powoduje znaczne pobudzenie psychoruchowe, tachykardię, zaburzenia rytmu serca, hipertonię i drgawki. W wyniku porażenia układu oddechowego może nastąpić zgon. Nadmierne zażywanie kofeiny prowadzi do zatrucia przewlekłego, charakteryzującego się „gonitwą myśli”, niepokojem, przyspieszoną czynnością serca oraz nadmierną diurezą (Nawrot i wsp., 2003; Burdan, 2000). Spożycie niewielkiej ilości kofeiny na pół godziny przed snem powoduje trudności w zasypianiu, płytki sen i jego obniża jakość (Kostowski, 2008; PKL Pharmindex kompendium leków, 2012).

Kofeina nie powoduje uzależnienia fizycznego, jednak zaprzestanie przyjmowania regularnych dawek (nawet małych, rzędu 100 mg dziennie) powoduje powstawanie tzw. efektu odstawienia, trwającego od 2 do 5 dni. Działanie to manifestuje się bólem głowy, uczuciem zmęczenia, obniżoną zdolnością koncentracji. Objawy ustępują prawie natychmiast po przyjęciu nawet niewielkiej dawki metyloksantyny (Nawrot i wsp., 2003).

Badania doświadczalne wskazują, że toksyczność kofeiny zależy od drogi podania. Dla szczura LD_{50} przy podaniu doustnym wynosi 192 mg/kg. W przypadku podawania dootrzewnowego, dożylnego i podskórnego dawki są odmienne i wynoszą odpowiednio: 262, 105 i 170 mg/kg. Dawka śmiertelna dla człowieka, wyliczona empirycznie na podstawie analizy ostrych zatruc, szacowana jest na 150 mg/kg m.c. (Nawrot i wsp., 2003). W literaturze opisano przypadek zgonu po spożyciu już 6,5g kofeiny (Nawrot i wsp., 2003). Inne doniesienia mówią o śmierci dwóch osób: kobiety, która przyjęła 192mg/l oraz mężczyzny po spożyciu 567mg/l (Kerrigan i Lindsey, 2005).

Jak wspomniano powyżej kofeina z łatwością przenika przez barierę łożyskową, a także do mleka matek karmiących. Wielokrotnie podejmowano próby oceny wpływu kofeiny na rozwój embrionalny i płodowy. W wielu pracach doświadczalnych na zwierzętach wykazano teratogenne i embriotoksyczne działanie dużych dawek kofeiny. Dane te zostały częściowo potwierdzone w badaniach klinicznych i epidemiologicznych (Burdan, 2000; Christian i Brent, 2001; Nishimura i Nakai, 1960).

Do chwili obecnej nie jest wyjaśnione czy temperatura, w jakiej przyjmowane są poszczególne produkty spożywcze zawierające kofeinę, wpływa na jej toksyczność. Jest to istotne, zwłaszcza że produkty zawierające tę metyloksantynę spożywane są w zakresie temperatur wahającym się przeciętnie od 4 do 60°C. Tak szeroka rozpiętość zmienia biodostępność kofeiny, co może skutkować odmienną farmakodynamiką oraz zmieniać w znacznym stopniu jej tolerancję (Yang i wsp., 2007).

Istnieje szereg doniesień literaturowych w których podkreśla się szereg czynników osłabiających tkankę kostną. Na podstawie dostępnej literatury podkreśla się znaczący wpływ kofeiny (zwłaszcza w dużych dawkach) na gęstość mineralną kości (zwłaszcza u kobiet po okresie menopauzy). Autorzy pracy (Rapturi i wsp., 2001) przebadali grupę kobiet w przedziale wiekowym 65-77 lat przyjmujących dziennie ponad 300 mg kofeiny. Metodą densytometryczną określili BMD (*Bone Mineral Density*) dla bliższego odcinka kości udowej (krętarz i szyjka kości udowej) i kręgosłupa lędźwiowego. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wysokie dawki metyloksantyny powodowały zwiększoną utratę tkanki kostnej we wszystkich mierzonych odcinkach, a zwłaszcza w kręgosłupie lędźwiowym. Zwiększona była także zawartość osteokalcyny w surowicy. Dodatkowo przy spożyciu ponad 1000 ml kofeiny na dobę przez kobiety w wieku od 48-77 lat następowała utrata 1,6 mmol/d wapnia w organizmie (Halling i wsp., 1992). Podobne spostrzeżenia obserwuje się w pracy Dworzański i wsp. (Dworzański i wsp., 2010). Potwierdzają oni niekorzystny wpływ kofeiny na kości u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Autorzy pracy (Hernandez-Avila i wsp., 1991) badając kobiety w wieku 50-59 lat stwierdzili, że przyjmowanie kofeiny w dawce około 400 mg/d przez sześć lat wiązało się z podwyższonym ryzykiem występowania urazów biodra w tej grupie wiekowej. Wyniki badań wskazują jednoznaczny związek pomiędzy spożywaniem kofeiny, a pojawianiem się złamań patologicznych u kobiet po okresie menopauzy. Uzupełnieniem powyższych wyników jest praca przedstawiona przez Meyer'a i wsp. (Meyer i wsp., 1997). Autorzy prowadzili badania nad grupą kobiet o 10 lat młodszych (40-49 lat). Wykazali oni, że wypijanie ponad dziewięciu filiżanek kawy dziennie, z jednoczesnym przyjmowaniem małej ilości wapnia z pożywieniem, zwiększało ryzyko złamań w obrębie kości.

W przypadku młodych kobiet w wieku 19-26 lat, kofeina podawana w dawce 100 mg/d zmniejsza BMD szyjki kości udowej o 0,0069 g/cm², a w kręgosłupie lędźwiowym o 0,0119 g/cm² (Conlisk i Galuska, 2000). Ubytek BMD nie różnił się pomiędzy kobietami przyjmującymi małą i dużą ilością wapnia. Pewne właściwości protekcyjne zaś mogą pełnić doustne środki antykoncepcyjne. Tego typu spostrzeżenia zaobserwowano na grupie kobiet w podobnym przedziale wiekowym (20-29 lat) przyjmujących kofeinę w dawce 90 mg/d (Ribeiro-Alves i wsp., 2003). Równoczesne stosowanie środków antykoncepcyjnych związane jest najprawdopodobniej z redukcją wydzielania przez nerki najbardziej aktywnego metabolitu kofeiny jakim jest paraksantyna. U kobiet w grupie kontrolnej odnotowano zwiększenie ilości wydalanych z moczem minerałów (wapń, magnez, cynk, potas i fosfor).

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono szczególnie niekorzystny wpływ kofeiny na tkankę kostną w okresie ciąży (Olchowik i wsp. 2011). Metyloksantyna podawana w dawce 30 mg/dobę szczurom białym rasy Wistar (CRL:(WI)WUBR) powodowała obniżenie parametrów biomechanicznych tkanki kostnej (maksymalne obciążenie, obciążenie do granicy sprężystości, maksymalne naprężenie, odkształcenie do punktu maksymalnego obciążenia).

Autorzy pracy Chen i wsp. (Chen i wsp., 1999) badali wpływ kofeiny na równowagę metaboliczną i stężenie w tkankach fluorków, wapnia i fosforu u samic szczurów rasy Sprague-Dawley. Kofeina była podawana zwierzętom w wodzie pitnej w dawkach: 3; 25 lub 100 mg/kg/d wraz z fluorem podawanym w dawce 0,8 mg/kg. Do pożywienia zwierząt dodawano wapń i fosfor pod postacią dwuzasadowego fosforanu wapnia w stężeniu 0,51 lub 0,4 %. Podaż kofeiny nie wpływała na wchłanianie, wydalanie z moczem lub równowagę fluorków, jak również na stężenie fluorków w surowicy, szkieletie i kościach. Nie wpływała także na stężenie wapnia i fosforu w surowicy. Stwierdzono natomiast wzrost ilości wydalanego wapnia z moczem w grupie przyjmujących kofeinę w dawce 100 mg/kg. Jednak efekt ten nie był na tyle silny, by zmienić istotnie równowagę wapniową organizmu szczura. W grupie narażonej na działanie największej dawki kofeiny (100 mg/kg) zawartość fazy mineralnej w nasadzie kości udowej oraz zawartość minerałów (BMC, *Bone Mineral Content*) w piszczeli były znacząco zmniejszone.

W pracy (Lloyd i wsp., 1998) stwierdzono, że kofeina przyjmowana w dawkach < 25 mg/d, 25-50 mg/d, > 50 mg/d przez dziewczynki w wieku 12-18 lat nie spowodowała zmian w gęstości mineralnej kości. Wartości parametrów BMD i BMC nie różniły się pomiędzy grupami dziewczynek przyjmujących i nie przyjmujących kofeiny. Uzupełnieniem wyżej opisanych wyników może być doświadczenie przedstawione przez Bounds i wsp. (Bounds i wsp., 2005). Autorzy pracy badali różne czynniki ryzyka wpływające na gęstość mineralną kości i na zawartość minerałów w kościach u ośmiolatek. Pozytywny wpływ na tkankę kostną miały: przyjmowane z pożywieniem białko, fosfor, żelazo, cynk oraz witamina K. Natomiast przyjmowanie kofeiny w tej grupie wiekowej, nie było czynnikiem wpływającym na mierzone parametry tkanki kostnej.

Wśród czynników mogących ochronnie wpływać na kość, jest równoczesna substytucja preparatami wapnia (Heaney, 2002). Harris i wsp. (Harris i Dawson-Hughes, 1994) wykazali, że kofeina przyjmowana w dużych ilościach (ponad 450 mg/d) przez kobiety w okresie pomenopauzalnym powodowała zwiększoną utratę gęstości mineralnej kości, jednak jedynie w przypadku przyjmowania małej ilości wapnia (poniżej 800 mg/d).

Autorzy (Rapturi i wsp., 2007) próbowali wytłumaczyć molekularny mechanizm wpływu kofeiny na kości. 1,25-dihydroksy witamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) odgrywa kluczową rolę w regulacji metabolizmu kości. Receptor dla tej witaminy (VDR, *Vitamin D Receptor*) występuje na osteoblastach. Badano wpływ różnych dawek kofeiny

(0,2; 0,5; 1,0; 10 mmol) na ekspresję VDR indukowaną witaminą $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na komórki ludzkich osteoblastów. Stwierdzono także efekt kofeiny na indukowaną witaminą $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktywność fosfatazy zasadowej, powszechnie używanego markera aktywności osteoblastów. Kofeina, stosowana w dawce 1 i 10 mmol, powodowała zmniejszenie indukowanej przez witaminę $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ekspresji VDR o odpowiednio 50 i 70%. Dodatkowo w tych dawkach aktywność fosfatazy zasadowej, indukowana witaminą $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ była również zmniejszona, co wpływało na funkcję osteoblastów. Podstawowa aktywność fosfatazy zasadowej nie była zmieniona przez rosnące dawki kofeiny. Kofeina wpływała zatem na ekspresję VDR stymulowaną witaminą $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oraz na kontrolowane witaminą $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ działanie ludzkich osteoblastów. Dodatkowo metyloksantyna powoduje zmiany w żywotności osteoblastów i zwiększa tempo ich apoptozy (Tsuang i wsp., 2006).

Spożycie kofeiny

Codziennie, globalne spożycie kofeiny szacuje się na 3 – 7 mg/kg masy ciała (m.c.) co dopowiada około 200 mg; a średnie roczne wynosi około 4,5 kg/osobę. Rocznie na świecie spożywa się około 118 ton kofeiny. W krajach skandynawskich spożycie kofeiny jest większe, na przykład w Finlandii dochodziło do 12,2 kg/osobę/rok (Narod i wsp., 1991; Shardein, 1993). W USA wynosi 3 mg/kg oraz 5 – 7 mg/kg dla spożywających ją w nadmiernej ilości (90 paracentyl). Warto podkreślić, że u osobników poniżej 18 r.ż. wartości te wynoszą odpowiednio 1 i 2 mg/kg. Nieznacznie większe spożycie kofeiny wykazano w populacji brytyjskiej i wynosi ono dla ogółu 4 mg/kg, a dla osób spożywających nadmierne ilości 7,5 mg/kg. Wśród dzieci i młodzieży wielkość spożycia szacowana jest odpowiednio na 3 i 4 – 7 mg/kg (Barone i Roberts, 1996).

W zestawieniu przedstawionym przez Barone i Roberts'a największe spożycie występuje w Danii i wynosi 7,0 oraz 14,9 mg/kg odpowiednio dla ogółu społeczeństwa oraz dla populacji spożywającego kofeinę w nadmiernej ilości. U osobników poniżej 18 r.ż. spożycie jest jednak mniejsze i wynosi poniżej 2,5 mg/kg dla ogółu populacji oraz 2 – 6 mg/kg, a dla spożywających ją w większej ilości. Warto podkreślić, że dzienne spożycie kofeiny przez kobiety w ciąży w USA wynosi 1 mg/kg, w Wielkiej Brytanii 3,4 mg/kg, a w Dani 5,8 mg/kg. W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących spożycia kofeiny w populacji polskiej (Barone i Roberts, 1996).

Zawartość kofeiny w 150 ml herbaty wynosi średnio 27 mg, w kawie parzonej około 82 mg. Czekolada gorzka zawiera 20 mg w 28 g produktu, napoje energetyzujące - średnio 32 mg / 100 ml, a typowa 180 ml kola zawiera od 15-24 mg kofeiny (Tabela 1) (Barone i Roberts, 1996).

Opierając się na bieżących doniesieniach standardowa zawartość kofeiny w produktach spożywczych w USA wynosi odpowiednio dla kawy: parzonej – 85mg/150ml; rozpuszczalnej – 60mg/150ml; bezkofeinowej – 3mg/50ml; dla herbaty: liściastej bądź paczkowanej – 30mg/150ml; rozpuszczalnej – 20mg/150ml; dla coli – 18mg/180ml; dla coli bezkofeinowej – 0; dla gorącej czekolady oraz kakao – 4mg/150ml; dla mleka czekoladowego – 4mg/180ml; dla cukierków czekoladowych- 5 – 20mg/100g. Natomiast w Wielkiej Brytanii (UK) i Dani wartości zalecane są nieco wyższe i wynoszą odpowiednio dla: herbaty – 26mg/100ml; kawy rozpuszczalnej – 35mg/100ml; kawy bezkofeinowej- 2mg/100ml; coli – 10mg/100ml; warzonej kawy: UK – 80mg/100ml; Dania – 80mg/100ml (Barone i Roberts, 1996).

W zależności od regionu świata i panujących tam zwyczajów spożywa się kofeinę w różnych produktach, nie tylko pod postacią kawy. I tak w krajach Europy północnej tj. Finlandii (11,4 kg/osobę/rok), Szwecji (7,9 kg/osobę/rok), Dani (8,1 kg/osobę/rok), Holandii (8,98 kg/osobę/rok) oraz Norwegii (9 kg/osobę/rok) przeważa konsumpcja kawy. Herbata najczęściej wypijana jest w Wielkiej Brytanii (2,3 kg/osobę/rok) i Irlandii (1,5 kg/osobę/rok), chociaż spożycie jej w porównaniu do kawy jest porównywalne lub niższe i wynosi odpowiednio 2,2 kg/osobę/rok oraz 2,3 kg/osobę/rok. W Argentynie i Paragwaju głównym źródłem kofeiny są orzeszki koki (>12 kg/osobę/rok). Największe spożycie kakao obserwuje się w Islandii, Irlandii i Francji. Tam przeciętny obywatel spożywa około 10,96 g/dziennie (World Resource Institute, 2003).

Podsumowanie

Kofeina jest szeroko rozpowszechniona w przemyśle spożywczym. Obecna w produktach energetyzujących, doskonale sprawdza się w sytuacjach wymagających zwiększonej koncentracji. Będąc składnikiem kawy, czy herbaty jest powszechnym napojem spożywanym przez ogół społeczeństwa. Jednak nie można zapominać, że regularne przyjmowanie tej substancji, może prowadzić do pojawienia się szeregu działań ubocznych ze strony układu nerwowego czy naczyniowo-sercowego. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że kofeina z łatwością przechodzi przez barierę łożyskową, a także do mleka matek karmiących. Według FDA (*Food and Drug Administration*- Amerykańska Komisja ds. Żywności i Leków) spożywanie środków spożywczych zawierających kofeinę przez kobiety będące w ciąży powinno być ograniczane do minimum (Griggs i wsp., 1998).

Literatura:

1. Arnaud M.J. (1984). Products of metabolism of caffeine. W: Dews P.B. (Red). Caffeine. Springer Verlag. Berlin. 3 – 38.
2. Arnaud M.J. (1999). Caffeine: chemistry and physiological effects. in: Encyclopedia of Human Nutrition. Sadler M.J., Stain J.J., Caballero B. (Red). Academic Press. San Diego. 206 – 214.
3. Barone J.J., Roberts H. (1996). Caffeine consumption. Food Chem Toxicol. 34, 119 – 129.
4. Benowitz N.L. (1990). Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med. 41, 277 – 288.
5. Berger A. 1988. Effects of caffeine consumption on pregnancy outcome. A review. J Reprod Med. 33, 945 – 956.
6. Bienvenu T., Pons G., Rey E. Richard M.O., d'Athis P., Olive G. (1990). Effect of hypophysectomy on caffeine elimination in rats. Fundam Clin Pharmacol. 4, 393 – 399.
7. Bonati M., Latini R., Galletti F., Young J.F., Tognoni G., Garattini S. (1982). Caffeine disposition after oral doses. Clin Pharmacol Ther. 32, 98 – 106.
8. Bounds W., Skinner J., Carruth B.R., Ziegler P. (2005). The relationship of diet ary and life style factors to bone mineral indexes in children. J Am Diet Assoc. 105, 735-741.
9. Burdan F. (2000). Teratogenic and embriotoxic effects of caffeine: facts and hypoteses. Pol Merkur Lekarski. 9, 726 – 728.
10. Burg A.W. (1975). Physiological disposition of caffeine. Drug Metab Rev. 4, 199 – 228.
11. Chen X., Whitford G.M. (1999). Effects of caffeine on fluoride, calcium and phosphorus metabolism and calci-field tissues in the rat. Arch Oral Biol. 44, 33-39.
12. Christian M.S., Brent R.L. (2001). Teratogen update: Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. Teratology. 64, 51 – 78.
13. Conlisk J.A., Galuska A.D. (2000). Is caffeine associated with bone mineral den sity in Young adult women? Prev Med. 31, 562-568.
14. Cornelis M.C. i wsp. (2006). Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. JAMA. 295, 1135 – 1141.
15. Cornelis MC, El-Sohemy A. (2007). Coffee, caffeine, and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol. 18, 1, 13-9.
16. Countries by coffee consumption per capita. World Resource Institute. (2003).
17. Davis J.M., Zhao Z. i wsp. (2003). Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 284; 399 – 404.
18. Dworżański W., Burdan F., Potembska E., Tomaszewski M., Tomaszewska M., Olchowik G. (2010). Kofeina a rozwój osteoporozy. Zdr Publ. 120, 1, 93-96.
19. Fisone G., Borkvist A., Usiello A. (2004). Caffeine as a psychomotor stymulant: mechanizm of action. CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 61; 857 – 872.
20. Gao H, Zhang Z, Wan X. (2012). Influences of charcoal and bamboo charcoal amendment on soil-fluoride fractions and bioaccumulation of fluoride in tea plants. Environ Geochem Health. 2012 May 13. (Epub ahead of print)
21. Garattini S., Bonati M., Latini R. (1979). Studies on the kinetics and metabolism of caffeine. W: Proceedings of first international caffeine committee workshop. Honolulu. Hawaii.
22. Garattini S., Bonati M., Latini R. (1980). Studies on the kinetics and metabolism of caffeine. W: Proceedings of third international caffeine committee workshop. Hunt Valley. Maryland.
23. Graham H.N. (1984). Tea: the plant and its manufacture, chemistry and consumption of the beverage. W: Spiller G.A. (Red). Progress in clinical and biological research. Tom 159. The methylxanthine beverages and foods: chemistry, consumption and health effects. Alan R Liss Press, New York. 29 – 74.
24. Griggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. (1998). Drugs in pregnancy and Lactation. William and Wilkins. Baltimore.
25. Happonen P., Voutilainen S., Tuomainen T.P., Salonen J. T. (2006). Catechol-o-methyltransferase gene polymorphism modifies the effect of coffee intake on incidence of acute coronary events. PLoS ONE. 1, e117.
26. Harris S.S., Dawson-Hughes B. (1994). Caffeine and bone loss in health postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 60, 573-578.
27. Hasling C., Sondergaard K., Charles P., Mosekilde L. (1992). Calcium metabolism in postmenopausal osteoporotic women is determinated by diet ary calcium and coffee intake. J Nutr. 122, 1119-1126.
28. Heaney R.P. (2002). Effects of caffeine on bone and calcium economy. Food Chem Toxicol. 40, 1263-1270.
29. Hernandez-Avila M., Coldits G.A., Stampfer M.J., Rosner B., Speizer F., Willett W.C. (1991). Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in Middle-aged women. Am J Clin Nutr. 54, 157-163.
30. Index Leków MP (online) dostęp: <http://www.mp.pl/leki/>.

31. Keijzers G.B., De Galan B. E., Track C. J., Smits P. (2002). Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 25:364–369.
32. Kerrigan S., Lindsey T. (2005). Fatal caffeine overdose: Two case reports. *Forensic Sci Int*. 153, 67 – 69.
33. Kostowski W. (2008). *Farmakologia – podstawy farmakoterapii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
34. Kozłowski S., Rewerski W. (1980). *Doping*. PZWL. Warszawa.
35. Latini R., Bonati M., Castelli D., Garattini S. (1978). Dose – dependent kinetics of caffeine in rats. *Toxicol Lett*. 2, 267 – 270.
36. Lloyd T., Johnson-Rollings N., Eggli D., Kieselhorst K., Mauger E.A. (1998). Dietary caffeine intake is not correlated with adolescent bone gain. *J Am Coll Nutr*. 17, 454-457
37. Lopez-Garcia E. i wsp. (2006). Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation*. 113, 2045 – 2053.
38. MacKenzie T., Comi R., Sluss P., Kesari R., Manwar S., Kom J., Larson R., Baron J.A. (2007). Metabolic and hormonal effects of caffeine randomized, double – blind, placebo – controlled crossover trial. *Metab Clin Exp*. 56, 1694 – 1698.
39. Meyer H.E., Pedersen J.I., Loken E.B., Tverdal A. (1997). Dietary factors and the incidence of hip fracture in Middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol*. 145, 117-123.
40. Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE. (2008). Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 87, 5, 1254-61.
41. Narod S.A., DeSanjose S., Vitoria C. (1991). Caffeine during pregnancy: a reproductive hazard? *Am J Obstet Gynecol*. 164, 1109 – 1114.
42. Nawrot P., Jordan S., Eastwood J., Hugenholtz A., Feeley M. (2003). Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*. 20, 1 – 30.
43. Nehling A. (1999). Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and Animals data. *Neurosci Biobehav Rev*. 23, 563 – 676.
44. Neims A.H., Von Borstel R.W. (1983). Caffeine: metabolism and biochemical mechanisms of action. W: Wurtman R.J., Wurtman J.J. (Red). *Nutrition and the brain*. Tom 6. Raven Press, New York. 1-30.
45. Nishimura H, Nakai K. (1960). Congenital malformations in offspring of mice treated with caffeine. *Proc Soc Exp Med*. 104, 140 – 142.
46. Nolen G.A. (1989). The developmental toxicology of caffeine. W: Kalter H. (Red) *Issues and reviews in teratology*. Tom 4. Plenum Press, New York. 305-350.
47. Olchowik G., Chadaj-Polberg E., Tomaszewski M., Polberg M., Tomaszewska M. (2011). The influence of caffeine on the biomechanical properties of bone tissue during pregnancy in a population of rats. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 49, 3, 504-511.
48. Pereira M. A. i wsp. (2006). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Arch. Intern. Med*. 166, 1311 – 1316.
49. PKL Pharminindex kompendium leków. Medi Media International, Warszawa. (2007).
50. Pollard I., Jabbour H., Mehrabani P.A. (1987). Effects of caffeine administered during pregnancy on fetal development and subsequent function in the adult rat: prolonged effects on the second generation. *J Toxicol Environ Health*. 22, 1 – 16.
51. Prescott L. (1989). *Analgesis*. Practitioner. 200, 84 – 92.
52. Rapturi P.B., Gallagher J.C., Kinyamu H.K., Ryschon K.L. (2001). Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr*. 74, 694-700.
53. Rapturi P.B., Gallagher J.C., Nawaz Z. (2007). Caffeine decreases vitamin D receptor protein expression and 1,25(OH)₂D₃ stimulated alkaline phosphatase activity in human osteoblast cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 103, 368-371.
54. Ribeiro-Alves M.A., Trugo L.C., Donangelo C.M. (2003). Use of oral contraceptives blunts the calciuretic effects of caffeine in young adult women. *J Nutr*. 393-398.
55. Shalleck J. (1981). *Tea*. Vicing Press, New York.
56. Shardein J. (1993). *Chemically induced birth defects*. WYd. 2. Marcel Dekker, New York.
57. Sofi F, Conti AA, Gori AM, Eliana Luisi ML, Casini A, Abbate R, Gensini GF. (2007). Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 17, 3:209-23.
58. Spiller G.A. (1984). The chemical components of coffee. W: Spiller G.A. (Red) *Progress in clinical and biological research*. Tom 158. The methlyxanthine beverages and foods: chemistry, consumption and health effects. Alan R Liss, New York. 1 – 47.

59. Stavric B., Gilbert S.G. (1990). Caffeine metabolism: a problem in extrapolating results from animal studies to humans. *Acta Pharm Jugosl.* 40, 475 – 489.
60. Tsuang Y.H., Sun J.S., Chen L.T., Sun S.C.K., Chen S.C. (2006). Direct effects of caffeine on osteoblastic cells metabolism: the possible causal effect of caffeine on the formation of osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 1, 7, 1749-1799.
61. van Dam R.M. i wsp. (2005). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 294; 97 – 104.
62. Yang D.J., Hwang L.S., Lin J.T. (2007). Effects of different steeping methods and storage on caffeine, catechins and gallic acid in bag tea infusions. *J Chromatogr A.* 1139.
63. Zancheta R., Possi A.P., Planeta C.S., Marin M.T. (2012). Repeated administration of caffeine induces either sensitization or tolerance of locomotor stimulation depending on the environmental context. *Pharmacol Rep.* 64, 1, 70-7

COFFEINE-ITS ADVENTAGES AND SIDE EFFECTS

Tomaszewski Marek^{1,2}, Tomaszewska Monika³, Olchowik Grażyna^{2,4}

¹Department of Human Anatomy Medical University of Lublin

²Pope John II University in Biała Podlaska, Institute of Health

³I Department of Radiology, Medical University of Lublin

⁴Department of Biophysics Medical University of Lublin

Tomaszewski M., Tomaszewska M., Olchowik G. (2013), Coffeine-its adventages and side effects. Human and Health, 3 (VII), p. 56-63

Summary: Caffeine is omnipresent in the food industry. It can be found in energizing products and it works best in situations which demand an increased concentration. As a coffee or tea ingredient it is widespread beverage consumed by the majority of the society. Nevertheless, we should remember that regular consumption of this substance may lead to several side effects of the nervous, cardio-vascular and reproductive systems. The article contains current state of knowledge on the features of caffeine, possibilities of its application including its harmful impact on the human body.

Key words: caffeine, caffeine consumption, mobilizing activity, caffeine overdosing

Introduction

Caffeine (1,3,7 tri-methylo-xanthine) is omnipresent in nature. Currently there are almost 60 species of plants which contain methyloxanthine (Shalleck, 1981). It comes from the seeds of coffee bush *Coffea Arabica*, and it also appears in the family of *Theace* and *Sterculiaceae*. Among the cultivated plants used for obtaining the stimulant the largest amount is received from the tea leaves of *Folium Theae* (1,2 – 4,5%), while the smallest one is received from the seeds of cacao-tree (0,3%). Coffee seeds contain, depending on the variety, from 0,3 to 2,5% of caffeine (Graham, 1984; Spiller, 1984). Among comestible products coffee and tea as well as products with processed cacao-tree seed contain the largest amount of caffeine. (Table 1) (Gao, 2012).

Table 1. Content of caffeine in comestible products (Barone i Roberts, 1996)

Product name	Mass/Capacity	Contents (mg)	
		Range	Average
Dark chocolate	28 g	5 – 35	20
Milk chocolate	28 g	1 – 15	6
Tea	150 ml	8 – 91	27
Tea in leaves	150 ml	30 – 48	41
Instant tea	150 ml	24 – 31	28
Cocoa	150 ml	2 – 7	4
Caffeine free brewed coffee	150 ml	2 – 5	2
Instant caffeine-free coffee	150 ml	2 – 6	4
Brewed coffee	150 ml	37 – 128	82
Instant coffee	150 ml	21 – 117	71
Coke	180 ml	15 – 24	-
Caffeine-free coke	180 ml	0	0
Diet coke	180 ml	13 – 29	-
Diet caffeine-free coke	180 ml	0	0
Chocolate milk	240 ml	2 – 7	5
Energy drinks	100 ml	30 – 55	32
Energy sweets	100 g	5 – 20	-

Address for correspondence: Medical University of Lublin; Reclawickie Av. 1; 20-059 Lublin; e-mail: tomaszewski.marek@gmail.com

Caffeine is absorbed from the alimentary track fast and completely and its biological availability is close to 100%. It is marked in blood plasma after 30-45 minutes from being consumed (Bonati i wsp. 1982; Garattini i wsp. 1979; Latini i wsp. 1978). The degree of absorption depends on the dose and the type of food which it is an ingredient of (Bonati i wsp. 1982; Garattini i wsp. 1980). Methylxanthine easily passes through biological membranes, including the blood-brain barrier, placental barrier as well as amniotic liquor, mother milk and semen. Its distribution in the organism depends on water content of the various tissues (Arnaud, 1999; Berger, 1988; Zancheta i wsp., 2012).

Caffeine metabolism is dependent on many factors such as: gender, age and physical state. For the newborns the period of half-life lasts for 4 days, while for small children and teenagers between 6 and 13 years old it decreases to 2-3 hours (Neims i Von Borstel, 1983). For healthy and non-smoking adults the half-life is within the boundaries of 2 to 6 hours, while for pregnant women it increases to 10-20 hours (Arnaud, 1984). Similarly, hormonal contraception slows down the metabolism of caffeine twice (Bienvenu, 1990). Other stimulants, especially tobacco which significantly speeds up transformation of caffeine is not neutral to its metabolism (Burg, 1975).

The majority of caffeine transformations take place in liver. The key metabolites include 1-methyluric acid and 1,3 dimethyluric acid as well as 1-methylxanthin, 7-methylxanthin and 1,7-dimethylxanthin. So far accumulation of the substance in the organism has not been noted. Newborns and children until 8-9 months old excrete 85% of caffeine directly within urine in an unprocessed form. Older persons excrete less than 10% of the consumed dose in an unprocessed form while the remaining part falls under derivatives of uric acid and xanthin (Nolen, 1989; Stavric i Gilbert, 1990).

The mechanism of caffeine function is related to the blocking of adenosine receptors and freeing of neurotransmitters stimulating central nervous system (CNS). It is also suggested that it triggers suppressing of phosphodiesterase with the proceeding increase of cyclical thickening of 3',5'-adenosinemonophosphate (cAMP, *cyclic-Adenosine-Mono-Phosphate*) and cyclical guanosinemonophosphate (cGMP, *cyclic-Guanosine-Mono-Phosphate*). This mechanism cannot be however understood as basic as it occurs in doses close to toxic ones (Davis i wsp., 2003; Kostowski, 2008; Nehling, 1999).

Adenosine stimulates membrane pre and post synaptic receptors OUN. Stimulation of the postsynaptic receptor leads to the suppression of bioelectric function of the neuron, while presynaptic stimulation leads to the freeing of neurotransmitters of among others acetylcholine, dopamine, noradrenaline, serotonin, glutamic acid and Gamma-Amino-Butyric Acid (GABA, *Gamma-Amino-Butyric Acid*). In OUN there are at least two subtypes of adenosine receptor. Stimulating the A1 receptor leads to the decrease of adenylyl cyclase activity, while stimulating A2 receptor intensifies the cAMP synthesis. It ought to be noted that adenosine on its own has a clearly more significant relatedness to receptor A1. (Davis i wsp., 2003; Kostowski, 2008; Nehling, 1999).

Caffeine, by blocking adenosine receptors selectively competitively, limits the impact of adenosine. It triggers the ejection of catecholamines (central mobilization activity) and blocks the release of histamine and leukotrienes from mastocytes of respiratory track (preventing bronchus contractions) (Benowitz, 1990).

Impact of caffeine on biological organism

Caffeine is widely known as OUN stimulant. It stimulates respiratory center as a result of an increase of its sensitivity towards carbon dioxide. It significantly activates cerebral cortex bettering the association processes bearing at the same time the feeling of fatigue, tiredness and sleepiness (Davis i wsp., 2003; Fisone i wsp., 2004).

Actions also anorectic. In larger doses (above 0,5g) it causes excitement, tachycardia and even tetanic contractions. Similarly to other purine alkaloids it acts diuretically (however to a lesser extent than ie. theobromine, theophyllin, proteobromin or diprophyllin), stimulates the production of gastric juice, enlarges smooth muscles of bronchus and of biliary tracks, limits the function of blood platelets. By impacting directly the autonomic ganglion it eases also the transfers within the conducting system. Despite such multi-direction functions it increases the blood pressure only slightly. In case of coronary vessels, brain vessels, kidney vessels and those supporting muscles and skin it causes their expansion (Kostowski, 2008; Nehling, 1999; Nawrot i wsp., 2003).

Caffeine actively stimulates the heart, increasing its contracting movements (chronotropic positive action, minute volume increases), increasing their strength (inotropic positive action) and intensifying the tension of the fibers (tonotropic positive action). Thus, minute volume increases, ejecting volume decreases due to the incomplete diastole of the heart muscle (Cornelis i El-Sohemy, 2007; Lopez-Garcia i wsp 2006, Sofi i wsp., 2007). In rare cases of persons consuming this beverage, individual genetic predispositions may cause an increased risk of heart attack. Scientific findings indicate that these conditions concerning for the most part polymorphism in the scope of allele CYP1A2 (Cornelis i wsp., 2006), as well as a decrease of activity of COMT (*Catechol-O-Methyl-Transferase*) (Happonen i wsp., 2006).

The research has shown that consuming 6 cups of coffee a day decreases the risk of diabetes type 2 by 22% in comparison to persons who do not consume coffee. The mechanism of this protective function has not been fully explained. On the other hand the authors indicate that a daily consumption of caffeine causes a decrease of sensitivity for insulin, an increase of insulin production and a decrease of glucose tolerance (Keijzers i wsp., 2002; MacKenzie i wsp., 2007; Moisey i wsp., 2008; Pereira i wsp., 2006; van Dam i wsp., 2005).

Caffeine application

Caffeine has found its use as an effective means in fighting a cold and an allergy. It also supports analgetic action of painkillers, especially pirazolon derivatives, p-aminofenol and salicylate (hyper-molecular synergism). There are currently various drugs on the market which contain caffeine, such as Antygrypin®, Apap Extra®, Aspirin Activ®, Cefalgin®, Neopyrin ASA®, Saridon® (Table 2, Table 3) (Kostowski 2008; PKL Pharminindex kompendium leków, 2012; Index Leków MP, 2012). When used together with alkaloids of ergot it has a positive impact on fighting migraine headaches. It is also used as a weak bronchodilator in curing asthma with medium degree of intensity of symptoms; in drug and alcohol poisonings, infectious diseases, vascular collapse, hypotension, state of physical and psychical exhaustion (Pollard i wsp., 1987).

Table 2. Pharmacological preparations which contain caffeine available upon prescription (Kostowski, 2008; PKL Pharminindex kompendium leków, 2012; Index Leków MP)

Pharmacological prepareate	Caffeine content
Caffeine + ergot	
Coffecorn Forte	100 mg / drop
Coffecorn Mite	25 mg / drop

Caffeine is used in short-term doping directly before sport competitions or during their course, similarly to niketamid, lobelin, pretkamid, digitalis glycosides

And drugs unclenching coronary vessels acts stimulating the cardiovascular system and respiratory system (Kozłowski i Rewerski, 1980).

Table 3. Pharmacological preparations which contain caffeine available without prescription (Kostowski, 2008; PKL Pharminindex kompendium leków, 2012; Index Leków MP)

Pharmacological prepareate	Caffeine content
Kofex (with sugar / sugar free)	40 mg / pill
Acetylsalicylic acid + caffeine	
V-Piryna Zdrovit	50 mg / pill
Aspiryn Activ	50 mg / pill
Doloprim	50 mg / pill
Kopiryn	50 mg / pill
Pluspiryn	50 mg / pill
Acetylsalicylic acid + caffeine + etenzamid	
Erka	50 mg / pill
Etopiryna	50 mg / pill
Koferina	50 mg / pill
Acetylsalicylic acid + caffeine + paracetamol	
Neopiryn ASA	50 mg / pill
Coldrex	25 mg / pill
caffeine + codeine + paracetamol	
Solpadeine	30 mg / caplet
caffeine+ paracetamol	
Apap Extra	65 mg / pill
Codipar Plus	65 mg / pill

Gripex Control	50 mg / pill
Kofepar	50 mg / pill
caffeine + paracetamol + propyfenazon	
Cefalgin	50 mg / pill
Saridon	50 mg / pill
Acetylsalicylic acid + caffeine + chlorfenamine + paracetamol	
Gripostad C	25 mg / caplet
caffeine + cola extract+ standardised lily of the valley tincture + crataegi tinctura + valerianae tinctura	
Cardiolol C	72 mg
caffeine + niketamid	
Cardiamid-Coffein	100 mg

Side effects of caffeine

Although caffeine is one of the natural methylxanthines, which in large quantities can be found in a diet, its excessive consumption is not neutral to the human body. At high doses (250 - 750 mg), symptoms of overdose appear, including fatigue, numbness, nausea, headache, sleep disturbances, increased muscle tone and cardiac arrhythmia. Doses greater than 750 mg cause further chills, thirst, "ringing in the ears", diarrhea, vomiting, visual disturbances (flashes of light perception) and difficulty breathing. Extreme overdose leads to convulsions (Prescott, 1989).

Acute caffeine poisoning causes considerable agitation, tachycardia, arrhythmias, hypertonia and seizures. As a result of respiratory paralysis it can be fatal. Excessive consumption of caffeine leads to chronic poisoning, characterized by a "thought race", anxiety, tachycardia, and excessive diuresis (Nawrot et al, 2003; Burdan, 2000). A small amount of caffeine intake consumed half an hour before bedtime causes difficulty in falling asleep, shallow sleep and reduces its quality (Kostowski, 2008; PKL Pharminindex compendium of drugs, 2012).

Caffeine does not cause physical addiction, but the failure to take regular doses (even small, of approx. 100 mg per day) results in the formation of the so-called withdrawal effect, lasting from 2 to 5 days. This effect manifests itself in headaches, fatigue, and decreased ability to concentrate. The symptoms disappear almost immediately after the adoption of even small doses of methylxanthines (Nawrot et al, 2003).

Experimental studies indicate that the toxicity of caffeine is dependent on the way in which it is applied. For a rat, LD50 for oral application equates to 192 mg / kg. In the case of intraperitoneal, intravenous and subcutaneous application, doses are different and are respectively: 262, 105 and 170 mg / kg. The lethal dose for humans, calculated empirically on the basis of acute poisoning is estimated at 150 mg / kg (Nawrot et al, 2003). The literature describes a patient who died after the consumption of 6.5 g of caffeine (Nawrot et al, 2003). Other reports indicate the death of two people: a woman who consumed 192mg / l, and a man after the ingestion of 567mg / l (Kerrigan and Lindsey, 2005).

As mentioned above, caffeine easily crosses the placental barrier, as well as enters milk of the feeding mothers. Many times attempts were made to assess the impact of caffeine on embryonic and fetal development. In many experimental studies on animals it has been shown that there were teratogenic and embryotoxic effects of high doses of caffeine. Such data was partially confirmed in clinical and epidemiological studies (Burdan, 2000; Christian and Brent, 2001; Nishimura and Nakai, 1960).

To date, it has not yet been clarified whether the temperature at which certain products containing caffeine are adopted affects its toxicity. This is important, especially since products which contain methylxanthine are consumed at a temperature ranging on average from 4 to 60 °C. Such a wide range may alter bioavailability of caffeine, which may result in different pharmacodynamics and it may largely change the tolerance (Yang et al, 2007).

There are several reports in the literature which highlight a number of factors weakening the bone tissue. Based on the available literature it is emphasized that there is a significant effect of caffeine (especially in high doses) on bone mineral density (especially among women after menopause). The authors of work (Rapturi et al, 2001) studied a group of women aged 65-77 years receiving daily over 300 mg of caffeine. They defined BMD (*Bone Mineral Density*) through the use of densitometry method for proximal femoral bone segment (trochanter and femoral bone neck) and lumbar spine. The obtained results showed that high doses of methylxanthines associated with an increased bone loss in all measured sections, and particularly in the lumbar spine. Content of osteocalcin in the serum was also increased. In addition, the ingestion of more than 1000 ml of caffeine per day for women aged 48-77 years, was followed by the loss of 1.6 mmol / d of calcium in the body (Hasling et al, 1992). Similar findings are observed in the work of Dworzański et al (Dworzański et al, 2010). They confirm the adverse effects of caffeine on bone among women in postmenopausal age.

The authors (Hernandez-Avila et al, 1991) while examining women aged 50-59 years found that taking caffeine at a dose of approximately 400 mg / d for six years was associated with an increased risk of hip injuries in this age group. The research results show a clear link between the consumption of caffeine, and the appearance of bone fractures among women after menopause. The work presented by Meyer et al compliments these findings (Meyer et al, 1997). The authors conducted research on a group of women about 10 years younger (40-49 years). They found that the consumption of over nine cups of coffee per day, while taking a small amount of calcium at the same time together with other food products, increased the risk of bone fractures.

In the case of young women aged 19-26 years, caffeine applied at a dose of 100 mg / d reduced femoral bone neck BMD by 0.0069 g/cm² and in the lumbar spine by 0.0119 g/cm² (Conlisk and Galuska, 2000). BMD loss did not differ between women receiving small and large amounts of calcium. Certain protective properties may thus act as an oral contraceptive. These types of findings were observed in the group of women in similar age range (20-29 years) receiving caffeine 90 mg / d (Ribeiro-Alves et al, 2003). Simultaneous use of oral contraceptives is associated with a reduction in the secretion probably via the kidneys the most active metabolite of caffeine which is paraxanthyn. Among women in the control group increased amounts of urinary excretion of minerals were noted (calcium, magnesium, zinc, potassium and phosphorus).

Experimental studies revealed particularly negative effects of caffeine on bone tissue during pregnancy (Olchowik et al 2011). Methylxanthine administered at a dose of 30 mg / day to white Wistar rats (CRL: (WI) WUBR) caused a reduction of bone biomechanical parameters (maximum load, the load to the elastic limit, maximum stress, strain to the point of maximum load).

The authors of work Chen et al (Chen et al, 1999) investigated the effect of caffeine on metabolic balance and tissue concentrations of fluoride, calcium and phosphorus among female Sprague-Dawley rats. Caffeine was administered to animals in the drinking water at doses of 3, 25, or 100 mg / kg / d together with fluoride administered at a dose of 0.8 mg / kg. Calcium and phosphorus were added to the animal feed in the form of calcium phosphate dibasic concentration of 0.51 or 0.4%. The supply of caffeine did not alter the absorption, excretion in the urine, or the balance of fluoride, as well as the concentration of fluoride in serum, enamel and bone. Also, it did not affect calcium and phosphorus levels in the serum. There was an increase in calcium excretion in urine in the group treated with caffeine 100 mg / kg. However, this effect was not strong enough to alter significantly the body calcium balance of a rat. In the group exposed to the highest dose of caffeine (100 mg / kg) the content of the mineral phase of the femur bone, and the mineral content (BMC, Bone Mineral Content) in the tibia was significantly reduced.

In the work (Lloyd et al, 1998) it was discovered that caffeine taken at doses <25 mg / day, 25-50 mg / d, > 50 mg / d by girls aged 12-18 years did not cause changes in bone mineral density. The parameter values of BMD and BMC did not differ between the groups of girls receiving and not receiving caffeine. An experience provided by Bounds et al may be a complementation to the above results (Bounds et al, 2005). The authors studied the various risk factors on bone mineral density and bone mineral content among the 8 year olds. The following had a positive effect on bones: protein taken with food, phosphorus, iron, zinc and vitamin K. However, taking caffeine in this age group was a factor that impacted the measured parameters of bone tissue.

Among the factors that might have a protective effect on bones, there is a simultaneous substitution of calcium preparations (Heaney, 2002). Harris et al (Harris and Dawson-Hughes, 1994) have shown that caffeine taken in large quantities (more than 450 mg / d) by postmenopausal women resulted in increased bone mineral density loss, but only in case of receiving a small amount of calcium (below 800 mg / d).

The authors of (Rapturi et al, 2007) tried to explain the molecular mechanism of the impact of caffeine on the bones. 1,25-dihydroxy vitamin D₃ (1,25 (OH) 2D₃) plays a crucial role in the regulation of bone metabolism. The vitamin receptor (VDR, Vitamin D receptor) is present in osteoblasts. The effect of different doses of caffeine (0.2, 0.5, 1.0, 10 mmol) induced the expression of VDR vitamin 1,25 (OH) 2D₃ in human osteoblast cells. It was also an effect of caffeine-induced vitamin 1,25 (OH) 2D₃ alkaline phosphatase, a commonly used marker of osteoblast activity. Caffeine, when used at a dose of 1 and 10 mmol, caused a decrease induced by vitamin 1,25 (OH) 2D₃ expressed VDR, respectively 50 and 70%.

In addition, for these doses of alkaline phosphatase activity, induced vitamin 1,25 (OH) 2D₃ was also reduced, thus affecting the function of osteoblasts. Basic alkaline phosphatase activity was not affected by increasing doses of caffeine. Caffeine therefore affects stimulated expression of VDR vitamin 1,25 (OH) 2D₃ and controlled vitamin 1,25 (OH) 2D₃ activity of human osteoblasts. Additionally, methylxanthine causes changes in the life of osteoblasts and increases the rate of apoptosis (Tsuang et al, 2006).

Consumption of caffeine

Every day, the global consumption of caffeine is estimated at 3 - 7 mg / kg body weight (bw) or about 200 mg, and the annual average is about 4.5 kg / person. Every year the world consumes about 118 tons of caffeine. In the Nordic countries caffeine intake is higher, for example in Finland it tends to reach 12.2 kg / person / year (Narod et al, 1991; Shardein, 1993). In the U.S., it equates to 3 mg / kg and 5 - 7 mg / kg for consuming excessive amounts of it (90 paracenty). It is worth noting that among individuals under 18 years of age these values are respectively 1 and 2 mg / kg. Slightly higher intake of caffeine has been shown for the population of the British and it stands for the general 4 mg / kg, while for people who consume excessive amounts it is 7.5 mg / kg. Among children and adolescents the volume of intakes is estimated to be around 3 and 4 - 7 mg / kg (Barone and Roberts, 1996).

According to the overview presented by Barone and Roberts the highest levels of consumption have been found in Denmark and they are between 7.0 and 14.9 mg / kg respectively for the general public and for the population consuming excessive amounts of caffeine. Among individuals under 18 years of age the consumption is however smaller and equates to less than 2.5 mg / kg for the general population, and 2 - 6 mg / kg, and for consuming it in large quantities. It should be pointed out that the daily intake of caffeine by pregnant women in the United States is 1 mg / kg, in the UK 3.4 mg / kg, and in Denmark 5.8 mg / kg. In the available literature there is no data on caffeine consumption among the Polish population (Barone and Roberts, 1996).

The caffeine content in 150 ml of tea is at an average of 27 mg, in the brewed coffee it is approx. 82 mg. Dark chocolate contains 20 mg to 28 g of the product, energy drinks contain - an average of 32 mg / 100 ml, 180 ml and a typical coke comprises from 15-24 mg of caffeine (Table 1) (Barone and Roberts, 1996).

Based on the current reports standard level of caffeine in foods in the United States is appropriately for coffee: brewed - 85mg/150ml; instant - 60mg/150ml, decaffeinated - 3mg/50ml, for tea: in leaves or packaged - 30mg/150ml; instant- 20mg / 150ml, for coke - 18mg/180ml, for decaffeinated coke - 0, for hot chocolate and cocoa - 4mg/150ml, for chocolate milk - 4mg/180ml, for chocolate candy-5 - 20mg/100g. However, in the United Kingdom (UK) and Denmark recommended values are slightly higher and are respectively for tea - 26mg/100ml, instant coffee - 35mg/100ml;-2mg/100ml decaffeinated coffee, coke- 10mg/100ml; brewed coffee: UK - 80mg/100ml, Denmark - 80mg/100ml (Barone and Roberts, 1996).

Depending on the region of the world and its customs, caffeine is consumed in a variety of products, not only in the form of coffee. And so, in northern European countries such as Finland (11.4 kg / person / year), Sweden (7.9 kg / person / year), Denmark (8.1 kg / person / year), the Netherlands (8.98 kg / person / year) and Norway (9 kg / person / year) coffee consumption prevails. Tea is most often drunk in the UK (2.3 kg / person / year) and Ireland (1.5 kg / person / year), although its consumption in comparison to coffee is comparable to or lower and amounts to 2.2 kg / person / year and 2.3 kg / person / year. In Argentina and Paraguay the main source of caffeine is cola nuts (> 12 kg / person / year). The highest cocoa consumption has been observed in Iceland, Ireland and France. There, the average person consumes about 10.96 g / day (World Resources Institute, 2003).

Summary

Caffeine is widely distributed in the food industry. It is present in energy products, proves to be ideal for situations requiring increased concentration. Being a component of coffee or tea it is a common drink consumed by the general public. Nonetheless, one cannot forget that regular intake of this substance may lead to the emergence of a number of adverse effects on the nervous and cardiovascular systems. Of particular note is the fact that caffeine easily crosses the placenta barrier and enters into the milk of nursing mothers. According to the FDA (Food and Drug Administration-the U.S. Food and Drug Administration) consumption of food products containing caffeine by women who are pregnant should be maintained at a minimum (Griggs et al, 1998).

References:

1. Arnaud M.J. (1984). Products of metabolism of caffeine. W: Dews P.B. (Red). Caffeine. Springer Verlag. Berlin. 3 - 38.
2. Arnaud M.J. (1999). Caffeine: chemistry and physiological effects. W: Encyclopedia of Human Nutrition. Sadler M.J., Stain J.J., Caballero B. (Red). Academic Press. San Diego. 206 - 214.
3. Barone J.J., Roberts H. (1996). Caffeine consumption. Food Chem Toxicol. 34, 119 - 129.
4. Benowitz N.L. (1990). Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med. 41, 277 - 288.
5. Berger A. 1988. Effects of caffeine consumption on pregnancy outcome. A review. J Reprod Med. 33, 945 - 956.
6. Bienvenu T., Pons G., Rey E. Richard M.O., d'Athis P., Olive G. (1990). Effect of hypophysectomy on caffeine elim-

- ination in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 4, 393 – 399.
7. Bonati M., Latini R., Galiotti F., Young J.F., Tognoni G., Garattini S. (1982). Caffeine disposition after oral doses. *Clin Pharmacol Ther.* 32, 98 – 106.
 8. Bounds W., Skinner J., Carruth B.R., Ziegler P. (2005). The relationship of dietary and life style factors to bone mineral indexes in children. *J Am Diet Assoc.* 105, 735-741.
 9. Burdan F. (2000). Teratogenic and embryotoxic effects of caffeine: facts and hypotheses. *Pol Merkur Lekarski.* 9, 726 – 728.
 10. Burg A.W. (1975). Physiological disposition of caffeine. *Drug Metab Rev.* 4, 199 – 228.
 11. Chen X., Whitford G.M. (1999). Effects of caffeine on fluoride, calcium and phosphorus metabolism and calcified tissues in the rat. *Arch Oral Biol.* 44, 33-39.
 12. Christian M.S., Brent R.L. (2001). Teratogen update: Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology.* 64, 51 – 78.
 13. Conlisk J.A., Galuska A.D. (2000). Is caffeine associated with bone mineral density in Young adult women? *Prev Med.* 31, 562-568.
 14. Cornelis M.C. i wsp. (2006). Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 295, 1135 – 1141.
 15. Cornelis MC, El-Sohemy A. (2007). Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 18, 1, 13-9.
 16. Countries by coffee consumption per capita. World Resource Institute. (2003).
 17. Davis J.M., Zhao Z. i wsp. (2003). Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 284; 399 – 404.
 18. Dworżański W., Burdan F., Potembska E., Tomaszewski M., Tomaszewska M., Olchowik G. (2010). Kofeina a rozwój osteoporozy. *Zdr Publ.* 120, 1, 93-96.
 19. Fisone G., Borkvist A., Usiello A. (2004). Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 61; 857 – 872.
 20. Gao H, Zhang Z, Wan X. (2012). Influences of charcoal and bamboo charcoal amendment on soil-fluoride fractions and bioaccumulation of fluoride in tea plants. *Environ Geochem Health.* 2012 May 13. (Epub ahead of print)
 21. Garattini S., Bonati M., Latini R. (1979). Studies on the kinetics and metabolism of caffeine. W: *Proceedings of first international caffeine committee workshop.* Honolulu. Hawaii.
 22. Garattini S., Bonati M., Latini R. (1980). Studies on the kinetics and metabolism of caffeine. W: *Proceedings of third international caffeine committee workshop.* Hunt Valley. Maryland.
 23. Graham H.N. (1984). Tea: the plant and its manufacture, chemistry and consumption of the beverage. W: *Spiller G.A. (Red). Progress in clinical and biological research.* Tom 159. The methylxanthine beverages and foods: chemistry, consumption and health effects. Alan R Liss Press, New York. 29 – 74.
 24. Griggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. (1998). *Drugs in pregnancy and Lactation.* Wyd. 4. William and Wilkins. Baltimore.
 25. Happonen P., Voutilainen S., Tuomainen T.P., Salonen J. T. (2006). Catechol-o-methyltransferase gene polymorphism modifies the effect of coffee intake on incidence of acute coronary events. *PLoS ONE.* 1, e117.
 26. Harris S.S., Dawson-Hughes B. (1994). Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 60, 573-578.
 27. Hasling C., Sondergaard K., Charles P., Mosekilde L. (1992). Calcium metabolism in postmenopausal osteoporotic women is determined by dietary calcium and coffee intake. *J Nutr.* 122, 1119-1126.
 28. Heaney R.P. (2002). Effects of caffeine on bone and calcium economy. *Food Chem Toxicol.* 40, 1263-1270.
 29. Hernandez-Avila M., Colditz G.A., Stampfer M.J., Rosner B., Speizer F., Willett W.C. (1991). Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in Middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 54, 157-163.
 30. Index Leków MP (online) dostęp: <http://www.mp.pl/leki/>.
 31. Keijzers G.B., De Galan B. E., Track C. J., Smits P. (2002). Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care.* 25:364–369.
 32. Kerrigan S., Lindsey T. (2005). Fatal caffeine overdose: Two case reports. *Forensic Sci Int.* 153, 67 – 69.
 33. Kostowski W. (2008). *Farmakologia – podstawy farmakoterapii.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
 34. Kozłowski S., Rewerski W. (1980). *Doping.* PZWL. Warszawa.
 35. Latini R., Bonati M., Castelli D., Garattini S. (1978). Dose – dependent kinetics of caffeine in rats. *Toxicol Lett.* 2, 267 – 270.
 36. Lloyd T., Johnson-Rollings N., Eggli D., Kieselhorst K., Mauger E.A. (1998). Dietary caffeine intake is not correlated with adolescent bone gain. *J Am Coll Nutr.* 17, 454-457
 37. Lopez-Garcia E. i wsp. (2006). Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation.* 113, 2045 – 2053.

38. MacKenzie T, Comi R, Sluss P, Kesari R, Manwar S, Kom J, Larson R, Baron J.A. (2007). Metabolic and hormonal effects of caffeine randomized, double – blind, placebo – controlled crossover trial. *Metab Clin Exp*. 56, 1694 – 1698.
39. Meyer H.E., Pedersen J.I., Loken E.B., Tverdal A. (1997). Dietary factors and the incidence of hip fracture in Middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol*. 145, 117-123.
40. Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE. (2008). Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 87, 5, 1254-61.
41. Narod S.A., DeSanjose S., Vitorica C. (1991). Caffeine during pregnancy: a reproductive hazard? *Am J Obstet Gynecol*. 164, 1109 – 1114.
42. Nawrot P., Jordan S., Eastwood J., Hugenholtz A., Feeley M. (2003). Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*. 20, 1 – 30.
43. Nehling A. (1999). Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and Animals data. *Neurosci Biobehav Rev*. 23, 563 – 676.
44. Neims A.H., Von Borstel R.W. (1983). Caffeine: metabolism and biochemical mechanisms of action. W: Wurtman R.J., Wurtman J.J. (Red). *Nutrition and the brain*. Tom 6. Raven Press, New York. 1 – 30.
45. Nishimura H, Nakai K. (1960). Congenital malformations in offspring of mice treated with caffeine. *Proc Soc Exp Med*. 104, 140 – 142.
46. Nolen G.A. (1989). The developmental toxicology of caffeine. W: Kalter H. (Red) *Issues and reviews in teratology*. Tom 4. Plenum Press, New York. 305 – 350.
47. Olchowik G., Chadaj-Polberg E., Tomaszewski M., Polberg M., Tomaszewska M. (2011). The influence of caffeine on the biomechanical properties of bone tissue during pregnancy in a population of rats. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 49, 3, 504-511.
48. Pereira M. A. i wsp. (2006). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Arch. Intern. Med*. 166, 1311 – 1316.
49. PKL Pharmindeks kompendium leków. Medi Media International, Warszawa. (2007).
50. Pollard I., Jabbour H., Mehrabani P.A. (1987). Effects of caffeine administered during pregnancy on fetal development and subsequent function in the adult rat: prolonged effects on the second generation. *J Toxicol Environ Health*. 22, 1 – 16.
51. Prescott L. (1989). *Analgesis*. Practitioner. 200, 84 – 92.
52. Rapturi P.B., Gallagher J.C., Kinyamu H.K., Ryschon K.L. (2001). Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr*. 74, 694-700.
53. Rapturi P.B., Gallagher J.C., Nawaz Z. (2007). Caffeine decreases vitamin D receptor protein expression and 1,25(OH)₂D₃ stimulated alkaline phosphatase activity in human osteoblast cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 103, 368-371.
54. Ribeiro-Alves M.A., Trugo L.C., Donangelo C.M. (2003). Use of oral contraceptives blunts the calciuretic effects of caffeine in young adult women. *J Nutr*. 393-398.
55. Shalleck J. (1981). *Tea*. Vicing Press, New York.
56. Shardein J. (1993). *Chemically induced birth defects*. WYd. 2. Marcel Dekker, New York.
57. Sofi F, Conti AA, Gori AM, Eliana Luisi ML, Casini A, Abbate R, Gensini GF. (2007). Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 17, 3:209-23.
58. Spiller G.A. (1984). The chemical components of coffee. W: Spiller G.A. (Red) *Progress in clinical and biological research*. Tom 158. The methylxanthine beverages and foods: chemistry, consumption and health effects. Alan R Liss, New York. 1 – 47.
59. Stavric B., Gilbert S.G. (1990). Caffeine metabolism: a problem in extrapolating results from animal studies to humans. *Acta Pharm Jugosl*. 40, 475 – 489.
60. Tsuang Y.H., Sun J.S., Chen L.T., Sun S.C.K., Chen S.C. (2006). Direct effects of caffeine on osteoblastic cells metabolism: the possible causal effect of caffeine on the formation of osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 1, 7, 1749-1799.
61. van Dam R.M. i wsp. (2005). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 294; 97 – 104.
62. Yang D.J., Hwang L.S., Lin J.T. (2007). Effects of different steeping methods and storage on caffeine, catechins and gallic acid in bag tea infusions. *J Chromatogr A*. 1139.
63. Zancheta R., Possi A.P., Planeta C.S., Marin M.T. (2012). Repeated administration of caffeine induces either sensitization or tolerance of locomotor stimulation depending on the environmental context. *Pharmacol Rep*. 64, 1, 70-7