

PIOTR WOBSZAL, ALICJA E. GRZEGORZEWSKA

WPLYW KAWY NA METABOLIZM LIPIDÓW Z ODNIESIENIEM DO ZDROWOTNYCH SKUTKÓW PICIA KAWY

THE INFLUENCE OF COFFEE ON LIPID METABOLISM WITH REFERENCE TO HEALTH CONSEQUENCES OF COFFEE INGESTION

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Czekański

Streszczenie

Wiele badań populacyjnych i eksperymentów naukowych prowadzonych od lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia potwierdza znamienny wpływ kawy na profil lipidowy osocza, jednakże wyniki tych badań są bardzo różne, często przeciwstawne. Podobnie zróżnicowane wyniki dają badania epidemiologiczne, oceniające picie kawy w kontekście ryzyka zachorowania na choroby naczyń, nerek lub cukrzycę. Kofeina nie jest głównym składnikiem kawy zmieniającym stężenie związków energetycznych we krwi, jednakże stosowana w odpowiednim czasie przed długotrwałym wysiłkiem fizycznym jest skutecznym środkiem ergogenicznym. Głównymi związkami odpowiedzialnymi za wzrost stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości są cafestol i kahweol, zmieniające aktywność kluczowych enzymów syntezy kwasów żółciowych, ich transporterów oraz enzymów odpowiedzialnych za transport różnych lipidów pomiędzy poszczególnymi frakcjami lipoprotein krwi. Za antyoksydacyjne właściwości kawy są również odpowiedzialne cafestol i kahweol, a także kwasy chlorogeniczne i bogate w galaktozę i arabinozę białka kompleksów melanoidowych. Obniżają one wytwarzanie wolnych rodników poprzez hamowanie głównych enzymów je generujących i aktywowanie szlaków biosyntezy związków antyoksydacyjnych.

SŁOWA KLUCZOWE: kawa, lipidy, metabolizm lipidów, profil lipidowy surowicy.

Summary

Many population studies and laboratory experiments that have been carried out since 1970s to confirm significant influence of coffee on serum lipid profile. However, the results of these studies are different, often opposing. Different results are also found in epidemiological studies evaluating coffee ingestion with reference to risk of development of vascular damage, kidney diseases or diabetes mellitus. Caffeine is not the main coffee ingredient changing the concentration of energetic substances in blood, but used in proper time before prolonged effort is an effective ergogenic drug. The most important substances responsible for increase of low-density lipoprotein cholesterol are cafestol and kahweol, which change the activity of main enzymes involved in bile acids' synthesis, their transporters and enzymes responsible for transport of different lipids between blood's lipoproteins. Cafestol and kahweol as well as chlorogenic acids and galactose- and arabinose-rich proteins of melanoid complexes play an important antioxidative role. They decrease the production of free radicals by inhibition of main enzymes which generate them and by activation of the biosynthetic paths of antioxidants.

KEY WORDS: coffee, lipids, lipid metabolism, serum lipid profile.

Wstęp

Kawa towarzyszy człowiekowi od starożytności. Powszechnie znany jest jej efekt pobudzający, jednakże dopiero odkrycia w dziedzinie biochemii i biologii molekularnej pozwoliły wyjaśnić niektóre mechanizmy działania poszczególnych składników kawy na komórkę (np. kofeiny jako inhibitora fosfodiesteraz [1]) i poznawać nowe, nieznane dotąd efekty (np. rolę kofeiny w przywracaniu funkcji bariery krew – mózg, zapobiegającej rozwojowi choroby Alzheimera [2, 3] lub jej antyproliferacyjne działanie przeciw wirusom polio [4]). W niniejszym artykule ograniczono się do prezentacji danych na temat wpływu kawy na lipidy osocza, ich metabolizm i peroksydację. W 1977 r. opisano po raz pierwszy antyoksydacyjne właściwości kawy [5], a jej negatywny wpływ na lipidogram – w 1983 r. [6]. Wpływ kawy na układ oksydacyjno-redukcyjny i gospo-

darkę lipidową czyni prawdopodobnym jej udział w patogenezie chorób układu krążenia i nerek, cukrzycy lub zespołu metabolicznego.

Kawa a lipidy surowicy

Wyniki badań nad wpływem picia kawy na profil lipidowy surowicy są rozbieżne. Najczęściej badacze wskazują, że wskutek picia kawy wzrasta stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol*, TC) i cholesterolu związanego z lipidami o niskiej gęstości (*low density lipoprotein – cholesterol*, LDL – C). Najwcześniejsze badania, wykonane w Finlandii, gdzie spożycie kawy jest największe na świecie, dotyczą regularnego picia czarnej, niefiltrowanej, parzonej kawy [6, 7, 8]. W 1983 r. wykazano u Finów znamiennej korelację pomiędzy spożyciem kawy a wzrostem stężenia TC i triglicerydów

(*triglycerides*, TG) w surowicy u obu płci oraz spadkiem stężenia cholesterolu związanego z lipidami o wysokiej gęstości (*high density lipoprotein - cholesterol*, HDL – C) u kobiet [6]. Badania w grupie wiekowej 25–44 lat wykazały liniowy wzrost TC wraz liczbą wypitych filiżanek kawy, natomiast u osób w wieku 45–64 lat szczyt stężenia TC występował przy spożyciu 4–6 filiżanek na dzień. U mężczyzn niepijących kawy średnie stężenie TC w osoczu wynosiło 5,9 mmol/l i było znamienne niższe ($p < 0,001$) niż u mężczyzn pijących zarówno 1–3 filiżanki dziennie, jak i 4 lub więcej, u których stężenie TC wynosiło odpowiednio – 6,1 i 6,2 mmol/l. U kobiet dla odpowiednich ilości spożytej kawy stężenia TC wynosiły 5,8 mmol/l, 6,1 mmol/l i 6,1 mmol/l ($p < 0,05$) [7]. Kolejne badania wykazały dodatnią liniową zależność pomiędzy ilością wypitej parzonej kawy a stężeniem TC i LDL – C u mężczyzn (u kobiet zależność taka występowała dopiero przy spożyciu powyżej 7 – 9 filiżanek kawy dziennie) [8].

Późniejsze badania, wykonane w populacji japońskiej, polegały na porównaniu wpływu parzonej kawy i kawy instant na stężenia TC, TG, HDL – C i LDL – C w surowicy. Wyniki, sprzeczne z wszystkimi poprzednimi, nie wykazały żadnej znamiennej korelacji pomiędzy spożyciem parzonej kawy a stężeniem lipidów w surowicy, natomiast wskazały na znamienny związek, istniejący w badanej populacji pomiędzy spożyciem kawy instant a wyższym stężeniem TC (o 0,82 mg/dl na każdą wypitą filiżankę kawy), ale niższym stężeniem TG (o 0,014 mg/dl na każdą filiżankę) [9].

Stosunkowo mało danych wskazuje na obniżanie się stężenia cholesterolu w osoczu/surowicy pod wpływem picia kawy. Wpływ taki wykazali Yukawa i wsp. [10], według których u Japończyków kawa obniża znamienne TC i LDL – C przy niezmiennym stężeniu HDL – C.

W powyższych badaniach długość picia kawy wahała się od kilku tygodni [10] do wielu lat [6, 8, 9].

Równie ważny jak długotrwały wpływ kawy na lipidogram jest jej krótkotrwałe (bezpośrednie) działanie na stężenie lipidów w surowicy. Zdarza się bowiem, że pacjenci przed pobraniem próbek krwi do badań piją kawę. Wykazano, że zmiany w stężeniu TC i HDL – C po wypiciu czarnej kawy, a TG także po wypiciu kawy z cukrem i śmietanką, nie są istotne dla potrzeb klinicznych [11].

Wyniki przedstawionych powyżej badań, ukazujące wypadkową wpływu różnych substancji zawartych w kawie na lipidogram, nie są ze sobą zgodne, a niekiedy wzajemnie się wykluczają. Różnice te mogą zależeć od rodzaju kawy i sposobu jej przyrządzania, jakości używanych filtrów [12] oraz dodatków używanych do picia kawy (np. śmietanka) [11]. Wskazuje to na potrzebę przeprowadzania większej ilości prospektywnych, randomizowanych badań z dobrze określonymi napojami kawowymi. Wyniki badań nad poszczególnymi substancjami zawartymi w kawie nie są już tak rozbieżne.

Wpływ kofeiny na lipidogram i metabolizm substancji energetycznych w aspekcie wysiłku fizycznego

Od wielu lat sportowcy pili mocną kawę, co miało poprawić ich osiągnięcia. Panowało powszechne przekonanie, że spożycie kofeiny przed wyścigiem lub w czasie jego trwania zwiększa wydolność zawodnika. W związku z tym w 1962 r. wydano pierwszy zakaz spożywania przed zawodami kofeiny jako środka dopingującego. Odwołano go 10 lat później. Do 2004 r. stężenie kofeiny w moczu sportowców zarówno kobiet, jak i mężczyzn, nie mogło przekraczać 12 mg/l. Obecnie kofeina nie jest uważana za środek dopingujący [13].

Współczesne badania rzucają nowe światło na rolę kofeiny w wysiłku fizycznym. Jak wykazano w licznych doświadczeniach, kawa nie wpływa korzystnie na osobę znajdującą się w trakcie trwania wysiłku fizycznego albo bezpośrednio przed nim [14]. Osoby, zażywające preparaty zawierające kofeinę, odnotowują w porównaniu z *placebo* takie samo lub nawet niższe tempo wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (*non-esterified fatty acids*, NEFA) w czasie wysiłku [15], bez zmian stosunku nienasyconych do nasyconych kwasów tłuszczowych [16]. Ponadto, w czasie wysiłku obserwuje się takie same objętości wdychanego O_2 i wydalanego CO_2 , zatem szybkość utylizacji NEFA i glukozy nie podlega regulacji pod wpływem kofeiny [15]. Negatywnym skutkiem działania kofeiny jest podwyższenie stężenia kwasu mlekowego w osoczu [15, 17], a także pobudzenie centralnego układu nerwowego, konkurującego z mięśniami o wychwyt glukozy z krwi [16]. Jedyłą, zwiększającą wydolność fizyczną, cechą kofeiny jest zdolność do podwyższania stężenia epinefryny we krwi [18]. Dlatego więc według niektórych naukowców skutki biochemiczne spożycia kofeiny mogą u wytrenowanej osoby wydłużyć czas intensywnej jazdy na rowerze lub biegu dystansowego nawet o 20% (przy $V_{O_{2max}} = 75-80\%$) [19]. Istotą tego zjawiska są procesy zachodzące w czasie spoczynku. Szczyt stężenia kofeiny we krwi następuje po 45–60 minut od jej spożycia. Po godzinnym spoczynku od podania dawki kofeiny równej 5 mg/kg masy ciała zaobserwowano we fragmencie tkanki mięśniowej, pobranym w czasie największego stężenia kofeiny we krwi, znamienny wzrost stężenia cytrynianu i stosunku acetylo – koenzymu A (CoA) do CoA – SH, a także odnotowano zwiększoną utylizację NEFA w mięśniach i dodatnie działanie na lipazę hormonozależną w adipocytach [14]. Dzięki tym mechanizmom po spożyciu kofeiny i ok. godzinnym odpoczynku glikogenoliza w mięśniach w czasie pierwszych 15 minut wysiłku jest znamienne zmniejszona dzięki oszczędzającemu utlenianiu NEFA [14].

Działanie hiperlipemiczne i antyoksydacyjne cafestolu i kahweolu

Jak wykazano w doświadczeniach prowadzonych przy użyciu filtrów, umożliwiających eliminację z napoju cafestolu i kahweolu, to nie kofeina jest odpowie-

działna za większość znamiennych zmian w lipidogramie [20].

Cafestol i kahweol są związkami odpowiedzialnymi w głównej mierze za wyższe stężenie TC i LDL – C w surowicy ludzi pijących kawę [21]. Ich działaniu można zapobiec dzięki stosowaniu filtrów, co zmniejszało przyrost TC nawet z 0,6 mmol/l do 0,08 mmol/l przy długotrwałym picciu 4 filiżanek kawy dziennie [20]. Inne badania nie wykazują związku między filtrowaniem kawy a różnicą w przyroście TC, jednakże sugerują różne zdolności do zatrzymywania substancji biologicznie czynnych przez filtry różnych firm [12]. Średnio trzytygodniowe zaprzestanie picia filtrowanej kawy po trzech tygodniach jej picia zmniejsza TC o ok. 0,25 mmol/l [12]. W niefiltrowanej kawie zawartość cafestolu i kahweolu wynosi odpowiednio 7,2–5,3 mg i 7,2–5,4 mg/filiżankę [22].

Mechanizmy podwyższania TC i LDL – C przez cafestol i kahweol są odmienne w zależności od narządu, na który działają. W wątrobie cafestol jest ligandem dla receptora X farnesoidu i receptora X pregnanu (PXR) [21]. Poprzez te jądrowe receptory hamuje on transkrypcję kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) enzymów kluczowych w biosyntezie kwasów żółciowych, tj. 7 α – hydroksylazy cholesterolowej i 12 α – hydroksylazy, a także polipeptydu kotransportującego Na⁺ - taurochololanu (*Na(+)-taurocholate cotransporting polypeptide*, NTCP) [21], niezbędnego do wydzielania pierwotnych kwasów żółciowych do światła dróg żółciowych [23]. Kwasy żółciowe są uważane za główną drogę wydalania z ustroju cholesterolu, zatem przy zmniejszeniu ich ilości znamiennie wzrasta ogólnoustrojowa pula TC i LDL – C [24].

Innym narządem docelowym dla cafestolu jest jelito, w którym połączenie ligandu z PXR powoduje aktywację transkrypcji genów [21]. Cafestol pobudza transkrypcję białka wiążącego kwasy żółciowe (*intestinal bile acid-binding protein*, IBABP) [21], odpowiedzialnego za przekomórkowy transport z powierzchni szczytowej do podstawno-bocznej enterocyta, co przyspiesza szybkość wchłaniania kwasów żółciowych w krążeniu wątrobowo-jelitowym [25], a także czynnika wzrostowego fibroblastów 15 (*fibroblast growth factor 15*, FGF 15), który jest bezpośrednio odpowiedzialny za hamowanie kluczowych enzymów syntezy kwasów żółciowych [21]. Kahweol i cafestol zwiększają aktywność białka przenoszącego estry cholesterolowe (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP) i białka przenoszącego fosfolipid (*phospholipid transfer protein*, PLTP), zmniejszając zaś aktywność acylotransferazy lizolecytyna: cholesterol (*lecithin:cholesterol acyltransferase*, LCAT) [26]. CETP powoduje zwiększony transport hydroksyperoksydów z HDL do lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (*very low density lipoproteins*, VLDL), co oznacza działanie prooksydacyjne, natomiast LCAT wykazuje dualizm – jest prooksydantem, analogicznie do CETP, w stosunku do VLDL, a antyoksydantem w stosunku do LDL. Ponadto, spadek aktywności LCAT po-

woduje utratę zdolności do usuwania cholesterolu z tkanek obwodowych [27, 28].

Powyższe odkrycia rzucają nowe światło na korelację pomiędzy picciem kawy a wzrostem ryzyka zachorowania na chorobę wieńcową serca (*coronary heart disease*, CHD) i miażdżycę naczyń. Niektórzy badacze sugerują, że picie 4 filiżanek kawy dziennie może zwiększyć ryzyko CHD nawet o 10–15% (przy wzroście TC o 1 mmol/l) [12]. Z kolei inne badania nie wykazują żadnej korelacji pomiędzy długoletnim picciem kawy a CHD [29].

Z drugiej strony, wiele źródeł donosi o ujemnym związku pomiędzy picciem kawy a zachorowaniem na nowotwory wątroby i jelita [30] lub cukrzycę typu 2 [31]. Jest to w znacznej mierze zasługą antyoksydacyjnego działania cafestolu i kahweolu. W badaniach na komórkach NIH3T3 udowodniono, że obniżają one stężenie 8-oksoguaniny i chronią przed rodniko zależną degradacją 2-deoksy-D-rybozy [32]. Mechanizmy ochrony przed wolnymi rodnikami polegają zarówno na ograniczaniu ich wytwarzania, jak również na przyspieszaniu ich unieszkodliwiania przez stymulację syntezy i aktywności antyoksydantów. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cafestol i kahweol hamują II fazę metabolizmu ksenobiotyków poprzez znamienną inhibicję cytochromu P – 450 (*cytochrome P*, CYP) do 50% i sulfotransferazy – do 25% [30]. Ponadto wydajnie chronią organizm przed H₂O₂, wytwarzanym przez oksydazę ksantynową [32]. Chronią one również wątrobę przed toksycznym wpływem CCl₄ poprzez zmniejszenie aktywności CYP2E1 (jeden z izozymów CYP) oraz zwiększenie zdolności redukcyjnych askorbinianu [33]. Cafestol i kahweol poprzez pobudzenie czynnika transkrypcyjnego Nrf2 wzbudzają transkrypcję S – transferazy glutationowej klasy α – 1 (*glutathione S-transferase class Alpha 1*, GSTA1), podjednostkę glutamylu – cysteinyloligazy i UDP – glukuronozylu transferazy [34], które katalizują reakcje, których produkty wykazują działanie antyoksydacyjne (glutation) i są niezbędne w wydalaniu wielu toksycznych substancji (sprzężone pochodne glukuronidowe).

Efekty biologiczne kwasów chlorogenicznych

W kawie, podobnie jak w czerwonym winie lub zielonej herbacie, odkryto znaczną ilość polifenoli wykazujących właściwości antyoksydantów, wśród których główną grupę stanowią kwasy chlorogeniczne (*chlorogenic acids*, CHA) [35]. W największym stężeniu, spośród 9 wykrytych CHA, występuje kwas 5-kafeolkuiniczny – w kawie zwykłej i bezkofeinowej odpowiednio 883,5 mg/l i 1032,6 mg/l [35]. Wchłonięte CHA, które stanowią tylko 8% całkowitego stężenia CHA w kawie [36, 37], mają zdolność do akumulacji w LDL i wydłużania czasu rodnikozależnej oksydacji LDL [38]. Utlenione LDL są ligandami dla receptorów typu scavenger makrofagów rezydujących w tkance podśródbłonkowej i ich wychwyt powoduje powstawanie komórek piankowatych, a następnie płytek miażdżycowych, zatem CHA działają przeciwmiażdżycowo-

wo [38]. Ponadto CHA powodują spadek absorpcji glukozy nawet o 6,9% przy picciu kawy wzbogaconej w CHA, a także spadek szybkości jej utylizacji [39]. Utrata masy ciała przez ludzi z nadwagą podczas picia kawy wzbogaconej w CHA i kawy zwykłej wyniosła podczas 12 tygodni odpowiednio 5,4 kg i 1,7 kg, co może być użytecznym narzędziem do walki z nadwagą [39]. Dializowani chorzy pijący kawę wykazywali przy całkowitej masie ciała podobnej do stwierdzonej u chorych niepijących kawy mniejszą tłuszczową masę ciała i niższe stężenie LDL – C, a wyższe stężenie HDL – C w surowicy [40].

Kolejną pożądaną cechą CHA jest obniżanie wydzielania interleukiny 8 (IL–8) indukowanej przez H_2O_2 i TNF – α w enterocytach Caco – 2 [41]. Mechanizmy tego hamowania są różne: przy hamowaniu H_2O_2 – zależnego wydzielania IL–8 następuje zmniejszenie ilości mRNA IL–8, natomiast inhibicja TNF– α – zależnego wydzielania ma charakter posttranskrypcyjny [41]. Obniżenie wydzielania prozapalnej IL–8 może zmniejszać ryzyko rozwoju choroby zapalnej jelit [41]. CHA po wypiciu kawy zostają jeszcze przez parę godzin w jamie ustnej, redukując NO_2 do N_2O_3 i chroniąc przed toksycznym, peroksydacyjnym działaniem NO_2 na lipidy [42].

Oprócz CHA w kawie znajdują się również inne substancje o działaniu antyoksydacyjnym (guaiakol, etyloguaiakol, winyloguaiakol), wykazujące podobne działanie do α -tokoferolu [35]. Ponadto wiele antyoksydantów o unikatowej aktywności wydziela się podczas palenia ziaren kawy [43]. Występują one w kompleksie melanoidowym, a najbardziej zaznaczoną aktywność wykazują białka z resztami arabinozo–galaktozowymi. Ponadto w czasie palenia kawy CHA nie tracą swoich właściwości, ponieważ one również wchodzi w skład ww. kompleksów [43].

Podsumowanie

1. Kawa, ze względu na zawartość wielu związków, często o przeciwnym wpływie na metabolizm, powoduje z jednej strony wzrost stężenia frakcji lipoproteinowych we krwi poprzez zwiększone uwalnianie NEFA z adipocytów do krwi, a także zwiększoną retencję cholesterolu w organizmie, a z drugiej strony ma silne działanie antyoksydacyjne.

2. Wyniki badań epidemiologicznych są zróżnicowane: niektóre wskazują pozytywną korelację pomiędzy picciem kawy a wzrostem ryzyka zachorowania na chorobę wieńcową serca, inne nie wykazują związku pomiędzy picciem kawy a chorobami układu krążenia, jeszcze inne podkreślają ochronne właściwości kawy wobec rozwoju nowotworów wątroby i jelit, a także cukrzycy typu 2.

Piśmiennictwo

1. Marquis N.R., Vigdahl R.L., Tavormina P.A.: Platelet aggregation. I. Regulation by cyclic AMP and prostaglandin E1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1969, 36 (6), 965-72.

2. Rosso A., Lippa C.F., Mossey J.: Caffeine: Neuroprotective Functions in Cognition and Alzheimer's Disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.*, 2008.
3. Chen X., Gawryluk J.W., Wagener J.F. et al.: Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*, 2008, 5, 12.
4. Utsunomiya H., Ichinose M., Uozaki M. et al.: Antiviral activities of coffee extracts in vitro. *Food Chem. Toxicol.*, 2008, 46 (6), 1919-24.
5. Folstar P., van der Plas H.C., Pilnik W. et al.: Tocopherols in the unsaponifiable matter of coffee bean oil. *J. Agric. Food Chem.*, 1977, 25 (2), 283-5.
6. Thelle D.S., Arnesen E., Førde O.H.: The Tromsø heart study. Does coffee raise serum cholesterol? *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308 (24), 1454-7.
7. Tuomilehto J., Tanskanen A., Pietinen P. et al.: Coffee consumption is correlated with serum cholesterol in middle-aged Finnish men and women. *J. Epidemiol. Community Health*, 1987, 41 (3), 237-42.
8. Aro A., Pietinen P., Uusitalo U. et al.: Coffee and tea consumption, dietary fat intake and serum cholesterol concentration of Finnish men and women. *J. Intern. Med.*, 1989, 226 (2), 127-32.
9. Miyake Y., Kono S., Nishiwaki M. et al.: Relationship of coffee consumption with serum lipids and lipoproteins in Japanese men. *Ann. Epidemiol.*, 1999, 9 (2), 121-6.
10. Yukawa G.S., Mune M., Otani H. et al.: Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of low-density lipoproteins and serum lipid levels in humans. *Biochemistry (Mosc.)*, 2004, 69 (1), 70-4.
11. Cheung R.J., Gupta E.K., Ito M.K.: Acute coffee ingestion does not affect LDL cholesterol level. *Ann. Pharmacother.*, 2005, 39 (7-8), 1209-13.
12. Strandhagen E., Thelle D.S.: Filtered coffee raises serum cholesterol: results from a controlled study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2003, 57 (9), 1164-8.
13. <http://www.polskatimes.pl/rozmaitosci/nauka/33876,kofei-na-na-olimpiadzie-dziala-niczym-placebo,id,t.html> 12.01.2010.
14. Spriet L.L., MacLean D.A., Dyck D.J. et al.: Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *Am. J. Physiol.*, 1992, 262 (6 Pt 1), E891-8.
15. Roy B.D., Bosman M.J., Tarnopolsky M.A.: An acute oral dose of caffeine does not alter glucose kinetics during prolonged dynamic exercise in trained endurance athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2001, 85 (3-4), 280-6.
16. Mougios V., Ring S., Petridou A. et al.: Duration of coffee- and exercise-induced changes in the fatty acid profile of human serum. *J. Appl. Physiol.*, 2003, 94 (2), 476-84.
17. Gaesser G.A., Rich R.G.: Influence of caffeine on blood lactate response during incremental exercise. *Int. J. Sports Med.*, 1985, 6 (4), 207-11.
18. Van Soeren M.H., Graham T.E.: Effect of caffeine on metabolism, exercise endurance, and catecholamine responses after withdrawal. *J. Appl. Physiol.*, 1998, 85 (4), 1493-501.
19. Hawley J.A.: Czy środki ergogeniczne mogą zmienić wykorzystanie poszczególnych substratów energetycznych? www.cyfronet.pl/rowery/tluszcz.html
20. Jee S.H., He J., Appel L.J. et al.: Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am. J. Epidemiol.*, 2001, 153 (4), 353-62.

21. Ricketts M.L., Boekschoten M.V., Kreeft A.J. et al.: The cholesterol-raising factor from coffee beans, cafestol, as an agonist ligand for the farnesoid and pregnane X receptors. *Mol. Endocrinol.*, 2007, 21 (7), 1603-16.
22. Gross G., Jaccoud E., Huggett A.C.: Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews. *Food Chem. Toxicol.*, 1997, 35 (6), 547-54.
23. Molina H., Azocar L., Ananthanarayanan M. et al.: Localization of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide in membrane rafts and modulation of its activity by cholesterol in vitro. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, 1778 (5), 1283-91.
24. van der Velde A.E., Vriens C.L., van den Oever K. et al.: Regulation of direct transintestinal cholesterol excretion in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2008.
25. Alrefai W.A., Gill R.K.: Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm. Res.*, 2007, 24 (10), 1803-23.
26. De Roos B., Van Tol A., Urgert R. et al.: Consumption of French-press coffee raises cholesteryl ester transfer protein activity levels before LDL cholesterol in normolipidaemic subjects. *J. Intern. Med.*, 2000, 248 (3), 211-6.
27. McPherson P.A., Young I.S., McKibben B. et al.: High density lipoprotein subfractions: isolation, composition, and their duplicitous role in oxidation. *J. Lipid Res.*, 2007, 48 (1), 86-95.
28. McPherson P.A., Young I.S., McEneny J.: A dual role for lecithin: cholesterol acyltransferase (EC 2.3.1.43) in lipoprotein oxidation. *Free Radic Biol. Med.*, 2007, 43 (11), 1484-93.
29. Lopez-Garcia E., van Dam R.M., Willett W.C. et al.: Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation*, 2006, 113 (17), 2045-53.
30. Huber W.W., Rossmannith W., Grusch M. et al.: Effects of coffee and its chemopreventive components kahweol and cafestol on cytochrome P450 and sulfotransferase in rat liver. *Food Chem. Toxicol.*, 2008, 46 (4), 1230-8.
31. Ranheim T., Halvorsen B.: Coffee consumption and human health-beneficial or detrimental? Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2005, 49 (3), 274-84.
32. Lee K.J., Jeong H.G.: Protective effects of kahweol and cafestol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damage. *Toxicol. Lett.*, 2007, 173 (2), 80-7.
33. Lee K.J., Choi J.H., Jeong H.G.: Hepatoprotective and antioxidant effects of the coffee diterpenes kahweol and cafestol on carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2007, 45 (11), 2118-25.
34. Higgins L.G., Cavin C., Itoh K. et al.: Induction of cancer chemopreventive enzymes by coffee is mediated by transcription factor Nrf2. Evidence that the coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol confer protection against acrolein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2008, 226 (3), 328-37.
35. Fujioka K., Shibamoto T.: Quantitation of volatiles and nonvolatile acids in an extract from coffee beverages: correlation with antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54 (16), 6054-8.
36. Lafay S., Morand C., Manach C. et al.: Absorption and metabolism of caffeic acid and chlorogenic acid in the small intestine of rats. *Br. J. Nutr.*, 2006, 96 (1), 39-46.
37. Dupas C., Marsset Baglieri A., Ordonaud C. et al.: Chlorogenic acid is poorly absorbed, independently of the food matrix: A Caco-2 cells and rat chronic absorption study. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2006, 50 (11), 1053-60.
38. Natella F., Nardini M., Belevi F. et al.: Coffee drinking induces incorporation of phenolic acids into LDL and increases the resistance of LDL to ex vivo oxidation in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 86 (3), 604-9.
39. Thom E.: The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. *J. Int. Med. Res.*, 2007, 35 (6), 900-8.
40. Grzegorzewska A.E., Mlot-Michalska M., Wobszal P.: Does ingestion of regular coffee influence serum lipid profile in dialysis patients? *Adv. Perit. Dial.*, 2009, 25, 181-6.
41. Zhao Z., Shin H.S., Satsu H. et al.: 5-caffeoylquinic acid and caffeic acid down-regulate the oxidative stress- and TNF-alpha-induced secretion of interleukin-8 from Caco-2 cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2008, 56 (10), 3863-8.
42. Takahama U., Ryu K., Hirota S.: Chlorogenic acid in coffee can prevent the formation of dinitrogen trioxide by scavenging nitrogen dioxide generated in the human oral cavity. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, 55 (22), 9251-8.
43. Bekedam E.K., Schols H.A., Cämmerer B. et al.: Electron spin resonance (ESR) studies on the formation of roasting-induced antioxidative structures in coffee brews at different degrees of roast. *J. Agric. Food Chem.*, 2008, 56 (12), 4597-604.

Adres korespondencyjny:
prof. dr hab. n. med. Alicja E. Grzegorzewska
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
tel.: (61) 8691700
fax: (61) 8691688
e-mail: alicja_grzegorzewska@yahoo.com