

# Guarana kao popularni psihostimulans

---

Lulić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:363729>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Lulić

Guarana kao popularni psihostimulans

Diplomski rad

**Zagreb, 2023.**

[upišite ovdje]

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022. / 2023.

[upišite ovdje]

## **Objašnjenja kratica korištenih u radu:**

- **EMA** - *European Medicines Agency*
- **FDA** - *Food and Drug Administration*
- **CNS** - *Central nervous system*
- **GABA** - *Gama-aminomaslačna kiselina*
- **cAMP** - *Ciklički adenzin monofosfat*
- **CFF** - *Critical flicker frequency*
- **AMPK** - *AMP-activated protein kinase*
- **EGCG** - *epigalokatehin-3-galat*
- **ASGD** - *Activated sweat gland density*
- **FFA** - *Free fatty acid*
- **WADA** - *World Anti-Doping Agency*

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. BILJKAGUARANE.....	1
1.1. Podrijetlo i rana medicinska upotreba.....	1
1.2. Uzgoj i prerada.....	2
1.3. Energetska pića i globalizacija guarane.....	4
1.4 Botanička svojstva.....	5
1.5. Kemijska obilježja.....	7
1.6. Pojava guarane kao afrodisijaka.....	8
2. KOFEIN KAO BITAN SASTOJAK GUARANE.....	8
2.1 Farmakokinetika kofeina.....	9
2.1.1. Paraksantin.....	10
2.2 Farmakologija kofeina.....	11
2.2.1 Djelovanje na adenozične receptore.....	12
2.2.2. Kofein i fosfodiesteraza.....	12
2.2.3. Kofein i mobilizacija kalcija.....	13
2.2.4. Kofein i benzodiazepinski receptori.....	13
2.3 Kliničke manifestacije i toksičnost.....	13
2.3.1. Kardiovaskularni učinci.....	15
2.3.2. Središnji živčani sustav.....	15
2.3.3. Bubrežna funkcija.....	15
2.3.4. Muskuloskeletni sustav.....	16
3. DJELOVANJE GUARANE NA LJUDSKI ORGANIZAM.....	16
3.1. Učinak na živčani sustav.....	16
3.2 Učinak na metabolički sustav.....	18
3.3. Ostali učinci.....	19
4. KORIŠTENJE GUARANE KOD SPORTAŠA.....	20
5 TREND ALTERNATIVNE MEDICINE.....	21

[upišite ovdje]

6. KVALITETA PROIZVODA I SIGURNOST UPORABE.....	22
7. ŠTETNI UČINCI I ODVIKAVANJE.....	23
8. ZAKLJUČAK.....	25
9. ZAHVALE.....	26
10. LITERATURA.....	27
11. ŽIVOTOPIS.....	34

## SAŽETAK

### GUARANA KAO POPULARNI PSIHOSTIMULANS

**Petra Lulić**

Guarana (lat. *Paullinia cupana*, paulinija) iz porodice sapindovki (lat. *Sapindaceae*) je prašumska vinova loza, drvenasti grm s velikim listovima i sjemenkama narančasto-žute boje veličine kave udomaćen u Amazoniji. Brazilski Indijanci već stotinama godina upotrebljavaju sjemenke guarane za pripremljanje pića koje im daje energiju i smanjuje osjećaj gladi prilikom lova. Guarana se dugo koristila kao tonik i za liječenje raznih poremećaja u Brazilu i inozemstvu, a postala je nacionalno gazirano piće u Brazilu prije otprilike jednog stoljeća. Sjemenke su komercijalno koristan dio biljke zbog velikih količina kofeina, teobromina i teofilina, kao i visoke koncentracije tanina i drugih spojeva, poput saponina, polisaharida, proteina, masnih kiselina i elemenata u tragovima, kao što su mangan, rubidij, nikel i stroncij. Učinci uzimanja guarane slični su uzimanju kave. Međutim, trajanje djelovanja je produljeno i može biti znatno drugačije zbog mogućih interakcija između kofeina, saponina i tanina u guarani. Guarana je danas ključna i poznata sastavnica energetskih i sportskih napitaka, kao i napitaka koje podižu libido te farmaceutskih i kozmetičkih pripravaka diljem svijeta prvenstveno zbog sadržaja kofeina koji je najveći u biljnom svijetu, a iznosi od 2 do čak 7,5 % dok je udio kofeina u kavi oko 2%. Može se naći u sirupima, ekstraktima, destilatima, čajevima, prahu, tabletama i kapsulama. Koristi se kao diuretik, sredstvo za mršavljenje, afrodizijak, antioksidans, za ublažavanje glavobolje i groznica, kao sredstvo za čišćenje crijeva, potiče cirkulaciju, djeluje kao stimulans živčanog sustava te kao psihostimulans, odnosno pozitivno utječe na kognitivne funkcije. Istraživanja su pokazala kako je 50 – 75 mg guarane optimalna dnevna količina za poboljšanje kognitivne funkcije, općeg raspoloženja i fizičkih performansi. Neko se vrijeme smatralo da visok sadržaj kofeina u guarani predstavlja štetu za. Ali upravo je ta kvaliteta, i činjenica da dolazi iz egzotične zemlje, progurala guaranu u globalno piće.

Ključne riječi: psihostimulans, energetska pića, kofein

[upišite ovdje]

## SUMMARY

### GUARANA AS A POPULAR PSYCHOSTIMULANT

**Petra Lulić**

Guarana (*Paullinia cupana* H.B.K., Sapindaceae) is a rainforest vine, a woody shrub with large leaves and coffee-sized orange-yellow seeds domesticated in the Amazon for its caffeine-rich fruits. Brazilian Indians have been using guarana seeds for hundreds of years to prepare a drink that gives them energy and reduces the feeling of hunger when hunting. Guarana has been used as a tonic and to treat various disorders in Brazil and abroad, and became the national carbonated drink in Brazil about a century ago. The seeds are a commercially useful part of the plant due to large amounts of caffeine, theobromine and theophylline, as well as a high concentration of tannins and other compounds, such as saponins, polysaccharides, proteins, fatty acids and trace elements, such as manganese, rubidium, nickel and strontium. The effects of taking guarana are similar to taking coffee. However, the duration of action is prolonged and may be significantly different due to possible interactions between caffeine and the saponins and tannins in guarana. Today, guarana is a key and well-known component of energy and "sports" drinks, as well as drinks that increase libido, as well as pharmaceutical and cosmetic preparations worldwide, primarily due to its caffeine content, which is the highest in the plant world, ranging from 2 to as much as 7.5%, while the proportion of caffeine in coffee is about 2%. It can be found in syrups, extracts, distillates, teas, powders, tablets and capsules. It is used as a diuretic, weight loss agent, aphrodisiac, antioxidant, to relieve headaches and fevers, as a bowel cleanser, stimulates circulation, acts as a nervous system stimulant, and it is a psychostimulant; has a positive effect on cognitive functions. Research has shown that 50-75 mg of guarana is the optimal daily amount for improving cognitive function, general mood and physical performance. For some time, the high caffeine content of guarana was thought to be harmful to health due to excessive intake of caffeinated beverages. But it was precisely this quality and the fact that comes from an exotic country, pushed guarana into a global drink.

Key words: psychostimulant, energy drinks, caffeine

[upišite ovdje]



# 1. BILJKA GUARANE

## 1.1. Podrijetlo i rana medicinska upotreba

Guarana je udomaćena u međuriječnim šumama u brazilskoj Amazoni. Raste u šumama sjevernog i zapadnog Brazila, osobito u području Orinoka i Amazone te u južnoj Venezueli, a udomaćena je u šumama između donjeg tijeka rijeka Tapajós i Madeira u brazilskoj Amazoni (1,2). Nejasno je koja je domorodačka skupina udomaćila guaranu, ali pleme Sateré-Maué koji žive uz rijeku Maués i njezine pritoke opsežno uzgajaju guaranu i uključili su je u svoju mitologiju. Legenda o podrijetlu ove biljke govori kako su to „sijevajuće oči tragično preminulog domorodačkog dječaka“ (3). Plod guarana doista nalikuje ljudskom oku kada sazrije, a crvena kožica i ispod nje bijeli mezokarp se cijepaju kako bi se otkrilo crno sjeme nalik iris. Guarana je od davnina cijenjena zbog svojih energetskih i ljekovitih svojstava. U kasnom 17. stoljeću, isusovački misionar João Felipe Betendorf primijetio je da su Sateré-Maué (tada poznati kao Andiraze) cijenili guaranu jednako kao i Europljani zlato jer im je to piće davalo toliko energije da su u lov mogli ići iz dana u dan bez osjećaja gladi. Otac Betendorf je primijetio da se guarana pila za smanjenje temperature i liječenje glavobolje, a služila je i kao snažan diuretik. Tijekom kolonijalnog razdoblja, guarana se prodavala na različite načine kao sredstvo za jačanje, stimulans, tonik, lijek protiv groznice, preventiva protiv otvrdnuća arterija i za liječenje migrene. Guarana se smatrala posebno učinkovitom u liječenju proljeva i dizenterije. Ali kao i sa svakim drugim proizvodom, prekomjerno uživanje može izazvati probleme. Prije više od dva stoljeća, Francisco Xavier Ribeiro de Sampaio, brazilski sudac, upozorio je da pretjerano pijenje guarane može dovesti do nesanicе, pa čak i impotencije. Sredinom 18. stoljeća, dok je posjećivao Santarém duž srednje Amazonije, četvrti biskup Beléma, Dom João de São José de Queirós da Silveira jako je cijenio guaranu, ali je upozorio da pretjerana konzumacija može dovesti do nesanicе ili vrtoglavice.



Slika 1. Rastuća biljka (4)

## 1.2. Uzgoj i prerada

Guarana se uzgaja kao monokultura ili uz druge usjeve, na malim i velikim farmama. Na slici 1 nalaze se listovi i stabljika rastuće biljke (4). Bere se ručno od listopada do prosinca, u sušnoj sezoni. Ako je cijeli grozd ploda zreo, odreže se škarama ili se ručno odlomi. Ako je zrelo samo nekoliko bobica, beru se pojedinačno. Plodovi guarane zatim se stavljaju u košaru. Prije prženja sjemenki potrebno je odstraniti crvenu kožicu. Plodovi se gule ručno, ostavljaju da se namaču u vodi ili jednostavno čuvaju nekoliko dana dok kožica ne omekša (5). Na malim farmama u porječju Mauésa sjemenke guarane peku se na tavi, po mogućnosti od gline kako bi se smanjila mogućnost zagorijevanja. Glineni roštilji promjera su oko dva metra i izrađuju se u kućanstvima duž Mauésa i njegovih pritoka, gdje god se nađe odgovarajuća glina (6). Sjemenke se suše na suncu ili se prže 2-3 sata u posebnim glinenim pećima. U plemenu Sateré-Maué žene koje peku sjemenke povremeno prestaju miješati sjemenke kako bi ih pomirisale i vidjele jesu li spremne skinuti ih s rešetke. Nakon što se ohlade, sjemena lupina se ukloni, a zatim se unutrašnjost samelje u drvenom mužaru i uz dodatak vode i škroba oblikuju u štapiće, valjke i cilindre (prt. *bastão*) prije sušenja na suncu. Na kraju se dobije čvrsta masa od pečene gline koja je slabog mirisa i gorkog okusa (1,7). Zatim se cilindri guarane dime u specijaliziranim kolibama nekoliko tjedana kako bi im se dao jedinstveni okus. Okus dimljenih cilindara traje do godinu dana, dok guarana u prahu gubi dio okusa nakon samo nekoliko mjeseci. Industrijska postrojenja melju pržena zrna strojevima sličnim onima koji se koriste za preradu kave. U industrijskoj proizvodnji,

primjerice u proizvodnji ekstrakata, upotrebljava se čitava sjemenka, uključujući i sjemenu lupinu (8). Za pripremu tradicionalnog napitka od guarane, tvrdi cilindar se nariba koštanim jezikom pirarucua (lat. *Arapaima gigas*), jedne od najvećih riba u Amazoni, ili malim komadom ravnog neobrađenog kamena, poput pješčenjaka. Prah se nakuplja na komadu papira ili izravno u tikvu s vodom. Sateré-Maué piće guarane žute boje nazivaju prt. *çapó* (9). Na slici 2 prikazan je tradicionalan način struganja štapića guarane (10). U kulturi Sateré-Maué samo žene pripremaju guaranu za piće, dok među neautohtonim stanovništvom i muškarci i žene ribaju cilindre. Za formalnije prilike, pleme Sateré-Maué koristi mali stalak u obliku satnog stakla (prt. *patuai*), izrađen od šumske loze, za podupiranje zdjele prilikom ribanja guarane. Domaćin i gosti dodaju zdjelu i povremeno je vraćaju na stalak. Urbano i ruralno stanovništvo u slivu rijeke Maués obično uzima guaranu nakon ustajanja i čeka sat ili dva prije doručka krejera ili kruha i crne kave (5). Guarana je početkom 20. stoljeća transformirana iz eliksira i domaćeg napitka u gazirano piće masovne proizvodnje. Pojava strojeva za izradu leda dodatno je potaknula industriju gaziranih pića u Brazilu i drugdje početkom 1900-ih. *Antarctica* sa sjedištem u São Paulu, predstavila je gaziranu piće guarane Brazilcima 1909. U početku se soda prodavala uglavnom u južnom Brazilu, a zatim su mnoge neovisne punionice počele proizvoditi vlastite verzije diljem Brazila. Danas se u Brazilu godišnje proizvede skoro 3000 tona sušenih sjemenki (5). U brazilskim državama Amazonas i Bahia, guarana je postala popularna među siromašnijim stanovništvom (poznata kao prt. *dindin* ili prt. *chopp*) u urbanim područjima čim je sredinom 20. stoljeća rashlađivanje postalo rašireno.



Slika 2. Tradicionalan način struganja štapića guarane pomoću okoštalog jezika ribe lat. *Arapaima gigas* (10).

### 1.3. Energetska pića i globalizacija guarane

Brazil je gotovo jedini proizvođač guarane u svijetu. Uglavnom se nalazi u jugoistočnoj regiji države Amazonas, u gradovima Maués i Parintins. Biljke guarane obiluju u regiji Maués, 250 km udaljenoj od Manausa. Mogu se naći i u malim područjima venezuelanske Amazone. Posljednjih desetljeća uzgoj guarane poticao se i u drugim područjima, posebice u dolinama rijeka Purus i Tapajós, u državama Pará, Acre i Rondônia, u regiji Bahia u kojoj se proizvodi kakaovac između gradova Salvadora i Ilhéus, u dolini Ribeira u državi São Paulo, te u regiji Alta Floresta, Mato Grosso. Godine 1974. nacionalna proizvodnja guarane, u Mauésu i drugim proizvodnim područjima države Amazonas, izračunata je na oko 180-200 tona osušenih sjemenki, dok je 1977. godine proizvodnja povećana na 300 tona osušenih sjemenki. Godine 2003. proizvodnja je procijenjena na oko 4300 tona godišnje (2). Međutim, zbog značajnog ekonomskog iskorištavanja, proizvodnja nije zadovoljila potražnju, što je predstavljalo rizik od neovlaštenih manipulacija. Sve do 1980-ih, općina Maués bila je neupitni lider u proizvodnji guarane, predstavljajući 90 % proizvodnje malih farmi u Brazilu. Međutim, širenje komercijalne upotrebe sjemenki guarane, u bezalkoholnim pićima te od strane farmaceutskih i kozmetičkih proizvođača, navelo je tisuće farmera u južnoj Bahii, poznatoj kao područje uzgoja kakaovca, da uzgajaju biljku guarane (2). Prema podacima Brazilskog instituta za geografiju i statistiku, plantaže guarane u Brazilu zauzimale su otprilike 15 156 ha u 2016. godini, a najveće površine zajedno imale su države Amazonas (8113 ha) i Bahia (6500 ha) što čini 96 % površine uzgoja u Brazilu (11). Energetska pića, koja često sadrže guaranu, procvata su u globalnoj industriji gaziranih pića. Deseci novih energetske napitaka koji sadrže guaranu svake godine dopijevaju na police supermarketa, benzinskih postaja i trgovina. Na slici 3 prikazane su guaranine sjemenke u prahu (4). I multinacionalne kompanije i male, neovisne firme su se upustile u borbu za prodaju guarane. Država Amazonas u Brazilu obično proizvodi samo 700-800 tona sjemenki guarane godišnje s malo primjetnim uzlaznim trendom. Brazilska Amazonija odgovorna je za otprilike trećinu guarane proizvedene u Brazilu, tako da je nacionalna proizvodnja manja od tri tisuće tona osušenog sjemena guarane godišnje. Globalizacija napitaka od guarane stoga ne koristi mnogo Amazoni kao što se to dogodilo u prošlosti s drugim procvatom, poput vađenja kaučuka u kasnom 19. i ranom 20. stoljeću (5). Ograničavajući čimbenik za proizvodnju i širenje usjeva guarane u Amazoni je antraknoza, bolest koju uzrokuje gljivica lat.

*Colletotrichum guaranicola* Albuquerque. S toga, *Brazilian Agricultural Research Corporation*

istražuje sorte guarane kako bi povećala proizvodnju i otpornost na bolesti (12). Mnogi nazivi pića koja sadrže guaranu evociraju energiju. Štoviše, etiketa na jednom piću tvrdi da je guarana za autohtone narode bila primarni izvor energije iz amazonske džungle. Formula energetske napitaka s guaranom obično sadrži jednu ili više od sljedećih biljaka: ginkgo biloba, ginseng, maté, echinacea (neki vjeruju da sprječava ili smanjuje težinu prehlade) i johimbe ( lat. *Pausinystalia yohimba Pierre ex Baille*). Ostali sastojci kreću se od pčelinje peludi do voćnih sokova, arginina (neesenčijalne aminokiseline koja navodno jača imunološki sustav i potiče rast mišića), cinka i kreatina (dodatak prehrani koji neki uzimaju za povećanje mišićne mase) (5). Guarana se naširoko koristi u prehrambenoj industriji u obliku sirupa, ekstrakata i destilata, prvenstveno kao sredstvo za poboljšanje okusa i kao izvor kofeina u bezalkoholnim pićima. Najveća ekonomska vrijednost guarane trenutno je u proizvodnji pića. Samo *American Beverage Company* koristi 70 % sjemenki guarane godišnje proizvedenih u Mauésu. Preostala proizvodnja (30 %) namijenjena je fitokemijskoj industriji i izvozu, uglavnom u Japan i Sjedinjene Države (2). Godine 1972. donesen je Zakon 5823, nazvan Zakon o sokovima. Ovim zakonom utvrđena su kvantitativna ograničenja guarane. To je dovelo do povećane proizvodnje bezalkoholnih pića od guarane i velike potražnje za proizvodom. Stalno povećanje potražnje za guaranom potaknulo je uzgoj biljaka guarane i poljoprivrednih tehnika za poboljšanje proizvodnje, čineći je obećavajućim tržištem za poljoprivrednike (13).



Slika 3. Sjemenke u prahu – koriste se kao stimulirajući napitak (4)

#### 1.4. Botanička obilježja

Službeni naziv za guaranu je lat. *Paullinia cupana Kunth* (paulinija), koja pripada porodici lat. *Sapindicae* (sapindovke). Lat. *Paullinia sorbilis Mart.* također se prihvaća kao sinonim. EMA navodi je pod nazivom lat. *P. cupana Kunth ex H.B.K. var. sorbilis (Mart.) Ducke*. U porodicu

sapindovki ubrajaju se još i divlji kesteni, javori, poznato egzotično voće kineski liči i ukrasno drvo kelreuterija (14). Rod lat. *Paullinia* L. jedan je od najvećih rodova iz spomenute porodice, pokazuje široku raznolikost morfologije plodova, a broji otprilike 220 vrsta, uglavnom šumskih penjačica, iz tropskih područja Južne i Srednje Amerike (15,16). Raste u šumama sjevernog i zapadnog Brazila, osobito području Orinoka i Amazone te u južnoj Venezueli, a udomaćena je u šumama između donjeg tijeka rijeka Tapajós i Madeira u brazilskoj Amazoni (5). Znanstveno ime potječe od Christiana Franza Paullinija, njemačkog botaničara i liječnika koji je živio u 18. stoljeću (2). On je bio prvi koji je znanstveno klasificirao guaranu. Guarana je nizinski, tropski, drvenasti grm penjačica, prilagođen vrućoj i vlažnoj klimi. Postoji između 4 i 5 dubokih brazda u glavnoj stabljici i različitim granama. Grane su dlakaste na kraju, a gole pri dnu, promjera 4-8 mm. Kožica je vrlo tamna, a drvenasto tijelo jednostavno. Listovi su dugi i široki 40 cm i imaju pregrade, raspoređeni su u distihu, perasto složeni, s 5 listića. Postoje dvije vrste cvatova uključujući one čije se grane razvijaju u pazušcima listova i one s razgranatim peteljka koje se razvijaju u viticama; cvatovi mogu biti dulji od 30 cm (2). Cvjetovi su djelomično jednospolni, žuti, zigomorfni i mali, s približnom duljinom između 1,5 i 2 cm od stabljike. Od oprašivanja cvjetova do dozrijevanja plodova potrebno je približno 75 dana (17). Plodovi su elipsoidne ili kuglaste, šiljaste kapsule koje su u zrelosti crvene i mjere 2-3 cm. Plodovi tobolci s crnim sjemenkama obavijenim bijelim ovojem prikazani su na slici 4 (4). Imaju 1 ili 2 sjemenke jajolikog oblika, duljine oko 12 mm, s obilnom arilom (mesnati bijeli ovoj) prije zrelosti (2,7). Dozrijevanje plodova uz penjuću stabljiku prikazano je na slici 5 (4). Sjemenka je neravnomjerno konveksna s obje strane, ponekad nadvišena kratkim, golim, sjajnim, smeđe-ljubičastim ili smeđe-crnim vrhom na vrhu, i ima širok hilum, koji je okružen mesnatim, membranskim i bjelkastim vrhom. Embrij nema endosperm, ima kratku donju os korijen-stabljika i debele, nejednake, mesnate, čvrste, plano-konveksne kotiledone.



Slika 4. Plodovi tobolci s crnim sjemenkama obavijenim bijelim ovojem, izgledom nalik na oko (4)



Slika 5. Dozrijevanje plodova uz penjuću stabljiku (4)

### 1.5. Kemijska obilježja

Guarana se dobiva iz sjemenki lat. *P. cupana* te ona čini biljni lijek koji je poznat po svojim stimulativnim svojstvima i ljekarničkim nazivom lat. *Pasta guaranae/Pasta seminum Paullinae* (1), lat. *Paullinae semen* ili lat. *Guaranae semen* (18). Komercijalno koristan dio biljke su sjemenke guarane zbog velikih količina kofeina, teofilina i teobromina, kao i visoke koncentracije tanina i drugih spojeva, poput saponina, polisaharida, proteina, masnih kiselina te elemenata u tragovima, kao što su mangan, rubidij, nikal i stroncij. Iako koncentracija kofeina može jako varirati u pripremi guarane, guarana daje oko 50 mg kofeina po gramu (2).

Učinci uzimanja guarane slični su onima kofeina. Međutim, trajanje djelovanja može biti znatno drugačije zbog mogućih interakcija između kofeina, saponina i tanina u guarani (2). Među glavnim sastojcima ističu se purinski alkaloidi, odnosno metilksantini među kojima je najznačajniji kofein kojeg je sadržaj najmanje 3,5 % , ali njegov udio može dosezati i do 7,5 % (5,7). Od ostalih metilksantina prisutni su teobromin (0,01-0,17 %) i teofilin (0,006-0,25 %) (8). Ovi spojevi se često klasificiraju kao purinski alkaloidi, kao rezultat njihove izuzetne biološke aktivnosti, ograničene distribucije, kao i strukturne prisutnosti heterocikličkog dušika. Međutim, zbog svog biogenetskog podrijetla (iz purinskih baza, a ne iz aminokiselina), uz njihovu amfoternu prirodu, metilksantine je točnije klasificirati kao pseudoalkaloide. Smatra se da su trjeslovine, od kojih su prisutne katehin (1,3-6 %) i epikatehin (1,2-3,8 %) i procijanidi, najzaslužnije za različite farmakološke učinke guarane. Masno ulje sadrži acilglicerole i cijanolipide te čini 2,2– 3,7 % mase sjemenki, a u sastavu guarane još se nalaze saponini, škrob (30 %) i proteini (15 %) (2,8).

#### **1.6. Primjena guarane kao afrodisijaka**

U posljednjih desetak godina guarana se počela pojavljivati na nekim uličnim tržnicama u brazilskoj Amazoni, kao što su Belém, Abaetetuba, Manaus i Manacapuru. Takve tržnice prodaju napitke od guarane pripremljene u blenderu s mrvljenim ledom. Formula za energetski napitak razlikuje se među prodavačima, ali općenito sadrži orašaste plodove poput indijskog orašćića, kikirikija ili brazilskog oraha, mlijeka u prahu, korijenja ili kore kao afrodisijaka i prah ili sirup guarane. Neki dodaju voće, poput avokada ili sirovih prepeličjih jaja. Frapei od guarane pripremljeni u nekim kafićima u brazilskoj Amazoni služeći za okrjepu i užitak slični su teksturom i učinkom frappuccinu koji se poslužuje u kafićima duž Sjeverne Amerike. Jedna je tvrtka također upotrijebila guaranu u mješavini s „ljubavnim biljem za dobru izdržljivost“ (5). Sadrži mješavinu egzotičnih južnoameričkih biljaka, uključujući damianu ( lat. *Turnera diffusa Willdenow ex Schultes*; srednjoameričku biljku koja se koristi za izradu afrodisijackih napitaka), šizandru ( lat. *Schisandra chinensis*), lozu iz sjeveroistočne Kine i Japana ima svojstva jačanja imuniteta) i maté ( lat. *Ilex paraguayensis*), umjereno do suptropsko drvo u Južnoj Americi s lišćem koje se koristi za pripremu čaja (5).



## 2. KOFEIN KAO BITAN SASTOJAK GUARANE

Ključni sastojak većine energetskih pića je kofein, nadopunjen širokom paletom aminokiselina, vitamina B i biljnih dodataka (19). Kofein se nalazi u raznim pićima i lijekovima te je nazivan najčešće korištenom psihoaktivnom supstancom na svijetu (20). Glavni izvori u prehrani uključuju kavu i čaj i energetska pića za odrasle i adolescente te gazirane sokove i čokoladu za djecu. Najviše kofeina nalazi se u kavi (56-100 mg/100 ml), instant kavi, čaju (20-73 mg/100 ml) i Cola pićima (9-19 mg/100 ml) (21). Manje količine se mogu naći u čokoladi (5-20 mg/100 g) i kakau (7 mg/100g) Osim toga, u slobodnoj prodaji su lijekovi kao što je NoDoz koji sadrži između 100 i 200 mg kofeina po tableti (22). Prosječna konzumacija kofeina u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi kreće se od približno 1 mg/kg dnevno u djece do 3 mg/kg dnevno u odraslih. Znatno unos je u Europskim zemljama kao što je Danska, gdje potrošnja doseže 7 mg/kg po danu. Kanadske preporuke za dnevni unos kofeina su ne više od 85 mg za djecu od 10 do 12 godina, ne više od 300 mg u žena u reproduktivnoj dobi, i ne više od 400 do 450 mg u odraslih (23). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) ograničila je sadržaj kofeina u gaziranim pićima do 18 mg na 100 ml. Međutim, energetska pića se smatraju dodacima prehrani za koje nije potrebno odobrenje FDA prije proizvodnje ili prodaje, stoga, ona ne regulira količinu kofeina i drugih stimulansa koji se nalaze u energetskim pićima. Energetska pića kao što su *Red Bull* i *SoBe No Fear* često sadrže između 14 i 31 mg kofeina po 100 ml (24). Iako njihova koncentracija kofeina (u miligramima po mililitru) može biti slična kavi, energetska pića su često pakirana u znatno veće količine, što rezultira povećanim unosom kofeina. Guarana sadrži velike količine kofeina (4-8 %), teobromina, teofilina i visoke koncentracije tanina. Iako koncentracija kofeina može varirati široko u pripravcima od guarane, 3 do 5 g guarane osigurava približno 250 mg kofeina. Učinci gutanja guarane su slični kofeinu, međutim, trajanje djelovanja može biti dulje s guaranom zbog prisutnosti saponina i tanina.

### 2.1. Farmakokinetika kofeina

Kofein, ili 1,3,7-trimetilksantin, brzo se i potpuno apsorbira nakon oralne ingestije, s gotovo 100 posto bioraspoloživosti pri čemu se 99 posto apsorbira unutar 45 minuta od uzimanja (19). Kada se konzumira u pićima (najčešće kava, čaj ili bezalkoholna pića) kofein se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i distribuira kroz tjelesne tekućine. Bržu apsorpciju moguće je postići žvakanjem proizvoda koji sadrže kofein ili drugih pripravaka koji omogućuju apsorpciju kroz oralnu sluznicu. Uneseni kofein dostiže vrhunac koncentracije u plazmi unutar otprilike 30 do 120 minuta, ovisno o želučanom sadržaju. Ova velika varijacija

u vremenu može biti posljedica varijacije u vremenu pražnjenja želuca i prisutnosti drugih sastojaka prehrane, poput vlakana. Kofein se 10 do 35 posto veže za proteine i brzo se redistribuira iz krvi u sva tkiva. Lako prolazi krvno-moždanu barijeru i placentu, a može se naći i u majčinom mlijeku. Njegov volumen distribucije je 0,61 L/kg, a to je vrijednost koja sugerira da je hidrofilan i da se slobodno distribuira u unutarstaničnu tekućinu. Eliminacija kofeina slijedi Michaelis-Menten kinetiku s poluvijekom eliminacije u rasponu od 3 do 6 sati kod zdravih osoba (21). U studiji na odraslim muškarcima, doza od 4 mg/kg (280 mg/70 kg čovjeka, ili oko 2-3 šalice kave) imala je poluživot kofeina od 2,5-4,5 sati i na to nije utjecala dob. Budući da se kofein lako reapsorbira u bubrežnim tubulima, nakon što ga filtriraju glomeruli, samo se mali postotak izlučuje nepromijenjen u urinu. Njegova ograničena pojava u urinu ukazuje na to da je metabolizam kofeina faktor koji ograničava brzinu njegovog klirensa iz plazme. Kofein se uglavnom metabolizira u jetri, kataliziran jetrenim mikrosomalnim enzimskim sustavima, preko izoenzima CYP 1A2 citokroma P-450. Kod zdravih ljudi, opetovano uzimanje kofeina ne mijenja njegovu apsorpciju ili metabolizam. Kod odraslih, glavni primarni metabolit je 1,7-dimetilksantin (paraksantin); ostali primarni metaboliti uključuju 3,7-dimetil ksantin (teobromin) i 1,3-dimetilksantin (teofilin) (25). Ovi dimetilksantini su fiziološki aktivni metaboliti koji vjerojatno pridonose kliničkim učincima kofeina (22). Nakon ponovljene demetilacije slijedi hidroksilacija koja dovodi do konačnih metabolita: 1-metilksantin i 1-metilurea kiselina, ostavljajući samo 1 do 5% progutanog kofeina za izlučivanje nepromijenjenog u mokraći. Više faktora, uključujući dob, spol i popratnu izloženost, mogu utjecati na vrijeme eliminacije. U novorođenčadi poluvrijeme eliminacije je iznimno dugo, blizu 100 sati, ali se približava vremenu odrasle osobe u rasponu od 6 mjeseci starosti (26). Učinci kofeina na žene ispitivani su u kontekstu njegovih učinaka na menstrualnu funkciju, interakcija s oralnim kontraceptivima, zdravlja trudnoće i fetusa te zdravlja u postmenopauzi. Poluživot je 20 do 30% kraći kod žena, ali se produljuje 2 do 3 puta tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (27). Ranije studije pokazale su da eliminacija kofeina može varirati tijekom menstrualnog ciklusa, pri čemu je eliminacija oko 25 posto dulja u lutealnoj fazi. Novije studije, međutim, pokazuju da nema značajnih učinaka na farmakokinetiku kofeina u fazama menstrualnog ciklusa u zdravih žena nepušača koje ne koriste oralne kontraceptive (28). Smanjene stope metabolizma paraksantina ili kofeina u zdravih žena u postmenopauzi na nadomjesnoj terapiji estrogenom sugeriraju da egzogeni estrogenu u starijih žena mogu inhibirati metabolizam kofeina putem izoenzima P450 CYP1A2, izoenzima zajedničkog metabolizmu estrogena i kofeina. Osim toga, poznato je da upotreba oralnih kontraceptiva može udvostručiti poluživot kofeina. Učinci novijih oralnih

kontraceptiva na poluživot kofeina nisu proučavani. Prisutnost bolesti jetre ili inhibitori CYP 1A2, kao što su oralni kontraceptivi, disulfiram i cimetidin mogu produžiti eliminaciju metilksantina (29). Metabolizam kofeina povećava se pušenjem, a učinak je posredovan ubrzanjem njegove demetilacije (povećava aktivnost ksantin oksidaze). Prestanak pušenja vraća stope uklanjanja kofeina na nepušačke vrijednosti. Prolazan prestanak pušenja dovodi do povećanja kofeina u serumu za više od 200 % (22).

**2.1.1. Paraksantin** je dominantni metabolit kod ljudi, u plazmi se povećava do koncentracije 10 puta veće od koncentracija teofilina ili teobromina. Kofein se razgrađuje brže od paraksantina, tako da 8 do 10 sati nakon uzimanja kofeina razine paraksantina premašuju razine kofeina u plazmi. Činjenica da ljudsko tijelo pretvara 70-80 % kofeina u paraksantin bez vidljivih toksičnih učinaka nakon doza kofeina od 300-500 mg/dan sugerira da je toksična moć paraksantina niska. Čini se da je stvaranje paraksantina i njegovo izlučivanje urinom glavni put metabolizma kofeina. Hetzler i sur. (1990.) (31) pokazali su da lipolitički učinci kofeina mogu biti posljedica djelovanja paraksantina, a ne samog kofeina. Povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina nakon intravenske primjene kofeina bila je u negativnoj korelaciji s koncentracijom kofeina u plazmi, a u visokoj pozitivnoj korelaciji s koncentracijom paraksantina u plazmi. Lat. *in vitro* je utvrđeno da je paraksantin ekvipotentan antagonist adenoзина u odnosu na kofein. Benowitz i sur. (1995.) (32) pokazali su da i kofein i paraksantin značajno povećavaju dijastolički krvni tlak, koncentraciju adrenalina i slobodnih masnih kiselina u plazmi. Razine kofeina u plazmi dosegnule su vrhunac 75 minuta nakon oralne doze kofeina, dok su razine paraksantina u plazmi dosegle vrhunac 300 minuta nakon oralne doze paraksantina. U dozama od 4 mg/kg tjelesne težine, kofein i paraksantin bili su ekvipotentni. Međutim, u dozama od 2 mg/kg tjelesne težine kofein je bio snažniji. Benowitz i suradnici (1995.) (32) zaključili su da su nakon jedne doze kofeina koncentracije paraksantina relativno niske i vjerojatno ne doprinose mnogo učinku kofeina. Međutim, kod dugotrajne izloženosti kofeinu dolazi do značajnog nakupljanja paraksantina, pa stoga paraksantin gotovo sigurno doprinosi farmakološkoj aktivnosti kofeina. Stoga bi bilo razumno očekivati da će uz dugotrajnu izloženost kofeinu paraksantin također pridonijeti razvoju tolerancije na kofein i simptomima ustezanja. Vjerojatno će postojati značajne individualne varijacije u opsegu pretvorbe kofeina u paraksantin, a budući da paraksantin ima farmakološku aktivnost, opseg pretvorbe bi bio faktor u određivanju individualnih razlika u odgovoru na kofein (28).

## 2.2. Farmakodinamika kofeina

Kao član obitelji metilksantina, kofein je strukturni analog adenzina i funkcionalni antagonist adenzinskih receptora. Antagonizam na presinaptičkom alfa-1 receptoru dovodi do povećanja perifernog oslobađanja kateholamina s naknadnom aktivacijom postsinaptičkih  $\beta$ -adrenergičkih receptora. Rezultirajuće oslobađanje epinefrina, dopamina i serotonina u mozgu poništava središnje posredovane sedativne i antikonvulzivne učinke adenzina. Kofein također inhibira fosfodiesterazu, koja razgrađuje intracelularni ciklički adenzin monofosfat, postsinaptički drugi glasnik odgovoran za  $\beta$ -adrenergičku stimulaciju. To također dovodi do povećanog adrenergičkog tonusa u perifernom i središnjem živčanom sustavu.

### 2.2.1. Djelovanje na adenzinske receptore

Čini se da je sposobnost kofeina da inhibira adenzinske receptore vrlo važna u njegovim učincima na ponašanje i kognitivnu funkciju. Ova sposobnost proizlazi iz kompetitivnog vezanja kofeina i paraksantina na adenzinske receptore i važna je u doprinosu učincima na CNS, posebno onima koji uključuju neuromodulatorne učinke adenzina. Zbog blokiranja inhibicijskih učinaka adenzina preko svojih receptora, kofein neizravno utječe na otpuštanje noradrenalina, dopamina, acetilkolina, serotonina, glutamata, GABA-e, a možda i neuropeptida (33). Postoje dvije glavne klase adenzinskih receptora: A1 i A2; kofein i paraksantin su neselektivni antagonisti kod oba, iako nisu osobito jaki. Koncentracije kofeina postignute lat. *in vivo* koje uzrokuju blagu stimulaciju središnjeg živčanog sustava (5-10  $\mu$ M) i koje su povezane s antiastmatskim učincima (50  $\mu$ M), povezane su s blokadom adenzinskih receptora (kvantificirane lat. *in vitro* testovima vezanja na receptore) (34).

### 2.2.2. Kofein i fosfodiesteraza

Kofein povećava unutarstanične koncentracije cAMP-a inhibicijom enzima fosfodiesteraze u skeletnim mišićima i masnom tkivu. Ova djelovanja potiču lipolizu putem aktivacije lipaza osjetljivih na hormone uz oslobađanje slobodnih masnih kiselina i glicerola. Povećana dostupnost ovih „goriva“ u skeletnim mišićima štedi potrošnju mišićnog glikogena. Povećani

cAMP također može dovesti do povećanja katekolamina u krvi. Međutim, kofein je prilično slab inhibitor enzima fosfodiesteraze, a lat. *in vivo* koncentracije pri kojima dolazi do učinaka na ponašanje vjerojatno su preniske da bi se mogle povezati sa značajnom inhibicijom fosfodiesteraze (34). Nasuprot tome, inhibicija fosfodiesteraze može objasniti kardiostimulatorno i antiastmatično djelovanje kofeina (i teofilina), budući da su neksantin fosfodiesteraze srčani stimulansi i također su učinkoviti kao bronhiolarni i trahealni relaksansi. Doista, u potonjem slučaju, snaga korelira s inhibicijom fosfodiesteraze, a ne s afinitetom za adenozijske receptore (35).

### **2.2.3. Kofein i mobilizacija kalcija**

Najraniji predloženi mehanizam djelovanja kofeina uključivao je mobilizaciju unutarstaničnog kalcija. Određena djelovanja kofeina u skeletnim mišićima uključuju ionski kalcij ( $\text{Ca}^{++}$ ). Utvrđeno je da kofein u visokim koncentracijama (1-10 mM) ometa unos i skladištenje kalcija u sarkoplazmatskom retikulumu poprečno-prugastih mišića i povećava translokaciju  $\text{Ca}^{++}$  kroz plazma membranu (36). Kofein također može povećati osjetljivost miofilamenta na  $\text{Ca}^{++}$  svojim vezanjem na rijanodinske receptore u kalcijским kanalima mišića i mozga (37). Iako se pokazalo da kofein oslobađa kalcij iz unutarstaničnih skladišnih bazena (sarkoplazmatski retikulum) u skeletnom i srčanom mišiću, granična koncentracija potrebna *in vitro* za promatranje ovog učinka (250  $\mu\text{M}$ ) znatno je viša od koncentracija potrebnih *in vivo* za srčanu stimulaciju (50  $\mu\text{M}$ ). Stoga je ovo substancično djelovanje kofeina vjerojatno fiziološki irelevantno (iako bi moglo biti relevantno pri toksičnim koncentracijama kofeina) (34).

#### **2.2.4. Kofein i benzodiazapinski receptori**

Kofein modificira ili antagonizira učinke benzodiazepina kod životinja i ljudi. Pretpostavlja se da je mehanizam za ovaj antagonizam blokiranje benzodiazepinskih receptora kofeinom (38). Kofein ima slaba antagonistička svojstva na tim receptorima. Međutim, ovaj mehanizam zahtijeva vrlo visoke koncentracije kofeina. Noviji dokazi sugeriraju da je interakcija između kofeina i benzodiazepina posredovana učincima kofeina na adenzinske receptore (39). Postoje neki dokazi da kofein također može biti antagonist histaminskih receptora (40).

#### **2.3. Kliničke manifestacije i toksičnost**

Većina kofeinskih intoksikacija je blaga; štetni učinci, kao što su mučnina i lupanje srca, počinju s malim dozama i služe za sprječavanje daljnjeg unosa. Količina kofeina sadržana u pojedinačnim porcijama energetskih pića nije općenito dovoljno visoka da izazove ozbiljne simptome; međutim, već je pripisana barem jedna smrt od korištenja energetskih pića (41). Bolesnici s već postojećom srčanom patologijom ili povijesti epileptičnih napadaja mogu imati veći rizik. Popularnost energetskih pića dovela je do povećanog marketinga kofeinskih suplemenata u obliku tableta. Pretjerana uporaba ovih proizvoda može dovesti do ozbiljnih štetnih učinaka. Primarne kliničke manifestacije kod izloženosti kofeinu i predoziranje proizlazi iz učinaka adrenergičkih stimulacija. U malim dozama, pacijenti doživljavaju željene učinke pojačanog uzbuđenja i poboljšanog raspoloženja i spoznaja. Za energetska pića koja sadrže kofein pokazalo se da poboljšavaju vrijeme reakcije, povećavaju aerobnu i anaerobnu izdržljivost te smanjuju pospanost vozača (42). Dodatni učinci drugih stimulativnih sastojaka, kao što je taurin, zahtijevaju daljnje proučavanje. Međutim, čak i u malim dozama (> 3 mg/kg dnevno), kofein može imati neželjene nuspojave, uključujući glavobolju. U jednom istraživanju djece i adolescenata s dnevnim glavoboljama i pretjeranom konzumacijom pića (< 1,5 L dnevno; prosječni unos kofeina, 192,88 mg/d), 33 od 36 ispitanika iskusilo je potpuno rješavanje glavobolje apstinencijom od kofeina. Preostalih troje opisalo je smanjenje učestalosti glavobolje (43). Ove glavobolje se mogu pripisati ili samom kofeinu ili ustezanju od kofeina. Veća izloženost kofeinu povezana je s nuspojavama, uključujući mučninu, razdražljivost, lupanje srca i nesanicu. Dokazano je da kofein povećava broj buđenja tijekom spavanja, latenciju spavanja (vrijeme do početka spavanja) i prekide

spavanja (44). Dugoročne posljedice nesanice uzrokovane kofeinom u djece i adolescenata su nepoznate. Nakon slučajnog ili namjernog predoziranja, jedan od početnih simptoma je povraćanje. Povraćanje izazvano kofeinom može biti otporno na liječenje tradicionalnim lijekovima antiemeticima. Pacijenti također mogu doživjeti simptome gastroezofagealnog refluksa i bolove u trbuhu. Unatoč velikom terapijskom rasponu, masivna predoziranja kofeinom mogu dovesti do po život opasne toksičnosti. Smrtonosna doza kofeina je opisana za 5 do 10 g u zdravih odraslih osoba; međutim, ta količina može biti manja kod pojedinaca s već postojećim srčanim poremećajima ili epilepsijom (45). Prisutne su abnormalnosti vitalnih znakova kao što su hipertermija, tahipneja, tahikardija i labilnost krvnog tlaka. Hipertermija je posljedica povećanog adrenergičkog tonusa i metaboličkih zahtjeva, dok je tahipneja uzrokovana kofeinskom stimulacijom medularnih respiratornih centara. Ovaj učinak čini osnovu terapije kofeinom za neonatalnu apneju. Brojne studije s glodavcima pokazale su aditivni učinak kofeina i nikotina na ponašanje i lokomotornu aktivnost. Međutim, podatci o ljudima su rijetki. Kerr i sur. (1991.) otkrili su da i kofein i nikotin olakšavaju pamćenje i motoričke funkcije u raznim psihomotornim zadacima. Međutim, čini se da kombinacija kofeina i nikotina nije proizvela veći učinak od svake susptance pojedinačno (30).

### **2.3.1. Kardiovaskularni učinci**

U kontekstu toksičnosti kofeina, sinusna tahikardija je gotovo uvijek prisutna, a i supraventrikularna tahikardija bila je uobičajeno opisivana; potonje može proizaći iz antagonizma adenoizina. Nekoliko tahiaritmija, uključujući atrijalnu i ventrikularnu ektopiju, fibrilaciju atrijsku, ventrikularnu tahikardiju i ventrikularnu fibrilaciju, opisane su kod pacijenata otrovanih kofeinom (41). Ventrikularna fibrilacija otporna na pokušaje reanimacije zabilježena je u jednog bolesnika s poviješću mitralne bolesti; temeljna strukturalna bolest može povećati rizik od aritmije. Pretjerana upotreba kofeina povezana je i s jednim slučajem infarkta miokarda u mlade žene bez faktora rizika. Autori pretpostavljaju da je vazospazam koronarnih arterija mehanizam za ishemiju (46). Veza između dugotrajne uporabe kofeina i infarkta miokarda ostaje kontroverzno pitanje, međutim, jedna nedavna studija opisuje blisku vremensku povezanost između ispijanja kave i miokardijalnog infarkta.

### **2.3.2. Središnji živčani sustav**

Toksično djelovanje kofeina na središnji živčani sustav može se u početku manifestirati razdražljivošću koja napreduje do letargije i kome. Mioklonuski trzaji, klonus, halucinacije i opistotonus bili su opisani u uvjetima akutne toksičnosti kofeinom. Napadaji izazvani kofeinom mogu se pojaviti pri malim dozama kod osjetljivih osoba ili kao rezultat predoziranja. Ispitivana je povezanost s čestim korištenjem energetske pića u 4 odrasle osobe s novonastalim napadajima (47). Uključeni su konzumirali sljedeće sastojke: kofein, guaranu, taurin, inozitol, karnitin i vitamine. Svaki od ovih pacijenata nije prijavio daljnju aktivnost napadajana nakon apstinencije od korištenja energetske pića. Također su prijavljeni i cerebralni edem i povišenje intrakranijalnog tlaka (48).

### **2.3.3. Bubrežna funkcija**

Kofein je dobro poznati diuretik; međutim, dugotrajna uporaba može dovesti do smanjenog diuretičkog učinka (49). Energetska pića ne smiju se zamijeniti sa sportskim pićima, čija je primarna namjena rehidracija kod vježbanja ili gubitka tekućine. Upotreba kofeina također dovodi do hipokalemije, koja može biti teška ( $< 2,5$  mmol/L). Mehanizmi za hipokalemiju izazvanu kofeinom uključuju agonizam adrenergičkih  $\beta_2$ -receptora i diurezu (50).

### **2.3.4. Muskuloskeletni sustav**

Rabdomioliza je neobična komplikacija kofeinske toksičnosti koja je prijavljena nakon masivnog predoziranja. Jedan predloženi mehanizam za ozljedu mišića je tetanička kontrakcija skeletnih mišića, koja je posljedica sekvestracije intracelularnog kalcija (51). Kofeinom izazvana rabdomioliza je proizvela razine kreatin fosfokinaze u serumu više od 28 000 IU/L i dugoročno oštećenje bubrega. Osim toga, hipokalemijska paraliza prijavljena je u uvjetima prekomjernog korištenja kofeina (52). Sama hipokalemija može precipitirati ili pogoršati rabdomiolizu.



### 3. UČINAK GUARANE NA LJUDSKI ORGANIZAM

#### 3.1. Živčani sustav

Sve češće, studenti koji uče za ispite koriste brojne psihostimulanse da bi povećali svoje performanse. Želi se postići veća budnost, pospješiti pamćenje te povećati koncentracija. Najpopularniji psihostimulansi su energetska pića, kava, čaj i u zadnje vrijeme guarana. U Hrvatskoj je dostupna kao prah i kapsule, a u drugim državama se može naći i u obliku brojnih napitaka. Razna istraživanja na ljudima pokazala su učinak guarane na kognitivne procese. Cilj jednog istraživanja bilo je sustavno procijeniti akutne, o dozi povezane učinke ekstrakta biljke guarana na ponašanje kod ljudi. Istraživanje se provodilo na 26 studenata. Procijenjivali su se akutno raspoloženje i kognitivni učinci tijekom dana četiriju različitih doza (37,5 mg, 75 mg, 150 mg i 300 mg) standardiziranog ekstrakta guarane. Guarana je poboljšala izvedbu sekundarne memorije i povećala koncentraciju i raspoloženje. Dvije niže doze proizvele su više pozitivnih kognitivnih učinaka od viših doza. Ovo istraživanje podupire prethodne nalaze o kognitivnim poboljšanjima nakon uzimanja 75 mg guarane i prvo je istraživanje učinaka različitih doza guarane kod ljudi. Nalazi sugeriraju da se učinci ne mogu pripisati samo kofeinu (53). Također, ekstrakti lat. *Panax ginsenga*, koji se često prodaju u kombinaciji s guaranom, sadrže slične potencijalno aktivne komponente koje moduliraju kognitivnu izvedbu. Jedna studija istraživala je kognitivne učinke i učinke na raspoloženje zasebnih pojedinačnih doza: 75 mg osušenog etanolnog ekstrakta guarane (približno 12 % kofeina), 200 mg lat. *Panax ginsenga* (G115) i njihove kombinacije (75 mg/200 mg). Provodilo se na 28 zdravih mladih (od 18-24 godine) sudionika. Svakog dana studije kognitivna izvedba i subjektivno raspoloženje procijenjeni su prije doze i 1, 2,5, 4 i 6 sati nakon doze. U usporedbi s placebom, sva tri tretmana rezultirala su poboljšanom izvedbom zadataka tijekom dana. Kod guarane, poboljšanja su primijećena u zadacima pažnje (ali s nekim dokazima smanjene točnosti izvođenja zadatka). Iako su također povećali brzinu izvođenja zadataka pažnje, i ginseng i kombinacija ginsenga/guarane također su poboljšali brzinu izvođenja zadatka pamćenja, s malo dokaza o promijenjenoj točnosti. Guarana i kombinacija guarane i ginsenga, te u manjoj mjeri sami ginseng, doveli su do značajnih poboljšanja u izvedbi zadatka serijskog oduzimanja. S obzirom na nizak sadržaj kofeina (9 mg) ove doze ekstrakta guarane, malo je vjerojatno da se učinci mogu pripisati

sadržaju kofeina (54). Jedna studija uključila je 15 ljudi koji imaju normalno spavaju. Davano im je s 250 ml napitka od sjemenki guarane (500 mg praha sjemenki guarane u 100 ml) ili placebo. Ljestvice subjektivnog raspoloženja i niz izvedbenih testova procijenjeni su kao osnova prije spavanja. Nakon noći ograničene na 4 sata spavanja, piće s guaranom je konzumirano u 7.15 ujutro. Sjeme guarane značajno je poboljšalo prag fuzije treperenja (CFF), stiskanje ručnog dinamometra i poboljšalo je raspoloženje (8). Učinak same guarane na autonomni živčani sustav do sada još nije u potpunosti istražen. Njezina najvažnija i naj snažnija psihoaktivna sastavnica je kofein. Središnji živčani sustav ne razvija baš dobru toleranciju na kofein i njegov psihoaktivni učinak može biti udružen i s nekim neželjenim učincima kao što su anksioznost, nervoza, palpitacije i srčane aritmije. Treba razmotriti i koji su mogući neželjeni učinci na autonomni živčani sustav (simpatikus i parasimpatikus). Istraživanje utjecaja vitaminsko-mineralnog kompleksa s guaranom na autonomni živčani sustav i srčanu frekvenciju pokazalo je stabilnost u parasimpatičkoj modulaciji do sat vremena nakon primjene dok je kod uzimanja čistog kofeina i placebo zabilježeno smanjenje stabilnosti parasimpatičke modulacije. Stabilnost parasimpatičke modulacije nađene u istraživanju neizravno navodi da vitaminsko-mineralni kompleks s guaranom ne dovodi do pojačanja anksioznosti u zdravih ljudi neposredno nakon primjene (55).

### **3.2. Metabolički učinci guarane**

Pretilost je metabolički poremećaj povezan s nepovoljnim zdravstvenim posljedicama koji se diljem svijeta povećao brzinom epidemije. To je potaknulo mnoge ljude da koriste biljne dodatke bez recepta za mršavljenje. Sjemenke guarane u prahu popularan je dodatak prehrani bez recepta koji se prodaje za mršavljenje. Kofein je najbitniji u tom slučaju s obzirom da djeluje kao antagonist adenozina koji posljedično vodi do otpuštanja noradrenalina, dopamina i serotonina u mozgu. Kofein potiče središnji živčani sustav i povećava potrošnju energije, stvara toplinu u tijelu te olakšava razgradnju masti. Postoje razna lat. *in vivo* i lat. *in vitro* istraživanja učinka guarane na metabolizam, samostalno ili u kombinaciji s drugim biljnim drogama, koja su pokazala kako guarana ima učinak na promjene u metabolizmu masti i na gubitak tjelesne mase (2). Wistar štakori hranjeni su na četiri različite dijete (dijeta s niskim udjelom masti i zapadnjačka prehrana sa ili bez dodatka guarane) tijekom 18 tjedana. Zatim su promatrani metabolički parametri, promjene crijevne mikrobiote i toksičnost. Suplementacija

sjemenki guarane u prahu spriječila je debljanje, otpornost na inzulin i disregulaciju adipokina izazvanu zapadnjačkom prehranom u usporedbi s kontrolnom prehranom. Guarana je inducirala širenje smeđeg masnog tkiva, biogenezu mitohondrija, prekomjernu ekspresiju proteina-1, aktivaciju AMPK-a i manje promjene u crijevnoj mikrobioti (56). Moguće da je aktivacija smeđeg masnog tkiva jedan od mehanizama djelovanja uključenih u gubitak težine izazvan dodatkom guarane i da izravna aktivacija AMPK-a može biti u osnovi ovog mehanizma. Ukratko, guarana je privlačno potencijalno terapijsko sredstvo za liječenje pretilosti (56). Jedno je ispitivanje provedeno na 47 zdravih dobrovoljaca, u dobi od 20 do 60 godina. Cilj istraživanja bio je procijeniti učinke bilnog pripravka koji sadrži yerbe maté, guaranu i damianu (YGD) na pražnjenje želuca i gubitak težine. Ispitanicima kojima je izmjerena tjelesna težina i napravljen ultrazvuk abdomena, rečeno je da gladuju 8 sati prije početka ispitivanja. Zatim su dobili tri YGD kapsule (svaka sadrži 112 mg yerbe maté, 95 mg sjemenki guarane i 36 mg ekstrakta damiane), te popili 20 ml soka od jabuke i 15 minuta kasnije 400 ml soka od jabuke. Ispitanici su ocjenjivani na 10 i 45 dana. Prosječna vremena pražnjenja želuca bila su 38 +/- 7,6 minuta nakon placebo kapsula i 58 +/- 15 minuta nakon YGD kapsula. Ispitanici u terapijskoj skupini pokazali su povećan gubitak težine (smanjenje od 5,1 +/- 0,5 kg nakon 45 dana na YGD-u u odnosu na 0,3 +/- 0,08 kg na placebo) (2). Zatim, ispitan je učinak mješavine ekstrakta zelenog čaja i sjemenki guarane koji sadrže fiksnu dozu kofeina i varijabilne doze EGCG-a na 24-satnu potrošnju energije i oksidaciju masti. Četrnaest ispitanika sudjelovalo je u ovoj studiji. Svaki sudionik je testiran 5 puta u metaboličkoj komori za mjerenje 24-satne energijske potrošnje, oksidacije supstrata i krvnog tlaka. Tijekom svakog boravka ispitanici su uzimali kapsulu placeba ili kapsulu koja sadrži 200 mg kofeina i varijabilnu dozu EGCG (90, 200, 300, 400 mg) tri puta dnevno, 30 minuta prije standardiziranih obroka. Dvadesetčetverosatni utrošak energije značajno se povećao za oko 750 kJ sa svim mješavinama ECGC-koфеina u usporedbi s placebo. Nije uočen učinak mješavine ECGC-koфеin na oksidaciju lipida. Sistolički i dijastolički tlak se povećao za oko 7 odnosno 5 mmHg, usporedbom ECGC-koфеinskih mješavina s placebo. Povećanje je bilo značajno samo za 24-satni dijastolički krvni tlak. Povećanje u 24-satnom utrošku energije s ECGC-koфеinskim pripravkom bio je sličan sa svim dozama (57). U jednoj studiji 12 dobrovoljaca (prosječne dobi 25 godina) primalo je 2,72 g praha sjemenki guarane (4 % kofeina) ili placebo. Nakon 3 sata, respiratorni kvocijent (pokazuje udio oksidirane masti) i sistolički krvni tlak se povećao značajno, ali nije bilo značajne promjene u parametrima koji pokazuju utrošak energije (8). Zatim, jedna studija mjerila je kofeinom izazvane promjene u aktiviranoj gustoći znojnih žlijezda (ASGD) i oksidaciji masti. Ispitivano je 10 zdravih

dobrovoljaca kojima je davan kofein (Caffe-I, 3 mg/kg unesen 30 minuta prije eksperimenta) i ne-koferin (No-Caff). Ispitanici su bili visoki  $173,0 \pm 3,2$  cm, teški  $72,5 \pm 4,3$  kg i stari  $21,5 \pm 2,5$  godina. Svi pokusi izvedeni su u automatiziranoj klimatskoj komori ( $24,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , relativna vlažnost  $50 \pm 3\%$ , brzina zraka manja od 1 m/s) između 14-17 sati. Mjeren je ASGD na prsima, nadlaktici, gornjem dijelu leđa i donjem dijelu leđa (nakon 30 minuta trčanja pri 60 %  $\text{VO}_2\text{max}$ ) i uzeti su uzorci krvi (40 minuta prije, neposredno prije i nakon 30 minuta trčanja). Razine gustoće aktiviranih žlijezda znojnica bile su više u Caffe-I, a slobodne masne kiseline (FFA) bile su više u Caffe-I u usporedbi s No-Caffom neposredno prije i nakon trčanja. Ukratko, kofein povećava ASGD i FFA stimulacijom simpatičkog živčanog sustava i povećanjem lipolize (58).

### 3.3. Ostali učinci

U jednom istraživanju procijenjivala se učinkovitost guarane na umor, kvalitetu spavanja, anksioznost, simptome depresije i na menopauzu u skupini pacijentica s rakom dojke koje su na kemoterapiji. Guarana se ispostavila učinkovita, jeftina i netoksična alternativa za kratkotrajno liječenje umora, za poboljšanje kvalitete spavanja i za znakove depresije u bolesnica s rakom dojke koji primaju sustavnu kemoterapiju. Potrebne su daljnje studije kako bi se potvrdili ovi rezultati i procijenila njihova generalizacija na kronični umor povezan s rakom i na druge vrste raka (8). Lat. *in vitro* istraživanja pokazala su da ekstrakti sjemenki lat. *Paullinie cupane* posjeduju snažna antimikrobna djelovanja na Gram pozitivne i Gram negativne bakterije i gljive. Mogu se stoga koristiti kao prirodni dodaci u hrani, kozmetici i u farmaceutskoj industriji. Lat. *in vitro* procjena antibakterijskog potencijala vodenih ekstrakata lat. *Paullinie cupane* protiv lat. *Streptococcus mutans* pokazala je da se guarana može koristiti i u prevenciji bakterijskog zubnog plaka (2). U lat. *in vitro* istraživanjima ispitivala su se i antioksidacijska svojstva guarane. Pokazalo se da etanolni ekstrakti guarane posjeduju antioksidacijski učinak, a to čine smanjenjem i suzbijanjem lipidne peroksidacije. Jedno od istraživanja bilo je provedeno na 3T3-L1 stanicama, a drugo na homogenatu mozga štakora nakon kemijski izazvanog oštećenja. Pretpostavlja se da visoka koncentracija trjeslovina u sjemenkama koja se povezuje s prilagodbom biljke u stresnim uvjetima bi mogla biti uzrok tome (2). Jedno je istraživanje također pokazalo kako vodeni ekstrakt sjemenka guarane i

njegova ksantinska frakcija induciraju smanjenje agregacije trombocita u odgovoru na ADP i arahidonsku kiselinu u plazmi bogatoj trombocitima kod ljudi i kunića (8). Drugo istraživanje pokazalo je značajno smanjenje (s 98 na 36 %) upijanja radioaktivnosti (tehnećij-99m) od crvenih krvnih stanica štakora u prisutnosti vodenog ekstrakta sjemenki guarane (8).

#### 4. KORIŠTENJE GUARANE KOD SPORTAŠA

Određene biljne pripravke sportaši vrlo često uzimaju u obliku napitaka, a učinci im se temelje na sadržaju kofeina te se zbog njihove učestalosti primjene među širom populacijom na njih i ne obraća pažnja kao na druge dodatke. U takve se ubrajaju različite vrste roda lat. *Coffea L.*, od čijih se sjemenki pripravlja kava, a najpoznatije su: lat. *Coffea arabica L.*, lat. *Coffea liberica Hiern.*, lat. *Coffea canephora Pierre ex Froehner* i lat. *Coffea robusta Linden*, iz porodice lat. *Rubiaceae*. Zatim bismo u ovu skupinu trebali svrstati crni čaj, koji se pripravlja od fermentiranih i osušenih listova biljne vrste lat. *Camellia sinensis Link.*, mate napitak, veoma popularan u južnoameričkim zemljama, dobiven iz osušenih listova vrste lat. *Ilex paraguariensis A.St.Hil.*, iz porodice lat. *Aquifoliaceae* te guaranu, odnosno pasta guaranu, pripremljenu iz sjemenki paulinije - lat. *Paullinia cupana H.B. et Kth.*, iz porodice lat. *Sapindaceae*. Guarana traži najviše pažnje s obzirom na sadržaj kofeina, glavne djelatne sastavnice, koji je značajno veći (4–8 %) u odnosu na ostale navedene biljne vrste. U Hrvatskoj se pripravci guarane mogu pronaći u ljekarnama i različitim specijaliziranim prodavaonicama kao prašci, tablete, dok se u drugim zemljama mogu kupiti gotovi osvježavajući napitci u raznim vrstama ambalaže (5,19). Guarana može poboljšati atletske sposobnosti sportaša djelujući prvenstveno kao psihostimulans, smanjujući umor i skraćujući vrijeme potrebno za reakciju. Kod spoznajnih naprezanja koja su velika, pozitivni učinak pokazalo je korištenje guarane s kreatinom. Kombinacija guarane s mineralima i vitaminima prije treninga pokazala je smanjenje napora kod umjerenog vježbanja aktivnih muškaraca (2,59). Takvo djelovanje pripisuje se kofeinu koji na razini središnjeg živčanog sustava inhibira fosfodiesterazu, mobilizira intracelularni kalcij i djeluje antagonistički na adenozienske A1 receptore. Smatra se da guarana pomaže u mršavljenju zbog povećanja metabolizma. Također stimulira i uravnotežuje rad srca. O učinku kofeina na poboljšanje atletske izvedbe dovoljno govori činjenica da je njegova upotreba bila ograničena od strane Svjetske antidopinške agencije (WADA) u vremenu između 1980. i 2004. godine te su sportaši, kojima se u mililitru urina odredilo više od 12 mikrograma kofeina, bili

suspendirani. Uzimajući u obzir sveobuhvatni metabolizam u jetri te eliminaciju nepromijenjenog kofeina i njegovih metabolita urinom, sportaš bi trebao neposredno prije natjecanja popiti 4 do 6 šalica kave kako bi bio diskvalificiran. Zbog teškoća u preciznom otkrivanju zlouporabe, kofein trenutno nije na listi zabranjenih supstanci, ali zbog prestanka ove zabrane, kontinuirano se prati korištenje kofeina zbog mogućeg porasta zlouporabe. Ponekad se za kofein kaže da je opće prihvaćena legalna droga, što je u velikoj mjeri istinito zato što uslijed učestale primjene izaziva toleranciju i ovisnost. Kofein definitivno spada u djelotvorna ergogena sredstva. Zahvaljujući novim istraživanjima, utvrđeno je kako je djelotvorna doza svega 1,5–3 mg/kg, a kava je u prednosti zbog svoje socijalne prihvatljivosti, za razliku od tableta kofeina čije se uzimanje ne smatra „sportskim“ ponašanjem.

## 5. TREND ALTERNATIVNE MEDICINE

Korištenje dijetalnih supstitucija prehrani u zadnje vrijeme je u velikom porastu i kod populacije adolescenata i odraslih. Zbog straha od nuspojava lijekova na recept i njihove cijene te lakše dostupnosti bezreceptnih proizvoda ljudi masovno pribjegavaju potonjim. Također postoji mišljenje kako su biljni proizvodi sigurniji za korištenje. Iako dobar dio njih odgovara sigurnosnom profilu, kod nekih postoje i nuspojave koje su se pripisivale korištenju proizvoda. Jedna studija pokazala je kako se korištenje alternativnih terapija povećalo se s 33,8 % u 1990. na 42,1 % u 1997. Terapije koje su se najviše koristile su biljni lijekovi, masaža, vitamini, grupe za samopomoć, narodni lijekovi, energetsko liječenje i homeopatija (60). Prvo značajno povećanje korištenja lat. *Paullinie cupane* bilo je 2007. godine. Moguće je da su adolescenti tražili alternativne dodatke prehrani za mršavljenje nakon zabrane Ephedre 2004. godine, što je dovelo do povećanja upotrebe (61). Adolescenti počinju donositi vlastite neovisne odluke o svojoj zdravstvenoj skrbi i koriste dodatke prehrani za rekreaciju, kontrolu zdravstvenih stanja i za gubitak tjelesne težine, posebno s obzirom na zabrinutost za izgled tijela i utjecaj društvenih mreža. Kod adolescenata je također manje vjerojatno da će biti zabrinuti za potencijalnu štetu od upotrebe dodataka prehrani, osobito ako se za proizvod koji se reklamira govori da ima neposredni i brz učinak. Adolescenti i odrasli ne smiju smatrati dodatke prehrani lijekovima i trebali bi obavijestiti svog liječnika ili ljekarnika ako odluče koristiti takve tvari jer liječnici ili ljekarnici možda neće rutinski postavljati pitanja o upotrebi takvih tvari. To dovodi pacijenta u opasnost od štetnih učinaka i mogućih interakcija između lijekova (61). Alternativna terapija najčešće je korištena za kronična stanja, uključujući probleme s bolovima u leđima,

anksioznost, depresiju i glavobolje. Jedno istraživanje iz 1999. pokazalo je da je korištenje biljnih proizvoda za uspjeh u sportu i školi, ili samo za radi dobrog osjećaja povezano s konzumacijom cigareta, alkohola, marihuane i drugih droga (62). Korištenje dodataka prehrani među pedijatrijskom populacijom izaziva posebnu zabrinutost zbog farmakokinetičkih i farmakodinamičkih razlika između djece i odraslih te potencijalne prisutnosti aditiva ili štetnih tvari u proizvodima dodataka prehrani. Iako su muškarci skloniji aditivima prehrani koji utječu na raspoloženje i energiju, abuzus guarane češći je kod ženske populacije budući da se ona može koristiti i za smanjenje tjelesne mase (60,62).

## **6. KVALITETA PROIZVODA I SIGURNOST UPORABE**

Kvaliteta biljnih droga određena je uglavnom sadržajem bioaktivnih tvari odgovornih za terapijske učinke i odsutnošću kontaminanata. Svaka faza proizvodnje, od uzgoja do ekstrakcije sirovina, utječe na kvalitetu i količinu aktivnih spojeva prisutnih u biljkama. Loša kvaliteta sirovine biljke razlog je za zabrinutost zdravstvenih radnika i znanstvene zajednice jer može utjecati na učinkovitost i sigurnost proizvoda. Analiza komercijalnih uzoraka pokazuje da ti lijekovi često ne zadovoljavaju farmakološke specifikacije kvalitete. To ukazuje na potrebu za primjenom kvantitativnih tehnika za kontrolu fizičke i kemijske kakvoće sirovina biljnog materijala. Nadalje, farmaceutske tvrtke koje kupuju ove proizvode moraju imati pravilnu upotrebu, skladištenje i rukovanje tim proizvodima, uz provođenje odgovarajuće kontrole kvalitete. Nakon što je ljekovita biljka ubrana, ona može izgubiti kvalitetu u kasnijim fazama prerade, što čini proces sušenja temeljnim za kvalitetu konačnog proizvoda. Brojna *lat. in vivo* i *lat. in vitro* istraživanja potvrdila su da je guarana sigurna za korištenje te se može slobodno koristiti (2). Osim provjere toksičnosti, potrebno je postaviti pitanje i kvalitete proizvoda guarane koji se nalaze u slobodnoj prodaji. U jednom istraživanju provjeravala se prisutnost četiri sastavnice (kofein, teofilin, epikatehin i katehin) u brojnim pripravcima guarane, a rezultati su pokazali da niti jedan od ispitivanih proizvoda nije sadržavao sve četiri tvari, dok je 40 % pripravaka sadržavalo samo kofein što upućuje na namjerno mijenjanje svojstava i sastava namirnice (2). Takvi rezultati ukazuju na potrebu za standardizacijom ekstrakata i kontrolom kvalitete ishodišnog biljnog materijala. Nuspojave koje su primijećene kod prekomjernog konzumiranja guarane su mučnina, povraćanje,

tahikardija, bol u prsištu, glavobolja, tahipneja, hiperventilacija, elektrolitski disbalans, agitacija, iritabilnost i tremor (63). Ove nuspojave su u većini slučajeva blažeg intenziteta i ne zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

## 7. ŠTETNI UČINCI I ODVIKAVANJE

200 mg kofeina je količina koju prosječan čovjek dnevno uzima. 20–30 % odrasle populacije uzima i više od 500 mg kofeina dnevno. 100 do 150 mg kofeina količina je koju sadrži jedna prosječna šalica crne kave. Anksioznost i nervoza kao neugodni učinci kofeina mogu se javiti pri dozama kofeina od 300 do 800 mg odnosno u količini par popijenih šalica kave odjednom. Količina viša od 1 g može izazvati blaže vizualne halucinacije i srčane aritmije. Ako je doza viša od 10 g može uzrokovati generalizirane toničko-kloničke grčeve, respiratornu deprivaciju i posljedično smrt (64). Ovisnost o kofeinu, sindrom ustezanja od kofeina i kofeinom uzrokovan anksiozni i poremećaj spavanja psihijatrijski su poremećaji vezani uz konzumiranje kofeina (61). U jednom istraživanju dvadeset i dvoje ljudi koji piju kavu (tri do sedam šalica dnevno) podvrgnulo se ispitivanjima kako bi se ispitala samoprimjena, štetno djelovanje i odvikavanje od kofeina. Svako ispitivanje prvo se sastojalo od unakrsnog razdoblja od jednog dana kave bez kofeina i jednog dana kave s kofeinom (100 mg) kako bi se procijenilo odvikavanje i štetni učinci kofeina. Zatim su sudionici imali dva dana istovremenog pristupa dvjema kavama. Relativna upotreba dviju kava korištena je za procjenu samoprimjene kofeina. Samostalno uzimanje kofeina dogodilo se kod tri od deset ispitanika u prvoj studiji i sedam od dvanaest ispitanika u drugoj studiji. Simptomi ustezanja bili su glavobolje, pospanost i umor. Glavni neželjeni učinak samoprimjene bila je drhtavica. Pojava glavobolje pri zamjeni kave bez kofeina predvidjela je naknadnu samoprimjenu kofeina. Ovi rezultati pokazuju da neki ljudi koji piju kavu pokazuju znakove ovisnosti o kofeinu, tj. da sami piju kavu zbog učinaka kofeina, imaju simptome ustezanja nakon prestanka konzumiranja i doživljavaju štetne učinke (64). Ovakvi učinci se mogu očekivati i kod primjene guarane.



## 8. ZAKLJUČAK

U ovom radu opisana su najznačajnija botanička i kemijska svojstva vrste *Paullinia cupana* Kunth te su predstavljeni podatci o njenom podrijetlu, uzgoju, proizvodnji i globalizaciji. Opisan je uzlazni trend okretanja alternativnoj medicini i korištenju biljnih preparata kao dodataka prehrani. Također, prikazane su i studije koje su pokazale niz farmakoloških učinaka sjemenki guarane. Biljka potječe iz brazilske Amazone, gdje je tamošnje izvorno stanovništvo davno prepoznalo njene brojne dobrobiti. Prepoznalo ju je kao sredstvo protiv glavobolje i groznice, kao snažan diuretik, a kasnije i kao afrodisijak. Visok sadržaj trjeslovina i metilksantina odgovoran je za ljekovite učinke. U literaturi se spominju brojna lat. *in vivo* i lat. *in vitro* istraživanja koja su pokazala antimikrobne, antioksidacijske, antikoagulacijske učinke te učinke smanjenja umora i tjelesne mase. Biljka sadrži najveći sadržaj kofeina u biljnom svijetu, a on je odgovoran za razna psihostimulirajuća djelovanja. On je i odgovoran za psihičke poremećaje koji se javljaju uz korištenje guarane kao što su anksiozni poremećaj, poremećaj spavanja pa i ovisnost i uz njega sindrom ustezanja.

## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru na nesebičnoj pomoći i stručnom vodstvu pri pisanju ovog rada. Zahvaljujem se svim kolegama koji su mi olakšali put do diplome. Najveće zahvale upućujem obitelji i prijateljima na neprekidnoj podršci, hrabrenju i ljubavi koja mi je pružena tijekom studija.

## 10. LITERATURA

1. Kuštrak D. Farmakognozija Fitofarmacija. Zagreb: Golden Marketing-Tehnička knjiga, 2005; 512-513.
2. Marques LLM, Ferreira EDF, Paula MND, Klein T, Mello JCPD. Paullinia cupana: a multipurpose plant – a review. Rev Bras Farmacogn. 2019; 29:77-110.
3. <https://backwaterbotanics.wordpress.com/2014/06/08/guarana-paullinia-cupana-varsorbilis/>, datum pristupa: 8.6.2023.
4. <http://tropical.theferns.info/image.php?id=Paullinia+cupana>, datum pristupa: 9.6.2023.
5. Smith N, Atroch AL. Guaraná's Journey from Regional Tonic to Aphrodisiac and Global Energy Drink. Evid Based Complement Alternat Med. 2010;7(3):279-282. doi: 10.1093/ecam/nem162. Epub 2007 Dec 5. PMID: 18955289; PMCID: PMC2887323.
6. Henman AR. Guaraná (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*): ecological and social perspectives on an economic plant of the central Amazon basin. *J Ethnopharmacol*. 1982;6:311-338.
7. Kovačević N. Osnovi farmakognozije. Beograd: Srpska školska knjiga, 2004; 118-119.
8. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-reportpaullinia-cupana-kunth-ex-hbk-var-sorbilis-mart-ducke-semen\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-reportpaullinia-cupana-kunth-ex-hbk-var-sorbilis-mart-ducke-semen_en.pdf), datum pristupa: 7.6.2023.
9. Monteiro MY. *Antropogeografia do Guaraná*. Manaus: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Cadernos da Amazônia, No. 6; 1965.
10. <http://lcfaco.blogspot.com/2014/12/o-guarana-e-lingua-do-pirarucu.html>, datum pristupa: 6.6.2023.
11. IBGE, 2017. Levantamento sistemático da produção agrícola. In: Coagro. Instituto Brasileiro d Geografia e Estatística-IBGE, Rio de Janeiro, pp. 1-113.

12. Santos, L.P., 2014. Sistema mecanizado de processamento pós-colheita de guaraná: nova tecnologia. In: Comunicado Técnico. Embrapa, Manaus, p. 12.
13. Homma, A.K.O., 2014. Guaraná: passado, presente e futuro. In: Homma, A.K.O. (Ed.), Extrativismo vegetal na Amazônia: história, ecologia, economia e domesticação. Embrapa, Brasília, p. 472.
14. <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Sapindaceae/>, datum pristupa: 5.6.2023.
15. Chery JG, Acevedo-Rodríguez P, Rothfels CJ, Specht CD. Phylogeny of Paullinia L. (Paullinieae: Sapindaceae), a diverse genus of lianas with rapid 2 fruit evolution. bioRxiv 673988; doi: <https://doi.org/10.1101/673988>.
16. Acevedo-Rodríguez P, Somner GV. New species of Paullinia (Sapindaceae) from continental tropical America. *PhytoKeys*. 2018; 114:95-113.
17. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, ed. Guarana. In: PDR for Herbal Medicines, Montvale: Thompson PDR, 2007; 425-428.
18. <http://online6.edqm.eu/ep905>, datum pristupa: 5.6.2023.
19. Babu KM, Church RJ, Lewander MD. Energy drinks: The new eye-opener for adolescents. *Clin Ped Emerg Med*. 2008; 9:35-42.
20. Gilbert R, Marshman J, Schwieder M, et al. Caffeine content of beverages as consumer. *Can Med Assoc J* 1976;114:205-208.
21. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, et al. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003;20:1-30.
22. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med* 1990;41:277-288.

23. Health Canada. It's your health: caffeine. Available at: [http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/food-aliment/caffeine\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/food-aliment/caffeine_e.html) Posted February 2006. Updated September 2007.
24. McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ. Caffeine content of energy drinks, carbonated sodas, and other beverages. *J Anal Toxicol* 2006; 30:112-114.
25. Fligner CL, Opheim KE. Caffeine and its dimethylxanthine metabolites in two cases of caffeine overdose: a cause of falsely elevated theophylline concentrations in serum. *J Anal Toxicol* 1988; 12:339-343.
26. Aranda JV, Collinge JM, Zinman R, et al. Maturation of caffeine elimination in infancy. *Arch Dis Child* 1979;54:946-949.
27. Hinds TS, West WL, Knight EM, et al. The effect of caffeine on pregnancy outcome variables. *Nutr Rev* 1996;54:203-207.
28. Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. 2, Pharmacology of Caffeine.
29. Denaro CP, Wilson M, Jacob P, et al. The effect of liver disease on urine caffeine metabolite ratios. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:624-635.
30. Sherwood N, Kerr JS, Hindmarch I. Psychomotor performance in smokers following single and repeated doses of nicotine gum. *Psychopharmacology* 1992;108(4):432-436.
31. Hetzler RK, Knowlton RG, Somani SM, Brown DD, Perkins RM III. Effect of paraxanthine on FFA mobilization after intravenous caffeine administration in humans. *J Appl Physiol* 1990; 68:44-47.
32. Benowitz NL, Jacob P III, Mayan H, Denaro C. Sympathomimetic effects of paraxanthine and caffeine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:684-691.

33. Daly JW, Shi D, Nikodijevic O, Jacobson KA. The role of adenosine receptors in the central action of caffeine. *Pharmacopsychocologia*. 1994;7(2):201-213. PMID: 25821357; PMCID: PMC4373791.
34. Daly JW. 1993. Mechanism of action of caffeine. In: Garattini S, editor. , ed. Caffeine, Coffee, and Health. New York: Raven Press.97-150.
35. Polson JB, Krzanowski JJ, Szentvanyi A. Correlation between inhibition of a cyclic GMP phosphodiesterase and relaxation of canine tracheal smooth muscle. *Biochem Pharmacol* 1985;34:1875-1879.
36. Nehlig A, Daval JL, Derby G.. Caffeine and the central nervous system: Mechanisms and action, biochemical, and psychostimulant effects. *Brain Res Rev* 1992;17:139-170.
37. McPherson PS, Kim YK, Valdivia H, Knudson CM, Takekura H, Fanzini-Armstrong C, Coronado R, Campbell KP.. The brain ryanodine receptor: A caffeine-sensitive calcium release channel. *Neuron* 1991; 71:17-25.
38. de Angelis L, Bertolissi M, Nardini G, Traversa U, Vertua R..Interaction of caffeine with benzodiazepines: Behavioral effects in mice. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982;225:89-102.
39. Lopez F, Miller LG, Greenblatt DJ, Kaplan GB, Shader RI. 1989. Interaction of caffeine with the GABAA receptor complex: Alterations in receptor function but not ligand binding. In: Gupta BS, editor; , Gupta U, editor. , eds. Caffeine and Behavior: Current Views and Research Trends. Boca Raton, FL: CRC Press. P. 80.
40. Acquaviva F, DeFrancesco A, Adnruilli A, Piantino P, Arrigoni A, Massarenti P, Balzola F..Effect of regular and decaffeinated coffee on serum gastrin levels. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:150-153.

41. Cannon ME, Cooke CT, McCarthy JS. Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognised danger of healthfood products. *Med J Aust* 2001;174:520-521.
42. Alford C, Cox H, Wescott R. The effects of red bull energy drink on human performance and mood. *Amino Acids* 2001;21:139-150.
43. Hering-Hanit R, Gadoth N. Caffeine-induced headache in children and adolescents. *Cephalalgia* 2003;23:332-335.
44. Pollak CP, Bright D. Caffeine consumption and weekly sleep patterns in US seventh-, eighth-, and ninth-graders. *Pediatrics* 2003;111:42-46.
45. Chopra A, Morrison L. Resolution of caffeine-induced complex dysrhythmia with procainamide therapy. *J Emerg Med* 1995;13:113-117.
46. Forman J, Aizer A, Young CR. Myocardial infarction resulting from caffeine overdose in an anorectic woman. *Ann Emerg Med* 1997;29: 178-180.
47. Iyadurai SJ, Chung SS. New-onset seizures in adults: possible association with consumption of popular energy drinks. *Epilepsy Behav* 2007;10:504-508.
48. Walsh JK, Meuhlbach MJ, Schweitzer PK..Hypnotics and caffeine as countermeasures for shift work-related sleepiness and sleep disturbance. *J Sleep Res* 1995;4:80-83.
49. Maughan R, Griffin J. Caffeine ingestion and fluid balance: a review. *J Hum Nutr Diet* 2003;16:411-420.
50. Dietrich AM, Mortensen ME. Presentation and management of an acute caffeine overdose. *Pediatr Emerg Care* 1990;6:296-298.
51. Emohare O, Ratnam V. Multiple cardiac arrests following an overdose of caffeine complicated by penetrating trauma. *Anaesthesia* 2006;61:54-56.

52. Appel CC, Myles TD. Caffeine-induced hypokalemic paralysis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97(5):805-807.
53. Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Milne AL, Scholey AB. A double-blind, placebo-controlled, multi-dose evaluation of the acute behavioural effects of guarana in humans. *J Psychopharmacol.* 2007; 21:65-70.
54. Kennedy DO, Haskell CF, Wesnes KA, Scholey AB. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with *Panax ginseng*. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004; 79:401-411.
55. Pomportes L, Davranche K, Brisswalter I, Hays A, Brisswalter J. Heart rate variability and cognitive function following a multi-vitamin and mineral supplementation with added guarana (*Paullinia cupana*). *Nutrients.* 2014; 31:196-208.
56. Bortolin RC, Vargas AR, de Miranda Ramos V, Gasparotto J, Chaves PR, Schnorr CE, da Boit Martinello K, Silveira AK, Gomes HM, Rabelo TK, Grunwald MS, Ligabue-Braun R, Gelain DP, Moreira JCF. Guarana supplementation attenuated obesity, insulin resistance, and adipokines dysregulation induced by a standardized human Western diet via brown adipose tissue activation. *Phytother Res.* 2019 May;33(5):1394-1403. doi: 10.1002/ptr.6330. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868680.
57. Bérubé-Parent S, Pelletier C, Doré J, Tremblay A. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr.* 2005;94(3):432-436. doi: 10.1079/bjn20051502. PMID: 16176615.
58. Kim TW, Shin YO, Lee JB, Min YK, Yang HM. Effect of caffeine on the metabolic responses of lipolysis and activated sweat gland density in human during physical activity. *Food Sci Biotechnol.* 2010; 19:1077-1081.



59. Maleš Ž, Marelja FJ, Šatalić Z. Pripravci ljekovitih biljaka za sportaše. *Farm Glas.* 2017; 73:357-370.
60. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998;11;280(18):1569-1575. doi: 10.1001/jama.280.18.1569. PMID: 9820257.
61. Biggs JM, Morgan JA, Lardieri AB, Kishk OA, Klein-Schwartz W. Abuse and Misuse of Selected Dietary Supplements Among Adolescents: a Look at Poison Center Data. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017;22(6):385-393. doi: 10.5863/1551-6776-22.6.385. PMID: 29290737; PMCID: PMC5736249.
62. Yussman SM, Wilson KM, Klein JD. Herbal products and their association with substance use in adolescents. *J Adolesc Health.* 2006;38(4):395-400. doi: 10.1016/j.jadohealth.2004.10.015. PMID: 16549300.
63. Dennehy CE, Tsourounis C, Horn AJ. Dietary supplement-related adverse events reported to the California Poison Control System. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62:1476-1482.
64. Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK, Hunt WK, Fenwick JW, Gulliver SB, Mireault GC. Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48:611-617.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 9.3.1996. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Antun Gustav Matoš od 2002. godine do 2010. godine. Iste godine upisujem II. Gimnaziju u Zagrebu. Od 2015. godine studiram na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim i španjolskim jezikom.