

# Moguće zdravstvene prednosti konzumacije kave na jetru

---

**Milanović, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:105:295391>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-02-23**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Milanović**

**Moguće zdravstvene prednosti konzumacije kave na jetru**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## **POPIS KRATICA**

**ALP**- alkalna fosfataza (eng. alkaline phosphatase)

**CoA**- koenzim A (eng. coenzyme A)

**DNA**- deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)

**GGT**- gama-glutamiltransferaza

**HCC**- hepatocelularni karcinom (eng. hepatocellular carcinoma)

**IL-6**- interleukin 6

**TNF- $\alpha$** - čimbenik nekroze tumora alfa (eng. tumor necrosis factor  $\alpha$ )

**UDP**- uridin difosfat (eng. uridine diphosphate)

# SADRŽAJ

**SAŽETAK**

**SUMMARY**

## **TABLICA SADRŽAJA**

1. UVOD .....	1
2. VRSTE, SASTAV I METABOLIZAM KAVE .....	1
3. DOSADAŠNJA SAZNANJA O POZITIVNOM DJELOVANJU KAVE NA JETRU.....	4
4. MEHANIZMI DJELOVANJA KAVE NA PATOLOGIJU JETRE .....	6
4.1. Steatoza jetre .....	6
4.2. Fibroza jetre .....	7
4.3. Hepatocelularni karcinom.....	8
5. ZAKLJUČAK.....	12
6. ZAHVALE.....	14
7. LITERATURA .....	15
8. ŽIVOTOPIS .....	20

## **SAŽETAK**

### **Moguće zdravstvene prednosti konzumacije kave na jetru**

**Matea Milanović**

Kava je jedan od najčešće konzumiranih napitaka na svijetu i dio je svakodnevnog života. Pored dobro poznatih učinaka kao što su povećanje budnosti i koncentracije, ona može imati pozitivne učinke na brojne organske sustave. Temeljem dosadašnjih istraživanja pokazalo se kako djeluje povoljno na jetru i da može pomoći u usporavanju specifičnih patoloških procesa.

Glavni sastojci kave su kofein, klorogenična kiselina, trigonelin te lipidi kaveol i kafestol. U različitim studijama ispitivani su njihovi učinci, pojedinačno ili u kombinaciji. Otkriveni su potencijalni mehanizmi kojima kava može sudjelovati u usporavanju i inhibiciji patoloških procesa u jetri koji dovode do steatoze, fibroze i hepatocelularnog karcinoma. Najvažniji su njezini protuupalni, antioksidativni, antiproliferativni i proapoptički mehanizmi.

Ovaj pregledni rad objedinjuje dosadašnja saznanja o učincima kave na jetru te se osobito fokusira na potencijalne zdravstvene prednosti u sklopu tri važna entiteta, a to su steatoza i fibroza jetre te hepatocelularni karcinom.

**Ključne riječi:** kava, jetra, steatoza, fibroza, hepatocelularni karcinom

## **SUMMARY**

### **Potential health benefits of coffee consumption on liver health**

**Matea Milanović**

Coffee represents one of the most common consumed beverages across the world and it is a part of everyday life. Alongside its well-known effects, such as increased vigilance and concentration, coffee can generate other positive effects in multiple organic systems. Based on current research, it was proven that coffee has beneficial impact on the liver where it may delay specific pathological processes.

The main compounds of coffee are caffeine, chlorogenic acid, trigonelline and lipids kahweol and cafestol. Their effects, individually or combined, were investigated in different studies; mechanisms through which coffee can interfere with pathological processes have impact on steatosis, fibrosis and hepatocellular carcinoma. The most important are antiinflammatory, antioxidative, antiproliferative and proapoptotic mechanisms.

This review aims to summarize the current knowledge regarding effects of coffee on the liver and emphasizes potential health benefits regarding three important entities: steatosis, fibrosis and hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** coffee, liver, steatosis, fibrosis, hepatocellular carcinoma

## **1. UVOD**

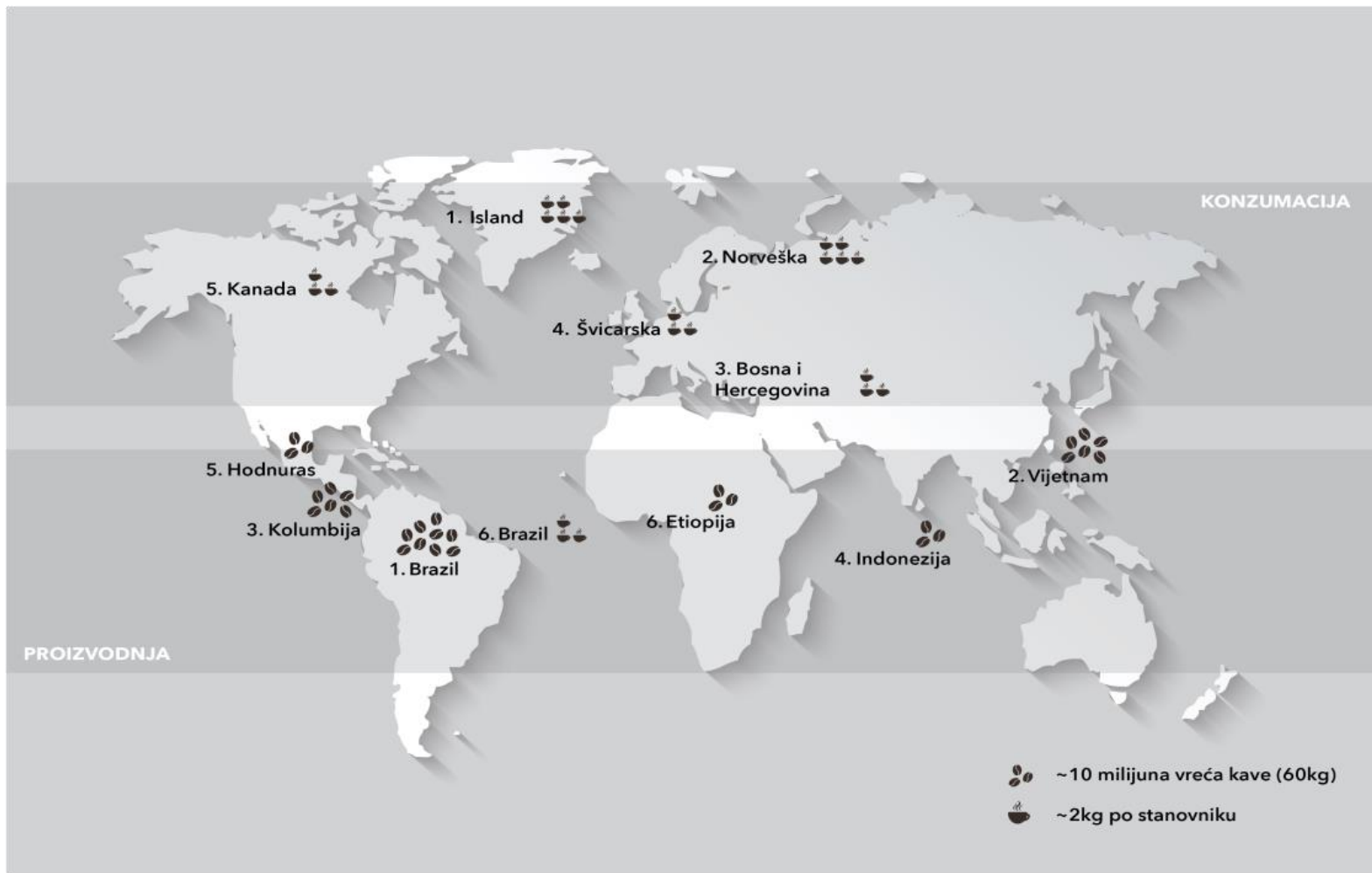
Kava je zasigurno jedan od najpoznatijih napitaka koji se danas konzumira širom svijeta. Mnogi ne mogu zamisliti svoj dan bez nje, što zbog svog stimulirajućeg djelovanja koje uvelike pomaže u svakodnevnom funkcioniranju, što zbog toga jer je dio svakidašnjeg rituala koji se dijeli s drugima i koji je prilika za razgovor i opuštanje.

Prema etiopijskoj legendi, u planinskom kraju Kaffa živio je kozar Kaldi koji je pronašao zrnca kave i dao ih svojim kozama koje nakon toga nisu mogle spavati (*Tadesse, 2017*). On je to podijelio s tamošnjim redovnikom koji je od zrnaca napravio prvu šalicu kave. Unatoč toj mitskoj priči o podrijetlu kave, pouzdano se zna da je proizvodnja i konzumacija kave počela u 15. stoljeću u Africi i Aziji, te se brzo proširila Europom i svijetom u 17. i 18. stoljeću procesom kolonizacije. Danas je Brazil daleko najveći svjetski proizvođač i izvoznik kave, nakon čega slijede zemlje Središnje i Južne Amerike, te Afrike i Azije koje čine takozvani "pojas kave". Najveći potrošači kave su europske zemlje, Sjedinjene Američke Države, Kanada i Brazil (*Međunarodna organizacija za kavu, 2018*) (Slika 1).

## **2. VRSTE, SASTAV I METABOLIZAM KAVE**

Sama kava je kompleksna mješavina koja sadrži više od tisuću komponenti, a preradom i pripremom se stvaraju i nove. Unutar roda biljaka *Coffea* najpoznatije vrste su *Coffea Arabica* i *Coffea Canephora* ili Robusta. Više od 75% proizvodnje se odnosi na vrstu *Coffea Arabica* koja ima jači okus od vrste *Coffea Robusta*, te sadrži manje kofeina i polifenola kao glavnih sastavnica. Treba uzeti u obzir da je, osim vrste, za sastav kave vrlo bitan i način pripreme i





SLIKA 1 - Najveći proizvođači i konzumenti kave u svijetu prema podacima Međunarodne organizacije za kavu (2018.)

serviranja koji utječe na konačni sastav i potencijalne blagotvorne učinke kave o kojima će se dalje raspravljati. Primjerice, prženje kave uzrokuje degradaciju polifenola koji su odgovorni za antioksidativno djelovanje (*Sacchetti, 2009*), a na višim temperaturama može uzrokovati i stvaranje akrilamida koji pripada kancerogenim tvarima (*Mojska, 2013*).

Glavna biološki aktivna tvar u kavi je zasigurno kofein (1,3,7-trimetilksantin) kojega se, osim u kavi, može pronaći i u čaju i kakau. On je odgovoran za psihoaktivno djelovanje kofeinskih napitaka antagonizirajući adenozienske receptore u neuronima, što smanjuje umor, poboljšava koncentraciju i kognitivne funkcije (*Kaster, 2015*). Koncentracija se razlikuje u "običnoj" kavi i espresso. Primjerice, u jednoj šalici "obične" kave nalazi se 0,55-1,55 mg/mL kofeina, dok je ta koncentracija u espresso 2,45-5,83 mg/mL (*Caporaso, 2014; Caprioli, 2014; McCusker, 2003*). Procesom prženja kave njegova koncentracija se ne smanjuje.

Bezkofeinska kava se preporuča u nekim medicinskim stanjima s čijom terapijom kofein može interferirati, primjerice kod korištenja bronhodilatatora u astmi ili uzimanja anksiolitika.

Gledajući koncentraciju, sljedeća komponenta u kavi je klorogenična kiselina, što je zajednički naziv za skupinu spojeva koji pripadaju polifenolima i nalaze se u raznim drugim namirnicama pored kave (*Ludwig, 2014*). Budući da su termolabilni, polifenoli prženjem podliježu razgradnji, ali bez obzira na to koncentracije su i nakon tog procesa još uvijek dovoljno visoke i značajne. Slično zastupljen sastojak je i alkaloid trigonelin (1-metilpiridin-3-karboksilat) čija koncentracija doprinosi kvaliteti napitka, a slijede ga lipidi - kafestol i kaveol koji pripadaju skupini alkohola diterpena i osjetljivi su na filtriranje kave te im se koncentracija time smanjuje, kao i njihovo antioksidativno djelovanje (*Alferink, 2018*).

Kava je također i izvor neprobavljivih vlakana - manoze i polisaharidnih lanaca galaktoze (*Diaz Rubio, 2007*), a proces prženja doprinosi stvaranju heterogenih spojeva melanoidina koji daju karakterističnu smeđu boju. Zanimljivo je da kava sadrži i dosta kalija i fosfora (*Gillies, 1983*).

Kava se gotovo isključivo metabolizira u jetri, gdje ostvaruje i veliki broj svojih učinaka.

Kofein i trigonelin se većinom apsorbiraju u tankom crijevu, a samo manjim dijelom u želucu te se dalje u jetri pomoću sustava enzima citokroma P450 biotransformiraju u manje sastavnice (*Lang, 2013*). S druge strane, klorogenična kiselina se manjim dijelom apsorbira u tankom crijevu, a većim dijelom u kolonu, gdje veliku ulogu u metabolizmu ima crijevna mikrobiota (*Olthof, 2001; Stalmach, 2010*). Farmakokinetika ovih spojeva omogućuje visoku bioraspoloživost u ljudi (*Lang, 2013*) te se pretpostavlja kako se kofein, trigonelin i neki metaboliti klorogenične kiseline mogu koristiti kao svojevrsni biomarkeri u plazmi ili u urinu (*Midttun, 2018*).

### **3. DOSADAŠNJA SAZNANJA O POZITIVNOM DJELOVANJU KAVE NA JETRU**

Dugo su stavovi o djelovanju kave na čovjekovo zdravlje bili različiti. Prvo je bila smatrana štetnim čimbenikom prvenstveno zato što je povezana uz druge nezdrave navike kao što su pušenje i sjedilački način života, ali i zbog djelovanja na kardiovaskularni sustav. Činjenica je kako pretjerana konzumacija kave, kao i bilo koje druge prehrambene namirnice, nosi negativne posljedice za zdravlje, ali u zadnje vrijeme nalazimo sve više istraživanja koje govore u prilog blagotvornom djelovanju umjerene količine kave na organizam. Istraživani su učinci na

kardiovaskularni, gastrointestinalni, hepatobilijarni, mišićno-koštani, središnji i periferni živčani sustav, kao i na ishode vezane uz trudnoću.

Zanimljivo je bilo to što je najveća pozitivna povezanost konzumacije kave i pozitivnog učinka nađena upravo kod patoloških stanja vezanih uz jetru. Nadalje, određene grupe istraživača su promatrale konkretno učinke na karcinogenezu gastrointestinalnog i hepatobilijarnog sustava. Pojedinačnim studijama i meta-analizama je utvrđeno kako konzumacija kave pokazuje protektivan učinak u patogenezi karcinoma orofarinksa i hepatocelularnog karcinoma, dok on izostaje kod raka jednjaka, želuca i debelog crijeva (*Romualdo, 2019*).

Važno je naglasiti kako su provedena istraživanja većinom bila usredotočena na istraživanje djelovanja pojedinačnih sastavnica kave, te su zbog toga pronađeni različiti učinci za pojedinačne sastavnice i za napitak u cijelosti. Treba uzeti u obzir i poteškoće s definiranjem "standardne doze" za konzumaciju za koju je velika većina prihvatila da se mjeri u šalicama kave na dan, ne uzimajući u obzir varijacije u serviranju i pripremi napitka. Nadalje, većina istraživanja su provedena na eksperimentalnim modelima i potrebno ih je uklopiti u kontekst cjelokupnog ljudskog organizma, uzimajući u obzir probavu, biotransformaciju i međudjelovanje različitih sastavnica.

Poznato je nekoliko istraživanja na ljudima koja su promatrala učinke kave na zdravlje jetre (*Boekschoten, 2004; Bichler, 2007; Shaposhnikov, 2018*). Većinom su to bila istraživanja na zdravim dobrovoljcima kod kojih su se nakon konzumacije različitih količina kave različita sastava vadili laboratorijski nalazi - vrijednosti serumskih aminotransferaza te antioksidacijskih enzima kao što je superoksid-dismutaza. Rezultati su bili često oprečni - od bilježenja blagog smanjenja GGT-a (gama-glutamilttransferaze) i ALP-a (alkalne fosfataze) te povećanja

vrijednosti antioksidacijskih enzima, do izostanka bilo kakvih promjena u promatranim nalazima. Nedavna randomizirana klinička studija uključila je 44 bolesnika sa steatozom kod kojih su bili promatrani učinci ekstrakta zrnaca zelene kave i placebo kroz osam tjedana. U skupini koja je dobivala ekstrakt utvrđeno je značajno poboljšanje nalaza serumskih aminotransferaza, lipidograma i ukupnog antioksidativnog kapaciteta u odnosu na skupinu koja je dobila placebo (*Shahmohammadi, 2017*).

## **4. MEHANIZMI DJELOVANJA KAVE NA PATOLOGIJU JETRE**

### **4.1. Steatoza jetre**

Steatoza jetre ili masna jetra je reverzibilno stanje u kojemu dolazi do nakupljanja lipida unutar hepatocita, te predstavlja danas jednu od najzastupljenijih bolesti jetre. Najčešće je povezana s metaboličkim sindromom koji je danas veliki zdravstveni problem i koji sa sobom nosi brojne zdravstvene rizike. Ukoliko steatoza progredira, dovodi do steatohepatitisa, posljedične fibroze i u zadnjem stadiju - ciroze jetre.

Brojna eksperimentalna istraživanja su pokazala protektivan učinak kave na steatozu jetre. Klorogenična kiselina modulira učinak enzima glukoza-6-fosfataze koji je uključen u proces glukoneogeneze, kao i acetyl-CoA karboksilaze koji sudjeluje u sintezi masnih kiselina. Tako je u eksperimentalnim modelima na štakorima klorogenična kiselina uzrokovala pad na težini, smanjenu akumulaciju triglicerida u jetri, poboljšanje lipidograma, kao i povećanje osjetljivosti na inzulin (*De Sotillo, 2002*). Nadalje, pokazano je i da smanjuje ekspresiju gena uključenih u procese upale, kao i akumulacije i metabolizma masti (*Ma, 2015*). Potvrdilo se kako i kofein ima

svojevrsno antisteatogeno djelovanje, a pretpostavlja se da učinke ostvaruje djelovanjem na procese beta oksidacije masnih kiselina, autofagije ili poticanjem antioksidativnih mehanizama u jetri (Yun, 2008; Sinha, 2014; Helal, 2018; Sugiura, 2012).

## **4.2. Fibroza jetre**

Kao što je ranije navedeno, fibroza jetre može nastati kao posljedica steatoze, ali to je istodobno i reakcija tkiva na sve vrste oštećenja. Karakterizirana je odlaganjem vezivnog tkiva u jetreni parenhim te je time, za razliku od steatoze, ireverzibilna i vodi cirozi kao završnom stadiju kronične bolesti jetre. Studije koje su promatrale učinke sastojaka kave na fibrozu većinom su kao eksperimentalni model koristile štakore čija je je jetra prethodno oštećena visokim dozama ugljikova tetraklorida, arsena ili citokina TNF- $\alpha$  (čimbenika nekroze tumora alfa). Polifenoli, kojima pripada i klorogenična kiselina, pokazali su smanjenje aminotransferaza, reaktivnih radikala kisika, te histološko smanjenje oštećenja jetre kao i inhibiciju nekih čimbenika rasta vezivnog tkiva (Reyes, 1995; Shi, 2013; Pang, 2016; Ghahhari 2017). Svoje mjesto u istraživanjima našli su i lipidi - diterpeni kaveol i kafestol koji su također, u istim eksperimentalnim modelima, pokazali učinak na smanjenje fibroze jetrenog parenhima. Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja su modulacija aktivnosti enzima sustava citokroma te smanjena ekspresija profibrogenih čimbenika rasta i citokina (Lee, 2007; Seo, 2017). Suprotno navedenim istraživanjima, jedna je studija pokazala i direktan štetni učinak turske kave, koja obiluje ovim diterpenima, na upalu i fibrozu (Poyrazoglu, 2008).

U kontekstu fibroze jetre uspoređivali su se i učinci uobičajene i bezkofeinske kave. Pokazalo se kako obje vrste imaju pojedine pozitivne učinke, sugerirajući kako je moguće da i brojne druge

komponente kave doprinose usporavanju fibroze. Pretpostavlja se da kofein ostvaruje antifibrogene učinke suprimiranjem sinteze kolagena djelovanjem na adenozijske receptore (*Chan, 2006*), kao i inhibicijom profibrogenih čimbenika rasta, poticanjem antioksidativnih mehanizama te indukcijom apoptoze (*Arauz, 2014; Amer, 2017; Sugiyama, 2001*).

### **4.3. Hepatocelularni karcinom**

Hepatocelularni karcinom (HCC) predstavlja primarni rak jetre koji može nastati u prethodno zdravoj jetri, ali ipak u većini slučajeva nastaje kao jedna od komplikacija kronične bolesti jetre različite etiologije. Obično su u podlozi alkoholna bolest jetre, nealkoholna bolest jetre koja uključuje steatozu i posljedično steatohepatitis, virusni hepatitis ili autoimunosne bolesti. Kao posljedica prekomjerne konzumacije alkohola javlja se alkoholna bolest jetre, a kao posljedica nakupljanja masti u jetrenom parenhimu nastaje nealkoholna bolest masne jetre koja je usko vezana uz metabolički sindrom. Virusi hepatitisa B i C imaju velik potencijal prelaska u kronični oblik s mogućim razvojem ciroze, a virus hepatitisa B je specifičan po tome što ima sposobnost ugradnje vlastite DNA u genom domaćina i poticanja maligne transformacije. Sve su češće i autoimunosne bolesti od kojih valja istaknuti primarni bilijarni kolangitis, primarni sklerozirajući kolangitis te autoimunosni hepatitis. Hemokromatoza nastaje kao posljedica prekomjernog taloženja željeza u jetri, a rijetko se može naići i na Wilsonovu bolest koja predstavlja defekt u izlučivanju bakra. Vjeruje se kako u etiologiji hepatocelularnog karcinoma ulogu mogu imati i neki okolišni karcinogeni kao što je, primjerice, aflatoksin. Zanimljivo je kako hepatocelularni karcinom pokazuje i razlike u geografskoj i spolnoj distribuciji; naime, češći je kod muškaraca, i to u azijskim zemljama (*Bray, 2018*). Karcinom se najčešće manifestira kao pogoršanje stanja u osobe s kroničnom bolesti jetre, a često ne mora davati nikakve simptome ili daje nespecifične

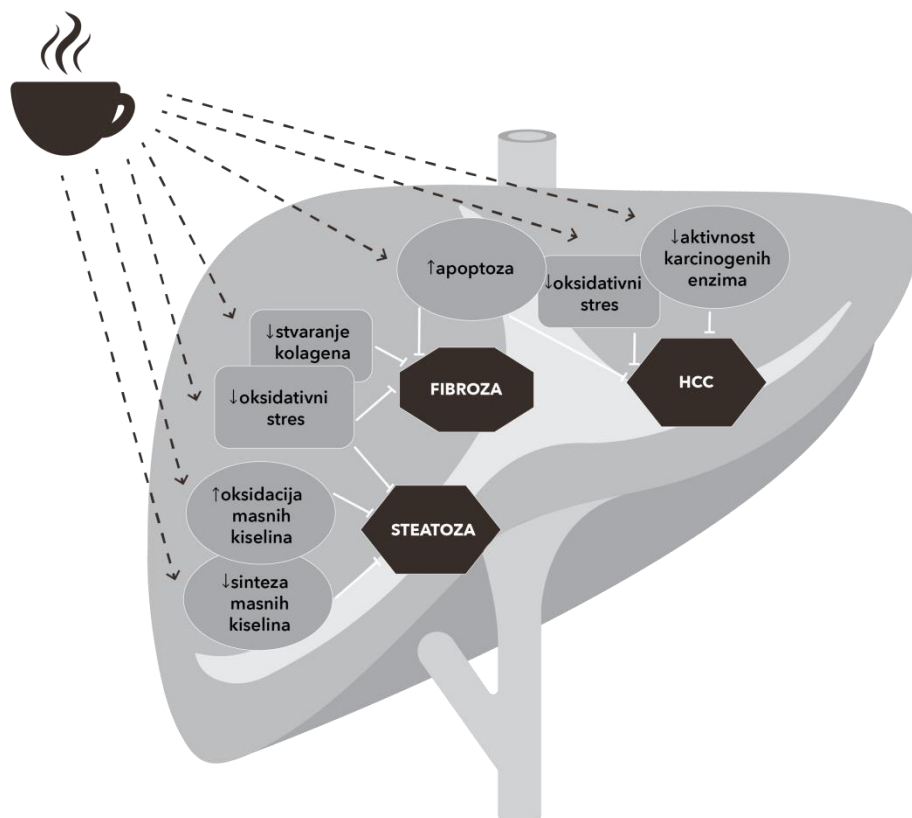
simptome kao što su bol u gornjem desnom kvadrantu, gubitak tjelesne težine i vrućica. Rijetko se mogu pojaviti krvavi ascites, peritonitis ili sistemske komplikacije. Najčešće se dijagnosticira slikovnim pretragama – ultrazvukom, kompjutoriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancom. Također, mjeri se i količina  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) koji je jedan od tumorskih biljega koji povećavaju vjerojatnost dijagnoze, ali se može koristiti i za praćenje uspješnosti terapije. Većinom AFP nije strogo specifičan za određeni tumor i uvijek se mora kombinirati s drugim dijagnostičkim metodama kao što je biopsija. Terapijske mogućnosti za hepatocelularni karcinom uključuju kiruršku resekciju, kemoembolizaciju ili radiofrekventnu ablaciju. Nažalost, kemoterapija i radioterapija ne pokazuju značajan učinak, a u određenim stanjima u obzir dolazi i transplantacija jetre. Uzevši u obzir patogenetske mehanizme kojima može doći do nastanka karcinoma, moguće je kako određeni sastojci kave mogu imati blagotvorno djelovanje i sudjelovati u blokiranju nekih od tih puteva.

U posljednjem desetljeću raste broj studija i dokaza o povezanosti konzumacije kave i smanjenja rizika za HCC u različitim populacijama. Općenito, osobe koje u bilo kojoj mjeri konzumiraju kavu imaju 30-40% manje slučajeva fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma u odnosu na osobe koje nikako ne konzumiraju kavu (*Romualdo,2019*).

Sljedeći korak u istraživanjima bilo je otkrivanje sastojaka u kavi koji imaju hepatoprotektivni učinak. Kao i u prethodno navedenim slučajevima steatoze i fibroze, pokazalo se da svaka od ovih visoko biorasploživih sastavnica kave ima različito djelovanje i donesen je zaključak kako više njih djeluju sinergistički. Tako se pokazalo da ostvaruju negativne učinke na rast, invaziju i migraciju tumorski promijenjenih stanica, kao i poticanje njihove apoptoze. Nadalje, opći protuupalni i antioksidativni učinci također doprinose smanjenju oštećenja DNA i razvoju karcinogeneze. Kofein je, primjerice, u jednom istraživanju uzrokovao povećanje ekspresije



proapoptotskog proteina *Bax* kod štakora kojemu je prethodno inducirana karcinogeneza, ali i u *in vitro* modelima (Furtado, 2014). Dodatne učinke ostvaruje i smanjenjem koncentracije proupalnih citokina TNF- $\alpha$  i IL-6 (interleukina 6) (Romualdo, 2019). Intraperitonealno injiciranje klorogenične kiseline u *in vivo* modelima dovelo je do smanjenja prethodne tumorske mase, a vjeruje se kako je do toga došlo zbog smanjenja degradacije ekstracelularnog matriksa inhibicijom mitogenima aktiviranih protein kinaza (Yan, 2017). Diterpeni kaveol i kafestol su također pokazali poželjne učinke kao što je povišenje enzima glutation-S-transferaze koji je antioksidativni enzim, ali i smanjenje oštećenja DNA koje bi potencijalno moglo dovesti do mutacija protoonkogenih i tumor-supresorskih gena (Schilter, 1996; Cavin, 1998). Budući da se većina slučajeva hepatocelularnog karcinoma nalazi na podlozi prethodne fibroze, u obzir trebamo uzeti i brojne prethodno navedene učinke sastavnica kave u sprječavanju fibroze, kao jedan od putova sprječavanja nastanka HCC-a. U prilog sinergističkom djelovanju navedenih spojeva govori i činjenica da je u jednom od istraživanja kava bilo kojeg tipa izazvala povišenje enzima UDP-glukuroniltransferaze kojoj se pripisuje indirektni antioksidativni i kemoprotektivni učinak. Kada su samostalno testirani kofein, paraksantin i diterpeni, oni nisu pokazali ovakav učinak (Kalthoff, 2010).



SLIKA 2 - Sažetak glavnih pozitivnih učinaka kave u patogenezi steatoze, fibroze i hepatocelularnog karcinoma (HCC) (Prema Alferink i sur., *Potential Mechanisms Underlying the Role of Coffee in Liver Health*, 2018.)

## 5. ZAKLJUČAK

Uzevši u obzir podatke iz brojnih istraživanja tijekom posljednjih godina, može se zaključiti kako kava doista posjeduje brojne protektivne učinke. Najveća povezanost dokazana je kod eksperimentalnih modela koji su se bavili patologijom jetre, što ulijeva nadu kako bi se u daljnjim istraživanjima, koja bi uključivala i kontrolirana istraživanja na ljudima, dobivene spoznaje mogle primijeniti u svakodnevnom životu. Najvažniji sastojci kave su kofein, trigonelin, klorogenična kiselina, diterpeni kaveol i kafestol, te neprobavljiva vlakna, a metaboliziraju se primarno u jetri. Pretpostavljeni su njihovi brojni učinci koji idu u prilog hepatoprotektivnom djelovanju. Antisteatogeni učinci ostvaruju se smanjenjem sinteze masnih kiselina i povećanjem oksidacije masnih kiselina, antifibrotični učinci obuhvaćaju smanjenje oksidativnog stresa i inhibiciju faktora rasta vezivnog tkiva, dok antikancerogeni učinci podrazumijevaju apoptozu, smanjenje rasta i migracije tumorskih stanica, te antioksidativni i protuupalni učinak. U obzir se mora uzeti i već naglašeno međudjelovanje sastavnica kave unutar organizma, kao i njihova kompleksna farmakokinetika. Neke od njih se dijelom metaboliziraju i pomoću bakterija u debelom crijevu, što otvara pitanje uloge crijevne mikrobiote u ovim procesima. Iako su u ovome radu navedeni brojni pozitivni rezultati istraživanja koji idu u prilog pretpostavljenoj hipotezi o protektivnom djelovanju kave, valja naglasiti kako neka od istraživanja nisu pokazala značajnije utjecaje, a neka od njih su čak i upozorila na neželjene učinke kave na organizam. Tako, primjerice, prekomjerna konzumacija u trudnoći može povećati rizik od pobačaja, kao i od smanjenja porođajne težine novorođenčeta (Poole, 2017). Konzumacija kave se također spominje i kao rizični čimbenik kod povišenog arterijskog tlaka i kardiovaskularnih bolesti, te kod nekih neurodegenerativnih bolesti i dijabetesa tipa 2 (James, 2018). Zbog svega navedenog bi se svakako trebali uzeti u obzir i pozitivni i negativni

učinci djelovanja kave u definiranju dnevne optimalne količine za konzumaciju. U budućnosti se zasigurno očekuje još mnogo istraživanja na ovu temu koja bi mogla dalje rasvijetliti većinu učinaka kave na ljudski organizam. Za sada ostaje činjenica kako ovaj napitak, koji je već stoljećima dio kulture i života ljudi, na brojne načine pozitivno utječe na čovjeka; kao saveznik u svakodnevnom funkcioniranju i obavezama, kao opuštajući ritual nakon napornog dana ili kao prilika za druženje. Kao i sve drugo, u optimalnim količinama može ostvariti brojne blagotvorne učinke i biti zdrava navika koja čuva naše fizičko i psihičko zdravlje, a sudeći po zadnjim saznanjima, i odigrati važnu ulogu u obrani od karcinoma i bolesti jetre.

## **6. ZAHVALE**

Veliko hvala mentorici prof.dr.sc. Anni Mrzljak na strpljenju i stručnoj pomoći u izradi ovoga rada.

Hvala svim mojim prijateljima i kolegama koji su mi bili podrška tijekom čitavog studija, pogotovo onima koji su mi pomogli u tehničkim detaljima prilikom izrade rada.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj obitelji; sestrama i roditeljima koji su mi najveći oslonac u životu i kojima posvećujem sve svoje uspjehe.

## 7. LITERATURA

1. Tadesse M. ETHIOPIA - Home of Arabica Coffee: Early Use, Folklore, Coffee Ceremony, Origin and Biology. Paperback –Available at Amazon.com starting March 3, 2017.
2. Sacchetti G, Di Mattia C, Pittia P, Mastrocola D. Effect of roasting degree, equivalent thermal effect and coffee type on the radical scavenging activity of coffee brews and their phenolic fraction. *J Food Eng.* 2009;
3. Mojska H, Gielecińska I. Studies of acrylamide level in coffee and coffee substitutes: influence of raw material and manufacturing conditions. *Rocz Państwowego Zakładu Hig.* 2013;
4. Kaster MP, Machado NJ, Silva HB, Nunes A, Ardais AP, Santana M, et al. Caffeine acts through neuronal adenosine A2A receptors to prevent mood and memory dysfunction triggered by chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;
5. Caporaso N, Genovese A, Canela MD, Civitella A, Sacchi R. Neapolitan coffee brew chemical analysis in comparison to espresso, moka and American brews. *Food Res Int.* 2014;
6. Caprioli G, Cortese M, Maggi F, Minnetti C, Odello L, Sagratini G, et al. Quantification of caffeine, trigonelline and nicotinic acid in espresso coffee: The influence of espresso machines and coffee cultivars. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;
7. McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ. Caffeine content of specialty coffees. *J Anal Toxicol.* 2003;
8. Ludwig IA, Mena P, Calani L, Cid C, Del Rio D, Lean MEJ, et al. Variations in caffeine and chlorogenic acid contents of coffees: What are we drinking? *Food Funct.* 2014;
9. Alferink LJM, Kiefte-De Jong JC, Darwish Murad S. Potential Mechanisms Underlying the Role of Coffee in Liver Health. *Seminars in Liver Disease.* 2018.

10. Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Dietary fiber in brewed coffee. *J Agric Food Chem.* 2007;
11. Gillies ME, Birkbeck JA. Tea and coffee as sources of some minerals in the New Zealand diet. *Am J Clin Nutr.* 1983;
12. Lang R, Dieminger N, Beusch A, Lee YM, Dunkel A, Suess B, et al. Bioappearance and pharmacokinetics of bioactives upon coffee consumption. *Anal Bioanal Chem.* 2013;
13. Olthof MR, Hollman PCH, Katan MB. Chlorogenic Acid and Caffeic Acid Are Absorbed in Humans. *J Nutr.* 2001;
14. Stalmach A, Steiling H, Crozier A. Bioavailability of chlorogenic acids following acute ingestion of coffee by humans with an ileostomy. *Arch Biochem Biophys.* 2010;
15. Midttun Ø, Ulvik A, Nygård O, Ueland PM. Performance of plasma trigonelline as a marker of coffee consumption in an epidemiologic setting. *Am J Clin Nutr.* 2018;
16. Romualdo GR, Rocha AB, Vinken M, Cogliati B, Moreno FS, Chaves MAG, et al. Drinking for protection? Epidemiological and experimental evidence on the beneficial effects of coffee or major coffee compounds against gastrointestinal and liver carcinogenesis. *Food Research International.* 2019.
17. Boekschoten M V., Schouten EG, Katan MB. Coffee bean extracts rich and poor in kahweol both give rise to elevation of liver enzymes in healthy volunteers. *Nutr J.* 2004;
18. Bichler J, Cavin C, Simic T, Chakraborty A, Ferk F, Hoelzl C, et al. Coffee consumption protects human lymphocytes against oxidative and 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole acetate (Trp-P-2) induced DNA-damage: Results of an experimental study with human volunteers. *Food Chem Toxicol.* 2007;
19. Shaposhnikov S, Hatzold T, Yamani N El, Stavro PM, Lorenzo Y, Dusinska M, et al. Coffee and oxidative stress: a human intervention study. *Eur J Nutr.* 2018;
20. Shahmohammadi HA, Hosseini SA, Hajiani E, Malehi AS, Alipour M. Effects of green coffee bean extract supplementation on patients with non-alcoholic fatty liver disease: A

- randomized clinical trial. *Hepat Mon.* 2017;
21. Rodriguez de Sotillo D V., Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: Cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *J Nutr Biochem.* 2002;
  22. Ma Y, Gao M, Liu D. Chlorogenic acid improves high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice. *Pharm Res.* 2015;
  23. Yun JW, Shin ES, Cho SY, Kim SH, Kim CW, Lee TR, et al. The effects of BADGE and caffeine on the time-course response of adiponectin and lipid oxidative enzymes in high fat diet-fed C57BL/6J mice: Correlation with reduced adiposity and steatosis. *Exp Anim.* 2008;
  24. Sinha RA, Farah BL, Singh BK, Siddique MM, Li Y, Wu Y, et al. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice. *Hepatology.* 2014;
  25. Helal MG, Ayoub SE, Elkashefand WF, Ibrahim TM. Caffeine affects HFD-induced hepatic steatosis by multifactorial intervention. *Hum Exp Toxicol.* 2018;
  26. Sugiura C, Nishimatsu S, Moriyama T, Ozasa S, Kawada T, Sayama K. Catechins and caffeine inhibit fat accumulation in mice through the improvement of hepatic lipid metabolism. *J Obes.* 2012;
  27. Reyes MT, Mourelle M, Hong E, Muriel P. Caffeic acid prevents liver damage and ameliorates liver fibrosis induced by CCl<sub>4</sub> in the rat. *Drug Dev Res.* 1995;
  28. Shi H, Dong L, Jiang J, Zhao J, Zhao G, Dang X, et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Toxicology.* 2013;
  29. Pang C, Shi L, Sheng Y, Zheng Z, Wei H, Wang Z, et al. Caffeic acid attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting ERK1/2-mediated early growth response-1 transcriptional activation. *Chem Biol Interact.* 2016;
  30. Ghahhari J, Vaezi G, Riazi G, Abbasi A, Modanloo M, Shokrzadeh M. The protective



- effect of chlorogenic acid on arsenic trioxide induced hepatotoxicity in mice. *Biosci Biotechnol Res Commun*. 2017;
31. Lee KJ, Choi JH, Jeong HG. Hepatoprotective and antioxidant effects of the coffee diterpenes kahweol and cafestol on carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food Chem Toxicol*. 2007;
  32. Seo HY, Jung YA, Lee SH, Hwang JS, Park KG, Kim MK, et al. Kahweol decreases hepatic fibrosis by inhibiting the expression of connective tissue growth factor via the transforming growth factor-beta signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;
  33. Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Metin K, Dagli AF, Yalniz M, et al. Effect of unfiltered coffee on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Inflammation*. 2008;
  34. Chan ESL, Montesinos MC, Fernandez P, Desai A, Delano DL, Yee H, et al. Adenosine A<sub>2A</sub> receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis. *Br J Pharmacol*. 2006;
  35. Arauz J, Zarco N, Segovia J, Shibayama M, Tsutsumi V, Muriel P. Caffeine prevents experimental liver fibrosis by blocking the expression of TGF- $\beta$ . *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;
  36. Amer MG, Mazen NF, Mohamed AM. Caffeine intake decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in experimental liver diseases induced by thioacetamide: Biochemical and histological study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;
  37. Sugiyama K, Noda Y, He P. Suppressive effect of caffeine on hepatitis and apoptosis induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ , but not by the anti-fas antibody, in mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001;
  38. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;
  39. Furtado KS, Polletini J, Dias MC, Rodrigues MAM, Barbisan LF. Prevention of rat liver fibrosis and carcinogenesis by coffee and caffeine. *Food Chem Toxicol*. 2014;

40. Yan Y, Liu N, Hou N, Dong L, Li J. Chlorogenic acid inhibits hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem*. 2017;
41. Schilter B, Perrin I, Cavin C, Huggett AC. Placental glutathione S-transferase (GST-P) induction as a potential mechanism for the anti-carcinogenic effect of the coffee-specific components cafestol and kahweol. *Carcinogenesis*. 1996;
42. Cavin C, Holzhauser D, Constable A, Huggett AC, Schilter B. The coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol protect against aflatoxin B1-induced genotoxicity through a dual mechanism. *Carcinogenesis*. 1998;
43. Kalthoff S, Ehmer U, Freiberg N, Manns MP, Strassburg CP. Coffee induces expression of glucuronosyl transferases by the aryl hydrocarbon receptor and Nrf2 in liver and stomach. *Gastroenterology*. 2010;
44. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 2017;
45. James JE. Are coffee's alleged health protective effects real or artifact? The enduring disjunction between relevant experimental and observational evidence. *J Psychopharmacol*. 2018;
46. International Coffee Organization (2018.) Historical data on the global coffee trade. ([www.ico.org/new\\_historical.asp?section=Statistics](http://www.ico.org/new_historical.asp?section=Statistics))

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13.10.1995. godine u Čapljini. Završila sam osnovnu školu u Metkoviću, a potom i gimnaziju u Metkoviću, prirodoslovno-matematički smjer, s odličnim uspjehom. Godine 2014. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu u akademskoj godini 2015./2016. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju (2015. - 2016.) te na kolegiju Klinička propedeutika u sklopu Katedre za internu medicinu (2018. - 2020.).