

Kafeinin Ağırılık Yönetimine Etkileri

Şeyma ÇİMEN¹  , Nihal Zekiye ERDEM² 

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABİTA), İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atıf: Çimen Ş ve Erdem NZ. Kafeinin ağırılık yönetimine etkileri. Turk J Diab Obes 2022;1: 85-90.

ÖZ

Tüm dünyada büyük bir hızla artarak salgın boyutuna ulaşan obeziteyle mücadelede güvenli, yaygın olarak bulunan ve uygun fiyatlı obezite karşıtı stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda ağırılık yönetimi üzerindeki etkilerine sıklıkla vurgu yapılan kafein, dünya genelinde en çok tüketilen fizyoaktif maddedir. Kafeinin çeşitli mekanizmalar yoluyla ağırılık yönetimi ve sağlık üzerinde etkilerinin olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu derlemede kafeinin vücut ağırılığı üzerindeki etkileri ve potansiyel etki mekanizmaları konusunda yapılan çalışmaların özetlenmesi amaçlanmıştır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, kafein alımının iştahı düzenleyip, termogenezi ve lipolizi arttırarak negatif enerji dengesi oluşturabileceği ve bu yolla obezite riskinin azalması ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak literatürde birbiriyle çelişen sonuçlar da sıklıkla görülmektedir. Ayrıca kafeinin etkinliğinde bireysel farklılıkların olduğu ve fazla miktarda tüketiminin olumsuz fizyolojik etkilerinin de olabileceği göz önünde bulundurulması gereken diğer konulardır. İncelenen çalışmalar neticesinde kahve gibi doğal kaynaklardan günde 400 miligramı aşmayacak şekilde ılımlı bir kafein alımının sağlıklı bir beslenme ve diyet programında kilo kontrolü amacıyla kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kafein, Kahve, Obezite, Diyet, Ağırılık yönetimi

Effects of Caffeine on Weight Management

ABSTRACT

In the fight against obesity, which has rapidly increased and reached epidemic proportions all over the world, safe, widely available, and affordable anti-obesity strategies are needed. In this direction, caffeine, whose anti-obesity effects are frequently emphasized, is the most consumed physioactive substance worldwide. Many studies have shown that caffeine can affect weight management and health through many mechanisms. In this review, it is aimed to summarize the studies on the effects of caffeine on weight control and its potential mechanisms. In recent studies, it has been concluded that caffeine intake can create a negative energy balance by regulating appetite, increasing thermogenesis and lipolysis, and may be associated with a decrease in the risk of obesity in this way, but there are also conflicting results in the literature. In addition, it should be taken into consideration that there are differences between individuals in the effectiveness of caffeine and that excessive consumption may have negative physiological effects. As a result of the studies examined, it was concluded that a moderate intake of caffeine from natural sources such as coffee, not exceeding 400 milligrams per day, can be used for weight control in a healthy diet program.

Keywords: Caffeine, Coffee, Obesity, Diet, Weight management

ORCID: Şeyma Çimen / 0000-0003-4625-106X, Nihal Zekiye Erdem / 0000-0001-7046-9515

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Şeyma ÇİMEN

İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABİTA), İstanbul, Türkiye
Tel: 0 (536) 217 07 77 • E-posta: skablan@medipol.edu.tr

DOI: 10.25048/tudod.970965

Geliş tarihi / Received : 13.07.2021

Revizyon tarihi / Revision : 14.03.2022

Kabul tarihi / Accepted : 25.03.2022



GİRİŞ

Obezite günümüzde morbidite ve mortalite oranları üzerinde önemli ölçüde olumsuz etkileri olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Temel olarak enerji alımının harcanan enerjiden daha fazla olması, yağlı vücut kütlelerinin, yağsız vücut kütlelerine oranla artması ile gelişen kronik bir hastalıktır (1). Obeziteyle mücadelede beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, enerji alımının azaltılıp fiziksel aktivitenin artırılmasına ek olarak kilo vermeyi kolaylaştıran çeşitli ajanlardan da yararlanılabilmektedir (2). Kafein, kilo kontrolü amacıyla yaygın olarak kullanılan fizyoaktif maddelerdendir. Birçok yiyecek, içecek ve ilaçta hem doğal hem de yapay olarak bulunan kafeinin önemli fiziksel, metabolik ve psikoaktif özellikleri nedeniyle, insanlar üzerindeki etkilerine önemli bir ilgi vardır (3). Kafein ve vücut ağırlığı arasındaki bağlantı hakkındaki araştırma sonuçları kesin olmasa da, kafeinin vücut ağırlığını nasıl etkileyebileceğine dair birkaç teori bulunmaktadır. Bunlardan en önemli ikisi kafeinin iştah baskılayıcı ve enerji harcamasını artırıcı etkilerinin olmasıdır. Kafeinin enerji alımını azaltıp harcamasını artırarak obeziteye neden olan dengesizliği düzenleyebileceği öne sürülmektedir (4). Ancak kafeinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kafein ile ilgili literatürde çok fazla bilgi olmasına ve yüzyıllardır içecek ve çeşitli besinlerle birlikte güvenli bir şekilde tüketilmesine rağmen, kafeinin obezite ve sağlık üzerindeki potansiyel etkileri hususunda halen fikir birliğine varılamamıştır. Bu derlemede, kafeinin özellikleri, metabolizması, vücut ağırlığı denetimi üzerindeki muhtemel etki mekanizmaları ve güvenilirliği üzerinde durulacaktır.

KAFEİN ve KAYNAKLARI

Kimyasal adı 1,3,7-trimetil-ksantin olan kafein, dünya genelinde yaygın olarak kullanılan, doğal kaynaklardan alınabileceği gibi yapay olarak da sentezlenerek yiyecek ve içeceklere eklenen bir alkaloiddir (5). Kola fıncığı, kakao çekirdeği, yerba mate ve guarana meyvesi gibi onlarca bitkinin çekirdeklerinde, yapraklarında ve meyvelerinde doğal olarak farklı miktarlarda bulunabilir. Dünyanın başlıca diyet kafein kaynakları ise kavrulmuş kahve çekirdekleri ve çay (*Camellia sinensis*) yapraklarıdır. Yapay olarak en fazla kola, alkolsüz içecekler, enerji içecekleri, bazı ilaçlar (ağrı kesiciler), diyet takviyeleri ve reçetesiz uyarıcılara eklenmektedir (6).

Kafein Metabolizması

Diyetle alınan kafein, gastrointestinal kanaldan hızla emilerek karaciğerde 3 ana metaboliti olan paraksantin (1, 7-dimetil-ksantin), teofilin (1, 3-dimetil-ksantin) ve teobromini (3, 7-dimetil-ksantin) oluşturmak üzere metabolize edilir. Bu işlemde esas olarak karaciğerdeki Sitokrom P450

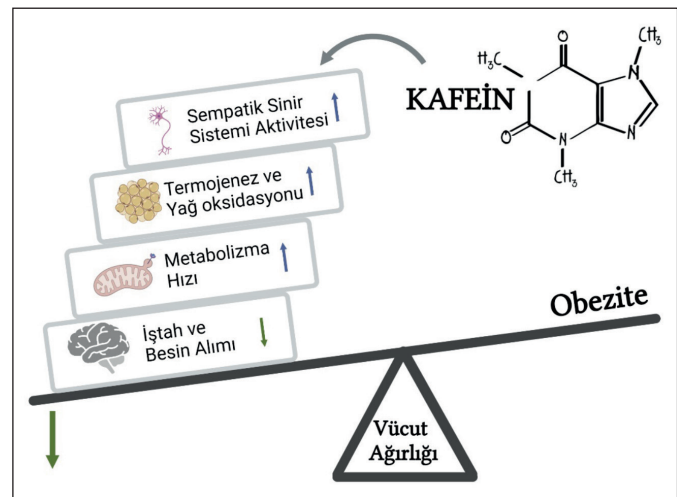
enzim ailesi ve Sitokrom P450 ailesi alt üyesi 1A2 (CYP1A2) sorumludur (7).

Kafein, tüketiminden sonraki 40-80 dakika içinde kandaki maksimum düzeyine ulaşır. Suda ve lipidlerde çözünebilmesine ek olarak küçük moleküler ağırlıklı olması nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca geçer, hemen hemen tüm vücut sıvılarına ve dokulara yayılabilir (8). Yetişkinlerde 3-7 saatlik nispeten uzun bir yarı ömre sahiptir; bu da vücuttaki etkinliğinin uzun süre kalıcı olabileceğini göstermektedir. Kafein dokulara ve vücut sıvılarına etkin bir şekilde nüfuz etmesine rağmen, vücutta uzun süreli olarak depolanmadığı bildirilmiştir (9). Kafein çoğunlukla böbrekler yoluyla atılmaktadır. Paraksantin, plazmadaki başlıca kafein metaboliti iken metillenmiş ksantinler ve metilürik asitler ise idrarla atılan ana metabolitlerdir (10).

Kafeinin Ağırlık Yönetimi Üzerindeki Etki Mekanizmaları

Bugüne dek yapılan birçok çalışmada kafein alımının vücut ağırlığı üzerinde etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Tabrizi ve ark.nın, 606 katılımcı ile 13 randomize kontrollü çalışmayı dahil ederek gerçekleştirdiği bir meta-analizde kafein alımının vücut ağırlığı, Beden Kütle İndeksi (BKİ) ve vücut yağının azalmasını destekleyebileceği belirlenmiştir (11). Epidemiyolojik kanıtlar, düzenli kafein tüketicilerinin, kafein tüketmeyenlere göre daha düşük BKİ'ye sahip olduğunu ve kahve tüketiminin uzun vadeli kilo kontrolü sağlayabileceğini göstermektedir (Şekil 1) (12-14).

Kafein alımının ağırlık yönetimindeki rolü ve obezite önleyici etkileri birçok farklı mekanizma üzerinden açıklanabilmektedir. Olası mekanizmalardan ilki kafeinin iştah kontrolü üzerindeki etkileridir. Kafeinin leptin, glikoz, epinefrin ve dopamin üzerindeki etkileri iştah ve besin alı-



Şekil 1: Kafeinin vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerindeki potansiyel etki mekanizmaları.

mının bastırılmasına yol açabilir (15, 16). Kafein alımının besin alımı ve iştah üzerindeki etkilerini inceleyen bir derlemede, yemekten 0.5-4 saat önce alınan kafeinin akut enerji alımını baskılayabileceği ifade edilmiş; kafein ve kahvenin mide boşalması, iştah hormonları ve iştah algıları üzerindeki etkisi konusundaki verilerin ise yetersiz olduğunun altı çizilmiştir (17). Kafein nikotin, kırmızı biber, çözümlü lifler, kateşin gibi madde veya ürünlerle kombine olarak kullanıldığında bu maddelerin anorektik etkisini artırabileceği bildirilmiştir (4). Ancak bu çalışmaların aksine kafeinin iştah ve besin alımı üzerinde etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (18, 19). Akut kafein uygulamasının laboratuvar koşullarındaki ve serbest yaşamdaki enerji alımını ve iştah durumunu etkileyip etkilemediğinin test edildiği bir çalışmada, kafein enerji alımında geçici ve zayıf bir etki yaratırken, iştah parametreleri üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı belirlenmiştir (19). Özetle kafeinin iştah ve enerji alımı üzerindeki etkileri konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır ve mevcut çelişkilerin giderilmesi için bu alanda daha fazla çalışmanın yapılması gereklidir.

Kafeinin sıklıkla üzerinde durulan önemli bir diğer fizyolojik etkisi, metabolik hızı artırmasıdır. Metabolik hız ile biyolojik enerji kullanımı ve dolayısıyla obezite arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Kafein içeren yiyecek ve içeceklerin vücuda alınması ile alınan kafein miktarına bağlı olarak vücutta enerji metabolizması üzerinde farklı etkiler gösterebilir. Yapılan çalışmalarda kafeinin Sempatik Sinir Sistemi'nin (SSS) uyarılabilirliğini artırarak yağ oksidasyonunu ve enerji harcamasını uyardığı gösterilmiştir (20). Ayrıca enerji tüketiminde zayıf bireylerde %5 ila %22, obez bireylerde ise %5 ila %10 arasında değişen oranlarda yükselme sağladığı, termojenez ve hücre dışında bulunan serbest yağ asitleri ve gliserolü artırdığı belirlenmiştir (19, 21).

Kafeinin termojenez ve enerji harcaması üzerindeki etkinlik mekanizmasına bakıldığında sıklık adenosin monofosfatın (cAMP) yıkımında görevli olan fosfodiesteraz'ın (PDE) kafein metabolitleri olan metilksantinler tarafından inhibisyonunun cAMP'nin yıkımını yavaşlatarak; artmış lipoliz, iskelet kasında ısı üretimi ve karaciğerde tokluk sinyalleri üreten hücre içi sinyalizasyonun daha uzun sürmesini sağladığı görülmektedir (4, 21). Kafein ayrıca, adrenalın gibi katekolaminlerin salınımının inhibe edilmesini engelleyerek, enerji harcamasını, lipolizi ve tokluk hissini artırıcı etki göstermektedir (4).

Obezitede insülin direnci, inflamasyon, adipozite ve hepatik steatoz dahil olmak üzere paralel immün ve metabolik anormallikler de yaygın olarak görülmektedir (22). Çalışmalar, yüzyıllardır tüketilen bir bileşik olan kafeinin, düşük metabolizma hızı, yağlanma, dislipidemi, inflamasyon ve insülin

direnci dahil olmak üzere obezite ile ilgili çeşitli anormallikleri önleyebildiğini göstermektedir (23-25). Ayrıca kafeinin, adipositlerin boyut ve ağırlıklarının azalmasını sağlayan bir adipogenez inhibitörü bildirilmiştir (22, 26).

Kafeinin enerji harcamasını etkilediği olası bir diğer mekanizma, mitokondride ısı üreten UCP'lerde (uncoupling protein) artışa neden olmasıdır. Obez farelerde yapılan çalışmalarda, kafeinin termojenezde katkıda bulunabilecek kahverengi yağ dokusu ve iskelet kaslarında UCP'lerin ekspresyonunu uyardığı bulunmuştur (27).

Özetle, hem hayvan deneylerinde hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kafeinin birçok farklı mekanizma yoluyla enerji dengesi ve ağırılık yönetimi üzerinde etkili olma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Literatürde halen çelişkili bulgular da mevcut olduğundan gelecek çalışmalarda aydınlatılması gereken birçok konu olduğu da dikkat çekmektedir.

Kafeinin Etkinliğini Değiştirebilen Faktörler

Kafeinin enerji tüketimini artırıcı etkisinin kafein formu, bireyin mevcut vücut ağırlığı, cinsiyet, genetik gibi birçok değişkene bağlı olduğu bildirilmiştir (28). Bugüne dek yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların elde edilmesinin en büyük nedenlerinden biri çalışmalarda kullanılan kafein formunun ve dozlarının oldukça değişken olmasıdır. Bazı çalışmalarda kafein ve kahvenin eşdeğer kabul edilmesi de sonuçlarda farklılığa neden olabilmektedir. Kahve, kafeine ek olarak polifenoller (kafeik asit ve klorojenik asit) ve diterpenler (cafestol ve kahveol) gibi birkaç başka bileşen de içerir ve bu nedenle çalışmalar değerlendirilirken kahve ve kafeinin ayrı olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır (29). Yine enerji içecekleri ve kola gibi içecekler kullanılarak yapılan çalışmalarda bu ürünlerde kafeine ek olarak sağlığa zararlı etkileri bulunabilecek birçok farklı maddenin de bulunması nedeniyle tek başına kafeinin etkinliğini değerlendirmek zorlaşmaktadır. Her ne kadar kafeinin etkinliğini tek başına değerlendirmek önemli olsa da kafeinin günlük hayatta çoğunlukla çay, kahve, kola gibi içecekler ile alındığı unutulmamalı, öneriler ve değerlendirmeler yapılırken tüm olumlu ve olumsuz etmenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kafeinin farmakokinetik özellikleri zayıf ve kilolu bireyler arasında değişiklik göstermektedir. Obez bireylerde kafein emilim oranının ve serum yarılanma ömrünün daha uzun, eliminasyon hızının daha düşük olduğu saptanmıştır. Obez kadınların zayıf kadınlara oranla kafein tüketiminden sonra daha fazla teobromin, teofilin ve paraksantin salgıladıkları gösterilmiştir (4, 26). Kafeine verilen yanıtın cinsiyete göre de farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur (30, 31). Bir çalışmada, kafein alımını takiben erkeklerde enerji alı-

mı, kontrol durumuna göre %21,7 azalırken kadınlarda enerji alımı üzerinde önemli bir etki gözlenmemiştir (32). Lee ve ark.nın yaptıkları bir meta-analizde, kahve alımının daha çok erkeklerde yağ oranının azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (33). Cinsiyetler arasındaki kafein yanıtındaki farklılık çoğunlukla dolaşımdaki steroid hormonlarının seviyelerinin farklı olmasıyla açıklanmıştır (30).

Genetik çeşitlilik, kafein tüketimine verilen fizyolojik tepkileri etkileyen önemli bir faktör olarak bildirilmiştir (28, 34). Yapılan çalışmalarda, Adenosin A2A Reseptörü (ADORA2A) ve CYP1A2 genlerindeki polimorfizmlerin kafeinin anksiyojenik etkilerine karşı bireysel duyarlılığı etkilediği ve çevresel faktörlerle (yoğun kahve içmek, sigara içmek) bağlantılı olarak, kafein metabolizmasını etkileyebileceği bildirilmiştir (34, 35).

Kafeinin Güvenilirliği

Kafein, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından, "Genel Olarak Güvenli Olarak Kabul Edilen" (GRAS) kategorisi altında sınıflandırılmıştır (36). Sağlıklı bir yetişkin için tek dozda ≤ 200 mg/gün, toplamda ise ≤ 400 mg/gün kafein alımı EFSA tarafından güvenli olarak kabul edilmiştir (37). Kafein doğal yollarla alındığında ağırlık kontrolü amacıyla kullanım için güvenli bir termojenik madde gibi gözükmemektedir. Ancak yine de tek seferde yüksek dozlarda kafein değişik yollarla alındığında kafein toksisitesi ortaya çıkabilmektedir (38). Kafein karaciğerdeki mikrozomal enzimler tarafından metabolize edildiğinden dolayı çeşitli hastalıklar veya ilaç kullanımı gibi bu enzim sistemlerinin çalışmasını engelleyen durumlarda kafeinin metabolizması yavaşlamakta ve toksik doza ulaşılması kolaylaşmaktadır (39). Kafein toksisitesi durumunda taşikardi, bulantı, kusma, yerinde duramama, tedirginlik, huzursuzluk hali, aşırı heyecan ya da coşku hissetme, kas seyirmeleri görülebilmektedir. Alınan toksik kafein miktarı yükseldikçe halüsinasyonlar, psikoz, kaslarda yıkım, gastrointestinal rahatsızlıklar gibi durumlar da oluşabilmektedir (40). Yetişkinlerde, kafeinin akut ölümcül dozunun ise günde 5-10 g olduğu, bu doza ulaşmak için ortalama 75 fincan kahve, 125 fincan çay veya 200 kutu kola tüketmek gerektiği ifade edilmiştir (39).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu derleme kapsamında incelenen bulgular ışığında kafeinin obeziteden korunma ve tedavide alternatif seçeneklerden biri olduğu düşünülse de, aksini belirten bazı çalışmaların da olduğu görülmüştür. Yine de kafein, enerji dengesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip gibi görünmektedir, bu nedenle potansiyel bir vücut ağırlığı düzenleyicisi olarak düşünülebilir. Düşük-orta dozlarda ($\sim 3-4$ mg/kg)

fiziksel olarak aktif veya hareketsiz, obez veya normal kilolu erkekler ve kadınlar tarafından tüketildiğinde enerji dengesini iyileştirebilir. Kilo verme dönemlerinde yaygın olarak meydana gelen metabolik hızdaki azalmaya karşı koymak için de bir seçenek olabilir. Özellikle doğal kaynaklardan uygun miktarlarda alınması olası yan etkilerin önüne geçecektir. Ancak, kafein obezite ilişkisinde halen tam olarak fikir birliğine varılmadığından dolayı bu alanda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Teşekkür

İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi ve Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerine teşekkürlerimizi sunarız.

Yazarların Katkıları

Literatürün taranması ve derlenmesi, yorumlanması ve eleştirel yaklaşımla yazımı eşit oranda yazarlara aittir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Deneysel veya girişimsel bir çalışma olmayıp derleme yazısı olduğundan etik kurul onayı gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
2. Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298.
3. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The safety of ingested caffeine: A comprehensive review. *Front Psychiatry*. 2017;8:80.
4. Harpaz E, Tamir S, Weinstein A, Weinstein Y. The effect of caffeine on energy balance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2017;28(1):1-10.
5. Spiller GA. *Caffeine*: CRC Press; 2019.
6. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: A comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci*. 2010;75(3):R77-87.
7. Alsabri SG, Mari WO, Younes S, Alsadawi MA, Oroszi TL. Kinetic and dynamic description of caffeine. *J Caffeine Res*. 2018;8(1):3-9.

8. Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D, Kreider R, Campbell B, Wilborn C, Taylor L, Willoughby D, Stout J, Graves BS, Wildman R, Ivy JL, Spano M, Smith AE, Antonio J. International society of sports nutrition position stand: Caffeine and performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7(1):5.
9. dePaula J, Farah A. Caffeine consumption through coffee: Content in the beverage, metabolism, health benefits and risks. *Beverages.* 2019;5(2):37.
10. Martínez-López S, Sarriá B, Baeza G, Mateos R, Bravo-Clemente L. Pharmacokinetics of caffeine and its metabolites in plasma and urine after consuming a soluble green/roasted coffee blend by healthy subjects. *Food Res Int.* 2014;64:125-133.
11. Tabrizi R, Saneei P, Lankarani KB, Akbari M, Kolahdooz F, Esmailzadeh A, Nadi-Ravandi S, Mazoochi M, Asemi Z. The effects of caffeine intake on weight loss: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(16):2688-2696.
12. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):674-680.
13. Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, Boozer CN. Coffee, tea and diabetes: The role of weight loss and caffeine. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(9):1121-1129.
14. Icken D, Feller S, Engeli S, Mayr A, Müller A, Hilbert A, de Zwaan M. Caffeine intake is related to successful weight loss maintenance. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(4):532-534.
15. Gavrieli A, Karfopoulou E, Kardatou E, Spyreli E, Fragopoulou E, Mantzoros CS, Yannakoulia M. Effect of different amounts of coffee on dietary intake and appetite of normal-weight and overweight/obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(6):1127-1132.
16. Greenberg JA, Geliebter A. Coffee, hunger, and peptide YY. *J Am Coll Nutr.* 2012;31(3):160-166.
17. Schubert MM, Irwin C, Seay RF, Clarke HE, Allegro D, Desbrow B. Caffeine, coffee, and appetite control: A review. *Int J Food Sci Nutr.* 2017;68(8):901-912.
18. Gavrieli A, Yannakoulia M, Fragopoulou E, Margaritopoulos D, Chamberland JP, Kaisari P, Kavouras SA, Mantzoros CS. Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite, or inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men. *J Nutr.* 2011;141(4):703-707.
19. Panek-Shirley LM, DeNysschen C, O'Brien E, Temple JL. Caffeine Transiently Affects Food Intake at Breakfast. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118(10):1832-1843.
20. Westerterp-Plantenga MS. Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation. *Physiol Behav.* 2010;100(1):42-46.
21. Belza A, Toubro S, Astrup A. The effect of caffeine, green tea and tyrosine on thermogenesis and energy intake. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(1):57-64.
22. Liu CW, Tsai HC, Huang CC, Tsai CY, Su YB, Lin MW, Lee KC, Hsieh YC, Li TH, Huang SF, Yang YY, Hou MC, Lin HC, Lee FY, Lee SD. Effects and mechanisms of caffeine to improve immunological and metabolic abnormalities in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;314(5):E433-E447.
23. Matsuda Y, Kobayashi M, Yamauchi R, Ojika M, Hiramitsu M, Inoue T, Katagiri T, Murai A, Horio F. Coffee and caffeine improve insulin sensitivity and glucose tolerance in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(12):2309-2315.
24. Yamauchi R, Kobayashi M, Matsuda Y, Ojika M, Shigeoka S, Yamamoto Y, Tou Y, Inoue T, Katagiri T, Murai A, Horio F. Coffee and caffeine ameliorate hyperglycemia, fatty liver, and inflammatory adipocytokine expression in spontaneously diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem.* 2010;58(9):5597-5603.
25. Yeh TC, Liu CP, Cheng WH, Chen BR, Lu PJ, Cheng PW, Ho WY, Sun GC, Liou JC, Tseng CJ. Caffeine intake improves fructose-induced hypertension and insulin resistance by enhancing central insulin signaling. *Hypertension.* 2014;63(3):535-541.
26. Sınar DS, Acar NE, Yıldırım İ. Kafein ve obezite. *Türkiye Spor Bilimleri Dergisi.* 2019;3(1):10-20.
27. Riedel A, Pignitter M, Hochkogler CM, Rohm B, Walker J, Bytof G, Lantz I, Somoza V. Caffeine dose-dependently induces thermogenesis but restores ATP in HepG2 cells in culture. *Food Funct.* 2012;3(9):955-964.
28. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology.* 2010;211(3):245-257.
29. Muhammad HFL, Sulistyoningrum DC, Huriyati E, Lee YY, Manan Wan Muda WA. The interaction between coffee: Caffeine consumption, UCP2 gene variation, and adiposity in adults-a cross-sectional study. *J Nutr Metab.* 2019;2019:9606054.
30. Temple JL, Ziegler AM. Gender differences in subjective and physiological responses to caffeine and the role of steroid hormones. *J Caffeine Res.* 2011;1(1):41-48.
31. Temple JL, Ziegler AM, Graczyk A, Bendlin A, Sion T, Vattana K. Cardiovascular responses to caffeine by gender and pubertal stage. *Pediatrics.* 2014;134(1):e112-e119.
32. Tremblay A, Masson E, Leduc S, Houde A, Després JP. Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. *Nutrition Research.* 1988;8(5):553-558.
33. Lee A, Lim W, Kim S, Khil H, Cheon E, An S, Hong S, Lee DH, Kang SS, Oh H, Keum N, Hsieh CC. Coffee Intake and obesity: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(6):1274.
34. Fulton JL, Dinas PC, Carrillo AE, Edsall JR, Ryan EJ, Ryan EJ. Impact of genetic variability on physiological responses to caffeine in humans: A systematic review. *Nutrients.* 2018;10(10):1373.

35. Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND, Dunham W, Hancock M. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9(1):7.
36. Rosenfeld LS, Mihalov JJ, Carlson SJ, Mattia A. Regulatory status of caffeine in the United States. *Nutr Rev.* 2014;72 Suppl 1:23-33.
37. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal.* 2015;13(5):4102.
38. Beauchamp G, Amaducci A, Cook M. Caffeine toxicity: A brief review and update. *JCPHM.* 2017;18(3):197-202.
39. Musgrave IF, Farrington RL, Hoban C, Byard RW. Caffeine toxicity in forensic practice: Possible effects and under-appreciated sources. *Forensic Sci Med Pathol.* 2016;12(3):299-303.
40. Hancı M, Bayram S, Karahan S, Kaya E, Bakırcı S. Türk kahvesi ve Türkiye’de satılan bazı içeceklerdeki kafein miktarları. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2013;15(3):34-38.