

The Metabolism and Role of Paraxanthine in Mediating the Physiological Effects of Caffeine

M. J. ARNAUD, M. ENSLEN

Nestec: Ltd, Research Centre, Vers-chez-les-Blanc, Post Office Box 44,
CH-1000 Lausanne 26, Switzerland

SUMMARY

Paraxanthine is not found in plants and appears only in man and animals as a metabolite of caffeine. While the formation of paraxanthine from caffeine is not the main metabolic pathway in animals, in man 80% of caffeine is demethylated to form paraxanthine. Thus, when extrapolating results obtained in animals to man we have to take into account the specific effects of paraxanthine. This presentation reviews all data reported on paraxanthine.

Animal experiments have shown that paraxanthine at levels lower than 8 mg/kg is as potent as caffeine to stimulate the Central Nervous System but its potency is lower than that of theophylline. With higher doses (20 to 100 mg/kg), a dose-dependent increase in CNS activity was observed with paraxanthine while a decrease occurs with both caffeine and theophylline. These effects could be explained by a lower toxicity of paraxanthine. The increase of plasma free fatty acids attributed to the lipolytic effect of caffeine has been shown rather to be correlated to paraxanthine than caffeine plasma concentrations. In contrast with the few studies on the physiology of paraxanthine, its metabolism has been extensively investigated. Paraxanthine metabolism is used as a multifunctional liver test to evaluate the enzymatic activities of xanthine oxidase, microsomal 7-methyl demethylation and C-8 hydroxylation. Paraxanthine has been shown to be excreted as an acetylated metabolite and a test for the determination of human acetylation phenotype has been established. However, acetylator phenotype did not explain interindividual differences in the elimination of caffeine. A significant inverse relationship between paraxanthine and caffeine plasma concentrations demonstrated the importance of the rate of 3-methyl demethylation in the individual variations observed.

RÉSUMÉ

La paraxanthine n'est pas un constituant des plantes, elle apparaît seulement chez l'homme et l'animal comme un métabolite de la caféine. Alors que la formation de paraxanthine à partir de la caféine ne constitue pas une voie de transformation importante chez l'animal, 80% de la caféine est déméthylée chez l'homme pour former la paraxanthine. Ainsi, lorsque l'on extrapole les résultats obtenus chez l'animal à l'homme, il est nécessaire de tenir compte et de connaître les effets spécifiques dus à la paraxanthine. Cette communication résume nos connaissances acquises sur la paraxanthine.

Des études chez l'animal démontrent que la paraxanthine à des doses inférieures à 8 mg/kg stimule autant le Système Nerveux Central que la caféine mais beaucoup moins que la théophylline. Toutefois, pour des doses plus élevées (20 à 100 mg/kg), une augmentation de l'effet stimulant dépendant de la dose est observée pour la paraxanthine tandis que cet effet diminue pour la caféine et la théophylline. Ces effets pourraient être expliqués par une plus faible toxicité de la paraxanthine. La lipolyse attribuée à la caféine, provoquant une élévation

des concentrations plasmatiques d'acides gras libres, est mieux corrélée avec les concentrations de paraxanthine que celles de caféine. S'il y a eu encore peu d'études sur les effets physiologiques de la paraxanthine, son métabolisme a été plus fréquemment étudié. Le métabolisme de la paraxanthine est utilisé comme test multifonctionnel hépatique pour évaluer les activités enzymatiques de la xanthine oxydase et des activités microsomiales de déméthylation du groupe 7-Méthyle et d'hydroxylation en C-8. La paraxanthine est aussi éliminée sous la forme d'un métabolite acétylé et un test a été établi permettant la détermination du phénotype d'acétylation chez l'homme. Toutefois, ce phénotype d'acétylation n'explique pas les variations interindividuelles dans l'élimination de la caféine. Par contre, une corrélation inverse significative entre les concentrations plasmatiques de la paraxanthine et de la caféine démontre l'importance de la cinétique de la déméthylation du groupe 3-Méthyle dans les variations individuelles observées.