

# Koffeins indvirkning på blodtrykket

Cand.scient Anne Bach Stisen, 1. reservelæge Jess Lambrechtsen & lektor Lis Puggaard

Syddansk Universitet, Institut for Idræt og Biomekanik

## Resumé

Indtagelse af koffein gennem drikke- og madvarer udløser en plasmakoncentration, der har indvirkning på adenosinreceptorerne i cellemembranerne. Koffein bevirker her en antagonistisk virkning på receptorernes regulering af biologiske processer i hele kroppen. Den akutte effekt af koffein på blodtrykket er forbundet med en stigning i blodtrykket, om end responsen på koffein er meget individuel. Blodtrykket stiger med 2-10 mmHg på en dosis koffein svarende til ca. en kop kaffe. Stigningen er størst hos hypertensive, gravide, midaldrende og ældre. I studier om koffeins »kroniske« effekt har man fundet divergerende resultater, og det er tvivlsomt, om der skulle være en langvarig uhensigtsmæssig effekt på blodtrykket ved kronisk daglig indtag af en almindelig dansk gennemsnitlig mængde koffein. At kroppen gennem et vedvarende koffeinindtag adapterer til koffein, således at de antagonistiske indvirkninger modsvares, og blodtrykket ikke forandres, er en mulig forklaring på den neutrale effekt på blodtrykket ved kronisk koffeinindtag.

En stor andel af den danske befolkning indtager hver dag koffein fra forskellige produkter, især kaffe [1]. Koffein har vist sig at have indvirkning på organismen, idet det bl.a. påvirker centralnervesystemet [2]. Derimod er koffeinindtagets betydning for blodtrykket omdiskuteret, og der er gennem årene blevet fokuseret meget på, om og eventuelt i hvilket omfang koffeinindtag hos normotensive personer er forbundet med risiko for udvikling af hypertension og en deraf forøget risiko for at få hjerte-kar-sygdomme hos denne målgruppe. Ligeledes er det diskuteret, hvorvidt hjertepatienter og de 10-15% af den danske befolkning, som lider af hypertension, bør frarådes at indtage kaffe og andre koffeinholdige levnedsmidler for hermed at nedsætte risikoen for nye tilfælde af hjerteproblemer [3, 4].

## Koffein

I sin rene form er koffein et hvidt pulver, der stammer fra planter. Det kan dog også fremstilles kemisk [1]. I mere end 60 krydderplanter forekommer koffein naturligt i blade, frø eller frugter. Koffein findes i flere drikke- og madvarer, men med kaffe som den væsentligste kilde til koffeinindtagelse. Specielt indeholder den stærke udgave espresso en stor mængde koffein, men også te kan være en stor bidragsyder til koffeinindtagelse (Tabel 1). Teblade indeholder faktisk mere koffein end kaffebønner, men der anvendes en mindre mængde te end

kaffe pr. kop, hvorfor der indtages mindre koffein ved at drikke te [2].

I Danmark har vi i mange år sammen med vores nordiske naboer toppet listen over kaffedrikkende nationer. I Levnedsmiddelstyrelsens undersøgelse fra 1995 af danskernes kostvaner [6] er kaffe klart den drikkevare, som den voksne befolkning indtager mest af hver dag (711 g pr. dag) (Tabel 2). Omregnet betyder det, at alle danskere over 15 år i gennemsnit og alene fra kaffe (filter- og pulverkaffe) indtager 340-570 mg koffein hver dag, afhængigt af hvor stærk kaffen er brygget. Dertil kommer bidraget fra te, cola og andre koffeinholdige levnedsmidler.

## Kinetik for koffein

Ved indtagelse af koffeinholdige drikkevarer absorberes næsten al koffeinen til blodbanen med en peak-plasmakoncentration efter ca. en times varighed. Peak-plasmatidspunktet er meget afhængig af den forudgående plasmakoncentration af koffein, idet en forudgående koncentration i plasmaet inhiberer en optimal absorbering af den indtagne koffein til blodbanen. Koffein passerer såvel placentabarrieren som blod-hjerne-barrieren. Halveringstiden for koffein er individuel og varierer i et interval på 3-7 timer, hvilket forårsages af flere faktorer. Først og fremmest udviser hver enkelt person ikke samme sensitivitet over for koffein, ligesom køn, alder, rygning og graviditet kan have indflydelse herpå. Dernæst nedbrydes koffein af leveren og udskilles via nyrerne [2, 8].

En forklaringsmodel for koffeins biokemiske virkning på legemet er, at koffein bevirker en translokation af intracellulær kalcium, inhiberer fosfodiesterase og blokerer adenosinreceptorer, men for de to første gælder det, at det kræver en meget høj plasmakoncentration, hvilket sjældent opleves [2]. I stedet vil en plasmakoncentration på ca. 10 µg pr. ml (der svarer til den koncentration, der opnås som følge af indtag af en kop kaffe) betyde, at adenosinreceptorerne blokeres og dette gælder både høj affinitets A<sub>1</sub>-receptorer og lav affinitets A<sub>2A</sub>-receptorer. Disse receptorer er de eneste steder, der har vist sig at binde koffein ved så lave koncentrationer [9]. Receptorenes funktion inhiberes af koffein gennem en antagonistisk effekt over for adenosin. Adenosinreceptorerne er lokaliseret til cellemembranen og regulerer adskillige biologiske processer i hele kroppen [2, 8]. Adenosin har effekt på renin- og katekolaminfrigivelsen, centralnervesystemet, lipolysen, urinudskillelsen og respirationen. I det kardiovaskulære system vil aktivering af adenosin A<sub>1</sub>-receptorer nedsætte minutvolumen, hvorimod A<sub>2A</sub>-receptorerne dilaterer perifere blodkar ved at nedsætte frigivelsen af noradrenalin ved de sympatiske nerveterminaler [8, 10]. Koffein

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Indholdet af koffein i forskellige drikke- og madvarer [2, 5].

	Koffeinindhold pr. liter
Espresso	1.000-1.200 mg
Filterkaffe	480-800 mg
Pulverkaffe	480-800 mg
Te	160-400 mg
Redbull	320 mg
Cola	150-160 mg
Mørk chokolade	10-80 mg
Kakao	14-40 mg
Koffeinfri kaffe	8-32 mg

Tabel 2. Indtag af koffeinholdige drikkevarer fra Danskernes kostvaner 1995 og 2001-2002 [6, 7].

	1995 gram pr. dag	2001-2002 gram pr. dag
Kaffe	711	734
Te	200	176
Sodavand <sup>a</sup>	98	145
Sodavand sukkerfri/light <sup>a</sup>	25	

a) Ifølge Fødevederedirektoratet udgør cola ca. 60% af det samlede sodavandsindtag i Danmark [1].

stimulerer til aktivitet af de beskrevne funktioner, mens adenosin nedsætter aktiviteten i samme [2].

### Koffeins indvirkning på de blodtryksregulerende mekanismer

I det kardiovaskulære system betyder blokeringen af adenosinreceptorerne, at der sker en stigning i det systemiske kredsløbs vaskulære modstand, en stigning i pulsen, en konstriktion af de cerebrale blodkar og et fald i blodtilførslen til hjernen. Ved at kontrahere de cerebrale blodkar og mindske blodtilførslen betyder det, at indtagelse af koffein kan virke dæmpende på hovedpine, og koffein er derfor et anvendt middel i smertestillende medicin [2, 5]. Forøget nyrebloodgennemstrømning og glomerulær filtration samt øget udskillelse af katekolaminerne fra binyremarven bidrager også til koffeins effekt på det kardiovaskulære system [2, 11, 12].

I forhold til regulering af blodtrykket er nogle af de ovennævnte funktioner, som koffein har indvirkning på, meget essentielle. En hæmning af adenosinreceptorernes dilaterende effekt og dermed en vasokonstriktion i det systemiske kredsløb er ensbetydende med en forøgelse af den perifere modstand [13-15], der er den ene parameter i bestemmelse af blodtrykket, og dette vil medføre en stigning i samme. En stigning i pulsen vil fremme denne effekt, mens et fald i blodvolumen som følge af øget udskillelse af urin vil have modsatrettet betydning for blodtrykket. Da et fald i blodvolumen er en mere langvarig regulering af blodtrykket, vil det således ikke på kort tid kunne matche en eventuel vasokonstriktion og stigning i pulsen.

En stigning i katekolaminerne adrenalin og noradrenalin vil øge pulsen og hjertets kontraktilitet, hvorved slagvolumen forøges, og samlet betyder det, at blodtrykket stiger. Noradrenalin forårsager vasokonstriktion, mens adrenalin dilaterer, men samlet resulterer det i en blodtryksstigning. Halveringstiden for katekolaminerne er dog meget kort, ca. to minutter [16].

### Den akutte indvirkning af koffein på blodtrykket

En gennemgang af studiers undersøgelse af koffeins akutte indvirkning på blodtrykket er fremstillet i Tabel 3 opdelt på normotensive og hypertensive individer. Der er stor individuel variation i, hvilke reaktioner koffeinindtagelse inducerer i de biologiske processer, idet der er forskel på individers sensitivitet over for koffein. Dette afspejles i de store interindividuelle forskelle på det akutte respons på blodtrykket, der ses i flere studier [11, 18, 19, 26, 27]. Af tabellen fremgår det dog, at koffeinindtagelse i mange eksperimentelle undersøgelser er forbundet med en stigning i blodtrykket hos normotensive personer, mens blodtrykket i enkelte forsøg ses at være uforandret. Den koffeininducerede stigning varierer mellem 2 mmHg og 10 mmHg, men der eksisterer ikke noget dosis-respons-forhold mellem koffeinindtagelse og stigningen i blodtrykket.

Koffeins akutte blodtryksregulerende effekt er sammenlignelig med kinetikken for koffein på flere områder. Tidsforløbet for den akutte stigning i blodtrykket afspejler tidsforløbet i absorptionen af koffein efter indtagelse heraf. Absorptionen af koffein er forbundet med en peak-plasma-koncentration efter ca. en time svarende til tidspunktet, hvorpå peak-værdier i blodtrykket observeres. Stigningen i blodtrykket sker oftest i løbet af 30 minutter og kan vedholdes i op til seks timer [17, 20, 26].

Den arterielle stivhed er af Mahmud & Feely [13] fundet at stige umiddelbart efter koffeinindtagelse. Arteriel stivhed er forbundet med stigninger i det systoliske blodtryk mere end i det diastoliske blodtryk, og denne tendens er fundet i flere studier [13, 18-21, 24].

Hos forsøgspersoner med hypertension sker der i alle forsøg stigninger i blodtrykket. Der er en tendens til, at stigningen i blodtrykket er større hos hypertensive end hos normotensive personer. Stigningen i det systoliske tryk varierer mellem 3 mmHg og 14 mmHg, mens det diastoliske tryk stiger 3-10 mmHg. Hypertensive personer udviser heller ikke nogen dosis-respons-sammenhæng mellem den indtagede koffeinmængde og blodtryksstigningerne. Tendensen til, at blodtrykket stiger mere hos hypertensive personer er i overensstemmelse med teorien om, at baroreceptorernes buffer-system hos hypertensive er hæmmet og på baggrund heraf ikke med samme effekt kan opretholde et stabilt blodtryk. Hvorvidt det er baroreceptorernes nedsatte effekt, som er altafgørende for hypertensive personers forøgede respons, eller om andre faktorer, såsom en større sensitivitet ved ade-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Koffeinindtags akutte effekt på blodtrykket.

	Forsøgspersoner		Afstod fra kaffe i (timer)	Koffeinmængde (mg)	Effekt på SBP/DBP (mmHg)
	antal (M/K)	alder (år)			
<b>Normotensive personer</b>					
<i>Lane et al</i> 2002 [11]	27/20	33,4±7,2	8	500	4/3
<i>Smits et al</i> 1985 [12]	6/6	25±4,7	17	280	4,4%/11,8%
<i>Mahmud &amp; Feely</i> 2001 [13]	3/4	26±6	12	150±5	↑
<i>Quinlan et al</i> 2000 [14]	8/9	21-51	3-16	0-200	↑
<i>Astrup et al</i> 1990 [15]	3/3	25±1	12	100	→
				200	→
				400	6,3/6,3
<i>Quinlan et al</i> 1997 [17]	8/8	36,9±6,3	14	100	2,8/2,1
		34,4±11,8			
<i>Green &amp; Suls</i> 1996 [18]	13/0	34,1±5,9	24	8×125	3,6/5,6
<i>Hartley et al</i> 2000 [19]	101/0	25-40	12	3,3/kg	7/6
<i>Sung et al</i> 1994, 1995 [20, 21]	12/0	38±5	12	3,3/kg	9/8
<i>Shepard et al</i> 2000 [22]	20/0	24±0,6	12	3,3/kg	5/4
<i>Robertson et al</i> 1981 [23]	6/12	21-52	504	250	11,2/-6,7
<i>Ammar et al</i> 2001 [24]	5/5	22-29	48	400	10/2
<b>Hypertensive personer</b>					
<i>Hartley et al</i> 2000 [19]	81/0	25-40	12	3,3/kg	8-10/7-8
<i>Sung et al</i> 1994, 1995 [20, 21]	18/0	39±5	12	3,3/kg	>10/>10
<i>Shepard et al</i> 2000 [22]	11/0	24±0,5	12	3,3/kg	3/3
<i>Rachima-Maoz et al</i> 1998 [25]	17/6	52±14	336-504	250	↑

M: mænd, K: kvinder, SBP: systolisk blodtryk, DBP: diastolisk blodtryk.

nosinreceptorerne, har betydning, er ikke endeligt klarlagt [19]. At baroreceptorerne spiller en væsentlig rolle forstærkes yderligere af, at hypertensive personer er langsommere til at reetablere blodtrykket til udgangsniveau [20, 21], hvilket afspejler hypertensive personers mangel på akut og effektiv forsvarsreaktion mod blodtryksforandringer.

Den akutte pressoeffekt, som opstår i forbindelse med koffeinindtagelse, synes at være stærkere hos personer, der i forvejen ikke er vant til at indtage koffeinholdige drikke, end hos »kroniske« kaffedrikkere [3, 26]. Samtidig viser det sig, at en eksisterende koncentration af koffein i plasmaet forud for koffeinindtagelse har betydning for såvel absorberingen og dermed plasmakoncentration som for stigningen i blodtrykket. Blodtrykket stiger ved indtagelse af koffeinholdige drikke mest hos personer med lav basal koffeinkoncentration [23, 26].

Den akutte stigning i blodtrykket efter indtagelse af koffein udviser ikke kønsdifferentierede forskelle, men er derimod i flere studier hos både normo- og hypertensive personer fundet at stige med stigende alder [19, 25, 26]. Eftersom blodtrykket hos ældre i forvejen er højere end hos yngre er en koffein-induceret stigning ikke hensigtsmæssig. Udbredelsen af isoleret systolisk hypertension er størst hos ældre, og da koffein samtidig udviser størst effekt på det systoliske blodtryk, forøges risikoen for momentane blodtryksværdier, der må antages at være ugunstige for helbredet [18-21, 24]. Samtidig er koffeins diuretiske effekt også uhensigtsmæssig for ældre mennesker.

Det er dokumenteret, at fysisk og mental stress har indflydelse på blodtrykket. Stress potenserer den stigning, der

sker med blodtrykket i forbindelse med koffeinindtagelse, og de to faktorer siges at have additiv effekt [3, 11, 22, 26].

Det er med stor sandsynlighed stoffet koffein, som er årsag til de stigninger, der observeres i blodtrykket, idet forsøg med indtagelse af koffeinfri kaffe ikke giver tilsvarende respons på blodtrykket som indtagelse af koffeinholdig kaffe eller andet indtag af koffein [11, 12].

#### Den langvarige indvirkning af koffein på blodtrykket

Betydningen af et vedvarende koffeinindtag for blodtrykket er vist i **Tabel 4**. Resultaterne af de forskellige undersøgelser giver ikke entydige svar. Det spænder fra en negativ sammenhæng mellem koffeinindtagelse og blodtrykket [28, 29], over ingen forandringer [23, 30], til at langvarig koffeinindtagelse resulterer i forøget blodtryk [28, 31, 32, 34]. Undersøgelserne er hovedsagelig foretaget på normotensive og i langt mindre grad på hypertensive personer. Derfor foreligger der for hypertensive relativt lidt information - og igen med modstridende resultater - om, hvilken betydning koffeinindtagelse har for blodtrykket [35, 36]. Samme divergerende observationer er også resultatet af de to tidligere *reviews* af den langvarige indflydelse af koffein på blodtrykket [26, 37].

Man har ikke undersøgt koffeins langvarige betydning for karrenes stivhed i nogen studier, men i flere studier har man fundet, at vedvarende koffeinindtagelse er forbundet med større stigninger i det systoliske blodtryk end i det diastoliske blodtryk [32-35, 37].

En opdeling i mængden af koffeinindtagelse viser, at de personer, som indtager mest koffein, har et lavere blodtryk end dem, som har et middelmådigt indtag. Et stort koffeinind-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tag bliver dermed en mindre risikobetonet adfærd for blodtrykket på niveau med afholdenhed [28, 31]. En teoretisk forklaring herpå kan være koffeins indflydelse på urinudskillelsen, som via øget blodgennemstrømning i nyrerne og øget glomerulær filtration er vanddrivende. Denne diuretiske effekt, der resulterer i et fald i blodvolumen, kan dermed være forklaringen på, at personer med et meget højt koffeinindtag udviser lavere blodtryksværdier end personer med et lavere indtag [28].

Ved gentagen indtagelse af koffein kan kroppen adaptere således, at den pressoeffekt, som koffein akut bevirker, ikke er målelig hos »kroniske koffeindrikkere«. En sådan adaptation vil resultere i, at blodtrykket hos »kroniske« kaffedrikkere ikke er forskelligt fra blodtrykket hos personer, der ikke eller kun i meget ubetydelige mængder indtager koffein. I nogle undersøgelser ser det ud til, at forsøgspersonerne adapterer til koffeinen, og at »kronisk« koffeinindtagelse derfor ikke er forbundet med forøget blodtryk [23, 30, 36, 38]. I studiet af *Robertson et al* [23] viste man, at både blodtrykket og hormonudskillelsen af renin og katekolaminerne i løbet af få dage vendte tilbage til udgangsniveau – adaptation. Adaptation med en stigning i antallet af adenosinreceptorer i cellemembranen og/eller øget receptorsensitivitet nedsætter dermed effekten af koffeinindtagelse for blodtrykket. Dette støttes af *Varani et al* [39], der ved forsøg med gentagen koffeinindtagelse har vist, at der sker en opregulering i både antal og sensitivitet i adenosin A<sub>2A</sub>-receptorer. Om tilsvarende forhold gælder for den anden subtype A<sub>1</sub>-receptorer kræver yderligere undersøgelse.

I modsætning hertil stiller *Lane et al* [11] sig skeptisk over for teorien om adaptation til pressoeffekten fra koffein. I deres forsøg, hvor der var taget højde for diæt, rygning og fysisk aktivitet, indgik »kroniske« kaffedrikkere (et indtag på 574 mg koffein pr. dag), som efter en nats afholdenhed fik målt blod-

trykket. Indtagelse af 2×250 mg koffein medførte en stigning i blodtrykket på 4 mmHg og 3 mmHg i henholdsvis det systoliske og diastoliske blodtryk, hvilket ikke indikerer, at de har opnået adaptation. Der er derfor behov for nye undersøgelser af, hvorvidt vedvarende koffeinindtagelser fremkalder adaptation til pressoeffekterne, men i høj grad også af, hvor længe en eventuel adaptation varer ved. Resultaterne af *Lane et al's* undersøgelse [11] viser, at en eventuel adaptation er meget kortvarig og derfor ikke efter flere dages afholdenhed kan modstå koffeinets indvirkning på blodtrykket. I litteraturen er varigheden på adaptation omtalt som at være lige fra få timer og op til flere døgn [11].

### Kliniske konsekvenser

Til trods for at der foreligger beviser for, og der er generel enighed om, at koffein har en »akut« uhensigtsmæssig indflydelse på blodtrykket, er det ikke muligt endeligt at konkludere, om koffeinindtagelse hos normotensive personer er forbundet med risiko for hypertension og en deraf øget risiko for hjerte-kar-sygdomme. Der er mange indicier på, at forskellige grupper af individer får akutte uhensigtsmæssige stigninger i blodtrykket efter indtagelse af koffein, men hvorvidt denne uønskede effekt elimineres gennem vedvarende koffeinindtagelse er endnu uvist.

I epidemiologiske studier, hvori man har undersøgt, om koffeinindtagelse kan relateres til højere kardiovaskulær morbiditet eller mortalitet, har man fundet modstridende resultater, men med en overvejende tendens til, at der ikke eksisterer nogen sammenhæng. Dette stemmer overens med, at kronisk koffeinindtagelse defineret ved et normalt »dansk daglig kaffeindtag« ikke ser ud til at være forbundet med en forøgelse af blodtrykket.

For hypertensive personer og hjertepatienter er det ikke muligt ud fra den eksisterende litteratur at vurdere, om et

Tabel 4. Koffeinindtags langvarige effekt på blodtrykket.

	Forsøgspersoner		Varighed	Koffeinmængde	Effekt på SBP/DBP (mmHg)
	antal (M/K)	alder (år)			
<b>Normotensive personer</b>					
<i>Robertson et al</i> 1981 [23]	12/6	21-52	14 dage	250 mg	→
<i>Gyntelberg et al</i> 1995 [28]	2975/0	53-74	6 år	0-9 kopper/dag	BP er lavere hos kaffedrikkere ved stort indtag end ved moderat indtag
<i>Lancaster et al</i> 1994 [29]	1074	35-64	4 år	Op til 6 kopper/dag	→
<i>Rosmarin et al</i> 1990 [30]	24/0	35±7	4 måneder	3,6 kopper/dag	→
<i>Klag et al</i> 2002 [31]	1017/0	26,3±2,4	33 år	0-5 kopper	Små ↑
<i>Bak &amp; Grobbee</i> 1989,1990 [32, 33]	54/47	18-33	9 uger	4-6 kopper/dag	→
<i>van Dusseldorp et al</i> 1989 [34]	22/23	38±7	12 uger	445 mg/dag 40 mg/dag placebo	↓ i SBP
<i>Rakic et al</i> 1999 [35]	6/15	54-89	2 uger	300 mg	→
<b>Hypertensive personer</b>					
<i>Rakic et al</i> 1999 [35]	4/23	>50	2 uger	300 mg	↑ 4,8/3,0
<i>Eggertsen et al</i> 1993 [36]	23/0	28-74	2 uger	3-4 kopper/dag	→

M: mænd, K: kvinder, BP: blodtryk, SBP: systolisk blodtryk, DBP: diastolisk blodtryk.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

## fravalg af koffeinindtagelse nedsætter risikoen for hjerte-problemer.

Korrespondance: *Anne Bach Stisen*, Gyldenløvesgade 19, 2. th., DK-5000 Odense C. E-mail: stisen@hotmail.com

Antaget: 21. juni 2004.  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- Fagt S, Trolle E. Udviklingen i danskernes kost – forbrug, indkøb og vaner. 1. Forsyningen af fødevarer 1955-1999. København: Fødevaredirektoratet, Afdeling for Ernæring, 2001.
- James JE. Caffeine and Health. London: Academic Press Inc, 1991.
- Clarke RJ, Vitzthum OG. Coffee, recent developments. Oxford: Blackwell Science, 2001.
- Sjøl A, Thomsen KK, Schroll M. Secular trends in blood pressure levels in Denmark 1964-1991. *Int J Epidemiol* 1998;27:614-22.
- Dansk Kaffe-information. www.kaffeinfo.dk /okt. 2002.
- Danskernes kostvaner 1995. København: Fødevaredirektoratet, 1996.
- Danskernes kostvaner 2000-2001. København: Fødevaredirektoratet, 2002.
- Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL et al. Caffeine and stress: implications for risk, assessment, and management of hypertension. *J Clin Hypertens* 2001;3:354-61.
- El-Yacoubi M, Ledent C, Menard JF et al. The stimulant effects of caffeine on locomotor behaviour in mice are mediated through its blockade of adenosine A(2A) receptors. *Br J Pharmacol* 2000;129:1465-73.
- Mathot RA, Wenden EM, Soudijn W et al. Partial agonism of the nonselective adenosine receptor agonist 8-butylaminadenosine at the A1 receptor in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1439-46.
- Lane JD, Pieper CF, Phillips-Bute BG et al. Caffeine affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home. *Psych Med* 2002;64:595-603.
- Smits P, Thien T, van Tlaar A. The cardiovascular effects of regular and decaffeinated coffee. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:852-4.
- Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:227-31.
- Quinlan PT, Lane J, Moore KL et al. The acute physiological and mood effects of tea and coffee: the role of caffeine level. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:19-28.
- Astrup A, Toubro S, Cannon S et al. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;51:759-67.
- Crone C, Bindslev N, Engberg I et al. Fysiologi. København: FADL's Forlag, 1990.
- Quinlan P, Lane J, Aspinall L. Effects of hot tea, coffee and water ingestion on physiological responses and mood: the role of caffeine, water and beverage type. *Psychopharmacology* 1997;134:164-73.
- Green PJ, Suls J. The effects of caffeine on ambulatory blood pressure, heart rate, and mood in coffee drinkers. *J Behav Med* 1996;19:111-28.
- Hartley TR, Sung BH, Pincomb GA et al. Hypertension risk status and effect of caffeine on blood pressure. *Hypertension* 2000;36:137-41.
- Sung BH, Whitsett TL, Lovallo WR et al. Prolonged increase in blood pressure by a single oral dose of caffeine in mildly hypertensive men. *Am J Hypertens* 1994;7:755-8.
- Sung BH, Lovallo WR, Whitsett T et al. Caffeine elevates blood pressure responses to exercise in mild hypertensive men. *Am J Hypertens* 1995; 8:1184-8.
- Shepard JD, al'Absi M, Whitsett TL et al. Additive pressor effect of caffeine and stress in male medical students at risk for hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:475-81.
- Robertson D, Wade D, Workman R et al. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1981;67:1111-7.
- Ammar R, Song JC, Kluger J et al. Evaluation of electrocardiographic and hemodynamic effects of caffeine with acute dosing in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2001;21:437-42.
- Rachima-Maoz C, Peleg E, Rosenthal T. The effects of caffeine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998;11: 1426-32.
- Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R et al. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:831-9.
- Kaminsky LA, Martin CA, Whaley MH. Caffeine consumption habits do not influence the exercise blood pressure response following caffeine ingestion. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;38:53-8.
- Gyntelberg F, Hein HO, Suadicani P et al. Coffee consumption and risk of ischaemic heart disease – a settled issue? *J Intern Med* 1995;23:55-61.
- Lancaster T, Muir J, Silagy C. The effects of coffee on serum lipids and blood pressure in a UK population. *J P Soc Med* 1994;87:506-7.
- Rosmarin PC, Applegate WB, Somes GW. Coffee consumption and blood pressure: a randomized, crossover clinical trial. *J Gen Intern Med* 1990;5:211-3.
- Klag MJ, Wang NY, Meoni LA et al. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med* 2002;162:657-62.
- Bak AA, Grobbee DE. A randomised study on coffee and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1990;4:259-64.
- Bak AA, Grobbee DE. Abstinence from coffee leads to a fall in blood pressure. *J Hypertens* 1989;7:260-1.
- Van Dusseldorp M, Smits P, Thien T et al. Effect of decaffeinated versus regular coffee on blood pressure. *Hypertension* 1989;14:563-9.
- Rakic V, Burke V, Beilin LJ. Effects of coffee on ambulatory blood pressure in older men and women. *Hypertension* 1999;33:869-73.
- Eggertsen R, Andreasson A, Hedner T et al. Effect of coffee on ambulatory blood pressure in patients with treated hypertension. *J Intern Med* 1993; 233:351-5.
- Jee SH, He J, Whelton PK et al. The effects of chronic coffee drinking on blood pressure. *Hypertension* 1999;33:647-52.
- Shi J, Benowitz NL, Denaro CP et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of caffeine: tolerance to pressor effects. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:6-14.
- Varani K, Portaluppi F, Merighi S et al. Caffeine alters A2A adenosine receptors and their function in human platelets. *Circulation* 1999;99:2499-502.