

# Kafein Alımının Metabolik Hız ve Enerji Harcanışına Etkileri

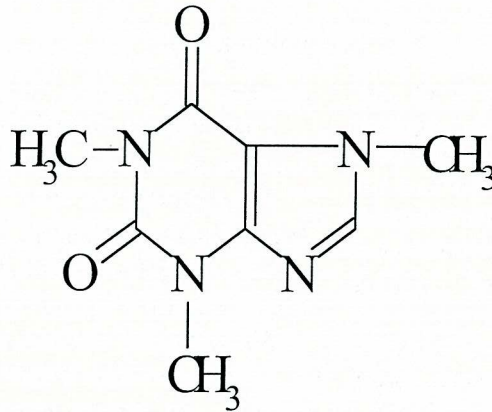
## GİRİŞ

**K**afein gıdalar içerisinde en çok çalışılan bileşenlerden birisidir. Bu kimyasal hakkında çok fazla bilgi olmasına ve yüzyıllardır içecek ve gıdalarla güvenli bir şekilde tüketilmesine rağmen, kafeinin sağlık üzerine olan potansiyel etkileri hususunda halen bazı sorular ve yanlış anlamalar vardır. Kafeinin önemli bir fizyolojik etkisi, metabolik hızı artırmasıdır. Metabolik hız ile biyolojik enerji kullanımı ve dolayısıyla şişmanlık arasında ilişki vardır. Endüstrileşmiş toplumlarda, şişmanlık çok önemli bir sağlık problemidir. Örneğin, ABD'de yetişkin nüfusun %34'ü aşırı şişmandır (obez) (1). Ülkemizde de son yıllarda şişmanlık bir sağlık problemi olarak çok önem kazanmaya başlamıştır. Şişmanlıkla beraber oluşan yada şişmanlığın neden olduğu ana sağlık ve sosyal problemler, kalp-damar hastalıkları ve kalp krizi, şeker hastalığı, gut, hiperlipidemiya, kemik romatizması, kısırlık, düşük fiziksel aktivite, psikolojik sorunlar, kazalar için daha yüksek risk, düşük ekonomik performans, toplumsal dışlanma ve önyargılı yaklaşımlardır. Aşırı şişmanlık (obezite) için bazı risk faktörleri belirlenmiştir: yaşanılan ülke ve bölge, ırk, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, eğitim ve yaş gibi demografik faktörler; ailede obezite, çocuklukta obezite gibi genetik faktörler; sigara içme, uyuşturucu ve alkol kullanma, hamilelik ve menopoz, fiziksel aktivite ve çok yağlı diyet gibi şahsi ve çevre faktörleri bulunmaktadır. Genetik faktörler dışında, şişmanlık için en önemli neden, alınan ve harcanan enerji arasındaki dengesizliktir. Bunlara ilaveten, diyetteki yağ oranı, yağ/karbohidrat oranı, alkol tüketimi, fiber alımı ve hatta kafein tüketimi gibi ikincil faktörler vardır (1, 2).

Bu derlemede kafeinin gıda kaynakları, biyokimyası, fizyolojisi hakkında temel bilgiler ile kafeinin metabolik hız ve şişmanlık üzerine etkileri özetlenecektir.

## KAFEİNİN KİMYASI ve GIDA KAYNAKLARI

Kafein, metilksantinler diye tanınan bir gruba dahil kimyasaldır. Kafeinin kimyasal adı 1,3,7-



Şekil 1. Kafeinin açık kimyasal yapısı (2).

trimetilksantindir ve dünyada en çok tüketilen aktif farmakolojik maddelerden birisidir. Kafeinin açık kimyasal formülü Şekil 1'de gösterilmiştir. Kafein doğal olarak dünya üzerinde yayılmış yaklaşık 63 bitki çeşidinin yapraklarında ve meyve tohumlarında bulunur. En önemli kaynakları kahve fasulyesi, çay yaprağı, kola meyvesi ve kakao tohumlarıdır. Çoğunlukla bitki kaynaklarından elde edilen ekstrakt içecekler şeklinde tüketilmektedir. Tablo 1 başlıca gıda kafein kaynaklarını ve ortalama kafein içeriğini göstermektedir. Gıda ürünündeki kafein miktarı, servis miktarına, ürün tipine ve hazırlama metoduna bağlıdır.

Kafeinin en önemli diyet kaynaklarından kahve 50-100 mg/kab, çay 50 mg/kab ve kola içecekleri 35 mg/metal kutu kafein içermektedir (2, 3, 4, 5).

Kafein ayrıca analjezik, iştah kesici ve merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcıları gibi yaygın ilaçlarda da bulunmaktadır. Çikolatada bir miktar kafein olmasına rağmen, önemli miktar yine bir metilksantin olan teobromin (3,7-dimetilksantin) oluşturur. Yine burada şu hususta belirtilmelidir ki, astım ve emfizema gibi solunum hastalıklarının tedavisinde kullanılan sentetik bir ilaç olan metilksantin teofilinin (1,3-dimetilksantin) yane etkileri, kafeinin etkilerine çok benzemektedir (2).

### KAFEİNİN BİYOKİMYASI ve FİZYOLOJİSİ

Kafein farmakolojik olarak aktif bir orta seviyeli merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcısıdır. Beyin kafein etkilerine en duyarlı organdır. Uyanıklık süresinin artması yada uyku isteğinin geri atılması kafein tüketiminin en önemli sonucudur. Örneğin, bazı kişilerde 1-2 mg/kg vücut ağırlığı (ortalama 2 kap kahve) kafein alımı, uyku zamanını iki saat ileri atmaktadır. Yorgun bir insanda, eğer kafein düzenli olarak kullanılı gelmekte ise, 2-3 mg/kg vücut ağırlığında kafein alımı, yeterli 'uyarma' etkisi gösterebilir. Aslında düzenli kafein alıcılar, 0.5 mg/kg gibi düşük bir dozda bile görsel reaksiyon sürelerinde ve duyum uyanıklığında önemli artışlar fark edebilirler. İlginç olarak, şu belirtilmiştir ki bu dozlar, kafein kullanmayan şahıslarda yada kullanmaya bir süre ara vermiş kişilerde sinirlilik ve rahatsızlığa neden olabilir. Kafeinin farmakolojik etkileri geçicidir ve birkaç saat içinde yok olur. Normal şahıs-

larda, kafein vücutta depolanmaz ve tüketimden birkaç saat sonra atılır. Kafeinin 'yarı-ömrü' alınan kafeinin yarısının vücuttan atılması için geçen süredir ve sağlıklı yetişkinler için 3-4 saat kadardır. Sigara içimi, kafeinin metabolizmasını hızlandırır ve yarı-ömrü düşürür. Düzenli kafein tüketimi, onun etkilerine karşı tolerans geliştirir. Genel olarak, her bir şahıs kendi kabul edilebilir tüketim seviyesini, deneme yoluyla bulabilir. Ayrıca, kafein tüketiminin hafızayı güçlendirdiği, mantıklı düşünmeyi kolaylaştırdığı, motor yetenekleri geliştirdiği ve görsel-duysal reaksiyonu hızlandırdığı belirlenmiştir (6, 7, 8, 9).

Metilksantinlerin MSS üzerine uyarıcı etkileri çok açıkça bilinmesine rağmen, etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Son araştırmalar ile klor kanalları ve fosfodiesteraz teorileri, geçersiz bulunmuştur. Kafeinin MSS üzerine etkisini en çok kabul gören açıklama, onun doğal olarak oluşan bir madde olan adenosin üzerine antagonistik aktivitesidir. Adenosin hem sinir hücreleri aktivitesini hem de sinir hücreleri davranışlarını, postsinaptik bölgedeki sinir hücreleri üzerine direkt olarak ve nörotransmitter kimyasallarının presinaptik salgılanışını indirekt olarak inhibe etmekle gösterir. Adenosin ile kafein arasındaki yapısal benzerlik, kafeinin adenosin reseptörlerine bağlanması için yarışabilmesine olanak tanır, böylece adenosinin sinir hücreleri üzerine etkisini bloke eder. Bununla beraber, kafeinin kronik bir şekilde alımı, adenosin reseptörlerinin sayısında bir artışa neden olur. Buna bağlı olarak, içerde üretilen adenosinin etkisi artırılmış olur ve daha fazla kafein, adenosin/kafein dengesinin temini için alınması zorunlu hale gelir. Eğer kafein alımı birden azaltılırsa,

Tablo 1. Yaygın gıda maddelerindeki kafein miktarı (5).

Gıda Maddesi	Kafein oranı (mg)	Aralık*
Kahve (8 oz kab) Süzme	85	65-120
Kristal (instant)	75	60-85
Kafeini alınmış	3	2-4
Ekspresso (1 oz)	40	30-50
Çay (8 oz kab) Demlenmiş (US çeşitleri)	40	20-90
Demlenmiş (ithal çeşitler)	60	25-110
Kristal (instant)	28	24-31
Buzlu çay (8 oz şişe)	25	9-50
Bazı gazoz çeşitleri (8 oz)	24	20-40
Sıcak kakao (8 oz)	6	3-32
Sütlü çikolata içeceği (8 oz)	5	2-7
Sütlü çikolata (1 oz)	6	1-15
Yarı-tatlı siyah çikolata (1 oz)	20	5-35
Yemeklik toz çikolata (1 oz)	26	26
Çikolata-aromalı şurup (1 oz)	4	4

\*Hazırlama metodu, bitki çeşiti, ürün markası vb. gibi farklılıklardan dolayı aralık verisi hazırlanmıştır.



yada durdurulursa, fazla sayıdaki adenosin reseptörleri boş kalacağı için, adenosinin etkisi çok baskın hale gelir. Çocuklarda hiperaktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan bir noktaya dikkat verememe rahatsızlıklarına karşı uyarıcı ilaçlar tavsiye edilmektedir. Bu bağlamda, kafeinin tedavi maksatlı düşünülebilir ve kullanılabilir (10, 11).

### KAFEİNİN ENERJİ METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Kafeinin metabolik hız üzerine etkisi 1915'den beri bilinmesine rağmen, etki mekanizması ve önemi ile pratik uygulamaları son 20 yılda önem kazanmaya başlamıştır (12).

Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada, 5 mg/kg beden ağırlığı olarak verilen kafeinin ağırlık kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kafein ayrıca yağ hücrelerini küçültmekte ve trigliserit miktarını azaltmaktadır (13). Kafein, obez farelerde termojenesisini uyarıcı etki yapmakla beraber, kronik tüketimi enerji dengesi üzerine pek etkili olamamıştır. Kontrol grupla kıyaslandığında, farelere 10 mg/kg beden ağırlığı olarak 24 gün uygulanan diyetin, enerji harcanışını ilk 6 saatte %36 artırdığı, bununla beraber 24 saatlik periyotta istatistik olarak farklı olmadığı belirlenmiştir. Gece enerji harcanışı bazal metabolizma seviyesine inmekte ve kafeine karşı geliştirilen tolerans ile de kafeinin etkisi ortadan kalkmaktadır. Buna karşın, 60 mg/kg beden ağırlığı gibi yüksek doz, farelerde dinlenme metabolizması hızını artırmakta, yağ dokusu mitokondriyasının oksijen tüketimini artırmakta ve doku ısısını yükseltmektedir. Deney hayvanlarıyla yapılan bu çalışmalar, kafeinin metabolizma hızı üzerindeki etkisinin doza-bağlı olduğunu göstermektedir (14).

Çay, kahve yada kola içerek vücuda alınan kafein, doza bağlı olarak insan enerji metabolizması üzerine çeşitli etkiler

gösterir. Kafein vücutta yağ yıkımını hızlandırarak, kanda serbest yağ asitleri ve gliserolü yükseltir. İnsanda kafeinli çay ve kahve alımının kanda trigliserit düzeyini biraz düşürdüğü, kolesterol düzeyini ise yükselttiği bildirilmiştir. Bununla beraber, serum lipoproteinleri üzerine herhangi bir etki bulunmamıştır. Kafein kanda şeker düzeyini de yükseltmiştir. Aynı zamanda CO<sub>2</sub> üretimi de artmaktadır. 100 mg kafein alımından sonraki 2 saatte enerji harcanışında %16'lık artış görülmüştür. Enerji harcamasındaki artış, şeker ve yağın daha fazla yıkımı nedeniyle. Bu durum zayıflama diyetlerinde şekersiz çay içiminin yararlı olabileceğini göstermektedir (13).

Karni tok ve aç beklemiş gönüllülere verilen ortalama kafein dozları (3-9 mg/kg), bazal metabolizma hızında, alımdan sonraki 3 saatte artışa neden olmuştur. Obez ve normal deneklerin bazal metabolizması %10 oranında yükselmiştir. Bununla beraber, karbohidratların oksidasyonunda yada kandaki glikoz ve insülin konsantrasyonlarında bir değişme olmamıştır. Ağızdan verilen düşük kafein dozları (100-400 mg) bile düzenli kahve içicilerde ölçülebilir bir etki göstermemiştir. Enerji harcanışındaki artış doza bağlıdır. Kandaki trigliserit ve laktat oranıyla, termojenik etki arasındaki ilişki de istatistik olarak önemli bulunmuştur. Kafein ve efedrinin etkisi sinerjik olduğu için, obezite tedavisi için önerilmektedir. Kafeinin mütekerir alımı (100 mg her 9,11,13,15,17 ve 19. saatte), enerji harcanışını, hem zayıf hem de obez deneklerde 24 saatlik periyotta artırmıştır (14).

Kafeinin metabolizma ve enerji harcanışı üzerine etkileri hakkında yapılan detaylı bir çalışmada (12), 8 mg/kg kafein normal ağırlıktaki kişilerde, metabolik hızı ilk 3 saatte önemli ölçüde artırmıştır. Bunun yanında, plazma glikoz, insülin seviyesi ve karbohidrat oksidasyonu değişmemiş, ancak serbest yağ asiti oranı biraz yükselmiştir. Ayrıca, 3080 kJ

**Tablo 2. 3080 KJ'lük yüksek-karbohidratlı bir diyetle beraber tüketilen kafeinli ve kafeinsiz kahvelerin termik etkileri (12'den alınmıştır).**

İnsan Denek	Bazal metabolizma hızı / 180 dak. (a)	Metabolizma hızı / 180 dak. (b)	Enerji harcanışında artış (b-a)	Termik etki (b-a) / 3080 * 100
4 mg/kg vücut ağırlığı kafein veren kahve				
SB	833	1200	367	11,9
FR	840	1181	341	11,1
YP	741	1011	270	8,8
J-JT	840	1152	312	10,1
Kafeinsiz kahve				
SB	824	1066	242	7,9
FR	873	1128	255	8,3
YP	755	954	199	6,4
J-JT	922	1047	124	4,1



değerindeki bir öğünle beraber alınan kahve, yemeğin termik etkisini önemli ölçüde artırmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarından bir kısmı Tablo 2'de gösterilmiştir. Enerji harcanışındaki artış ve %termik etki kahve alan ve kafeinsiz kahve alan iki grupta karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, düzenli kafein alımının, şişman insanlarda ağırlık kaybına neden olabileceği sonucu çıkarılmıştır bu çalışmadan.

Hollands ve ark (15) tarafından yapılan bir çalışmada, kafeinli ve kafeinsiz kahvelerin enerji harcanışına etkisi karşılaştırılmıştır. Kafeinli kahve içimi ile, enerji harcanışı ilk saatte %215, ikinci saatte %100 artmıştır. Buna rağmen, iki saatten sonra enerji harcanışı bazal metabolizmanın bile altına düşmüştür. Bu sonuç kafeinin enerji metabolizması üzerindeki etkileri hakkında yeni sorular ortaya çıkarmıştır. Bu konudaki bir başka benzer çalışmada, normal kahve tüketiminin etkisi araştırılmış ve 2 saat aralıklarla 12 saat süreyle alınan kahvenin hem zayıf hem de şişman gönüllülerde enerji harcanışını %8-11 artırdığı, fakat geri kalan 12 saatte herhangi bir etkinin olmadığı belirlenmiştir (16).

Kafeinli içecekler bazı spor dallarında fiziksel performans artırıcı olarak bilinmektedirler. Bunun nedeni olarak kafeinin MSS'yi uyarıcı ve yağ yıkımı dolayısıyla glikojen deposunun boşalmasını önlemesi olarak açıklanmaktadır. Bu etkiler özellikle yüksek rakımlarda ve uzun süre fiziksel kondisyon gerektiren sporlarda belirgin olmakta ve kafein tabletleri 'doping' olarak kabul edilmektedir. Kafeinli içeceklere alışık sporcuların egzersiz öncesi bir-iki fincan çay veya kahve içimi önerilmektedir. Öte taraftan, düzenli kullanıcı olmayan sporcularda heyecan ve sinirlilik ve idrar çıkarma ihtiyacını artırması yüzünden olumsuz olabilmektedir (13). 500 mg/gün olarak 6 hafta uzun fiziksel egzersiz öncesi kafein alan denek, almayana göre enerji harcanışı biraz azaltmıştır. Buna

karşın, 5 mg/kg kafein dozu ve kafeinsiz deneklerin bisikletle egzersizinde enerji harcanışında fark bulunamamıştır. Aynı zamanda, düzenli spor yapmayan bayanların, fiziksel egzersiz anında aldıkları 5-10 mg/kg kafein enerji harcanışını önemli ölçüde artırmıştır. Uzun egzersizlerden önce alınan 9 mg/kg kafein sporcularda dayanıklılığı ve plazma adrenalin konsantrasyonunu artırmış, fakat solunum kriterlerini, lipit yıkımını ve noradrenalin seviyesini etkilememiştir (14).

Değişik kafein dozlarının plazmadaki bazı substrat ve hormonların konsantrasyonu, kan basıncı ve kalp atış hızı üzerine etkileri araştırılmış (17) ve bazı sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir. Kan basıncı ve kalp atış hızı üzerindeki etkiler istatistik olarak önemlidir. Kafein dozu ile plazma laktat ve gliserolü arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen, plazma glikoz seviyesi üzerine bir etki ölçülememiştir. Bu çalışmada, kafeinin metabolizma hızı üzerine etkisi de araştırılmış ve termik etki için aşağıdaki eşitlik geliştirilmiştir:

$$\text{Termik etki (Kkal / 3 saat)} = [(-0.00459 \times \text{Kalp hızı}) + (0.30315 \times \text{Trigliserit}) + (0.53114 \times \text{Laktat}) + 15.34]$$

Bu çalışma, termojenik etki için, konsantrasyonu yükselen laktat ve trigliserit ile yumuşak kalp kasındaki kasılmayı, kafein alımının bir sonucu olarak önermektedir.

Kafein hipotermik etki de gösterebilir. 100 mg/kg gibi bir doz farelerde vücut ısısını düşürmüştür. Böyle yüksek bir doz, kahve içimiyle alınamayacağı için, insanda normal koşullar altında böyle bir etki beklenmez (14).

Kafeinin insan enerji metabolizması üzerine etkileri şu şekilde özetlenebilir: lipit yıkımının ve oksidasyonunun artışı, adrenalin salgısının yükselişi fakat noradrenalinin değişmeyişi, plazma trigliserit ve laktat konsantrasyonunun yükselmesi, kalp kasının kasılması, kan akışının hızlanması, lokomotor

Tablo 3. Kafein alımından 3 saat sonra bazal metabolizmada oluşan tepkiler (17).

	Kafein dozu (mg)				p*
	0	100	200	400	
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	3,2	2,0	1,5	6,3 x	<0.05
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	1,8	2,7	-0,2	6,3 z	<0.005
Kalp hızı (min <sup>-1</sup> )	0,4	-0,9	-1,9	-0,2	NS
Glikoz (mmol/L)	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	NS
Laktat (µmol/L)	-79	6 x	-40	98 z	<0.01
Gliserol (µmol/L)	1,7	11,1 x	14,4 y	15 y	<0.05
Serbest yağ asiti (µmol/L)	2,0	97	85	120 x	NS
Trigliserit (µmol/L)	53	6,0	10	143 x	NS
İnsülin (pmol/L)	-2,7	-2,7	-5,1	0,2	NS
C-peptit (pmol/L)	20	40	0,0	10	NS

\*Bu p değerleri, dozlar arasında fark olduğunu iki-yönlü ANOVA testine göre belirtir.

x-p<0.05, y-p<0.001, z-p<0.005 de ğerlerini gösterir.



aktivitelerin artışı, vücut ısısının yükselmesi, fosfodiesteraz aktivitesinin inhibisyonu, ve adenosin reseptör sayısının artmasıdır. Bütün bu etkiler, kafein alımını takip eden saatlerde oluşur ve gece bu etkiler kaybolur. Ayrıca, egzersiz anında kafein alımı enerji harcanışına yada vücut ısısına fazla bir etki yapmaz.

### SONUÇ ve ÖNERİLER

Kafeinin enerji harcanışını doza-bağlı bir şekilde artırdığı ispatlanmıştır. Yapılan hesaplamalara göre, kafein tüketiminden sonra 24 saatlik enerji harcanışından ortaya çıkan yaklaşık %5'lik bir artış, eğer gıda tüketimi sabit tutulursa, yaklaşık 75-110 Kkal/gün'lük bir enerji açığı oluşturabilir. Bu açık küçük görülebilir, ancak birkaç ayın toplam etkisiyle vücut ağırlığında düzenli bir düşüş gerçekleştirilebilir. Kafein, efedrin ile sinerjik olduğu için, obezitenin tedavisinde de kullanılabilir. Eğer enerji dengesi sabit tutulursa, kafeinin termojenik etkisinin bir sonucu olarak vücut yağ depoları azaltılabilir. Bunun yanında fazla lipit yıkımı, yükselen kardial aktivite ve artan bazı hormon salgıları diğer etkiler yada yan tesirler oluşturabilir.

İddiaların aksine, normal seviyedeki kafein tüketimi ile kanser, kalp, damar hastalıkları, üreme yeteneği ve hamilelik, düşük yapma riski ve osteoporoz arasında bir ilişki bulunamamıştır. Kafeinin kan basıncında yaptığı geçici yükseliş, normal günlük işlerle olandan daha yüksek değildir. Çok aşırı kafein alımı, eğer zaten yeterli kalsiyum alınmıyorsa, osteoporoz için düşük bir risk oluşturabilir. Ayrıca kafeinin diğer uyuşturucular gibi bir bağımlılık oluşturması söz konusu değildir. Çok uzun süren kafein kullanımından sonra, aniden bırakılırsa birkaç gün içinde geçecek olan başarı, yorgunluk ve uyusukluk halleri görülebilir (5).

Son olarak şekersiz çay yada kahvenin aşırı olmamak kaydıyla ve özellikle yemeklerden sonra tüketilmesi, diğer diyetetik önlemlerle beraber vücut ağırlığı kontrolünde ve azaltılmasında tavsiye edilebilir.

### KAYNAKLAR

- Lachance PA. Scientific status summary: Human obesity. *Food Technol* 48:127, 1994.
- Groff JL, Gropper SS, Hunt SM. Nutrition and the central nervous system. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 2nd. Edition, West Pub. Co., New York, 501, 1995.
- Barone JJ, Roberts H. Caffeine consumption. *Food & Chem Tox* 34:119, 1996.
- Lecos C. Caffeine jitters: some safety questions remain. *FDA Consumer* 21:22, 1987/88.
- IFIC. Caffeine and health: clarifying the controversies. *Int Food Info Council Foundation Review*, 1999.
- Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs TA. Effects of caffeine on alertness. *Psychopharmacology* 100:36, 1990.
- Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK, et al. Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. *Arch General Psychiatry* 48:611, 1988.
- Lieberman HR, Wurtman RJ, Emde GG, et al. The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology* 92:308, 1987.
- Jarvis M. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology* 110:45, 1993.
- Griffiths RR, Woodsen PP. Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology* 94:437, 1988.
- Schnackenberg RC. Caffeine as a substitute for schedule II stimulants in hyperactive children. *Am J Psychiatry* 130:796, 1973.
- Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P, Anantharaman K, Jequier E, et al. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr* 33:989, 1980.
- Baysal A. Çayın beslenme ve sağlığımızda önemi. *Standard* 31:46, 1992.
- Debry G. Effect of coffee on metabolism. *Coffee and Health*. John Libbey Eurotext, France, 331, 1994.
- Hollands MA, Arch JRS, Phil D, Cawthorne MA, et al. A simple apparatus for comparative measurements of energy expenditure in human subjects: the thermic effect of caffeine. *Am J Clin Nutr* 34:2291, 1981.
- Dulloo AG, Gerssler CA, Harton T, Collins A, Miller DS, et al. Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. *Am J Clin Nutr* 49:44, 1989.
- Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Breum L, Madsen J, et al. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effect in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 51:759, 1990. ■