

## RENE E CAFFEINA: UN BREVE "UPDATE"

**D. Bolignano, G. Coppolino, E. Crascì, C. Aloisi, S. Campo, A. Sturiale, M. Buemi**

Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Messina

### A brief "update" on renal effects of caffeine

*Caffeine is one of the most frequently consumed substances worldwide. It is present in some common beverages such as tea and coffee and in a variety of drugs, particularly analgesics. Its main mechanisms of action include inhibition of phosphodiesterase enzyme and adenosine receptors; its effects involve the whole body. In recent years there has been a debate in the scientific literature over the relationship between caffeine and the kidney and its possible toxicity. Several experimental studies have demonstrated that caffeine may exacerbate some pathological conditions such as polycystic disease and proteinuria, while others have underlined its protective effects in specific situations. While awaiting new, in-depth studies that will help to solve the debate, we can conclude that there is currently no evidence contraindicating the consumption of moderate quantities of caffeine by healthy subjects or kidney patients. (G Ital Nefrol 2007; 24: 188-94)*

### KEY WORDS:

Caffeine,  
Kidney,  
Proteinuria,  
Analgesis

### PAROLE CHIAVE:

Caffeina,  
Rene,  
Proteinuria,  
Analgesici

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Michele Buemi  
Via Salita Villa Contino, 30  
98100 Messina  
e-mail: buemim@unime.it

## INTRODUZIONE

La caffeina o 1, 3, 7-trimetilxantina, chimicamente parlando, appartiene alla famiglia degli alcaloidi ed al gruppo delle metilxantine. È stata ritrovata nelle foglie di più di 60 generi diversi di piante di cui le più note sono il cacao, il tè e il caffè. La si può ritrovare naturalmente in bevande a base di tè, caffè, cacao e cioccolato e viene aggiunta a diverse bibite analcoliche e ad una varietà di farmaci (soprattutto analgesici) come adiuvante o come psicostimolante. I valori standard del contenuto di caffeina nei vari alimenti e bevande sono stati minuziosamente regolati (1) (Tab. I).

Una tazza media (150 mL) di caffè tostato contiene circa 85 mg, una di caffè solubile 60 mg, una di decaffeinato 3 mg, un preparato da infusione di tè 30 mg, una tazza di tè solubile 20 mg ed infine una di cioccolata calda circa 4 mg. L'assorbimento della caffeina dal tratto gastrointestinale è rapido e virtualmente completo dopo circa 45 minuti dall'ingestione. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto 15-120 minuti dopo l'assunzione. L'assunzione di 5-8 mg di caffeina/kg provoca una concentrazione plasmatica di circa 8-10 mg/L. L'emivita della caffeina nel plasma è di 2.5-4.5 ore nel giovane e leggermente maggiore nell'anziano aumentando fino a 80 ore in neonati ed oltre 100 ore in nati prematuri (2). Il metabolismo della caffeina è specie-specifico. Nell'uomo circa l'80% della caffeina è demetilata a paraxantina

e circa il 16% convertito in teobromina ed in teofillina nel fegato. Ulteriori forme di ossidazione e di demetilazione generano urati e derivati dell'uracile. Circa il 3% della caffeina ingerita e più di una dozzina di suoi metaboliti possono essere trovati nell'urina.

Diversi meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare gli effetti della caffeina. La caffeina stimola il rilascio del calcio intracellulare ed inibisce l'attività delle fosfodiesterasi che idrolizzano il c-AMP esitando globalmente in un aumento intracellulare di questo secondo messaggero (3).

È generalmente accettato inoltre che concentrazioni fisiologiche di caffeina (circa 100 µm) o di altre metilxantine agiscono anche antagonizzando gli effetti dell'adenosina attraverso interazione competitiva con i recetto-

**TABELLA I - CONTENUTO DI CAFFEINA NELLE BEVANDE PIÙ COMUNEMENTE UTILIZZATE**

Bevanda	Quantità media
Caffè solubile	60 mg in una tazza da 150 mL
Caffè americano	85 mg in una tazza da 150 mL
Caffè decaffeinato	3 mg in una tazza da 150 mL
Caffè espresso	45 mg in una tazzina da 30 mL
Thè	30 mg in una tazza da 150 mL
Energy drinks	28-87 mg in un bicchiere da 250 mL
Cola	8-53 mg in un bicchiere da 250 mL
Altre bibite analcoliche	24 mg in un bicchiere da 250 mL
Cioccolata calda	4 mg in una tazza da 250 mL

**TABELLA II - PRINCIPALI AZIONI SISTEMICHE DELLA CAFFEINA**

	<b>Effetti</b>
<b>APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO</b>	Vasocostrizione, incremento pressione arteriosa, incremento frequenza cardiaca.
<b>SISTEMA NERVOSO CENTRALE</b>	Stimolazione centri vagali, corteccia cerebrale e nuclei respiratori; aumento <i>performance</i> psicomotoria.
<b>METABOLISMO</b>	Aumento metabolismo basale, incremento ormoni dello stress, effetto iperglicemizzante ed ipercolesterolemizzante.
<b>APPARATO GASTROINTESTINALE</b>	Stimolazione peristalsi e secrezione gastrica. Rilascio sfintere esofageo.

ri adenosinici A1, A2, A3 ed A4 i quali sono collegati a proteine G ed a sistemi di trasduzione del segnale basati su IP3 e c-AMP come secondi messaggeri (4, 5).

Gli effetti fisiologici della caffeina sono molteplici ed interessano quasi tutti gli organi (Tab. II). I principali studi riguardanti questa sostanza, tuttavia, si sono concentrati fin dall'inizio sulla valutazione delle sue azioni a livello del sistema nervoso centrale e dell'apparato cardiocircolatorio in rapporto soprattutto agli effetti psico- e fisio-stimolanti. L'attenzione sulla risposta renale alla caffeina è stata inizialmente limitata a studi riguardanti le variazioni di flusso ematico distrettuale (6) ed il potenziamento della tossicità da analgesici (7, 8) risentendo delle ancora scarse conoscenze sui reali meccanismi molecolari di azione della sostanza e sui *target* a livello cellulare.

Il successivo perfezionamento sui meccanismi di azione delle xantine ha contribuito a mettere in luce come numerose funzioni, tra cui quelle renali, si modifichino in risposta alla somministrazione di caffeina (Tab. III). La rinnovata attenzione sul rapporto tra questa sostanza ed il rene ha finito per sollevare un importante quesito che rimane tuttora aperto: la caffeina danneggia il rene?

Questa molecola possiede un blando effetto diuretico (meno pronunciato rispetto ad altre xantine come per esempio la teofillina) legato specialmente alla sua assunzione cronica (9, 10). Stimolando l'escrezione di calcio ed urati, la caffeina può favorire in soggetti predisposti il rischio di patologia litiasica (11, 12). Ma oltre che per un meccanismo di azione indiretto per disidratazione da effetto diuretico o precipitazione di calcio e ossalati la caffeina può essere direttamente tossica con altri meccanismi: numerosi studi confermerebbero questa ipotesi.

### TEST DI VERIFICA

1) A quale famiglia molecolare appartiene la caffeina?

- Ai benzimidazolici
- Alle xantine
- Alle amine simpaticomimetiche
- Alle cefalosporine
- Alle diidropiridine.

2) La caffeina viene per lo più metabolizzata:

- Livello epatico
- Livello epato-renale
- Livello renale
- Livello gastroenterico
- Nessuna delle precedenti.

3) Come agisce la caffeina?

- Solo antagonizzando i recettori Adenosinici
- Solo inibendo la Fosfodiesterasi
- Attivando la Fosfodiesterasi ed antagonizzando i recettori Adenosinici
- Antagonizzando i recettori Adenosinici ed inibendo la Fosfodiesterasi
- Attivando i recettori Adenosinici ed inibendo la Fosfodiesterasi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

### OVERDOSE DI CAFFEINA

È noto che un carico massivo di caffeina per via orale (vengono descritti in letteratura introiti fino a 50 g), assunto per esempio a scopo suicida o correlato a patologie psichiatriche, esita a breve termine in una severa rabdomiolisi con insufficienza renale acuta (13, 14). Il riscontro frequente di una concomitante iponatremia con ipernatriuria, pur essendo apparentemente in contrasto con quanto ci si aspetterebbe trattandosi di una forma di insufficienza renale organica, si spiega facilmente considerando che la caffeina possiede anche un effetto natriuretico. L'estrema gravità del quadro clinico giustifica come unico trattamento possibile l'esecuzione di una o più sedute emodialitiche o dialitiche peritoneali precedute eventualmente dalla somministrazione di vasopressina (15, 16).

Ma se la tossicità renale della caffeina, in questo caso indiretta, a queste dosi è facilmente prevedibile, colpisce di più invece come negli ultimi tempi fioriscono in letteratura sempre più lavori in cui viene dimostrato come l'assunzione cronica di questa sostanza possa contribuire allo sviluppo ed all'aggravamento di svariate patologie renali.

### CAFFEINA E RENE POLICISTICO

In due interessantissimi lavori sperimentali Belibi descrive come la caffeina rappresenti a tutti gli effetti, un fattore di rischio nella promozione dello sviluppo delle cisti in pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante. Il meccanismo con cui ciò si realizzerebbe sarebbe legato all'aumento intracellulare dei livelli di c-AMP che andrebbe a promuovere un *pathway* di proliferazione e di accumulo di fluido nelle cellule tubulari. L'aumento della concentrazione intracellulare di questo secondo messaggero sarebbe legato in parte all'effetto inibitorio della caffeina sull'enzima fosfodiesterasico ed in parte a quello sui recettori adenosinici (17, 18). Un lavoro precedente del resto già aveva dimostrato che in un modello murino di rene policistico autosomico dominante, la somministrazione cronica di piccole quantità di caffeina causava comparsa precoce o esacerbazione dell'ipertensione legata alla malattia, al contrario di quanto avveniva nei topi malati trattati con placebo. In questo studio tuttavia non venivano documentate, a 6 mesi dalla somministrazione cronica della sostanza, significative variazioni del GFR e delle dimensioni delle cisti (19).

### CAFFEINA E PROTEINURIA

Un altro interessante modello sperimentale di tossicità renale da consumo cronico di caffeina è quello di Tofovic et al. L'obiettivo principale di questo studio era la valutazione di alcuni parametri fisiometabolici, tra cui quelli inerenti la funzione renale, rispettivamente dopo un ciclo breve e lungo di trattamento con caffeina in ratti con modello genetico di sindrome metabolica.

Se da un lato si osservavano effetti positivi come la riduzione del peso corporeo e della glicosuria ed il miglioramento della tolleranza glicidica, le conseguenze a livello renale risultavano pressoché disastrose. Oltre ad un significativo aumento della proteinuria si assisteva infatti ad un incremento delle resistenze vascolari renali e ad una riduzione della *clearance* dell'inulina fino a quadri di insufficienza rena-

le conclamata. Alla base di ciò stava un netto peggioramento dei quadri istopatologici con lo sviluppo di danni tubulointerstiziali e l'aggravamento della glomerulosclerosi focale nei ratti trattati con caffeina rispetto ai controlli (20). Un peggioramento della funzione renale con aggravamento della proteinuria del resto era già stato dimostrato in precedenza sempre da Tofovic et al. in ratti questa volta resi affetti da sindrome nefrosica dopo trattamento con puromicina-aminonucleoside e pretrattati con caffeina. Anche qui si poteva assistere allo sviluppo di più gravi alterazioni istopatologiche a livello tubulointerstiziale e glomerulare con significativa riduzione della *clearance* dell'inulina rispetto ai controlli non pretrattati. Il contemporaneo riscontro di un netto aumento dell'attività reninica plasmatica rendeva plausibile l'ipotesi che gli effetti sopracitati potessero in parte dipendere da un'incrementata attività del sistema renina-angiotensina (21). Tali effetti entrano nettamente in contrasto con quelli svolti da un altro derivato xantinico con struttura molecolare e meccanismo di azione molto simile alla caffeina, la pentossifillina, dotata di stessa azione inibitoria sull'enzima fosfodiesterasico e sui recettori adenosinici ma caratterizzata da minore potenza (22). A differenza della caffeina, questa è, infatti, capace di indurre una significativa riduzione della microalbuminuria e della proteinuria in tutta una serie di condizioni patologiche quali glomerulonefrite membranosa e sindrome nefrosica secondaria a nefrite lupica (23). Tale riduzione risulta addirittura sovrapponibile a quella ottenibile dopo la somministrazione di un ACE-inibitore, il captopril, in pazienti diabetici, non ipertesi e con funzione renale ancora conservata (24) ed è stata anche descritta la capacità di potenziare ulteriormente l'effetto antiproteinurico di un'altra categoria di farmaci, i bloccanti i recettori dell'angiotensina II, nella medesima categoria di pazienti (25). Le ragioni per cui due molecole come la caffeina e la pentossifillina, appartenenti alla stessa famiglia chimica, con gli stessi bersagli recettoriali e dotate per il resto di azioni sistemiche dagli effetti sovrapponibili, giochino nei riguardi della proteinuria un ruolo così diverso rimangono ancora avvolte da mistero e necessitano senza dubbio ulteriori chiarimenti.

### CAFFEINA E TOSSICITÀ DA ANALGESICI

Tra gli altri effetti avversi più descritti esercitati sul rene dalla caffeina rientra sicuramente il potenziamento della tossicità da analgesici. Come già detto in precedenza gran parte della letteratura scientifica in materia di caffeina ed effetti renali, almeno all'inizio, si è concentrata particolarmente su questo

**TEST DI VERIFICA**

4) Il principale quadro patologico conseguente a massiccia overdose di caffeina:

- a. Atrofia giallo-acuta con insufficienza epatica
- b. Glomerulonefrite rapidamente progressiva con insufficienza renale acuta
- c. Fibrillazione ventricolare con arresto cardiocircolatorio
- d. Rabdomiolisi con insufficienza renale acuta
- e. Ipertermia maligna.

5) Secondo evidenze sperimentali che effetto avrebbe la caffeina nei confronti del rene policistico?

- a. Nessuno
- b. Inibente la crescita cistica
- c. Stabilizzante la patologia
- d. Favorente la crescita cistica
- e. Nessuno dei precedenti.

6) È dotata di effetto antiproteinurico sperimentale:

- a. Solo la caffeina
- b. La caffeina e la pentossifillina
- c. Solo la pentossifillina
- d. Tutte le xantine in generale
- e. Nessuna delle precedenti.

aspetto (7, 8, 26) quasi fosse l'unico meccanismo attraverso cui tale sostanza potesse danneggiare il rene. Negli ultimi tempi l'attenzione degli studiosi si è nuovamente spostata su questo tema nel tentativo di chiarire una volta per tutte se l'assunzione cronica di analgesici associati a caffeina, sempre più diffusi in commercio per il trattamento di numerose affezioni tra cui per esempio l'emigrania, potesse in qualche modo danneggiare il rene. C'è da premettere che il razionale di tale associazione farmacologica è basato sulle facoltà adiuvanti della caffeina nei confronti dell'azione dell'analgesico per cui essa ne riduce le quantità necessarie ad ottenere l'effetto desiderato. È emblematico in tal senso un lavoro di Laska et al. in cui si dimostrava che associando la caffeina al paracetamolo era possibile ridurre addirittura del 40% le dosi di quest'ultimo per ottenerne lo stesso effetto antidolorifico (27). Tornando alla tossicità renale, un recente studio di Cai et al. evidenziava come il danno indotto da farmaci quali acetaminofene ed acido acetilsalicilico venisse potenziato dalla contemporanea associazione con caffeina. Tale effetto si concretizzava in

particolare sulle cellule del dotto collettore della midollare interna, la regione renale esposta a maggiore osmolarità, attraverso un'accentuazione della proliferazione ed apoptosi da danneggiamento del DNA in cellule normalmente quiescenti (28). Un possibile meccanismo alla base di tale insulto è stato successivamente proposto da un gruppo tedesco il quale ha dimostrato che in colture cellulari che overesprimono il trasportatore 1 di anioni organici, coinvolto com'è noto nell'escrezione di svariati farmaci tra cui proprio gli antinfiammatori (29), la somministrazione di caffeina induceva un'inibizione di tale trasportatore, condizionandone le capacità di uptake di sostanze come la carbosifluoresceina e determinandone quindi l'accumulo (30).

Ma altri lavori osservazionali, che hanno provveduto ad analizzare gran parte dei dati presenti in letteratura, tendono a minimizzare il potenziamento della tossicità da analgesici da parte della caffeina. La critica principale condotta alle varie ricerche epidemiologiche è che, se da un lato è innegabile che diversi studi caso-controllo abbiano dimostrato che il consumo di analgesici contenenti caffeina è associato a maggior incidenza di nefropatia, in nessuno di questi tuttavia è stato chiaramente stabilito che tale nefropatia è riconducibile all'esacerbazione del danno da analgesici anziché ad un effetto diretto della caffeina stessa. Non ci sarebbe inoltre nessuna evidenza che la caffeina promuova, attraverso effetti di tolleranza e dipendenza, uno stimolo all'introduzione di maggior quantità di analgesici con conseguente rischio di danno renale da sovradosaggio (31, 32).

**CAFFEINA E RENE: SOLO TOSSICITÀ O ANCHE PROTEZIONE?**

In completa opposizione a tutti gli effetti di tossicità renale sopradescritti, negli ultimi tempi sono numerosi gli Autori che stanno mettendo in luce come in particolari condizioni, per adesso limitate ancora a modelli sperimentali animali o cellulari, il trattamento con caffeina possa esercitare anche un effetto protettivo nei confronti della funzione renale.

È stato visto per esempio come l'effetto antagonista della caffeina sui recettori adenosinici A1 possa contribuire alla prevenzione del danno renale da ischemia attraverso un incremento di diuresi, natriuresi e flusso ematico, ridotti com'è noto dall'aumento delle resistenze provocato al contrario da angiotensina ed adenosina (33). Del resto un risultato simile era già stato descritto in precedenza in modelli di ischemia cerebrale murina: la somministrazione di caffeina o di pentossifillina 60 minuti prima di occludere la carotide di ratti anestetizzati induceva una migliore

TABELLA III - PRINCIPALI EFFETTI RENALI DELLA CAFFEINA

	<i>Effetti</i>
<b>BILANCIO IDRICO</b>	Incremento diuresi diretto ed indiretto (attraverso incremento natriuresi).
<b>BILANCIO ELETTROLITICO</b>	Incremento natriuresi, aumento escrezione e riduzione riassorbimento del Calcio, aumento escrezione del Magnesio.
<b>FLUSSO EMATICO</b>	Incremento (inibizione recettori adenosinici ed enzima fosfodiesterasico).

sopportazione dello stress ischemico rispetto ai controlli, ciò suggeriva agli Autori una possibile applicazione di tale concetto nella prevenzione dei danni da ischemia, non solo cerebrale, anche a livello umano (34). Nonostante tale modello non abbia fornito le esatte spiegazioni molecolari del fenomeno ischemia-protettivo delle xantine, è verosimile ipotizzare che sia coinvolto anche l'antagonismo recettoriale adenosinico: è stato provato infatti, in altri lavori, come lo stesso meccanismo sia alla base della protezione della nefrotossicità da tacrolimus.

In un celebre filone di studi veniva dimostrato che la preventiva somministrazione di teofillina preveniva il danno acuto da tacrolimus causato probabilmente dall'azione vasocostrittiva con riduzione del flusso ematico e del GFR da parte dell'adenosina (35, 36), ed in un recentissimo lavoro sempre McLaughlin ha dimostrato, attraverso l'utilizzo di antagonisti selettivi delle varie sottoclassi di recettori adenosinici del rene, come tale effetto si realizzi in particolare per un blocco specifico del recettore A3 (37). Già in precedenza del resto era stato messo in luce l'effetto protettivo svolto da un pretrattamento con tre diverse xantine, la teofillina, la pentossifillina e la caffeina appunto, nei confronti della contrazione glomerulare indotta dalla ciclosporina-A su colture di cellule mesangiali, meccanismo probabilmente alla base del declino dell'emodinamica renale causato da tale immunosoppressore (38).

## CONCLUSIONI

L'esatto rapporto esistente tra rene e caffeina non è stato ancora ben definito. Sebbene alcuni studi tendano ad evidenziare dei potenziali effetti tossici essi presentano comunque dei grossi limiti legati al fatto di essere legati a modelli sperimentali non direttamente applicabili all'uomo. Dall'altro lato,

stessa limitazione esiste anche per quanto riguarda i potenziali effetti benefici: si spera quindi che in futuro nuovi studi possano fare maggiore chiarezza sull'argomento ed eliminare ogni dubbio. Per adesso, non esistono quindi fondate evidenze in base alle quali l'assunzione di moderate quantità di caffeina possano costituire una minaccia per il rene sia del soggetto sano che di quello nefropatico. Al contrario i positivi effetti esercitati dalla caffeina sull'attenzione, sull'umore e sulla capacità di reazione allo stress ed il gusto unico delle bevande che la contengono rappresentano un piacere al quale, ad oggi, non vi è ragione concreta di rinunciare. E chissà che alla fine, così come il cervello, anche il rene non trovi nel caffè un prezioso alleato per le sue battaglie.

## TEST DI VERIFICA

7) Attraverso quale meccanismo la caffeina promuoverebbe la tossicità da analgesici?

- Per blocco dei recettori Adenosinici
- Per inibizione del trasportatore 1 di acidi organici
- Per inibizione della fosfodiesterasi
- Per l'effetto di tolleranza e dipendenza che stimola il sovradosaggio
- Tutte le precedenti.

8) L'effetto renoprotettivo delle xantine, osservato a livello sperimentale in modelli di tossicità acuta, si realizza grazie a:

- Blocco dei recettori Adenosinici, in particolare gli A1
- Blocco dei recettori Adenosinici, in particolare gli A2
- Inibizione del trasportatore 1 di acidi organici
- Inibizione dell'enzima fosfodiesterasico
- Blocco dei recettori Adenosinici, in particolare gli A3.

9) Sulla base delle poche evidenze scientifiche, la caffeina:

- Non dovrebbe essere assunta nei soggetti nefropatici
- Possiede un fortissimo effetto renoprotettivo
- È sicuramente tossica per il rene, in qualsiasi circostanza
- Può essere assunta in modiche quantità senza rischi per il soggetto sano o nefropatico
- Nessuna delle precedenti.

**RIASSUNTO**

La caffeina o 1, 3, 7-trimetilxantina è una tra le sostanze farmacologicamente attive più consumate nel mondo essendo contenuta in numerose bevande e aggiunta a diversi farmaci soprattutto analgesici. I principali meccanismi d'azione comprendono l'inibizione dell'enzima fosfodiesterasico e dei recettori adenosinici ed i suoi effetti si realizzano praticamente su tutto l'organismo. Solo recentemente la letteratura si è orientata a definire il rapporto esistente tra questa molecola ed il rene

e non c'è ancora un accordo sulla sua eventuale tossicità. Se alcune ricerche sperimentali hanno infatti dimostrato che la caffeina può aggravare condizioni patologiche quali la policistosi e la proteinuria, altre ne hanno invece evidenziato le potenzialità protettive in diversi contesti. In attesa quindi che nuovi studi facciano maggiore luce sull'argomento, non esiste ad oggi alcuna evidenza che controindichi l'assunzione di moderate quantità di caffeina nei soggetti sani o nefropatici.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. Food Chem Toxicol 1996; 34 (1): 119-29.
2. Massey LK. Caffeine and the elderly. Drugs Aging 1998; 13 (1): 43-50.
3. Butcher RW, Sutherland EW. Adenosine 3', 5'-phosphate in biological materials. I. Purification and properties of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine 3', 5'-phosphate in human urine. J Biol Chem 1962; 237: 1244-50.
4. Snyder SH, Katims JJ, Annau Z, Bruns RF, Daly JW. Adenosine receptors and behavioral actions of methylxanthines. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78 (5): 3260-4.
5. Daly JW, Butts-Lamb P, Padgett W. Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: interaction with caffeine and related methylxanthines. Cell Mol Neurobiol 1983; 3 (1): 69-80.
6. Cuypers Y. Influence of caffeine and histamine on blood flow in artificially perfused kidneys. Arch Int Physiol Biochim 1958; 66 (3): 457-9.
7. Kincaid-Smith P, Saker BM, McKenzie IF. Lesions in the vasa recta in experimental analgesic nephropathy. Lancet 1968; 1 (7532): 24.
8. Prescott LF. Effects of acetylsalicylic acid, phenacetin, paracetamol and caffeine on renal tubular epithelium. Lancet 1965; 19: 91-5.
9. Dorfman LJ, Jarvik ME. Comparative stimulant and diuretic actions of caffeine and theobromine in man. Clin Pharmacol Ther 1970; 11 (6): 869-72.
10. Blanchard J, Sawers SJ. Relationship between urine flow rate and renal clearance of caffeine in man. J Clin Pharmacol 1983; 23 (4): 134-8.
11. Bergman EA, Massey LK, Wise KJ, Sherrard DJ. Effects of dietary caffeine on renal handling of minerals in adult women. Life Sci 1990; 47 (6): 557-64.
12. Massey LK, Sutton RA. Acute caffeine effects on urine composition and calcium kidney stone risk in calcium stone formers. J Urol 2004; 172 (2): 555-8.
13. Wrenn KD, Oschner I. Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. Ann Emerg Med 1989; 18 (1): 94-7.
14. Kamijo Y, Soma K, Asari Y, Ohwada T. Severe rhabdomyolysis following massive ingestion of oolong tea: caffeine intoxication with coexisting hyponatremia. Vet Hum Toxicol 1999; 41 (6): 381-3.
15. Holstege CP, Hunter Y, Baer AB, Savory J, Bruns DE, Boyd JC. Massive caffeine overdose requiring vasopressin infusion and hemodialysis. J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41 (7): 1003-7.
16. Walsh I, Wasserman GS, Mestad P, Lanman RC. Near-fatal caffeine intoxication treated with peritoneal dialysis. Pediatr Emerg Care 1987; 3 (4): 244-9.
17. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13 (11): 2723-9.
18. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. Kidney Int 2004; 66 (3): 964-73.
19. Tanner GA, Tanner JA. Chronic caffeine consumption exacerbates hypertension in rats with polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 2001; 38 (5): 1089-95.
20. Tofovic SP, Kost CK Jr, Jackson EK, Bastacky SI. Long-term caffeine consumption exacerbates renal failure in obese, diabetic, ZSF1 (fa-fa(cp)) rats. Kidney Int 2002; 61 (4): 1433-44.
21. Tofovic SP, Rominski BR, Bastacky S, Jackson EK, Kost CK Jr. Caffeine augments proteinuria in puromycin-aminonucleoside nephrotic rats. Ren Fail 2000; 22 (2): 159-79.
22. Schwabe U, Ukena D, Lohse MJ. Xanthine derivatives as antagonists at A1 and A2 adenosine receptors. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1985; 330 (3): 212-21.
23. Lin SL, Chiang WC, Chen YM, Lai CF, Tsai TJ, Hsieh BS. The renoprotective potential of pentoxifylline in chronic kidney disease. J Chin Med Assoc 2005; 68 (3): 99-105.
24. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients—a randomized, equivalent trial. Clin Nephrol 2005; 64 (2): 91-7.
25. Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Additive anti-proteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2005; 16 (7): 2119-26.
26. Nanra RS, Kincaid-Smith P. Chronic effect of analgesics on the kidney. Prog Biochem Pharmacol 1972; 7: 285-323.
27. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. JAMA 1984; 251 (13): 1711-8.
28. Cai Q, Dmitrieva NI, Michea LF, Rocha G, Ferguson D, Burg MB. Toxicity of acetaminophen, salicylic acid, and caffeine for first-passage rat renal inner medullary collecting duct cells. J Pharmacol Exp Ther 2003; 306 (1): 35-42.
29. Sekine T, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. Am J Physiol Renal

- Physiol 2006; 290 (2): F251-61.
30. Rengelshausen J, Lindenmaier H, Cihlar T, Walter-Sack I, Haefeli WE, Weiss J. Inhibition of the human organic anion transporter 1 by the caffeine metabolite 1-methylxanthine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320 (1): 90-4.
  31. Zhang WY. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Saf* 2001; 24 (15): 1127-42.
  32. Fox JM, Siebers U. Caffeine as a promoter of analgesic-associated nephropathy—where is the evidence? *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17 (3): 377-92.
  33. Modlinger PS, Welch WJ. Adenosine A1 receptor antagonists and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12 (5): 497-502.
  34. Evans SM, Pinto Pereira LM, Addae JI. Neuroprotection by caffeine and pentoxifylline during experimental cerebral ischaemia. *West Indian Med J* 1999; 48 (1): 23-5.
  35. McLaughlin GE, Kashimawo LA, Steele BW, Kuluz JW. Reversal of acute tacrolimus-induced renal vasoconstriction by theophylline in rats. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (3): 358-62.
  36. McLaughlin GE, Schober M, Perez M, Ruiz P, Steele BW, Abitbol C. Benefit of theophylline administration in tacrolimus-induced nephrotoxicity in rats. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (9): 860-4.
  37. McLaughlin GE, Alva MD, Egea M. Adenosine receptor antagonism in acute tacrolimus toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (7): 1961-5.
  38. Potier M, Aparicio M, Cambar J. Protective effect of three xanthine derivatives (theophylline, caffeine and pentoxifylline) against the cyclosporin A-induced glomerular contraction in isolated glomeruli and cultured mesangial cells. *Nephron* 1997; 77 (4): 427-34.