



Kahvi ja terveys

Kahvi on teen ohella yleisin juoma maailmassa. Se on valmistustavaltaan hygieeninen ja siten turvallinen. Siinä ei ole ylimääräisiä kaloreita. Kahvipavussa on tähän mennessä todettu olevan yli 2000 kemiallista yhdistettä, joiden terveysvaikutuksia tunnetaan rajallisesti. Varsinkin kahvin polyfenolien ja kofeiinin vaikutuksista terveytemme on saatu lisätietoa. Saamme Suomessa kahvista yli puolet ravintomme antioksidanteista. Kahvia juovien kuolleisuus ja sairastuvuus moniin yleisiin kroonisiin tauteihin (muun muassa tyypin 2 diabetekseen, Parkinsonin tautiin, dementiaan, useisiin syöpiin ja maksan sairauksiin) on pienempi kuin kahvia juomattomien. Kahvi on useimmille ihmisille turvallinen ja jopa terveellinen juomavaihtoehto, vaikka ihan kaikille se ei sovi.

Kahvi on teen ohella maailman yleisimmin käytetty juoma. Kahvipensas on alkuaan peräisin Etiopiasta, josta se on levinnyt maailmalle. Kahvi juomana on turvallinen, koska se tehdään yleensä lähes kiehuvaan veteen, mikä rajoittaa infektioiden leviämistä. Lisukkeettomassa kahvissa ei ole kaloreita. Kahviin on aina liittynyt monenlaisia oletuksia ja asenteita, ja erityisesti sen piristävä vaikutus on jakanut mielipiteitä.

Kahvia on vuosituhansien saatossa pidetty eräänlaisena ”terveyslisänä” lähinnä ruoansulatusta edistävän vaikutuksensa vuoksi. Ensimmäisen kuvauksen kofeiinin vaikutuksista kirjoitti persialainen tiedemies Avicenna 1000-luvulla. Italialainen kasvitieteilijä ja lääkäri Prospero Alpini tutki kahvia vuonna 1580 matkallaan Egyptiin. Kahviin viittasivat myös Antoine de Jussieu (vuonna 1713), Carl von Linné (1753) ja tietosanakirja L’Encyclopédie de Diderot et d’Alembert (1751–1772).

Kofeiini eristettiin kahvipavusta Saksassa vuonna 1820. Kofeiini on kuitenkin vain yksi kahvipavun kemikaaleista.

Kahvin vaikutusten ymmärtämistä vaikeuttaa se, että tähän mennessä pavusta on eristetty yli 2000 eri kemiallista ainetta, joista useat vielä kahvin juomisen jälkeen muuntuvat elimistössä useiksi aineenvaihduntatuotteiksi, jotka saattavat olla biologisesti ja fysiologisesti aktiivisia. Joidenkin aineiden vaikutukset voivat olla joillekin henkilöille negatiivisia, joidenkin taas positiivisia. Osin näiden kahvipavun sisältämien monien aineiden takia kahvi vaikuttaa terveyteen ja hyvinvointiin. Kyse ei siis ole vain ja ainoastaan kofeiinista, johon kahvi on usein samaistettu. Monilla kahvin sisältämällä aineilla lienee myös yhteisvaikutuksia, joten kahvin vaikutukset terveyteen voivat olla erilaisten tekijöiden summa.

Pohjoismaissa on voitu tutkia kahvinjuonin terveysvaikutuksia monipuolisesti, sillä meillä on paljon suuriakin määriä kahvia juovia henkilöitä sekä laajoja ja monipuolisia tutkimusaineistoja. Suomalaiset juovat eniten kahvia maailmassa, kulutamme noin 13 kg raakakahvia vuodessa asukasta kohden.

Kuolleisuus

Kahvia juovien henkilöiden kuolleisuus on pienempi verrattuna sitä juomattomiin (Kleemola ym. 2000). Yhdysvaltalaisessa 400 000 henkilön seurantatutkimuksessa kaikki muu kuolleisuus paitsi syöpäkuolleisuus oli kahvia juovilla pienempi (Freedman ym. 2012).

Sydän- ja verisuonitaudit

Kahvin on ajateltu olevan yhteydessä sydäninfarkteihin ja aivohalvauksiin, mutta monet varhaiset tutkimukset olivat tapaus-verrokkitutkimuksia, joissa tutkimusharhojen mah-

1399

dollisuudet ovat suuret. Etenevä Framingham-tutkimus osoitti, että kahvinjuontiin ei liittynyt suurentunutta riskiä, kun muut tekijät oli otettu huomioon (Dawber ym. 1974). Erityisesti tupakointi on merkittävä sekoittava tekijä kahvin vaikutuksia tutkittaessa, sillä tupakoivat henkilöt juovat kahvia enemmän kuin tupakoimattomat. Uudemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että kahvin juonti ei ole yhteydessä sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen, vaan yhteys on pikemminkin käänteinen (Kleemola ym. 2000, Freedman ym. 2012). Aivohalvauksen suhteen yhteys vaikuttaa kuitenkin olevan U:n muotoinen: pienin riski on 1–7 kuppia päivässä juovilla (Larsson ja Orsini 2011).

Olisiko kuitenkin niin, että sydänongelman rytmihäiriöt lisääntyvät kahvinjuonnin myötä? Selvää näyttöä tästä ei ole, vaikka kofeiini saattaaakin hetkellisesti suurentaa syke- taajuutta ja nostaa verenpainetta. Pitkällä aikavälillä runsas kahvinjuonti ei kuitenkaan näytä lisäävän verenpainetaudin ilmaantuvuutta (Hu ym. 2007a).

Yksi murhe löytyy perimästä. Se on katekoli-O-metyylitransferaasigeeni (COMT). Vähäiseen COMT-aktiivisuuteen liittyvän L-alleelin suhteen homotsygoottisten (Happonen ym. 2006) sekä kofeiinia hitaasti metaboloivien ihmisten, joilla on CYP1A2-genotyyppi ja jotka juovat runsaasti kahvia (Cornelis ym. 2006), sydäninfarktiriski näyttää olevan suurentunut.

Pannukahvit nuotiolla?

1980-luvulla kahvi oli usein esillä kolesterolikeskustelussa, joka käynnistyi norjalaisjulkaisusta, jossa osoitettiin kahvinjuonnin määrän olevan suorassa yhteydessä seerumin kolesterolipitoisuuteen (Thelle ym. 1983). Löydös toistettiin monissa muissa tutkimuksissa, myös Suomessa (Tuomilehto ym. 1987). Asiaa ihmeteltäessä ilmeni, että suodatinkahvia juovilla tällaista yhteyttä ei ollutkaan. Teimme sitten kontrolloidun kokeen henkilöillä, joilla oli hyperkolesterolemia, ja osoitimme siinä tämän vaikutuksen vaihtovuoriossa asetelmassa (Aro ym. 1987). Kaikkien tutkittavien kolesterolipitoisuudet suurenvivat

siirryttäessä suodatinkahvista pannukahviin. Sen jälkeen ruvettiin ”ennustamaan kahvinporoista”, ja alankomaalaiset tutkijat löysivätkin suodatinpaperiin jääneistä poroista kaksi diterpenoidialkoholia, kafestolin ja kahweolin (Weusten-van der Wouw ym. 1994). Niillä on voimakas veren LDL-kolesterolipitoisuutta lisäävä vaikutus (TAULUKKO). Sittemmin kafestolilla ja kahweolilla on todettu olevan suotuisia vaikutuksia hitaaseen tulehdusreaktioon.







Jotkut ihmiset pitävät enemmän pannukahvin mausta. Mikä silloin neuvoksi? Ei hätää, pannukahvinkin voi suodattaa ja siten päästä eroon kafestolista ja kahweolista. Varaa siis retkireppuun suodatinpaperia, jos aiot keittää nuotiokahvit.

Tyypin 2 diabetes ja kahvi

2000-luvulla on analysoitu kahvinjuonnin vaikutusta tyypin 2 diabeteksen riskiin etenevissä väestötutkimuksissa, joissa on seurattu yhteensä yli 1,1:tä miljoonaa ihmistä (Muley ym. 2012). Diabetesta ilmeni kahvia juovilla yleisesti vähemmän kuin sitä juomattomilla. Mitä enemmän kahvia juodaan, sitä pienempi diabetesriski on, vaikka muut vaaratekijät otetaan huomioon. Riski pienenee noin 9 % kupillista kohden. Pienenemä havaitaan myös lihavilla ja vain vähän liikkuvilla.

Omien tulostemme mukaan yli kymmenen kupillista päivässä juovilla miehillä diabeteksen riski on pienentynyt noin 55 % ja naisilla noin 80 % verrattuna kahvia juomattomiin (KUVVA) (Tuomilehto ym. 2004). Vaikutus havaitaan myös kofeiinitonta ja pannukahvia juovilla, vaikka se onkin hieman pienempi suodatinkahvia juoviin verrattuna. Kahvinjuonti ei välittömästi vähennä veren glukoosipitoisuutta, vaikka glukoosirasituskokeen kahden tunnin arvo pienentyikin jonkin verran (Bidel ym. 2006), vaan kyse lienee kahvin pitkäaikaisvaikutuksista. Näin ollen diabeetikon ei tarvitse murehtia hypoglykemiaa kahvia juodessaan. Sen sijaan itse hypoglykemiassa kofeiini vaikuttaisi korjaavan hypoglykemian aiheuttamaa keskushermoston toiminnan ja metabolian heikentymistä sekä edistävän adrenaliinivastetta (Rosenthal ym. 2006).

TAULUKKO. Kahvin eri valmistustapojen arvioitu vaikutus seerumin kokonaiskolesterolipitoisuuteen (Weustenvan der Wouw ym. 1994).

| Kahvin valmistustapa | Kahweoli mg/kuppi | Kafestoli mg/kuppi | Vaikutus seerumin kolesterolipitoisuuteen, mmol/l |
|--|-------------------|--------------------|---|
| Suodatin-kahvi  | 0,1 | 0,1 | < 0,01 |
| Perkolaattori-kahvi  | 0,1 | 0,1 | < 0,01 |
| Murukahvi  | 0,2 | 0,2 | 0,01 |
| Espresso  | 1,5 | 1,8 | 0,1 |
| Pannukahvi  | 3,0 | 3,9 | 0,19 |
| Turkkilainen tai kreikkalainen kahvi  | 3,9 | 3,9 | 0,25 |

Mitkä mekanismit voivat olla pienentyneen diabetesriskin taustalla? Kyse ei siis ole kofeiinista, vaikka se stimuloikin insuliinin eritystä, kuten kokeellisissa tutkimuksissa on todettu. Kofeiini voi myös vähentää nälän tunnetta. Merkittävimpiä tekijöitä lienevätkin kahvin polyfenolit. Niistä erityisesti klorogeenihappo on hyvin voimakas antioksidantti, ja kahvi on sen ylivoimaisesti merkittävin lähde (Wang ja Ho 2007).

Pohjoismaissa saamme kahvin mukana yli puolet ravintomme antioksidanteista. Klorogeenihappoa on jonkin verran myös omenassa, luumussa, päärynässä, tomaatissa ja perunassa (Niggeweg ym. 2004). Klorogeenihapolla ja sen aineenvaihduntatuotteilla on monia edullisia vaikutuksia: Ruoansulatuskanavan inkreetiinieritys lisääntyy. Suoliston α -glukosidaasin toiminta osin estyy, jolloin glukoosin imeytyminen vähenee. Maksan glukoosiainenvaihdunta tehostuu ja lihasten glukoosinotto paranee AMPK:n (adenosiini-monofosfaattiaktivoitu proteiinikinaasi) stimulaation seurauksena (Clifford 1999). Lisäksi hitaan tu-

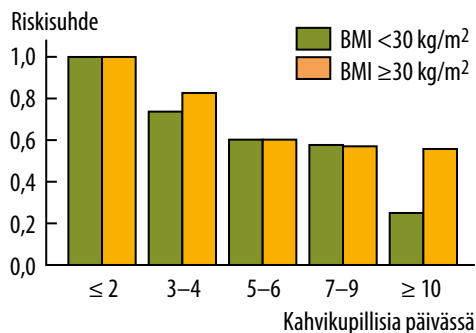
lehdusreaktion merkkiaineiden, erityisesti interleukiini-6:n ja adiponektiinin pitoisuudet sekä oksidatiivisen stressin merkkiaineiden kuten 8-isoprostaanin ja HDL-kolesterolin pitoisuudet muuttuvat edulliseen suuntaan (Kempf ym. 2010).

Runsas kahvinjuonti on myös merkittävä magnesiumin lähde, minkä lisäksi magnesiumin ajatellaan parantavan glukoosimetaboliaa. Tutkimustemme mukaan sokerin lisääminen kahviin ei vaikuta kahvin diabetesta estävään tehoon.

Kahvia vapinan estoon?

Monet meistä tietävät, että kun kädet alkavat vapista, niin päivän enimmäiskahvikynnys on ylittynyt. Merkittävämpää on kuitenkin kahvin ja nimenomaan kofeiinin vaikutus Parkinsonin taudin riskin pienentäjänä. Vaara vähenee suoraan päivittäisten kahvikuppien määrän lisääntyessä. Yli neljä kuppia päivässä juovilla





KUVA. Tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuus enemmän kuin kaksi kuppia kahvia päivittäin juovilla keski-ikäisillä suomalaisilla päivittäisen kahvin juonnin määrän ja ylipainon mukaan verrattuna niihin, jotka voivat kaksi kuppia päivässä tai vähemmän. Luvut on vakioitu iän, sukupuolen, tutkimusvuoden, koulutuksen, liikunnan, tupakoinnin, alkoholin käytön, systolisen verenpaineen ja teen juonnin suhteen.

25–74-vuotiailla miehillä ja naisilla oli 60 % pienempi todennäköisyys sairastua Parkinsonin tautiin keskimäärin 13 vuoden seurannan aikana verrattuna kahvia juomattomiin (Hu ym. 2007b). Alle 45-vuotiailla todennäköisyys oli lähes 80 % pienempi. Myös teenjuojilla Parkinsonin taudin riski oli merkittävästi pienentynyt.

Kofeiinin tiedetään olevan adenosini-A_{2A}-reseptorin antagonisti aivoissa ja siten ehkäisevän dopamiinin neurotransmissiota. Tämä on merkittävä, muttei ainoa mekanismi, jolla kahvi ehkäisee Parkinsonin tautia (Popat ym. 2011). Myös nikotiinin tiedetään sitoutuvan tuohon samaan reseptoriin, ja tupakoivilla onkin pienentynyt Parkinsonin taudin riski. Kahvin juonti näyttää kuitenkin pienentävän myös tupakoivien riskiä.

Valvottaako kahvi oikeasti?

Kesällä suomalaiset tunnetusti nukkuvat vähemmän kuin talvella. Kahvi virkistää ja aiheuttaa toisilla unettomuutta, jos on tullut juoduksi kahvia liian lähellä nukkumamenoaikaa. Tämä vaikutus on varsin yksilöllinen. Hollingsworth pohti jo sata vuotta sitten, miksei kahvilla ole mitään vaikutusta joidenkin ihmisten uneen. Hän todisti asian tekemällä kunnollisen lumekontrolloidun kaksoissokkokokeen, joka lienee ollut aivan ensimmäisiä sellaisia. Sen, ettei kahvi joillakin

vaikuta uneen, tiedetään nyt välittyvän merkittävältä osin adenosini-A_{2A}-reseptorin eston kautta. Vaihtelu alleelien jakaumassa kyseisessä reseptorigeenissä eroaa kofeiinille herkkien ja muiden henkilöiden välillä (Landolt 2012). Asia on varmistettu kokeellisilla tutkimuksilla. Kofeiinille herkät tietoisesti tai tietämättään vähentävät tai välttävät kahvinjuontia. Täten voi olla, ettei heille ole kehittynyt toleranssia kuten kahvia juoville. Tämä kahvin välttely on tullut esiin myös viimeaikaisissa tutkimuksissa, joissa on voitu luokitella kofeiiniherkkyys genotyypin mukaan.

Monet liikenneonnettomuudet, erityisesti auto-onnettomuudet, ovat yhteydessä heikentyneeseen vireysasteeseen. Lepoa voi lisätä joko pidentämällä yöunta tai ottamalla torkut. Myös kahvitauko voi toimia samantapaisesti. Asiaa on myös tutkittu: tehokkain oli torkku ja toiseksi tehokkain kofeiini (Horne ym. 2008). Myös auton ajamisessa virheet yksitoikkoisessa simulaattoritestissä vähenivät kofeiinipitoisen kahvin juomisen jälkeen merkittävästi verrattuna kofeiinittomaan (Mets ym. 2012). Osin kofeiinin vaikutus voi selittyä sillä, että kofeiiniin tottuneilla henkilöillä sen puute voi heikentää mentaalista vireyttä, jonka kahvikupillinen palauttaa. Hyvä kahvilaverkosto teiden varrella palvelee muiden tarpeiden lisäksi myös liikenneturvallisuutta.

Muistuu mieleen?

Keski-ikäisenä yli kolme kupillista kahvia juovien dementian riski vanhalla iällä vähenee jopa 65 %:lla verrattuna kahvia juomattomiin (Eskelinen ym. 2009).

Kahvi on maksan mielitetty

Kahvilla ja varsinkin sen sisältämällä fenoleilla on monia suotuisia vaikutuksia useihin maksan toimintoihin (Masterton ja Hayes 2010). Glukoosiaineenvaihdunta paranee, rasvamaksan kehittyminen hidastuu, alkoholin aiheuttaman maksakirroosin kehittyminen on vähäisempää, hepatiitin jälkiseuraukset ovat lievempiä ja maksasolusyövän todennäköisyys pienenee (Hu ym. 2008).

Liittykö kahvi syöpään?

1970- ja 1980-luvuilla eräät tutkimukset toivat esiin epäilyjä siitä, että kahvi suurentaisi syöpäriskiä, erityisesti rakko- ja haimasyövän riskiä. Monissa näistä tutkimuksista ei kuitenkaan huomioitu sekoittavien tekijöiden kuten tupakoinnin ja muiden altisteiden vaikutuksia, ja nykykäsitys onkin se, ettei kahvi ole syöpää aiheuttava juoma.

Uusimmassa meta-analyysissä runsaasti kahvia juovien haimasyöpäriski suureni 4–10 %, eikä ollut merkitsevä (Turati ym. 2012). Yhdysvaltalaisessa 48 000 miehen seurannassa kuolleisuus eturauhassyöpään oli 60 % pienempi yli viisi kuppia päivässä juovilla verrattuna kahvia juomattomiin (Wilson ym. 2011). Meta-analyysi rintasyövästä tuli neutraaliin johtopäätökseen. Oma tutkimuksemme osoitti maksasyövän riskin pienenevän suoraan sen mukaan, mitä enemmän kahvia juotiin: yli seitsemän kuppia juovilla riski oli pienentynyt 68 % verrattuna kahvia juomattomiin (Hu ym. 2008). Listaa täydentää endometriumkarsinooman riskin merkitsevä vähentyminen.

Kahvi näyttää ehkäisevän myös ihosyöpää. Yhdysvaltalaisessa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa (n = 94 000) todettiin ihosyöpäriskin pienenevän suoraan päivittäisten kahvikupillisten lisääntyessä, ja yli viisi kupillista päivässä juovien riski pieneni 30 % verrattuna kahvia juomattomiin (Abel ym. 2007). Jälleen päästään kahvin happoihin ja erityisesti kahvihappoon. Se on klorogeenihapon osa ja erottuu omaksi molekyyliseksi kahvin nauttimisen jälkeen sekä toimii voimakkaana antioksidanttina. Vai onko kyse kofeiinin vaikutuksista? Kofeiini vähensi joko suun kautta annettuna tai suoraan iholle laitettuna hiirikokeissa ultraviolettisäteilyn aiheuttamaa keratinosyyttien ohjelmoitunutta solukuolemaa (apoptoosia) merkitsevästi (Lu ym. 2011). WHI-tutkimuksessa kofeiinitonta kahvia juovien naisten ihosyöpäriski ei pienentynyt.

Kahvi siis voinee antaa vaaleaihoisille väestölle osittaisen suojan ihosyöpää vastaan. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole tietoa siitä, pitäisikö kahvia juoda paljon juuri ennen aurinko-

YDINASIAT

- ▶ Kahvia juovilla henkilöillä on pienempi kuolleisuus ja riski sairastua useisiin tauteihin niihin verrattuna, jotka eivät juo kahvia tai juovat sitä hyvin vähän.
- ▶ Kahvipavusta on eristetty yli 2 000 kemiallista yhdistettä, joista osa vaikuttaa terveyteen.
- ▶ Kofeiinin piristävä vaikutus voi vähentää liikenneonnettomuuksia.
- ▶ Pannukahvi suurentaa veren LDL-kolesterolipitoisuutta, mutta suodatinkahvi ei.
- ▶ Runsaasti kahvia juovan henkilön on syytä nauttia riittävästi kalsiumia.

kylyä vai riittävätkö aikaisempien viikkojen annokset.

Entä haitat?

Kahvin juonti raskauden aikana on puhuttanut ja ollut monien tutkimusten kohteena. Raskauden aikana monet naiset vähentävät kahvin juontia spontaanisti, todennäköisesti raskauspahoinvoinnin seurauksena tai koska kofeiinin metaboloituminen raskauden myöhäisvaiheessa hidastuu. Koska kofeiini kulkeutuu istukan läpi, on spekuloitu, että sillä voisi olla sikiölle epäedullisia vaikutuksia, jotka voisivat johtaa keskenmenoon tai epämuodostumiin. Huolellisesti tehdyissä tutkimuksissa näitä vaikutuksia ei kuitenkaan ole voitu liittää kofeiiniin (Savitz ym. 2008). Imettämisen aikana kofeiinipitoisen kahvin juontia tulisi välttää, koska maidon kofeiini saattaa valvottaa vauvaa.

Jotkut saavat oireita runsaan kahvinjuonin lopettamisesta. Ne ovat suhteellisen lieviä eivätkä ole verrattavissa riippuvuutta aiheuttavien ja aivojen makaavassa tumakkeessa (nucleus accumbens) dopamiinin tuotantoa indusoivien aineiden, kuten nikotiinin, kokaiinin ja amfetamiinin, vieroitusoireisiin (Nehlig

1403

ym 2010). Kofeiini ei indusoi dopamiinin tuotantoa. Lieneekin oikeampaa puhua mielihyvähakuisuudesta kuin riippuvuudesta.

Kofeiini voi myös olla yhteydessä negatiiviseen kalsiumtasapainoon, mikäli kahvin juonti on runsasta ja kalsiumin saanti alle 700 mg/vrk (Hallström ym. 2006), mutta on epäselvää, lisääkö tämä osteoporoottien murtumien riskiä.

Lopuksi

On varsin yllättävää, että yhdellä juomalla on niinkin monia terveystaiteuksia kuin kahvilla. Huolellinen tieteellinen tutkimus on vuosien varrella selvittänyt kahvin ominaisuuksia ja vaikutusmekanismeja. Monet kahviin liittyvät aikaisemmat uskomukset on voitu

näyttää toteen tai kumota. Tutkimustulokset ovat toistaiseksi olleet osin suuntaa-antavia assosiaatioita, mutta joidenkin tautien osalta kahvin vaikutusmekanismi on voitu todentaa kokeellisten tutkimusten avulla. Alamme paremmin ymmärtää kahvin merkitystä terveellisenä juomavaihtoehtona. Toisaalta suomalaiset ovat kai sen todenneet muutenkin, koska kahvin kulutus henkeä kohden on meillä maailman suurinta. Kyllä kansa tietää! ■

JAAKKO TUOMILEHTO, LKT, VTK, professori (emeritus)
Tonava-yliopisto Krems, Center for Vascular Prevention, Krems, Itävalta
Helsingin yliopisto, Hjelt-instituutti, kansanterveystieteen osasto

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Institute of Scientific Information on Coffee), luentopalkkio (Programa Toma cafe, Kolumbia)

Summary

Coffee and health

The coffee bean contains over 2000 chemical compounds, the health effects of which are known only to a limited extent. Previous coffee researchers and laymen focused solely on caffeine and its positive effect on mental alertness. Other ingredients in coffee, especially its polyphenols, also have an influence on our health. In Finland, coffee is the source of more than half of the so-called antioxidants that are thought to be important for health. Coffee drinkers have lower mortality and morbidity rates than non-drinkers in respect of many common chronic diseases.



KIRJALLISUUTTA

- Abel EL, Hendrix SO, McNeely SG, ym. Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:446–52.
- Aro A, Tuomilehto J, Kostiaainen E, Uusitalo U, Pietinen P. Boiled coffee increases serum low density lipoprotein concentration. *Metabolism* 1987;36:1027–30.
- Bidel S, Hu G, Sundvall J, Kaprio J, Tuomilehto J. Effects of coffee consumption on glucose tolerance, serum glucose and insulin levels – a cross-sectional analysis. *Horm Metab Res* 2006;38:38–43.
- Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 1999;79:362–72.
- Cornelis MC, El-Sohehy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:1135–41.
- Dawber TR, Kannel WB, Gordon T. Coffee and cardiovascular disease. Observations from the Framingham study. *New Engl J Med* 1974;291:405–8.
- Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2009;16:85–91.
- Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *New Engl J Med* 2012;366:1891–904.
- Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 2006;17:1055–64.
- Happonen P, Vuottilainen S, Tuomainen TP, Salonen JT. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism modifies the effect of coffee intake on incidence of acute coronary events. *PLoS ONE* 2006;e117. doi:10.1371.
- Horne J, Anderson C, Platten C. Sleep extension versus nap or coffee, within the context of sleep debt. *J Sleep Res* 2008;17:432–6.
- Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and the incidence of antihypertensive drug treatment in Finnish men and women. *Am J Clin Nutr* 2007a;86:457–64.
- Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007b;22:2242–8.
- Hu G, Tuomilehto J, Pukkala E, ym. Joint effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. *Hepatology* 2008;48:129–36.
- Kempf K, Herder C, Erlund I, ym. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:950–7.
- Kleemola P, Jousilahti P, Pietinen P, Vartiainen E, Tuomilehto J. Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Arch Intern Med* 2000;160:3393–400.
- Landolt HP. "No thanks, coffee keeps me awake": individual caffeine sensitivity depends on ADORA2A genotype. *Sleep* 2012;35:967–75.
- Larsson S, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2011;174:993–1001.
- Lu YP, Lou YR, Peng QY, ym. Caffeine decreases phospho-Chk1 (Ser317) and increases mitotic cells with cyclin B1 and caspase 3 in tumors from UVB-treated mice. *Cancer Prev Res* 2011;4:1118–25.
- Masterton GS and Hayes PC. Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1277–83.
- Mets MAJ, Baas D, van Boven I, Olivier B, Verster JC. Effects of coffee on driving performance during prolonged simulated highway driving. *Psychopharmacology* 2012;222:337–42.
- Muley A, Muley P, Shah M. Coffee to reduce risk of type 2 diabetes?: A systematic review. *Curr Diabetes Reviews* 2012;8:162–8.
- Nehlig A, Armsach JP, Namer IJ. SPECT assessment of brain activation induced by caffeine: no effect on areas involved in dependence. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12:255–63.
- Niggeweg R, Michael AJ, Martin C. Engineering plants with increased levels of the antioxidant chlorogenic acid. *Nat* 2004;22:746–54.
- Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, ym. Coffee, ADORA2A, and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011;18:756–65.
- Rosenthal MJ, Smith D, Yaguez L, ym. Caffeine restores regional brain activation in acute hypoglycaemia in healthy volunteers. *Diabet Med* 2007;24:720–7.
- Savitz DA, Chan RL, Herring AH, Howards PP, Hartmann KE. Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology* 2008;19:55–62.
- Thelle DS, Arnesen E, Førde OH. The Tromsø heart study. Does coffee raise serum cholesterol? *New Engl J Med* 1983;308:1454–7.
- Tuomilehto J, Tanskanen A, Pietinen P, ym. Coffee consumption is correlated with serum cholesterol in middle-aged Finnish men and women. *J Epidemiol Comm Health* 1987;41:237–42.
- Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindström J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291:1213–9.
- Turati F, Galeone C, Edefonti V, ym. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Annals Oncol* 2012;23:311–8.
- Wang Y, Ho CT. Polyphenolic chemistry of tea and coffee: A century of progress. *J Agric Food Chem* 2009;57:8109–14.
- Weusten-van der Wouw MPME, Katan MB, Viani R, ym. Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994;35:721–33.
- Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, ym. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:876–84.