

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Separata. Octubre de 2004
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 81-97

Gloria C. Deossa R.

Nutricionista Dietista
Especialista en Nutrición Humana
Profesora Escuela de Nutrición y Dietética
Universidad de Antioquia

GENERALIDADES

El café es el producto de mayor comercio mundial después del petróleo y se sitúa por encima del carbón, del trigo y del azúcar. El cafeto es originario de África y su nombre se deriva de la ciudad de Kaffa, en Etiopía. En el siglo XVIII llegó a Brasil desde la Guayana Francesa; hoy en día Brasil es el principal exportador de café en el mundo. Se cree que los jesuitas fueron los primeros en cultivar café en Colombia en la región del Orinoco, en el año 1732 y posteriormente esparcieron el cultivo por el sur del país. Actualmente, este producto genera más de un millón de empleos permanentes en el país, de los cuales ochocientos mil se ocupan de las labores agrí-

colas. El cultivo se da en los países tropicales y subtropicales cercanos a la línea del ecuador, por ofrecer las condiciones climáticas específicas que requiere para crecer, es decir suficiente agua y luz solar, pues no resiste el hielo.

Los granos de café provienen de un arbusto tropical de hojas verdes cuyas semillas son de color rojo en el estado de madurez y se les denomina «cereza», las cuales tienen una piel exterior que envuelve una pulpa dulce, debajo de la cual están los granos recubiertos por una delicada membrana dorada, que envuelve las dos semillas de café. El café pertenece a la familia de las rubiáceas. Existen numerosas especies de cafeto y diferentes varie-

dades, las de mayor importancia y son comercializadas se denominan ***Coffea arábica* y *Coffea Canephora (Robusta)***. El café Arábica se cultiva en América Central, Suramérica y en países Africanos como Tanzania, Etiopía y Kenia; el resto de los países Africanos y el Sureste Asiático cultivan casi exclusivamente el Robusta, especie que es menos exigente en cuanto a condiciones de cultivo y que tiene un sabor más amargo que el Arábica, cuyo sabor es más suave por su mayor contenido de acidez.

Los cafetos empiezan a dar frutos cuando tienen de 3 a 5 años de edad y cuando se encuentran en el estado óptimo de madurez se recolectan en forma manual, despulpan, fermentan, lavan y secan; este proceso es conocido como el beneficio agrícola vía húmeda, proceso que da lugar a un café más selecto y cotizado; por este método se procesa el café Colombiano. También existe la vía seca que da lugar a los cafés denominados naturales o no lavados; con este proceso se obtiene un café de peor calidad y se cotiza a un menor precio. El café Arábica de Brasil y la mayoría de café Robusta se procesa por la vía seca, proceso que resulta ser más económico que el de la vía húmeda. Posteriormente el grano seco se trilla para retirar la capa dorada que lo recubre. Una vez retirado el pergamino, el grano se selecciona y clasifica cuidadosamente, teniendo en cuenta su tamaño, peso, color y defectos. Finalmente estos granos seleccionados se tuestan para que

desarrollen el sabor y aroma del café, se muelen y quedan listos para la preparación de la bebida.

Los principales países productores de café en el mundo son: Colombia, Kenia, Tanzania, Costa Rica, Ecuador, Perú, El Salvador, Guatemala, Honduras, India, México y Nicaragua, que producen un café suave; Brasil y Etiopía que producen especies Brasileñas y Arábicas y países como Camerún, Costa de Marfil, Indonesia, Madagascar, Uganda y Zaire que producen café Robusta.

PRINCIPALES COMPONENTES DEL CAFÉ:

Cafeína: la cafeína, conocida como 1,3,7 trimetilxantina es el ingrediente más activo farmacológicamente y estimulante del sistema nervioso central; posiblemente por ser antagónico de la adenosina ha recibido una atención principal en las investigaciones. Cuando la cafeína es consumida se absorbe a los tejidos y a la sangre y tiene una vida media que oscila entre 2 y 10 horas, con un promedio de 4 horas; se sabe que los fumadores la eliminan más rápido que los no fumadores, también se conoce que durante los últimos meses de gestación su eliminación es más lenta.

Entre los efectos fisiológicos se destacan la capacidad de incrementar el volumen de sangre bombeada en cada contracción cardíaca y el aumento en la frecuencia cardíaca; esta sustancia favorece la contracción muscular, aumenta la capaci-

dad respiratoria y retrasa la fatiga; la cafeína también incrementa la velocidad de procesamiento de la información. Una taza de café consumida después del almuerzo ayuda a contrarrestar la depresión que se presenta posterior a la ingesta, un par de tazas ayudan a mejorar la concentración y atención durante los turnos de trabajo nocturno. Los estudios han demostrado que el rendimiento relacionado con la cafeína no declina con el consumo regular, en lugar de desarrollar tolerancia a estos efectos los consumidores habituales de café realizan mejor una variedad de pruebas de rendimiento cognoscitivo comparado con los no consumidores. Con respecto al sueño no todos los individuos que la consumen se desvelan y el comportamiento es diferente dependiendo de la respuesta individual.

Se aconseja un consumo moderado, pues el exceso puede producir temblores, es de anotar que el umbral de tolerancia varía; la cantidad que se considera tóxica se puede alcanzar al consumir 10 gr de cafeína (mas o menos 100 tazas de café fuerte filtrado en una sola toma). Al discontinuar su consumo habitual se pueden presentar síntomas como dolores de cabeza y letargo.

La Asociación Americana de Psiquiatría no ha reconocido la dependencia o abuso de la cafeína como categoría diagnóstica para trastornos por el uso de sustancias psicoactivas en el manual de estadística y diagnóstico de desordenes men-

tales (DSM-VI). La clasificación internacional de enfermedades (ICD) no incluye a la cafeína ni en la categoría de farmacodependiente ni en la de dependiente. Con respecto al sabor la cafeína contribuye en un 10% con el sabor amargo a la bebida. El café Robusta contiene el doble de cafeína que el café Arábica. Además de la cafeína, el café contiene otras xantinas como la 2,3-metilxantina, paraxantina, teobromina y teofilina y cantidades trazas de purinas, principalmente en granos inmaduros de café Robustas.

Contenido de cafeína: 1 taza de café instantáneo (150 ml) contiene 60 mg de cafeína, mientras que igual cantidad, pero de café filtrado contiene 80 mg. En una lata de bebida cola se encuentran aproximadamente 40 mg, lo mismo que en una taza de té y una taza de café descafeinado contiene solo 3 mg. Los estudios científicos en los cuales se evalúa el efecto fisiológico de la cafeína utilizan entre 250 y 600 mg sin que se haya observado que estas dosis ejerzan efectos adversos en la población en general.

Antioxidantes: el café tiene una composición química compleja; sin embargo, no se pueden dejar de lado otros constituyentes presentes en pequeñas cantidades. Una característica de muchas plantas es que contienen diversos compuestos antioxidantes y el café no es la excepción. Los compuestos polifenólicos llamados flavonoides están distribuidos ampliamente en las plantas y ejercen una protección

importante contra la enfermedad. Además de contener compuestos en su forma natural, se ha prestado atención a los cambios que ocurren con el tueste por la reacción de Maillard. Se ha aislado actividad antioxidante en el maltol y en el 5-hydroxymethylfurfural. Las investigaciones aún están en su comienzo, pero dado el interés en los beneficios de los antioxidantes, parece que su contenido en el café podría llegar a ser cada vez más interesante.

Trigonelina: es una piridina que se encuentra en mayor proporción en los cafés Arábica y contribuye por su degradación durante el tueste, al aroma y al sabor amargo de la bebida.

Proteínas y aminoácidos: se encuentran en el café verde y son importantes precursores del aroma. El contenido oscila entre 8.7 y 12.2%.

Hidratos de carbono: contiene principalmente monosacáridos como manosa, galactosa y glucosa entre un 40 a 50%. La pared celular es rica en celulosa, hemicelulosa y pectina.

Ácidos carboxílicos: contiene ácidos alifáticos como el fórmico, acético, oxálico, málico, entre otros; estos dan acidez, atributo presente en cafés cultivados en alturas y que son sinónimos de calidad.

Ácidos clorogénicos: presentes en mayor cantidad en el grano verde en forma de sales de potasio, su cata se considera amarga y astrin-

gente y están presentes en mayor cantidad en el café robusta.

Lípidos: el contenido es mayor en el Arábica (15 a 17%) que en el Robusta (7 a 11,5%). Predomina el ácido linoleico (40-50%), seguido del palmítico (30-35%).

Minerales: el contenido es mayor en la especie robusta y en los procesados por vía seca. Se destacan el manganeso, el rubidio y el cobre.

EFFECTOS DEL CAFÉ EN DIFERENTES CONDICIONES:

La evidencia científica demuestra que un consumo moderado de café es seguro y no afecta la salud, por el contrario puede traer beneficios.

Café y asma bronquial: la cafeína se ha asociado con el tratamiento del asma y se ha encontrado que un consumo regular de café puede ayudar a controlar ataques de asma moderados. Existen dos estudios que apoyan lo anterior realizados en EE.UU. y en Italia, en los cuales tres o más pocillos de café por día se asociaron con la reducción de la prevalencia de asma.

Atención y humor: la cafeína puede incrementar la velocidad para procesar la información hasta en un 10%, y un pocillo de café regular consumido después del almuerzo ayuda a contrarrestar el sueño y la falta de concentración, ayudando a estar alerta. Los investigadores han demostrado que dos pocillos de café ayudan a mejorar la alerta y la concentración durante la noche e incluso se han realizado investigacio-

nes en las cuales dan goma de mascar con cafeína o barras de chocolate a soldados para mejorar el estado de alerta. Estos efectos son benéficos en especial en las horas de la noche, en la que ocurren muchos accidentes por presentarse una menor atención.

Depresión y ansiedad: diversos estudios han reportado que la cafeína mejora la concentración, la alerta y la eficiencia y reduce la depresión y la ansiedad. En un estudio prospectivo se encontró una asociación inversa entre consumo de café y el suicidio. Es de anotar que se requieren más estudios para considerar si se debe o no eliminar el café en las personas con depresión.

Reducción en el riesgo de formación de cálculos: a las personas con riesgo de cálculos en el riñón se les recomienda incrementar el consumo de líquidos. Surge la pregunta de si el tipo de bebida es importante y podría la presencia de cafeína que causa diuresis contribuir a mejorar esta problemática? En un estudio prospectivo realizado con 45.000 hombres sin historia de cálculos renales, Curhan et al encontraron que una ingesta mayor de café regular y descafeinado, té, cerveza y vino se asociaron a una disminución en el riesgo de formación de cálculos, mientras que una ingesta elevada de jugos de manzana y uva se relacionó con incremento en el riesgo. En un estudio que involucró a 81.000 mujeres llevado a cabo por el grupo de investi-

gación antes mencionado, el café descafeinado y el vino fueron significativamente más efectivos que el agua para ayudar a las mujeres a evitar los cálculos renales. Una porción de 8 onzas de café ofrece un 10 % menos de riesgo, mientras que con el descafeinado la disminución fue del 9%.

El consumo de café también se ha relacionado con un menor riesgo de cálculos biliares en los hombres. En un estudio prospectivo a 10 años, Leitzmann et al. encontraron que los hombres que tomaban 2 ó 3 pocillos de café regular con cafeína por día presentaban un 40% menos de riesgo de desarrollar cálculos biliares que los que no tenían el consumo habitual y se presentó un aumento hasta 45% de menor riesgo en hombres consumidores de 4 ó más pocillos de café al día. El café tiene varios efectos metabólicos que podrían reducir el riesgo en la formación de cálculos biliares y los investigadores concluyen que el efecto puede ser debido a la cafeína, dado que otras bebidas con bajo contenido de dicha sustancia o sin ella no demostraron una asociación significativa.

Reducción en el riesgo de cáncer de colon: existe alguna evidencia convincente de que el café tiene un efecto protector contra el desarrollo de cáncer de colon y colorrectal. Tal efecto protector fue reportado en un estudio de casos y controles llevado a cabo en Suecia con 352 casos de cáncer de colon, 217 casos de cáncer colorrectal y 512 controles.

Los autores concluyeron que «...El consumo de café parece ser protector contra el cáncer de colon, y el té contra los tumores del recto». Un estudio similar llevado a cabo en Italia encontró que el riesgo de cáncer de colon se redujo al consumir más de 4 pocillos de café al día y esta tendencia fue relacionada con la dosis. Un mecanismo para este efecto protector ha sido sugerido por Favero A. et al.; ellos concluyeron que el consumo frecuente de café incrementa la excreción de ácidos biliares, los cuales se sospecha que son carcinogénicos en el colon.

Café y gestación: se han realizado varios estudios al respecto en los que se demuestra que el consumo moderado de café (hasta 300 mg por día de cafeína por día, es decir 3 a 4 pocillos de café instantáneo) durante este período fisiológico es seguro, hecho con el que están de acuerdo organizaciones internacionales como "The Food Standards Agency, in the United Kingdom" y "EU Scientific Committee on Foodstuffs". De acuerdo con las investigaciones de los efectos del café/cafeína en la reproducción se concluye que no existe evidencia de que un consumo moderado ejerza efectos adversos en el feto.

Fertilidad: no se ha encontrado evidencia convincente de que la cafeína contenida en las bebidas conlleve a presentar efectos adversos sobre la concepción y la fertilidad. En un estudio retrospectivo no se encontró un riesgo estadísticamente significativo asociado con el consu-

mo de 2 pocillos o menos de café al día, sí se encontró asociación con el consumo de más de dos pocillos y el retraso para concebir. Es de anotar que el consumo de cafeína se puede relacionar con otros factores que pueden influir en la concepción tales como el cigarrillo y el alcohol, por lo tanto faltan más estudios.

Aborto: las investigaciones han demostrado asociación entre el cigarrillo y el alcohol con el aborto espontáneo pero no con el café. Un estudio publicado en el año 2000 sugiere que la ingestión de cafeína puede incrementar el riesgo de aborto espontáneo entre las mujeres no fumadoras, sin embargo hubo varios defectos con este estudio y los autores mismos son concientes de las limitantes y sugieren interpretar con cautela los resultados. El estudio demostró una asociación, pero no causa/ efecto entre la cafeína y los abortos. En los estudios recientes no se ha encontrado asociación entre consumo de cafeína, metabolismo de esta sustancia y riesgo de aborto espontáneo.

Peso al nacer y bebés pretérminos: un estudio realizado con 12.000 mujeres reportó que no existía relación entre el bajo peso al nacer o el tiempo de gestación y el consumo de café, luego de controlar variables de confusión como el cigarrillo. En una investigación llevada a cabo por Nehlig y Debry se encontró una relación entre el bajo peso al nacer con el consumo de

grandes cantidades de café más de 7 pocillos por día.

Lactancia: a pesar de que la cafeína puede difundirse a través de la leche materna, un pocillo de bebida que contenga cafeína consumida por una madre lactante no representa una dosis significativa para el bebé. De acuerdo con lo anterior, los organismos Internacionales responsables de sugerir la dieta de las gestantes y lactantes, consideran que el consumo con moderación de bebidas que contienen cafeína son seguras durante estos periodos.

Café y salud ósea: de acuerdo con las investigaciones realizadas al respecto se concluye que el consumo de café en forma moderada no es un factor de riesgo importante para presentar osteoporosis, particularmente en mujeres que consumen una alimentación saludable y balanceada. Los estudios también concluyen que el metabolismo del calcio y la movilización de calcio del hueso se afectan en forma significativa sólo cuando se consume una dieta baja en calcio en forma crónica acompañada de un consumo moderado o alto de cafeína. Existe suficiente evidencia para concluir que el consumo moderado de cafeína no va en detrimento de la salud ósea, siempre y cuando se tenga una dieta balanceada con suficiente aporte de calcio.

CAFÉ Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:

Infarto del miocardio y otras enfermedades coronarias: en 1974 se

llevó a cabo el análisis de datos del "US Framingham prospective study", en el cual se concluyó que el consumo de café no se comportó como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Estos resultados fueron luego apoyados por el «Kaiser-Permanent study" en USA, en el cual no se demostró asociación entre el consumo de café y el subsecuente infarto de miocardio. En el US Nurses' Health Study, luego de controlar la edad, el consumo de cigarrillo y otros factores de riesgo cardiovascular, no se encontró evidencia de una asociación positiva entre el consumo de café y el riesgo subsiguiente de enfermedad cardiovascular secundaria en una población de más de 85.000 mujeres.

Arritmias cardíacas: dos estudios concluyen que un consumo moderado de cafeína no incrementa en forma significativa la frecuencia de arritmias cardíacas. Un estudio más reciente concluye que la restricción no ejerce un papel en el manejo de individuos con arritmias cardíacas.

Presión arterial: investigaciones publicadas en los años 90 indican que el consumo regular de cafeína no incrementa la presión arterial en normotensos; sin embargo, el consumo de cafeína luego de un periodo de abstinencia puede causar una elevación transitoria de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, pero la tolerancia se desarrolla con un consumo regular y retorna a los valores normales de 2 a 3 días pos ingesta. También se ha

demostrado que un consumo prolongado de cafeína no se asocia con la elevación persistente de la presión arterial o con la mortalidad en sujetos hipertensos.

En el estudio "Multiple Risk Factor Intervention Trial", se encontró una correlación inversa entre el consumo de cafeína en los alimentos y la presión arterial en cerca de 11.000 hombres. De acuerdo con lo anterior y a pesar de que unos pocos estudios tienden a enfatizar los efectos de la cafeína en el incremento de la presión arterial, no parece haber una razón para modificar la con-

clusión a la que llegaron los primeros estudios de que el consumo regular y moderado de café influye muy poco en la presión arterial.

Colesterol: la cafeína por sí misma no causa elevación en la concentración de colesterol sérico. Cuando se consume café molido no filtrado se tiende a presentar elevación en el colesterol sanguíneo debido a la presencia de sustancias solubles en grasa como son el cafestol y el kahweol; lo anterior no ocurre cuando el café es filtrado ya que dichas sustancias son absorbidas por el filtro.

Conclusiones y recomendaciones

- Bebidas oscuras como el té, el café, las bebidas cola y el vino tinto inducen a manchas en los dientes, para evitarlas se recomienda limpiar los dientes después de consumirlas.
- El café es una bebida de consumo mundial, su consumo en forma moderada (3 a 4 pocillos al día) trae beneficios para la salud.
- La cafeína no es una sustancia considerada como adictiva. (DSM-IV)
- Estudios científicos para evaluar el efecto fisiológico de la cafeína utilizan entre 250 y 600 mg sin efectos adversos en la población en general.
- La cafeína no es la responsable de la osteoporosis, sino el bajo consumo de calcio en forma crónica.
- La cafeína no aumenta el riesgo de contraer cáncer.
- El café molido no filtrado puede alterar en forma temporal los lípidos sanguíneos, por contener: cafestol y el kahweol.
- La evidencia científica demuestra que la cafeína no incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, ni altera el ritmo cardíaco.
- Las gestantes deben tener precaución con la cantidad de cafeína ingerida, pues la eliminan más lentamente (Recomendación: 300 mg/día).

- Durante las primeras semanas de gestación se recomienda una ingesta prudente (< 100 mg/día de cafeína).

OTROS TEMAS DE INVESTIGACIÓN:

Se dispone de estudios sobre los efectos positivos del café/cafeína en la salud en los siguientes temas:

- Como parte del tratamiento en la dermatitis atópica.

- En la disminución del dolor al caminar de pacientes con angina crónica estable.
- En la prevención del riesgo de caer en un coma diabético en los dependientes de insulina.
- En la prevención de la hipotensión posprandial en ancianos.
- Como una buena fuente de potasio.

Bibliografía sugerida

Margreet R. Olthof, Peter C. Hollman, Peter L. Zock, and Martijn B. Katan Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans in: *Am J Clin Nutr* 2001;73:532-8.

Benedicte Christensen, Annhild Mosdøl, Lars Retterstøl, Sverre Landaas, and Dag S Thelle. Abstinence from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol—a randomized controlled trial in: *Am J Clin Nutr* 2001;74:302-7.

Marina J Grubben, Godfried H Boers, Henk J Blom, Roelinka Broekhuizen, Romy de Jong, Leonie van Rijn, Eke de Ruijter, Dorien W Swinkels, Fokko M Nagengast, and Martijn B Katan. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial in: *Am J Clin Nutr* 2000;71:480-4.

John K. Dibais., A Randomized, Double-Blind Comparison of Two Different Coffee-Roasting Processes on Development of Heartburn and Dyspepsia in Coffee-Sensitive Individuals in: *Digestive Diseases and Sciences*, 2003;48: 652–656. Lamberg, Lynne. Brew It or Chew It? Military Seeks Ways to Caffeinate in: *JAMA*, 1999;281: 885-886.

COFFEE AND BRONCHIAL ASTHMA

1. Schwartz, J. A.E.P., 2, 627-635, 1992.
2. Pagano, R. et al. *Chest*, 94, 387-389, 1988.
3. Kivity, S. et al. *Chest*, 97, 1083-1085, 1990.
4. Henderson, J.C., et al. *Thorax*, 48, 824-826, 1993.

ANTIOXIDANT SUBSTANCES IN COFFEE

1. Hertog, M.G.L. et al. *Lancet*, 342, 1007-1011, 1993.
2. Nicoli, M.C. et al. *Lebensmittel, Wissenschaft und Technologie*, 30, 292-297, 1997.

3. Singhara, A. et al. Presentation at the American Chemical Society national meeting, San Francisco, USA, April 1997.

COFFEE AND IMPROVED ALERTNESS AND MOOD

1. Hazenfratz, M. et al. *Human Psychopharmacology*, 6, 277-284, 1991.
2. Smith A. P. et al. *Neuropsychobiology*, 23, 160-163, 1990.
3. Walsh, J.K. et al. *Psychopharmacology*, 101, 2710173, 1990.
4. Smith, A. P. et al. *Neuropsychobiology*, 17, 217-223, 1993.
5. Smith, A.P. et al. *Journal of Psychopharmacology*, 11(4) 319-324, 1997.
6. Horne, J.A. and Reyner, L.A., *Psychophysiology*, 33, 306-309, 1996.
7. Horne, J.A. and Reyner, L.A., *Occupational and Environmental Medicine*, 56, 289-294, 1999.
8. Battig, K., Buzzi, R. *Neuropsychobiology*, 16, 126-130, 1986.
9. Leiberman, H.R. Presentation at the 12th ASIC Colloquium, 29 June-3 July, 1987, Montreaux, France.
10. Klatsky, A.L. et al. *Annals of Epidemiology*, 3, 375-381, 1993.

COFFEE AND STONE FORMATION (CALCULI)

1. Curhan, G.C. et al. *American Journal of Epidemiology*, 143, 240-247, 1996.
2. Curhan, G.C. et al. *Annals of Internal Medicine*, 128, 534-540, 1998.
3. Leitzmann, M. F. et al. *Journal of the American Medical Association*, 281, 22, 2106-2112, 1999.

COFFEE AND REDUCED RISK OF COLON CANCER

1. World Health Organisation International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans-Coffee, Tea, Mate, Methylxanthines and Methylglyoxal, 51, 1991.
2. Jacobsen, B.K. et al. *Journal of the National Cancer Institute*, 76, 823-831, 1986.
3. La Vecchia, C. et al. *Cancer Research*, 49, 1049-1051m 1989.
4. La Vecchia, C. et al. *International Journal of Cancer*, 41, 492-498, 1988.
5. Kato, I et al. *Japanese Journal of Cancer Research*, 81, 1101-1108, 1990.
6. Baron, J.A. et al. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 3, 565-570, 1994.
7. Tavani, A. et al. *International Journal of Cancer*, 73, 193-197, 1997.
8. Favero, A. et al, *Nutrition and Cancer*, 30(3), 182-185, 1998.

COFFEE AND PREGNANCY - REFERENCES

1. Leviton, A.J. *Reproductive Medicine*, 33, 175-178, 1988.
2. Wilcox, A. et al. *Lancet*, 24/31 December, 1453-1455, 1988.
3. Joesoef, M.R. et al. *Lancet*, 335, 136-137, 1990.

4. Olsen, J. American Journal of Epidemiology, 133, 734-739, 1991.
5. Caan, B. et al. Am J Public Health, 88, 270-274, 1998.
6. Hatch, E.E., Bracken, M.B. American Journal of Epidemiology, 138, 1082-1092, 1993.
7. Stanton, C.K. and Gray, R.H. American Journal of Epidemiology, 142, 1322-1329, 1995.
8. Alderete, E. et al. Epidemiology, 2, 168-174, 1991.
9. MacDonald, A.D. et al. American Journal of Public Health, 82, 85-87, 1992.
10. Fenster, L. et al. Epidemiology, 2, 168-174, 1991.
11. Stein, Z., Susser, M. Epidemiology, 2, 163-167, 1991.
12. Cnattingius, S. et al. The New England Journal of Medicine, 343, 1839-1845, 2000.
13. Kline, J. et al. Epidemiology, 2, 490-417, 1991.
14. Domínguez-Rojas, V. et al. European Journal of Epidemiology, 10, 665-668, 1994.
15. Mills, J.L. et al. Journal of the American Medical Association, 269, 593-597, 1993.
16. Fenster, L. et al. Epidemiology, 8, 515-523, 1997.
17. Fenster, L. et al. American Journal of Epidemiology, 149, 550-557, 1999.
18. Klebanoff, M.A. et al. Journal of Family Practice, 49, (3), 204-205, 1999.
19. Linn, S. et al. New England Journal of Medicine, 306, 141-145, 1982.
20. Brooke, O.G. et al. British Medical Journal, 298, 795-801, 1989.
21. Godel, J.C. et al. Canadian Medical Association Journal, 147, 181-188, 1992.
22. Berkowitz, G.S. et al. Early Human Development, 7, 239-250, 1982.
23. Nehlig, A. and Debry, G. Journal of the American College of Nutrition, 13, (1), 6-21, 1994.
24. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans-coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal, 51, 1991.
25. Shu, X.O. et al. Epidemiology, 6, 115-120, 1995.
26. Hinds, T.S. et al. Nutrition Reviews, 54, 7, 203-207, 1996.
27. Grosso, L.M. et al. Epidemiology, 11, 447-455, 2001.
28. Kurppa, K. et al. American Journal of Public Health, 73, 1397-1399, 1983.
29. Berlin, C.M. et al. Paediatrics, 73, 59-63, 1983.
30. Tyrala, E.E. et al. Archives of Diseases in Childhood, 54, 787-800, 1979.
31. Blanchard, J. et al. Biopharmaceutics and Drugs Disposition, 13, 441-448, 1991.
32. Ford, R.P.K. et al. Archives of Disease in Childhood, 78, 9-13, 1998.
33. Alm, B. et al. Acta Paediatrica, 88, 521-527, 1999.
34. Barr, H.M. et al. Neurotoxicity and Teratology, 13, 441-448, 1991.

COFFEE AND BONE HEALTH - REFERENCES

1. British Nutrition Foundation, Briefing Paper 24, Calcium, 1991.
2. Paganini-Hill, A. et al. Epidemiology, 2, 16-25, 1991.

3. Massey, L.K. *Journal of Bone and Mineral Research*, 6, 1149-1151, 1991.
4. Kelsey, J.L., Hoffman, S. *New England Journal of Medicine*, 316, 404-406, 1987.
5. Cummings, S.R. et al. *New England Journal of Medicine*, 332, 767-773, 1995.
6. Lloyd, T. et al. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 1826-1830, 1997.
7. Barrett-Connor et al. *Journal of the American Medical Association*, 271, 280-283, 1994.
8. Massey, L.K. et al. *Nutrition Research*, 10, 741-747, 1990.
9. Lloyd, T. et al. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 1005-1010, 1991.
10. Barger-Lux, J. et al. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52, 722-725, 1990.
11. Massey, L.K. et al. *Journal of the American College of Nutrition*, 13, 592-596, 1994.
12. Hanssen, M.A. et al. *Osteoporosis International*, 1, 95-102, 1991.
13. Cooper, C. et al. *Bone and Mineral Research*, 7, 465-471, 1992.
14. Packard, P.T. and Recker, R.R. *Osteoporosis International*, 6, 149-152, 1996.
15. Kiel, D.P. et al. *American Journal of Epidemiology*, 132, 675-683, 1990.
16. Barger-Lux, J. *American Journal of Epidemiology*, 133, 629-630, 1990.
17. Johansson, C. et al. *Age and Ageing*, 21, 20-26, 1992.
18. Department of Health Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy, HMSO, 22, Nov. 1998.
19. Lloyd, T. et al. *Journal of the American College of Nutrition*, 17, 454-457, 1998.
20. Grainge, M.J. et al. *Osteoporosis International*, 8, 355-363, 1998.
21. Tavani, A. et al. *Preventive Medicine*, 24, 396-400, 1995.
22. Lloyd, T. et al. *Journal of the American College of Nutrition*, 19, 256-261, 2000.

COFFEE AND CANCER - REFERENCES

1. The Work Study Group on Diet, Nutrition and Cancer, American Cancer Society Guidelines on Diet, Nutrition and Cancer. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 41, 334-337, 1991.
2. Stensvold, I., Jacobsen, B.K. *Cancer Causes and Control*, 5, 401-408, 1994.
3. Nehlig, A. and Debry, G. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 79, 185-221, 1996.
4. World Cancer Research Fund. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. 1997.
5. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Coffee, Tea, Mate, Methylxanthines and Methylglyoxal*, 51, 1991.
6. Rosenberg, L. et al. *American Journal of Epidemiology*, 122, 391-399, 1985.
7. La Vecchia, C. et al. *Surgery*, 100, 477-480, 1986.
8. Graham, S. et al. *American Journal of Epidemiology*, 136, 1327-1337, 1992.
9. Schiarer, C. et al. *International Journal of Cancer*, 40, 469-473, 1987.
10. Lubin, F. et al. *Journal of the American Medical Association*, 253, 2388-2392, 1985.
11. Schiarer, C. et al. *American Journal of Epidemiology*, 124, 603-611, 1986.

12. Heyden, S., Fodor, G. *Canadian Journal of Surgery*, 29, 208-211, 1986.
13. Lubin, F., Ron, E. *Cancer Letters*, 53, 81-90, 1990.
14. Levinson, W. et al. *Archives of Internal Medicine*, 146, 1773-1775, 1986.
15. Folsom, A.R. et al. *American Journal of Epidemiology*, 138, 380-383, 1993.
16. Smith, S.J. et al. *British Journal of Cancer*, 70, 112-119, 1994.
17. MacMahon, B. et al. *New England Journal of Medicine*, 304, 630-633, 1981.
18. Hsieh, C.C. et al. *New England Journal of Medicine*, 315, 587-589, 1986.
19. Lyon, J.L. et al. *Epidemiology*, 3, 164-170, 1992.
20. Jacobsen, B.K. et al. *Journal of the National Cancer Institute*, 76, 823-831, 1986.
21. Hiatt, R.A. et al. *International Journal of Cancer*, 41, 794-797, 1988.
22. Wynder, E.L. et al. *Cancer Research*, 46, 5360-5363, 1986.
23. Ghadirian, P. et al. *Cancer*, 67, 2664-2670, 1986.
24. Baghurst, P.A. et al. *American Journal of Epidemiology*, 134, 167-179, 1991.
25. Jain, M. et al. *International Journal of Cancer*, 47, 384-389, 1991.
26. Olsen, G.W. et al. *American Journal of Public Health*, 79, 1016-1019, 1989.
27. Warshaw, A.L., del Castillo, C.F. *New England Journal of Medicine*, 326, 455-463, 1992.
28. Gordis, L. *Cancer Letters*, 52, 1-12, 1990.
29. Ghadirian, P. and Howe, G.R. *International Journal of Pancreatology*, 16, 204-207, 1994.
30. Bueno de Mesquita, H.B. et al. *International Journal of Cancer*, 50, 514-532, 1992.
31. Nishi, M. et al. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 26, 42-48, 1996.
32. La Vecchia, C. et al. *International Journal of Cancer*, 33, 559-562, 1984.
33. Leviton, A., *Cancer Letters*, 51, 91-101, 1990.
34. Jensen, O.M. et al. *International Journal of Cancer*, 37, 651-657, 1986.
35. Hartge, P. et al. *Journal of the National Cancer Institute*, 70, 1021-1026, 1983.
36. Morrison, A.S. et al. *Journal of the National Cancer Institute*, 68, 91-94, 1982.
37. Viscoli, C.M. et al. *Lancet*, 341, 1432-1437, 1993.
38. Nomura, A.M.Y et al. *International Journal of Cancer*, 48, 199-205, 1991.
39. Kabat, G.C. et al. *Cancer*, 57, 362-367, 1986.
40. Najem, G.R. et al. *International Journal of Epidemiology*, 1, 212-217, 1982.
41. Morgan, R.W., Jain M.G. *CMA Journal*, 111, 1067-1070, 1974.
42. Lachs, M.S. et al. Presentation at the 14th ASIC Colloquium, San Francisco (15-19 July 1991).
43. Rosenberg, L. et al. *Cancer Letters*, 52, 163-171, 1990.
44. La Vecchia, C. et al. *Cancer Research*, 49, 1049-1051, 1989.
45. La Vecchia, C. et al. *International Journal of Cancer*, 41, 492-498, 1988.
46. Kato, I. et al. *Japanese Journal of Cancer Research*, 81, 1101-1108, 1990.

47. Baron, J.A. et al. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 3, 565-570, 1994.
48. Tavani, A. et al. *International Journal of Cancer*, 73, 193-197, 1997.
49. Olsen, J., Kronberg, O. *International Journal of Epidemiology*, 22, 398-402, 1993.
50. Favero, A. et al. *Nutrition and Cancer*, 30(3), 182-185, 1998.
51. Nomura, A.M.Y. *Journal of the National Cancer Institute*, 76, 587-590, 1986.
52. Studer-Rohr, I. et al. *Food and Chemical Toxicology*, 33, 341-355, 1995.
53. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Food Safety Directorate. *Food Safety Information Bulletin*, 65, 9-10, 1995.

COFFEE AND HEART DISEASE - REFERENCES

1. Jossa, F. et al. *Annals of Epidemiology*, 3, 250-255, 1993.
2. Barrett-Connor, E. et al. *American Journal of Public Health*, 80, 1310-1313, 1990.
3. Thelle, D. et al. *Acta Medica Scandinavica*, 222, 215-221, 1987.
4. Gyntelberg, F. et al. *Journal of Internal Medicine*, 236, 1-7, 1994.
5. Dawber, T.R. et al. *New England Journal of Medicine*, 291, 871-874, 1974.
6. Wilson, P.F.W. et al. *Archives of Internal Medicine*, 149, 1169-1172, 1989.
7. Klatsky, A.L. et al. *Journal of the American Medical Association*, 226, 540-543, 1973.
8. Grobee, D.E. et al. *New England Journal of Medicine*, 323, 1026-1032, 1990.
9. Brown, C.A. et al. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 47, 171-175, 1993.
10. Willett, W.C. et al. *Journal of the American Medical Association*, 275, 458-462, 1996.
11. Klag, M.J. et al. *Annals of Epidemiology*, 4, 425-433, 1994.
12. Willett, W. *Annals of Epidemiology*, 4, 797-498, 1994.
13. Stensvold, I. et al. *British Medical Journal*, 312, 544-545, 1996.
14. D'Avanzo, B. et al. *Annals of Epidemiology*, 3, 595-600, 1993
15. LaVecchia, C. et al. *Annals of Epidemiology*, 3, 601-604, 1993
16. James, J.E. *Lancet*, 349, 279-281, 1997.
17. Klatsky, A.L. et al. *American Journal of Epidemiology*, 132, 479-488, 1990.
18. LaCroix, A.Z. et al. *New England Journal of Medicine*, 315, 977-982, 1986.
19. Rosenberg, L. et al. *American Journal of Epidemiology*, 128, 570-578, 1988.
20. Lynn, L.A. and Kissinger, J.F. *Heart & Lung*, 21, 365-371, 1992.
21. Myers, M.G. and Basinski, A. *Archives of Internal Medicine*, 152, 1767-1772, 1992.
22. Greenland, S. *Epidemiology*, 4, 366-374, 1993.
23. Bolton-Smith, C. et al. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 5, 305-310, 1992.
24. Myers, M.G. et al. *American Journal of Cardiology*, 59, 1024-1028, 1987.
25. Myers, M.G. et al. *Canadian Journal of Cardiology*, 6, 95-97, 1990.
26. Graboyes, T.G. et al. *Archives of Internal Medicine*, 149, 637-639, 1989.

27. Chelsky, L.B. et al. *Journal of the American Medical Association*, 264, 2236-2240, 1990.
28. Klatsky, A.L. et al. *Annals of Epidemiology*, 3, 375-381, 1993.
29. Myers, M.G. et al. *Annals of Internal Medicine*, 114, 147-150, 1991.
30. Newby, D.E. et al. *Heart*, 76, 355-357, 1996.

COFFEE AND BLOOD PRESSURE

1. Rosmarin, P.C. et al. *Journal of General Internal Medicine*, 5, 211-213, 1990.
2. Myers, M.G. et al. *American Journal of Hypertension*, 4, 427-431, 1991.
3. Robertson, D. et al. *Journal of Clinical Investigation*, 67, 1111-1117, 1981.
4. Bak, A. and Grobbee, D., *American Journal of Clinical Nutrition*, 53, 971-975, 1991.
5. Robertson, D. et al. *American Journal of Medicine*, 77, 54-60, 1984.
6. MacDonald, T.M. et al. *British Medical Journal*, 303, 1235-1238, 1991.
7. Martin, J.B. et al. *Cafe, Cacao, The*, 30, 281-287, 1986.
8. Martin, J.B. et al. *Preventive Medicine*, 17, 310-320, 1988.
9. Myers, M.G. et al. *Archives of Internal Medicine*, 148, 1189-1193, 1988.
10. Lavallo, W.R. et al. *Health Psychology*, 15, 11-17, 1996.
11. Sung, B.H. et al. *American Journal of Hypertension*, 8, 1184-1188, 1995.
12. Green, P.J. and Suls, J. *Journal of Behavioral Medicine*, 19, 111-128, 1996.
13. Stamler, J. et al. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65 (Suppl) 338S-365S, 1997.

COFFEE AND CHOLESTEROL

1. Urgert, R. and Katan, M.B. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 89, 618-623, 1996.
2. Wahrburg, U. et al. *European Journal of Clinical Nutrition*, 48, 172-179, 1994.
3. D'Amicis, A.D. et al. *International Journal of Epidemiology*, 25, 513-520, 1996.
4. Sanguigni, V. et al. *European Journal of Epidemiology*, 1, 75-78, 1995.
5. Bak, A.A.A. et al. *New England Journal of Medicine*, 321, 1432-1437, 1989.
6. Carson, C.A. et al. *American Journal of Epidemiology*, 138, 94-100, 1993.
7. Fried, R.E. et al. *Journal of the American Medical Association*, 267, 811-815, 1992.
8. Urgert, R. et al. *British Medical Journal*, 313, 1362-1366, 1996.
9. Gurr, M.I. *British Medical Journal*, 314, 680, 1996.
10. Gurr, M.I. *British Journal of Cardiology*, 4, 51-53, 1997.
11. Department of Health, Committee on Medical Aspects of Food Policy. Report on Health and Social Subjects 46, pp 143 and 138. HMSO: London, 1994.
12. British Heart Foundation Statement Nov. 1996.

STIMULANT EFFECTS OF CAFFEINE - REFERENCES

1. Hazenfratz, M. et al. *Human Psychopharmacology*, 6, 277-284, 1991.
2. Smith, A.P. et al. *Neuropsychobiology*, 23, 160-163, 1990.
3. Walsh, J.K. et al. *Psychopharmacology*, 101, 271-273, 1990.
4. Smith, A.P. et al. *Neuropsychobiology*, 27, 217-223, 1993.
5. Smith, A.P. et al. *Journal of Psychopharmacology*, 11(4) 319-324, 1997.
6. Battig, K., Buzzi, R. *Neuropsychobiology*, 16, 126-130, 1986.
7. Leiberman, H.R. Presentation at the 12th ASIC Colloquium, 29 June-3 July, 1987, Montreaux, France.
8. Klatsky, A.L. et al. *Annals of Epidemiology*, 3, 375-381, 1993.
9. Kawachi, I. et al. *Archives of Internal Medicine*, 156, 521-525, 1996.
10. MacIntosh, B.R. and Wright, B.M. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 20, 168-177, 1995.
11. Pasman, W.J. et al. *International Journal of Sports Medicine*, 16, 225-230, 1995.
12. Ferrauti, A. et al. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 37, 258-66, 1997.
13. Jarvis, M.J. *Psychopharmacology*, 110, 45-52, 1993.
14. Dews, P.B. *Annual Review of Nutrition*, 2, 323-341, 1982.
15. Goldstein, A. et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 149, 156-159, 1990.
16. Tiffin, P. et al. *Psychopharmacology*, 121, 494-502, 1995.
17. Muehlbach, M.J., Walsh, J.K. *Sleep*, 18, 22-29, 1995.
18. Horne, J.A., Reyner, L.A., *Psychophysiology*, 33, 306-309, 1996.
19. Horne, J.A., Reyner, L.A., *Occupational and Environmental Medicine*, 56, 289-294, 1999.
20. Holland, M.A. et al. *American Journal of Clinical Nutrition*, 34, 2291-2294, 1981.
21. Acheson, J. et al. *American Journal of Clinical Nutrition*, 33, 989-997, 1980.
22. Costill, D.L. et al. *Medicine and Science in Sports*, 10, 155-158, 1978.
23. Astrup, A. et al. *American Journal of Clinical Nutrition*, 51, 759-767, 1990.
24. Dulloo, A.G. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49, 44-50, 1989.

CAFFEINE AND HABITUATION - REFERENCES

1. L Reyner & J Horne. *Psychophysiology*, 37, 251-256, 2000.
2. L Reyner & J Horne. *Sleep*, 21, 46-50, 1998.
3. L Reyner & J Horne. *Psychophysiology*, 33, 306-309, 1996.
4. A P Smith et al. *Neuropsychobiology*, 23, 160-163, 1990.
5. A P Smith et al. *Journal of Psychopharmacology*, 11, 319-324, 1997.
6. A P Smith et al. *Neuropsychobiology*, 27, 217-223, 1993.
7. Nehlig A. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 23, 563-576, 1999.

8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition.
9. International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM), 1980. Commission of Professional and Hospital Activities, Ann Arbor.
10. K Silverman et al. New England Journal of Medicine, 327, 1109-1114, 1992.
11. P Dews et al. Journal of Clinical Pharmacology, 39, 1221-1232, 2000.

DIURETIC EFFECTS OF CAFFEINE - REFERENCES

1. Nussberger, J. et al. Journal of cardiovascular Pharmacology, 15, 685-691, 1990.
2. Neuhäuser-Berthold, M. et al. Annals of Nutrition & Metabolism, 41, 29-36, 1997.
3. Martof, M.T. and Knox, D.K., Clinical Nursing Research, 6, 186-196, 1997.
4. Stookey, J.D., European Journal of Epidemiology, 15, 181-188, 1999.
5. Creighton, S.M. and Stanton, S.L. British Journal of Urology, 66, 613-614, 1990.
6. Arya, L.A. et al. Obstetrics & Gynecology, 96, 85-89, 2000.
7. Wemple, R.D. et al. International Journal of Sports Medicine, 18, 40-46, 1997.
8. Graham, T.E. et al. Journal of Applied Physiology, 85, 883-889, 1998.
9. Curhan, G.C. et al. American Journal of Epidemiology, 143, 240-247, 1996.
10. Curhan, G.C. et al. Annals of Internal Medicine, 128, 534-540, 1998.
11. Leitzmann, M.F. et al. Journal of American Medical Association, 281, 2106-2112, 1999.