

KAHVENİN KALP SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Asiye Aşlı Tok

Düzce Üniversitesi / Mühendislik Fakültesi / Biyomedikal Mühendisliği

asiyeaslitok@gmail.com

Yasin Yaşar Karip

Düzce Üniversitesi / Mühendislik Fakültesi / Biyomedikal Mühendisliği

ysnkrp1907@gmail.com

Özet

En sık tüketilen içecekler göz önüne alındığında, kahve bu listenin vazgeçilmez bir parçasıdır. Kahvenin hastalıklar, özellikle de kalp hastalıklarına olan etkisi geçmişten günümüze araştırma konusu olmuştur. Geçmişte kahvenin daha çok olumsuz etkileri ele alınmış olsa da günümüzde daha çok hastalıklar üzerine olumlu etkileri ile gündeme gelmektedir. Kahvenin incelenmesi içerdiği değişim gösteren etken maddeler sebebiyle zorlu bir süreçtir. Bu da araştırmaların standardize edilerek yapılmasını gerektirir. Kahvenin özellikle kalp hastalıklarına etkisi ele alındığında bu etkilerin “elektrokardiyogram” ile rahatlıkla tespit edilmesi sağlanmaktadır. Buna ek olarak “fonokardiyogram cihazı” da kalp sesi kaydedilip kalp ile ilgili bazı problemlerin teşhisinde kullanılabilir. Kahvenin kalp hastalıklarına etkisini incelemede bu cihazların yanı sıra bazı metotlar da kullanılmıştır. Bu metotlardan araştırmaların sonucunu belirlerken faydalanılmıştır. Kahvenin kalbe etkileri incelendiğinde, etkilerin kahvenin içerisindeki bileşenlerden meydana geldiği anlaşılmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar, aritmi ve hipertansiyon ile kahve ilişkisiyle ilgili araştırmalarda akut artışların söz konusu olduğu görülmüştür. Araştırmaların geneline bakıldığında bu artış ihmal edilebilecek derecededir. Genel anlamda kahvenin kalp hastalıkları üzerine etkisi konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: kalp, kahve, kafein, kardiyovasküler hastalıklar, aritmi, hipertansiyon

THE EFFECTS OF COFFEE ON HEART HEALTH

Abstract

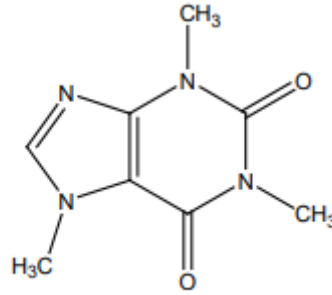
Considering the most commonly consumed beverages, coffee is indispensable part of this list. The effects of coffee on diseases, especially heart diseases, have been a research era from the earlier times. Even though in the past the negative effects of coffee were emphasized, now it is the current issue with its possible positive effects on the diseases. Due to the changing effective substances in the coffee, it makes the examining process tough and difficult. In that sense, this leads to using standardize coffee in the research. From the point of the effects of coffee on heart diseases, they can be easily detected with an “electrocardiogram”. Moreover, the “phonocardiogram device” can help to diagnose some problems about the heart by recording the sound of heart. For examining the effects of coffee on heart diseases, besides these devices, some methods have been preferred. These methods were used to identify the results of the studies. When the effects of coffee on the heart were analyzed, it was found that the effects were caused by the substances in the coffee. In the studies conducted about the relationship between coffee and cardiovascular diseases, arrhythmia, and hypertension, it has been observed that there are acute increases. In general, this increase is negligible. In general, there is no definite conclusion about the effect of coffee on heart diseases.

Keywords: hearth, coffee, caffeine, cardiovascular diseases, arrhythmia, hypertension

1.GİRİŞ

Dünyada en sık (dakikada 2,3 milyon fincan) tüketilen içecekler arasında yer alan kahve, binden fazla kimyasal madde (karbonhidrat, lipit, vitamin, mineral, azotlu bileşik gibi) içerir. Bu yönüyle kompleks bir içecek olan kahvenin bu kadar sık tüketilmesi ve içeriğindeki etken maddeler sebebiyle, insan sağlığı üzerinde etkilerinin olup olmadığı merak konusu olmuştur. Kafein ile birlikte içeriğinde bulunan diğer etken maddelerin de farklı koşullarda değişkenlik göstermesi, araştırmaların standartlaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Etken maddelerin miktarı, üretimi yapılan coğrafyaya, kavrulma yöntemine, demleme şekline göre değişkenlik göstermektedir. İnsanların özellikle uyku dağıtıcı ve dikkat artırma özelliği ile tükettiği kahve üzerine yapılan “Yararlı mı, zararlı mı?” araştırmalarında genel olarak net bir sonuca ulaşıldığı söylenemez. Bu yüzden araştırmalar mümkün olduğunca standardize edilerek yapılmaktadır. Kimi araştırmalar kahvenin, özellikle içeriğindeki kafein sebebiyle insan sağlığını olumsuz etkilediğini belirtirken, bazı araştırmalar ise günlük tüketim miktarı aşılmadığı sürece kahvenin sağlığa birçok yönden faydası olduğunu açıklamıştır. Özellikle kardiyovasküler hastalıkların kahve ile bağlantısı araştırma konuları içerisinde yer almaktadır.

Bu derleme; kahve ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin incelenmesini temel alan araştırmaları bir arada sunmak ve bunlar üzerinden kahvenin kalp sağlığı üzerine etkilerini belirtmek amacıyla hazırlanmıştır.



Şekil1. Kafeinin Moleküler Yapısı (Cano-Marquina ve diğ. 2013)

2.MATERYAL VE METOD

Literatür incelendiğinde; kahvenin insan sağlığı üzerine etkisi, keşfinden bu yana merak konusu olmuştur. Yapılan ilk araştırmalarda ağırlıklı olarak insan sağlığını olumsuz etkilediği ifade edilse de günümüzde bu durum daha spesifik bir şekilde ele alınmaktadır. Kahvenin içeriğinde bulunan kafeinin kardiyovasküler etkisi kan basıncında ve kalp hızında akut bir artışa sebep olur. Bu değişimin kalp rahatsızlığı bulunan insanlarda koroner kalp hastalıkları ve inme için risk oluşturabileceği belirtilmektedir. Ancak yapılan araştırmalar kahve içeriğinde binden fazla etken madde bulunduğu için tam olarak netlik kazanmamıştır.

Bileşenler	Yeşil Kahve Çekirdeği		Orta Kavrulmuş Kahve Çekirdeği	
	Arabika Kahve (g/100g)	Robusta Kahve (g/100g)	Arabika Kahve (g/100g)	Robusta Kahve (g/100g)
Karbonhidrat				
Sakkaroz	6.0-9.0	0.9-4.0	4.2	1.6
İndirgen Şeker	0.1	0.4	0.3	0.3
Polisakkaritler	34-44	48-55	31-33	37
Lignin	3.0	3.0	2.0	2.0
Pektin	2.0	2.0	2.0	2.0
Nitrojenli Bileşenler				
Protein/peptidler	10.0-11.0	11.0-15.00	7.5-10	7.5-10
Serbest amino asitler	0.5	0.8-1.0		
Kafein	0.9-1.3	1.5-2.5	1.1-1.3	2.4-2.5
Trigonelin	0.6-2.0	0.6-0.7	1.2-0.2	0.7-0.3
Lipidler				
Kahve yağı	15-17.0	7.0-10.0	17.0	11.0
Diterpenler	0.5-1.2	0.2-0.8	0.9	0.2
Asitler ve esterler				
Klorojenik asitler	4.1-7.9	6.1-11.3	1.9-2.5	3.3-3.8
Alifatik asitler	1.0	1.0	1.6	1.6
Kinik asit	0.4	0.4	0.8	1.0
Melanoidinler	-	-	25	25

*Kuru Madde

Tablo1. Yeşil ve orta kavrum Arabika ve Robusta kahve çekirdeklerinin kimyasal kompozisyonu (Farah, 2012)

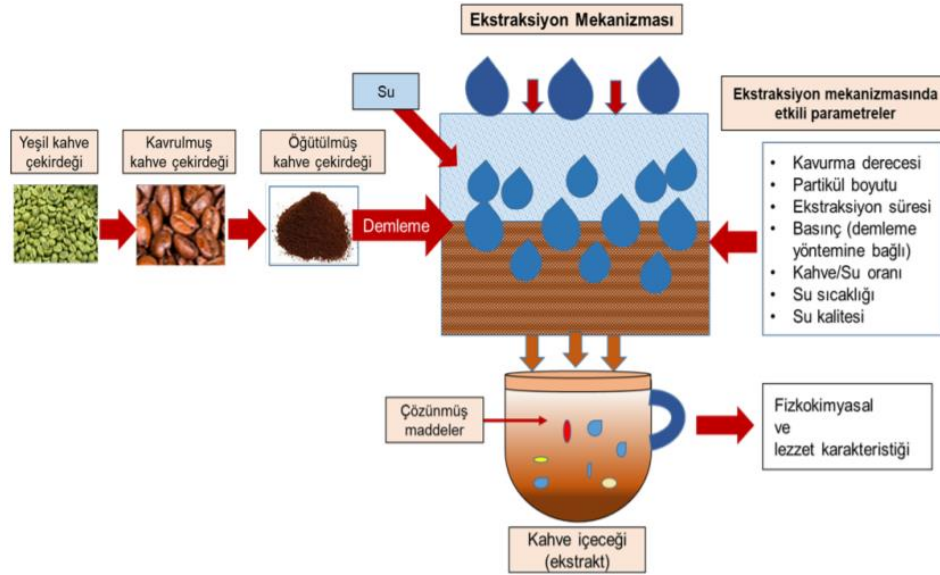
Kahve tüketildikten belli bir süre sonra oluşan kalp hızındaki artma, kalp rahatsızlığı olan bireylerde EKG verileri incelenerek gözlemlenebilmektedir. EKG yani “elektrokardiyogram” yüzey elektrotları sayesinde fizyolojik sinyalleri tespit eder. Kalp kasının ve sinirsel iletim sisteminin çalışmasını incelemek üzere tasarlanan bu yöntem; kalp genişlemesi, kalp büyümesi, kalbe giden kan miktarındaki azalma, yeni veya eski kalp hasarları, kalp ritim problemleri ve değişik kalp ve kalp zarı hastalıkları hakkında önemli bilgiler verebilmektedir.^[1] Buna ek olarak kalp üzerine etkiler “fonokardiyogram cihazı” ile de tespit edilebilir. Bir fonokardiyogram, bir fonokardiyografi çizelgesinde görsel olarak temsil edilebilen kalp seslerinin kaydıdır. Bu, hastanın tedaviye yanıt verip vermediğini belirlemek için yapılan takipler de dahil olmak üzere ileride başvurmak üzere anormal kalp seslerinin kaydını yapmak için yararlı olabilir. Bu testler, başka türlü tanımlanamayan bir tıbbi problemin göstergesi olan kalp seslerindeki ince ve hafif duyulabilir değişikliklerin tespitinde de değerli olabilir.^[2] Bu yöntemler kahvenin kardiyovasküler etkisini açıklama konusunda fizyolojik sinyalleri anlamlı hale getirmemizi sağlar.

Geniş kitleler üzerinde yapılan araştırmalarda sonucu tayin etme konusunda yardımcı istatistiksel metotlar vardır. Bu metotlardan bazıları; meta-analiz, kesitsel çalışma, vaka kontrol çalışması ve kohort tipi çalışmalardır. Meta analiz; belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının istatistiksel analizini yapma yöntemidir. Meta-analizi, klinikçilere ve tıbbi araştırmacılara çeşitli çalışmaların sonuçlarını özetleyen nicel yöntemler sunar ve sonuçların birleştirilmesi ile ortak yargıya ulaşmalarını sağlar.^[3] Kesitsel çalışma, ilgilenilen hastalığın toplumdaki sıklığının (prevalansının) araştırıldığı, topluma genellenebilir sonuçlar elde edilen, toplumun tamamının veya temsil eden bir örneğinin incelendiği çalışmalardır. “Hastalık” (ilgilenilen sonuç) ile ilişkili olabilecek etkenleri (faktörleri) belirlemek amacı ile de planlanabilir. Etken ve sonucun aynı andaki durumu değerlendirilir. Veriler anket ve/veya muayene, laboratuvar incelenmesi gibi çeşitli yollarla elde edilebilir.^[4] Vaka kontrol çalışması, genellikle (ama her zaman değil) geriye doğru çalışır. Önce bir sonlanım belirlenir (mesela bir hastalık) ve geriye dönük olarak bu hastalığa yol açmış olabilecek maruziyetler sorgulanır ya da araştırılır. Bu gruba “vaka grubu” adı verilir. Bu vaka grubunun geldiği toplumdan benzer özellikte bir kontrol grubu alınarak bu grubun da geriye dönük maruziyetleri sorgulanır ve iki grup arasında maruziyet prevalansları ya da miktarları karşılaştırılır.^[5] Kohort çalışmaları, ortak özelliklere sahip hastaların oluşturduğu grup demektir. Kohort çalışma, bir grup hastanın zaman içinde takip edildiği çalışma şeklidir.^[6] Örneğin, bir araştırmacı

kahve ile kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi incelemek isterse, başlangıçta kahve içenleri belirler ve bu grubun kalp hastalığına yakalanma oranlarını karşılaştırır.

3. BULGULAR

Dünya Sağlık Örgütü kahveyi, 1991 – 2016 yılları arasında “kanserojen” olarak değerlendirmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda bunun tam tersi etkiler gözlenmiştir. Bu çalışmaların yapılma aşaması incelendiğinde aşılması gereken temel zorluk kahvenin standardize edilmesidir. Bu problemin sebebi kahvenin içeriğinde bulunan karbonhidratlar, lipitler, azotlu bileşikler, vitaminler, mineraller, alkaloidler ve fenolik bileşiklerin de dahil olduğu binden fazla kimyasal bileşiklerdir. Temel olarak Arabica veya Robusta olarak iki cinse ayrılır. Robusta cinsi kahvelerin içindeki kafein oranı Arabica’ya göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Türk kahvesinin fizikokimyasal etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda orta kavrulmuş (155°C’de, 18 dk.) Arabika kahve çekirdeğiyle hazırlanmış Türk kahvesinde kafein miktarı 571 mg/L olarak belirlenmiştir.^[7] Bu etken maddeler üretimi yapılan coğrafyaya kahvenin cinsine, kavrulma derecesine, demleme yöntemine ve tüketilme miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Ayrıca kahvenin demleme şekli, vücutta yarattığı etkiyi de değiştirebilir. Mesela kahvenin bir filtre kağıdından süzülmediği demleme yöntemlerinde (french press, moka pot, Türk kahvesi gibi), kahvede bulunan diterpenlerin serum kolesterol seviyelerini küçük bir miktar da olsa arttırabileceği yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Kahvenin içerisinde bulunan bileşiklerin kardiyovasküler rahatsızlıklar üzerine etkisi geçmişten bugüne merak konusu olmuştur.



Şekil 2. Kahve içeceğinin fizikokimyasal özellikleri ve lezzet profilini etkileyen ana parametreler (Cordoba ve diğ., 2020)

Kahvenin kalp hastalıkları üzerine etkisi, içeriğinde bulunan bileşiklerden kaynaklıdır. Bu etkiler; Adenozin reseptörleri üzerine antagonist etki, fosfodiesterazların inhibasyonu (sikliknukleotidlerde artış), MSS aktivasyonu (adrenal bezlerden katekolamin salınımı), adrenal korteksin uyarılması (kortikosteroidlerin salınımı) renal etkiler (diürez, natriürez, RAAS sistemin aktivasyonu)^[2] şeklindedir. Ayrıca etken maddeler serum LDL ve toplam kolesterol düzeyine, toplam plazma homosistein seviyesine ve hipertansiyona etki edebilir.^[8]

Kahvenin serum lipit seviyesi üzerine etkisini araştırmak için bir çalışmada normal kolesterol seviyelerine sahip 109 yetişkin takip edilmiştir. 2 farklı kahve demleme yöntemi kullanılarak elde edilen (kaynatma ve filtre) kahve son olarak da kahve tüketmeyenlerden oluşan 3 gruba ayrılmıştır. Bu çalışma

sonucunda kaynamış kahve tüketen grubun kolesterol oranı ciddi seviyede artmıştır. LDL kolesterol seviyesinde ise anlamlı bir artış olmamıştır. Diğer iki grupta da herhangi anlamlı artış gözlemlenmemiştir.^[9] Buna benzer çalışmaları içeren meta-analiz çalışmasında kaynamış kahve tüketen insanların serum LDL ve kolesterol oranlarında değişiklik olduğu ancak filtre kahve tüketen insanlarda ciddi değişiklikler olmadığı gözlemlenmiştir. Toplam plazma homosistein konsantrasyonu yüksekliğinin; koroner kalp hastalıkları, inme ve perifer vasküler hastalıkların da dâhil olduğu kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir.^[10]

Kahve tüketiminin yoğun olduğu ülkelerde yapılan araştırmalarda, tüketilen kahve miktarının artması ile homosistein yoğunluğu yüksekliğinin de lineer olarak artmakta olduğu gözlemlenmiştir. Sekiz vaka-kontrol çalışmasının değerlendirildiği iki ayrı meta-analiz çalışmasında günlük en az 5 fincan kahve tüketenlerin kahve içmeyenlere göre koroner kalp hastalık riskinin %40-60 daha fazla olduğu bulunmuştur.^[11] Ancak kahve tüketiminin koroner kalp hastalığı riskini artırdığına dair yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Sofi ve ark.nın^[12] vaka kontrol ve 10 kohort çalışmasından oluşan meta analiz çalışmasında; vaka kontrol çalışmalarında, fazla miktarda kahve tüketimiyle KKH arasında anlamlı ilişki saptanmasına rağmen, uzun vadeli kohort çalışmalarda bu ilişki bulunmamıştır. Garcia ve ark.'nın çalışmasında ise kahve tüketiminin KKH riskini artırdığına dair herhangi bir kanıt gösterilmemiş olup,^[13] Kleemola ve ark. 'nın çalışması da bu sonucu desteklemektedir.^[14] Farklı bir araştırmada ise kahve tüketiminin ölüm riski üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 50 ve 71 yaşları arasında değişen 400 bin insan yer almıştır. Kahve tüketiminin kalp sağlığı ve diğer hastalıklarla ilişkili ölüm riskiyle ters orantılı olduğu ve en düşük riskin günlük 2-4 fincan kahve tüketen bireyler arasında olduğu sonucuna varılmıştır.^[15] Yayımlanan çalışmalardan hareketle kahve tüketiminin kalp rahatsızlığı üzerine etkisini kesin olarak ifade etmek zordur. Ancak tüketilen kahve miktarı günlük olarak ılımlı düzeyde (2-3 fincan) tutulduğunda koroner kalp rahatsızlığı riski oluşturmadığı söylenebilir.

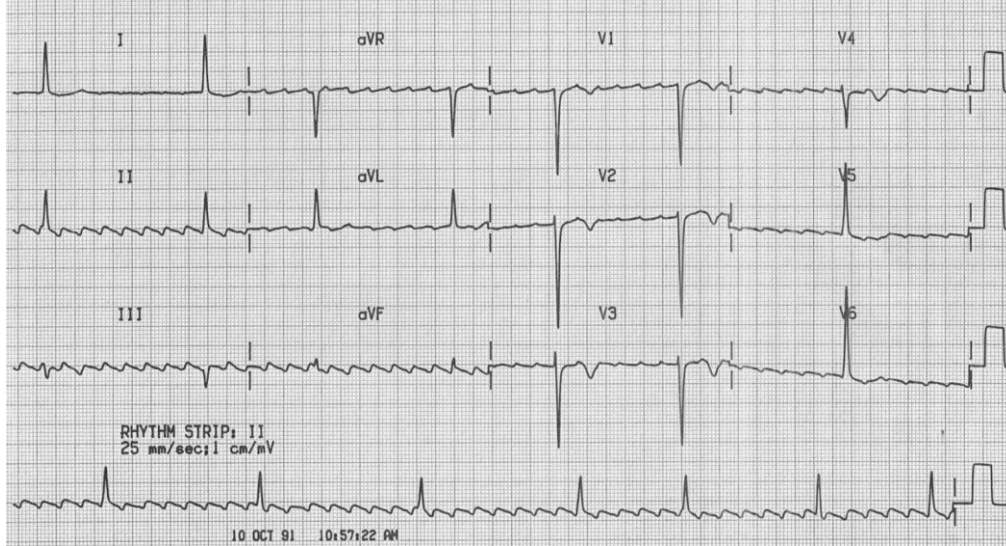
Hipertansiyon, kanın damarlardan geçerken yüksek basınç uygulaması ve bu basınçla damar duvarı yüzeyinde tahribata yol açması sonucu meydana gelen rahatsızlıktır. Genel olarak kan akışının bozulmasına neden olan hipertansiyon koroner kalp hastalıkları ve inme için risk faktörü oluşturur. Kahvenin kan basıncına etkisi konusu ele alındığında, yapılan çalışmalarda üç farklı sonuca varıldığı görülmüştür. Bunlar kahvenin kan basıncına olumlu etki etmesi, olumsuz etki etmesi ve hiçbir etki etmemesi sonuçlarıdır. Kafein tüketmeyen kişilerde kan basıncının artması akut kan basıncı artışıyla ilişkilendirilirken, kahve tüketen kişilerde ihmal edilebilir düzeyde kan basıncında artış gözlenmektedir.

Yapılan çalışmalarda adenosin A2A reseptörleri ile ilişkili gen polimorfizmi olan kişilerin kahve tüketiminin kan basıncında akut bir artışa sebep olduğu görülmüştür. Kahvenin akut etkileri geçici olduğundan ve kahve düzenli tüketildiğinde bu etkilere karşı tolerans oluştuğundan kalıcı bir sorun meydana gelmemektedir. Kahve, hipertansiyon, kan basıncı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan on adet randomize kontrollü çalışma meta-analizi ve 5 kohort tipinde çalışma sonrasında günde 2-6 fincan arası kahve tüketen bireylerin sistolik ve diastolik kan basınçları ölçülmüştür.^[16] Sonuçlar arasında karşılaştırma yapıldığında bir fark gözlenmemiştir.

Diğer bir kohort tipi çalışmada, günlük bir fincan kahve içen 1017 adet sağlıklı erkek, 33 yıl süresinde takip edilmiştir. Sistolik ve diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında en az 1 mmHg artma olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde kahvenin hipertansiyon oluşumuna bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.^[17]

Kahve tüketimi sonucu, kan basıncı artışının akut veya kronik olma durumu aslında kişiden kişiye değişebilir. Bu değişimi kişinin genetik yapısı, sigara kullanıp kullanmaması gibi faktörler etkiler.

Aritmi, ritim bozukluğu sonucunda kalp ritminin düzensiz hale gelmesidir. Kaliforniya'da yaşayan 130.054 kişi üzerinde yapılan Kaiser Permanente çalışması 17 yıl sürmüştür. Çalışma sonucunda kahve içme alışkanlığı ile aritmi sebebiyle hastaneye gitme oranında doğrusal olmayan bir ilişki gözlenmiştir. Aritmi ve kahve ilişkisi ile ilgili yapılan fazla bir çalışma yoktur. Yapılan çalışmalara bakıldığında günde 3 – 4 fincan kahvenin aritmiye sebep olmayacağı söylenebilir.^[18]



Şekil3. EKG’de Düzensiz Ritim Aile_6ab0d.pdf. (t.y.). Geliş tarihi 5 Aralık 2021, gönderen https://www.ktu.edu.tr/dosyalar/aile_6ab0d.pdf

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada tüketimi gün geçtikçe artan ve bolca kafein içeren kahvenin kalp hastalıkları üzerine etkisi konusunda kesin bir sonuca varıldığı söylenemez. Kahvenin içinde bulunan yararlı maddeler ve antioksidanlar kahvenin sağlık için olumlu etki gösterdiğini düşündürse de fazla miktarda içilen ve doğru tüketilmeyen kahvenin tam tersi etkileri söz konusu olabilir. Karşılaşılan etkiler aslında, kahvenin hangi tür olduğuna, nasıl bir yöntemle pişirildiğine, günlük tüketim miktarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunların yanında kahve kavrulurken değişen kafein ve bazı sekonder metabolit oranları, kahvenin yanında şeker veya sigara kullanımı faktörleri kahvenin kalp hastalıklarına olan etkisini değiştirir. Bu konu üzerine yapılan çalışmaların genelinde, kahve tüketimi kahvenin sıvı halini kastettiğinden kuru kahvenin içeriği ve içeriğindeki maddelerin ne oranda vücuda alınabildiği konusunda detaylı bir bilgiye sahip olunamamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tomak, Ö. (t.y.). DERİN ÖĞRENME ALGORİTMALARININ EKG ARİTMİLERİNİN SINIFLANDIRILMASINDA DEĞERLENDİRİLMESİ. 171.
2. 2017YL57595.pdf. (t.y.). Geliş tarihi 29 Kasım 2021, gönderen <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/4079/2017YL57595.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. 421499.pdf. (t.y.). Geliş tarihi 5 Aralık 2021, gönderen <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/421499epidemioloji>
4. 6. Hafta.pdf. (t.y.). Geliş tarihi 7 Aralık 2021, gönderen https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/138301/mod_resource/content/1/epidemioloji%206.%20hafta.pdf
5. Vaka – Kontrol Çalışması: Geriye doğru araştırma – Acilci.Net. (t.y.). Geliş tarihi 7 Aralık 2021, gönderen <https://acilci.net/vaka-kontrol-calismasi/>
6. Ozhan Caparlar, C., & Donmez, A. (2016). What is Scientific Research and How Can it be Done? Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation, 44(4), 212-218. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2016.34711>
7. Ayseli, M. T., Kelebek, H., Selli, S. (2021). Elucidation of aroma-active compounds and chlorogenic acids of Turkish

8. Geleijnse JM. Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(5):963-70.
9. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46(2): 101-23. doi: 10.1080/10408390500400009
10. Bak AA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med* 1989; 321(21): 1432-7. doi: 10.1056/nejm198911233212103
11. Bak AA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med* 1989; 321(21): 1432-7. doi: 10.1056/nejm198911233212103
12. Kawachi I, Colditz GA, Stone CB. Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis. *Br Heart J* 1994; 72(3): 269-75.
13. Sofi F, Conti A, Gori AM, Luisi MLE, Casini A, Abbate R, Gensini GF. Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2007;17(3):209-23
14. Garcia EL, van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode MK, Hu FB. Cohort study coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective. *Circulation*. 2006;113(17):2045-53.
15. 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(22):3393-3400.
16. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1981; 67(4): 1111-7.
17. Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, Brancati FL, Cooper LA, Liang KY, et al. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med* 2002; 162(6): 657-62.
18. Klatsky AL, Hasan AS, Armstrong MA, Udaltsova N, Morton C. Coffee, caffeine, and risk of hospitalization for arrhythmias. *Perm J* 2011; 15(3): 19-25.