

# Потребление кофе и здоровье: зонтичный обзор метаанализов различных последствий для здоровья. Расширенный реферат

Кучеров Ю.Н. к.т.н., научный сотрудник

ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»  
109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

Кофеин, что подтверждается целым рядом научных исследований – наиболее распространенное психоактивное вещество в мире. Он содержится в целом ряде распространенных продуктов питания, таких как кофе, безалкогольные энергетические напитки, чай и шоколад. В последнее время повысился интерес к теме позитивного или негативного воздействия этого вещества на психическое и физическое здоровье человека. Чтобы дать отечественным специалистам возможность ознакомиться с результатами актуальных исследований этой темы, нами был подготовлен расширенный реферат обзора «Потребление кофе и здоровье: зонтичный обзор метаанализов различных последствий для здоровья» опубликованного в *British Medical Journal* исследователями из Университета Саутгемптона R. Poole, O.J. Kennedy, P. Roderick, J. Parkes, а также J.A. Fallowfield и P.C. Hayes из Университета Эдинбурга (*BMJ* 2017; 359: j5024). В своей работе авторы сосредоточились исключительно на воздействии, оказываемом на здоровье человека кофе, не рассматривая другие содержащие кофеин субстанции.

**Ключевые слова:** кофеин, кофе, метаанализ, рандомизированное контролируемое исследование, болезнь Альцгеймера, заболевания печени.

**Для цитирования:** Кучеров Ю.Н. Потребление кофе и здоровье: зонтичный обзор метаанализов различных последствий для здоровья. Расширенный реферат. *Наркология* 2019; 18(1): 97-110.

**DOI:** 10.25557/1682-8313.2019.01.97-110

**Автор для корреспонденции:** Кучеров Юрий Николаевич; **e-mail:** uryi222@rambler.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 28.01.2019.

## Coffee consumption and health: an umbrella review of meta-analyses of various health effects. Extended essay

Kuchеров Ju.N.

Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow Department of Health  
Moscow, Russia

Caffeine, as demonstrated by a number of scientific studies, is the most common psychoactive substance in the world. It is present in a wide range of common foods, such as coffee, non-alcoholic energy drinks, tea and chocolate. Recently, interest in the problem of positive or negative effects of the substance on the mental and physical health of a person has increased. To give Russian specialists the opportunity to get acquainted with the results of current research on the topic, we prepared an extended abstract of the review «Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes» published in the *British Medical Journal* by researchers from Southampton University R. Poole, O.J. Kennedy, P. Roderick, J. Parkes, and J.A. Fallowfield and P.C. Hayes from the University of Edinburgh (*BMJ* 2017; 359: j5024). In their work, the authors focused solely on the effects on coffee of the human health, without considering other caffeine-containing substances.

**Keywords:** caffeine, coffee, meta-analysis, randomized controlled trial, Alzheimer's disease, liver disease.

**For citation:** Kuchеров Ju.N. Coffee consumption and health: an umbrella review of meta-analyses of various health effects. Extended essay. *Narkologia [Narcology]* 2019; 18(1): 97-110. (In Russ.)

**DOI:** 10.25557/1682-8313.2019.01.97-110

**Corresponding author:** Kuchеров Jury; **e-mail:** uryi222@rambler.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Accepted:** 28.01.2019.

## Введение

Кофе — один из наиболее широко употребляемых в мире напитков [1]. В масштабах популяции важное значение может иметь даже незначительное воздействие на состояние здоровья. Существуют различные мнения о том, приносит ли кофе пользу или вред здоровью, причем они разнятся в зависимости от заболеваний [2].

Жареный кофе представляет собой смесь более чем из 1000 биоактивных соединений [3], некоторые из которых потенциально обладают антиоксидантным, противовоспалительным, антифибротическим или предотвращающим возникновение онкологических заболеваний эффектом, обеспечивающим биологическое правдоподобие для недавних эпидемиологических. Ключевые активные компоненты включают в себя кофеин, хлорогеновую кислоту, а также дитерпены — кафестол и кахвеол.

Существуют обширные исследования, документирующие биохимию кофе [4]. Кофе проходит химическую метаморфозу начиная с зеленого необжаренного зерна, его типа (Арабика или Робуста), степени обжарки. Приготовление включает в себя степень тонкости помола, способ варки. Все эти компоненты будут оказывать воздействие на биохимический состав полученной в итоге чашки напитка [5—7]. Затем генотип и кишечные микробиомы индивида определяют биологическую доступность и тип кофейных метаболитов, которые будут оказывать свое воздействие в данном конкретном случае [8].

Проводившиеся исследования рассматривали ассоциацию между кофе как действующим агентом и различными исходами, включая смертность от всех причин, онкологические заболевания, болезни сердечно-сосудистой, метаболической, нервной, костно-мышечной, желудочно-кишечной систем, а также печени. Кроме того, рассматривалось влияние кофе на беременность. Большинство исследований по своему дизайну носили наблюдательный характер, опираясь на результаты свидетельств кросс-секционных и когортных исследований, а также исследований случай-контроль. Результаты часто обобщались в форме систематических обзоров или метаанализов. Ранее авторы уже рассматривали связь между потреблением кофе и циррозом печени [9], а также гепатоцеллюлярной карциномой [10], выявив для обоих случаев заметную благоприятную ассоциацию. Результат наблюдательного исследования может позволить предположить наличие ассоциации, однако оно не в состоянии привести к утверждениям каузативного характера, хотя методы, основанные на рандомизации Менделя, менее подвержены смешиванию эффектов. До того, как станет до кон-

ца понятен потенциал кофе в предотвращении конкретных заболеваний, необходимо интервенционное исследование, в идеальном случае в форме рандомизированного контролируемого испытания.

Однако, до проведения интервенционного исследования, необходимо систематически оценить весь корпус свидетельств высокого уровня о влиянии потребления кофе на различные заболевания. Подобный подход поможет поместить в соответствующий контекст весь спектр ассоциаций потребления кофе с различными последствиями для здоровья, а также, что представляется важным, оценить наличие в существующих результатах исследований указаний на какой-либо вред, который может быть ассоциирован с повышенным потреблением кофе. Чтобы собрать воедино большой объем результатов исследований влияния потребления кофе на состояние здоровья, авторами был проведен зонтичный обзор существующих метаанализов.

## Методы

В рамках зонтичного обзора происходит систематический поиск, организация и оценка существующих данных многочисленных систематических обзоров и/или метаанализов по всем результатам для здоровья, вызванных конкретным агентом (exposure) [11]. Авторами был проведен обзор потребления кофе и его различных последствий для здоровья путем систематического поиска метаанализов, основным предметом которых было исследование потребления кофе, или где потребление кофе анализировалось в одной из субгрупп [11]. Потребление, обычно измеряемое в чашках в день, в рамках метаанализов позволяет произвести приблизительную оценку своего воздействия, поэтому авторами было решено включить в зонтичный обзор исключительно метаанализы. Из обзора целенаправленно исключались систематические обзоры без метаанализа.

Поиск источников проводился по базам PubMed, Embase, CINAHL и Кохрейновской базе систематических обзоров с момента начала их функционирования по июль 2017 года. Материалы включались в исследование, если они представляли собой метаанализы и проводились систематическими методами. Авторами исследовались все последствия для здоровья, на которые оказывало влияние потребление кофе, в том числе декофеинизированное, за исключением генетических полиморфизмов для его метаболизма. Если в статье упоминалось несколько последствий для здоровья, то они рассматривались по отдельности.

Оценка методологического качества метаанализов проводилась с помощью инструмента для оценки си-

стематических обзоров AMSTAR [12]. Для оценки качества доказательности каждого результата, включенного в зонтичный обзор, авторами использовалась классификация, предложенная рабочей группой GRADE [13].

Авторами проводился повторный анализ каждого метаанализа, с использованием модели Тер-Симоняна и Лейрда, принимающей во внимание как вариации в рамках одного исследования, так и наличествующие между исследованиями [14]. Повторному анализу не подвергались метаанализы «случай-контроль» из-за ограниченного количества опубликованных оценок числа случаев, контролей/участников и оценок каждой дозы кофе, необходимых для анализа «случай-контроль».

В случае, если авторам не удавалось провести повторный анализ результатов метаанализа, в настоящую работу включались извлеченные из него итоговые данные, а также, при наличии, данные о гетерогенности исследования и возможной предвзятости публикации.

## Результаты

В результате систематического поиска и отбора был выявлен 201 метаанализ наблюдательных исследований, содержащийся в 135 статьях и представлявший 67 уникальных результатов, а также 17 метаанализов рандомизированных контролируемых испытаний в шести статьях с девятью уникальными результатами. Среднее число метаанализов на результат для наблюдательных исследований составило 2 (межквартильный интервал 1-4, диапазон 1-11). Двадцати двум исходам было посвящено по одному метаанализу. Для метаанализов рандомизированных контролируемых испытаний исходы ограничивались систолическим и диастолическим давлением крови, общим холестерином, холестерол-липопротеинами низкой плотности, холестерол-липопротеинами высокой плотности, триглицеридами, а также тремя исходами, связанными с беременностью: преждевременными родами, малому размеру для гестационного возраста, весу при рождении.

Наиболее часто изучалось высокое потребление кофе в сравнении с низким/отсутствием потребления. Значимый положительный эффект был отмечен для 19 состояний здоровья, отрицательный — для шести. 34 оставшихся случая выявляли положительные или отрицательные ассоциации, не достигавшие, однако, значимого уровня. Подобным же образом при сравнении любого (регулярного) потребления с отсутствием потребления значимый положительный эффект был отмечен для 11 состояний здоровья, отрицательный — для трех. Наконец, для одной лишней чашки в день

значимый положительный эффект был отмечен для 11 состояний здоровья, отрицательный — для трех. Восемь из 18 исследований [15-23], рассматривавших нелинейность для ассоциации с одной чашкой в день, обнаружили значимый эффект.

### *Смертность от любых причин*

В последнем метаанализе Grosso et al. наивысший уровень потребления при нелинейном анализе «доза-реакция» (семь чашек в день), ассоциировался с 10%-ным снижением риска смертности от любых причин (относительный риск 0,90, 95%-ный доверительный интервал 0,85-0,96) [24], однако суммарные оценки показывают, что наибольшее снижение относительного риска ассоциировалось с потреблением трех чашек в день (0,83, 0,83-0,88) в сравнении с отсутствием потребления. Разделение по гендерному признаку привело к аналогичным результатам. В отдельной статье, несмотря на высокий показатель нелинейности ( $P < 0,001$ ), авторы провели линейный анализ «доза-реакция» и выявили, что потребление одной лишней чашки в день ассоциировалось с 4%-ным снижением риска смертности от любых причин (0,94, 0,94-0,97) [23]. Очевидно благоприятная ассоциация между кофе и смертностью от любых причин прослеживалась и по всем более ранним метаанализам. Высокое в сравнении с низким потребление декофеинезированного кофе также ассоциировалось со снижением показателей смертности от любых причин. Обобщенные оценки указывают на наивысший положительный эффект при потреблении трех чашек в день (0,83, 0,85-0,89) [24] при нелинейном анализе «доза-реакция».

### *Заболевания сердечно-сосудистой системы*

Потребление кофе постоянно ассоциировалось с нелинейным снижением уровня смертности от всех причин, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ишемической болезнью сердца, инсультов, с обобщенными оценками, указывающими на наибольшее сокращение относительного риска при потреблении трех чашек кофе в день [24]. В сравнении с лицами, не употреблявшими кофе, риск сокращался на 19% (относительный риск 0,81, 95%-ный доверительный интервал 0,72-0,90) для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, 16% (0,84, 0,71-0,99) для смертности от ишемической болезни сердца, и 30% (0,70, 0,80-0,90) — для смертности от инсульта при данном уровне потребления. Увеличение потребления свыше трех чашек в день не ассоциировалось с вредом, однако положительный эффект был несколько менее выражен, а оценки при наивысших уровнях потребления не достигали значимых показателей. При

стратификации в рамках одной и той же статьи по гендерному признаку, при высоких уровнях потребления женщины, как представляется, имеют меньшие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца и большие в случае инсульта [24]. В еще одном метаанализе, где не проводилась проверка на нелинейность зависимости, потребление одной лишней чашки в день ассоциировалось со сниженным на 2% риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0,98, 0,95-1,00) [25]. Также существуют свидетельства пользы от высокого, в сравнении с низким, потребления кофе после инфаркта миокарда, а также меньшего риска смертности (отношение рисков 0,55, 95%-ный доверительный интервал 0,45-0,67) [26].

Потребление кофе нелинейно ассоциировалось со снижением риска случайного сердечно-сосудистого заболевания (относительный риск 0,85, 95%-ный доверительный интервал 0,80-0,90), ишемической болезни сердца (0,90, 0,84-0,97) и инсульта (0,80, 0,75-0,86), при этом обобщенные данные указывают о наибольшей пользе при употреблении от трех до пяти чашек в день [15]. Этот показатель не модифицируется очевидным образом в зависимости от гендера. Риск также сокращался при сравнении высокого и низкого уровня потребления, однако не достигал значимого показателя. Любое потребление в сравнении с отсутствием потребления также ассоциировалось с положительным воздействием на инсульт (0,89, 0,81-0,97) [27]. Как высокое в сравнении с низким потребление кофе, так и одна дополнительная чашка в день ассоциировались с меньшим риском фибрилляции предсердий, но ни один из этих показателей не достиг уровня значимости [28]. Отсутствует значимая ассоциация между потреблением и риском венозной тромбоэмболии [29]. Существует нелинейная ассоциация между потреблением и сердечной недостаточностью, при этом суммарные оценки указывают, что наиболее позитивное влияние оказывает прием четырех чашек в день (0,89, 0,81-0,99) [20], с незначительно повышенным риском сердечной недостаточности при потреблении свыше 10 чашек в день (1,01, 0,90-0,99), хотя значимый уровень достигнут не был [20]. Для гипертонии не было выявлено сколько-нибудь значительного риска при любых уровнях потребления, как при нелинейном анализе «доза-реакция» [30], так и при сравнении любого уровня потребления с отсутствием потребления [31]. При сравнении высоких и низких уровней потребления декофеинизированного кофе явных свидетельств благоприятного воздействия на сердечно-сосудистые заболевания выявлено не было [15].

В метаанализе рандомизированных контролируемых испытаний у потребителей кофе в сравнении

с контрольной группой была показана незначительная положительная ассоциация потребления с кровяным давлением, однако она не достигла значимого показателя [31]. Однако, как представляется, потребление постоянно ассоциируется с неблагоприятными изменениями в липидном профиле, со средними различиями в общем холестерине (0,19 ммоль/л, 95%-ный доверительный интервал 0,10 ммоль/л-0,28 ммоль/л) [32], холестерол-липопротеинах низкой плотности (0,14 ммоль/л, 0,04 ммоль/л-0,25 ммоль/л) [32], триглицеридах (0,14 ммоль/л, 0,04 ммоль/л-0,24 ммоль/л) [32], выше в группе с интервенцией кофе, нежели в контрольной (1 ммоль/л холестерина = 38,6 мг/дл, 1 ммоль/л триглицерида = 88,5 мг/дл) [33]. Потребление ассоциировалось с пониженным уровнем холестерол-липопротеинов высокой плотности (-0,002 ммоль/л, от -0,2 ммоль/л до 0,54 ммоль/л), однако этот показатель не достиг значимого уровня. Повышение концентрации холестерина смягчалось при употреблении фильтрованного кофе в сравнении с нефилтрованным (вареным) кофе, с весьма незначительным ее (концентрации) ростом (среднее различие 0,09 ммоль/л, 0,02-0,17) [32]. Отсутствовали значимые изменения для холестерол-липопротеинов низкой плотности или триглицеридов. Аналогично и декофеинизированный кофе оказывал пренебрежимо малое влияние на липидный профиль [32].

#### *Онкологические заболевания*

Метаанализ 40 когортных исследований продемонстрировал меньшую заболеваемость раком в случае высокого в сравнении с низким уровня потребления кофе (относительный риск 0,82, 95%-ный доверительный интервал 0,74-0,89) [34], любого потребления в сравнении с отсутствием потребления (0,87, 0,82-0,92) (38), и одной дополнительной чашки в день (0,97, 0,96-0,98) [34]. В одной из статей отмечалось, что у некурящих, потребляющих одну лишнюю чашку в день, на 2% снижается риск смерти от рака (0,98, 0,96-1,00) [24]. Для курящих в статье приводились только результаты нелинейного анализа, риск смерти от рака увеличивался при всех уровнях потребления кофе, достигая значимых показателей при уровне свыше четырех чашек в день.

Высокое в сравнении с низким потребление кофе ассоциировалось со снижением риска рака простаты [35], эндометриального рака [36], меланомы [37], рака полости рта [35], лейкемии [34], немеланомного рака кожи [38] и рака печени [39]. Для эндометриального рака [35], рака простаты [40], меланомы [41] и рака печени [39] также отмечалась значительная положительная линейная зависимость «доза-результат».

Постоянные негативные ассоциации были выявлены для рака легких при высоком в сравнении с низким уровне потребления кофе (отношение шансов 1,59, 95%-ный доверительный интервал 1,26-2,00) [42], любом потреблении в сравнении с отсутствием потребления (сравнительный риск 1,28, 1,12-1,47) [43], и одной лишней чашке в день (1,04, 1,03-1,05) [43]. Этот эффект, однако, уменьшался в тех исследованиях, данные которых были скорректированы с учетом курения и не наблюдался у лиц, никогда не куривших. В последнем по времени публикации метаанализе любое потребление в сравнении с отсутствием потребления у лиц, никогда не куривших, ассоциировалось с 8%-ным снижением риска развития рака легких (0,92, 0,75-1,10) [43], а в исследованиях, данные которых корректировались с учетом курения оценка риска была понижена (1,03, 0,95-1,12) [43] в сравнении с общим анализом, и ни одна из них не достигла значимого уровня. Напротив, метаанализ двух исследований продемонстрировал, что высокое в сравнении с низким потребление декофеинизированного кофе ассоциировалось с пониженным риском развития рака легких [44].

Один метаанализ выявил ассоциацию между любым уровнем потребления и отсутствием потребления кофе и повышенным риском рака мочеиспускательного канала (отношение шансов 1,18, 95%-ный доверительный интервал 1,01-1,38) [45]. Однако в других метаанализах когортных исследований, рассматривавших по отдельности рак мочевого пузыря и рак почек, ассоциация не достигла значимого уровня [35].

Не было выявлено значимых ассоциаций между потреблением кофе и раком желудка [35, 46, 47], коло ректальным раком [16, 35, 48], раком толстой кишки [16, 48], ректальным раком [16, 48], раком яичников [35, 49], раком щитовидной железы [50, 51], раком груди [34, 35, 50], раком поджелудочной железы [53], раком пищевода [35, 54], раком гортани [55], а также лимфомой [35, 56] и глиомой [57].

#### *Последствия для печени и желудочно-кишечного тракта*

Помимо благоприятных ассоциация с раком печени, все категории потребления кофе ассоциировались со снижением риска ряда заболеваний печени. Любое потребление кофе в сравнении с его отсутствием ассоциировалось с 29%-ным снижением риска развития неалкогольного жирового гепатоза (относительный риск 0,71, 0,60-0,85) [58], 27% снижением риска фиброза печени (отношение шансов 0,73, 0,56-0,94) [59], и 39%-ным снижением риска развития цирроза печени

(0,61, 0,45-0,84) [59]. Потребление кофе также ассоциировалось со снижением риска цирроза при высоком в сравнении с низким потреблением (0,69, 0,44-1,07) [59], и одной лишней чашкой в день (относительный риск 0,83, 0,78-0,88) [9]. Одна лишняя чашка в день также значимо ассоциировалась со снижением риска смертности от цирроза (0,74, 0,59-0,86) [9]. В одной из статей [39], посвященных метаанализу хронических заболеваний печени, все варианты потребления кофе ассоциировались с благоприятными исходами: высокое в сравнении с низким (0,35, 0,22-0,56), любое в сравнении с отсутствием потребления (0,62, 0,47-0,82), а также одна дополнительная чашка в день (0,74, 0,65-0,83).

Потребление кофе также постоянно ассоциировалось со значительным снижением риска развития желчнокаменной болезни [21]. При явной выраженности нелинейного характера дозозависимости, риск последовательно снижался при росте потребления с двух до шести чашек в день [21]. Высокое в сравнении с низким потребление кофе ассоциировалось с незначительным ростом риска развития желудочно-пищеводного рефлюкса, однако этот показатель не достиг значимого уровня [60].

#### *Нарушения обмена веществ*

Потребление кофе постоянно ассоциировалось со снижением риска возникновения диабета 2 типа при высоком в сравнении с низким потреблением (относительный риск 0,70, 95%-ный доверительный интервал 0,65-0,75) [17], при одной дополнительной чашке в день (0,94, 0,93-0,95) [61]. Существуют некоторые свидетельства нелинейной зависимости «доза-реакция», однако риск все равно был ниже для каждого уровня дополнительного потребления в интервале между одной и шестью чашками [17]. Потребление декофеинизированного кофе, как представляется имело аналогичную ассоциированность сопоставимой магнитуды [17]. Для метаболического синдрома высокое в сравнении с низким потребление кофе ассоциировалось с 9%-ным снижением риска (0,91, 0,86-0,95) [22]. Высокое в сравнении с низким потребление также значимо ассоциировалось со снижением вероятности развития почечнокаменной болезни [62] и подагры [63].

#### *Последствия для почек*

Любое потребление кофе в сравнении с отсутствием потребления ассоциировалось со снижением риска недержания мочи [64] и хронических заболеваний почек [65], однако ни одна из этих ассоциаций не достигла значимых показателей, а метаанализы включали кросс-секционные исследования.

*Последствия для костно-мышечного аппарата*

Ассоциация между потреблением кофе и его последствиями для костно-мышечного аппарата не отличается последовательностью. Не было выявлено значимых общих ассоциаций между высоким в сравнении с низким, а также потреблением одной лишней чашки кофе и риском перелома [66,67] или перелома бедра [68,69]. В анализе по подгруппам с учетом гендерных различий была, однако выявлена ассоциация высокого в сравнении с низким потребления и риска переломов у женщин (относительный риск 1,14, 95%-ный доверительный интервал 1,05-1,24), и сниженный риск подобных исходов у мужчин (0,76, 0,62-0,94) [66] (тест взаимодействия (соотношение относительных рисков (мужчины:женщины) 1,50, 1,20-1,88;  $P < 0,001$ ). Отмечалась незначимая ассоциация между высоким в сравнении с низким потреблением и риском перелома бедра в анализе подгруппы женщин (относительный риск 1,27, 0,94-1,72) [68] но не мужчин (0,53, 0,38-1,00) [68] (тест взаимодействия 2,40, 1,35-4,24;  $P < 0,01$ ). При потреблении одной лишней чашки в день отмечалась ассоциация с повышенным риском переломов у женщин (относительный риск 1,05, 1,02-1,07) [67], и пониженным риском у мужчин (0,91, 0,87-0,95) [67] (тест взаимодействия 1,15, 1,10-1,21;  $P < 0,001$ ). Эти результаты позволяют предположить, что гендерные различия могут служить существенным модификатором результатов в ассоциации между кофе и риском перелома. Были также обнаружены ассоциации между общим потреблением кофе и декофеинизированного кофе и повышенным риском ревматоидного артрита [70,71], однако ни одна из них не достигла значимых показателей.

*Неврологические последствия*

Потребление кофе постоянно ассоциировалось со снижением риска развития болезни Паркинсона, даже после коррекции по курению и при всех вариантах потребления [18,72,73]. Декофеинизированный кофе также ассоциировался со снижением риска развития болезни Паркинсона, хотя и не достигавшим значимых показателей [18]. Потребление постоянно ассоциировалось со снижением риска депрессии [74,75] и когнитивных нарушений, в особенности для болезни Альцгеймера (относительный риск 0,73, 95%-ный доверительный интервал 0,55-0,97) [76] по данным метаанализов когортных исследований.

*Гинекологические последствия*

Употребление любых количеств кофе в сравнении с отсутствием употребления ассоциировалось с повышенным риском эндометриоза, не достигавшим, однако, значимых показателей [77].

*Аntenатальное воздействие кофе*

Наблюдается определенное постоянство свидетельств об ассоциации потребления кофе с различными проблемами при беременности. Высокое в сравнении с низким потребление ассоциировалось с ростом риска пониженного веса при рождении (отношение шансов 1,31, 95%-ный доверительный интервал 1,03-1,67) [78], потере беременности (1,46, 1,06-1,99) [19], преждевременных родов в первом триместре (1,22, 1,00-1,49) [79], преждевременных родов во втором триместре (1,12, 1,02-1,22) [79]. В то же время не было установлено никаких значимых ассоциаций между любым потреблением кофе и преждевременными родами в третьем триместре [79], дефектами нервной трубки [80], а также врожденными пороками развития полости рта [81] или сердечно-сосудистой системы [81]. В Кохрейновскую базу метаанализов рандомизированных контролируемых испытаний было включено всего одно исследование, изучавшее потребление кофеина, получаемого из кофе на вес при рождении, преждевременные роды, малый размер для гестационного возраста и ни один из указанных результатов не достиг значимых показателей [82].

Также отмечается постоянство свидетельств об ассоциации между высоким в сравнении с низким потреблением кофе при беременности и повышенным риском лейкемии у детей (отношение шансов 1,57, 95%-ный доверительный интервал 1,16-2,11) [83], а также любым потреблением в сравнении с отсутствием потребления (1,44, 1,07-1,92) [84,85].

**Обсуждение**

Потребление кофе зачастую ассоциируется с пользой, а не вредом для целого ряда последствий для здоровья. При этом сравниваются самые разные уровни потребления напитка: высокий с низким, потребление в сравнении с отсутствием потребления, потребление лишней чашки кофе в день. Воздействие кофе явилось предметом многочисленных метаанализов, рассматривавших его различные последствия для здоровья. Авторы провели настоящий зонтичный обзор с целью сбора существующих свидетельств и формулирования выводов об общем влиянии потребления кофе на здоровье. Авторы выявили 201 метаанализ обсервационных исследований с 67 последствиями для здоровья, а также 17 метаанализов рандомизированных контролируемых испытаний с девятью последствиями.

Заключения о положительном воздействии на организм, ассоциируемым с потреблением кофе, поддерживались значимыми показателями снижения риска общей смертности [24], смертности от сердечно-сосуди-

дистых заболеваний [24], и различных видов онкологических заболеваний [34]. Потребление кофе также ассоциировалось со снижением риска возникновения отдельных видов рака, включая рак простаты [35,40,86], эндометриального рака [35,36,87], меланомы [37,41], рака кожи, не связанного с меланомой [38], и рака печени [39]. Потребление кофе также оказывало положительное воздействие на обмен веществ, включая диабет 2 типа [17,61], метаболический синдром [22], желчекаменную болезнь [21], подагру [63] и камни в почках [62], а также болезни печени, включая фиброз печени [59], цирроз [9,59], смертность от цирроза [9], различные хронические заболевания печени [39]. Положительные ассоциации между потреблением кофе и состоянием печени обладают наибольшей магнитудой в сравнении со всеми иными последствиями для здоровья при всех уровнях потребления. Кроме того, отмечается благоприятная ассоциация между потреблением кофе и болезнью Паркинсона [18,72,73], депрессией [74,75] и болезнью Альцгеймера [76].

В целом отсутствуют последовательные доказательства негативных ассоциаций между потреблением кофе и последствиями для здоровья, за исключением относящихся к беременности и к переломам у женщин. После коррекции на курение, потребление кофе во время беременности, как представляется, ассоциируется с такими вредными последствиями как низкий вес при рождении [78], преждевременные роды [79] и потеря беременности [19]. Эти ассоциации выявлены при анализе подгрупп в статьях, посвященных общему потреблению кофе, продемонстрировавших одинаковые ассоциации, а также в отдельных метаанализах для каждого исхода. Также отмечались пагубные ассоциации между потреблением и врожденными пороками развития, хотя они и не достигали уровня значимости [81]. Как известно, во время беременности период полураспада кофеина увеличивается в два раза [88], поэтому относительная доза кофеина при эквивалентном потреблении при беременности будет намного выше, чем в ее отсутствие. Как известно, кофеин также легко преодолевает плацентарный барьер [89], а активность метаболизирующего кофеин энзима CYP1A2 у плода находится на низком уровне, в силу чего плод оказывается под воздействием кофеина в течение более длительного времени [90]. Хотя авторы не нашли значимых ассоциаций между потреблением кофеина и дефектами нервной трубки [80], в этом случае все, за исключением одного исследования имели дизайн «случай-контроль» и поэтому склонны к необъективности в силу неточности воспоминаний. Употребление кофе матерью также ассоциировалось с острой детской лейкемией [83-85], однако свидетельства об этом также получены из исследований «случай-контроль».

Эффект ассоциации потребления кофе и риска перелома зависел от гендерных различий. В отсутствие общей значимой ассоциированности с риском, последние метаанализы выявили у женщин 14% рост риска при высоком в сравнении с низким потреблением [66], а также 0,6% рост риска при употреблении лишней чашки в день [67]. У мужчин, напротив, потребление благоприятно ассоциировалось со снижением риска переломов. Предполагалось, что с повышенным риском для женщин связан такой компонент кофе, как кофеин, потенциально воздействующий на абсорбцию кальция [91] и минеральную плотность костей [92]. Недавний комплексный систематический обзор воздействия кофеина на здоровья, однако, заключил, что, касаясь здоровья костей потребление кофеина в объеме 400 мг/день (примерно четыре чашки кофе) не ассоциировалось с негативным воздействием на риск переломов, падений, минеральной плотности костей или метаболизма кальция [93]. В условиях ограниченного числа свидетельств о высоком уровне потребления кофе, прийти к более прочным выводам невозможно. Примечательно, что многие из исследований, включенных в метаанализ потребления кофе и сопутствующего риска переломов, не учитывали такие важные сопутствующие обстоятельства как индекс массы тела, курение или употребление кальция, витамина D и алкоголя. Некоторые исследования предполагают, что потребление кофеина ассоциируется всего лишь с пониженным риском низкой минеральной плотности костей у женщин, получающих недостаточное количество кальция [94], и для того, чтобы парировать любое негативное воздействие абсорбции кальция, достаточно всего лишь добавить в кофе немного молока [91]. Поэтому важным фактором может оказаться тип употребляемого кофе. Кофе и кофеин также связывались с метаболизмом эстрогена у женщин в предменопаузном периоде [95] и повышенными концентрациями связывающего половые гормоны глобулина (SHBG) в обсервационных исследованиях женщин в постменопаузном периоде [96]. Повышенная концентрация глобулина ассоциировалась с более низкими концентрациями несвязанного тестостерона, но не несвязанного эстрадиола [96]. Известно, что низкая концентрация эстрадиола и повышенная концентрация SHBG ассоциируются с риском перелома [97,98]. Воздействие потребления кофе на SHBG, однако, не было отмечено в рандомизированных контролируемых испытаниях малого объема [99]. Продemonстрировано, что потребление кофе благоприятно ассоциируется с эстроген-рецептор негативным, но не позитивным раком груди [52]. В то же время существуют последовательные доказательства, позволяющие предположить, что потре-

бление кофе ассоциируется с пониженным риском возникновения эндометриального рака [36], при отсутствии ясных свидетельств ассоциации с раком яичников [35,49]. Таким образом, можно предположить благоприятный эффект потребления кофе на эндогенные половые гормоны при некоторых видах гормонально зависимого рака. В то же время потребление кофе может вести к росту риска переломов у женщин, потребляющих недостаточное количество кальция с пищей [94] или имеющих множественные факторы риска остеопороза [100].

Когда метаанализы предполагали ассоциации между потреблением кофе и повышенным риском других заболеваний, таких как рак легких, это может быть по большей части объяснено отсутствием корректного учета воздействия курения. Известно, что курение позитивно ассоциируется с потреблением кофе [101] и большим количеством последствий для здоровья, выступая как в роли сопутствующего элемента, так и модифицируя конечный результат. В своем недавнем метаанализе потребления кофе и рака легких Galarraga и Voffetta исследовали два возможных варианта сопутствующего воздействия курения [43]. Сначала они провели метаанализ исследований лиц, никогда не куривших, не выявив при этом никаких негативных ассоциаций. Затем ими было проведено исследование только тех исследований, которые вносили поправку на курение, в результате магнитуда очевидно вредной ассоциации снизилась до уровня, где она более не являлась значимой. Можно предположить, что выявляемые негативные ассоциации, несмотря на некоторые коррекции, в первую очередь связаны именно с курением. Аналогичный паттерн наблюдался в стратификации по курению зависимости между потреблением кофе и смертностью от рака, рассматривавшейся в недавнем метаанализе Grosso et al. [24]. Авторы подчеркнули позитивную ассоциацию потребления кофе с курением и пришли к выводу, что вероятным объяснением негативных эффектов потребления кофе было именно сопутствующее курение.

При рандомизированных контролируемых испытаниях кофе использовалось в качестве интервенции только в течение непродолжительного периода времени и ограничивалось незначительным количеством последствий для здоровья, включая давление крови, липидные профили и одно исследование беременности. В метаанализах рандомизированных контролируемых испытаний отмечаются последовательные свидетельства небольшого повышения показателей общего холестерина, холестерол-липопротеинов низкой плотности и триглицерида, что, как представляется, вызвано действием дитерпенов [102]. Важную роль здесь

играет способ приготовления, так как быстрорастворимый и фильтрованный кофе содержат пренебрежимо малое количество дитерпенов в сравнении с эспрессо. Еще большее количество дитерпенов содержится в сваренном кофе [102]. В метаанализах, включенных в настоящий обзор, воздействие фильтрованного кофе на липиды было пренебрежимо мало или не могло достичь значимого уровня, в отличие от нефильтрованного кофе. Исследования также позволяют предположить, что доза дитерпенов, необходимая для того, чтобы вызвать гиперхолестеринемию, намного выше, чем доза, необходимая для получения благоприятного антиканцерогенного эффекта [103]. Для нефильтрованного кофе сложно экстраполировать клиническую значимость столь малого роста показателей общего холестерина, холестерол-липопротеинов низкой плотности и триглицерида, в особенности принимая во внимание тот факт, что потребление кофе не ассоциируется с негативными последствиями для сердечно-сосудистой системы, включая смертность в результате инфаркта миокарда [26]. Изменения в липидном профиле, ассоциированные с кофе, также имели обратимый характер при воздержании от напитка [102].

При проведении анализа «доза-реакция», предполагавшего возможность наличия нелинейной зависимости — например, при смертности от любых причин, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности — обобщенные оценки показывают наибольшее снижение относительного риска при потреблении трех-четырёх чашек в день. Важно отметить, что превышение этого уровня, как представляется не ассоциируется с повышением вреда, скорее можно говорить об уменьшении пользы. При диабете 2-го типа, несмотря на значительную нелинейность, относительный риск последовательно сокращался от одной до шести чашек в день. Оценки более высоких уровней потребления включают меньшее число участников, что отражается в неточности, наблюдающейся для некоторых результатов при этом уровне потребления.

Кофе содержит сложную смесь биологически активных веществ, механизм воздействия которых приносит пользу здоровью. Известно, что кофе обеспечивает значительную часть дневной дозы антиоксидантов, большую, чем чай, фрукты и овощи [104]. В наибольшем объеме в кофе представлен такой антиоксидант, как хлорогеновая кислота. Несмотря на то, что она разлагается при обжарке зерен, в результате формируются альтернативные антиоксидантные соединения [105]. Значительным антиоксидантным эффектом также обладает кофеин. Дитерпены — кафестол и кахвеол, индуцируют энзимы, задействованные



в детоксикации канцерогенов и стимуляции межклеточной антиоксидантной защиты [103] способствуя развитию антиканцерогенного эффекта. Это антиоксидантное и противовоспалительное воздействие, как представляется, обеспечивает механизм, действием которого объясняется благотворное воздействие кофе на фиброз печени, цирроз и рак печени [106], что, по данным нашего зонтичного обзора, приводит к наибольшему, в сравнении с остальными, положительному результату. Помимо этого, кофеин может обладать прямым антифиброзным воздействием, предотвращая слипание и активацию звездчатых клеток печени [107].

Декофеинизированный кофе по своему составу подобен обычному кофе, единственное отличие – низкое содержание кофеина или его полное отсутствие [108]. В нашем зонтичном обзоре авторы выявили 16 последствий для здоровья, ассоциированных с декофеинизированным кофе. Декофеинизированный кофе положительно ассоциировался со смертностью от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний. Зависимость «доза-реакция» носила нелинейный характер. Обобщенные результаты указывали на наибольшее снижение относительного риска при потреблении от двух до четырех чашек в день, с магнитудой, аналогичной кофеинизированному кофе. Небольшое положительное воздействие в ассоциации между декофеинизированным кофе и смертностью от рака не достигла значимых показателей. Ассоциация между высоким в сравнении с низким потреблением декофеинизированного кофе и снижением риска диабета 2-го типа [17] и эндометриального рака [36] обладали магнитудой, подобной показателям обычного кофе, также наблюдалась небольшая позитивная ассоциация между декофеинизированным кофе и раком легких [44]. Прочие результаты, исследовавшиеся применительно к декофеинизированному кофе, не продемонстрировали значимых ассоциаций. При этом следует отметить, что метаанализ потребления – недостаточно мощный инструмент для установления эффекта. Важно отметить отсутствие убедительных негативных ассоциаций между потреблением декофеинизированного кофе и любыми последствиями для здоровья. Люди, пьющие декофеинизированное кофе могут отличаться от людей, пьющих обычное кофе, а большинство инструментов, оценивающих его потребление, не дают адекватного отчета о людях, перешедших с употребления кофе на декофеинизированный вариант [109].

Благоприятная ассоциация между потреблением кофе и смертностью от всех причин, выявленная в нашем зонтичном обзоре, согласуется с двумя недавно опубликованными когортными исследованиями. Первое представляло собой большое когортное исследо-

вание с 521 330 участниками, отслеживавшимися в среднем в течение 16 лет и проживающими в 10 странах Европы. За время исследования было зафиксировано 41 693 смерти [110]. Высший квартиль потребления кофе в сравнении с отсутствием потребления ассоциировался с меньшим на 12% риском смерти от любых причин среди мужчин (отношение рисков 0,88, 95%-ный доверительный интервал 0,82-0,95) и с меньшим на 7% риском у женщин (0,93, 0,82-0,95). Потребление кофе также благоприятно ассоциировалось с целым рядом специфических причин смерти, включая смерть от заболеваний пищеварительного тракта у мужчин и женщин, а также от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у женщин. Исследователям удалось учесть большое количество сопутствующих факторов, которые потенциально могли оказать воздействие на итоговый результат, включая образовательный уровень, стиль жизни (курение, употребление алкоголя, физическая активность), особенности питания и индекс массы тела. Важно отметить, что в ходе исследования не было установлено неблагоприятных ассоциаций между потреблением кофе и смертностью, за исключением высшего квартиля в потреблении кофе в сравнении с отсутствием потребления и повышенного риска рака яичников (1,31, 1,07-1,61). При этом не было выдвинуто никакой предпочтительной гипотезы. В нашем зонтичном обзоре высокое в сравнении с низким потребление кофе ассоциировалось с ростом риска рака яичников на 8% и ростом на 2% при потреблении одной дополнительной чашки в день, однако ни один из показателей не достиг значимых показателей.

Во втором исследовании, североамериканская когорта из 185 855 участников отслеживалась в среднем 16 лет, за этот срок умерло 58 397 из них [111]. После коррекции оценки по курению и другим факторам потребление четырех и более чашек в день ассоциировалось со снижением риска смертности на 18% (отношение рисков 0,82, 95%-ный доверительный интервал 0,78-0,87). Результаты были подобны (consistent) в подгруппах, выделенных по этническому признаку и включавших афроамериканцев, японоамериканцев, латиноамериканцев и белых. Ассоциации также были подобны среди мужчин и женщин. Потребление кофе также благоприятно воздействовало на снижение смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, хронических заболеваний нижних дыхательных путей, инсульта, диабета и болезней почек. Важно отметить, что при этом не было выявлено никаких неблагоприятных ассоциаций. В исследовании, однако, не были указаны подтипы онкологических заболеваний.

Большое число ассоциаций между потреблением кофе и последствиями для здоровья, выявленных в основном в ходе когортных исследований, могут оказаться под воздействием сопутствующих причин. Курение, возраст, индекс массы тела и потребление алкоголя – все эти факторы ассоциируются с потреблением кофе и значительным числом последствий для здоровья. Эти отношения могут различаться между популяциями как по своей магнитуде, так даже и по направленности. Так, например, курение в случае, если оно ассоциируется с исходом конкретного заболевания, может сократить благоприятное воздействие или увеличить неблагоприятное воздействие. Кофе также может служить суррогатным маркером факторов, ассоциируемых с благоприятным влиянием на здоровье, такими как более высокий доход, образование, меньший уровень испытываемых лишений, что также может искажать наблюдаемые благоприятные последствия. Дизайн рандомизированных контролируемых испытаний может сократить риск подобных искажений, поскольку известные и неизвестные возмущающие факторы распределяются между исследуемой и контрольной группой случайным образом. Исследования менделевой рандомизации также могут помочь сократить влияние указанных возмущений путем их случайного распределения среди генотипов с известным функционалом, относящимся к исследуемому воздействию на состояние здоровья. Ассоциация между потреблением кофе и снижением риска возникновения диабета 2-го типа [112] и всех случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [113], как выяснилось не имеет никаких генетических свидетельств причинно-следственных отношений при менделевой рандомизации, что позволяет предположить наличие остаточных возмущений, сказывающихся на результатах наблюдений в других исследованиях. Тем не менее, авторам хотелось бы подчеркнуть, что менделева рандомизация исходит из предположения о линейной зависимости между всеми категориями приема кофе и может не фиксировать нелинейные зависимости. Генетическая вариабельность в метаболизме кофе и кофеина может воздействовать на магнитуду, частоту и продолжительность воздействия кофеина и иных биоактивных соединений. Palatini et al. выявили, что риск ассоциированной с потреблением кофе гипертонии варьировал в зависимости от генотипа CYP1A2 [114]. Обладающие аллелями к медленному метаболизму кофеина имели повышенный риск развития гипертонии в сравнении с лицами, имевшими аллели к быстрому метаболизму.

В обсервационных исследованиях также могут встречаться искажения, связанные с обратной причинно-следственной связью. В исследованиях по методу «случай-контроль» симптомы заболевания могли заставить людей сократить потребление кофе. Где это было возможно, авторы старались включить метаанализы когортных исследований или анализы когортных подгрупп, поскольку они менее подвержены указанному типу искажений. Однако даже проспективные когортные исследования могут оказаться под воздействием обратной причинно-следственной связи, когда пациенты, явно являвшиеся здоровыми на момент включения в исследование, могли сократить свое потребление кофе в результате появления ранних симптомов заболевания.

Большинство метаанализов давали обобщенные результаты индивидуальных исследований, оперированных потреблением кофе в чашках в день. В то же время отдельные исследования использовали для определения уровней потребления такие показатели, как число потреблений в день, число порций в день, миллилитров в день, чашек в неделю, раз в неделю, чашек в месяц, а также употребление в сравнении с неупотреблением. Стандартного понятия «чашка кофе» не существует, а число биоактивных компонентов в чашке может варьировать в зависимости от типа зерна (Арабика или Робуста), степени обжарки и метода приготовления, включая количество бобов, помол и тип варки. Поэтому исследования, рассматривавшие потребление в чашках кофе, могли оценивать объем потребления, находившийся в определенном диапазоне. Также среди исследований, включенных в метаанализы, значительно изменялся диапазон чашек кофе, рассматривавшихся как высокое и низкое потребление. Однако хорошо согласующиеся результаты, полученные в метаанализах при различных категориях потребления, позволяют предположить, что измерения в чашках в день дают разумную дифференцированность в уровнях потребления. Кроме того, любая ошибочная классификация объемов потребления, как представляется, носит недифференциальный характер и скорее приводит к размыванию, нежели увеличению степени выраженности оценки риска, сводя ее к нулю.

Большая часть метаанализов оценивала ассоциацию между потреблением кофе и его последствиями для здоровья в когортах общей популяции, а не отобранных по признаку наличия какого-либо заболевания. В этом контексте и следует рассматривать обобщенный авторами корпус доказательств, принимая во внимание, что ассоциация потребления кофе с изменениями в уже присутствующем заболевании остается неясной.

## Выводы и рекомендации

Настоящий зонтичный обзор систематически оценил огромный объем существующих свидетельств, опубликованных в форме метаанализов. Большинство этих свидетельств получено по результатам обсервационных исследований, дающих доказательства только низкого или очень низкого качества. Благоприятные ассоциации между потреблением кофе и заболеваниями печени (фиброз, цирроз, хронические заболевания печени и рак печени) в сравнении с другими последствиями обладают сравнительно большим и последовательно отмечающимся эффектом. Потребление кофе также положительно ассоциируется с рядом других последствий для здоровья, и, что важно, не обладает выраженными негативными последствиями во всех случаях, кроме беременности. Ассоциация между потреблением и риском переломов у женщин остается неясной и должна послужить основанием для дальнейших исследований. Некоторые из установленных ассоциаций могут объясняться попутными возмущениями, к определенной части результатов, включая риск переломов, могут быть применены исследования по менделевой рандомизации, которые помогут разобраться в указанном вопросе. В вопросах исследования влияния потребления кофе на заболевания печени особую пользу могут принести рандомизированные контролируемые испытания, изменяющие долговременное поведение с достоверными прокси-результатами, важными для пациентов. Они могут привести к более определенным заключениям и могут принести особую пользу в отношении потребления кофе и хронических заболеваний печени. Обнадеживающим представляется выявленный в ходе проведенного авторами анализа факт, что будущие рандомизированные контролируемые испытания, в которых интервенция будет проводиться ростом потребления кофе в рамках обычных уровней его использования, возможно оптимизированных до трех-четырёх чашек в день, скорее всего не принесет сколько-нибудь значимого вреда его участникам. Оправданным критерием исключения для исследования, рассматривающего кофе в качестве действующего агента, станет беременность или риск беременности, а также участие в нем женщин с повышенным риском переломов.

## Список литературы/References:

1. International Coffee Organization. The Current State of the Global Coffee Trade. CoffeeTradeStats. 2016. [http://www.ico.org/monthly\\_coffee\\_trade\\_stats.asp](http://www.ico.org/monthly_coffee_trade_stats.asp).
2. Cano-Marquina A., Tarín J.J., Cano A. The impact of coffee on health. *Maturitas* 2013; 75:7-21. doi:10.1016/j.maturitas.2013.02.002
3. Jeszka-Skowron M., Zgoła-Grzekowiak A. Grzekowiak T. Analytical methods applied for the characterization and the determination of bioactive compounds in coffee. *Eur Food Res Technol* 2015;240: 19-31doi:10.1007/s00217-014-2356-z.
4. Ludwig I.A., Clifford M.N., Lean M.E.J., Ashihara H., Crozier A. Coffee: biochemistry and potential impact on health. *Food Funct* 2014; 5:1695-717. doi:10.1039/C4FO00042K
5. Casal S., Oliveira M.B., Alves M.R., Ferreira M.A. Discriminate analysis of roasted coffee varieties for trigonelline, nicotinic acid, and caffeine content. *J Agric Food Chem* 2000; 48:3420-4. doi:10.1021/jf990702b
6. Gloess A.N, Schönbacher B., Klopffrogge B., D'Ambrosio L., Chatelain K., Bongartz A., et al. Comparison of nine common coffee extraction methods: instrumental and sensory analysis. *Eur Food Res Technol* 2013; 236:607-27 doi:10.1007/s00217-013-1917-x.
7. Parras P., Martínez-Tomé M., Jiménez A.M., Murcia M.A. Antioxidant capacity of coffees of several origins brewed following three different procedures. *Food Chem* 2007; 3:582-92. doi:10.1016/j.foodchem.2006.05.037
8. Guertin K.A., Lofffield E., Boca S.M., et al. Serum biomarkers of habitual coffee consumption may provide insight into the mechanism underlying the association between coffee consumption and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2015; 101:1000-11. doi:10.3945/ajcn.114.096099
9. Kennedy O.J., Roderick P., Buchanan R., Fallowfield J.A., Hayes P.C., Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:562-74. doi:10.1111/apt.13523
10. Kennedy O.J., Roderick P., Buchanan R., Fallowfield J.A., Hayes P.C., Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and doseresponse meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013739. doi:10.1136/bmjopen-2016-013739
11. Aromataris E., Fernandez R., Godfrey C.M., Holly C., Khalil H., Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015; 13:132-40. doi:10.1097/XEB.0000000000000055
12. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:1013-20. doi:10.1016/j.jclinepi.2008.10.009
13. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A., et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
14. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015;45(Pt A):139-45. doi:10.1016/j.cct.2015.09.002
15. Ding M., Bhupathiraju S.N., Satija A., van Dam R.M., Hu F.B. Longterm coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 129:643-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925
16. Gan Y., Wu J., Zhang S., et al. Association of coffee consumption with risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017; 8:18699-711.
17. Ding M., Bhupathiraju S.N., Chen M., van Dam R.M., Hu F.B. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 2014; 37:569-86. doi:10.2337/dc13-1203
18. Qi H., Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14:430-9. doi:10.1111/ggi.12123

19. Li J., Zhao H., Song J.M., Zhang J., Tang Y.L., Xin C.M. A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130:116-22. doi:10.1016/j.ijgo.2015.03.033
20. Mostofsky E., Rice M.S., Levitan E.B., Mittleman M.A. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5:401-5. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967299
21. Zhang Y.-P., Li W.Q., Sun Y.L., Zhu R.T., Wang W.J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:637-48. doi:10.1111/apt.13328
22. Shang F., Li X., Jiang X. Coffee consumption and risk of the metabolic syndrome: A meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016; 42:80-7. doi:10.1016/j.diabet.2015.09.001
23. Je Y., Giovannucci E. Coffee consumption and total mortality: a meta-analysis of twenty prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2014; 111:1162-73. doi:10.1017/S0007114513003814
24. Grosso G., Micek A., Godos J., et al. Coffee consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in smokers and non-smokers: a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2016; 31:1191-205. doi:10.1007/s10654-016-0202-2
25. Malerba S., Turati F., Galeone C., et al. A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:527-39. doi:10.1007/s10654-013-9834-7
26. Brown O.I., Allgar V., Wong K.Y.-K. Coffee reduces the risk of death after acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2016; 27:566-72. doi:10.1097/MCA.0000000000000397
27. Zhang R., Wang Y., Song B., Jorgensen H., Xu Y. Coffee consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Open Med* 2012; 7:310-6doi:10.2478/s11536-011-0154-6
28. Larsson S.C., Drca N., Jensen-Urstad M., Wolk A. Coffee consumption is not associated with increased risk of atrial fibrillation: results from two prospective cohorts and a meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13:207. doi:10.1186/s12916-015-0447-8
29. Lippi G., Mattiuzzi C., Franchini M. Venous thromboembolism and coffee: critical review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2015; 3:152.
30. Zhang Z., Hu G., Caballero B., Appel L., Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:1212-9. doi:10.3945/ajcn.110.004044
31. Steffen M., Kuhle C., Hensrud D., Erwin P.J., Murad M.H. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and metaanalysis. *J Hypertens* 2012; 30:2245-54. doi:10.1097/HJH.0b013e3283588d73
32. Cai L., Ma D., Zhang Y., Liu Z., Wang P. The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:872-7. doi:10.1038/ejcn.2012.68
33. Heart UK. Cholesterol and triglyceride level conversion. [https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/huk\\_fs\\_mfsP\\_cholestrigly\\_levelsconversion.pdf](https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/huk_fs_mfsP_cholestrigly_levelsconversion.pdf).
34. Yu X., Bao Z., Zou J., Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011; 11:96. doi:10.1186/1471-2407-11-96
35. Wang A., Wang S., Zhu C., et al. Coffee and cancer risk: A meta-analysis of prospective observational studies. *Sci Rep* 2016; 6:33711. doi:10.1038/srep33711
36. Zhou Q., Luo M.-L., Li H., Li M., Zhou J.-G. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2015; 5:13410. doi:10.1038/srep13410
37. Yew Y.W., Lai Y.C., Schwartz R.A. Coffee Consumption and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17:113-23. doi:10.1007/s40257-015-0165-1
38. Caini S., Cattaruzza S., Bendinelli B, et al. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of non-melanoma skin cancer: a review of the literature and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2017; 56:1-12. doi:10.1007/s00394-016-1253-6
39. Bravi F., Tavani A., Bosetti C., Boffetta P., La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2016; 26:368-77. doi:10.1097/CEJ.0000000000000252
40. Liu H., Hu G.H., Wang X.C., et al. Coffee consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer* 2015; 67:392-400. doi:10.1080/01635581.2015.1004727
41. Wang J., Li X., Zhang D. Coffee consumption and the risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Eur J Nutr* 2015; 55:1317-29. doi:10.1007/s00394-015-1139-z
42. Xie Y., Qin J., Nan G., Huang S., Wang Z., Su Y. Coffee consumption and the risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70:199-206. doi:10.1038/ejcn.2015.96
43. Galarraga V., Boffetta P. Coffee Drinking and Risk of Lung Cancer-A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25:951-7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0727
44. Tang N., Wu Y., Ma J., Wang B., Yu R. Coffee consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2010; 67:17-22. doi:10.1016/j.lungcan.2009.03.012
45. Zeegers M.P., Tan F.E., Goldbohm R.A., van den Brandt P.A. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 353-62. doi:10.1093/ije/30.2.353
46. Fang X., Wei J., He X., et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response metaanalysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2015; 51:2820-32. doi:10.1016/j.ejca.2015.09.010
47. Zeng S.-B., Weng H., Zhou M., Duan X.L., Shen X.F., Zeng X.T. Long-Term Coffee Consumption and Risk of Gastric Cancer: A PRISMA Compliant Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1640. doi:10.1097/MD.0000000000001640
48. Galeone C., Turati F., La Vecchia C., Tavani A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1949-59. doi:10.1007/s10552-010-9623-5
49. Braem M.G.M., Onland-Moret N.C., Schouten L.J., et al. Coffee and tea consumption and the risk of ovarian cancer: a prospective cohort study and updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:1172-81. doi:10.3945/ajcn.111.026393
50. Han M.A., Kim J.H. Coffee Consumption and the Risk of Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14. doi:10.3390/ijerph14020129
51. Mack W.J., Preston-Martin S., Dal Maso L., et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003; 14:773-85. doi:10.1023/A:1026349702909
52. Li X.J., Ren Z.J., Qin J.W., et al. Coffee consumption and risk of breast cancer: an up-to-date meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e52681. doi:10.1371/journal.pone.0052681
53. Nie K., Xing Z., Huang W., Wang W., Liu W. Coffee intake and risk of pancreatic cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Minerva Med* 2016; 107:270-8.
54. Zheng J.-S., Yang J., Fu Y.Q., Huang T., Huang Y.J., Li D. Effects of green tea, black tea, and coffee consumption on the risk of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 2013; 65:1-16. doi:10.1080/01635581.2013.741762
55. Ouyang Z., Wang Z., Jin J. Association between tea and coffee consumption and risk of laryngeal cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7:5192-200.

56. Han T., Li J., Wang L., Xu H. Coffee and the Risk of Lymphoma: A Metaanalysis Article. *Iran J Public Health* 2016; 45:1126-35.
57. Malerba S., Galeone C., Pelucchi C., et al. A meta-analysis of coffee and tea consumption and the risk of glioma in adults. *Cancer Causes Control* 2013; 24:267-76. doi:10.1007/s10552-012-0126-4
58. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:e8-12. doi:10.1097/MEG.0000000000000776
59. Liu F., Wang X., Wu G., et al. Coffee consumption decreases risks for hepatic Fibrosis and Cirrhosis: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0142457. doi:10.1371/journal.pone.0142457
60. Kim J., Oh S.W., Myung S.K. et al. Korean Meta-analysis (KORMA) Study Group. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2014; 27:311-7. doi:10.1111/dote.12099
61. Jiang X., Zhang D., Jiang W. Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2014; 53:25-38. doi:10.1007/s00394-013-0603-x
62. Wang S., Zhang Y., Mao Z., He X., Zhang Q., Zhang D. A meta-analysis of coffee intake and risk of urolithiasis. *Urol Int* 2014; 93:220-8. doi:10.1159/000356559
63. Park K.Y., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45:580-6. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.01.003
64. Sun S., Liu D., Jiao Z. Coffee and caffeine intake and risk of urinary incontinence: a meta-analysis of observational studies. *BMC Urol* 2016; 16:61. doi:10.1186/s12894-016-0178-y
65. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Thamcharoen N., Panjawanatan P., Cheungpasitporn W. Association of coffee consumption and chronic kidney disease: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2017;71:e12919. doi:10.1111/ijcp.12919
66. Lee D.R., Lee J., Rota M. et al. Coffee consumption and risk of fractures: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Bone* 2014; 63:20-8. doi:10.1016/j.bone.2014.02.007
67. Liu H., Yao K., Zhang W., Zhou J., Wu T., He C. Coffee consumption and risk of fractures: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2012; 8:776-83. doi:10.5114/aoms.2012.31612
68. Li S., Dai Z., Wu Q. Effect of coffee intake on hip fracture: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 2015; 14:38. doi:10.1186/s12937-015-0025-0
69. Li X.-L., Xu J.-H. Coffee consumption and hip fracture risk: a metaanalysis. *J Nutr Sci* 2013;2:e23.
70. Lee Y.H., Bae S.-C., Song G.G. Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014; 33:1575-83. doi:10.1007/s10067-014-2631-1
71. Lee Y.H., Bae S.-C., Song G.G. Erratum to: Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2015; 34:403-5doi:10.1007/s10067-014-2851-4.
72. Hernán M.A., Takkouche B., Caamaño-Isorna F., Gestal-Otero J.J. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52:276-84. doi:10.1002/ana.10277
73. Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72:893-901. doi:10.1002/ana.23687
74. Grosso G., Micek A., Castellano S., Pajak A., Galvano F. Coffee, tea, caffeine and risk of depression: A systematic review and doseresponse meta-analysis of observational studies. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60:223-34. doi:10.1002/mnfr.201500620
75. Wang L., Shen X., Wu Y., Zhang D. Coffee and caffeine consumption and depression: A meta-analysis of observational studies. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 50:228-42. doi:10.1177/0004867415603131
76. Liu Q.-P., Wu Y.F., Cheng H.Y. et al. Habitual coffee consumption and risk of cognitive decline/dementia: A systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *Nutrition* 2016; 32:628-36. doi:10.1016/j.nut.2015.11.015
77. Chiaffarino F., Bravi F., Cipriani S. et al. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. *Eur J Nutr* 2014; 53:1573-9. doi:10.1007/s00394-014-0662-7
78. Rhee J., Kim R., Kim Y. et al. Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2015;10:e0132334. doi:10.1371/journal.pone.0132334
79. Maslova E., Bhattacharya S., Lin S.-W., Michels K.B. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1120-32. doi:10.3945/ajcn.2010.29789
80. Li Z.-X., Gao Z.L., Wang J.N., Guo Q.H. Maternal Coffee Consumption During Pregnancy and Neural Tube Defects in Offspring: A Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol* 2016; 35:1-9. doi:10.3109/15513815.2015.1122121
81. Browne M.L. Maternal exposure to caffeine and risk of congenital anomalies: a systematic review. *Epidemiology* 2006; 17:324-31. doi:10.1097/01.ede.0000208476.36988.44
82. Jahanfar S., Jaafar S.H. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD006965. doi:10.1002/14651858.CD006965.pub4.
83. Thomopoulos T.P., Ntouvelis E., Diamantaras A.A. et al. Maternal and childhood consumption of coffee, tea and cola beverages in association with childhood leukemia: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2015; 39:1047-59. doi:10.1016/j.canep.2015.08.009
84. Yan K., Xu X., Liu X. et al. The associations between maternal factors during pregnancy and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1162-70. doi:10.1002/pbc.25443
85. Yan K., Xu X., Liu X. et al. Corrigendum: The Associations Between Maternal Factors During Pregnancy and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-Analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:953-4. doi:10.1002/pbc.25962
86. Cao S., Liu L., Yin X., Wang Y., Liu J., Lu Z. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Carcinogenesis* 2014; 35:256-61. doi:10.1093/carcin/bgt482
87. Bravi F., Scotti L., Bosetti C. et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:130-5. doi:10.1016/j.ajog.2008.10.032
88. Grosso L.M., Bracken M.B. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 2005; 15:460-6. doi:10.1016/j.annepidem.2004.12.011
89. Wierzejska R., Jarosz M., Siuba M., Sawicki W. Comparison of maternal and fetal blood levels of caffeine and its metabolite. A pilot study. *Ginekolog Pol* 2014; 85:500-3. doi:10.17772/gp/1760
90. O'Hara K., Wright I.M.R., Schneider J.J., Jones A.L., Martin J.H. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80:1281-8. doi:10.1111/bcp.12741
91. Heaney R.P. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:1263-70. doi:10.1016/S0278-6915(02)00094-7
92. Hallström H., Byberg L., Glynn A., Lemming E.W., Wolk A., Michaëlsson K. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *Am J Epidemiol* 2013; 178:898-909. doi:10.1093/aje/kwt062
93. Wikoff D., Welsh B.T., Henderson R. et al. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol* 2017; 109:585-648. doi:10.1016/j.fct.2017.04.002
94. Barrett-Connor E., Chang J.C., Edelstein S.L. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1994; 271:280-3. doi:10.1001/jama.1994.03510280042030

95. Sisti J.S., Hankinson S.E., Caporaso N.E. et al. Caffeine, coffee, and tea intake and urinary estrogens and estrogen metabolites in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:1174-83. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0246
96. Kotsopoulos J., Eliassen A.H., Missmer S.A., Hankinson S.E., Tworoger S.S. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2009; 115:2765-74. doi:10.1002/cncr.24328
97. Goderie-Plomp H.W., van der Klift M., de Ronde W., Hofman A., de Jong F.H., Pols H.A. Endogenous sex hormones, sex hormone-binding globulin, and the risk of incident vertebral fractures in elderly men and women: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3261-9. doi:10.1210/jc.2002-022041
98. Bjørnerem A., Ahmed L.A., Joakimsen R.M. et al. A prospective study of sex steroids, sex hormone-binding globulin, and nonvertebral fractures in women and men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:119-25. doi:10.1530/EJE-07-0032
99. Wedick N.M., Mantzoros C.S., Ding E.L. et al. The effects of caffeinated and decaffeinated coffee on sex hormone-binding globulin and endogenous sex hormone levels: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2012; 11:86. doi:10.1186/1475-2891-11-86
100. 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. doi:10.1007/s00198-006-0109-y
101. Treur J.L., Taylor A.E., Ware J.J. et al. Associations between smoking and caffeine consumption in two European cohorts. *Addiction* 2016; 111:1059-68. doi:10.1111/add.13298
102. Urgert R., Katan M.B. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *J R Soc Med* 1996; 89:618-23.
103. Cavin C., Holzhaeuser D., Scharf G., Constable A., Huber W.W., Schilter B. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:1155-63. doi:10.1016/S0278-6915(02)00029-7
104. Svilaas A., Sakhi A.K., Andersen L.F. et al. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. *J Nutr* 2004; 134:562-7.
105. Kamiyama M., Moon J.-K., Jang H.W., Shibamoto T. Role of degradation products of chlorogenic acid in the antioxidant activity of roasted coffee. *J Agric Food Chem* 2015; 63:1996-2005. doi:10.1021/jf5060563
106. Salomone F., Galvano F., Li Volti G.. Molecular Bases Underlying the Hepatoprotective Effects of Coffee. *Nutrients* 2017; 9:85. doi:10.3390/nu9010085
107. Shim S.G., Jun D.W., Kim E.K. et al. Caffeine attenuates liver fibrosis via defective adhesion of hepatic stellate cells in cirrhotic model. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:1877-84. doi:10.1111/jgh.12317
108. Ramalakshmi K., Raghavan B. Caffeine in coffee: its removal. Why and how? *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999; 39:441-56. doi:10.1080/10408699991279231
109. Kubo Shlonsky A., Klatsky A.L., Armstrong M.A. Traits of persons who drink decaffeinated coffee. *Ann Epidemiol* 2003; 13:273-9. doi:10.1016/S1047-2797(02)00414-3
110. Gunter M.J., Murphy N., Cross A.J. et al. Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017; 167:236-47. doi:10.7326/M16-2945.
111. Park S.-Y., Freedman N.D., Haiman C.A., Le Marchand L., Wilkens L.R., Setiawan V.W. Association of Coffee Consumption with Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations. *Ann Intern Med* 2017; 167:228-35. doi:10.7326/M16-2472
112. Nordestgaard A.T., Thomsen M., Nordestgaard B.G. Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2015; 44:551-65. doi:10.1093/ije/dyv083
113. Nordestgaard A.T., Nordestgaard B.G. Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: observational and Mendelian randomization analyses in 95 000-223 000 individuals. *Int J Epidemiol* 2016; 45:1938-52.
114. Palatini P., Ceolotto G., Ragazzo F. et al. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1594-601. doi:10.1097/HJH.0b013e32832ba850