

- death and coronary heart disease. Harvard University Press, Cambridge, MA, 1980.
6. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; ii:433-5.
 7. Fisher S, Weber PC, Dyerberg J. The prostacycline/thromboxane balance is favourable shifted in Greenland Eskimos. *Prostaglandins* 1986; 32:235-41.
 8. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic west-coast Eskimos. *Lancet* 1971; i:1143-6.
 9. Crombie IK, McLoone P, Smith WCS, Thomson M, Tunstall Pedoe H. International differences in coronary heart disease mortality and consumption of fish and other foodstuffs. *Eur Heart J* 1987; 8:560-3.
 10. Kromhout D. N-3 fatty acids and coronary heart disease: epidemiology from Eskimos to Western populations. *J Intern Med* 1989; 225(suppl 1):47-51.
 11. Kromhout D, Bosschieter EB, De Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1205-9.
 12. Shekelle R, Missell L, Paul O, MacMillan-Schroyock A, Stamler J. Fish consumption and mortality from coronary heart disease (Letter). *N Engl J Med* 1985; 313:820.
 13. Norell SE, Ahlbom A, Feychting M, Pedersen NL. Fish consumption and mortality from heart disease (abstr). *Br Med J* 1986; 293:426.
 14. Gramenzi A, Gentile A, Faoli M, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. *Br Med J* 1990; 300:771-3.
 15. Dolecek TA, Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991; 66:205-16.
 16. Wahlqvist ML, Lo CS, Myers KA. Fish intake and arterial wall characteristics in healthy and diabetic patients. *Lancet* 1989; 2:944-6.
 17. Seidelin KJ, Myrup B, Fischer-Hansen B. N-3 fatty acids in adipose tissue and coronary heart disease are inversely related. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:1117-9.
 18. Keli SO, Feskens EJM, Kromhout D. Is fish consumption associated with stroke risk? The Zutphen Study. *Stroke* 1994; 25:328-32.
 19. Feskens EJM, Bowles CH, Kromhout D. Association between fish intake and coronary heart disease mortality. Differences in normoglycemic and glucose intolerant subjects. *Diabetes Care* 1993; 16:1029-34.
 20. Curb JD, Reed DM. Fish consumption and mortality from coronary heart disease (Letter). *N Engl J Med* 1985; 313:821.
 21. Vollset SE, Heuch I, Bjelke E. Fish consumption and mortality from coronary heart disease (Letter). *N Engl J Med* 1985; 313:820-1.
 22. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of change in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-60.
 23. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261-6.
 24. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30:785-807.
 25. Bonna KH, Bjerve KS, Nordoy A. Habitual fish consumption, plasma phospholipid fatty acids, and serum lipids: the Tromsø Study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:1126-34.
 26. Houwelingen AC van, Hornstra G, Kromhout D, De Lezenne Coulander C. Habitual fish consumption, fatty acids of serum phospholipids and platelet function. *Atherosclerosis* 1989; 75:157-65.

Hart Bulletin 1994; 25:119-123

Koffie, cholesterol en coronaire hartziekten

M.B. KATAN*

Inleiding: wat is koffie?

Koffie is na thee de meest gedronken drank ter wereld; elke dag worden er wereldwijd ongeveer 1,5 keer 10⁹ koppen koffie gedronken.¹ Uitgedrukt in geldwaarde komt de internationale handel in koffie direct na die van aardolie. Bijna tachtig procent van de wereldproductie wordt door de soort *Coffea arabica* geleverd, en de rest door *Coffea robusta*. Arabica-koffiebonen zijn groter en bevatten een hoger vetgehalte en een lager cafeïnegehalte dan Robusta. De pittige smaak van donker gebrande Robusta-koffiebonen is populair in Frankrijk en in Zuid-Europa, terwijl in Noord-Europa de voorkeur uitgaat naar de fijnere smaak van licht gebrande Arabica bonen.

Het stimulerende effect van cafeïne wordt al verkregen door het kauwen op rauwe koffiebonen, maar het karakteristieke aroma en de veel gewaardeerde smaak van koffie ontwikkelen zich pas bij het roosteren of 'branden' van de groene bonen bij temperaturen tot 200 °C. Om uit de bonen de koffiedrank te bereiden worden de gebrande bonen gemalen en met heet water geëx-

traheerd; hiervoor is in de loop der eeuwen een grote variëteit aan koffiezetmethoden en -apparaten ontwikkeld. Van elke 5 gram gemalen koffie - een gebruikelijke hoeveelheid voor één kopje - gaat 1,5 gram over in het brouwsel. Deze 1,5 gram bevat onder meer alle cafeïne uit de bonen. De andere 3,5 gram vormt het koffiedik. Cafeïne-vrije koffie wordt gemaakt door voor het branden de groene bonen te extraheren met een oplosmiddel. De samenstelling van oploskoffie is vergelijkbaar met die van vers gezette koffie.

Per hoofd van de bevolking zijn de Scandinaviërs de grootste consumenten van koffie. In 1990 stond Finland bovenaan, met een geschat totaal verbruik (inclusief verspilling en verlies) van 35 g per persoon per dag, gevolgd door Zweden, Oostenrijk en Noorwegen. Nederland kwam op de vijfde en de Verenigde Staten op de twaalfde plaats. Engeland en Japan hebben een laag verbruik (fig. 1), evenals koffieproducerende landen zoals Brazilië en Indonesië.

Koffie levert niet alleen cafeïne maar ook enkele nutriënten: 5 kopjes leveren ongeveer 25 procent van de dagelijkse behoefte aan kalium en ongeveer 15 procent van de behoefte aan nicotinezuur.²

*Vakgroep Humane Voeding, Landbouwwuniversiteit, Wageningen.

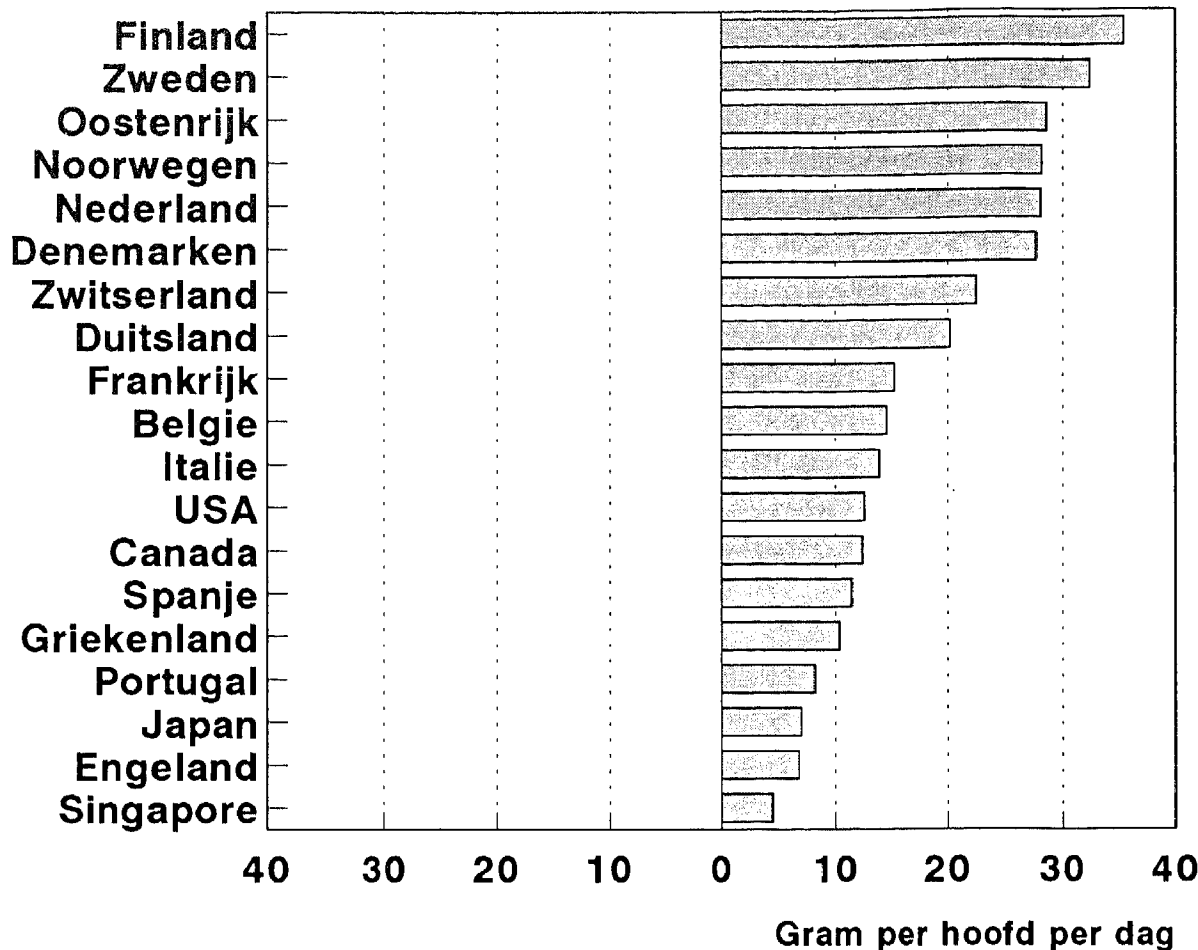


Fig. 1. Koffieverbruik per hoofd van de bevolking (gram/dag) onder importerende leden van de Internationale Koffie Organisatie in 1990 (International Coffee Organisation Statistics on Coffee 1991).

Koffie en hart- en vaatziekten

De relatie tussen het gebruik van koffie en aandoeningen van hart en bloedvaten is al lange tijd controversieel. Reeds in 1963 suggereerden Paul et al. op grond van een epidemiologisch onderzoek dat koffiegebruik aanleiding geeft tot hart- en vaatziekten.³ Sommige onderzoekers dachten dit te kunnen bevestigen, maar de meeste prospectieve epidemiologische onderzoeken vonden geen verband. Een probleem bij het interpreteren van deze epidemiologische onderzoeken is de nauwe relatie tussen koffiegebruik en het roken van sigaretten. Mensen die veel koffie drinken, roken doorgaans ook veel⁴ en lopen alleen al daardoor een grotere kans op hart- en vaatziekten, ongeacht of zij wel of geen koffie drinken. De correlatie tussen koffieconsumptie en ischemische hartziekten gevonden door Paul et al. bleek later dan ook volledig verklaard te kunnen worden doordat de koffiedrinkers meer hadden gerookt.³

Gezien de problemen bij het interpreteren van deze epidemiologische onderzoeken zijn de uitkomsten van gecontroleerde experimenten naar het effect van koffie op risicofactoren voor hart- en vaatziekten, met name op de bloeddruk en het cholesterolgehalte, van belang. Eenmalige toediening van cafeïne veroorzaakt een voorbijgaande verhoging van de bloeddruk bij personen

die zich één of meer dagen van cafeïne, koffie, cola en andere cafeïne bevattende produkten hebben onthouden.⁶ De effecten van langdurig gebruik van koffie of cafeïne op de bloeddruk zijn echter klein,⁷⁻¹¹ koffiegebruik lijkt dus geen factor van belang te zijn bij het ontstaan van hypertensie. De rest van dit artikel richt zich dan ook op de effecten van koffie op de plasmalipoproteïnen.

Koffie en cholesterol

Epidemiologische onderzoeken

Ook de relatie tussen koffie en serumcholesterolgehalte is al lange tijd omstreven. Ongeveer tien jaar geleden ontdekten Thelle en medewerkers van de universiteit van Tromsø in Noorwegen echter een onloochenbaar verband tussen koffiegebruik en serumcholesterolgehalte bij mannen in Tromsø, een haven- en vissersstad ca. 350 km ten noorden van de poolcirkel.¹² Hun waarneming werd bevestigd in een experiment waarin het overgaan van wel koffiegebruik naar geen koffiegebruik of omgekeerd een verandering in het serumcholesterolgehalte veroorzaakte van 0,55 mmol/l.¹³ Gegevens over de relatie tussen koffiegebruik en cholesterolgehalte in andere bevolkingen bleven echter tegenstrijdig.¹¹ De verklaring bleek uiteindelijk te liggen in de bereidingswijze. Vanouds werd koffie in Noorwegen

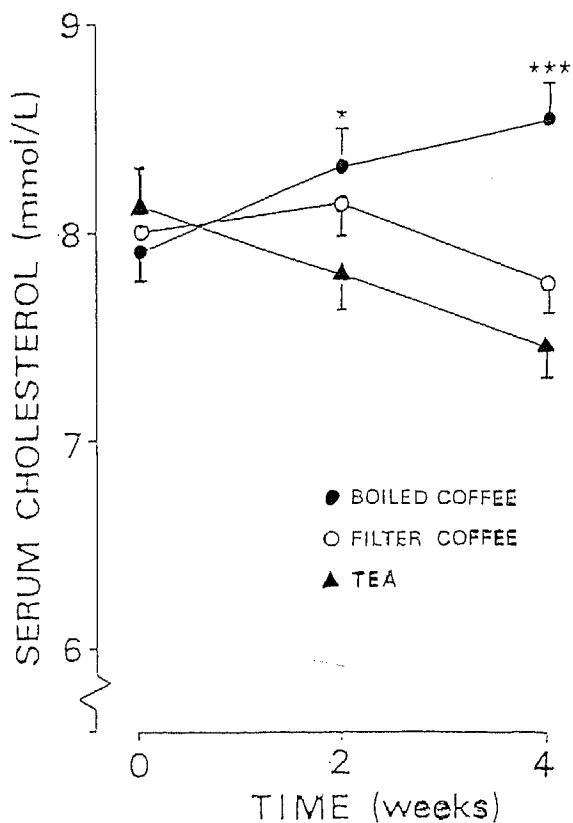


Fig. 2. Effect van acht kopjes gekookte koffie (●), filterkoffie (○) of thee (▲) per dag op het serumcholesterolgehalte bij 42 patiënten met matig verhoogde cholesterolwaarden (overgenomen uit ref. 14, met toestemming van de auteur.)

en Finland bereid door in een pannetje of een speciale ketel grof gemalen koffie te koken met water. De bovenstaande vloeistof wordt vervolgens in koppen geschonken en gedronken zonder verdere filtering. Dit soort koffie staat bekend als

'gekookte', 'boeren-', of 'cowboy'koffie. Aro en medewerkers in Helsinki toonden als eersten aan dat deze 'gekookte' koffie het bloedcholesterolgehalte verhoogt, terwijl snelfilterkoffie nagenoeg geen effect heeft (fig. 2).¹⁴ De waarneming werd bevestigd door Bak en Grobbee, die bovendien aantoonde dat het koken op zichzelf voor het cholesterolverhogend effect niet essentieel is: hetzelfde effect wordt verkregen door gemalen koffie met water van 93 °C enige tijd in een thermoskan te laten staan.¹⁵ Als de soort koffie eenmaal in aanmerking werd genomen bleken de epidemiologische gegevens ook niet langer tegenstrijdig te zijn: het cholesterolgehalte is hoger naarmate meer kopjes gekookte koffie worden gedronken, en is weinig of niet geassocieerd met het gebruik van gefilterde koffie.¹⁶⁻¹⁸

Waarom verhoogt kookkoffie het cholesterolgehalte en filterkoffie niet? Bij het bereiden van filterkoffie is de temperatuur van het water tijdens de passage door het koffiedik iets lager dan tijdens het bereiden van gekookte koffie.¹⁵ Het leek echter weinig aannemelijk dat een zo gering verschil in temperatuur kon uitmaken of de voor het cholesterolverhogende effect verantwoordelijke verbindingen wel of niet werden gevormd. Een aannemelijker verklaring was dat het filterzakje de actieve verbindingen zou tegenhouden (Aro A, mondelinge mededeling 1988). Dit bleek inderdaad het geval te zijn: gekookte koffie verloor het vermogen om het cholesterolgehalte te verhogen wanneer het brouwsel eerst door een papierfilter werd geschonken (fig. 3).^{19,20}

Koffievet

Een belangrijke stap in de identificatie van de cholesterolverhogende factor zetten Zock et al. in

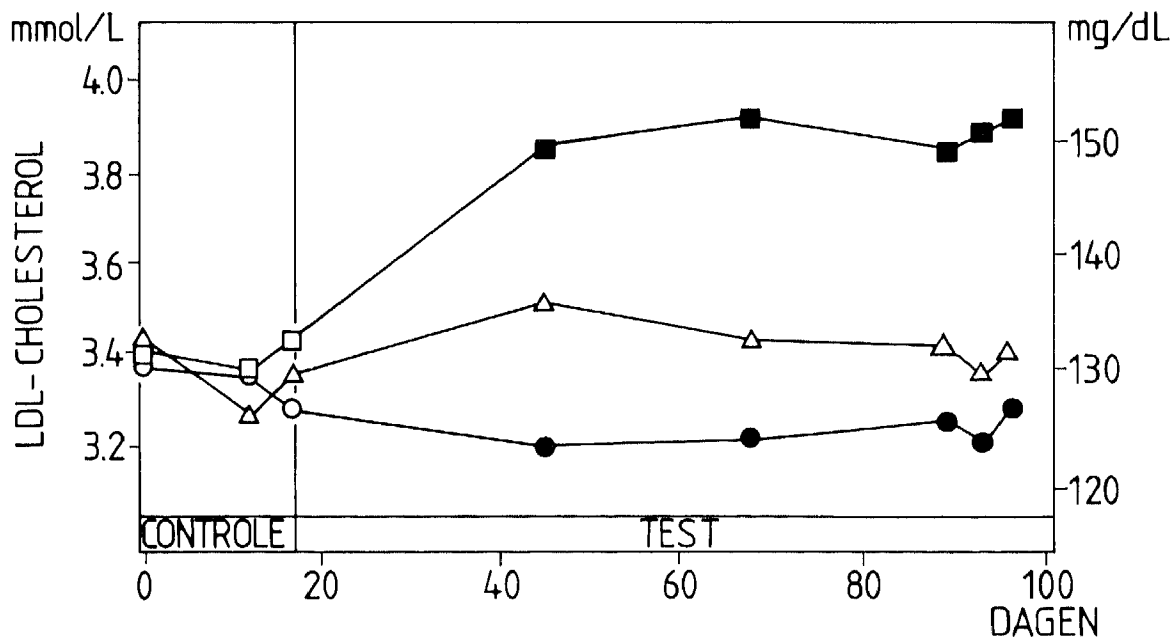


Fig. 3. Effecten van gekookte koffie (■), gekookte en vervolgens gefilterde koffie (△) of van kruidenthee plus vruchtensap (●) op het LDL-cholesterolgehalte bij gezonde vrijwilligers. Alle deelnemers kregen gedurende de controleperiode eerst gekookte gefilterde koffie (open symbolen). Uit van Dusseldorp et al.²⁰ met toestemming van de auteurs.

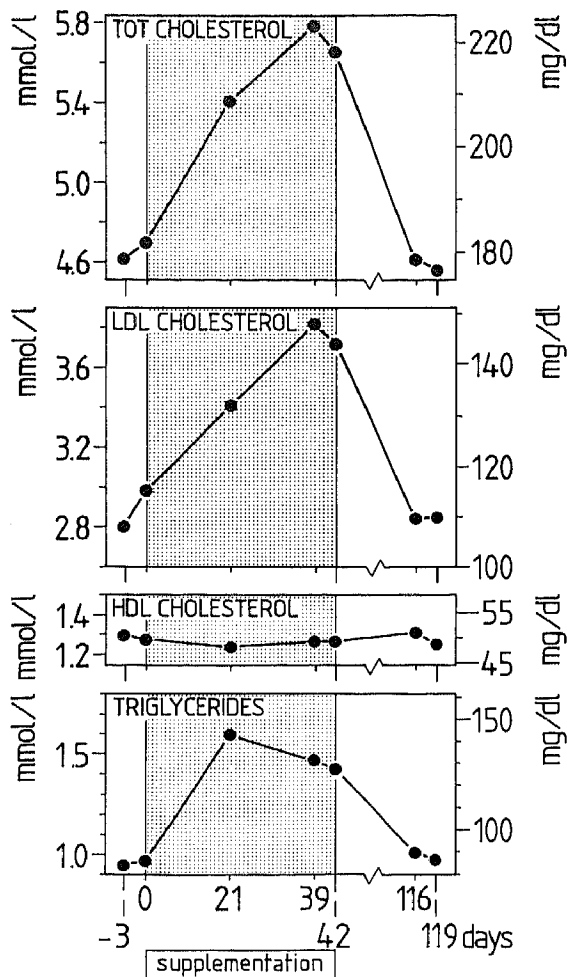


Fig. 4. Gemiddelde totaal-, LDL- en HDL-cholesterolgehalten en triglyceridegehalten in het serum van tien vrijwilligers vóór, gedurende, en na supplementering met een koffiefractie die per dag 1,3 gram koffielipiden leverde.

Wageningen. Zij gingen uit van de veronderstelling dat de hypercholesterolemische factor in gekookte koffie zich bevond in de koffiedikdeeltjes die rondzweven in ongefilterde koffie. Om deze deeltjes te isoleren en te kwantificeren, centrifugeerden ze wat gekookte koffie in een bloedcentrifuge. Na centrifugatie werd inderdaad op de bodem van de buizen met kookkoffie wat koffiedrab aangetroffen. Veel interessanter was echter dat bovenop deze buizen een dun laagje olie dreef. Bij chemische analyses bleek dat gekookte koffie 1-2 g lipiden per liter bevat terwijl gefilterde koffie bijna niets bevat.²⁰ Ook kon worden aangetoond dat de lipiden uit kookkoffie door een papierfilter niet werden doorgelaten. Zock bereidde vervolgens uit 150 kg gemalen koffie en 1350 liter water ca 1000 liter kookkoffie, en verkreeg door centrifugatie van deze kookkoffie in een continue roomcentrifuge een kleine hoeveelheid lipidenrijke fractie die vervolgens gedurende zes weken te eten werd gegeven aan tien vrijwilligers.²¹ De hoeveelheid koffielipide die per dag werd geconsumeerd was ongeveer 1,3 g. Deze hoeveelheid bleek een opmerkelijk sterke stijging te veroorzaken van zowel het totaalse- rumcholesterolgehalte als het LDL-cholesterolgehalte als de triglyceriden (fig. 4). De choleste-

rolverhogende factor bleek dus een lipide te zijn. Het effect van koffielipiden op het triglyceriden- gehalte (fig. 4) lijkt af te wijken van de resultaten van experimenten met gekookte koffie, waarbij de effecten op triglyceriden en op het HDL-cholesterolgehalte nooit significant waren. Achteraf gezien is er echter wel degelijk een kleine verhoging in triglyceriden zichtbaar in een aantal van deze onderzoeken,^{14,19,20} evenals een kleine verlagings van HDL. Of de grotere verhoging van het triglyceridengehalte bij de vrijwilligers die koffielipide gebruikten²¹ te wijten is aan de hoge dosis of aan kwalitatieve verschillen tussen gekookte koffie en geïsoleerde koffielipiden moet nog onderzocht worden.

De koffiefactor geïdentificeerd

De waarneming dat gekookte koffie lipiden bevat is niet verrassend. Gebrande koffiebonen bevatten op gewichtsbasis 10-15 procent olie. Voor de bereiding van een liter koffie wordt 50 tot 70 gram maassel gebruikt. Van de 5 tot 10 gram vet in deze gemalen bonen wordt bij het koken met water kennelijk 1 tot 2 gram geëxtraheerd. Zoals de meeste plantaardige oliën bestaat koffiëolie grotendeels uit triglyceriden, die zelf bestaan uit vetzuren plus glycerol. De 1,3 gram koffielipide die per persoon per dag werd gegeven in het onderzoek van Zock en al.²¹ leverde echter slechts 1,2 gram triglyceriden per dag, en dat kan nauwelijks effecten op de bloedlipidengehalten geven. Koffiëolie bevat voorts op gewichtsbasis 6-11 procent aan onverzeepbare lipiden, waaronder esters van diterpeen-alcoholen, verschillende steroïden en hun vetzuren esters, tyramineverbindingen en kleine hoeveelheden koolwaterstoffen.²² Eén of meer van deze stoffen is verantwoordelijk voor het effect van gekookte koffie op het cholesterolgehalte; recent konden wij de identificatie van de verantwoordelijke stof melden. Het gaat om het diterpeen cafestol plus wellicht het nauw verwante kahweol.²³ De hoeveelheid die nodig is voor het lipidenverhogende effect van deze stoffen blijkt enige tientallen milligrammen per dag te zijn. Per mg werkt deze koffiefactor even krachtig op het LDL-cholesterol als de sterkste cholesterolverlagende medicijnen die op dit moment bekend zijn, maar dan in de tegengestelde richting. Het identificeren van de factor en het ontrafelen van het werkingsmechanisme is dan ook niet alleen van belang vanwege de praktische implicaties voor het produceren en consumeren van verschillende soorten koffie, maar ook omdat een verklaring van het werkingsmechanisme nieuwe ideeën zou kunnen opleveren over hoe bloedlipidengehalten beïnvloed kunnen worden. Dergelijke onderzoeken worden tot nu toe wel belemmerd door het ontbreken van een goed diermodel²⁴ voor het effect van koffielipiden op de serumlipiden.

Cafeïnevrije koffie en cholesterol

Een andere verrassende waarneming wat betreft koffie werd een aantal jaren terug gedaan door Superko et al., die meldden dat het consumeren

van cafeïnevrije filterkoffie een verhoogd LDL-cholesterol- en apoB-gehalte veroorzaakte, niet alleen ten opzichte van thee maar ook ten opzichte van gewone koffie.²⁵ Deze bevinding lijkt in overeenstemming met de waarneming van Grobbee et al. dat het risico op ischemische hartziekten iets verhoogd was bij mannen die vier of meer kopjes cafeïnevrije koffie per dag dronken, maar niet bij mannen die gewone koffie dronken.²⁶ In andere goed gecontroleerde experimenten bleek echter niets van een cholesterolverhogend effect van cafeïnevrije koffie.^{10,27,28} Er zijn dus geen duidelijke aanwijzingen dat cafeïnevrije koffie het cholesterolgehalte verhoogt.

Consequenties voor de gezondheid

De cholesterolverhogende werking van ongefiltreerde gekookte koffie staat buiten kijf. Daarbij dient echter niet alleen de bereidingswijze in aanmerking te worden genomen maar ook de hoeveelheid koffie die per dag gedronken wordt. Koffiegebruik is in Scandinavië alleen geassocieerd met het serumcholesterolgehalte omdat er zoveel koffie wordt gedronken: 5-8 flinke bekers sterke koffie is niet ongewoon.¹⁷ Ook in het Midden-Oosten, Turkije en Griekenland is koken de gebruikelijke methode om koffie te bereiden, en dit soort koffie heeft vermoedelijk een verhoogd lipidengehalte en een cholesterolverhogende werking in vergelijking met filterkoffie. Er wordt echter zo weinig van gedronken dat het effect op het cholesterolgehalte en op de incidentie van coronaire hartziekten klein is. Dit bleek bij de boeren op Kreta die 35 jaar geleden werden onderzocht door Keys et al. als onderdeel van het Zeven Landen Onderzoek. Deze mannen dronken Griekse koffie (elders bekend als Arabische of Turkse koffie), maar hun cholesterolgehalten waren niet hoog en hun sterfte aan coronaire hartziekten was de laagste van alle zestien cohorten die wereldwijd waren onderzocht.²⁹ Ook espressokoffie, die minder lipiden bevat dan gekookte koffie, wordt in het algemeen in veel kleinere hoeveelheden gedronken. De meeste patiënten met hypercholesterolemie hoeven zich hun kopje koffie dus niet te ontfegen.

Dankwoord

Ik dank de auteurs van referenties 8, 9, 20, 21, 23 en 26 en verder Marianne Weusten-van der Wouw, Jeanet Lebbink, Irene Lobbezoo, Saskia Meyboom, Rob Urgert, Rino Viani en collega's en Christel Wijers voor hun bijdragen aan het koffieonderzoek, medewerkers van de Vakgroep Humane Voeding en van de Afdeling Algemeen Interne Geneeskunde van de Faculteit Medische Wetenschappen, KUN, voor hulp en advies, de deelnemers aan onze experimenten voor hun inzet en bereidwilligheid, en Esther Reichman voor hulp bij het produceren van dit artikel. Het onderzoek naar de cholesterolverhogende factor uit koffie wordt financieel mogelijk gemaakt door het Jubileumfonds van de Nederlandse Hartstichting.

Literatuur

1. Anonymous. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. Lyon, France: IARC, 1991; 51:00-00.
2. Schaafsma G. De samenstelling van koffie in Nederland: cafeïne, mineralen, spoorelementen en vitamines. Voeding 1989; 50:233-00.

3. Paul O, Lepper MH, Phelan WH, et al. A longitudinal study of coronary heart disease. *Circulation* 1963; 28:20-31.
4. Klatsky AL, Friedman GD and Siegelau AB. Coffee drinking prior to acute myocardial infarction. *JAMA* 1973; 226:540-3.
5. Paul O, Macmillan A, McKean H and Park H. Sucrose intake and coronary heart disease. *Lancet* 1968; 2:1049-51.
6. Robertson D, Frolich JC, Carr RK, et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *New Engl J Med* 1978; 298:181-5.
7. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL and Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1981; 67:1111-7.
8. Dusseldorp M van, Smits P, Thien T, Katan MB. Effect of decaffeinated versus regular coffee on blood pressure: A 12-week, double-blind. *Hypertension* 1989; 14:563-9.
9. Dusseldorp M van, Smits P, Lenders JWM, Thien T, Katan MB. Boiled coffee and blood pressure: a 14 week controlled trial. *Hypertension* 1991; 18:607-13.
10. Burr ML, Gallacher JEJ, Butland BK, Bolton CH and Downs LG. Coffee, blood pressure and plasma lipids: A randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43:477-83.
11. Thelle DS, Heyden S, Fodor JG. Coffee and cholesterol in epidemiological and experimental studies. *Atherosclerosis* 1987; 67:97-103.
12. Thelle DS, Arnesen E, Forde OH. The Tromso Heart Study. Does coffee raise serum cholesterol? *New Engl J Med* 1983; 308:1154-7.
13. Arnesen E, Forde OH, Thelle DS. Coffee and serum cholesterol. *Brit Med J* 1984; 288:1960-000.
14. Aro A, Tuomilehto J, Kostianen E, Uusitalo U and Pietinen P. Boiled coffee increases serum low density lipoprotein concentration. *Metabolism* 1987; 36:1027-30.
15. Bak AAA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *New Engl J Med* 1989; 321:1432-7.
16. Bona K, Arnesen E, Thelle DS, Forde OH. Coffee and cholesterol: Is it all in the brewing? The Tromso study. *Br Med J* 1988; 297:1103-4.
17. Stensvold I, Tverdal A, Foss O. The effect of coffee on blood lipids and blood pressure. Results from a Norwegian cross-sectional study, men and women, 40-42 years. *J Clin Epidemiol* 1989; 9:877-84.
18. Pietinen P, Aro A, Tuomilehto J, Uusitalo U and Korhonen H. Consumption of boiled coffee is correlated with serum cholesterol in Finland. *Int J Epidemiol* 1990; 19:586-90.
19. Ahola I, Jauhiainen M, Aro A. The hypercholesterolaemic factor in boiled coffee is retained by a paper filter. *J Intern Med* 1991; 230:293-7.
20. Dusseldorp M van, Katan MB, Vliet T van, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. The cholesterol-raising factor from boiled coffee does not pass a paper filter. *Arteriosclerosis* 1991; 11:586-93.
21. Zock PL, Katan MB, Merkus MP, Dusseldorp M van, Harryvan JL. Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* 1990; 335:1235-7.
22. Viani R. Physiologically Active Substances in Coffee. In: Clarke RJ, Macrae R, eds. *Coffee*. London and New York: Elsevier Applied Science, 1988; 1-31.
23. Weusten-van der Wouw MPME, Katan MB, Viani R, et al. Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994; 35:721-33.
24. Mensink RP, Zock PL, Katan MB, Beynen AC. Boiled coffee does not increase serum cholesterol in gerbils and hamsters. *Z Ernahrungswiss* 1992; 31:82-5.
25. Superko HR, Borthz Jr. W, Williams PT, Albers JJ, Wood PD. Caffeinated and decaffeinated coffee effects on plasma lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipase activity: a controlled, randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:599-605.
26. Grobbee DE, Rimm EB, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. *New Engl J Med* 1990; 323:1026-32.
27. Dusseldorp M van, Katan MB, Demacker PNM. Effect of decaffeinated versus regular coffee on serum lipoproteins: a 12-week double blind trial. *Am J Epidemiol* 1990; 132:33-40.
28. Fried RE, Levine DM, Kwiterovich PO, et al. The effect of filtered-coffee consumption on plasma lipid levels. *JAMA* 1992; 267:811-15.
29. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-15.