

## TINJAUAN PUSTAKA

### Potensi kopi sebagai zat gizi fungsional untuk kesehatan kardiovaskuler

Asa Mutra Ma'isyah<sup>1</sup>, Farina Angelia<sup>1</sup>, Geo Ghazali Gusman<sup>1</sup>, Lihayati<sup>1</sup>, Mhd. Al Zaref<sup>1</sup>, Nadiah Mardhatillah Defani<sup>1</sup>, Suci Rahmawati Annabawi<sup>1</sup>, Suhandha Saputra<sup>1</sup>, Syihabuddin Hasan Kholili<sup>1</sup>, Pretty Shinta Amalia<sup>1</sup>, Yusticia Katar<sup>2</sup>, Cimi Ilmiawati<sup>2</sup>

1. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas; 2. Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

**Korespondensi:** Cimi Ilmiawati; email: [ilmiawati@med.unand.ac.id](mailto:ilmiawati@med.unand.ac.id)

#### Abstrak

**Tujuan:** Untuk mengetahui efek konsumsi kopi sebagai zat gizi fungsional bagi kesehatan kardiovaskuler dengan memperhatikan kandungan zat aktif, jumlah konsumsi kopi dan cara pengolahan yang dianjurkan. **Metode:** Dilakukan penelusuran artikel yang relevan pada basis data PubMed dan Google Scholar selama 10 tahun terakhir. **Hasil:** Kopi memiliki banyak kandungan zat aktif yang bermanfaat bagi kesehatan. Kandungan dalam biji kopi dapat mencegah kejadian penyakit kardiovaskuler melalui beberapa mekanisme, seperti meningkatkan vasodilatasi, mencegah kerusakan endotel, dan mempengaruhi nitrit oksida pada dinding pembuluh darah. Efek positif ini didapatkan dengan cara pengolahan dan dosis yang sesuai. Pengolahan dengan teknik filter dan dosis konsumsi dalam jumlah sedang dapat memberikan efek yang baik terhadap kesehatan kardiovaskuler. Beberapa keadaan harus diperhatikan dalam mengonsumsi kopi; pada wanita hamil dan lansia konsumsi kopi harus dibatasi atau dihentikan. **Simpulan:** Kopi merupakan zat gizi fungsional yang memberikan efek positif terhadap kesehatan kardiovaskuler.

**Kata kunci:** kafein; kardiovaskuler; kopi

#### Abstract

**Objective:** To review the potential of coffee as functional nutrient for cardiovascular health in relation to its active substances, amount of consumption and processing method. **Method:** Research articles were searched in PubMed and Google Scholar database for the past 10 years and selected based on relevance. **Results:** Studies showed that coffee had many active ingredients that are beneficial to health. Active substances in coffee could prevent cardiovascular disease through several mechanisms, such as increasing vasodilation, preventing endothelial damage, and affecting nitric oxide in blood vessel wall. These positive effects were obtained by appropriate processing method and dosage. Processing with technical filters and consumption in moderate amount could have a positive effect on cardiovascular health. However certain conditions must be considered, in pregnant women and in elderly coffee consumption must be limited or stopped. **Conclusion:** Coffee is a functional nutrient for cardiovascular health.

**Keywords:** caffeine; cardiovascular; coffee

## PENDAHULUAN

Konsumsi kopi sebagai minuman di Indonesia meningkat pesat dari tahun ke tahun. Data dari Kementerian Pertanian menunjukkan bahwa konsumsi kopi nasional pada tahun 2016 mencapai 302 ribu ton dan meningkat pada tahun 2019 menjadi 308 ribu ton.<sup>1</sup> Menurut *International Coffee Organization* (ICO), konsumsi kopi dalam negeri dari tahun 2010 hingga tahun 2019 bergerak dari 198 ribu hingga mencapai 282 ribu ton. ICO melaporkan bahwa terjadi peningkatan tren konsumsi kopi di Indonesia. Data pertumbuhan jumlah peminum kopi di Indonesia sebesar 8% pada tahun 2015. Angka ini lebih besar dibandingkan pertumbuhan konsumsi kopi dunia yang hanya 6%.<sup>2</sup>

Indonesia merupakan negara yang memiliki populasi sekitar 260 juta penduduk. Penyakit kardiovaskuler bertanggung jawab atas 37% kematian di Indonesia,<sup>3</sup> dan 31% sebagai penyebab kematian di dunia.<sup>4</sup> Faktor risiko penyakit kardiovaskuler terbagi dua yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti jenis kelamin, genetik dan usia, sedangkan faktor yang dapat dimodifikasi seperti kebiasaan merokok, makan berkolesterol tinggi, tekanan darah tinggi, kelebihan berat badan dan penderita diabetes. Perubahan pola hidup melalui olahraga teratur dan menjaga pola makan dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler. Konsumsi zat gizi fungsional dapat menjadi bagian upaya pengendalian faktor risiko penyakit

kardiovaskuler. Kopi sebagai minuman yang banyak dikonsumsi mengandung berbagai senyawa yang aktif secara biologis dan berpotensi sebagai zat gizi fungsional untuk pencegahan penyakit kardiovaskuler.

Penelitian menunjukkan konsumsi kopi lebih dari dua cangkir per hari meningkatkan risiko penyakit jantung koroner.<sup>5</sup> Studi kohor terhadap 521.330 orang dewasa yang berasal dari sepuluh negara di Eropa (Denmark, Prancis, Jerman, Yunani, Itali, Belanda, Norwegia, Spanyol, Swedia, dan Inggris) dilakukan peninjauan setiap tahun menunjukkan orang yang mengonsumsi kopi memiliki risiko kematian dini 7-12% lebih rendah dibandingkan dengan orang yang tidak mengonsumsi kopi.<sup>6</sup> Mengamati adanya efek konsumsi kopi terhadap kesehatan kardiovaskuler maka perlu dilakukan telaah kepustakaan mengenai zat aktif dalam kopi, jumlah konsumsi kopi, dan cara pengolahan yang mungkin dapat mempengaruhi efek kopi terhadap kesehatan kardiovaskuler.

## METODE

Metode tinjauan pustaka dilakukan dengan mencari artikel berbahasa Inggris yang dipublikasikan di PubMed dan Google Scholar dengan batasan dari tahun 2010 hingga tahun 2019. Kata kunci yang digunakan di antaranya '*coffee and cardiovascular*' (1020 artikel), '*coffee and congestive heart failure*' (59 artikel), '*coffee and all cause mortality*' (174 artikel), '*coffee and hypertension*' (548

artikel), dan *'coffee and coronary heart disease'* (336 artikel). Artikel yang didapat kemudian diseleksi oleh peneliti berdasarkan relevansi dengan efek kopi terhadap kesehatan kardiovaskuler sehingga didapatkan 30 artikel.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### *Zat Aktif yang terdapat dalam Biji Kopi dan Pengaruhnya terhadap Sistem Kardiovaskuler*

Kebiasaan konsumsi kopi selama ini masih dianggap sebagai salah satu faktor yang berkaitan dengan terjadinya penyakit kardiovaskuler seperti hipertensi, tetapi banyak penelitian yang menunjukkan bahwa konsumsi kopi memberikan efek positif terhadap kesehatan kardiovaskuler melalui kerja dari masing-masing senyawa yang terdapat dalam kopi dan dalam aturan, dosis, dan cara tertentu.<sup>7,8</sup>

Kopi dapat dimasukkan sebagai bagian dari nutrisi sehat untuk masyarakat umum dan juga bagi mereka yang memiliki risiko kardiovaskuler. Mereka yang mengalami dislipidemia dapat mempertimbangkan konsumsi kopi yang diseduh dan disaring dibanding dengan tanpa penyaringan.<sup>8</sup> Penelitian pada tahun 2013 melaporkan bahwa meminum 3 hingga 4 cangkir kopi instan ataupun disaring dalam sehari tidak meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, stroke, atau gagal jantung. Sedangkan jenis kopi tanpa filter memiliki potensi meningkatkan risiko kardiovaskuler.<sup>9</sup>

Kandungan senyawa yang ada pada kopi yaitu kafein, *diterpene*, *asam klorogenat*, *melanoid*, *quinine*, *flavonoid*, *lignan*, dan *trigonelin*.<sup>6</sup> Kopi juga memiliki banyak senyawa biologis aktif diantaranya asam *fenolat*, kalium, sehingga zat ini mempunyai banyak mekanisme dalam menurunkan angka kematian dan kejadian berbagai penyakit. Penelitian ini juga menjelaskan bahwa terdapat hubungan terbalik antara jumlah konsumsi kopi dengan penyebab kematian akibat penyakit kardiovaskuler.<sup>10</sup>

Kafein merupakan komponen utama yang terdapat pada kopi. Efek kopi terhadap tonus vaskuler ada dua, yaitu vasokonstriksi dan vasodilatasi. Konsumsi kafein sebanyak 250-500 mg dapat menurunkan aliran darah ke otak melalui vasokonstriksi yang bekerja sebagai antagonis, sedangkan efek vasodilatasi terjadi melalui produksi nitrit oksida di endothelium.<sup>11</sup> Penelitian oleh Caldeira *et al.* melaporkan tidak ada hubungan antara konsumsi kopi dengan kejadian atrial fibrilasi, pada dosis rendah menimbulkan efek proteksi.<sup>11</sup> Kafein juga dapat menurunkan risiko dari fibrilasi atrium yang dilakukan pada laki-laki dengan usia rata-rata 66,1 tahun di dapatkan hasil dengan konsumsi 1-3 cangkir kopi per hari dapat menurunkan efek atrial fibrilasi.<sup>12</sup> Konsumsi kafein yang terkandung dalam kopi tidak berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler. Dilaporkan juga bahwa konsumsi kafein antara 100-400 mg memberikan efek perlindungan terhadap

penyakit kardiovaskuler dan terkait dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskuler. Selain itu, juga tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara konsumsi kafein dan risiko relatif stroke. Kafein terutama dari kopi menunjukkan bahwa tidak ada hubungannya terkait dengan risiko gagal jantung, bahkan terdapat efek perlindungan terhadap penyakit gagal jantung.<sup>12</sup>

Kopi mengandung senyawa flavonoid yang bersifat antioksidan. Senyawa flavonoid merupakan metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman yang dikelompokkan ke dalam senyawa *polyphenol*. *Flavonoid* dapat menangkap radikal bebas, contohnya radikal bebas yang bisa merusak endotel pembuluh darah, serta dapat menghambat oksidasi lipid.<sup>13</sup> Banyak laporan menggambarkan sifat antioksidan PPs, fungsi yang sebagian besar disebabkan oleh kelompok hidroksi fenolik mereka. Kapasitas antioksidan dimediasi oleh kemampuan untuk mengais spesies oksigen dan nitrogen bebas, membatalkan aktivitas pro-inflamasi dari *reactive oxygen species* (ROS) - enzim yang menghasilkan seperti *cyclooxygenase* (COX), *lipoxygenase* (LOX), dan diinduksi *nitric oxide synthases* (iNOS). *Polyphenol* juga berkontribusi terhadap pertahanan antioksidan sel endotel dengan mengurangi ekspresi *NADPH oxidase* dan aktivitasnya secara langsung. Akhirnya, PP merangsang aktivitas antioksidan dari enzim lain seperti katalase. Produksi ROS seperti peroksinitrit oksida LDL kuat dari

superoksida dan *nitric oxide* (NO) dalam lumen pembuluh merupakan pemicu utama untuk cedera endotel, suatu peristiwa yang mendorong respons inflamasi yang nyata.<sup>14</sup>

*Asam klorogenat* sebanyak 105-500 mg terdapat pada konsumsi kopi sebanyak empat cangkir memiliki efek terhadap kardiovaskuler. Efek tersebut dirasakan setelah lima jam konsumsi kopi. Zat ini bekerja dengan meningkatkan vasodilatasi *endothelium* dan menurunkan tekanan darah melalui efek dalam aktivasi *NADPH oxidase* dan meningkatkan produksi nitrit oksida pada darah.<sup>15</sup> Senyawa antioksidan dalam kopi memberikan efek positif melalui mekanisme penurunan tekanan darah dan berat badan. Salah satu mekanisme yang mempengaruhi efek ini adalah melalui perangsangan ekskresi natrium dan retensi kalium, yang berefek pada penurunan tekanan darah.<sup>15</sup>

Senyawa lain yang ada dalam kopi adalah *diterpene*. *Diterpene* berefek terhadap peningkatan kadar kolesterol serum. Pengolahan kopi yang tidak melalui penyaringan dapat menyebabkan peningkatan senyawa *diterpene* di kopi.<sup>6</sup> *Cafestol* dan *kahweol* adalah ekstrak *diterpene* alami yang didapat dari biji kopi tanpa filter seperti kopi Turki.<sup>16</sup> Kopi tanpa filter mengandung 3-6 mg *diterpene* per cangkirnya.<sup>17</sup> Konsumsi yang lama kopi tanpa filter efektif meningkatkan *triglyceride* plasma dan kolesterol LDL dengan mekanisme yang dimediasi oleh reseptor LDL. Normalnya reseptor LDL berada pada membran sel dapat

mengakibatkan proses *endositik* lipoprotein yang mengandung *apolipoprotein B* dan *apolipoprotein E*, sehingga mendorong kolesterol LDL untuk dihilangkan dari aliran darah. *Cafestol* dan *kahweol* dapat menekan reseptor LDL termasuk menurunkan ikatan, ambilan dan degradasi dari LDL sehingga berefek pada peningkatan kadar kolesterol.<sup>18,19</sup>

Komponen lain yang ada pada kopi adalah *melanoidin* yang merupakan senyawa yang berperan menciptakan warna gelap pada kopi. Efek dari *melanoidin* adalah anti mikroba, anti hipertensi, antioksidan, dan anti inflamasi. Penelitian *in-vitro* menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki aktivitas *ACE-inhibitor* yang berperan penting dalam menurunkan tekanan darah melalui sistem renin angiotensin pada sirkulasi.<sup>20</sup>

#### *Hubungan Jumlah Konsumsi Kopi dengan Risiko Penyakit Kardiovaskuler*

Konsumsi kafein ditemukan dapat menurunkan fungsi endotel. Konsumsi reguler kopi lebih dari 200 mL per hari dapat meningkatkan penanda inflamasi sirkulasi, termasuk *interleukin-6*, *C-reactive protein*, *amyloid-A*, dan *tumor necrosis factor alpha*.<sup>13</sup>

Studi pada wanita Jepang yang meneliti hubungan kopi dengan kesehatan mikro vaskuler mendapatkan bahwa konsumsi secangkir kopi per hari dapat meningkatkan fungsi endotel mikro vaskuler pada orang sehat.<sup>21</sup> Konsumsi kopi dalam jumlah sedang yaitu 1-2 cangkir sehari menunjukkan penurunan risiko

hingga 16-23% dari keseluruhan penyakit kardiovaskuler pada pria dan wanita Jepang.<sup>22</sup> Seiring dengan penelitian tersebut, konsumsi kopi pada wanita sehat sebanyak 2-3 cangkir per hari dapat menurunkan risiko kematian sebesar 18%, sedangkan konsumsi 4-5 cangkir per hari dapat menurunkan risiko kematian sampai 26%.<sup>23</sup> Penelitian lainnya mendapatkan konsumsi kopi 3-5 cangkir per hari dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler sebesar 15%.<sup>24</sup> Konsumsi kopi 4 cangkir per hari ditemukan dapat menurunkan risiko kejadian gagal jantung dan mencegah stroke.<sup>21,25</sup>

Berdasarkan studi, efek dari konsumsi kopi ber-kafein atau tanpa kafein ( lebih 1 gelas per bulan, 1 gelas per bulan hingga 4 gelas per minggu, 5-7 gelas per minggu, dan lebih dari 2 gelas per hari) berkorelasi terbalik dengan penanda disfungsi *E-selectin endotel* pada wanita dengan diabetes tipe 2, sementara tidak ada hubungan yang signifikan antara kopi ber-kafein atau kopi tanpa kafein dan penanda fungsi endotel pada wanita sehat.<sup>26</sup> Tiga penelitian menunjukkan tidak ada efek konsumsi kopi pada fungsi endotel. Dua penelitian terakhir menunjukkan bahwa konsumsi kopi, bahkan kopi yang mengandung *asam klorogenat* dosis tinggi, tidak berpengaruh pada fungsi endotel.<sup>12</sup>

Penelitian epidemiologi yang dilakukan oleh pada tahun 2018 menjelaskan bahwa konsumsi kopi 2-5 cangkir per hari dengan kandungan kafein 400 mg dapat memberikan efek yang baik bagi kesehatan.<sup>8</sup> Sebuah meta-analisis yang

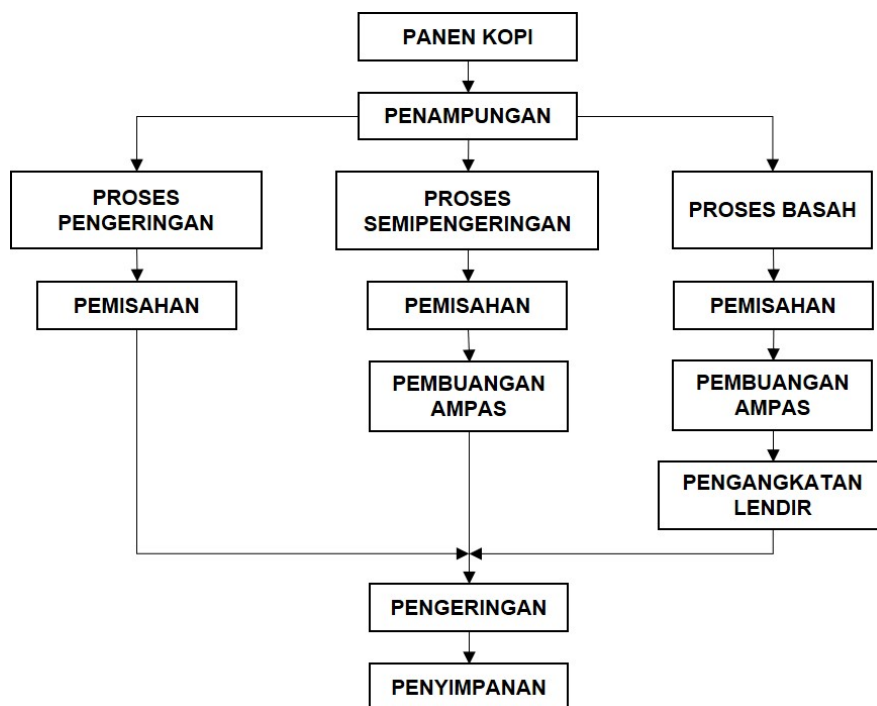
dilakukan pada tahun 2014 menjelaskan bahwa terdapat hubungan lurus dengan kejadian penyakit kardiovaskuler, konsumsi kopi dalam jumlah 3-5 cangkir per hari memiliki risiko paling rendah terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler.<sup>7</sup> Namun penelitian lain menjelaskan bahwa konsumsi lebih dari dua cangkir per hari dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner.<sup>5</sup>

Meta-analisis yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh konsumsi kopi terhadap penurunan risiko kematian akibat *infark miokard* menunjukkan bahwa orang yang mengonsumsi kopi dalam jumlah besar atau *heavy drinker* memiliki penurunan risiko sebesar 50% dibanding orang yang tidak mengonsumsi kopi.<sup>11</sup>

Pada akhirnya, asupan kopi tidak dapat dihitung secara mutlak, terkait dengan beberapa faktor yang dapat mempengaruhi farmakodinamika kafein dan zat aktif kopi lainnya dalam tubuh, seperti, berat badan, jenis kelamin, umur, penyakit yang sedang dialami, kondisi psikologis, pola makan, serta lingkungan seseorang.

*Cara pengolahan dan Jumlah Konsumsi Kopi yang Dianjurkan*

Dengan banyaknya kandungan dalam kopi yang mempunyai efek positif untuk tubuh terutama untuk kesehatan kardiovaskuler, kebiasaan konsumsi kopi dapat dikatakan tidak meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskuler.



**Gambar 1.** Cara Pengolahan Kopi (Dimodifikasi dari Fukunaga et al, 1986)<sup>24</sup>

Efek positif dari kandungan kopi ini dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, salah

satunya yaitu cara pengolahan biji kopi itu sendiri. Pengolahan biji kopi mempunyai



dua metode yaitu metode kering dan metode basah. Terdapat perbedaan antara dua metode ini, dimana kopi yang diproses dengan metode basah mempunyai struktur yang lebih kecil dan mempunyai tingkat keasaman yang lebih tinggi dibanding kopi yang diproses dengan metode kering. Tingkat aroma kopi dengan metode basah juga lebih kuat dibanding dengan metode kering. Selain itu pemisahan biji kopi untuk mendapatkan biji kopi terbaik juga penting untuk dilakukan. Namun hal yang terpenting dalam proses pembuatan kopi adalah pengeringan kopi.<sup>22</sup>

Pengeringan kopi merupakan lanjutan dari proses pembuatan kopi dimana kopi dikeringkan agar mengurangi kadar air yang ada dalam biji kopi sehingga biji kopi bisa tahan lama untuk disimpan dan memiliki kualitas yang baik. Biasanya kandungan air yang ada dalam biji kopi sebelum pengeringan bisa mencapai 56%. Setelah pengeringan, diharapkan kandungan air yang ada di dalam biji kopi menjadi 12%. Setelah proses pengeringan, biji kopi dapat disimpan dan tahan kurang lebih selama 8 bulan.<sup>24</sup>

Pada akhirnya kualitas suatu kopi dapat dinilai dengan melihat proses pembuatan kopi itu (Gambar 1). Terkadang kualitas kopi bisa menjadi rendah karena adanya hidrolisis dari *triglyceride* yang melepaskan asam lemak bebas yang dapat teroksidasi pada saat penyimpanan.<sup>22</sup>

#### *Perhatian Khusus dalam Konsumsi Kopi*

Hingga saat ini, kopi merupakan minuman yang sering dikonsumsi untuk

meningkatkan produktivitas seseorang, akan tetapi, banyak yang tidak memerhatikan asupan kafein yang dapat ditoleransi oleh tubuh diri sendiri.

Asupan kafein yang berlebihan untuk ibu hamil sangat tidak dianjurkan. Bagi wanita hamil, asupan kafein tidak boleh melebihi 300 mg/hari dikarenakan kafein dapat melintasi plasenta manusia dengan cepat sehingga apabila ibu hamil mengonsumsi kafein secara berlebihan maka dapat menyebabkan aborsi spontan dan gangguan pertumbuhan janin.<sup>27</sup> Pada anak-anak tidak boleh mengonsumsi kafein lebih dari 2,5 mg/kgBB/hari karena dalam berbagai penelitian dapat berisiko terjadinya perubahan perilaku seperti cemas, gugup dan lain sebagainya.<sup>28</sup> Selain itu pada wanita usia besar dari 65 tahun yang tidak mengonsumsi kalsium, konsumsi kopi lebih dari enam cangkir sehari dapat menyebabkan pengurangan osteoblas dan peningkatan produksi osteoklas sehingga meningkatkan risiko osteoporosis dan fraktur panggul.<sup>29</sup>

#### **SIMPULAN**

Terdapat hubungan antara konsumsi kopi dengan penurunan faktor risiko kematian akibat *infark miokard*. Konsumsi kopi sebanyak 2-5 cangkir per hari dapat menurunkan kejadian penyakit kardiovaskuler melalui peningkatan vasodilatasi pembuluh darah, mencegah kerusakan endotel pembuluh darah yang disebabkan oleh radikal bebas, dan menurunkan kemungkinan terjadinya obesitas. Efek kopi terhadap kesehatan kardiovaskuler juga dipengaruhi oleh

pengolahan kopi melalui penyaringan yang menurunkan kadar kolesterol dalam darah

sehingga menurunkan faktor risiko penyakit kardiovaskuler.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Pertanian RI. Outlook Kopi. [Internet]. Jakarta: Kementerian Pertanian RI; 2018. Available at: [\[Link\]](#).
2. International Coffee Organization. World Coffee Consumption. [Internet]. London: International Coffee Organization; 2019. Available at: [\[Link\]](#).
3. Cardiovascular Division & Health Services Research Centre. Reducing the burden of Cardiovascular Disease in Indonesia. [Internet]. Newtown: The George Institute for Global Health; 2017. Available at: [\[Link\]](#).
4. World Health Organization. Cardiovascular Disease. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: [\[Link\]](#).
5. Grioni S, Agnoli C, Sieri S, Pala V, Ricceri F, Masala G, et al. Espresso coffee consumption and risk of coronary heart disease in a large Italian cohort. *PLoS One*. 2015; 10(5):e0126550. doi: [10.1371/journal.pone.0126550](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126550). [\[PubMed\]](#) [\[PMC free article\]](#).
6. O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Coffee for Cardioprotection and Longevity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(1):38-42. doi: [10.1016/j.pcad.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.02.002). [\[PubMed\]](#).
7. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014; 129(6):643-59. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925). [\[PubMed\]](#) [\[PMC free article\]](#).
8. O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(12):1043-1051. doi: [10.1016/j.jacc.2013.06.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.035). [\[PubMed\]](#).
9. Rebello SA, van Dam RM. Coffee consumption and cardiovascular health: getting to the heart of the matter. *Curr Cardiol Rep*. 2013; 15(10):403. doi: [10.1007/s11886-013-0403-1](https://doi.org/10.1007/s11886-013-0403-1). [\[PubMed\]](#).
10. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, Guertin KA, Black A, Huang W, et al. Association of Coffee Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality in a Large US Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2015; 182(12):1010-22. doi: [10.1093/aje/kwv146](https://doi.org/10.1093/aje/kwv146). [\[PubMed\]](#) [\[PMC free article\]](#).
11. Brown OI, Allgar V, Wong KY. Coffee reduces the risk of death after acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2016; 27(7):566-72. doi: [10.1097/MCA.0000000000000397](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000397). [\[PubMed\]](#).
12. Turnbull D, Rodricks JV, Mariano GF, Chowdhury F. Caffeine and cardiovascular health. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017; 89:165-185. doi: [10.1016/j.yrtph.2017.07.025](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.07.025). [\[PubMed\]](#).
13. Miller PE, Zhao D, Frazier-Wood AC, Michos ED, Averill M, Sandfort V. Associations of Coffee, Tea, and Caffeine Intake with Coronary Artery Calcification and Cardiovascular Events. *Am J Med*. 2017; 130(2):188-197.e5. doi: [10.1016/j.amjmed.2016.08.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.038). [\[PubMed\]](#) [\[PMC free article\]](#).
14. Tangney CC, Rasmussen HE. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15(5):324. doi: [10.1007/s11883-013-0324-x](https://doi.org/10.1007/s11883-013-0324-x). [\[PubMed\]](#) [\[PMC free article\]](#).



15. Revuelta-Iniesta R, Al-Dujaili EA. Consumption of green coffee reduces blood pressure and body composition by influencing 11 $\beta$ -HSD1 enzyme activity in healthy individuals: a pilot crossover study using green and black coffee. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:482704. doi: [10.1155/2014/482704](https://doi.org/10.1155/2014/482704). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
16. van Cruchten ST, de Haan LH, Mulder PP, Kunne C, Boekschoten MV, Katan MB, et al. The role of epoxidation and electrophile-responsive element-regulated gene transcription in the potentially beneficial and harmful effects of the coffee components cafestol and kahweol. *J Nutr Biochem.* 2010; 21(8):757-63. doi: [10.1016/j.jnutbio.2009.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.05.001). [[PubMed](#)].
17. de Roos B, Caslake MJ, Stalenhoef AF, Bedford D, Demacker PN, Katan MB, et al. The coffee diterpene cafestol increases plasma triacylglycerol by increasing the production rate of large VLDL apolipoprotein B in healthy normolipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(1):45-52. doi: [10.1093/ajcn/73.1.45](https://doi.org/10.1093/ajcn/73.1.45). [[PubMed](#)].
18. De Roos B, Van Tol A, Urgert R, Scheek LM, Van Gent T, Buytenhek R, et al. Consumption of French-press coffee raises cholesteryl ester transfer protein activity levels before LDL cholesterol in normolipidaemic subjects. *J Intern Med.* 2000; 248(3):211–216. doi: [10.1046/j.1365-2796.2000.00728.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00728.x). [[PubMed](#)].
19. Ren Y, Wang C, Xu J, Wang S. Cafestol and Kahweol: A Review on Their Bioactivities and Pharmacological Properties. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(17):4238. doi: [10.3390/ijms20174238](https://doi.org/10.3390/ijms20174238). [[PMC free article](#)].
20. Moreira AS, Nunes FM, Domingues MR, Coimbra MA. Coffee melanoidins: structures, mechanisms of formation and potential health impacts. *Food Funct.* 2012; 3(9):903-15. doi: [10.1039/c2fo30048f](https://doi.org/10.1039/c2fo30048f). [[PubMed](#)].
21. Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanada M, et al. Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. *J Pharmacol Sci.* 2015; 127(2):217-22. doi: [10.1016/j.jphs.2015.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.01.003). [[PubMed](#)].
22. Ghosh P. Processing and Drying of Coffee – A Review. *Int J Eng Res Technol.* 2014; 3(12):784-92. Available at: [[Link](#)].
23. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, Rodriguez-Artalejo F, Hu FB. The Relationship of Coffee Consumption with Total and Disease- Specific Mortality: a Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2014; 148(12):904–14. doi: [10.7326/0003-4819-148-12-200806170-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-12-200806170-00003). [[PMC free article](#)].
24. Goto YB, Fukunaga ET. Coffee: Harvesting and processing for Top Quality Coffee. Honolulu: Hawaii Agricultural Experiment Station, University of Hawaii; 1986.
25. Mineharu Y, Koizumi A, Wada Y, Iso H, Watanabe Y, Date C, et al. Coffee, green tea, black tea and oolong tea consumption and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese men and women. *J Epidemiol Community Health.* 2011; 65(3):230-40. doi: [10.1136/jech.2009.097311](https://doi.org/10.1136/jech.2009.097311). [[PubMed](#)].
26. Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Coffee Consumption and Cardiovascular Disease: A Condensed Review of Epidemiological Evidence and Mechanisms. *J Agric Food Chem.* 2018; 66(21):5257-5263. doi: [10.1021/acs.jafc.7b04506](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04506). [[PubMed](#)].
27. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006; 46(2):101-23. doi: [10.1080/10408390500400009](https://doi.org/10.1080/10408390500400009). [[PubMed](#)].

28. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual Coffee Consumption and Risk of Heart Failure: A Dose–Response Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(4):401–405. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967299](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967299). [[PMC free article](#)].
29. Hallström H. Coffee Consumption in Relation to Osteoporosis and Fractures: Observational Studies in Men and Women. [Dissertation]. Uppsala: Uppsala Universitet; 2013. Available at: [[Link](#)].