

Fo.S.A.N. : Gruppo di studio sul Caffè

FONDAZIONE PER LO STUDIO
DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE

COMITATO SCIENTIFICO: Michele Analerio, Paolo Cerretelli, Dario Comi, Amleto D'Amicis, Eugenio Del Toma,
Silvio Garattini, Ermanno Lanzola, Andrea Strata, Gianni Tomassi, Publio Viola.

ANNO 14° - N. 27 - NOVEMBRE 2007 - Sped. abb postale - 45% - art. 2 comma 20/b legge 662/96 - Filiale di Milano - EDRA Medical Publishing & New Media

IL CAFFÈ AIUTA A COMBATTERE "L'EMERGENZA CRONICITÀ"

“ In Italia: siamo un Paese di malati cronici e non siamo i soli. Ma se il detto “*mal comune mezzo gaudio*” definisce che la sofferenza, se è di tutti, è meno dolorosa, c'è poco da essere allegri sulla **cronicizzazione di numerosi disturbi** che sta generando non poco timore alle istituzioni sanitarie che devono affrontare una pesante emergenza anche economica. Gli imputati sono sempre gli stessi: **lo stile di vita, l'alimentazione, il fumo, l'alcool, la mancanza di esercizio fisico**, ai quali si aggiunge l'ambiente insalubre dei Paesi industrializzati. L'argomento, recentemente dibattuto all'interno del **62° Congresso FIMMG** (Villasimius - ottobre 2007), rivolto ai Medici di Medicina Generale, ha sottolineato quanto sia necessario un riconoscimento precoce in ambito diagnostico di molti disturbi, al fine di evitare la cronicizzazione di molte patologie oltre ai possibili e più gravi sviluppi delle stesse. E tra le **patologie croniche** di cui si è discusso, quelle in ambito epatico, tra le quali **l'epatite e l'epatocarcinoma**, hanno avuto notevole rilevanza.

Sul fegato e sulle patologie che lo colpiscono, esistono numerosi lavori scientifici,
(segue a pag. 2)

Carcinoma epatocellulare: il consumo di caffè ne riduce il rischio

Sono ormai numerosi i dati che confermano il potenziale effetto positivo del caffè sulle funzioni epatiche e sulle patologie del fegato, tra cui il carcinoma epatocellulare

A sostenerlo è la ricerca apparsa su **Hepatology 2007; 46: 430-435** – “*Coffee Drinking and Hepatocellular Carcinoma Risk: A Meta-Analysis*”*. Gli autori (F. Bravi, C. Borsetti, A. Tavani, V. Bagnardi, S. Gallus, E. Negri, S. Franceschi, C. La Vecchia), un gruppo di ricercatori dell'Istituto Farmacologico Mario Negri, hanno effettuato una meta-analisi di alcuni studi pubblicati sull'HCC (Hepatocellular Carcinoma) che contenevano informazioni quantitative sul consumo di caffè.

Esistono infatti numerosi dati che avvalorano l'ipotesi di un potenziale effetto positivo del caffè sulle funzioni epatiche e sulle patologie del fegato, tra cui effetti sugli enzimi epatici, la cirrosi e il carcinoma epatocellulare (HCC). Il consumo di caffè è stato inversamente correlato all'attività di

γ-glutamilttransferasi e aminotransferasi in alcuni studi condotti in Europa, Giappone e Stati Uniti. Tale relazione inversa risulta più marcata in soggetti ad alto rischio e in particolare nei forti bevitori. **In alcuni studi condotti in Nord America e in Europa, l'assunzione di caffè è risultata inversamente correlata al rischio di cirrosi, patologia strettamente correlata all'HCC.**

E in altri studi, condotti in Europa meridionale e in Giappone, è stata presa in considerazione la relazione tra assunzione di caffè e rischio di HCC.

L'effetto positivo del caffè è risultato evidente anche nei soggetti con storia di infezione da HBV o HCV. In un altro studio di coorte giapponese

(segue a pag. 2)

Visitate deCoffea Online

<http://www.decoffea.it>

E-mail: decoffea@webershandwick.com

* Lo studio integrale è visualizzabile nella sezione “Novità dalla ricerca” del sito www.decoffea.it dopo aver effettuato la registrazione.

che hanno preso in considerazione lo stile alimentare e di vita dei vari gruppi di popolazione. Tra i fattori indagati il consumo di caffè, abitudine ormai diffusa in tutto il mondo, additato come tossico per il fegato e per l'apparato digerente, è risultato totalmente estraneo all'insorgenza di tali patologie. Diversi autori sono concordi nell'escludere un effetto avverso del caffè sulle patologie epatiche e problemi relativi alle funzioni epatiche. Il suo consumo risulta invece avere un effetto protettivo sull'attività degli enzimi epatici così riducendo ben conosciuti fattori di rischio come obesità, fumo e consumo di bevande alcoliche.

L'effetto positivo del caffè, mediato possibilmente dai due componenti terpenici cafeolo e cafestolo, si manifesta anche prevenendo l'insorgere di cirrosi epatica sia di origine alcolica che non alcolica. Anche per quanto concerne il carcinoma epatocellulare il caffè ne esce vincente perché l'ultimo studio apparso su Hepatology nell'agosto 2007, fornisce evidenze che provano l'esistenza di una relazione inversa tra assunzione di caffè e rischio di tale patologia.

(lo Studio "Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk [JACC]"), condotto su 83.966 soggetti seguiti per un periodo massimo di 11 anni, e 258 casi, il RR multivariato è risultato pari a 0,50 per i consumatori abituali di caffè (≥ 1 tazza al giorno). La relazione inversa è risultata simile nelle donne e negli uomini, e in soggetti con anamnesi positiva o negativa per patologie epatiche. Gli autori hanno riunito tutti i dati pubblicati sull'argomento in combinazioni tali da permettere una stima quantitativa dell'associazione tra consumo di caffè e HCC. Dieci gli studi analizzati: 6 studi caso-controllo condotti in Europa meridionale e Giappone (1551 casi), e 4 studi di coorte giapponesi (709 casi) (vedi tabella 1).

La metanalisi: ecco cosa emerge

Nella meta-analisi pubblicata su Hepatology gli autori hanno osservato una riduzione del rischio di HCC del 41% nei consumatori di caffè rispetto ai non consumatori, con risultati simili negli studi caso-controllo e prospettici. Inoltre, l'apparente effetto benefico dell'assunzione di caffè è stato registrato sia in studi condotti in Europa meridionale, dove il consumo di caffè è molto diffuso, sia in Giappone, dove l'assunzione di caffè è meno frequente, e in soggetti con patologie epatiche croniche.

Circa le cause dell'azione epatoprotettiva del caffè, l'utilizzo di modelli animali e di sistemi di coltura cellulare ha fatto emergere che alcuni componenti del caffè – quali i diterpeni, cafestolo e cafeolo – possono fungere da agenti bloccanti, svolgendo un'azione modulante sui numerosi enzimi responsabili di detossificazione. Essi modificano il metabolismo xenotossico attraverso l'induzione della glutatione-S-transferasi e l'inibizione della N-acetiltransferasi. Altri componenti

(segue a pag. 3)

Table 1. Case-Control and Cohort Studies on Coffee Consumption and HCC

Study	Country	No. of Cases	No. of Controls/Size of Cohort	Duration of Follow-up	Adjustment
Case-control studies					
Kuper et al. ^{12,20,*}	Greece		333 360	—	Age, sex
Gallus et al. ^{20,*}	Italy	501	1,552	—	Age, sex
Gelatti et al. ^{21,*}	Italy	250	500	—	Age, sex, alcohol drinking, HCV, HBV
Montella et al. ^{22,*†}	Italy	185	412	—	Age, sex, education, tobacco smoking, alcohol consumption, serological evidence of HCV and/or HBV infection
Ohfuji et al. ²³	Japan	73	253	—	Duration of liver disease, body mass index, disease severity, family history of liver disease, interferon therapy, tobacco smoking, alcohol consumption, consumption of other caffeine-containing beverages
Tanaka et al. ^{24,‡}	Japan	209	1,253	—	Age, sex, alcohol consumption, tobacco smoking
Cohort studies					
Inoue et al. ²⁶	Japan	334	90,452	10 years	Age, sex, study center, tobacco smoking, alcohol consumption, vegetable consumption, tea consumption
Shimazu et al. ²⁷ (cohort 1)	Japan	70	22,404	9 years	Age, sex, history of liver disease, tobacco smoking, alcohol consumption
Shimazu et al. ²⁷ (cohort 2)	Japan	47	38,703	6 years	Age, sex, history of liver disease, tobacco smoking, alcohol consumption
Kurozawa et al. ²⁸	Japan	258	83,966	11 years	Age, sex, education, history of diabetes and liver disease, tobacco smoking, alcohol consumption

* Hospital-based case-control study.
 † OR computed from published frequencies.
 ‡ Population-based case-control study.

del caffè, quali la caffeina e le sostanze antiossidanti contenute, sono stati correlati a modificazioni positive di alcuni enzimi epatici, come l'attività della γ -glutamyltransferasi e dell'aminostransferasi. Il caffè è stato anche associato alla riduzione del rischio di patologie epatiche e cirrosi, importante fattore di rischio, o fattore patogenetico, nel processo di carcinogenesi epatica. **Gli effetti benefici del consumo di caffè sullo sviluppo di HCC potrebbero essere dovuti al rapporto di proporzionalità inversa con la cirrosi, benché l'aggiustamento per l'anamnesi di cirrosi non sia sufficiente a giustificare tale rapporto di proporzionalità inversa. Sembra comunque esistere un effetto positivo del caffè su enzimi epatici, cirrosi e HCC.**

Nonostante la consistenza di questi risultati, è difficile determinare il nesso di causalità basandosi soltanto su questi studi osservazionali. Il rapporto di proporzionalità inversa osservato potrebbe infatti essere spurio e dovuto al fatto che pazienti con un ampio spettro di patologie del tratto digerente, di disordini epatici e cirrosi sono soggetti a ridurre il consumo di caffè. L'osservazione che i forti bevitori di caffè in diverse popolazioni (≥ 3 tazzine di caffè al giorno in Europa, ma solo ≥ 1 tazzina in Giappone) sono caratterizzati da una simile riduzione del rischio, potrebbe supportare l'ipotesi della riduzione selettiva dell'assunzione di caffè nei soggetti con patologie del tratto digerente. Tuttavia, ai pazienti affetti da patologie croniche del fegato non viene suggerito di routine di astenersi totalmente dal consumo di caffè; è stato infatti segnalato un rapporto di proporzionalità inversa in soggetti con evidenza sierologica o anamne-

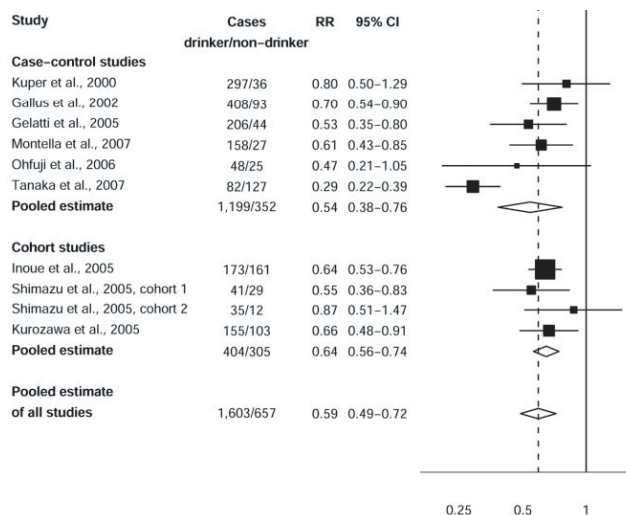
stica di epatite. Inoltre, anche in uno studio in cui sono stati utilizzati come controlli pazienti con patologie epatiche croniche, è stata evidenziata una simile riduzione del rischio.

Gli studi osservazionali esaminati in questa meta-analisi tendono a prendere in considerazione diverse altre fonti di distorsione derivante da fattori confondenti. Un importante problema riguarda la valutazione dell'assunzione di caffè, basata sui dati riportati dal paziente. I dati riguardanti il consumo di caffè sono però risultati soddisfacentemente riproducibili e validi. Il rischio relativo (RR) cumulativo per i consumatori di caffè, rispetto ai non consumatori, è risultato 0,54 (intervallo di confidenza [CI] 95%, 0,38-0,76) per gli studi caso-controllo, e 0,64 (CI 95%, 0,56-0,74) per gli studi di coorte. Il RR complessivo cumulativo è risultato 0,59 (CI 95%, 0,49-0,72), con una significativa eterogeneità tra i diversi studi.

(segue a pag. 4)



Fig. 1. Summary RRs of HCC for coffee drinkers versus non-drinkers from case-control and cohort studies.



Il RR cumulativo per consumatori occasionali o moderati di caffè è risultato 0,70 (CI 95%, 0,57-0,85), mentre per i forti consumatori è risultato 0,45 (CI 95%, 0,38-0,53). Il RR per un aumento di una tazzina di caffè al giorno è risultato 0,77 (CI 95%, 0,72-0,83) per gli studi caso-controllo, 0,75 (CI 95%, 0,65-0,85) per gli studi di coorte, e 0,77 (CI 95%, 0,72-0,82) per l'insieme di tutti gli studi.

La dimostrazione di una relazione inversa tra assunzione di caffè e HCC, indipendente dal disegno dello studio e dall'area geografica, conferisce un peso minore al possibile ruolo giocato dalla distorsione derivante da fattori confondenti.

L'assunzione di caffè è anche stata messa in relazione con la riduzione del rischio di altre patologie epatiche, il che suggerirebbe un generale effetto posi-

tivo del caffè sulle funzioni epatiche. Tuttavia, i soggetti affetti da patologie epatiche potrebbero aver ridotto in maniera selettiva il consumo di caffè e questo potrebbe in parte contribuire alla relazione inversa.

L'osservazione di un rapporto di proporzionalità inversa tra consumo di caffè e HCC negli studi caso-controllo e di coorte, e in popolazioni provenienti dall'Europa meridionale e dal Giappone, depone a sfavore di un possibile ruolo preponderante svolto dalla distorsione da selezione o da informazione negli studi presi in considerazione. L'aggiustamento per i fattori confondenti variava negli studi esaminati in questa meta-analisi. Tuttavia, il fatto che il rapporto di proporzionalità inversa sia persistito dopo l'aggiustamento per i principali fattori di rischio per HCC, quali anamnesi o evidenza sierologia di epatite B e C, cirrosi o altre patologie epatiche, indicatori di classe sociale, assunzione di alcol o abitudine al fumo, non depone a favore di un ruolo preponderante dei fattori confondenti o dell'effetto modificante. Anche la distorsione da pubblicazione è possibile, nel senso della segnalazione selettiva di dati positivi. Gli autori non hanno tenuto in considerazione dati o abstract non ancora pubblicati, date le difficoltà di interpretazione; non è stata tuttavia rilevata una significativa asimmetria nel "funnel plot", indicatore aggiuntivo di validità dei risultati.

Table 2. Summary RRs and Corresponding 95% CI for Coffee Consumption and HCC

	No. of Cases	RR (95% CI)	χ^2 , df (P Value) for Heterogeneity
Drinkers versus non-drinkers			
All studies	2,260	0.59 (0.49–0.72)	29.56,9 (0.001)
Case-control studies	1,55	10.54 (0.38–0.76)	24.22,5 (0.001)
Cohort studies	709	0.64 (0.56–0.74)	1.85,3 (0.60)
Low or moderate* drinkers versus non-drinkers			
All studies	2,260	0.70 (0.57–0.85)	20.71,9 (0.01)
Case-control studies	1,551	0.68 (0.48–0.96)	18.00,5 (0.003)
Cohort studies	709	0.70 (0.60–0.82)	2.69,3 (0.44)
High† drinkers versus non-drinkers			
All studies	2,260	0.45 (0.38–0.53)	11.07,9 (0.27)
Case-control studies	1,551	0.42 (0.32–0.55)	9.12,5 (0.10)
Cohort studies	709	0.50 (0.38–0.66)	1.07,3 (0.78)
Increment of 1 cup per day			
All studies	2,260	0.77 (0.72–0.82)	10.45,9 (0.16)
Case-control studies	1,551	0.77 (0.72–0.83)	8.45,5 (0.13)
Cohort studies	709	0.75 (0.65–0.85)	1.73,3 (0.63)

* Low or moderate consumption was defined as <3 cups per day for Gallus et al.,²⁰ Gelatti et al.,²¹ Inoue et al.,²⁶ and Montella et al.²² and as 1 cup per day for Ohfuji et al.,²³ Tanaka et al.,²⁴ Kurozawa et al.,²⁸ and Shimazu et al.²⁷

† High consumption was defined as ≥3 cups per day for Gallus et al.,²⁰ Gelatti et al.,²¹ Inoue et al.,²⁶ and Montella et al.²² and as ≥1 cup per day for Ohfuji et al.,²³ Tanaka et al.,²⁴ Kurozawa et al.,²⁸ and Shimazu et al.²⁷



Conclusioni: i risultati di questa meta-analisi forniscono evidenze quantitative dell'esistenza di una relazione inversa tra consumo di caffè e cancro del fegato, terza causa di mor-

te per tumore a livello mondiale dopo le neoplasie polmonari e gastriche, con circa 600.000 decessi nel 2002. L'interpretazione di questa associazione resta tuttavia da

chiarire, e la conseguente inferenza di causalità e le implicazioni a livello di sanità mondiale rimangono in fase di discussione.

Il tumore epatocellulare - i possibili fattori correlati

Infezioni croniche	rappresentano il più importante fattore di rischio; possono essere date da virus epatitici di tipo B e C, che si trasmettono attraverso il sangue o i rapporti sessuali o dalla madre al figlio durante la gravidanza. Le epatiti virali spesso non danno alcun sintomo, anche se la loro presenza è facilmente rilevabile tramite un esame del sangue. L'infezione da virus B, inoltre, si può combattere tramite un vaccino, che oggi viene fatto a tutti i neonati ed è utile a qualunque età. Se l'epatite diventa cronica può causare, anche dopo molti anni, la degenerazione tumorale degli epatociti.
Cirrosi	la cirrosi è una malattia che si sviluppa quando, per qualsiasi motivo (infezioni da virus e da parassiti, abuso di alcool, malattie autoimmuni, intossicazioni da farmaci e da sostanze chimiche e altro), le cellule del fegato vengono danneggiate e sostituite con tessuto cicatriziale. Una piccola percentuale di cirrosi si sviluppa per cause metaboliche (obesità e diabete).
Aflatossine	si tratta di una classe di sostanze che si sviluppa in alcuni tipi di muffa; sono considerate contaminanti di alcuni alimenti e per questo la loro concentrazione viene costantemente controllata.
Il sesso	gli uomini sono più soggetti ai carcinomi epatici.
La familiarità	chi ha un caso in famiglia ha un rischio maggiore rispetto alla media.
L'età	nella maggior parte dei casi il tumore insorge dopo i 60 anni

Bibliografia

È possibile collegarsi al link degli studi scientifici digitando sui titoli segnalati in blu.

- La Vecchia C. *Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer*. J Hepatol 2005;42:444-446.
- Honjo S, Kono S, Coleman MP, Shinchi K, Sakurai Y, Todoroki I, et al. [Coffee consumption and serum aminotransferases in middle-aged Japanese men](#). J Clin Epidemiol 2001;54:823-829.
- Nakanishi N, Nakamura K, Nakajima K, Suzuki K, Tatara K. [Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase: a study of middle-aged Japanese men](#). Eur J Epidemiol 2000;16:419-423.
- Ruhl CE, Everhart JE. [Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States](#). Gastroenterology 2005;128:24-32.
- Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, Ambrosio GB. *Unexpected effects of coffee consumption on liver enzymes*. Eur J Epidemiol 1993;9:293-297.
- Honjo S, Kono S, Coleman MP, Shinchi K, Sakurai Y, Todoroki I, et al. [Coffee drinking and serum gamma-glutamyltransferase: an extended study of Self-Defense Officials of Japan](#). Ann Epidemiol 1999;9:325-331.
- Kono S, Shinchi K, Imanishi K, Todoroki I, Hatsuse K. [Coffee and serum gamma-glutamyltransferase: a study of self-defense officials in Japan](#). Am J Epidemiol 1994;139:723-727.
- Poikolainen K, Vartiainen E. [Determinants of gamma-glutamyltransferase: positive interaction with alcohol and body mass index, negative association with coffee](#). Am J Epidemiol 1997;146:1019-1024.
- Sharp DS, Benowitz NL. Re: "Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis" and "Coffee and serum gamma-glutamyltransferase: a study of self-defense officials in Japan". Am J Epidemiol 1995;141:480-482.
- Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. [Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers](#). Int J Epidemiol 1998;27:438-443.
- Adami HO, Hsing AW, McLaughlin JK, Trichopoulos D, Hacker D, Ekbot A, et al. [Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer](#). Int J Cancer 1992;51:898-902.
- Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. [Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma](#). Int J Cancer 2000;85:498-502.
- La Vecchia C, Negri E, Cavalieri d'Oro L, Franceschi S. [Liver cirrhosis and the risk of primary liver cancer](#). Eur J Cancer Prev 1998; 7:315-320.

(segue a pag. 6)

- Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, et al. *The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study.* Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol 1994;10:657-664.
- Corrao G, Zamboni A, Bagnardi V, D'Amicis A, Klatsky A. *Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis.* Ann Epidemiol 2001;11:458-465.
- Gallus S, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. *Does coffee protect against liver cirrhosis?* Ann Epidemiol 2002;12:202-205.
- Klatsky AL, Armstrong MA. *Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis.* Am J Epidemiol 1992;136:1248-1257.
- Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. *Coffee, tea, and mortality.* Ann Epidemiol 1993;3:375-381.
- La Vecchia C, Ferraroni M, Negri E, D'Avanzo B, Decarli A, Levi F, et al. *Coffee consumption and digestive tract cancers.* Cancer Res 1989; 49: 1049-1051.
- Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C, et al. *Does coffee protect against hepatocellular carcinoma?* Br J Cancer 2002; 87:956-959.
- Gelatti U, Covoletto L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, et al. *Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study.* J Hepatol 2005;42:528-534.
- Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Dal Maso L, Crispo A, Crovatto M, et al. *Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy.* Int J Cancer 2007;120:1555-1559.
- Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, et al. *Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: a case-control study.* Hepatol Res 2006;36:201-208.
- Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, et al. *Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan.* Cancer Sci 2007;98:214-218.
- Yu SZ, Huang XE, Koide T, Cheng G, Chen GC, Harada K, et al. *Hepatitis B and C viruses infection, lifestyle and genetic polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in Haimen, China.* Jpn J Cancer Res 2002;93:1287-1292.
- Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. *Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan.* J Natl Cancer Inst 2005;97:293-300.
- Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, Ohmori K, Koizumi Y, Nishino Y, et al. *Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan.* Int J Cancer 2005;116:150-154.
- Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, et al. *Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan.* Br J Cancer 2005;93:607-610.
- Thornton A, Lee P. *Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences.* J Clin Epidemiol 2000;53:207-216.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.* BMJ 1997;315:629-634.
- Greenland S. *Quantitative methods in the review of epidemiologic literature.* Epidemiol Rev 1987;9:1-30.
- DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials.* Control Clin Trials 1986;7:177-188.
- Greenland S, Longnecker MP. *Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis.* Am J Epidemiol 1992;135:1301-1309.
- Cavin C, Holzhauser D, Constable A, Huggett AC, Schilter B. *The coffee specific diterpenes cafestol and kahweol protect against aflatoxin B1-induced genotoxicity through a dual mechanism.* Carcinogenesis 1998;19:1369-1375.
- Majer BJ, Hofer E, Cavin C, Lhoste E, Uhl M, Glatt HR, et al. *Coffee diterpenes prevent the genotoxic effects of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and N-nitrosodimethylamine in a human derived liver cell line (HepG2).* Food Chem Toxicol 2005;43:433-441.
- Huber WW, Parzefall W. *Modification of N-acetyltransferases and glutathione S-transferases by coffee components: possible relevance for cancer risk.* Methods Enzymol 2005;401:307-341.
- Kim WR. *Is coffee or tea good for your liver?* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:482-483.
- D'Avanzo B, La Vecchia C, Katsouyanni K, Negri E, Trichopoulos D. *Reliability of information on cigarette smoking and beverage consumption provided by hospital controls.* Epidemiology 1996;7:312-315.
- Ferraroni M, Tavani A, Decarli A, Franceschi S, Parpinel M, Negri E, et al. *Reproducibility and validity of coffee and tea consumption in Italy.* Eur J Clin Nutr 2004;58:674-680.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002.* CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.