

# Zeitschrift für Ernährungswissenschaft

Journal of Nutritional Sciences · Journal des Sciences de la Nutrition

Band 12

Heft 2

Juni 1973

## ÜBERSICHT

*Aus der I. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals der Stadt Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. H. Siedek)*

### Über den Einfluß von Coffein auf den Fett- und Kohlenhydrat- stoffwechsel des Menschen

*Von M. Staudler*

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 17. Januar 1973)

Coffein ist ein wesentlicher Inhaltsstoff des Kaffegetränkes. Kaffee nimmt heute eine zentrale Stellung als Nahrungs- und Genussmittel ein, so daß sich der Arzt in zunehmendem Maße mit der gesundheitlichen Beurteilung von Kaffee und Tee auseinandersetzen muß. Der Kaffeekonsum ist z. B. in der Bundesrepublik nach Angaben von *Heim* (21) von 870 g pro Kopf der Bevölkerung im Jahre 1952 auf 3800 g im Jahre 1965 angestiegen.

Kaffee (*Semen Coffeae*) enthält nach *Malorny* (35) 1,2–2,56% Coffein. Der Coffeingehalt von Tee (*Folia Theae*) liegt bei 0,9–5,0%. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen der letzten Jahre haben uns neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise des Coffeins vermittelt. Es sind vor allem die Wirkungen des Coffeins auf die Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, die eine Reihe klinisch interessanter Fragestellungen aufwerfen. Diese sollen im folgenden besprochen werden.

#### Der Einfluß des Coffeins auf die Parameter des Fettstoffwechsels

Die Methylxanthine Coffein und Theophyllin bewirken eine Stimulierung der Lipolyse. Diesen Effekt haben am isolierten Fettgewebe für Theophyllin *Hynie* (25) und für Coffein *Rizak* (42) beschrieben. *Butcher* und *Sutherland* (11) konnten eine Hemmung der Phosphodiesterase durch Xanthinderivate *in vitro* nachweisen.

Was bedeutet eine stimulierte Lipolyse?

Das Fettgewebe stellt den wichtigsten Energiespeicher im menschlichen Organismus dar. Die Aufspaltung der Triglyceride des Fettgewebes durch eine hormonsensitive Lipase in Glycerin und freie Fettsäuren bezeichnen wir als Lipolyse (16, 45). Zur kompletten Aufspaltung der Triglyceride ist noch eine Mono- bzw. Diglyceridlipase notwendig (47). Die Aktivierung

der Triglyceridlipase des Fettgewebes erfolgt durch das cyclische 3'-5'-Adenosin-monophosphat (3'5'-AMP), das durch Stimulierung der in der Zellmembran lokalisierten Adenylcyclase aus Adenosintriphosphat (ATP) gebildet wird (49). Die überragende Bedeutung des cyclischen 3'5'-AMP für die hormonale Regulation der Zellfunktion hat *Sutherland* (49) als erster erkannt. Er entwickelte die sogenannte „second messenger“-Theorie, die erklärt, wieso verschiedene Hormonwirkungen über einen einheitlichen biochemischen Mechanismus ablaufen können. Zu den Hormonen, die durch Bildung von cyclischem AMP in der Zelle wirksam werden, gehören die Katecholamine (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin) und die

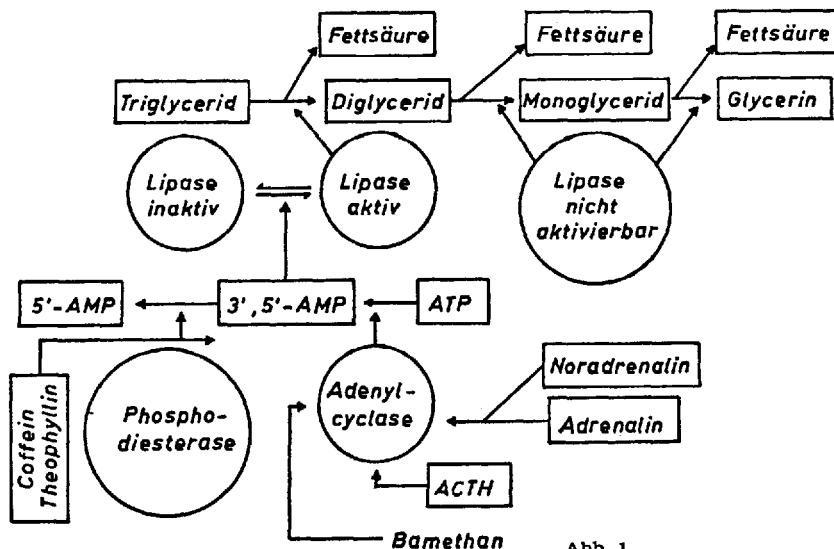


Abb. 1.

Polypeptidhormone (die Releasinghormone des Hypothalamus, die Hormone des Hypophysenvorder- und -hinterlappens, Thyroxin, Parathormon, Insulin und Glucagon) (28). Alle die oben genannten Hormone wirken nach einem einheitlichen Prinzip, indem sie in der Erfolgszelle die Menge des cyclischen AMP erhöhen. Bei der Lipolyse bewirkt also das Hormon (z. B. Adrenalin, ACTH, Glucagon) als „first messenger“ über ein Signal in der Zellmembran der Fett- oder Leberzelle eine Aktivierung der in der Membran gelegenen Adenylcyclase und dadurch einen Anstieg von intracellulärem Cyclo-AMP. Dieses aktiviert oder inhibiert als „second messenger“ eine Kette von zellspezifischen Enzymen (z. B. die Triglyceridlipase über eine Proteinkinase) und vermittelt auf diese Weise den biologischen Effekt eines Hormones.

Der Abbau des cyclischen 3'5'-AMP in der Zelle erfolgt durch das Enzym Phosphodiesterase. Die cellulären 3'5'-AMP-Spiegel werden also einerseits abhängig sein von der Aktivität der Adenylcyclase (ATP  $\rightarrow$  3'5'-AMP), andererseits von der Aktivität der Phosphodiesterase, die den Abbau des cyclischen 3'5'-AMP zu 5-AMP fördert (3'5'-AMP  $\rightarrow$  5 AMP) (Abb. 1). Eine Steigerung der Lipolyse kann sowohl durch Stimulierung der Adenylcyclase (vermehrte Bildung von cyclischem 3'5'-AMP) als auch

durch Hemmung der Phosphodiesterase (verminderter Abbau des cycl. 3'5'-AMP) bedingt sein. Die Lipolyseprodukte Glycerin und freie (unveresterte) Fettsäuren (FFS) verlassen die Fettzelle; extrazellulär werden die freien Fettsäuren an Albumin gebunden und von den Organen in Abhängigkeit von ihrer Konzentration im Blut aufgenommen und verbrannt oder zur Synthese von Lipiden verwendet. Die Leber nimmt etwa ein Drittel der zirkulierenden FFS auf, metabolisiert sie nur zum Teil vollständig oder zu Ketonkörpern und verwendet den größeren Anteil zur Synthese von Lipoproteinen, die wieder an das Blut abgegeben werden (46).

Ein Teil der durch die Lipolyse im Fettgewebe entstandenen FFS verbleibt im Fettgewebe und dient als Substrat zur Reveresterung zu Triglyceriden. Reaktionspartner bei der Reveresterung ist Alpha-Glycero-phosphat, das aus der von der Fettzelle aufgenommenen Glucose gebildet wird. Fettspaltung (Lipolyse) und Fettneubildung (Lipogenese) sind also Stoffwechselvorgänge, die im Fettgewebe gleichzeitig nebeneinander ablaufen. Die Steuerung der Lipolyse und Lipogenese erfolgt durch eine Vielzahl metabolischer und hormoneller Vorgänge. Den lipolytisch wirksamen Hormonen, wie ACTH, STH, Glucagon, Thyroxin, Cortison und den Katecholaminen, steht Insulin praktisch als einziges Hormon gegenüber, das zugleich die Lipolyse hemmt und die Lipogenese fördert.

Nahrungsmittelzufuhr und Insulinsekretion bestimmen demnach die Kapazität des Fettgewebes als Energiespeicher, während viele Faktoren eine rasche Energiebereitstellung durch gesteigerte Mobilisierung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe ermöglichen.

Einen Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma nach Verabreichung von Coffein bzw. Kaffee konnten eine Reihe von Autoren nachweisen (2, 4, 5, 7, 14, 17, 51).

Die Stimulierung der Lipolyse durch Coffein ist im Vergleich zu den lipolytisch wirksamen Hormonen gering. Die zu einer halb-maximalen Wirkung von Coffein am isolierten Fettgewebe benötigte Konzentration liegt bei etwa  $5 \times 10^{-8}$  M, ist damit um 1 Million größer als die von Noradrenalin und Glucagon (30, 46).

Die Hyperlipacidämie nach Coffein ist dosisabhängig. Beim Kaffee dürfte auch das Herstellungsverfahren von Bedeutung sein (17).

Nach Verabreichung von 400 mg Coff. natr. benz. per os fanden wir einen Anstieg der FFS um maximal 126 % nach 3 Stunden (Abb. 2). Der Anstieg des freien Glycerins betrug 30 %. Der Cholesterinspiegel zeigte keine signifikanten Veränderungen. Nach i.v. Injektionen von 0,2 Coff. natr. benz. beobachtete Siedek (43) nach einem initialen Abfall (nach 10') einen kontinuierlichen Anstieg der FFS und des freien Glycerins. Nach Infusion von 0,2 Coff. natr. benz. in 120 ml phys. NaCl während 120' fehlte der initiale Abfall; es kam zu einem gleichförmigen Anstieg von FFS, freiem Glycerin und Beta-Hydroxybutyrat.

Der Anstieg der FFS im Serum erreicht nach oraler Verabreichung von Coffein oder Kaffee sein Maximum nach 3 Stunden.

Die Coffeinserumspiegel liegen bei Ratten nach oraler Coffeingabe nach 30' am höchsten und fallen bis zur 5. Stunde kontinuierlich ab (12). Die Hyperlipacidämie nach Coffein (Kaffee) kann durch gleichzeitige Verabreichung von Zucker (Sucrose) oder Glucose deutlich gehemmt werden

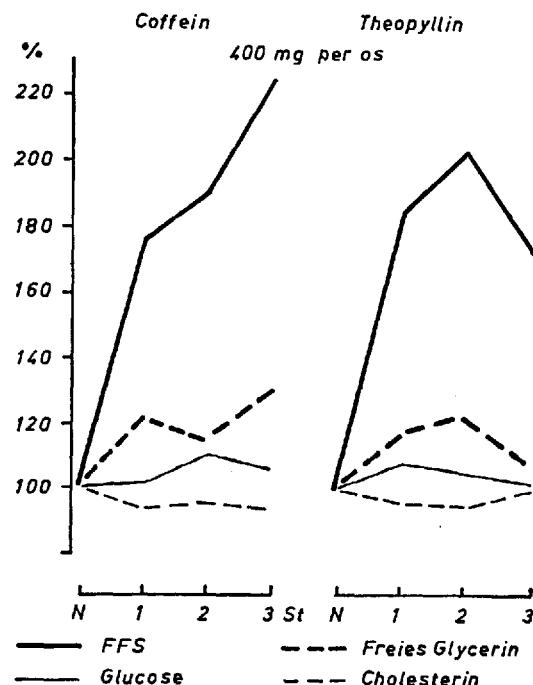


Abb. 3.

(6, 17, 51). Ebenso verhalten sich das freie Glycerin und das Beta-Hydroxybutyrat. Die durch 20 g Kaffee induzierte Lipolyse wird durch Zusatz von 10 g Zucker zum Kaffee deutlich gehemmt. Nach Injektion von 0,2 Coff. natr. benz. kommt es 10' nach der Applikation zu einem deutlichen Anstieg des immunoreaktiven Seruminsulins (43) (Abb. 3). Die Insulinsekretion im

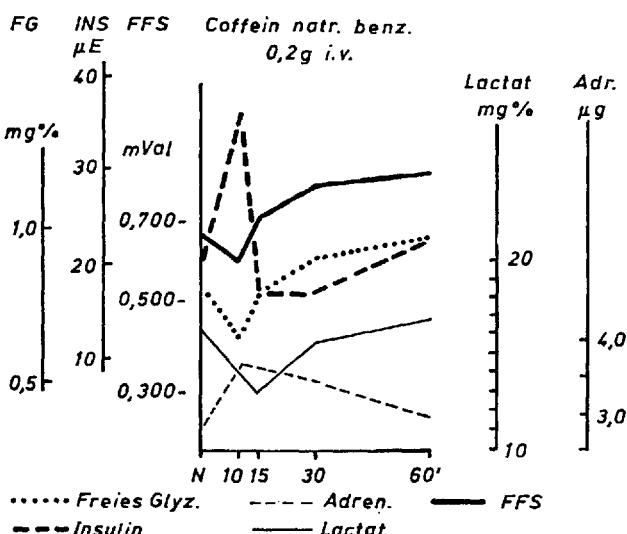


Abb. 3

Pankreas wird durch cycl. 3'5'-AMP stimuliert. Es kommt also zu einer Verstärkung der glucoseinduzierten Insulinfreisetzung durch gleichzeitige Coffeinverabreichung. Die Hemmung der coffeinstimulierten Lipolyse durch Zucker ist als Insulineffekt zu deuten. Wir konnten in Untersuchungen der Tagesprofile von Stoffwechselparametern einen deutlichen Abfall der FFS 2 Stunden nach einem kohlenhydrateichen Frühstück feststellen (48). Wurde mit dem Frühstück (50 g Kohlenhydrate) gleichzeitig ein Kaffeegetränk (20 g Kaffee\*) gereicht, so war 2 Stunden danach dasselbe Ver-

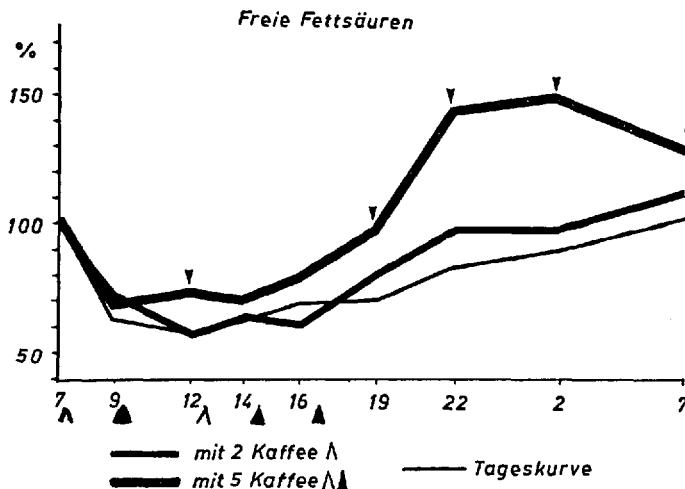


Abb. 4.

halten der FFS zu beobachten, nämlich ein Abfall von etwa 30 % gegenüber dem Ausgangswert.

Die zum selben Zeitpunkt registrierten postprandialen Insulingipfel zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (43).

Unter Bedingungen körperlicher Ruhe und der Einnahme von 5 nicht isocalorischen Mahlzeiten über den Tag verteilt (1920 Calorien) kommt es tagsüber zu einem Abfall der Lipolyseprodukte FFS und freies Glycerin (48).

Die zweimalige Verabreichung von 20 g Kaffee (zum Frühstück und zur Mittagsmahlzeit) ergab keine signifikanten Änderungen im Verhalten der Lipolyseprodukte gegenüber dem Leerkollektiv. Eine signifikante Steigerung der Lipolyse konnte Siedek bei Verabreichung von 5 × 20 g Kaffee (zu jeder Mahlzeit) beobachten, die am ausgeprägtesten um 22 Uhr war (die letzte Mahlzeit wurde um 17 Uhr verabreicht) (43) (Abb. 4). Auch die Coffeinresorption ist unterschiedlich bei nüchternen und gefütterten Tieren, wie Czok und Lang an Ratten zeigen konnten (13); die Coffeinresorption war nach Fütterung deutlich verzögert.

In den letzten Jahren wurde immer wieder die Frage diskutiert, ob und inwieweit die coffeininduzierte Lipolyse als pathogenetischer Faktor eine Rolle spielen könnte. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß es bei Genuß von 2-3 Tassen Kaffee am Tag zur oder nach der Mahl-

\* Die Untersuchungen wurden mit IDEE-Kaffee® durchgeführt.

zeit nicht zum Auftreten einer Hyperlipacidämie kommt, da die insulinbedingte Lipolysehemmung gegenüber der coffeinstimulierten Lipolyse überwiegt.

Little (33) fand 1965 eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Serumcholesterinspiegels und der Größe des täglichen Kaffeekonsums. 1966 bemerkte derselbe Autor (34), daß noch zu beweisen wäre, ob neben der Erhöhung der FFS noch andere Serumlipidfraktionen durch ständigen Kaffeekonsum erhöht werden könnten. Levi (32) fand bei männlichen Versuchspersonen unter Streßbedingungen einen signifikanten Anstieg der FFS im Serum, wobei jedoch die Cholesterinspiegel der Probanden nicht beeinflußt wurden. Raab und Krzywanek (41) konnten unter kombiniertem sensiblen und geistigen Stress einen Anstieg der FFS beobachten, die Serumcholesterinspiegel blieben unbeeinflußt.

Paul und Mitarbeiter (38) fanden 1963 in einer Langzeitstudie eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Kaffeekonsums und der Entwicklung der coronaren Herzkrankheit. Dieselbe Gruppe fand 1968 keine Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Höhe des Kaffeekonsums (39). Paul (40) schwächte im weiteren die seinerzeitige Aussage wesentlich ab: bei Berücksichtigung des Zigarettenkonsums wird das Rauchen zum wesentlichen Risikofaktor. Hingegen ergab sich keine statistisch zu sichernde Beziehung zwischen coronarer Herzkrankheit und Kaffeegenuß.

Heyden (23, 24) setzte sich 1969 kritisch mit den beiden erwähnten Autoren auseinander und zitiert aus der Framingham-Studie eine Arbeit von Kannel (27), in der der Autor nach 16jähriger Beobachtung von über 5000 Erwachsenen keinen Einfluß des Kaffee- oder Teekonsums auf die Morbidität oder Mortalität an coronarer Herzkrankheit nachweisen konnte.

Eine Reihe weiterer Autoren wie Walker, Brown und Naismith fanden ebenfalls keine Hinweise für die Entwicklung einer Hypercholesterinämie oder der coronaren Herzkrankheit durch den Kaffeegenuß (10, 37, 50). Auch Heyden (23) fand in eigenen Untersuchungen keinen Einfluß von Coffein auf die Serumcholesterinspiegel von Kaninchen.

Hammerl und Mitarbeiter (17) konnten durch perorale Verabreichung von 400 mg Coffein oder Theophyllin innerhalb von 3 Stunden keinen Anstieg des Serumcholesterins beobachten. Auch die Serumtriglyceride zeigen innerhalb von 24 Stunden bei 2maliger Verabreichung von je 20 g IDEE-Kaffee keinen Unterschied gegenüber der Kontrollkurve. Nur hohe Coffeindosen, mehr als 1000 mg innerhalb von 10 Stunden, haben einen signifikanten Einfluß auf die Serumspiegel der FFS, des freien Glycerins, der Triglyceride und des immunoreaktiven Insulins, wie Siedek und Mitarbeiter in Untersuchungen der Tagesprofile dieser Metaboliten zeigen konnten (43, 44).

Auch Ammon und Mitarbeiter konnten nach i.v. Injektionen von 250 mg Coffein innerhalb von 3 Stunden keinen Anstieg des Cholesterins und der veresterten Fettsäuren im Serum nachweisen (2).

Zusammenfassend läßt sich zu dieser Frage sagen, daß Coffein im akuten Versuch keinen Anstieg des Serumcholesterins und der Serumtriglyceride bewirkt, und daß es, wie die Langzeitbeobachtungen zeigen, keine sichere Korrelation zwischen der Höhe des Kaffeekonsums und erhöhten Serumlipiden gibt.

## Der Einfluß des Coffeins auf die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels

Genau wie bei der Lipolyse handelt es sich auch bei der Glycogenolyse in der Muskel- und Leberzelle um einen Vorgang, der durch cyclisches 3'5'-AMP vermittelt wird.

Die hormonale Aktivierung der Glycogenolyse in der Muskelzelle durch Adrenalin läuft im Prinzip ähnlich ab wie die adrenalin-stimulierte Lipolyse in der Fettzelle. Es kommt zuerst durch das Hormon [Adrenalin, Glucagon (19)] zu einer Aktivierung der Adenylcyclase in der Zellmembran und dadurch zu einer vermehrten Bildung von cyclischem AMP aus ATP. Die Zunahme des Cyclo-AMP bewirkt über eine Proteinkinase die Bildung der aktiven Phosphorylase aus der inaktiven Form. Die aktive Phosphorylase spaltet aus dem Glycogenmolekül Glucose-1-phosphat ab.

Coffein führt über eine Hemmung der Phosphodiesterase zu einer Zunahme des intracellulären Cyclo-AMP-Spiegels und damit zu einer Stimulation der Glycogenolyse.

Hammerl und Mitarbeiter (17) fanden bei gesunden Versuchspersonen nach Verabreichung von 400 mg Theophyllin keinen signifikanten Anstieg des Blutzuckers innerhalb von 3 Stunden (Abb. 2). Müller-Wieland (36) konnte bei nicht insulinbedürftigen Altersdiabetikern (65,4 Jahre) nach 200 mg Coffein als Kaffegetränk keine Verschlechterung der Glucosetoleranz nachweisen. Bellet (8) beobachtete 30-60' nach der Einnahme eines Glucosetrunkes (1 g/kg Körpergewicht) mit 5 g Instant-Coffee (entsprechend 220 mg Coffein) niedrigere Blutzuckerspiegel als nach Glucose allein. Im Verhalten des immunoreaktiven Insulins ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Siedek und Mitarbeiter (43) fanden 10' nach Verabreichung von 0,2 Coff. natr. benz. i.v. einen kurzdauernden signifikanten Anstieg des Seruminsulins. Lambert (31) beobachtete *in vitro* eine Zunahme der glucagonstimulierten Insulinfreisetzung durch Coffein.

Jankelson und Mitarbeiter (26) untersuchten Altersdiabetiker und fanden nach Kaffeegenuss eine geringfügige Verschlechterung der Glucosetoleranz. Hammerl und Mitarbeiter (18) untersuchten die Blutzuckertagesprofile und die circadiane Insulinsekretion bei Gesunden und Diabetikern über 24 Stunden. Einmal erhielten die Probanden 2mal 20 g IDEE-Kaffee (2mal 200 mg Coffein) zum Frühstück und zum Mittagessen. Bei der Kontrolluntersuchung wurde bei sonst gleichen Mahlzeiten der Kaffee weggelassen. Es ergaben sich weder bei den gesunden Versuchspersonen noch bei den Diabetikern signifikante Unterschiede in der Insulinsekretion.

Die Insulingipfel lagen zwar sowohl bei den Stoffwechselgesunden als auch bei den Diabetikern nach 2maliger Kaffeeverabreichung etwas höher, doch ließ sich der Unterschied statistisch nicht sichern (Abb. 5). Bei Betrachtung der Blutzuckertagesprofile ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Bei gesunden Personen mit einem durchschnittlichen Ausgangswert von 94 mg% wird um 19 Uhr ein maximaler Gipfel erreicht, der 70% über dem Ausgangswert liegt. Wird den gleichen Probanden 2mal 20 g Kaffee verabreicht, so ergibt sich ein sehr ähnliches Blutzuckertagesprofil. Der maximale Anstieg um 19 Uhr beträgt nur 55%. Die Diabetiker zeigen nach einem durchschnittlichen Ausgangswert von 126 mg% einen Anstieg um 9.00, 14.00 und 19.00 Uhr um jeweils knapp 30% des Aus-

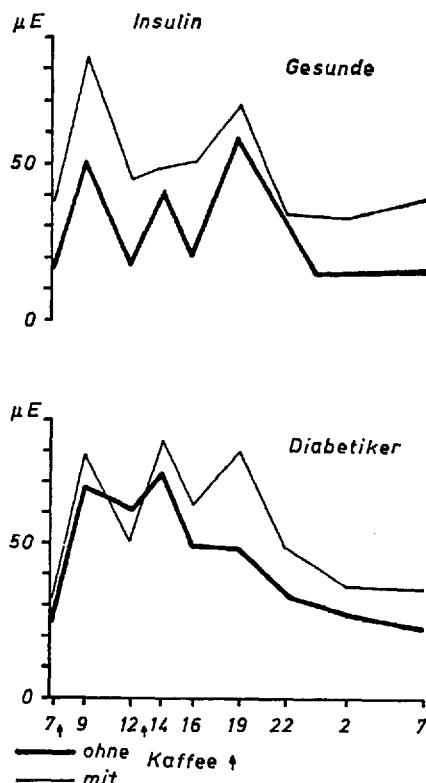


Abb. 5.

gangswertes. Unter der Gabe von Kaffee (2mal 20 g) findet man 2 Blutzuckergipfel, um 9 Uhr und um 19 Uhr, die 36 bzw. 29 % des Ausgangswertes betragen (Abb. 6).

*Haslbeck und Mehnert* (20) fanden ebenfalls keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage durch Kaffee.

*Alberti* und Mitarbeiter (15) untersuchten bei Diabetikern, die starke Kaffeetrinker waren, die Glucosetoleranz nach Kaffeentzug. Sie fanden keine Änderung der Glucosetoleranz nach einem 6tägigen kaffeefreien Intervall.

Diese Befunde zeigen, daß es durch Kaffeeverabreichung im Rahmen einer normalen Ernährung zu keiner wesentlichen Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels kommt.

Es tritt bei intakter Insulinsekretion trotz gesteigerter Leberglycogenolyse keine Hyperglycämie auf, da die Phosphodiesterasehemmung im Pankreas eine Zunahme der Insulinsekretion bewirkt.

Man muß also annehmen, daß der nach der einmaligen Gabe von Kaffee im Tierversuch gefundene Glucoseanstieg, der bei alloxandiabetischen Mäusen besonders ausgeprägt ist (3), auf den Menschen nicht ohne weiteres übertragen werden kann. Durch die gleichzeitig mit dem Kaffee eingenommene Nahrung wird eine starke Insulinsekretion ausgelöst, die ein stärkeres Ansteigen des Blutzuckers verhindert.

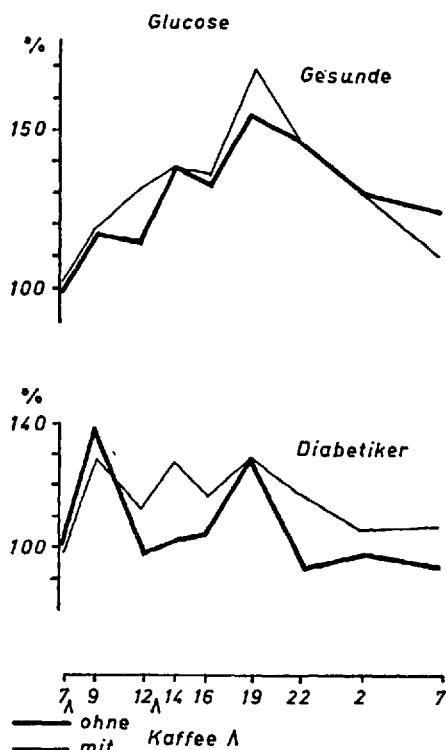


Abb. 6.

Die metabolischen Wirkungen des Coffeins und anderer Methylxanthine sind unseres Erachtens vorwiegend durch die Phosphodiesterasehemmung und die dadurch bedingte intracelluläre Anhäufung des cyclischen 3'5'-AMP hervorgerufen. Die indirekt sympathico-mimetischen Wirkungen über Freisetzung endogener Katecholamine scheinen eher von untergeordneter Bedeutung.

Siedek (43) fand nach i.v. Verabreichung von 200 mg Coff. natr. benz. einen nur geringen Anstieg des Plasmaadrenalin. Fröberg und Mitarbeiter (15) fanden nach Kaffeeverabreichung eine Zunahme der Katecholaminausscheidung im Harn. Auch Bellet konnte einen Anstieg der Katecholamine im Harn nach Kaffeegeiß (9) nachweisen.

Kukowetz (29) konnte in seinen Untersuchungen am Rattenherz zeigen, daß die metabolischen Wirkungen der Methylxanthine sich durch Beta-blocker nicht hemmen lassen und folgert daraus, daß sowohl die metabolischen als auch die mechanischen Herzwirkungen über eine Hemmung der Phosphodiesterase-Aktivität zustande kommen.

#### Zusammenfassung

Fassen wir die hier dargelegten durchaus nicht vollständigen Ergebnisse über Stoffwechselwirkungen des Coffeins noch einmal zusammen und versuchen wir, folgende Fragen zu beantworten:

1. Kann es durch die Coffeinlipolyse zu Störungen im Fettstoffwechsel und dadurch zur Entstehung oder Förderung einer hyperlipidämischen Arteriosklerose kommen?

2. Kann es durch den Kaffeegenuß zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz bei Normalpersonen bzw. Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage kommen?

Ad 1.

Die coffeininduzierte Lipolyse wird durch die gleichzeitige Nahrungszufuhr völlig gehemmt.

Die Langzeitbeobachtungen ergaben keine Korrelation zwischen der Höhe des Kaffeekonsums und erhöhten Serumlipiden.

Erst bei sehr hohen Coffeindosen, 1000 mg innerhalb von 10 Stunden, kommt es zu einer signifikanten Steigerung der Lipolyse, wobei auch die Serumtriglyceride ansteigen.

Ad 2.

Bei gesunden Versuchspersonen kommt es durch Kaffeegenuß zu keiner Verschlechterung der Glucosetoleranz. Bei Diabetikern, die diätetisch oder mit betacytropfen Substanzen behandelt werden, also über eine ausreichend stimulierbare Insulinsekretion verfügen, kommt es durch Coffein nicht zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage. Nur bei fehlendem Insulinresponse (insulinbedürftigen Diabetikern) könnte Coffein zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen.

Coffein, der Hauptwirkstoff des Kaffegetränks, wirkt lipolytisch, glycogenolytisch und stimulierend auf die Insulinsekretion. Diese Stoffwechselwirkungen werden bei üblichen Coffeindosen im Rahmen einer normalen Ernährung in die circadiane Dynamik aller Stoffwechselprozesse integriert.

### *Summary*

Summarizing the data presented in regard of the metabolic effects of caffeine, the author attempts to answer the following questions:

1. Does caffeine lipolysis interfere with the fat metabolism thus producing, or favoring the development of, hyperlipidemic arteriosclerosis?
2. Does the ingestion of coffee deteriorate the glucose tolerance of normal individuals or the metabolism of diabetics?

Ad 1.

Caffeine-induced lipolysis is completely inhibited by simultaneous food intake.

Long-term observations did not show any correlation to exist between the amount of coffee consumed and the level of serum lipids.

To induce a significant increase of lipolysis with concomitant elevation of serum triglyceride levels extremely high caffeine doses, i.e. 1,000 mg within 10 hours, are required.

Ad 2.

In normal individuals coffee intake does not deteriorate the glucose tolerance. In diabetics metabolism is not adversely affected by caffeine, provided they are treated with a suitable diet or with betacytotropic substances to ensure adequate stimulation of insulin secretion. If there is no insulin response (e.g. in diabetics requiring insulin), caffeine could possibly act in terms of deteriorating the metabolic processes.

Caffeine, the essential ingredient of coffee, has a lipolytic and glycogenolytic effect and stimulates insulin secretion. At dosages compatible with normal nutrition, the metabolic effects of caffeine are integrated in the Circadian dynamics of all metabolic processes.

## Literatur

1. Alberti, K. G. M. M., T. D. R. Hoekaday und D. H. Williamson, Proc. roy. soc. Med. 65, 5, 485 (1972). - 2. Ammon, H. P. T. et al., Wissenschaftl. Veröffentlichung d. deutschen Gesellschaft für Ernährung, Band 17 - Alkohol und Coffein - 153 (Darmstadt 1970). - 3. Ammon, H. P. T. und C. J. Estler, Coffein und andere Methylxanthine, 153 (Stuttgart-New York 1969). - 4. Bellet, S., Arch. int. Med. 116, 750 (1965). - 5. Bellet, S., J. Aspe, A. Kershbaum und D. Zanuti, Circulation 29 u. 30, 45 (1964). - 6. Bellet, S. und L. Roman, Coffein und andere Methylxanthine, 165 (Stuttgart - N.Y. 1969). - 7. Bellet, S. et al., Metabolism 17, 702 (1968). - 8. Bellet, S., Coffein und andere Methylxanthine, 181 (Stuttgart - N.Y. 1969). - 9. Bellet, S., wie oben, 85. - 10. Brown, A., Brit. med. J. 5304, 567 (1962). - 11. Butcher, R. W., E. W. Sutherland, J. biol. Chem. 237, 1244 (1962). - 12. Czok, G., Wissenschaftl. Veröffentlichung d. Deutschen Ges. f. Ernährung, Band 17, Alkohol und Coffein, 142. - 13. Czok, G., B. Schmidt und K. Lang, Klin. Wschr. 46, 1055-1058 (1968). - 14. Estler, C. J., H. P. T. Ammon, Experientia (Basel) 22, 589 (1969). - 15. Fröberg, J. et al., Coffein und andere Methylxanthine, 65 (Stuttgart-N.Y. 1969) - 16. Hammerl, H., Ch. Kränzl, O. Pichler und M. Studlar, Die klin. Bedeutung der Lipolyse. Vortrag: Ges. f. innere Med. Wien (Nov. 1967). - 17. Hammerl, H., Ch. Kränzl, G. Nebosis, O. Pichler und M. Studlar, IV. Int. Kaffee-Kolloquium (Amsterdam 1969), A.S.I.C. 226-231 (Paris 1970). - 18. Hammerl, H., W. Henk, H. Köhn, Ch. Kränzl, G. Nebosis, O. Pichler, M. Studlar und H. Siedek, VI. Kongreß der Deutschen Diab. Ges. Düsseldorf (Mai 1971), Vortrag: Die Tagesprofile von Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unter Coffein. - 19. Hammerl, H., W. Henk, H. Köhn, Ch. Kränzl, O. Pichler und M. Studlar, Verhandlung d. Deutschen Ges. f. Kreislaufforschung, Band 37, 38 (Darmstadt 1971). - 20. Hasbeck, M. und H. Mehnert, V. Int. Kaffee-Kolloquium (Lissabon 1971), Suppl. zur Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 14, 27 (Darmstadt). - 21. Heim, F., Symposionsband d. 1. Ärztetagung Präklin. Geriatrie, Sept. 1971, Erlangen, 231 (Erlangen 1971). - 22. Heyden, S. und W. M. O'Fallon, IV. Int. Kaffee-Kolloquium Amsterdam 1969, A.S.I.C. 201-208 (Paris 1970). - 23. Heyden, S. und J. Rüttner, Pathol. Mikrobiol. 29, 291 (1966). - 24. Heyden, S., Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 9, 388 (Darmstadt 1969). - 25. Hynie, S. et al., J. Pharmacol. exp. Ther. 153, 90 (1966). - 26. Jankelson, O. M. et al., Lancet I, 527 (1967). - 27. Kannel, W. B., W. P. Castelli und P. M. McNamara, Occupat Med. 9, 611 (1967). - 28. Krebs, E. G., V. Intern Congress of Endocrinology, Washington, D.C., USA (Juni 1972), The Mechanism of hormonal regulation by cyclic AMP. - 29. Kukowetz, W. R. und G. Pöch, Coffein und andere Methylxanthine, 91 (Stuttgart-N.Y. 1969). - 30. Lang, K., Wiener Klin. Wschr. 83, 4, 71 (Jänner 71). - 31. Lambert, A. E., B. Jeanrenaud und A. E. Renold, Lancet I, 819 (1967). - 32. Levi, L., Verhandlungen Deutsche Ges. int. Med. 73, 582 (München 1967). - 33. Little, J. et al., Lancet 933 (May 1965). - 34. Little, J. et al., Lancet 732 (April 1966). - 35. Malorny, G., Wiss. Veröffentlichungen d. Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Band 17, Alkohol und Coffein, 111 (Darmstadt 1970). - 36. Müller-Wieland, K., IV. Int. Kaffee-Kolloquium (Amsterdam 1969). - A.S.I.C. 215-221 (1970). - 37. Naismith, D. J. et al., Proc. of the Nutr. Soc. 28, 12 A (1969). - 38. Paul, O. et al., Circulation 28, 20 (1963). - 39. Paul, O. et al., Postgrad. Med. 44, 196 (1968). - 40. Paul, O. et al., Lancet 1049 (Nov. 1968). - 41. Raab, W. und J. H. Krzywanek in Wilh. Raab (Ed.): Prevention of Ischemic Heart Disease, Principles and Practice (Springfield, Illinois, 1966). - 42. Rizak, M. A., J. biol. Chem. 239, 392 (1964). - 43. Siedek, H., H. Hammerl, W. Henk, H. Köhn, Ch. Kränzl, G. Nebosis, O. Pichler und M. Studlar, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Med., Band 77 (München 1971). - 44. Siedek, H., H. Hammerl und M. Studlar, V. Int. Kaffee-Kolloquium Lissabon (Juni 1971), Suppl. zur Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 14, 19 (Darmstadt 1971). - 45. Steinberg, D., Progr. biochem.

Pharmacol. Vol. 3, 139-150 (Basel-New York 1967). - 46. Stock, K., Coffein und andere Methylxanthine, 131 (Stuttgart-New York 1969). - 47. Strand, O. et al., J. Lipid. Res. 5, 556 (1964). - 48. Studlar, M., H. Hammerl, G. Nebosis und O. Pichler, Klin. Wochenschrift 48, 238-240 (1970). - 49. Sutherland, E. W., T. W. Rall, Pharm. Rev. 12, 265 (1960). - 50. Walker, W. J. and G. Gregoratus. Am. J. Card. 19, 339 (1967). - 51. Zeller, W., Coffein und andere Methylxanthine, 171 (Stuttgart-N.Y. 1969).

Anschrift des Verfassers:

Dr. Max Studlar, I. Med. Abt. Wilhelminenspital der Stadt Wien,  
A-1171 Wien, Montleartstraße 37