

*Fünfte medizinische Abteilung des Wilhelminenspitals der Stadt Wien
(Vorstand: Prim. Dr. Franz Gruber)*

Stoffwechseluntersuchungen mit Kaffee und Coffein bei Gesunden, Diabetikern und Leberkranken*)

M. Studlar und O. Pichler

Mit 12 Abbildungen

(Eingegangen am 30. Juni 1975)

Kaffee ist heute ein wesentliches Nahrungs- und Genußmittel. Der Arzt muß sich zunehmend häufiger mit der gesundheitlichen Beurteilung des Kaffeetrinkens auseinandersetzen.

In den letzten Jahren erschienen sowohl in der medizinischen Fachliteratur als auch in der Tagespresse verschiedene Publikationen, die sich mit einer möglichen schädlichen Wirkung des Kaffeegenusses befaßten. Herzinfarkt, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen (insbesondere Erhöhung des Serumcholesterinspiegels), Zuckerkrankheit, Erkrankungen der Leber, Gicht und Krebserkrankungen wurden mit dem Kaffeetrinken in Zusammenhang gebracht.

Unsere Untersuchungen sollen die Frage beantworten, ob die Stoffwechselwirkungen des Kaffees bei gesunden Menschen, bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen einen nachteiligen Einfluß auf den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel ausüben.

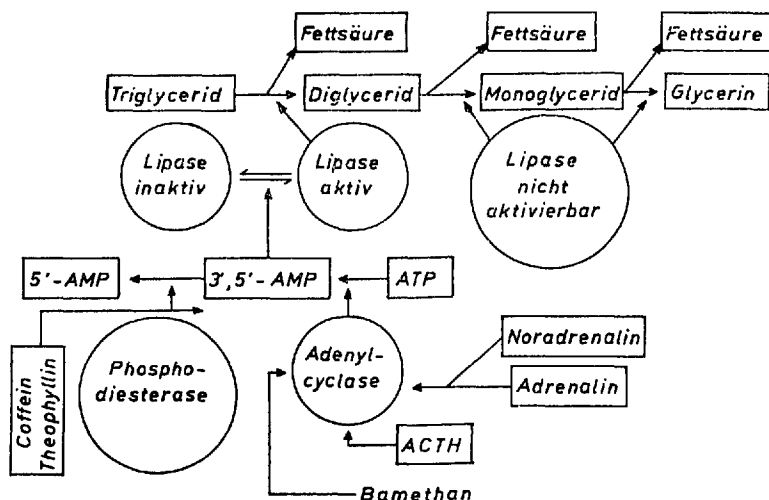


Abb. 1. (Siehe Text.)

*) Vortrag auf dem VII. Internationalen Wissenschaftlichen Colloquium über Kaffee. ASIC: Hamburg, Juni 1975.

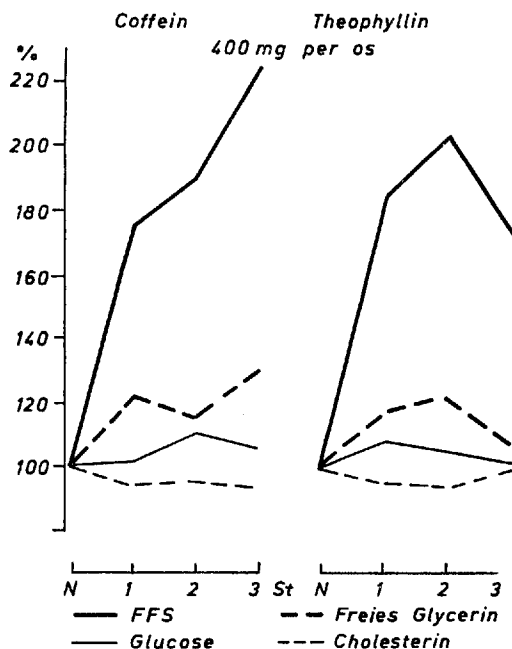


Abb. 2. (Siehe Text.)

Die Methylxanthine Coffein und Theophyllin stimulieren die Lipolyse, das heißt die Freisetzung der freien (unveresterten) Fettsäuren und des freien Glycerins aus dem Fettgewebe in das Blut (8).

Dieser Coffeineffekt beruht auf einer Hemmung der Phosphodiesterase, so daß der Abbau des zyklischen 3'-5'-AMP (Adenosinmonophosphat) gebremst wird und dadurch vermehrt die sogenannte hormonsensitive Triglyceridlipase aktiviert wird, die die Spaltung der Triglyceride des Fettgewebes in freie Fettsäuren und Glycerin bewirkt.

Wir fanden bei gesunden Versuchspersonen nach peroraler Verabreichung von 400 mg Coff.na.benz. einen signifikanten Anstieg der FFS (freie Fettsäuren) um 126 % nach 3 Stunden. Der Anstieg des freien Glycerins betrug 30 %. Glucose und Cholesterinspiegel zeigten keine signifikanten Veränderungen (3).

Nach Verabreichung eines Kaffeegetränkes (20 g Kaffee, entsprechend 200 mg Coffein) kommt es zu einem deutlichen Anstieg der FFS mit dem Maximum nach 3 Stunden. Dieser Anstieg der FFS konnte durch die gleichzeitige Verabreichung von Zucker (10 g) deutlich gehemmt werden.

Da die Coffeinlipolyse eine zentrale Stellung in der Frage der möglichen Schädlichkeit des Kaffeegetränkes einnimmt – erhöhte FFS könnten zu einer Steigerung der Blutfette und zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz führen –, haben wir untersucht, ob und in welchem Ausmaß durch Kaffeegenuß die Tagesrhythmik der wichtigsten Stoffwechselfparameter beeinflußt wird.

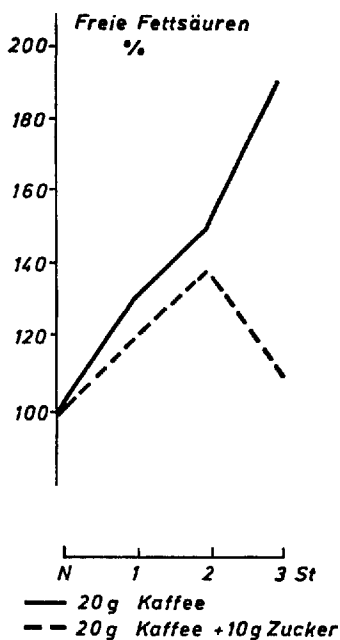


Abb. 3. (Siehe Text.)

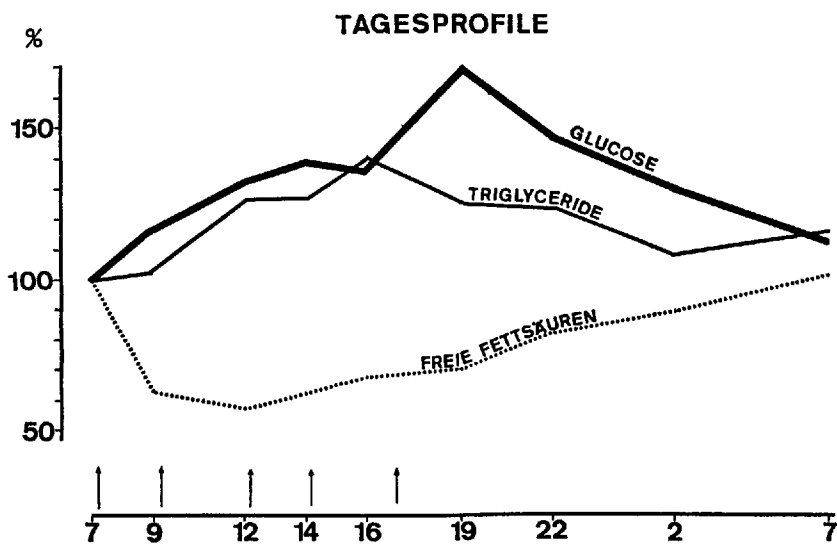


Abb. 4. (Siehe Text.)

In früheren Untersuchungen konnten wir für die wichtigsten Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels charakteristische Tagesprofile feststellen (9).

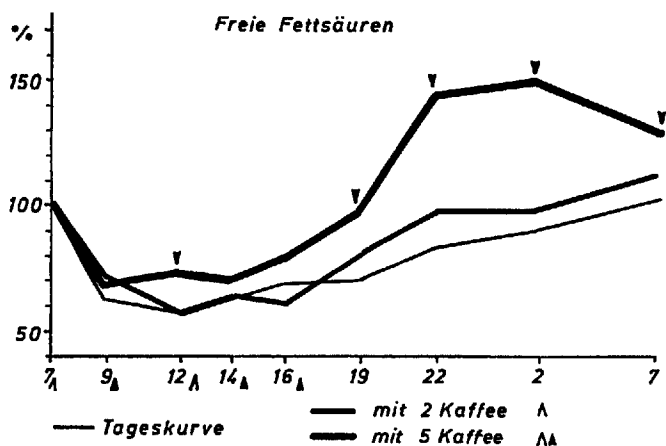


Abb. 5. (Siehe Text.)

Ich möchte Ihnen das zirkadiane Verhalten von Blutzucker, FFS und Triglyceriden im Verlaufe von 24 Stunden zeigen. Diese Ergebnisse stammen von 11 stoffwechselgesunden Versuchspersonen, die unter körperlichen Ruhebedingungen während des Tages 5 nichtisokalorische Mahlzeiten mit insgesamt 1920 Kalorien erhielten.

Der Blutzucker und die Triglyceride steigen tagsüber in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme an. Der maximale Blutzuckeranstieg beträgt 68% (um 19 Uhr), der maximale Anstieg der Triglyceride 40% (um 16 Uhr). Die FFS liegen am Tag tiefer als während der Nacht. Der Abfall der FFS während des Tages wird durch die Insulinsekretion bewirkt. Der maximale Abfall beträgt 43% (um 12 Uhr).

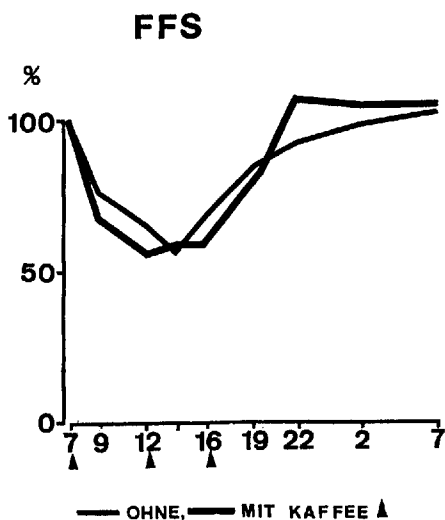


Abb. 6. (Siehe Text.)

Bei Beobachtung der Tagesprofile der FFS konnten wir bei zweimaliger Verabreichung von je 20 g Kaffee keinen Anstieg der FFS gegenüber der Leerkurve nachweisen (7).

Eine signifikante Steigerung der Lipolyse fanden wir bei Verabreichung von 5 Tassen Kaffee (5mal 200 mg Coffein) während des Tages. Es kam auch zu einem stärkeren Anstieg der Triglyceride, der allerdings statistisch nicht zu sichern war.

Diese Untersuchungen zeigen, daß die coffeininduzierte Lipolyse durch die gleichzeitige Nahrungszufuhr gehemmt wird. Erst hohe Coffeindosen – 1000 mg innerhalb von 10 Stunden – führen zu einer signifikanten Steigerung der Lipolyse.

Analog zu diesen Untersuchungen bei Gesunden haben wir die Tagesprofile von Blutzucker, Insulin und FFS bei chronisch Leberkranken und Diabetikern mit und ohne Kaffeeverabreichung registriert. 9 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (Männer im Alter von 42 bis 66 Jahren) ohne Aszites wurden untersucht.

Die Tagesprofile von Blutzucker, Insulin und FFS unter Verabreichung von 5 Mahlzeiten (wie beschrieben) wurden mit den Ergebnissen einer Kontrolluntersuchung bei Verabreichung von zusätzlich 3 Tassen Kaffee (3mal 200 mg Coffein) früh, mittags und nachmittags verglichen.

Die Ausgangswerte der FFS liegen bei den Leberkranken höher als beim Normalkollektiv (0,780 mval: 0,636 mval); der maximale Abfall betrug 44% (43% bei den Normalpersonen) zum Zeitpunkt 14 Uhr (12 Uhr bei den Normalpersonen).

Der Wiederanstieg der FFS erfolgte im Vergleich zum Normalkollektiv etwas rascher.

Durch die dreimalige Kaffeeverabreichung wird der Kurvenverlauf nur geringfügig insignifikant modifiziert (um 22 Uhr liegen die Werte in der Kaffeegruppe höher als bei den Kontrollen, 104%: 90%).

Beim Blutzucker liegt das Tagesprofil der Leberkranken deutlich tiefer als bei den Normalpersonen.

Der maximale Blutzuckeranstieg beträgt 27 bzw. 30% um 9 und 19 Uhr.

Unter Kaffee ist der postprandiale Blutzuckeranstieg etwas höher (43%); alle übrigen Werte liegen unter den Kontrollwerten.

Das Tagesprofil der Insulinsekretion zeigt bei den Leberkranken 3 Gipfel wie bei Normalpersonen (um 9, 14 und 19 Uhr).

Nach Kaffeeverabreichung liegen der 1. und der 3. Peak über den Kontrollwerten.

Das Verhalten der 3 geprüften Stoffwechselfparameter über 24 Stunden bei Patienten mit einer Leberzirrhose läßt demnach keinen signifikanten Einfluß des verabreichten Kaffees (3mal 200 mg Coffein) auf den zirkadianen Verlauf erkennen.

Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen von *Ortmans und Eisenberg* (5), die bei Leberkranken nach i.v. Verabreichung von 0,5 Coff.na.benz. keine signifikanten Unterschiede in den Tagesprofilen (über 8 Stunden) von FFS, Triglyceriden und Cholesterin zwischen der Kontroll- und Coffein-Gruppe fanden.

In einer weiteren Untersuchungsreihe wurden die Tagesprofile von Blutzucker, Insulin und FFS bei nichtinsulinabhängigen Diabetikern mit und ohne Kaffeeverabreichung geprüft.

GLUCOSE

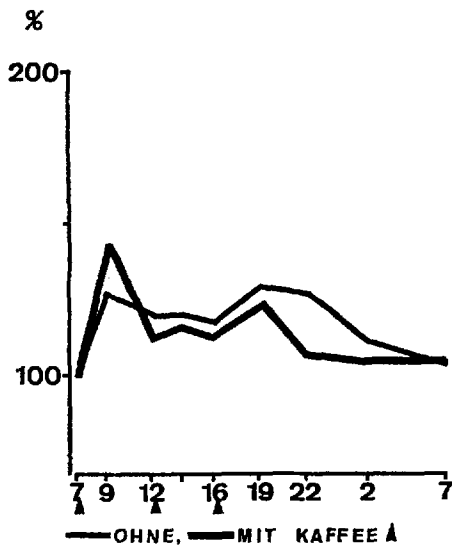


Abb. 7. (Siehe Text.)

6 nichtinsulinabhängige männliche Diabetiker im Alter von 46 bis 57 Jahren, die nur diätetisch behandelt wurden, wurden untersucht. Die Diät bestand aus 168 g Kohlenhydraten (14 BE), 80 g Fett und 100 g Eiweiß.

INSULIN

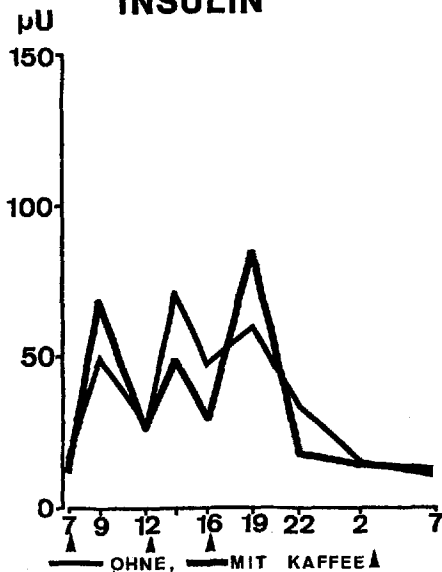


Abb. 8. (Siehe Text.)

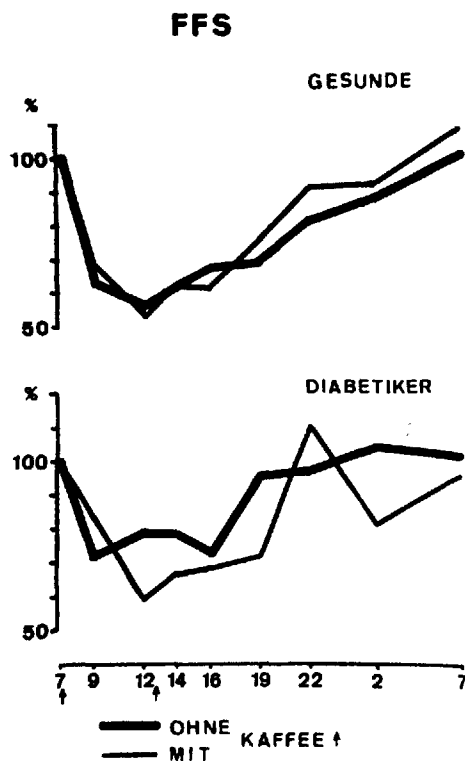


Abb. 9. (Siehe Text.)

Außerdem wurde noch bei 3 insulinabhängigen Diabetikern das postprandiale Verhalten von Blutzucker, FFS und Triglyceriden ohne und nach Verabreichung von 200 mg Coffein als Kaffeegetränk untersucht.

Die Tagesprofile der untersuchten Parameter zeigen bei den Diabetikern ein unterschiedliches Verhalten gegenüber den Normalpersonen. Der Ausgangswert der FFS liegt bei den Diabetikern signifikant höher als bei den Np. (0,728 mval : 0,636 mval).

Der maximale Abfall der FFS ist deutlich geringer (30 % : 43 %). Unter zweimaliger Kaffeeverabreichung (2mal 200 mg Coffein um 7.15 Uhr und 12.15 Uhr) liegen die Werte um 12 und 19 Uhr deutlich unter den Kontrollen. Der Unterschied ließ sich statistisch nicht absichern.

Die Nüchternblutzuckerwerte liegen bei den Diabetikern deutlich höher als bei den Normalpersonen (126 mg : 94 mg).

Wir finden 3 Tagesgipfel um 9, 14 und 19 Uhr, die maximal 30 % des Ausgangswertes betragen.

Bei den Gesunden steigt der Blutzucker bis in die Abendstunden kontinuierlich an. Bei 2maliger Kaffeeverabreichung liegt der postprandiale Wert um 9 Uhr etwas höher, alle anderen Werte liegen unter den Kontrollen.

GLUCOSE

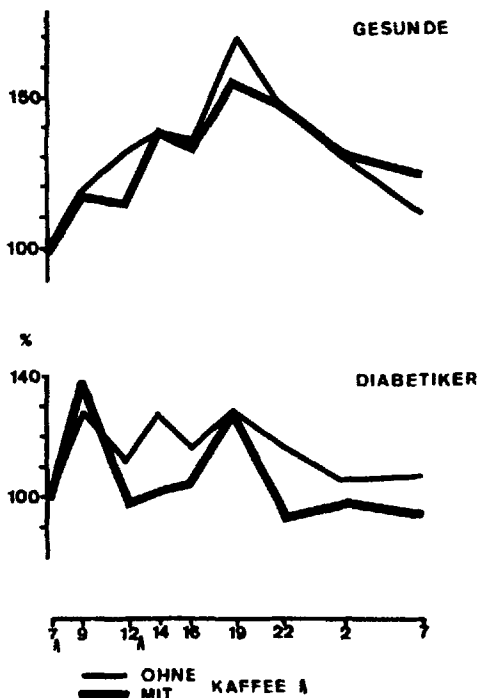


Abb. 10. (Siehe Text.)

Bei Betrachtung der Insulinsekretion finden wir bei den Diabetikern 2 Tagesgipfel um 9 und 14 Uhr gegenüber 3 Tagesgipfeln bei Normalpersonen (9 Uhr, 14 Uhr und 19 Uhr). Die Ausgangswerte liegen bei den Diabetikern geringfügig höher ($22 \mu\text{E}$: $18 \mu\text{E}$).

Bei zweimaliger Kaffeeverabreichung liegen fast alle Werte über den Kontrollen. Die Unterschiede ließen sich statistisch nicht sichern.

Bei den 3 insulinabhängigen Diabetikern (männlich, durchschnittliches Alter 48 Jahre; Diabetesdiät von 18 BE, Therapie 32 E Lente-Insulin) untersuchten wir das postprandiale Verhalten von Blutzucker, FFS und Triglyceriden mit und ohne Kaffee über 3 Stunden.

Das Frühstück enthielt 48 g Kohlenhydrate und 20 g Fett. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Coffein- und Leer-Gruppe.

Die Blutzuckerkurve verläuft nach Kaffeeverabreichung (200 mg Coffein) etwas flacher (maximaler Blutzuckeranstieg auf $212 \text{ mg}\%$: $238 \text{ mg}\%$). Die Blutzuckerausgangswerte lagen bei 135 bzw. $138 \text{ mg}\%$. Bei den Triglyceriden liegt der Einstundenwert nach Kaffee tiefer als der entsprechende Kontrollwert (163 mg : 188 mg ; Ausgangswerte 213 : 199 mg).

Bei den FFS liegt der Dreistundenwert nach Kaffee ebenfalls tiefer als ohne Kaffee (Abfall auf 40% gegenüber 55% ; Ausgangswert $1,680$: $1,535 \text{ mval}$).

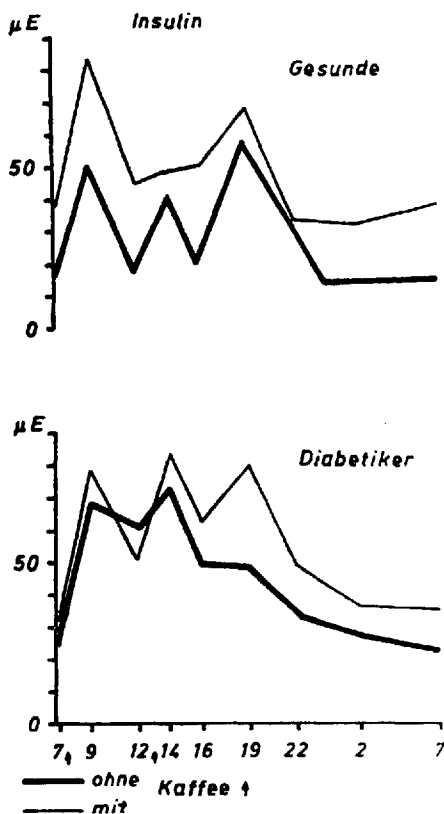


Abb. 11. (Siehe Text.)

Diese Befunde zeigen, daß es bei Diabetikern durch Coffein (200 bis 400) zu keiner Verschlechterung der Stoffwechsellaage kommt.

Diskussion der Ergebnisse

Coffein wirkt lipolytisch, glycogenolytisch und stimulierend auf die Insulinsekretion (10). In neueren Untersuchungen wurde von Raptis (6) auch eine kurzdauernde Steigerung der Gastrinsekretion nach Coffein (277 mg) nachgewiesen.

Unsere Untersuchungen sollten in erster Linie die Frage klären, ob und in welchem Ausmaße die Stoffwechselwirkungen des Coffeins bei Kaffeegenuß die Tagesrhythmik der wichtigsten Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels beeinflussen.

Nahrungsaufnahme und Insulinsekretion modifizieren das Grundmuster der wichtigsten Stoffwechselgrößen. Dieses Grundmuster stellt sich mit Tagesgipfeln für Blutzucker, Insulin, Triglyceride und Aminosäuren dar, bei Absinken dieser Parameter während der Nacht. Die Lipolyse-

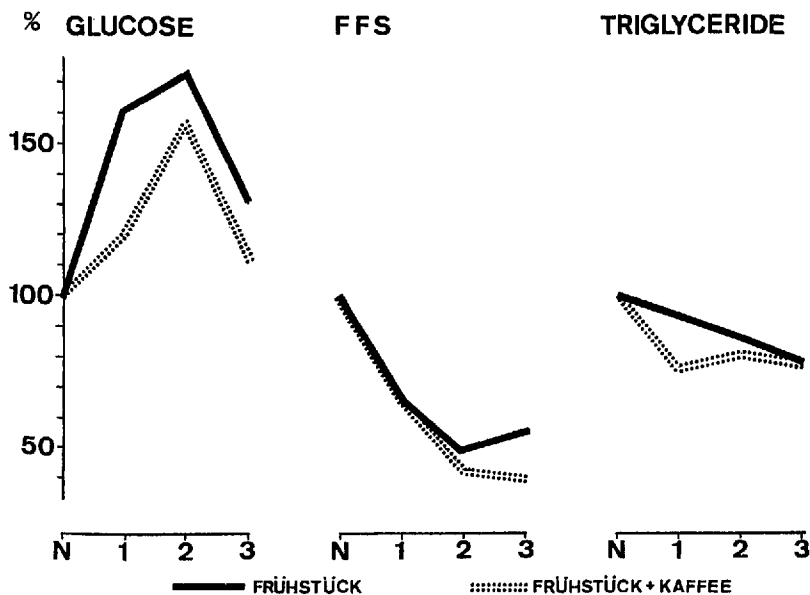


Abb. 12. (Siehe Text.)

produkte freies Glycerin und freie Fettsäuren zeigen ein gegensinniges Verhalten. Die Insulinsekretion während des Tages führt zum Absinken der FFS und des freien Glycerins.

2 bis 3 Tassen Kaffee während des Tages (entsprechend 400 bis 600 mg Coffein) führen weder bei Stoffwechselgesunden noch bei chronisch Leberkranken oder Diabetikern zu einer signifikanten Beeinflussung dieser zirkadianen Rhythmik. Erst hohe Coffeindosen (1000 mg innerhalb von 10 Stunden) durchbrechen dieses Grundmuster und bewirken einen signifikanten Anstieg der freien Fettsäuren und der Triglyceride.

Aus unseren Ergebnissen läßt sich der Schluß ziehen, daß mäßiger Kaffeegenuß (2 bis 3 Tassen täglich) sowohl bei Gesunden als auch bei Diabetikern und chronisch Leberkranken zu keiner Verschlechterung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels führt.

Auch *Mehnert* (4) kommt in Untersuchungen zu diesem Problem zu dem Schluß, daß der Genuß von Kaffee in der Diätetik des Diabetes mellitus keiner wesentlichen Beschränkung unterliegt.

Brühl (2) spricht in seinem Diätplan für chronisch Leberkranke ebenfalls kein Kaffeeverbot aus.

Nahtlos fügen sich diese Ergebnisse in eine Studie von *Bonk* und *Stocksmeier* aus neuerer Zeit ein, in der diese Autoren zum Problem Kaffeegenuß und Herzinfarkt 995 Patienten mit durchgemachtem Herzinfarkt nach ihrem Kaffeekonsum befragten und mit dem einer repräsentativen Kontrollgruppe von 1995 Personen verglichen. Es bestanden keine Unterschiede im Kaffeekonsum zwischen der Normalbevölkerung und den Patienten mit Herzinfarkt.

Nach unseren derzeitigen Kenntnissen stellt mäßiger Kaffeegenuß keinen Risikofaktor für Erkrankungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und für die koronare Herzkrankheit dar.

Zusammenfassung

Die perorale Verabreichung von Coffein bzw. Theophyllin (400 mg) führt beim Menschen zu einer signifikanten Zunahme der freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Blut; Glucose und Serumcholesterin werden praktisch nicht beeinflusst.

Um die Bedeutung dieser coffeinproduzierten Lipolyse genau zu studieren, haben wir die Tagesprofile der wichtigsten Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels unter verschiedenen Kaffeedosierungen und ohne Kaffee über 24 Stunden untersucht. Es kommt durch die Nahrungsaufnahme tagsüber zu einem Abfall der Lipolyseprodukte, freie Fettsäuren und freies Glycerin, Blutzucker und Triglyceride steigen an.

Durch die Verabreichung von 1-3 Tassen Kaffee nach den Mahlzeiten wird die zirkadiane Dynamik dieser Parameter (bei den Diabetikern und Leberkranken wurden auch die Insulinspiegel gemessen) in allen Kollektiven nicht signifikant beeinflusst.

Nur bei hohen Coffeindosen (1000 mg innerhalb von 10 Stunden) kommt es zu einer signifikanten Beeinflussung der freien Fettsäuren und der Triglyceride.

Diese Ergebnisse werden diskutiert im Hinblick auf eine möglich schädigende Wirkung des Kaffeekonsums.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß mäßiger Kaffeegenuß keine Störungen im Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel bewirkt.

Dies steht in guter Übereinstimmung mit epidemiologischen Untersuchungen, die gezeigt haben, daß der Kaffeekonsum keinen Risikofaktor für die Entstehung eines Herzinfarktes darstellt.

Summary

Peroral application of caffeine or theophylline causes a significant increase of the free fatty acids and the free glycerol of the serum; blood sugar and cholesterol are not influenced. FFA and free glycerol decrease during the day by food intake, blood sugar and triglycerides rise.

The ingestion of coffee (1-3 cups) does not influence fat and carbohydrate metabolism. To induce a significant increase of lipolysis and of serum triglyceride levels high caffeine doses (1000 mg) are required. Summarizing the data presented, the authors conclude that coffee intake (at dosages compatible with normal nutrition) does not deteriorate glucose tolerance and does not interfere with the fat metabolism.

Our findings are confirmed by epidemiologic investigations which have shown that coffee intake is no risk factor for myocardial infarction.

Literatur

1. Bonk, S., U. Stocksmeier, Münch. med. Wschr. **116**, Nr. 46, 2013-2018 (1974).
2. Brühl, W., Leber- und Gallenwegserkrankungen; 217-218 (Stuttgart 1970).
3. Hammerl, H., Ch. Kränzel, G. Nebosis, O. Pichler, M. Studlar, Erhalten der Metaboliten des Fett- und KH-Stoffwechsels nach Verabreichung verschiedener Kaffeesorten. 4. Internationales Kaffeekolloquium (Amsterdam 1969), ASIC 226-231 (Paris 1970).
4. Haslbeck, M., H. Mehnert, Z. Ernährungswiss. Suppl. **14**, 27-35 (1972).
5. Ortmans, H., K. Eisenberg, Z. Ernährungswiss. **13**, 43-58 (1974).
6. Raptis, S., L. Beyer, H. C. Dollinger, J. G. Gostonyk, E. F.

- Pfeiffer*, XII. Wissenschaftlicher Kongreß der Deutschen Ges. für Ernährung 1975 (im Druck). – 7. *Siedek, H., H. Hammerl, W. Henk, H. Köhn, Ch. Kränzl, O. Pichler, M. Studlar*, *Z. Ernährungswiss.*, Suppl. **14**, 19–26 (1972). – 8. *Studlar, M.*, *Z. Ernährungswiss.* **12**, 2, 109–120 (1973). – 9. *Studlar, M., H. Hammerl, G. Nebosis, O. Pichler*, *Circadian Variations*. *Klin. Wschr.* **48**, 238–240 (1970). – 10. *Studlar, M.*, *Z. Ernährungswiss.* **12**, 2, 109–120 (1973).

Anschrift der Verfasser:

Dr. M. Studlar, Dr. O. Pichler, 5. Medizinische Abteilung des Wilhelminenspitals
der Stadt Wien, A-1171 Wien (Austria)