

De cholesterolverhogende factor uit koffiebonen¹

M.B. Katan

Drie jaar geleden startte onze groep met een NWO-programma getiteld: "Identity and mechanism of action of the cholesterol-raising factor from coffee beans". Dit artikel licht de achtergronden en de eerste resultaten toe.

Het effect van koffie op hart en bloedvaten is al geruime tijd controversieel. In 1963 rapporteerden Paul et al. dat koffiegebruik een risicofactor zou zijn voor hart- en vaatziekten [1]. Andere epidemiologische onderzoeken konden dit echter niet bevestigen. Een probleem is dat mensen die veel koffie drinken ook veel roken; het verband tussen koffie-consumptie en hart- en vaatziekten was hierdoor moeilijk te ontrafelen.

Bloeddruk lijkt voor dit verband geen grote rol te spelen want het effect van chronisch gebruik van koffie of cafeïne op de bloeddruk is slechts klein. De relatie tussen koffie en serumcholesterol was lange tijd omstreden, maar in 1983 rapporteerden Thelle en medewerkers [2] een onloochenbaar verband tussen koffiegebruik en serumcholesterolgehalte bij mannen in Tromsø, een vissersstad in Noord-Noorwegen. In een experiment vond deze groep bovendien dat stoppen met koffie drinken een daling in het serumcholesterolgehalte veroorzaakte van 0,55 mmol/L [3]. In andere bevolkingen werd echter geen relatie tussen koffie en cholesterol gevonden.

De verklaring bleek te liggen in de bereidingswijze. In Noorwegen en Finland werd koffie traditioneel bereid door grof gemalen koffie te koken met water. De bovenstaande vloeistof wordt vervolgens gedronken zonder filteren. Ahola en medewerkers in Helsinki [4] en Bak en Grobbee uit Rotterdam [5] toonden aan dat deze zogenaamde "gekookte" koffie het bloedcholesterolgehalte verhoogde, terwijl snelfilterkoffie geen effect had. Koffie die gekookt was, had een even sterk effect als koffie bereid door gemalen koffie met water van 93°C enige tijd in een thermoskan te laten staan en vervolgens ongefilterd te drinken [5]. Essentieel voor het cholesterol-verhogende effect was dus niet het koken van de koffie, maar het ontbreken van een filter. Ook de epidemiologische gegevens vielen nu op hun plaats: het cholesterolgehalte is alleen hoger bij mensen die ongefilterde koffie drinken.



Coffea arabica L.

Zock en collega's in Wageningen wilden onderzoeken of de hypercholesterolemische factor zich bevond in de koffiedikdeeltjes die rondzweven in ongefilterde koffie. Na centrifugatie van kookkoffie werd inderdaad wat koffiedrab op de bodem van de buizen aangetroffen, maar bovendien dreef bovenop een dun laagje olie. Het bleek dat gekookte koffie 1-2 gram lipiden per liter bevatte en gefilterde koffie bijna niets, en dat de lipiden uit kookkoffie door een papierfilter worden weggevangen. Toediening van 1,3 gram van deze koffielipiden per dag aan vrijwilligers veroorzaakte een sterke stijging van het serumcholesterol [6]. De cholesterolverhogende factor was dus een lipide.

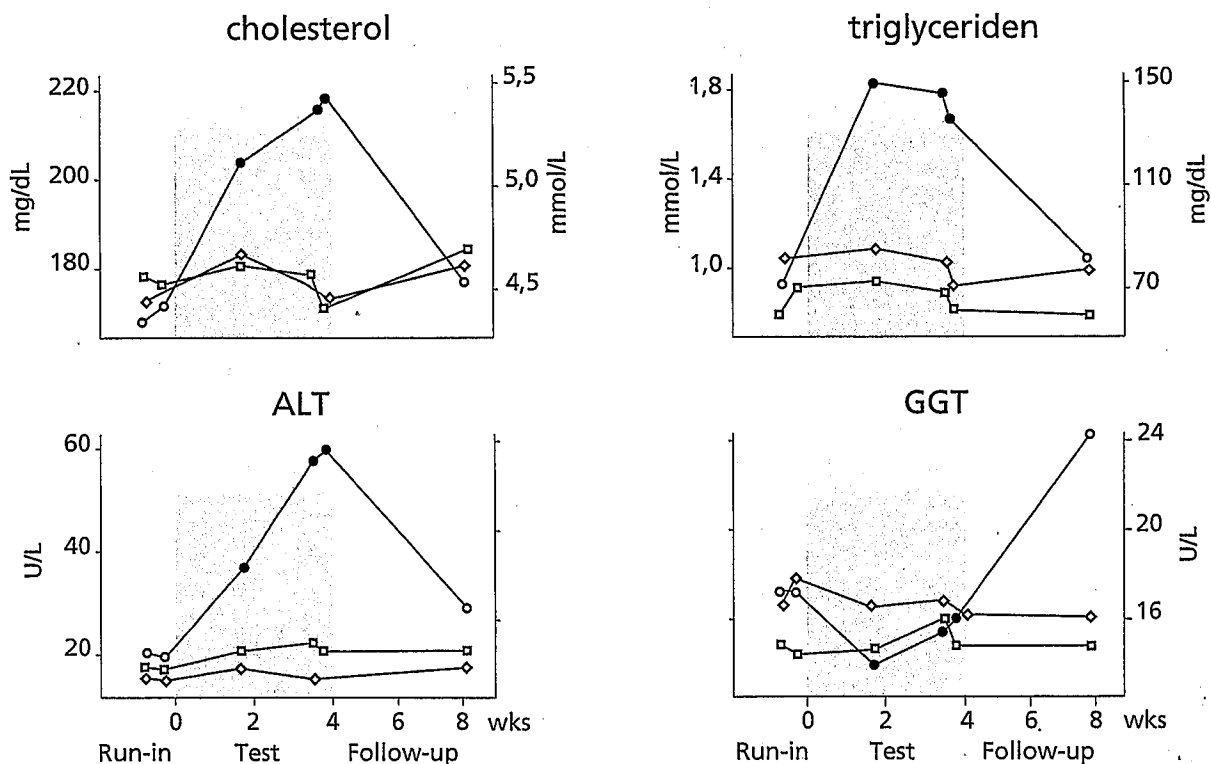
¹ Dit artikel is eerder verschenen in Mediator 1994;5:9-11.

Koffiebonen bevatten 10-15% olie, grotendeels bestaande uit triglyceriden, die zelf weer bestaan uit vetzuren plus glycerol. Een paar gram vetzuren heeft nauwelijks effect op de bloedlipiden, maar koffiëolie bevat ook nog 6-11% onverzeepbare lipiden, waaronder vetzuur-esters van diterpeen alcoholen en verschillende sterolen, tyramineverbindingen en kleine hoeveelheden koolwaterstoffen. Een van deze verbindingen kon de cholesterolverhogende factor zijn.

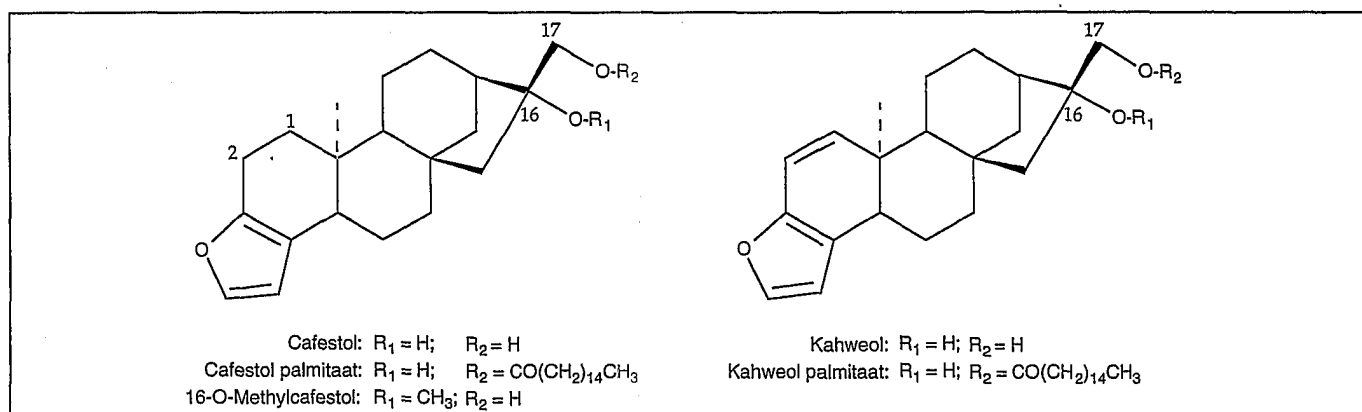
Ons onderzoek naar de identiteit van de factor begon met een experiment waarbij vrijwilligers olie kregen die rechtstreeks was geperst uit koffiebonen. Deze bleek een verhogend effect op het serumcholesterol te hebben, zodat het moeizame proces van bereiden en centrifuge-

ren van grote hoeveelheden kookkoffie kon worden vermeden. Vervolgens richtten wij ons op het ontwikkelen van een diermodel, maar bij geen van de geteste proefdieren - ratten, Mongoolse woestijnratjes, hamsters, konijnen, Cebusapen of Rhesusapen - steeg het cholesterol, ook niet met grote hoeveelheden koffiëolie [7,8].

Het effect van de koffiefactor leek dus specifiek voor de mens, en de rest van het onderzoek moest bij vrijwilligers worden uitgevoerd. In een experiment van 6 weken met 63 deelnemers toonden Weusten-van der Wouw en medewerkers om te beginnen aan dat de factor inderdaad één van de onverzeepbare organische verbindingen uit koffiëolie moest zijn [9]. Vervolgens werd koffiëolie verkregen waaruit de diterpeen-alcoholen, die een belang-



Figuur 1 - Effect van 2 gram per dag placebo-olie (□), koffiëolie (●) of koffiëolie zonder cafestol en kahweol (◇) op serumcholesterol, triglyceriden, ALAT (SGPT) en GGT bij gezonde vrijwilligers (12 tot 16 per groep). De balk geeft de testperiode aan. Alle deelnemers slikten placebo-olie tijdens de inlooperperiode. Er werd geen behandeling gegeven tijdens de follow-up periode



Figuur 2 - Structuur van de voornaamste diterpenen uit koffie. Tijdens het roosteren van de bonen ontstaan voorts nog kleine hoeveelheden cafestoleen en kahweoleen door vorming van een C15,16 dubbele binding onder eliminatie van water.

rijk deel van de onverzeepbare verbindingen vormen, waren verwijderd. In een onderzoek met 43 vrijwilligers gedurende 5 weken bleek dat daarmee ook de cholesterolverhogende werking was verdwenen [9], waarmee de identificatie dicht was genaderd (Fig. 1).

In de sera van de vrijwilligers werd voorts de activiteit bepaald van enzymen die iets zeggen over het functioneren van de lever. Een hoeveelheid koffieolie van 2 gram per dag bleek tijdelijk de activiteit van alanine aminotransferase (ALAT, vroeger SGPT) te verhogen, zij het niet tot onrustbarende hoogte. Het verloop van gamma-glutamyltransferase (GGT) was nog opmerkelijker: het daalde enigszins tijdens de consumptie van koffieolie en steeg na het staken van de behandeling [9].

In het volgende experiment werden gezuiverde diterpenen uit koffie getest in de vorm van een mengsel van de twee voornaamste verbindingen, cafestol en kahweol. Inderdaad bleek cafestol plus kahweol sterk cholesterolverhogend te werken, en ook de andere effecten van koffieolie, verhoging van de triglyceriden, verlaging van serum HDL en creatinine, stijging van ALAT, daling van GGT gevolgd door een "rebound" stijging na staken van de behandeling, traden op met de zuivere stoffen [9]. Daarmee was de identificatie grotendeels voltooid: cafestol plus eventueel kahweol is de cholesterolverhogende factor (Fig. 2).

De vraag was of deze effecten op de lever ook optreden met "gewone" kookkoffie. Via collega's uit Helsinki

verkregen wij sera van deelnemers aan een experiment met kook- versus filterkoffie, en inderdaad bleek ook kookkoffie ALAT te verhogen en GGT te verlagen [9]. Vervolgens organiseerden wij met collega's in Noorwegen een patiënt-controleonderzoek naar het effect van langdurig kookkoffie drinken. Bij 150 gebruikers van kookkoffie bleek het cholesterol hoger en het GGT lager te zijn dan bij 159 gematchte controles, maar het verschil in ALAT was heel gering; het effect op ALAT zou dus voorbijgaand kunnen zijn [9]. Het tijdsverloop van de klinische effecten van cafestol en kahweol zal een van de onderwerpen zijn voor verder onderzoek.

De bijna-identificatie van de factor maakte het mogelijk het cholesterolverhogende effect van diverse soorten koffie te schatten. Naast de kookkoffie bleek cafetièrekoffie, gezet door kokend water op gemalen koffie in een glazen kan te gieten waarna het koffiemaatsel van de drank wordt gescheiden door het neerdrücken van een zeef, relatief hoge gehalten aan cafestol te bevatten: 3-5 milligram per kop. Bij 5 koppen per dag leidt een dergelijke inneming van cafestol en kahweol tot een cholesterolstijging van 0.20-0.30 mmol/L. Ook Turkse koffie, bereid door zeer fijn gemalen koffie op te koken met water, levert veel cafestol, en wel via de erin zwevende koffiedeeltjes. Het cafestol uit deze partikels wordt goed geabsorbeerd en verhoogt het cholesterol [10]. In espressokoffie is het cafestolgehalte per liter hoog, maar omdat van espressokoffie veel kleinere hoeveelheden worden gedronken is het totale effect beperkt. Oploskoffie (instantkoffie) bevat nauwelijks diterpenen. Cafeïnevrije koffie tenslotte bevat evenveel cafestol en kahweol als niet gedecafeïneerde koffie.

Koffiebonen en sommige soorten koffie, maar niet de in Nederland populaire filterkoffie, bevatten dus verbin-

dingen die in hoeveelheden van enige tientallen milligrammen per dag sterk cholesterolverhogend werken. Opheldering van het werkingsmechanisme zou dan ook nieuwe ideeën kunnen opleveren over hoe bloedlipidengehaltes beïnvloed kunnen worden. Bestudering van het werkingsmechanisme zal dan ook een belangrijk onderdeel zijn van het vervolg van het onderzoek.

Dankwoord

Met dank aan vele medewerkers en collega's in binnen- en buitenland voor hun bijdragen aan het onderzoek en aan de Nederlandse Hartstichting.

Auteursgegevens

Dr. M.B. Katan is biochemicus. Hij is als Universitair Hoofddocent verbonden aan de Vakgroep Humane Voeding van de Landbouwwuniversiteit Wageningen. Tevens is hij bijzonder hoogleraar in de Voedingsleer van de Mens aan de Faculteit der Medische Wetenschappen van de Katholieke Universiteit Nijmegen.

Literatuur

1. Paul O, Lepper MH, Phelan WH, Dupertuis GW, Macmillan A, McKean H, Park H. A longitudinal study of coronary heart disease. *Circulations* 1963;28:20-31.
2. Thelle DS, Arnesen E, Frde OH. The Troms Heart Study. Does coffee raise serum cholesterol? *New Engl J Med* 1983;308:1154-7.
3. Arnesen E, Frde OH, Thelle DS. Coffee and serum cholesterol. *Brit Med J* 1984;288:1960.
4. Ahola I, Jauhiainen M, Aro A. The hypercholesterolaemic factor in boiled coffee is retained by a paper filter. *J Intern Med* 1991;230:293-7.
5. Bak AAA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *New Engl J Med* 1989;321:1432-7.
6. Zock PL, Katan MB, Merkus MP, Van Dusseldorp M, Harryvan JL. Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* 1990;335:1235-7.
7. Terpstra AHM, Katan MB, Weusten-van der Wouw MPME, Beynen AC. Coffee oil feeding does not effect serum cholesterol in Rhesus or Cebus monkeys. In voorbereiding.
8. Beynen AC, Weusten-van der Wouw MPME, De Roos B, Katan MB. Unfiltered boiled coffee fails to raise serum cholesterol in rats or hamsters. In voorbereiding.
9. Weusten-van der Wouw MPME, Katan MB, Viani R, Huggett AC, Liardon R, Lund-Larsen PG, Thelle DS, Ahola M, Aro A, Meyboom S, Beynen AC. Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994;35:721-33.
10. Urgert R., Schultz AGM, Katan MB. Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. Geaccepteerd voor publikatie in the *Am J Clin Nutr* (1994).