

waarbij DNA-isolatie uit bloed niet mogelijk is.

Opsporing van deelnemers

In tabel 2 staan de resultaten van de opsporingsactiviteiten tot en met 28 november 1996. Een deel van de 587 mensen die zijn opgespoord is nog niet benaderd voor deelname aan dit onderzoek. Van de 30 niet-deelnemers doen 6 mensen niet mee omdat zij bezwaar hebben tegen genetisch onderzoek en 3 mensen doen niet mee omdat zij geen bloed willen laten afnemen; 1 persoon noemt beide redenen. De overige 20 personen doen niet mee om redenen van persoonlijke aard.

Toekomstig onderzoek

Veelbelovende polymorfismen van kandidaatgenen zullen in twee toekomstige onderzoeken nader worden bestudeerd. Hierbij zal de gevoeligheid van het serumcholesterol voor vetten in de voeding (eerste experiment) of voor cafestol en kahweol (tweede experiment) tussen twee groepen worden vergeleken, waarbij de deelnemers vooraf zijn ingedeeld op grond van hun genotype.

Literatuur

1. Katan MB, Beynen AC, de Vries JH, Nobles A. Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Amer J Epidemiol* 1986;123:221-234.
2. Katan MB, van Gastel AC, de Rover CM, van Montfort MAJ, Knuiman JT. Differences in the individual responsiveness of serum cholesterol to fat-modified diets in man. *Eur J Clin Investigation* 1988;18:644-647.
3. Thompson & Thompson. *Genetics in Medicine*. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF (editors). W.B. Saunders Co, London, 5th edition, 1991.
4. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Research* 1988;16:1215.
5. Meulenbelt I, Droog S, Trommelen GJM, Boomsma DI, Slagboom PE. High-yield noninvasive human genomic DNA isolation method for genetic studies in geographically dispersed families and populations. *American Journal of Human Genetics* 1995;57:1252-1254.

Dit onderzoek wordt gefinancierd door de Nederlandse Hartstichting, subsidienummer 95.118.

Absorptie en metabolisme van de cholesterolverhogende koffiediterpenen cafestol en kahweol

B. de Roos*, S. Meyboom*,
T. Kosmeijer-Schuil*, M.B. Katan*

CAIFESTOL EN KAHWEOL zijn diterpenen die van nature voorkomen in de fractie van koffiebonen. Ongefilterde koffiebonensels als Scandinavische kookkoffie, Turkse koffie en cafetièrekoffie bevatten relatief veel diterpenen, gemiddeld zo'n 3-4 mg cafestol en kahweol per kop (1). Elke 10 mg cafestol verhoogt het serumcholesterol in mensen met ongeveer 0,13 mmol/l (2).

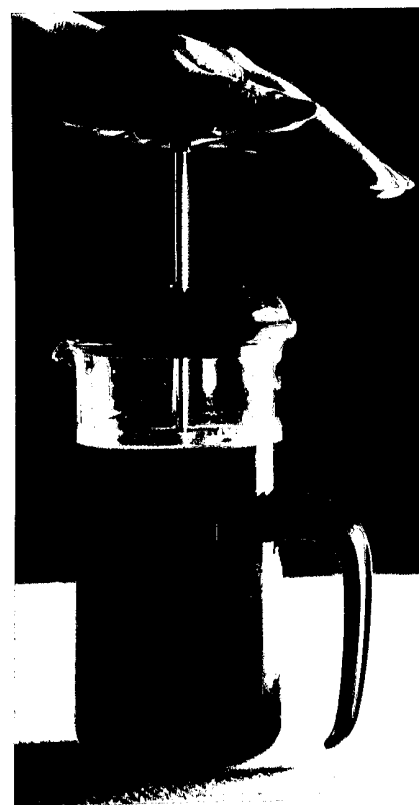
Om te bepalen welk deel van de geconsumeerde koffiediterpenen uiteindelijk verantwoordelijk is voor de stijging in serumlipiden, is de absorptie van cafestol en kahweol uit cafetièrekoffie in de dunne darm bepaald. Deze absorptiewaarden geven ook aan hoeveel van de geconsumeerde koffiediterpenen in het colon terechtkomt. Er zijn namelijk voorzichtige aanwijzingen dat koffiediterpenen mogelijk een anticarcinogeen effect op het colon zouden kunnen uitoefenen (3).

Behalve de absorptie is ook getracht een deel van het metabolisme van cafestol en kahweol te ontrafelen. De mogelijkheid bestaat namelijk dat niet cafestol en kahweol zelf maar een metaboliet verantwoordelijk is voor het cholesterolverhogende effect. Deze kennis zou waardevol zijn voor het onderzoek naar het werkingsmechanisme van cafestol en kahweol.

Experiment

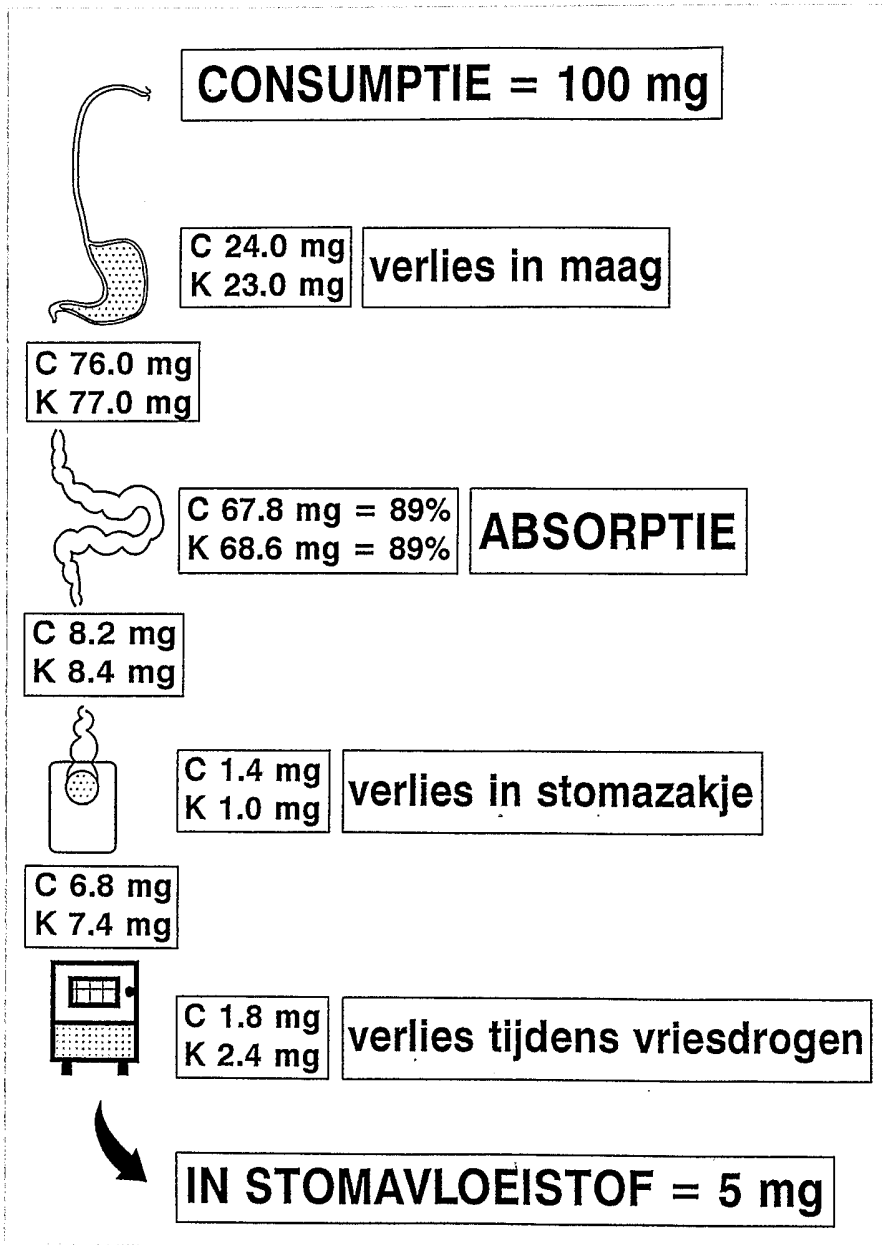
Negen gezonde vrijwilligers met een ileostoma dronken op drie verschillende dagen in random volgorde 1, 2, of 3 koppen cafetièrekoffie, bij een standaardontbijt. Daarna werd gedurende die dag om de twee uur stomavloeistof verzameld. Tevens werd er 24-uurs-urine verzameld. Op de dag dat de proefpersonen drie koppen cafetièrekoffie moesten drinken, verzamelden ze hun urine ook om de twee uur. Op die manier kon de

kinetiek van cafestol en kahweol worden bestudeerd. In de stomavloeistof en de urine werden vervolgens de hoeveelheid uitgescheiden cafestol en kahweol bepaald. Dit werd gedaan voor en na toevoeging van het enzym β -glucuronidase met sulfatase-activiteit aan de stomavloeistof of urine. Op die manier wordt het deel van de cafestol en kahweol gemeten dat wordt uitgescheiden als conjugaat van glucuronzuur of sulfaat. Onder in vitro gesimuleerde condities is gekeken naar de stabiliteit van cafestol en kahweol tijdens passage van het maagdarmkanaal, tijdens verzamelen van stomavloeistof en tijdens vriesdrogen. Na incubatie met maagsap was ongeveer 25% van de aanwezige cafestol en kahweol uit cafetièrekoffie verloren gegaan, terwijl duodenumsap geen effect had op de stabiliteit van de diterpenen. Recoveries van cafestol en kahweol na twee uur incubatie met verse stomavloeistof en na vriesdrogen waren beide ongeveer 90%. In figuur 1 is een rekenmodel weergegeven waarmee de ab-



Bereiding van cafetièrekoffie.

* Vakgroep Humane Voeding, Landbouwwatersite Wageningen
Postbus 8129, 6700 EV Wageningen



Figuur 1: Rekenmodel waarmee de absorptie van cafestol en kahweol uitgerekend kan worden. Hierin wordt gerekend met de in vitro berekende verliezen.

sorptie van cafestol en kahweol uitgerekend kan worden. In dit model wordt gerekend met de in vitro berekende verliezen.

Absorptie en excretie van diterpenen

De proefpersonen absorbeerden ongeveer 70% van de hoeveelheid cafestol en kahweol uit cafetièrekoffie (absorptie in de dunne darm was rond de 90%). Dit is onafhankelijk van de hoeveelheid koffie die werd gedronken. De beschikbaarheid van kahweol was iets hoger dan die van cafestol, omdat consequent iets minder kahweol in de stomavloeistof werd terugvonden. Het kan zijn dat kahweol inderdaad beter geabsorbeerd

wordt dan kahweol, maar het kan ook zijn dat de extra dubbele binding van kahweol ten opzichte van cafestol wordt gereduceerd door bacteriën in de dunne darm.

We vonden alleen vrij cafestol en kahweol en dus geen metabolieten in de stomavloeistof. Acht uur na consumptie van de cafetièrekoffie was vrijwel alle cafestol en kahweol uitgescheiden in urine. Dit geeft aan dat waarschijnlijk alle uitgescheiden cafestol en kahweol in de urine is opgepikt. De snelheid waarmee deze uitscheiding plaatsvond, verschilde nogal tussen proefpersonen. Slechts rond de 1% van de geconsumeerde cafestol en 0,5% van de geconsumeerde kahweol vonden we terug in de

urine als conjugaat van glucuronzuur of sulfaat. Het lijkt waarschijnlijk dat de vetoplosbare koffiediterpenen moeten worden omgezet in wateroplosbare verbindingen om uitgescheiden te kunnen worden in de urine. In vorige experimenten vonden we inderdaad geen vrij cafestol en kahweol in de urine.

Conclusie

70% van de geconsumeerde diterpenen is uiteindelijk beschikbaar om serumcholesterol in mensen te verhogen. Rond de 8% van de geconsumeerde diterpenen komt terecht in het colon, waar het mogelijk een anticarcinogene werking kan uitoefenen. Slechts 1% van de geconsumeerde diterpenen komt terecht in de urine als conjugaat van glucuronzuur of sulfaat. Het grootste deel van cafestol en kahweol uit ongefiltreerde koffie wordt dus op een andere manier gemetaboliseerd.

Literatuur

1. Urgert R, Weg G van der, Kosmeijer-Schuil TG, Bovenkamp P van de, Hovenier R, Katan MB. Levels of the cholesterol elevating diterpenes cafestol and kahweol in various coffee brews. *J Agric Food Chem* 1995;43:2167-2172.
2. Weusten-van der Wouw MPME, Katan MB, Viani R et al. Identity of the cholesterol raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994;35:721-733.
3. IARC Working Group. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 51. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 1991.

Deze studie werd ondersteund door de Nederlandse Hartstichting, via subsidienummer 900-562-091 van NWO, en door de SOVG