

## Koffie en coronaire hartziekten

## Cholesterolverhogende factor uit koffiebonen

Nederlanders zijn stevige koffiedrinkers; gemiddeld drinken we zo'n vier kopjes koffie per dag en slechts 8% van de volwassenen drinkt geen koffie. Om deze reden zijn zowel wetenschappers als consumenten altijd geïnteresseerd geweest in de effecten die koffie op de gezondheid kan hebben. In dit artikel de stand van zaken wat betreft het effect van koffiedrinken op het cholesterolgehalte van het bloed.

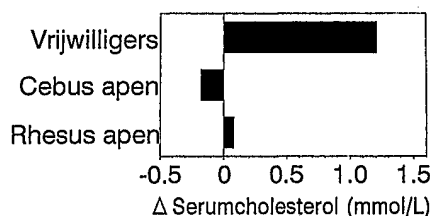
R. Urgert\*, M.B. Katan\*

HET EFFECT van koffie op hart- en bloedvaten is al geruime tijd controversieel. Reeds in 1963 werd voor het eerst gerapporteerd dat koffiegebruik een risicofactor zou zijn voor coronaire hartziekten. Andere epidemiologische onderzoeken konden dit echter niet bevestigen. Een probleem is dat mensen die veel koffie drinken vaak ook veel roken; het verband tussen koffieconsumptie en hartziekten was hierdoor moeilijk te ontrafelen. Bloeddruk lijkt voor dit verband geen rol te spelen, want de invloed van koffie of van cafeïne op de bloeddruk is klein.

Begin jaren tachtig werd in Noorwegen een sterk verband aangetoond tussen koffieconsumptie en serumcholesterolgehalte (1). Dit verband werd in experimentele studies bevestigd: stoppen met het drinken van koffie verlaagde het serumcholesterolgehalte met circa 10%, zowel bij mensen met normale cholesterolwaarden als bij hypercholesterolemische patiënten.

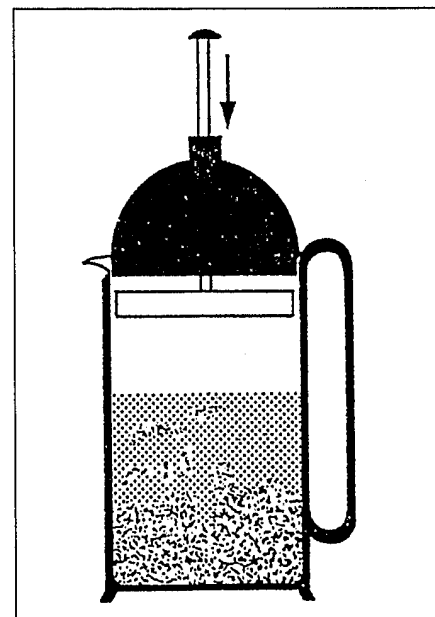
Echter, in andere bevolkingen werd geen relatie aangetoond tussen koffiegebruik en serumcholesterol (2).

De verklaring bleek te liggen in de wijze van koffiezetten. Scandinaviërs bereiden hun koffie van oudsher door grof gemalen koffie op te koken met water en de drank af te gieten zonder een filter te gebruiken. Experimenteel werd aangetoond dat koffie bereid door koffiemaatsel op te koken of te incuberen in water van 93°C het serumcholesterolgehalte verhoogde met ongeveer 10%. Gekookte of geïncubeerde koffie



Figuur 1: Het effect van koffiëolie op het serumcholesterolgehalte in één studie met vrijwilligers en twee met apen. Vrijwilligers kregen 0,03 g koffiëolie per kg lichaamsgewicht gedurende 4 weken in een placebogecontroleerde studie (n=12-16 per groep) (5). Cebusapen (n=16) kregen 0,18 g placebo- of koffiëolie per kg lichaamsgewicht in een cross-over studie van 2 x 7,5 weken, en resusapen (n=6) 0,20 g in een cross-over studie van 2 x 6 weken (4).

bleek echter niet langer cholesterolverhogend als het vóór consumptie door een papierfilter was gegoten. Dit duidde erop dat de cholesterolverhogende factor uit koffiebonen door het papierfilter werd tegengehouden.

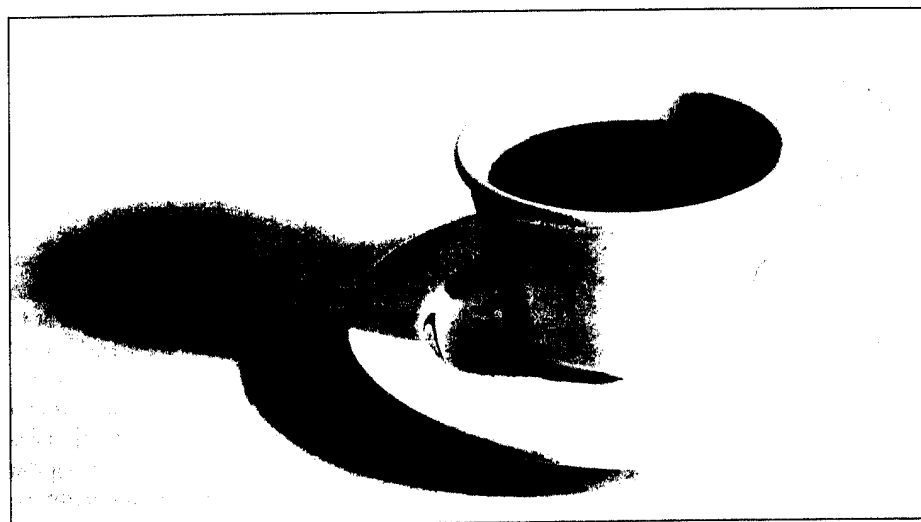


Cafetière.

Ook de epidemiologische gegevens vielen nu op hun plaats: het serumcholesterolgehalte hing wel samen gekookte koffie, maar weinig of niet met gefilterde koffie.

## Lipide

Een belangrijke stap in de identificatie van de cholesterolverhogende factor in koffie was de bevinding dat gekookte koffie 1-2 g lipiden per liter bevat, tegen filterkoffie slechts 0,1 g. Toediening van 1,3 g van deze koffielipiden per dag aan vrijwilligers veroorzaakte een stijging van het serumcholesterolgehalte van 23% (3). Deze toename bleek voornamelijk toe te schrijven aan een stijging van het atherogene LDL-cholesterol, maar er was tevens een stijging in de nuchtere triglyceriden in het bloed en een kleine daling in het anti-atherogene HDL-



\* Landbouwwuniversiteit Wageningen, Vakgroep Humane Voeding, Postbus 8129, 6700 EV Wageningen

Driekwart van de wereldkoffieproductie bestaat uit Arabicabonen, het overige deel uit Robustabonen. Robustabonen bevatten minder cafestol dan Arabicabonen en bevatten vrijwel geen kahweol. Aangezien koffiedrinkers in Noord-Europa en de Verenigde Staten de voorkeur geven aan de smaak van Arabica, wordt het aandeel van Robustabonen in melanges zo klein mogelijk gehouden. Het cafestolgehalte in commercieel verkrijgbare koffiemaalsels varieert daarom weinig (9). Gemiddeld bevatten deze koffiemaalsels op gewichtsbasis 1% diterpenen, waarvan 49% cafestol, 47% kahweol en 3% 16-O-methylcafestol.

Gesuggereerd is dat het drinken van gedecafeïneerde koffie het serumcholesterol zou verhogen of zelfs tot een hoger risico op hart- en vaatziekten leidt. Wij vonden echter gelijke hoeveelheden diterpenen in maalsels van cafeïnehoudende en van gedecafeïneerde bonen (9), wat de veronderstelde relaties niet ondersteunt.

cholesterol. De kwalijke factor uit koffiebonen was dus een lipide.

De vraag was nu welke koffielipide verantwoordelijk was. Er was geen diersmodel beschikbaar; sommige onderzoekers vonden dat gekookte koffie een cholesterolstijging veroorzaakte bij Syrische hamsters, maar in andere studies met hamsters werd geen effect aangetoond. Ook de studies met ratten, woestijnratten, konijnen, en zelfs cebus- en resusapen die dezelfde koffiële

kregen als in de studies met vrijwilligers (4), waren niet succesvol (figuur 1). Dit benadrukt nog eens de beperkingen van het gebruik van proefdieren voor onderzoek naar voeding en cholesterolgehalte. We moesten ons dus beperken tot het doen van proeven met mensen.

### Cafestol of kahweol

Koffiëleolie bestaat grotendeels uit triacylglycerolen (drie vetzuren gekoppeld aan glycerol). Een paar gram vetzuren per dag heeft nauwelijks effect op de bloedlipiden. Koffiëleolie bevat echter ook 'onverzeepbare' lipiden, voornamelijk diterpeen-alcoholen veresterd aan vetzuren. Het bleek dat koffiëleolie waaruit deze diterpenen waren verwijderd geen effect meer had op de bloedlipiden (5).

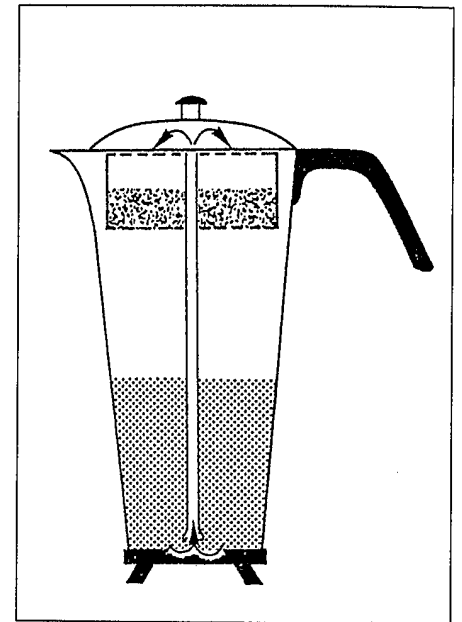
Vervolgens vonden we dat consumptie van de twee voornaamste diterpenen in koffiebonen, cafestol en kahweol (figuur 2), de serumwaarden van cholesterol en triglyceriden sterk verhoogde (5), een bevinding die gelijktijdig door een andere onderzoeksgroep werd bevestigd (6). Het was nu duidelijk dat de lipidenverhogende factor uit koffiebonen bestond uit cafestol of kahweol of uit beide.

Robusta-olie bevat voornamelijk cafestol met sporen kahweol, terwijl Arabicabonen beide diterpenen in hoge hoeveelheden bevatten. Van Rooij et al. (7) vonden dat Robusta-olie het serumcholesterol met 11% deed toenemen en Arabica-olie met 21%. Wij vonden een stijging van 13% met beide oliën (8). Aangezien Robusta-olie voornamelijk cafestol bevat, lijkt cafestol dus cholesterolverhogend te werken. Of kahweol werkzaam is, kon niet uit deze studies worden geconcludeerd. Robusta-olie bevat ook

wat 16-O-methylcafestol (figuur 2), maar gehalten van dit diterpeen zijn laag en zullen daarom weinig bijdragen aan het cholesterolverhogende effect van ongefiltreerde koffie.

### Lipidenmetabolisme in de lever

Een groot deel van het cholesterol dat in het lichaam circuleert, wordt aangeemaakt en afgebroken in de lever. In onze proeven zagen we dat koffiediterpenen de



Percolator

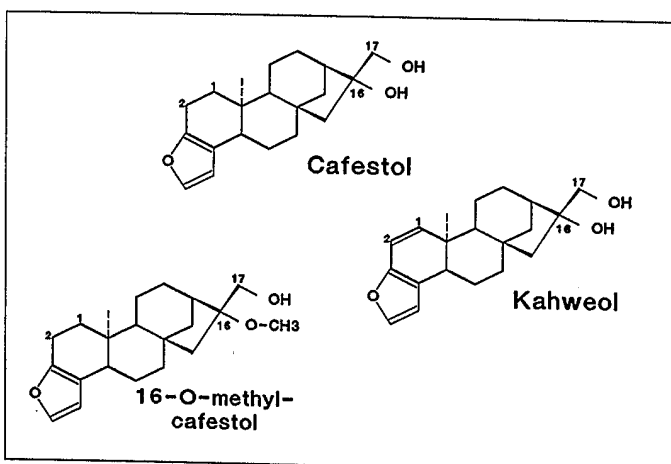
serumactiviteit van alanine-aminotransferase (ALAT, voorheen SGPT) verhogen - zij het niet tot onrustbarende hoogte - en die van gamma-glutamyltransferase (γ-GT) verlagen (5). De veranderingen gingen voorbij wanneer de toediening van diterpenen werd gestopt, maar γ-GT vertoonde eerst een opmerkelijke 'rebound'-stijging. Deze effecten kunnen wijzen op een veranderde homeostase in de levercel bij toediening van koffiediterpenen.

Hoe zit het met het 'chronisch' consumeren van koffiediterpenen? Noorse kookkoffiedrinkers hebben lagere γ-GT waarden dan filterkoffiedrinkers, maar het verschil in ALAT bleek vrijwel nihil (5). Het effect op ALAT zou dus bij voortdurende consumptie van voorbijgaande aard kunnen zijn. Het serumcholesterol is wel verhoogd bij kookkoffiedrinkers, en de effecten op de lever en op de bloedlipiden lijken daarom niet per se gekoppeld te zijn.

Hoe de koffiediterpenen wel werken is onbekend. Uit in-vitro-onderzoek bleek dat ze mogelijk de activiteit van LDL-receptoren onderdrukken, maar meer onderzoek is nodig om hier definitieve uitspraken over te kunnen doen. Het tijdsverloop van de klinische effecten van cafestol en kahweol zal eveneens in verder onderzoek belicht moeten worden.

### Verschillende koffiedranken

Gebaseerd op de resultaten van onze proeven met koffiëleolie schatten we dat iedere 10 mg cafestol (plus een vergelijkbare hoeveelheid kahweol) geconsumeerd per dag het cholesterolgehalte met 0,13 mmol/l doet

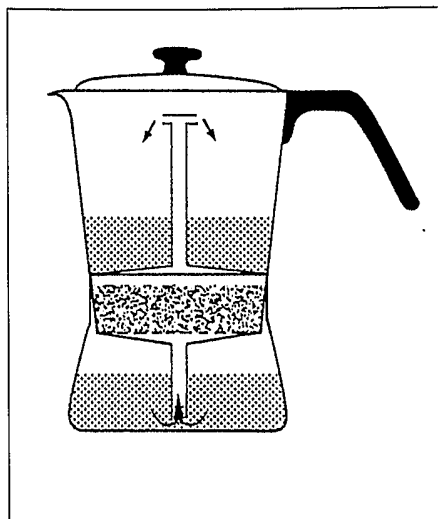


Figuur 2: Structuur van de voornaamste diterpenen uit koffie. Tijdens het roosteren van de bonen ontstaan voorts nog kleine hoeveelheden gerelateerde verbindingen door vorming van een C15,16 dubbele binding onder eliminatie van water.

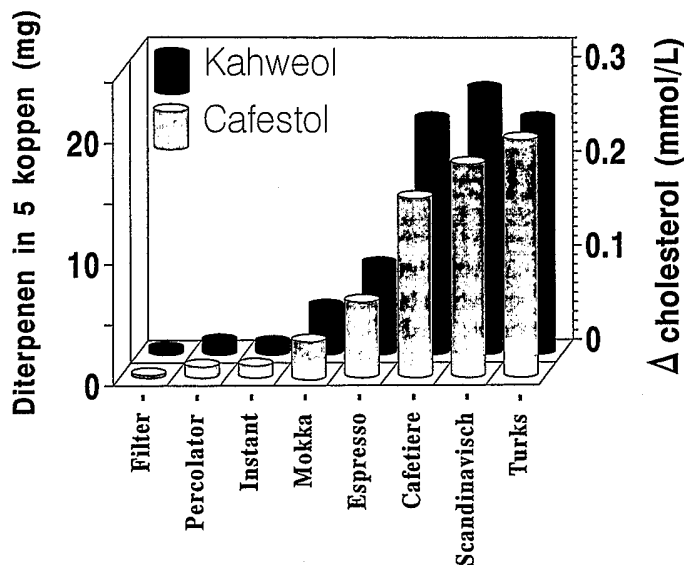
toenemen (5). Echter, een groot deel van de diterpenen in ongefiltreerde koffie is aanwezig in zwevende koffiedrab (9), waarvan de beschikbaarheid nog onbekend was. In een experiment vonden we dat dagelijkse consumptie van 8 g koffiedrab (circa 40 mg cafestol en 50 mg kahweol) het serumcholesterol verhoogde met 0,65 mmol/l (14%) en ALAT met 19 U/l, ten opzichte van een controlegroep (10). Koffiediterpenen bleken dus goed absorbeerbaar uit zwevende koffiedeeltjes.

Vervolgens verzamelden we verschillende soorten koffiedrank in de landen waar de betreffende soort populair is (figuur 3). Gekookte koffie uit Scandinavië bevatte gemiddeld circa 3 mg cafestol en 4 mg kahweol per kop van 150 ml (9), een hoeveelheid die het serumcholesterol bij dagelijkse consumptie naar schatting verhoogt met 0,04 mmol/l. Dit komt goed overeen met de bevindingen in Scandinavische onderzoeken.

Turkse koffie (verzameld in Griekenland en Turkije) en cafetièrekoffie bleken eveneens rijk aan cafestol en kahweol. In Israël, waar veel Turkse koffie gedronken wordt, hebben koffiedrinkers inderdaad hogere cholesterolwaarden dan niet-drinkers. Dit is nog niet in experimentele studies bevestigd.



Mokka



Figuur 3: De concentratie van diterpenen en het voorspelde effect op het serumcholesterolgehalte bij dagelijkse consumptie van 5 koppen koffie. De koffiemonsters zijn verzameld in landen waar de betreffende soort populair is. De schattingen van het effect zijn gebaseerd op de observatie van Weusten-van der Wouw et al. (5) dat iedere 10 mg cafestol per dag het serumcholesterolgehalte verhoogt met 0,13 mmol/l.

In Italië zijn mokka- en espressokoffie de meest populaire koffiedranken. Ook hier zijn hogere lipidewaarden bij koffiedrinkers gerapporteerd, maar interventiestudies hebben deze relatie niet bevestigd. De bereidingswijze van espresso resulteert in hoge concentraties cafestol en kahweol (9), maar door de kleine consumptie-eenheid (circa 25 ml) zijn de hoeveelheden per kop niet hoog (figuur 3). Matige consumptie van espresso of mokka lijkt daarom een verwaarloosbaar effect te hebben op serumlipiden en het risico op coronaire hartziekten.

Gepercoleerde koffie bevat vrijwel geen diterpenen (9). In een percolator wordt de koffie rondgekookt door het maalsel. Mogelijk filtert het maalsel zelf de diterpenen uit de drank. Tot voor kort waren percolators populair in de Verenigde Staten, maar onze analyses suggereren dat de verschuiving naar filterkoffie in de VS geen effect heeft gehad op het risico op hart- en vaatziekten.

Ook instant- of oploskoffie bevat weinig koffiediterpenen (9). De verwachte effecten van oploskoffie op de bloedlipiden zijn dus minimaal (figuur 3), wat in overeenstemming is met de resultaten van interventieproeven.

#### Dankwoord

Met dank aan vele medewerkers en collega's in binnen- en buitenland voor hun bijdragen aan het onderzoek. Financiële steun werd ontvangen van NWO via het Jubileumfonds van de Nederlandse Hartstichting (No. 900 562 091).

## Conclusies

Koffiebonen en sommige soorten koffiedrank - maar niet de gebruikelijke dranken die gemaakt worden met een papierfilter of oplosbare koffie - bevatten de diterpenen cafestol en kahweol. Cafestol en kahweol verhogen de concentratie van cholesterol en triglyceriden in serum. De stijgingen zijn van voorbijgaande aard als de toediening van diterpenen wordt onderbroken. Diterpenen lijken bovendien een licht effect te hebben op de integriteit van de levercellen, maar het is nog onbekend of deze effecten samenhangen. Het verdient aanbeveling mensen die veel koffie gebruiken en die een verhoogd risico hebben op hartziekten te adviseren voornamelijk koffiedranken met lage gehalten aan diterpenen te consumeren.

## Literatuur

1. Thelle DS, Arnesen E, Førde OH. The Tromsø Heart Study. Does coffee raise serum cholesterol? *N Engl J Med* 1983;308:1454-1457.
2. Aro A. The effect of coffee on serum lipids and its clinical considerations. *Cardiovasc Risk Factors* 1993;3:238-243.
3. 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;335:1235-1237.
4. Terpstra AHM, Katan MB, Weusten-van der Wouw MPME, Nicolosi RJ, Beynen AC. Coffee oil consumption does not affect serum cholesterol in Rhesus and Cebus monkeys. *J Nutr* 1995;125:2301-2306.
5. 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.
6. Heckers H, Gobel U, Kleppel U. End of the coffee mystery: diterpene alcohols raise serum low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels. *J Internal Med* 1994;235:192-193.
7. Van Rooij J, Van der Stegen GHD, Schoemaker RC, et al. A placebo-controlled parallel study of the effect of two types of coffee oil on serum lipids and transaminases: identification of chemical substances involved in the cholesterol-raising effect of coffee. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1277-1283.
8. Mensink RP, Lebbink WJ, Lobbezoo IE, Weusten-van der Wouw MPME, Zock PL, Katan MB. Diterpene composition of oils from Arabica and Robusta coffee beans and their effects on serum lipids in man. *J Int Med* 1995;237:543-550.
9. Urgert R, Schulz AGM, Katan MB. Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. *Am J Clin Nutr* 1995;61:149-154.
10. Urgert R, Van der Weg G, Kosmeijer-Schuil TG, Van de Bovenkamp P, 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.

Een complete literatuurlijst is bij de auteur op te vragen.