

Untersuchungen über die Wirkung von Coffein auf ausgewählte Stoffwechselparameter in vivo

M. Sachs und H. Förster

Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie des Zentrums für Anästhesiologie und Wiederbelebung der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Zusammenfassung

Die Stoffwechselwirkungen von Coffein wurden an Ratten (ca. 90 mg/kg Körpergewicht/h Coffein i.v. über 3 h) und an stoffwechselgesunden Versuchspersonen (ca. 25 mg/kg KG oral) im nüchternen Zustand untersucht. Außerdem wurden die Coffeinwirkungen während gleichzeitiger intravenöser Glukoseapplikation (0,25 g/kg KG/h über 6 h beim Menschen bzw. ca. 1,8 g/kg KG/h über 3 h bei Ratten) beobachtet.

Bei nüchternen Ratten wurde nach intravenöser Coffeinapplikation ein Anstieg der Konzentration von Glukose, Harnstoff, Insulin und von Freien Fettsäuren im Serum ermittelt. Gleichzeitig sanken die Konzentrationen der meisten glukoplastischen Aminosäuren im Serum ab. Der Leberglykogengehalt zeigte keine Veränderungen, daher muß die Glukoneogenese als Ursache des Blutzuckeranstieges angesehen werden. Bei gleichzeitiger Applikation von Kohlenhydraten und Coffein kam es bei Ratten zu einem verstärkten Ansteigen der Konzentrationen von Blutzucker und von Seruminsulin, während die Serumspiegel des Laktats und des Harnstoffes sowie die Leberglykogenkonzentration keine Veränderungen aufwiesen.

Bei nüchternen Versuchspersonen wurde nach Coffeinverabreichung ein signifikanter Anstieg der Konzentrationen von Glukose, Cortisol, Freien Fettsäuren, Freiem Glycerin und von Ketonkörpern im Serum bzw. Blut beobachtet. Während der Glukoseinfusion konnte beim Menschen nach Coffeingabe ein verstärkter Anstieg der Konzentration des Blutzuckers und des Seruminsulins ermittelt werden.

Durch Coffein wurde außerdem das kohlenhydratinduzierte Absinken des anorganischen Phosphats im Serum bei Mensch und Ratte verstärkt. Weder bei freiwilligen Versuchspersonen noch bei Ratten konnte ein Einfluß des Coffeins auf die Serumtriglyceride, das Serumcholesterin oder die Serumharnsäure festgestellt werden.

Es wird gefolgert, daß Coffein in hoher Dosierung bei Versuchspersonen und bei Versuchstieren eine periphere Insulinresistenz bewirkt. Diese periphere Insulinresistenz durch Coffein drückt sich darin aus, daß trotz erheblichen Anstieges der Seruminsulkonzentration gleichzeitig auch die Konzentration von Glukose und von Freien Fettsäuren erhöht ist. Insulin ist in dieser Situation nicht imstande, die Lipolyse und die Glukoneogenese zu hemmen oder die periphere Glukoseverwertung zu steigern. Diese Coffeineffekte ähneln formal der Stoffwechselsituation beim Erwachsenendiabetes (Typ II).

Summary

The metabolic actions of caffeine were investigated in the rat (90 mg/kg bw caffeine intravenously during 3 hours) and in human volunteers (35 mg/kg bw caffeine orally) in the fasting state. Additionally, the effects of caffeine were

measured during simultaneous intravenous glucose infusion (0.25 mg/kg bw/h during 6 hours in humans and 1.8 mg/kg bw/h during 3 hours in the rat).

In the fasting rat, intravenous caffeine caused an increase in the serum concentrations of glucose, urea, insulin, and free fatty acids, whereas a decrease in glucoplastic amino acids was found. As the liver glycogen concentration was not altered, the increase in blood glucose should be due to an increase in glycogenesis. During simultaneous application of carbohydrates and caffeine, the increases in the concentration of blood glucose and serum insulin were intensified, whereas the serum concentrations of lactate and urea as well as hepatic glycogen were not altered.

In fasting male volunteers caffeine caused an increase in the concentrations of blood glucose, cortisol, insulin, free fatty acids, free glycerol and ketone bodies. During intravenous glucose infusion, caffeine intensified the decrease in serum phosphate induced by carbohydrates. Neither in volunteers nor in the experimental animal, an alteration in the concentrations of cholesterol or serum triglycerides or serum uric acid was effected by caffeine.

It is concluded that high dosed caffeine causes peripheral insulin resistance in the human being as well as in the experimental animal. This peripheral insulin resistance is shown by the simultaneous large increases in concentrations of serum insulin, blood glucose and concentration of free fatty acids. In this situation insulin obviously is not able to inhibit lipolysis or gluconeogenesis nor to increase peripheral glucose utilisation. These metabolic effects of caffeine show some similarities to the metabolic situation in diabetes mellitus type 2 (Non Insulin Dependent Diabetes mellitus).

Schlüsselwörter: Coffein, Glukoneogenese, Lipolyse, Diabetes mellitus

1 Einleitung

Coffein gehört als Bestandteil von zahlreichen coffeinhaltigen Nahrungs- und Genußmitteln zu den verbreitetsten pharmakologisch wirksamen Substanzen der Welt. In den USA soll ein Erwachsener im Durchschnitt täglich 2,3 mg/kg Körpergewicht Coffein verbrauchen (Ikeda et al. 1982). Ähnliche Zahlen wurden auch für die Bundesrepublik Deutschland errechnet (Ernährungsbericht 1976, Heyden 1973).

Angesichts der großen Bedeutung des Coffeins als Genußmittel und als Bestandteil von zahlreichen Medikamenten wird es verständlich, daß schon seit der Isolierung des Coffeins aus Kaffeebohnen im Jahre 1819 (Runge 1820) versucht wird, die Wirkungen des Coffeins auf den Stoffwechsel zu erfassen.

Die ersten wissenschaftlich-experimentellen Untersuchungen über die Stoffwechselwirkungen von Coffein stammen aus der Mitte des 19. Jhd. Von Böcker (1849) und Lehmann (1853) wurde zunächst eine Verminderung der Harnstoffausscheidung durch Coffein bzw. durch Kaffee beschrieben. Von diesen Autoren wurde daher zunächst gefolgert, daß die verminderte Harnstoffausscheidung die Folge einer Verlangsamung des Stoffwechsels durch Coffein wäre. Von anderen Autoren wurde aber mit verbesserter Methodik eine deutliche Vermehrung der Harnstoffausscheidung durch Kaffee und durch Coffein beim Menschen und bei Versuchstieren nachgewiesen (Voit 1860, weitere Literatur bei Heerlein 1892).

Von Jacobj wurde 1895 erstmals beschrieben, daß verschiedene Methylxanthine bei Kaninchen während gleichzeitiger Kohlenhydratbelastung

eine Glykosurie bewirken. Auch beim Menschen konnte zwei Jahre später eine Glykosurie nach gleichzeitiger Applikation von Traubenzucker und Coffein nachgewiesen werden (Klemperer 1897). Von anderen Autoren wurde daraufhin beobachtet, daß die Glykosurie bei Kaninchen durch eine coffeeininduzierte Hyperglykämie hervorgerufen wird (Richter 1898, Rose 1903, Hirsch 1915, Stenström 1913). Diese experimentellen Befunde gerieten aber bald in Vergessenheit, sie wurden erst in den sechziger Jahren wiederentdeckt.

Bei nüchternen Versuchspersonen konnte in neueren Untersuchungen nach Coffein ein geringer Blutzuckeranstieg um etwa 10 mg/dl nachgewiesen werden (Cheraskin et al. 1967, Hammerl et al. 1969, Wachmann et al. 1970). Von anderen Autoren konnten in einer Dosis von ca. 1–7 mg/kg KG Coffein (entsprechend dem Coffeingehalt von 2–4 Tassen eines mittelstarken Kaffees) keine Veränderungen des Nüchternblutzuckers gefunden werden (Avogaro et al. 1973, Ratzmann et al. 1974, Studlar et al. 1976).

Bei Versuchstieren (meist Ratten) wurde sowohl im nüchternen Zustand als auch bei gleichzeitiger Kohlenhydratbelastung eine signifikante Erhöhung des Blutzuckerspiegels beobachtet, worauf schon von Hirsch (1915) hingewiesen worden war. Bei einer Coffeindosis von 20–60 mg/kg war die Hyperglykämie bei nüchternen Ratten meist stärker ausgeprägt, als bei gefütterten Tieren (Strubelt 1969, Makoc und Vorel 1968, Bedö 1968, Bedö 1969, Chatterjee u. Kaveeshwar 1980, Ammon und Estler 1969, Vinkelau 1969, Ammon 1976). Der bei diesen Versuchen ermittelte Blutzuckeranstieg lag bei nüchternen Tieren im Bereich von 20–60 mg/dl. Dieser Blutzuckeranstieg wurde in der Regel auf eine durch Coffein stimulierte Glykogenolyse zurückgeführt (siehe auch Studlar 1973, Czok 1976). Für diese Interpretation könnte sprechen, daß von einigen Autoren eine Verminderung der Leberglykogenkonzentration nach Coffeinapplikation festgestellt worden war (Richter 1898, Haendel u. Munilla 1929, Makoc u. Vorel 1968, Ammon et al. 1969). Von anderen Autoren konnte dieser Effekt allerdings nicht reproduziert werden (Lasch u. Triger 1933, Danopoulos 1939, Estler et al. 1969, Kramer et al. 1969).

Bisher scheint aber der Widerspruch einer angeblich durch Coffein induzierten hepatischen Glykogenolyse bei nüchternen (d. h. glykogenverarmten) Tieren nicht aufgefallen zu sein. Als typisches Beispiel sei hier Ammon (1976) zitiert: „Während diese (d. h. coffeeininduzierte) Zunahme der Blutglucose nach 12- bis 24ständigem Fasten am ausgeprägtesten ist (...), findet sich bei gefütterten Tieren nicht immer ein signifikanter Anstieg ...“ Nach 12- bis 24ständigem Fasten ist jedoch praktisch kein Glykogen mehr in der Leber von Ratten vorhanden (Förster et al. 1972, Hartmann 1977, siehe auch Abb. 3). Es ist deshalb anzunehmen, daß die coffeeininduzierte Hyperglykämie nicht aus den Glykogenreserven der Leber stammt.

Diese hier aufgezeigten widersprüchlichen Befunde über Coffeinwirkungen waren Anlaß für die erneute Bearbeitung dieses Themas. In den letzten Jahren traten in den einzelnen Publikationen immer mehr begrenzte Teilespekte in den Vordergrund der experimentellen Untersuchungen. Oft wurden nur ein oder zwei Parameter eines Stoffwechselweges bestimmt. Dagegen wurden bisher noch nicht Analysen des Serumharnstoffs und der Serumaminosäuren zusammen mit Bestimmungen des

Blutzuckers und des Leberglykogens gemeinsam durchgeführt, obwohl nur durch die gemeinsame Bestimmung all dieser Parameter eine Aussage über die Herkunft des Coffeininduzierten Blutzuckeranstieges möglich ist.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Stoffwechselwirkungen von Coffein in verschiedenen Stoffwechselbereichen zu prüfen, um dadurch ein möglichst einheitliches Konzept über die metabolischen Effekte des Coffeins zu finden.

2 Untersuchungsgut und Methoden

Tierversuche: Für die Tierversuche wurden 24 Stunden gehungerte männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 333 ± 25 g ($\bar{x} \pm s$) verwendet. Die dreistündigen Dauerinfusionen (Ringer-Lösung, Glukose, Fruktose jeweils mit und ohne Coffeinzu- satz) wurden den mit 40 mg/kg KG Nembutal® (Pentobarbital) narkotisierten Tieren mittels einer Motorspritze (Perfusor, Fa. Braun-Melsungen) über einen in der rechten V. jugularis externa liegenden Katheter appliziert. Die Blutentnahmen für Glukose und Laktat erfolgten aus der Schwanzvene (Vollblut), alle übrigen Parameter wurden im Serum bestimmt, das am Ende der dreistündigen Infusionen aus der Aorta abdominalis gewonnen wurde.

Versuche mit Probanden: Die Untersuchungen wurden an freiwilligen, männlichen, stoffwechselgesunden und normalgewichtigen Versuchspersonen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren durchgeführt. Die letzte Nahrungsauaufnahme der Probanden lag mindestens 12 Std. vor Versuchsbeginn zurück.

- Beeinflussung des Nüchternstoffwechsels durch Coffein: Unmittelbar nach der ersten Blutentnahme aus der in einer Unterarmvene liegenden Braunüle® erfolgte die Einnahme von 10 Tabletten Compretten® Coffeignum (Fa. Cascan GmbH, Wiesbaden). Jede Tablette enthielt 0,2 g Coffeinmonohydrat, entsprechend 0,183 g wasserfreiem Coffein.
- Beeinflussung einer intravenösen Glukosebelastung durch Coffein: Die sechsständige Infusion von Glukose (0,25 g/kg KG/h) erfolgte über eine Braunüle, Viggo® in eine Unterarmvene mittels Infusomat® (Fa. Braun-Melsungen). Die Blutentnahmen erfolgten aus einer Kunststoffdauerküle am kontralateralen Arm. Eine Woche nach diesem Test wurde unter sonst gleichen Versuchsbedingungen diese Glukosebelastung an denselben Probanden wieder durchgeführt. Bei einem der Versuche erhielten die Versuchspersonen 1,83 g Coffein per os nach der ersten Blutentnahme.

Die Verteilung der Probanden auf die einzelnen Versuche erfolgte streng zufällig (randomisiert).

Analytik: Glukose und Fruktose wurden mittels Hexokinase und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase bzw. Phosphoglukoisomerase in einem Ansatz bestimmt (Schmidt 1961). Die Laktatbestimmung erfolgte ebenfalls enzymatisch mittels Laktatdehydrogenase (Hohorst 1957). Der Glykognachweis erfolgte nach den Angaben von Good et al. (1933) in der Modifikation von Förster (1972) durch Kochen des Lebergewebes in KOH, Ausfällung des Glykogens mit Äthanol und anschließender Hydrolyse mit

HCl, enzymatisch als Glukose mit der Glukoseoxydase/Peroxydase-Methode. Die Bestimmung des Insulins erfolgte mit der Doppelantikörpermethode (Radio-Immuno-Assay) in der Modifikation von Hales und Randle (1963). Mit prinzipiell gleicher Methodik wurde das Cortisol bestimmt (Abraham et al. 1972).

Die Analyse der Freien Fettsäuren im Serum erfolgte photometrisch nach Duncombe (1963). Das Freie Glycerin wurde enzymatisch nach den Angaben von Eggstein und Kreutz (1966) analysiert. Der Nachweis der Ketonkörper β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat erfolgte ebenfalls enzymatisch mittels β -Hydroxybutyratdehydrogenase (Förster 1974).

Das anorganische Phosphat wurde mit Molybdat/p-Methylaminophenolsulfat analysiert (Fiske u. Subbarow 1925, Dryer et al. 1957). Die Bestimmung der einzelnen Freien Aminosäuren im Serum erfolgte mit der Methode der Mitteldruck-Flüssigkeits-Säulen-Chromatographie (Ionenaustausch-Chromatographie) mit einem vollautomatischen Analysegerät (Liquimat III, Kontron).

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte durch Berechnung des Mittelwertes (\bar{x}) aus allen Einzelbeobachtungen (n), der Standardabweichung (s), der Standardabweichung vom Mittelwert (SEM). Die Signifikanzberechnung erfolgte mit dem ungepaarten t-Test bzw. mit dem t-Test für miteinander verbundene (paarige) Einzelwerte. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Tierversuche: Die Verabreichung von Coffein in einer Dosierung von 30 mg/h verursacht unter allen Versuchsbedingungen einen signifikanten ($p < 0,001$) Anstieg der Blutglukosekonzentration (Abb. 1). Dieser Anstieg der Glukosekonzentration ist am stärksten bei gleichzeitiger Kohlenhydratapplikation, er ist aber auch im Nüchternversuch (Infusion von Rin-

Tab. 1. Der Einfluß von Coffein auf die Konzentration von Fruktose (mg/dl) im Vollblut von Ratten vor und nach dreistündiger intravenöser Fruktoseinfusion.

Verwendete Infusionslösung	Statistische Auswertung	0'	180'
Fruktose (600 mg/h)	$\bar{x} =$	3,0	73,9
n = 12	s =	2,4	10,2
	SEM =	0,7	3,0
Fruktose (600 mg/h)	$\bar{x} =$	3,0	94,7
+ Coffein (30 mg/h)	s =	3,9	14,2
n = 12	SEM =	1,1	4,1
Signifi- kanz- berech- nung	=	0,019	4,112
Fg = 22		n. s.	p < 0,001
(ungepaar- ter t-Test)			

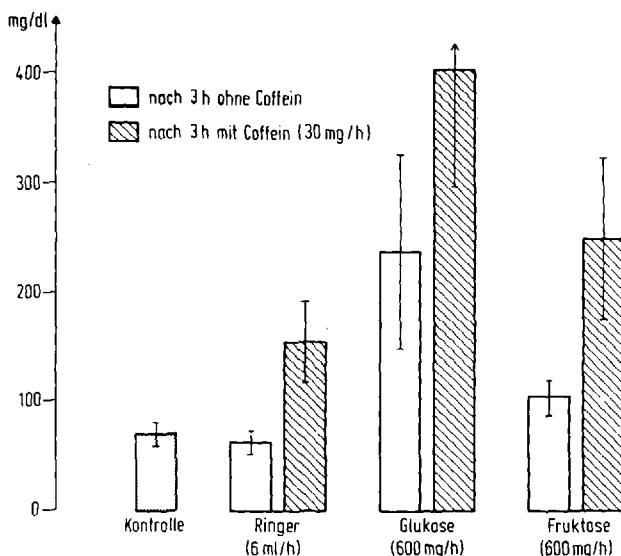


Abb. 1. Der Einfluß von Coffein in dreistündiger Infusion von verschiedenen Substanzen bei Ratten auf die Konzentration von Glukose im Blut.

ger-Lösung) statistisch signifikant. Während bei Applikation von Fruktose und Coffein der Blutfruktosespiegel nach 3 Stunden nur unwesentlich gegenüber den entsprechenden Vergleichswerten ohne Coffein verändert ist, steigt dagegen die Glukosekonzentration um etwa 150 mg/dl an (Tab. 1 und Abb. 1). Im Vergleichsversuch (Fruktoseinfusion) bleibt der Blutzucker im wesentlichen unverändert auf Werten um 100 mg/dl.

Coffein führt im Nüchternversuch zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,001$) des Blutlaktats (Abb. 2). Der Coffeinzusatz zu Glukose- oder Fruktoseinfusionen bewirkt keine signifikanten Veränderungen der Laktatkonzentration im Blut gegenüber den Vergleichswerten ohne Coffein. Während normalerweise eine Proportionalität zwischen Kohlenhydratumsatz und Laktatkonzentration im Blut besteht (Förster 1978), ist diese Beziehung bei gemeinsamer Applikation von Kohlenhydraten und Coffein aufgehoben: Nach dreistündiger Glukoseinfusion (600 mg/h) beträgt der Blutzuckerspiegel etwa 240 mg/dl, die Laktatkonzentration ca. 23 mg/dl. Dagegen steigt nach gleichzeitiger Verabreichung von Glukose und Coffein die Laktatkonzentration im Blut nicht weiter an (21 mg/dl), obwohl sich die Blutglukosekonzentration auf über 400 mg/dl nahezu verdoppelt hat und daher auch eine Erhöhung des Laktatspiegels zu erwarten gewesen wäre (vgl. Abb. 1 und 2).

Nach 24ständigem Fasten sind bei den unbehandelten Kontrolltieren nur noch geringe Spuren von Glykogen in der Leber nachweisbar (0,4 mg/g Leberfeuchtgewicht, vgl. Abb. 3). Der Zusatz von Coffein hat keinen Effekt auf die Leberglykogenkonzentration ($p > 0,05$).

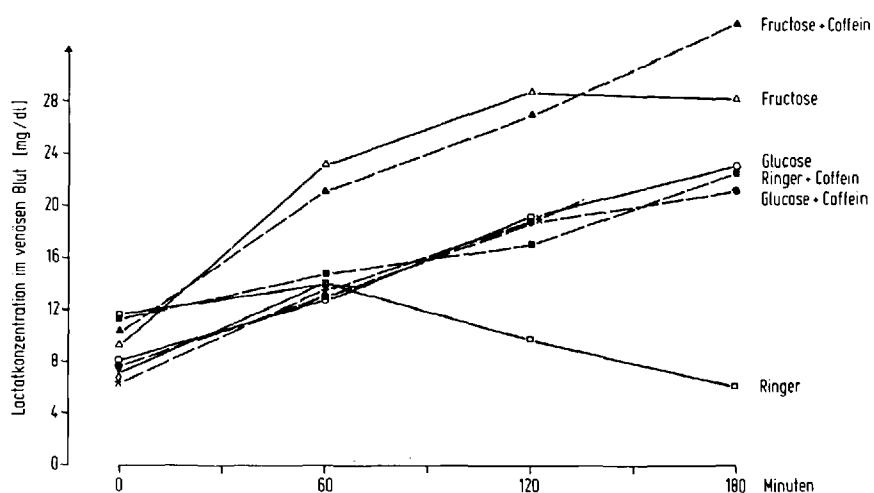


Abb. 2. Der Einfluß von Coffein in dreistündiger Infusion von verschiedenen Substanzen bei Ratten auf die Konzentration von Laktat im Blut.

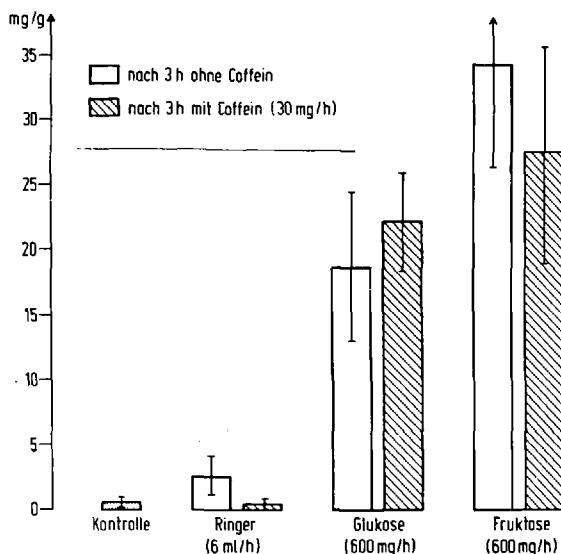


Abb. 3. Der Einfluß von Coffein in dreistündiger Infusion von verschiedenen Substanzen bei Ratten auf die Konzentration von Glykogen in der Leber.

Wie zu erwarten, bewirkt die Infusion von Kohlenhydraten (Glukose und Fruktose) einen deutlichen Abfall ($p < 0,001$) der Freien Fettsäuren im Serum auf Werte um 0,2 mval/l (mmol/l) (Abb. 4). Diese kohlenhydratinduzierte Senkung der Freien Fettsäuren wird durch gleichzeitige Coffeinapplikation verhindert (Abb. 4). Die Zugabe von Coffein zur Ringer-Lösung im Leerversuch bewirkt dagegen keinen weiteren Anstieg der Freien Fettsäuren im Serum. Die im Nüchternversuch aufgrund des hohen Insulinspiegels (Abb. 6) zu erwartende Senkung der Freien Fettsäuren bleibt aber aus. Der zweite Lipolyseparameter im Serum, das Freie Glycerin verhält sich analog zu den Freien Fettsäuren (vgl. Abb. 4 und 5).

Coffein führt in allen Experimenten zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration des Insulins (Abb. 6).

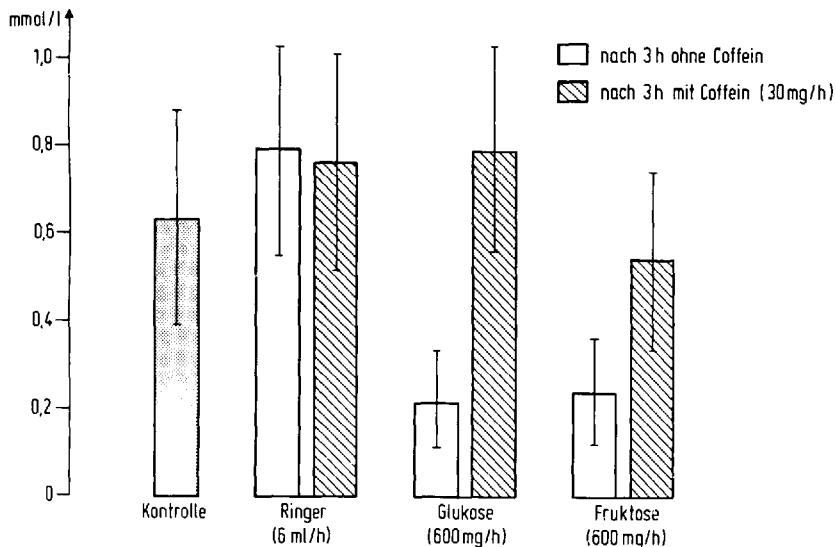


Abb. 4. Der Einfluß von Coffein in dreistündiger Infusion von verschiedenen Substanzen bei Ratten auf die Konzentration der *Freien Fettsäuren* im Serum.

Ein weiterer wichtiger Parameter für die Beurteilung der Stoffwechselsituation des Organismus ist die Serumharnstoffkonzentration (Abb. 7). Sie ist sowohl ein Parameter des Eiweißkatabolismus als auch Ausdruck der Nierenfunktion. Die Wirkung des Coffeins auf die Harnstoffkonzentration im Serum ist abhängig von der Ausgangslage des Stoffwechsels: Im nüchternen Zustand (Infusion von Ringer-Lösung) bewirkt Coffein einen signifikanten Anstieg ($p < 0,001$) der Harnstoffkonzentration im Serum (Abb. 7). Durch gleichzeitige Verabreichung von Glukose wird dieser coffeininduzierte Harnstoffanstieg unterdrückt. Fruktose verhindert

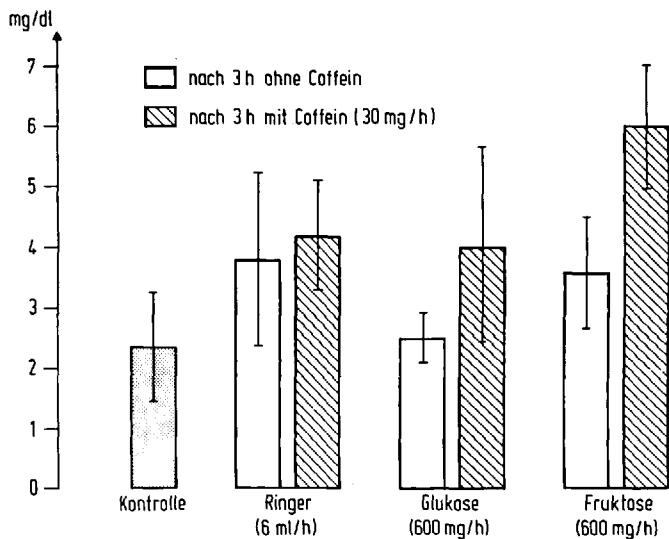


Abb. 5. Der Einfluß von Coffein in dreistündiger Infusion von verschiedenen Substanzen bei Ratten auf die Konzentration von *Freiem Glycerin* im Serum.

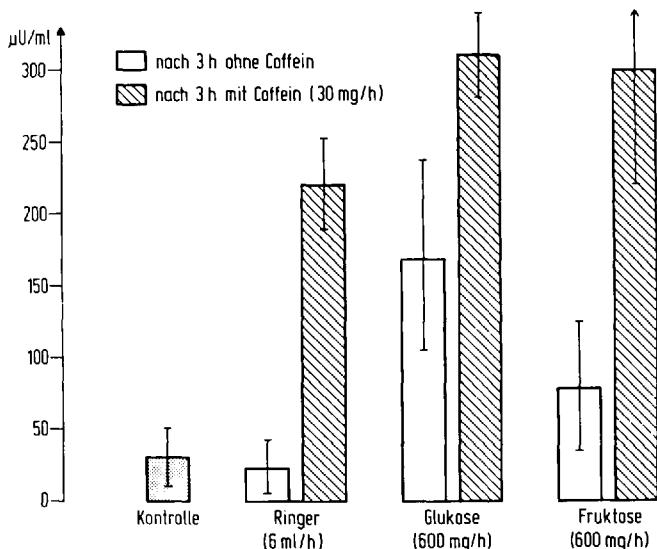


Abb. 6. Der Einfluß von Coffein in dreistündiger Infusion von verschiedenen Substanzen bei Ratten auf die Konzentration von *Insulin* im Serum.

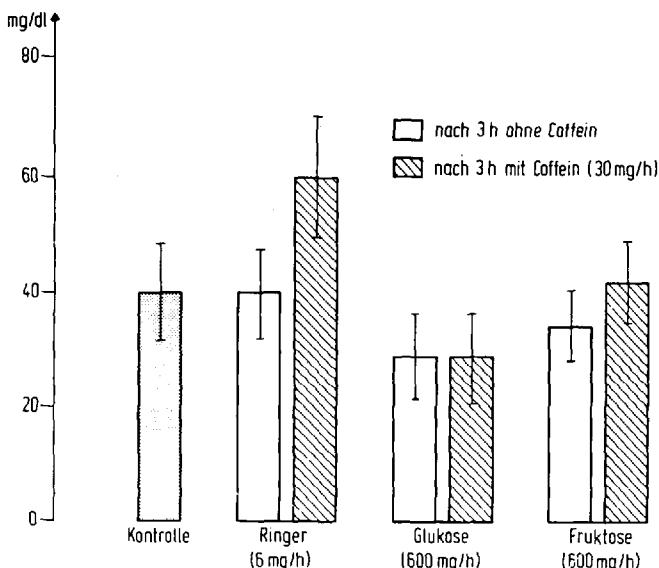


Abb. 7. Der Einfluß von Coffein in dreistündiger Infusion von verschiedenen Substanzen bei Ratten auf die Konzentration von Harnstoff im Serum.

dagegen den coffeininduzierten Harnstoffanstieg nicht vollständig; die Harnstoffserumwerte sind nach gleichzeitiger Fruktose- und Coffeinapplikation um etwa 20 % ($p < 0,05$) höher als der entsprechende Vergleichswert ohne Coffein (Abb. 7).

In Tabelle 2 sind die Konzentrationen der wichtigsten Aminosäuren im Serum zusammengestellt (vollständige Daten bei Sachs 1984). Es ist schon lange bekannt, daß eine Erhöhung der Insulinkonzentration im Serum zu einer Aktivierung des Transports bestimmter Aminosäuren vom Serum in die Zellen führt (Luck et al. 1928, Lotspeich 1949, Crofford et al. 1964). Auch in unseren Versuchen besteht bei den nicht mit Coffein behandelten Tieren eine umgekehrte Proportionalität zwischen Aminosäuregesamtkonzentration und Seruminsulinspiegel, d. h. hohe Insulinspiegel verursachen niedrige Konzentrationen von bestimmten Aminosäuren. Für den Rückgang der Gesamtaminosäurekonzentration infolge glucoseinduzierter Insulinfreisetzung sind vor allem die Aminosäuren Valin, Leucin, Isoleucin, Glutamin, Threonin, Glycin, Serin und Lysin verantwortlich (vgl. Tab. 2).

Coffein führt ebenfalls zu einer Senkung der Serumaminosäurekonzentration, und zwar sowohl im nüchternen Zustand (Infusion von Ringer-Lösung), als auch bei gleichzeitiger Applikation von Kohlenhydraten. Da Coffein eine deutliche Insulinfreisetzung bewirkt, könnte seine Wirkung auf den Serumaminosäurespiegel bei oberflächlicher Betrachtung als Insulineffekt angesehen werden. Von der coffeininduzierten Senkung der Aminosäurekonzentration im nüchternen Zustand sind aber teilweise

Tab. 2. Der Einfluß von Coffein auf die Konzentration von ausgewählten Aminosäuren ($\mu\text{mol/dl}$) im Serum von Ratten nach dreistündigen intravenösen Dauerinfusionen von verschiedenen Substanzen (x, s).

Infusion	n	Gesamt-amino-säuren	VAL	ILE	LEU	LYS	THR	GLY	SER	ALA	TAU	GLN	GLU
Nullwert ohne Infusion	16	446,2	20,9	11,6	17,4	35,1	23,5	53,5	26,7	41,6	30,5	82,4	15,0
	36,9	2,8	1,3	2,8	4,9	3,2	11,2	3,6	10,0	9,2	10,7	4,8	
Ringer (6 ml/h)	13	428,9	26,3	14,3	22,9	31,4	25,6	45,8	24,8	30,3	35,1	86,8	11,8
	46,6	3,5	1,8	3,1	8,2	3,3	7,8	3,0	5,8	10,7	10,9	7,2	
Ringer + Coffein (30 mg/h)	13	340,6	23,9	11,7	19,8	29,9	15,4	22,0	14,5	23,6	37,3	62,2	4,1
	34,6	4,7	2,5	4,5	3,3	2,4	4,8	2,3	6,2	10,8	8,3	1,3	
Glukose (600 mg/h)	11	269,9	8,2	3,9	7,0	21,6	13,8	23,9	15,6	44,0	28,7	33,1	8,2
	40,1	1,5	0,6	1,3	3,9	2,3	4,7	2,6	11,7	6,8	5,3	2,6	
Glukose + Coffein (30 mg/h)	12	239,9	6,6	3,6	5,5	19,2	11,6	22,9	11,7	21,9	41,5	35,0	5,2
	33,4	1,1	0,5	1,2	2,5	1,8	3,2	1,3	7,9	14,4	4,6	1,1	
Fruktose (600 mg/h)	11	359,2	10,6	5,2	9,1	27,5	18,9	22,9	19,7	70,5	37,4	37,9	15,6
	37,2	1,4	0,8	1,3	3,2	2,5	3,2	2,0	11,3	7,1	5,9	3,7	
Fruktose + Coffein (30 mg/h)	11	284,5	7,7	4,1	6,0	21,6	13,0	18,1	11,7	33,1	62,4	33,7	6,2
	25,0	0,9	0,5	1,0	3,8	2,0	3,7	1,6	9,0	8,4	4,1	1,8	

andere Aminosäuren betroffen als bei gleichzeitiger Kohlenhydratapplikation (vgl. Tab. 2): Während der Kohlenhydratinfusionen sinken beispielsweise die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin um über 70 % im Serum ab. Dagegen zeigt das Coffein bzw. das von ihm freigesetzte Insulin im nüchternen Zustand keine Wirkung auf diese in der Muskulatur umgesetzten verzweigtkettigen Aminosäuren. Coffein verhindert demnach das insulininduzierte Absinken der verzweigtkettigen Aminosäuren im nüchternen Zustand.

Für die Abnahme des Gesamtaminosäurespiegels nach Coffeinapplikation sind im nüchternen Zustand vor allem die in der Leber metabolisierten glukoplastischen Aminosäuren Glycin, Threonin, Serin, Alanin und Glutamin verantwortlich, nicht aber die ketoplastische Aminosäure Lysin oder die in der Muskulatur umgesetzten verzweigtkettigen Aminosäuren.

Coffein bewirkt im Nüchternversuch (Ringer-Lösung) beim Versuchstier keine Veränderungen der Konzentration des anorganischen Phosphats im Serum. Die Infusion von Glukose und Fruktose führt erwartungsgemäß zu einem leichten Absinken der Serumphosphatkonzentration, wie sie wiederholt bei Menschen und bei Versuchstieren beschrieben wurde (Wolf et al. 1969, Hartmann 1977, Förster 1978). Dieses Absinken der Serumphosphatkonzentration während gleichzeitiger Kohlenhydratbelastung wird durch Coffein signifikant ($p < 0,01$) verstärkt (Abb. 8).

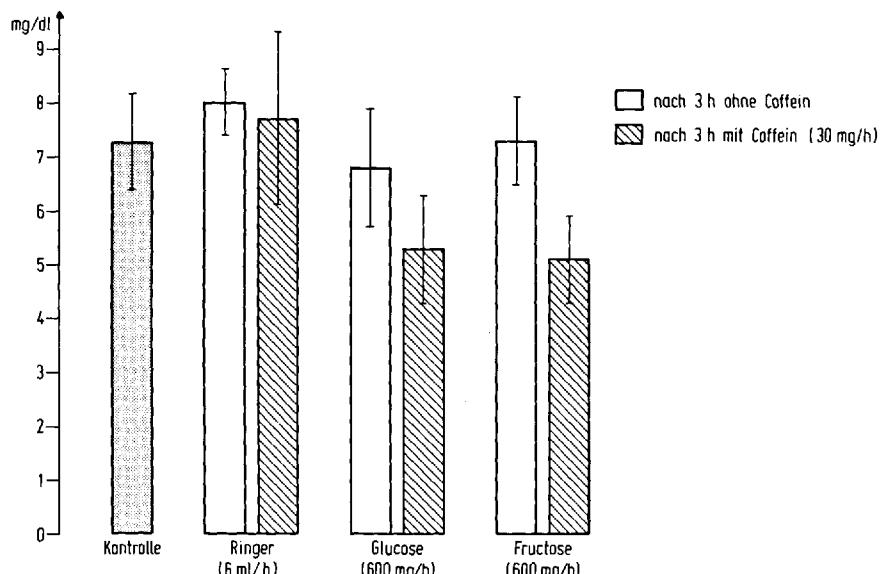


Abb. 8. Der Einfluß von Coffein in dreistündiger Infusion von verschiedenen Substanzen bei Ratten auf die Konzentration von *anorganischem Phosphat* im Serum.

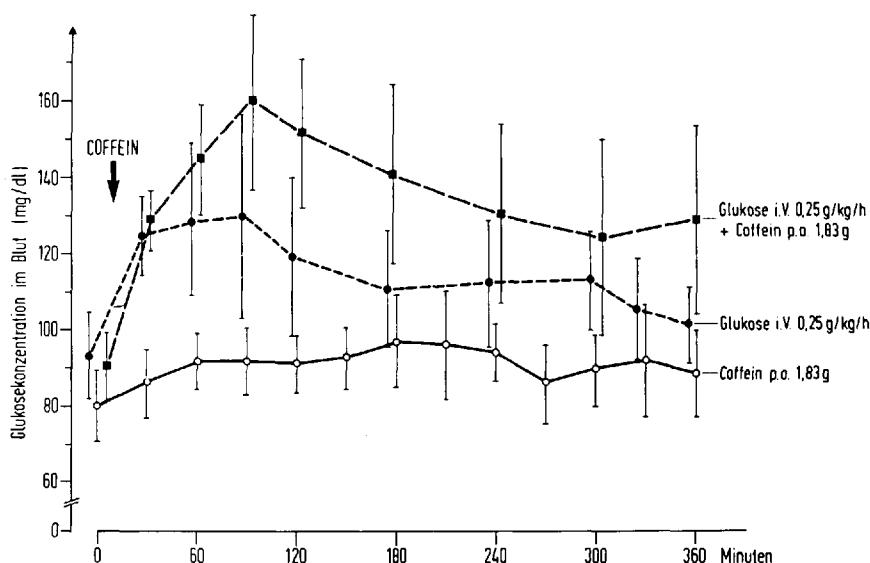


Abb. 9. Der Einfluß von Coffein auf die Glukosekonzentration im Blut während eines sechsstündigen i.v.-Glucosetoleranztestes und im nüchternen Zustand bei freiwilligen Versuchspersonen.

Humanversuche:

Bei nüchternen Versuchspersonen erfolgt etwa 60 min nach Coffeinapplikation (1,83 g per os) eine signifikante Erhöhung des Blutzuckers um etwa 10 mg/dl (Abb. 9). Der maximale Blutzuckerwert wird drei Stunden nach Coffeinverabreichung erreicht. Dieser Wert ist um 17 mg/dl höher als der Ausgangswert ($p < 0,05$).

Bei gleichzeitiger Applikation von Glukose (kontinuierlich i.v.) und Coffein (als einmalige Gabe oral) liegen die Blutglukosekonzentrationen nach 90 min um etwa 30 mg/dl über dem entsprechenden Vergleichswert ohne Coffein (Abb. 9). Vier Stunden nach Coffeinverabreichung sind die Unterschiede aber nicht mehr statistisch abzusichern.

Die Glukoseausscheidung im Urin (Abb. 17) beträgt während der intravenösen Glukosebelastung durchschnittlich etwa 4 mg/h. Bei gleichzeitiger Applikation von Glukose und Coffein nimmt die Glukoseausscheidung im Urin bei allen Probanden auf Werte um durchschnittlich 120 mg/h zu (Abb. 17).

Entsprechend dem geringen Nüchternblutzuckeranstieg nach Coffeinverabreichung läßt sich nur eine wenig ausgeprägte Erhöhung der Seruminsulkonzentration nachweisen (vgl. Abb. 9 und 10). Bei gleichzeitiger Applikation von Glukose und Coffein erfolgt hingegen eine deutlichere Erhöhung des Seruminsulinspiegels (Abb. 10).

Die Konzentrationen der beiden Lipolyseparameter Freie Fettsäuren und Freies Glycerin zeigen ein vergleichbares Verhalten (Abb. 11 und 12). Bereits 30 min nach oraler Coffeinapplikation steigen im nüchternen

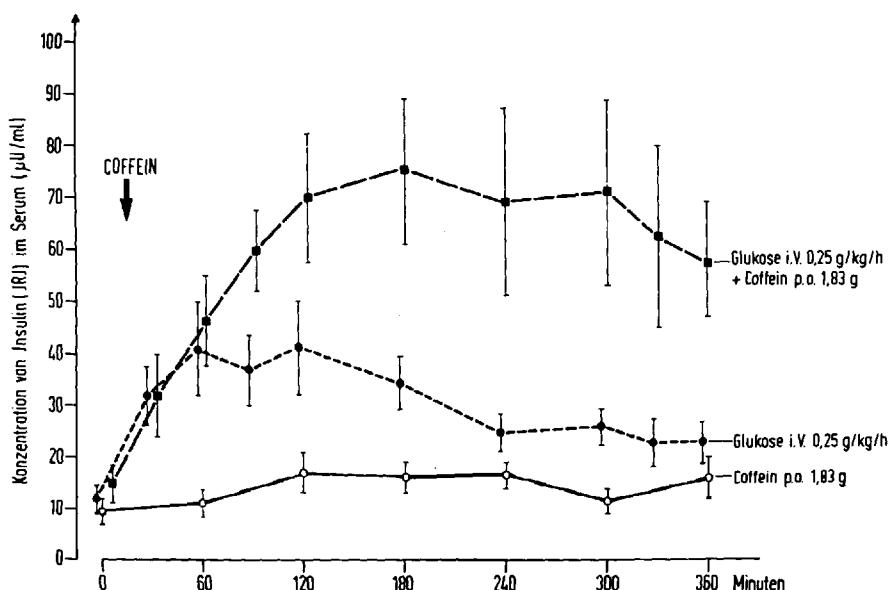


Abb. 10. Der Einfluß von Coffein auf die Insulinkonzentration im Serum während eines sechsständigen I.v.-Glucosetoleranztestes und im nüchternen Zustand bei freiwilligen Versuchspersonen.

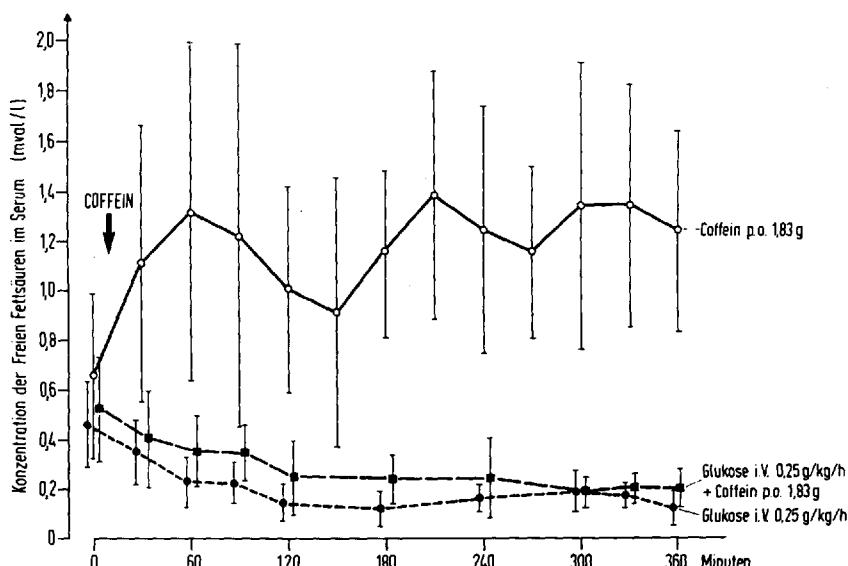


Abb. 11. Der Einfluß von Coffein auf die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum während eines sechsständigen I.v.-Glucosetoleranztestes und im nüchternen Zustand bei freiwilligen Versuchspersonen.

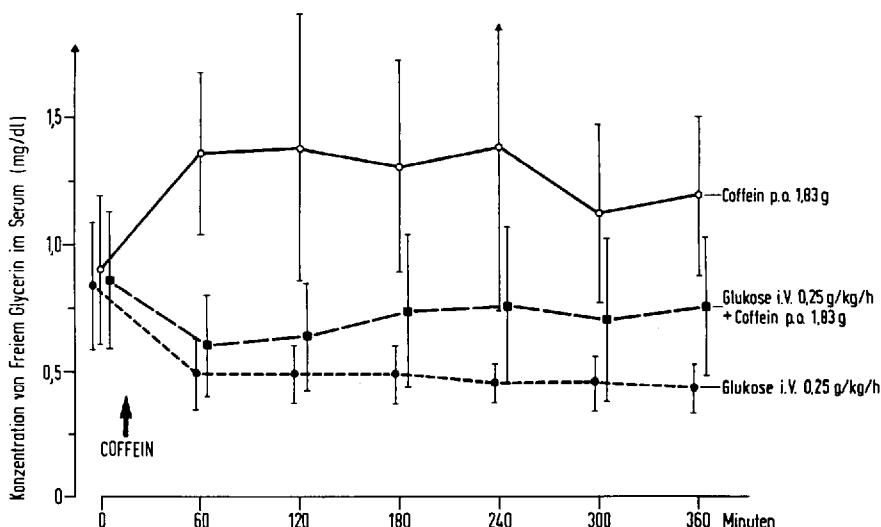


Abb. 12. Der Einfluß von Coffein auf die Konzentration von freiem Glycerin im Serum während eines sechsständigen I.v.-Glucosetoleranztestes und im nüchternen Zustand bei freiwilligen Versuchspersonen.

Zustand die Konzentrationen beider Parameter im Serum signifikant an. Schon nach einer Stunde ist der Maximalwert der Freien Fettsäuren von 1,3 mval/l erreicht. Dieser Maximalwert liegt doppelt so hoch wie der Ausgangswert. Die Konzentrationen der Freien Fettsäuren und des Freien Glycerins sind während des gesamten Beobachtungszeitraumes signifikant erhöht.

Bei gleichzeitiger Glukose- und Coffeinapplikation liegen die Serumkonzentrationen beider Lipolyseparameter nur leicht über den entsprechenden Vergleichswerten bei alleiniger Glukoseinfusion (Abb. 11 und 12). Allerdings sind nicht alle Unterschiede zwischen beiden Versuchen signifikant ($p < 0,05$), bei den Freien Fettsäuren nur die Werte nach 90 und 180 min, beim Freien Glycerin nur die Serumkonzentrationen nach 4 und 6 Stunden.

Die bei nüchternen Versuchspersonen nach Coffeinapplikation erkennbare Hyperlipidämie wird von einer deutlichen Ketoazidose begleitet (Abb. 13 und 14). Die Konzentration von β -Hydroxybutyrat steigt innerhalb von 6 Stunden auf das Siebenfache ihres Ausgangswertes an (Abb. 13). Der Serumspiegel der Acetessigsäure liegt mit 3,8 mg/dl nach 6 Stunden doppelt so hoch wie ihr Ausgangswert. Bei gleichzeitiger Applikation von Glukose und Coffein bleibt die Konzentration der Ketonkörper unverändert (Abb. 13 und 14).

Keine Effekte auf das oral zugeführte Coffein zeigen die Serumkonzentrationen der Triglyceride und des freien und veresterten Cholesterins (Daten bei Sachs 1984).

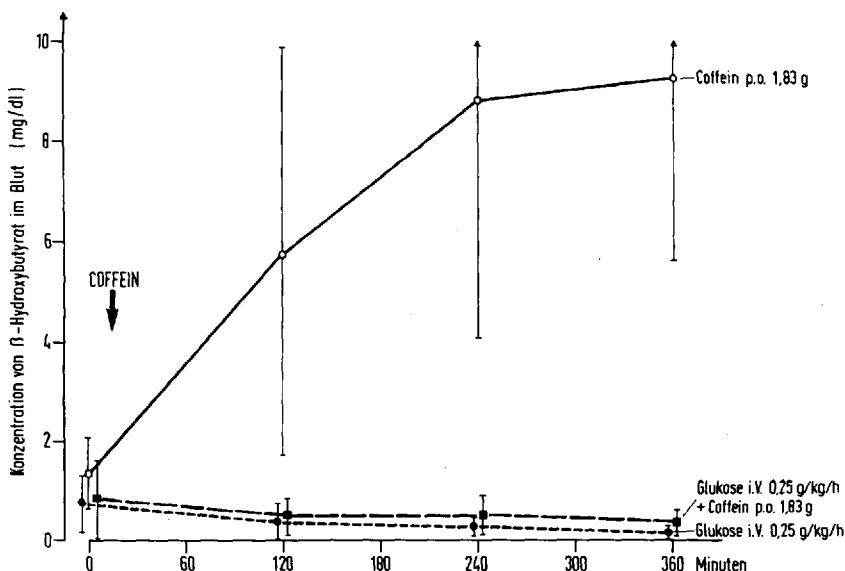


Abb. 13. Der Einfluß von Coffein auf die Konzentration von β -Hydroxybutyrat im Blut während eines sechsständigen I.v.-Glucosetoleranztestes und im nüchternen Zustand bei freiwilligen Versuchspersonen.

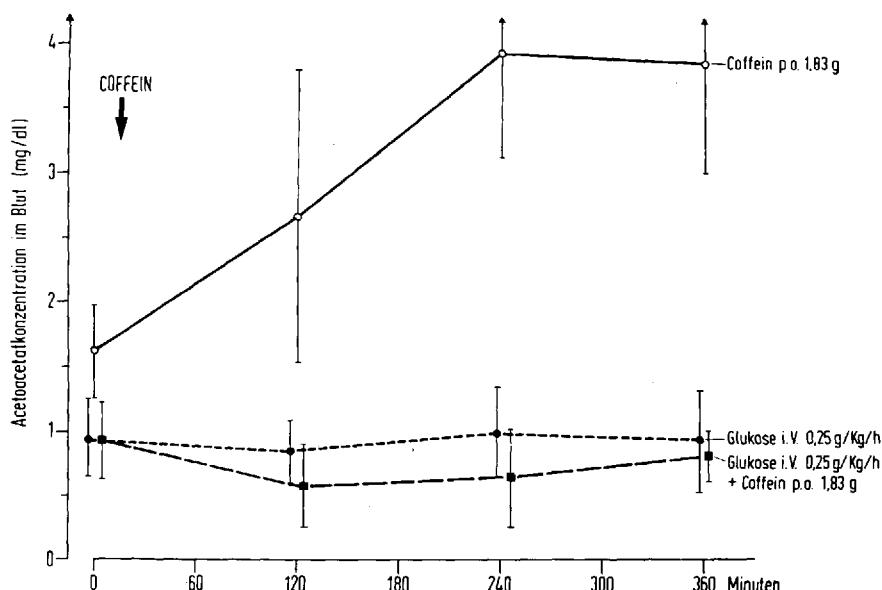


Abb. 14. Der Einfluß von Coffein auf die Konzentration von Acetoacetat im Serum während eines sechsständigen I.v.-Glucosetoleranztestes und im nüchternen Zustand bei freiwilligen Versuchspersonen.

Während der intravenösen Glukosebelastung sinkt die Cortisolkonzentration im Serum (Abb. 15) langsam ab. Dies entspricht der normalen zirkadianen Rhythmis des Cortisolserumspiegels. Im Nüchternenzustand kommt es nach Coffeinapplikation entgegen der tageszeitlichen Rhythmis zu einem deutlichen Anstieg der Cortisolkonzentration im Serum (Abb. 15). Die maximale Cortisolkonzentration im Serum ist etwa 2 Stunden nach Coffeinverabreichung erreicht, also etwa zu dem Zeitpunkt, an dem die ausgeprägteste Beeinflussung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels zu beobachten ist. Die bei gleichzeitiger Glukose- und Coffeinapplikation gemessenen Cortisolserumwerte liegen demgegenüber nur wenig oberhalb der bei alleiniger Glukoseinfusion erreichten Werte ($p > 0,05$).

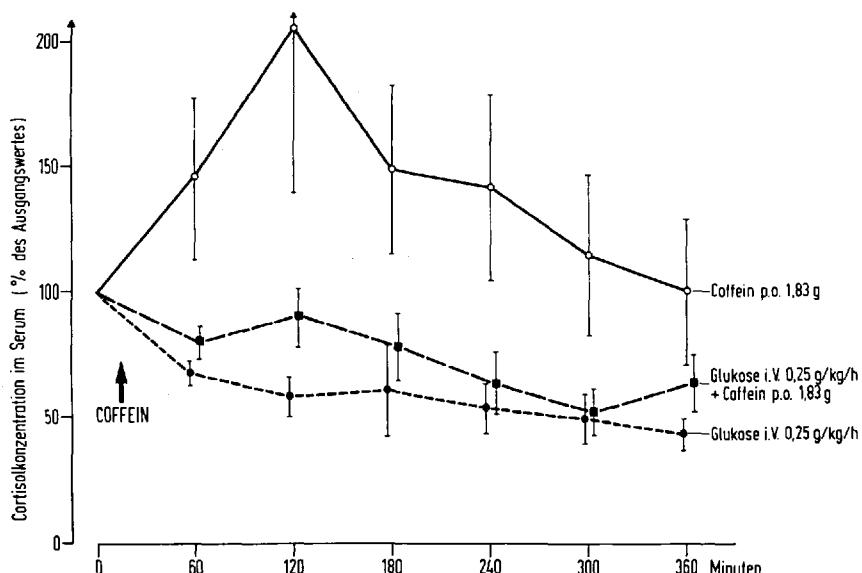


Abb. 15. Der Einfluß von Coffein auf die Cortisolkonzentration im Serum während eines sechsständigen I.v.-Glucosetoleranztestes und im nüchternen Zustand bei freiwilligen Versuchspersonen.

Die Konzentration des Harnstoffs im Serum zeigt bei den Versuchspersonen keine stärkeren Veränderungen (Daten bei Sachs 1984). Die Harnstoffproduktion scheint nach Coffeinapplikation trotzdem zuzunehmen, worauf die leicht erhöhte Harnstoffausscheidung im Urin hinweist (Abb. 17).

Bekanntlich führen Kohlenhydratinfusionen als Folge intrazellulärer Phosphorylierungsvorgänge zu einer Senkung der Phosphatkonzentration im Serum (Wolf et al. 1969, Förster 1978). In der von uns verwendeten Dosierung (0,25 g/kg/h) beträgt die glukoseinduzierte Senkung der Phosphatkonzentration maximal 20 % des Ausgangswertes (Abb. 16). Nach oraler Coffeinapplikation kommt es im nüchternen Zustand ebenfalls zu einem deutlichen Absinken der Konzentration des anorganischen Phos-

phats um maximal 25 % des Ausgangswertes. Bei gleichzeitiger Glukose- und Coffeinapplikation addieren sich die beiden Einzeleffekte der Glukose (20 %) und des Coffeins (25 %) auf die Phosphatkonzentration im Serum; sie beträgt nach 2 Stunden lediglich um 50 % der Ausgangskonzentration (Abb. 16).

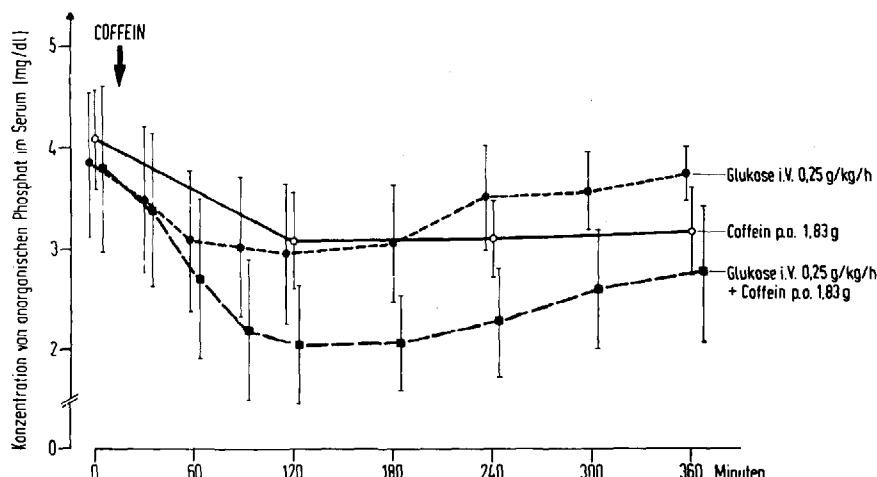


Abb. 16. Der Einfluß von Coffein auf die Konzentration von *anorganischem Phosphat* im Serum während eines sechsstündigen I.v.-Glucosetoleranztestes und im nüchternen Zustand bei freiwilligen Versuchspersonen.

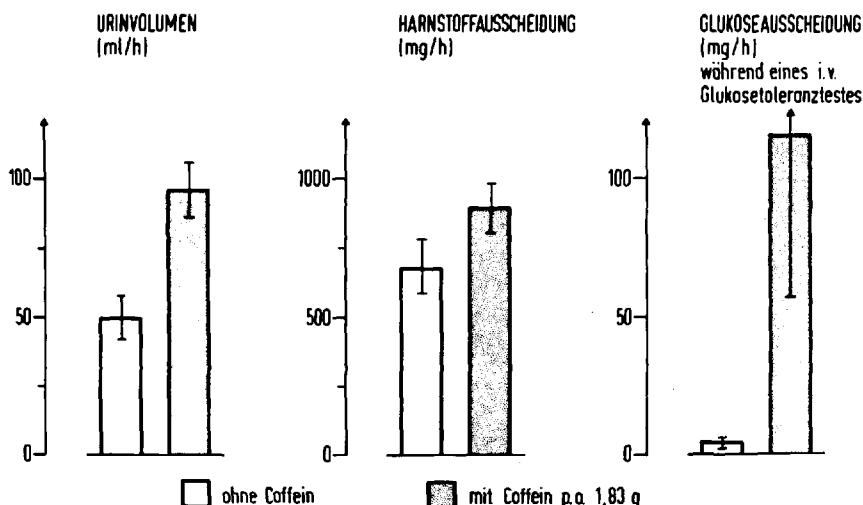


Abb. 17. Der Einfluß von Coffein auf die renale Ausscheidung von Harnstoff und Glucose im Urin bei 6 freiwilligen Versuchspersonen.

4 Diskussion

Bereits in früheren Arbeiten wurde im Tierversuch und bei gesunden Versuchspersonen ein Blutzuckeranstieg nach Coffeinapplikation nachgewiesen (im Tierversuch: Richter 1898, Rose 1903, Stenström 1913, Hirsch 1915, Strubelt 1969, Makoc und Vorel 1968, Bedö 1968, Bedö 1969, Chatterjee u. Kaveeshwar 1980, Ammon und Estler 1969, Vinkelau 1969, Ammon 1976, Schlosberg et al. 1981, bei Versuchspersonen: Cheraskin et al. 1967, Hammerl et al. 1969, Wachmann et al. 1970).

Als Ursache dieser bei Untersuchungen an Probanden und besonders ausgeprägt im Tierversuch auftretenden Erhöhung des Nüchternblutzuckers (Abb. 1 und 9) müssen folgende Erklärungsmöglichkeiten differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden:

- a) die Steigerung der Glykogenolyse in der Leber durch das Coffein, wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben wurde (Richter 1898, Rose 1903, Brentano 1932, Haendel und Munilla 1929, Makoc u. Vorel 1968, Ammon et al. 1969). Diese Erklärung wäre auch nach der cAMP-Theorie (Rall u. Sutherland 1958, Butcher u. Sutherland 1962, Butcher 1966) zu erwarten und wird deshalb heute bevorzugt (z. B. Studlar 1973, Czok 1976).
- b) die verstärkte coffeininduzierte Glukoneogenese aus Aminosäuren, Laktat oder Glycerin. Dies konnte aber bisher *in vivo* noch nicht nachgewiesen werden. Lediglich von Tortora et al. (1982) wurde *in vitro* an Hefezellen beobachtet, daß Coffein die glukoseinduzierte Inaktivierung der glukoneogenetischen Schlüsselenzyme hemmt.
- c) die Hemmung der Insulinsekretion durch Coffein und damit indirekt auch eine Hemmung der Glukoseaufnahme durch periphere Gewebe.
- d) die direkte Hemmung der peripheren Glukoseaufnahme (Hemmung des Glukosecarriers) durch Coffein und dadurch ausgelöst eine sog. periphere Glukoseverwertungsstörung. Eine coffeininduzierte Hemmung der Glukoseaufnahme wurde bereits *in vitro* nachgewiesen (Vaughan 1961, Anderson et al. 1967, McDaniel et al. 1977, Lacko u. Becker persönl. Mitteilung 1984).
- e) die periphere Glukoseverwertungsstörung durch Hemmung zellulärer Stoffwechselwege (z. B. Glykolyse). Diese Coffeinwirkung wurde von einigen Autoren aufgrund von *In-vitro*-Befunden diskutiert (Anderson u. Owen 1967, Tortora et al. 1982).

Eine Steigerung der Glykogenolyse durch Coffein als Ursache der Blutzuckererhöhung ist ausgeschlossen, da bei den nüchternen Versuchstieren praktisch kein (0,4 mg/g) Glykogen in der Leber vorhanden ist (Abb. 3, vgl. Förster et al. 1972, Hartmann 1977). Eine Hemmung der Insulinsekretion war ebenfalls nicht nachzuweisen (Abb. 6 und 10) sie kann also auch nicht für die beobachtete Nüchternblutzuckererhöhung verantwortlich gemacht werden.

Dagegen lassen sich die tierexperimentellen Befunde mit einer erhöhten endogenen Glukoseproduktion aus Aminosäuren (Glukoneogenese) erklären: Parallel zum Anstieg des Blutzuckers kommt es zu einer Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Serum (Abb. 7) und zu einem Absinken der in der Leber metabolisierten glukoplastischen Aminosäuren (siehe Tab. 2). Für eine coffeininduzierte Glukoneogenese sprechen auch

die Befunde an freiwilligen Versuchspersonen (siehe auch Sachs und Förster 1981). Bei nüchternen Versuchspersonen nimmt parallel zur Harnstoffausscheidung (Abb. 17) die Konzentration des Cortisols zu, das u. a. den Eiweißkatabolismus verstärkt und die Glukoneogenese anregt (Abb. 15). Obwohl eine Erhöhung der Cortisolserumkonzentration bzw. der Cortisolausscheidung im Urin schon von anderen Autoren beschrieben worden ist, wurde dabei nicht auf den naheliegenden Zusammenhang zwischen Cortisol und coffeininduzierter Glukoneogenese eingegangen (Avogaro et al. 1973, Bellet 1969). Die coffeininduzierte Cortisolsekretion tritt nur im nüchternen Zustand auf, nicht aber bei gleichzeitiger Glukosezufuhr, obwohl die gleiche Menge von Coffein oral verabreicht wurde (Abb. 15).

Durch die coffeininduzierte Cortisolsekretion könnte auch erklärt werden, warum die blutzuckererhöhende Coffeinwirkung durch „Nebennierenexstirpation unterbrochen“ wird (Nishi 1909, Bang 1913, Trendelenburg et al. 1913). Zunächst erklärte man diesen Effekt mit einer Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark (Bang 1913). Trendelenburg et al. (1913) konnten jedoch keine Erhöhung der Adrenalinsekretion im Serum nach Coffein nachweisen. Gegen diese Adrenalintheorie der Coffeinwirkung spräche auch die Untersuchung von Vinkelau (1969). Dieser Autor konnte auch nach Vorbehandlung von Ratten mit Reserpin oder β -Blockern eine coffeininduzierte Blutzuckererhöhung nachweisen.

Auch bei gleichzeitiger Applikation von Kohlenhydraten und Coffein kommt es sowohl bei Probanden (Abb. 9), als auch im Tierversuch (Abb. 1) zu einer ausgeprägten, durch das Coffein noch verstärkten Hyperglykämie. Wie im Nüchternversuch konnte auch unter Kohlenhydratbelastung bei Ratten keinerlei Anhaltspunkte für eine durch Coffein verstärkte Glykogenolyse oder für eine Hemmung der Insulinsekretion gefunden werden. Es konnten aber bei gleichzeitiger Applikation von Kohlenhydraten und Coffein keine Hinweise für eine coffeininduzierte Glukoneogenese ermittelt werden: Die Harnstoffwerte sind im Gegensatz zu nüchternen Versuchstieren (Abb. 7) unverändert, außerdem zeigen die einzelnen Aminosäuren ein anderes Verhalten als im Nüchternversuch (siehe Ergebnisse).

Eine Reihe von Befunden sprechen bei gleichzeitiger Applikation von Glukose und Coffein für eine periphere coffeininduzierte Glukoseverwertungsstörung. Eine Verschlechterung der intravenösen Glukosetoleranz wurde bereits von Wachmann et al. (1970) und Aizawa (1968) bei Probanden beobachtet (im Gegensatz zu Feinberg et al. 1968, Bellet et al. 1969, Deakins 1939 und Trautmann 1970). Auch im Tierversuch wurde eine Verschlechterung der Glukoseverwertung nach Coffein festgestellt (Bedö 1968 u. 1969). Am deutlichsten zeigt sich diese Glukoseverwertungsstörung an dem Verhalten der Parameter Fruktose und Glukose im Tierversuch während Fruktoseinfusion (Tab. 1 und Abb. 1). Coffein hemmt demnach nicht die hepatische Umwandlung von Fruktose in Glukose, sondern direkt die periphere Verwertung der aus der verabreichten Fruktose in der Leber gebildeten Glukose. Dieser Effekt könnte in Anlehnung an die In-vitro-Befunde von Vaughan (1961), Anderson et al. (1967), McDaniel et al. (1977) und von Lacko u. Becker (persönl. Mitteilung 1984) mit einer coffeininduzierten Hemmung des Glukosetransportes in die peri-

pheren Gewebe erklärt werden. Auch das Verhalten des Laktats im Tierversuch spräche für diese Erklärung, da unter gleichzeitiger Kohlenhydrat- und Coffeinapplikation die Proportionalität zwischen Blutglukosekonzentration und Serumlaktatspiegel aufgehoben ist (siehe Ergebnisse und vgl. Abb. 1 und 2).

Ein weiteres gemeinsames Merkmal der Tierversuche und Probandenversuche ist das Verhalten des Insulins. Die aufgrund der hohen Insulin-Konzentration (Abb. 6 und 10) zu erwartenden Stoffwechseleffekte des Insulins (Glykolyse, Hemmung der Glukoneogenese, Hemmung der Lipolyse) sind bei Coffeinapplikation nicht nachzuweisen: Der antilipolytische Effekt des Insulins wird durch Coffein im Tierversuch antagonisiert (Abb. 4 und 5) bzw. bei Probanden abgeschwächt (Abb. 11 und 12). Außerdem steigt der Blutzucker trotz des hohen Insulinspiegels weiter an (Abb. 1 und 9), was als coffeininduzierte Insulinresistenz der peripheren Gewebe angesehen werden kann. Darüber hinaus tritt im Nüchternversuch trotz Insulinfreisetzung eine gesteigerte Glukoneogenese auf. Damit ist eine formale Ähnlichkeit zur Stoffwechselsituation beim sog. Typ-II-Diabetes mellitus („Altersdiabetes“) vorhanden. Bereits von Wachmann et al. (1970) wurde ein „diabetogenic effect of caffeine on glucose metabolism“ beobachtet, was allerdings nicht unwidersprochen blieb (Haslbeck und Mehner 1972, Heyden et al. 1973).

In Übereinstimmung mit anderen Autoren konnte bei Mensch und Versuchstier eine lipolytische Wirkung des Coffeins sowohl im Nüchternversuch als auch bei gleichzeitiger Kohlenhydratbelastung festgestellt werden. Dieser lipolytische Effekt wurde erstmals in vitro von Vaughan (1961) und Dole (1961) beschrieben und im Tierversuch immer wieder reproduziert (z. B. Khan et al. 1964, Estler u. Ammon 1966, Ammon u. Estler 1969, Aizawa et al. 1968, Bellet u. Roman 1969, Strubelt 1970, Vinkelau 1969, Schlosberg et al. 1981). Entsprechendes wurde an gesunden Versuchspersonen festgestellt (Bellet et al. 1965, Bellet et al. 1969, Giordano et al. 1967, Zeller et al. 1967, Orsucci et al. 1968, Hammerl et al. 1969, Zeller 1969, Siedek et al. 1972, Avogaro et al. 1973, Ratzmann et al. 1974, Studlar et al. 1976).

Parallel zum Anstieg von Freien Fettsäuren im Serum kommt es bei Versuchspersonen zu einer gesteigerten hepatischen Ketonkörperproduktion (Abb. 13 und 14; siehe auch Zeller 1969).

Als Ursache des Fettsäureanstieges kommen vor allem drei Möglichkeiten in Betracht:

- a) eine gesteigerte periphere Lipolyse im Fettgewebe
- b) eine gesteigerte Lipolyse der Lipoproteine
- c) eine verminderte Aufnahme bzw. Verwertung der Freien Fettsäuren durch die Leber.

In Übereinstimmung mit den Probandenuntersuchungen von Fröberg et al. (1968), von Zeller u. Ammon (1967), von Hammerl et al. (1969) und Ammon et al. (1970) bleiben die Konzentrationen der Cholesterinester und der Triglyceride im Serum nach Coffeinapplikation unverändert (Daten bei Sachs 1984). Außerdem konnte in orientierenden Versuchen kein Anhalt für eine Leberfunktionsstörung nach Coffein gefunden werden. Daher kann in Übereinstimmung mit In-vitro-Befunden (Vaughan 1961,

Dole 1961, Anderson et al. 1967) die gesteigerte periphere Lipolyse im Fettgewebe als Ursache der Erhöhung der Freien Fettsäuren im Serum angesehen werden.

Literatur

- Abraham GE, Buster JE, Teller RC (1972) Radioimmunassay of plasma cortisol. *Anal lett* 5:757-763
- Aizawa T (1968) Effect of coffee and caffeine on the lipid and carbohydrate metabolism. *Saishin Igaku (Osaka)* 23:2426-2432
- Ammon HPT (1976) Der Kohlenhydratstoffwechsel. In: Eichler O (Hrsg) Kaffee und Coffein; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 215-225
- Ammon HPT, Estler C-J (1969) Der Einfluß von Coffein auf Blutzucker, freie Fettsäuren und Ketonkörper im Serum bei Alloxandiabetes. In: Heim F, Ammon HPT (Hrsg) Coffein und andere Methylxanthine; Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S 155-161
- Ammon HPT, Estler C-J (1970) Über den Einfluß von Coffein auf den Fettstoffwechsel. In: Lang K (Hrsg) Alkohol und Coffein; Steinkopff Verlag, Darmstadt, S 153-157
- Anderson J, Hollifield G, Owen JA (1967) Inhibitory effect of caffeine on the in vitro uptake of glucose by rat epididymal tissue. *Diabetologia* 3:50-51
- Avogaro P, Capri C, Pais M, Cazzolato G (1973) Plasma and urine cortisol behaviour and fat mobilization in man after coffee ingestion. *Isr J Med Sci* 9:114-119
- Bang I (1913) Über den Mechanismus einiger experimenteller Hyperglykämien bei Kaninchen. *Biochem Z* 58:236-256, 65:283-295
- Bedö M (1968) Die Wirkung von Coffein auf den Blutzuckerspiegel der Ratte. *Nahrung* 12:787-794
- Bedö M (1969) Die Wirkung von Coffein auf den Zuckerstoffwechsel der Ratte. *Med Ernähr* 10:260-262
- Bellet S, Kershbaum A, Aspe J (1965) The effect of caffeine on free fatty acids. *Arch Intern Med* 116:750-752
- Bellet S (1969) Effect of coffee ingestion on adrenocortical secretion. In: Heim F, Ammon HPT (Hrsg) Coffein und andere Methylxanthine; Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S 85-88
- Bellet S, Roman L (1969) Response of free fatty acids to coffee and caffeine. In: Heim F, Ammon HPT (Hrsg) Coffein und andere Methylxanthine; Schattauer Verlag, Stuttgart, S 165-169
- Bellet S, Sandberg H, Feinberg L, de Castro O (1969) The effects of coffee ingestion on oral glucose tolerance curves in normal human subjects and the dog. In: Heim F, Ammon HPT (Hrsg) Coffein und andere Methylxanthine; Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S 181-187
- Böcker FW (1849) Beiträge zur Heilkunde insbesondere zur Krankheits-, Genussmittel- u. Arzneiwickungslehre, Krefeld
- Brentano C (1932) Weitere Untersuchungen über die Beziehung der Kreatinurie zum Muskelglykogen. *Arch Exp Path Pharmakol* 163:156-174
- Butcher RW, Sutherland EW (1962) Adenosine 3',5'-Phosphate in biological materials. *J Biol Chem* 237:1244-1250
- Butcher RW (1966) Cyclic 3',5'-AMP and the lipolytic effects of hormones on adipose tissue. *Pharmacol Rev* 18:237-241
- Chatterjee AK, Kaveeshwar U (1980) Role of caffeine citrate on plasma transaminase and glucose levels of albino rats. *Indian J Exp Biol* 18:99-100
- Cheraskin E, Ringsdorf WM, Setyaadmadja ATSH, Barret RA (1967) Effect of caffeine (...) on blood- glucose concentration *Lancet I*:1299-1300
- Crofford OB, Felts PW, Lacy WW (1964) Effect of glucose-infusion on the individual plasma free amino acids in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 117:11-14

- Czok G (1976) Stoffwechselbeeinflussung durch Kaffee und Coffein. *Z Ernährungswiss* 15:109–121
- Danopoulos E (1939) Experimentelle Untersuchungen über Stoffwechselwirkungen des Coffeins. *Z Ges Exp Med* 106:612–621
- Deakins M (1939) Effects of caffeine on human sugar tolerance curves. *Proc Soc Exp Biol Med* 40:588–590
- Dole VP (1961) Effect of nucleic acid metabolites on lipolysis in adipose tissue. *J Biol Chem* 236:3125–3130
- Dryer RL, Tammes AR, Routh JI (1957) The determination of phosphorus. *J Biol Chem* 225:177–183
- Duncombe WG (1963) The colorimetric microdetermination of long chain fatty acids. *Biochem J* 88:7–10
- Eggstein, M, Kreutz FH (1966) Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. *Klin Wochenschr* 44:262–273
- Ernährungsbericht 1976 Frankfurt am Main: Deutsche Gesellschaft für Ernährung eV (o.J.)
- Estler C-J, Ammon HPT (1966) Deposition of fat in the liver following administration of caffeine. *Experientia* 22:589–590
- Estler C-J, Ammon HPT, Herzog C (1969) Über den Einfluß akuter und chronischer Coffeinzufluhr auf weiße Mäuse. In: Heim F, Ammon HPT (Hrsg), Coffein und andere Methylxanthine; Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S 199–206
- Feinberg J, Sandberg H, de Castro O, Bellet S (1968) Effects of coffee ingestion on oral glucose tolerance curves in normal human subjects. *Metab Clin Exp* 17:916–922
- Fiske CH, Subbarow Y (1925) The colorimetric determination of phosphorus. *J Biol Chem* 66:375–384
- Förster H, Meyer E, Ziege M (1972) Hepatische Glykogensynthese in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration bei narkotisierten Ratten. *Klin Wochenschr* 50:478–480
- Förster H (1974) Laboratoriumsuntersuchungen bei Diabetes mellitus. In: Mehnert H, Schöffling K (Hrsg) Diabetologie in Klinik und Praxis; Thieme Verlag, Stuttgart, S 72–120
- Förster H (1978) Vergleich der Nebenwirkungen bei Infusionen von Glukose und von Glukoseaustauschstoffen. *Z Ernährungswiss* 17:210–223
- Fröberg J, Carlson LA, Karlsson C-G, Levi L, Seeman K (1969) Effects of coffee on catecholamine excretion and plasma lipids. In: Heim F, Ammon HPT (Hrsg) Coffein und andere Methylxanthine; Schattauer Verlag, Stuttgart, S 65–73
- Giordano G, Pompei A (1967) L'effetto adipocinetico della cafféina. *Arch „E Maragliano“ Patol Clin* 23:311–320
- Good C, Kramer H, Somogyi (1933) The determination of glycogene. *J Biol Chem* 100:485–491
- Haendel M, Munilla A (1929) Studien über den Stoffwechsel des Herzmuskels. *Biochem Z* 212:35–46
- Hales CN, Randle PJ (1963) Immunassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem J* 88:137–146
- Hammerl H, Kränzl CH, Nebosis G, Pichler O, Studlar M (1969) Verhalten der Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach Verabreichung verschiedener Kaffeessorten. In: Quatrième colloque international sur la chimie des cafés verts torréfiés et leurs dérivés. Amsterdam, S 226–231
- Hartmann H (1977) Zur Frage einer Wirkung von Äthylalkohol auf den Kohlenhydratstoffwechsel. *Med Dissertation Frankfurt/M*
- Haslbeck M, Mehnert H (1972) Diabetes mellitus und Kaffee. In: Czok G, Lang K (Hrsg) Physiologische, pharmakologische und klinische Wirkungen des Kaffees; Steinkopff Verlag, Darmstadt
- Heerlein W (1892) Das Coffein und das Kaffeedestillat in ihrer Beziehung zum

- Stoffwechsel. Arch Ges Physiol 52:165–185
- Heyden S, Escher M (1973) Kaffeekonsum aus ärztlicher Sicht. Schweiz Med Wochenschr 103:1509–1511
- Hirsch E (1915) Beitrag zur Salz- und Diuretinhyperglykämie. Hoppe-Seylers Z Physiol Chem 94:227–263
- Hohorst HJ (1957) Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure. Biochem Z 328:509–521
- Huggett ASG, Nixon DA (1957) Enzymatic determination of blood-glucose. Biochem J 66:12 (P)
- Ikeda GJ, Sapienza PP, McGinnes ML, Brugg LE, Walsh JJ, Collins TFX (1982) Blood levels of caffeine after oral administration of caffeine to pregnant rats. J Appl Tox 2:307–314
- Jacoby C (1895) Über künstlichen Nierendiabetes. Arch Exp Pathol Pharmakol 35:219–221
- Khan AU, Forney RB, Hughes FW (1964) Plasma free fatty acids in rat (...). Arch Int Pharmacodyn 151:466–474
- Klemperer (1897) Über regulatorische Glykosurie und renalen Diabetes. Verh Inn Med Berl 16:67–72
- Krámer M, Tarján R, Bedő M, Dworschák E, Jurics EW (1969) Die Wirkung von Coffein und Barbiturat auf den Stoffwechsel weißer Ratten. Nahrung 13, 7:587–598
- Lasch, F, Triger K (1933) Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kohlenhydratgehaltes im Herzmuskel. Z Gesamte Exp Med 88:588–598
- Lehmann J (1853) Über den Kaffee als Getränk in chemisch-physiologischer Hin-sicht. Ann Chem Pharm 87:205–217, 275–290
- Lotspeich WD (1949) The role of insulin in the metabolism of amino acids. J Biol Chem 179:175–180
- Luck JM, Morrison G, Wilbur LF (1928) The effect of Insulin on the amino acid content of blood. J Biol Chem 77:151–156
- Makoc Z, Vorel F (1968) The effect of caffeine and altitude hypoxia on some changes of tissue metabolism in the rat. Physiol Bohemoslov 17:241–247
- McDaniel ML (1977) Characterization of the uptake of the Methylxanthines Theo-phylline and caffeine in isolated pancreatic islets and their effect on D-Glucose transport. Endocrinology 101:1701–1708
- Naismith DJ, Akinyanju PA, Szanto S, Yudkin J (1970) The effect in volunteers of coffee and decaffeinated coffee on blood glucose, insulin, plasma lipids. Nutr Metab 12:144–151
- Nishi M (1909) Über den Mechanismus der Diuretinglykosurie. Arch Exp Pathol Pharmakol 61:402–417
- Orsucci PC, Ciampolini E, Dringoli R, Ravaioli P, Rubegni M (1968) Caffeina e quadro lipidico in giovani soggetti sani. Atti Accad Fisiocrit Siena Ser 13, 17:852–869
- Rall TW, Sutherland W (1958) Formation of a cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles. J Biol Chem 323:1065–1091
- Ratzmann KP, Riemer D, Männchen E (1974) Untersuchungen zur Koffeinwirkung auf Blutglukose, IRI-Konzentration und Lipolyseparameter beim Menschen. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 35:129–133
- Richter PF (1898) Diuretica und Glykosurie. Nebst Versuchen über Glykogenbil-dung. Z Klin Med 35:463–490
- Rose U (1903) Der Blutzuckergehalt des Kaninchen (...) und sein Verhalten im Diuretindiabetes. Arch Exp Pathol Pharmakol 50:15–45
- Runge F (1820) Neueste phytochemische Entdeckungen zur Begründung einer wissenschaftlichen Phytochemie. Reimers Verlag, Berlin
- Sachs M, Förster H (1981) Stoffwechselwirkungen von Coffein. Ernähr Umsch 28:305 und Selecta 23:2128–2094

- Sachs M (1984) Untersuchungen über die Wirkung von Coffein auf die Wirkung von Coffein auf ausgewählte Stoffwechselparameter in vivo. Med Dissertation, Frankfurt am Main
- Schlosberg AJ, Fernstrom JD, Kopczynski MC, Cusak BM, Gillis MA (1981) Acute effects of caffeine injection on neutral amino acids (...) in rats. Life Sci 29:173-183
- Schmidt FH (1961) Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. Klin Wochenschr 39:1244-1247
- Stenström T (1913) Über die Coffeinhypoglykämie. Biochem Z 49:225-231
- Strubelt O (1969) Über indirekt-sympathomimetische Wirkungen der Methylxanthine. In: Heim F, Ammon HPT (Hrsg) Coffein und andere Methylxanthine; Schattauer Verlag, Stuttgart, S 121-128
- Strubelt O, Wegener F, Siegers C-J (1970) Zur Frage der Hepatotoxizität von Coffein. Arzneim Forsch 20:473-476
- Studlar M (1973) Über den Einfluß von Coffein auf den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel des Menschen. Z Ernährungswiss 12:109
- Studlar M (1976) Stoffwechseluntersuchungen mit Kaffee und Coffein bei Gesunden, Diabetikern und Leberkranken. Z Ernährungswiss 15:80-91
- Trautmann A (1970) Über den Einfluß von Kaffe auf den Blutzucker von Diabetikern und Gesunden. Med Dissertation, Hamburg
- Trendelenburg P, Fleischhauer K (1913) Über den Einfluß des Zuckerstiches auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren. Z Gesamte Exp Med 1:369-396
- Tortora P, Burlini N, Hanozet GM, Guerritore A (1982) Effect of caffeine on glucose-induced inactivation of gluconeogenetic enzymes in *Saccharomyces cerevisiae*. Eur J Biochem 126:617-622
- Vaughan M (1961) Effect of hormones on glucose metabolism in adipose tissue. J Biol Chem 236:2196-2199
- Vinkelhau T (1969) Zur Wirkung der Methylxanthine Coffein (...) auf den Stoffwechsel. Med Dissertation, Münster
- Voit C (1860) Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel. München
- Wachmann A, Hattner RS, George B, Bernstein DS (1970) Effects of coffee ingestion on blood glucose and plasma radioimmunoreactive insulin responses to rapid intravenous infusion of glucose in normal man. Metab Clin Exp 19:539-546
- Wolf HP, Queisser W, Beck K (1969) Der initiale Phosphatabfall im Serum von Gesunden und Leberkranken nach intravenöser Verabreichung von Hexosen und Zuckeralkoholen. Klin Wochenschr 47:1084-1086
- Zeller W, Ammon HPT (1967) Einfluß von Koffein auf den Fettstoffwechsel bei Leberkranken. Z Gastroenterol 5:84-89
- Zeller W (1969) Über den Einfluß von Coffein bzw. Kaffee auf die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum. In: Heim F, Ammon HPT (Hrsg), Coffein und andere Methylxanthine; Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S 163-164 und 171-173

Eingegangen 6. Juli 1984

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Harald Förster, Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt am Main 70