



EN RAPPORT FRA

VIDENSRÅD FOR FOREBYGGELSE
KRISTIANIAGADE 12
2100 KØBENHAVN Ø

VFF@DADL.DK
WWW.VIDENSRAAD.DK

KAFFE, SUNDHED OG SYGDOM

AF
KJELD HERMANSEN

BODIL HAMMER BECH
LARS OVE DRAGSTED

LARS HYLDSTRUP
KASPER JØRGENSEN

MOGENS LYTKEN LARSEN
ANNE TJØNNELAND

KAFFE, SUNDHED OG SYGDOM

Udarbejdet af Kjeld Hermansen
Bodil Hammer Bech
Lars Ove Dragsted
Lars Hylstrup
Kasper Jørgensen
Mogens Lytken Larsen
Anne Tjønneland

Fagredaktion af Kirstine Krogholm

Oplysninger om danskernes indtag af kaffe udarbejdet af
postdoc Vibeke Kildegaard Knudsen, DTU Fødevareinstituttet,
Afdeling for Ernæring.

Rapporten kan frit downloades på
www.vidensraad.dk

ISBN 978-87-998156-2-3

Design af B14

2. udgave, 1. oplag
Publikationsår 2015

Udgivet første gang i 2012

Rapporten refereres Hermansen K, Bech BH, Dragsted
LO, Hylstrup L, Jørgensen K, Larsen
ML, Tjønneland A. Kaffe, sundhed og
sygdom. København.: Vidensråd for
Forebyggelse 2015:1-113

FORORD	5
KOMMISSORIUM OG ARBEJDSGRUPPENS SAMMENSÆTNING	6
METODE OG RAPPORTENS OPBYGNING	7
RAPPORTENS HOVEDKONKLUSIONER	8
1 INDLEDNING	11
1.1 KAFFENS HISTORIE	12
1.2 KAFFENS BOTANIK	13
1.3 KAFFENS BRYGNING	15
1.4 PRODUKTION OG IMPORT AF KAFFE	16
1.5 DANSKERNES KAFFEFORBRUG I RELATION TIL KØN, ALDER OG UDDANNELSE	16
1.6 LITTERATUR	22
2 BIOAKTIVE INDHOLDSTOFFER I KAFFE	23
2.1 SAMMENFATNING	24
2.2 METHYLYXANTHINER	25
2.3 MINERALER	27
2.4 MELANOIDINER	28
2.5 FENOLISKE SYRER	28
2.6 POLYFENOLER OG LIGNANER	28
2.7 ANDRE SYRER OG BASER	29
2.8 DITERPENER	29
2.9 AROMASTOFFER	29
2.10 TOKSISKE KOMPONENTER	30
2.11 LITTERATUR	31
3 TOTAL DØDELIGHED	35
3.1 SAMMENFATNING	36
3.2 LITTERATUR	38

4	KRÆFT	39
4.1	SAMMENFATNING	40
4.2	SAMLET KRÆFTRISIKO	41
4.3	KRÆFT I MUNDHULE, SVÆLG, SPISERØR OG ØVRE LUFTVEJE	41
4.4	KRÆFT I MAVESÆKKEN	42
4.5	KRÆFT I LEVEREN	42
4.6	KRÆFT I BUGSPYTKIRTLEN	42
4.7	KRÆFT I TYKTARM OG ENDETARM	42
4.8	LUNGEKRÆFT	43
4.9	KRÆFT I NYRERNE	43
4.10	KRÆFT I URINBLÆREN	43
4.11	BRYSTKRÆFT	44
4.12	KRÆFT I LIVMODEREN OG ÆGGESTOKKENE	44
4.13	KRÆFT I PROSTATA	44
4.14	VIRKNINGSMEKANISMER	44
4.15	LITTERATUR	46
5	HJERTEKARSYGDOMME	48
5.1	SAMMENFATNING	49
5.2	HJERTESYGDOM	50
5.3	APOLEKSI	51
5.4	HYPERTENSION	51
5.5	VIRKNINGSMEKANISMER	52
5.6	LITTERATUR	53
6	OSTEOPOROSE	55
6.1	SAMMENFATNING	56
6.2	KNOGLEMNERALINDHOLD	56
6.3	OSTEOPOROTISK BRUD	57
6.4	VIRKNINGSMEKANISMER	57
6.5	LITTERATUR	60
7	TYPE 2-DIABETES	61
7.1	SAMMENFATNING	62
7.2	TYPE 2-DIABETES I OBSERVERENDE UNDERSØGELSER	63
7.3	TYPE 2-DIABETES I INTERVENTIONSUNDERSØGELSER	65
7.4	VIRKNINGSMEKANISMER	66
7.5	LITTERATUR	68

8	NEUROPSYKIATRISKE SYGDOMSTILSTANDE	73
8.1	SAMMENFATNING	74
8.2	ALZHEIMERS SYGDOM	75
8.3	KOGNITIV SVÆKKELSE OVER TID	76
8.4	LET KOGNITIV SVÆKKELSE	77
8.5	DEMENS	77
8.6	PARKINSONS SYGDOM	78
8.7	ANGST	79
8.8	DEPRESSION	79
8.9	SELMORD	81
8.10	LITTERATUR	83
9	KOGNITIVE FUNKTIONER	89
9.1	SAMMENFATNING	90
9.2	REAKTIONSHASTIGHED OG ÅRVÅGENHED	90
9.3	SELEKTIV OPMÆRKSOMHED OG KONCENTRATION	91
9.4	INDLÆRING OG HUKOMMELSE	91
9.5	LITTERATUR	93
10	GRAVIDITET	96
10.1	SAMMENFATNING	97
10.2	FEKUNDITET	98
10.3	FOSTERDØD	99
10.4	FOR TIDLIG FØDSEL	100
10.5	FOSTERVÆKST OG FØDSELSVÆGT	100
10.6	MEDFØDTE MISDANNELSER	102
10.7	LITTERATUR	103
	SUMMARY	107
	ORDLISTE	110

FORORD

Danskerne er et af de mest kaffedrikkende folk i verden. I gennemsnit drikker hver person tre til fire kopper kaffe om dagen. Men hvad betyder kaffe egentlig for vores sundhed? Er det skadeligt eller ligefrem godt for helbredet? De spørgsmål har optaget eksperter og medier i årevis og har ledt til produktionen af en lang række videnskabelige undersøgelser om kaffe, der ofte samles op af medierne til baggrund for nyhedsartikler om kaffe. Men når medierne fokuserer på resultater fra enkeltstående undersøgelser, vil der fra tid til anden forekomme modstridende budskaber, og det har givet anledning til rigtig mange myter om kaffe og sundhed og en vis forvirring hos borgerne.

Kaffe er måske ikke den største risikofaktor set i en folkesundhedskontekst, men fordi kaffe er en så almindelig drik blandt os danskere, vil selv en lille effekt på sundheden være af betydning.

Vidensråd for Forebyggelse nedsatte i efteråret 2011 en arbejdsgruppe, som fik til opgave at samle og vurdere den videnskabelige litteratur

om kaffens betydning for sundhed og sygdom. Resultaterne heraf er samlet i denne rapport. Rapporten har fokus på effekterne af kaffe på total dødelighed og på de store folkesygdomme (kræft, hjertekarsygdom, osteoporose, type 2-diabetes og Alzheimers, demens og Parkinsons sygdom) og på kognitive funktioner samt graviditet.

Rapporten henvender sig til alle, der er interesserede i at vide mere om kaffe og sundhed – herunder sundhedspersonale, der skal rådgive borgere om sygdom og sundhed.

Det er Vidensrådets håb, at rapportens konklusioner vil bidrage til at skabe mere klarhed om, hvordan kaffe påvirker vores helbred, og at den vil blive brugt som et redskab til at optimere rådgivningen om indtaget af kaffe.

Morten Grønbæk

Formand for Vidensråd for Forebyggelse

KOMMISSORIUM OG ARBEJDSGRUPPENS SAMMENSÆTNING

Kaffe er et nydelsesmiddel verden over og en vigtig bestanddel af måltidskulturen i mange samfund. Danmark er den fjerde mest kaffedrikende nation i verden, og hver indbygger drikker i gennemsnit tre til fire kopper kaffe dagligt. Kaffe tillægges traditionelt både positive og negative effekter på helbredet, og mediernes og borgernes interesse for kaffe er stor. De positive effekter er underbygget af en række videnskabelige undersøgelser. Specielt inden for de seneste år er der publiceret resultater af en række observerende undersøgelser, der tyder på en sundhedsfremmende effekt af kaffe. Vidensråd for Forebyggelse ønsker derfor på baggrund af en gennemgang af den videnskabelige litteratur at foretage en vurdering af betydningen af kaffe for nogle af de store folkesygdomme (kræft, hjertekarsygdom, osteoporose, type 2-diabetes, demens, Parkinsons sygdom, depression og angst) samt for kognitive funktioner, selvmord, graviditet og reproduktion. Hvor det er muligt, vil forskellige kaffebrygningsmetoder og koffeinfri kaffe også vurderes.

Arbejdsgruppens formand er udpeget af formandskabet for Vidensråd for Forebyggelse, mens arbejdsgruppens medlemmer er udpeget i

fællesskab af formanden for arbejdsgruppen og formandskabet for Vidensråd for Forebyggelse. Arbejdsgruppens medlemmer er valgt ud fra deres faglige kompetencer i forhold til de emner i rapporten, som de dækker.

- › Overlæge, adj. professor, dr.med.
Kjeld Hermansen (formand)
- › Lektor, ph.d. Bodil Hammer Bech
- › Professor, ph.d. Lars Ove Dragsted
- › Overlæge, dr.med. Lars Hylstrup
- › Neuropsykolog Kasper Jørgensen
- › Ledende overlæge, adj. professor, dr.med.
Mogens Lytken Larsen
- › Overlæge, ph.d., dr.med., adj. professor
Anne Tjønneland

Konsulent, ph.d. Kirstine Krogholm fra Vidensrådets sekretariat har fungeret som projektleder og fagredaktør for arbejdsgruppen.

METODE OG RAPPORTENS OPBYGNING

Vidensrådets rapporter er baseret på en målrettet, faglig funderet søgestrategi, og der benyttes primært internationale systematiske oversigtsartikler, metaanalyser og større rapporter fra anerkendte tidsskrifter, forskningsinstitutioner og myndigheder. Dog kan væsentlige nyere enkeltstudier være medtaget, ligesom der er taget særligt hensyn til tilgængelige danske studier og relevansen i en dansk kontekst.

Denne rapport er en opdatering af første udgave, der udkom i 2012. Opdateringen omfatter nye videnskabelige undersøgelser, der er publiceret efter rapportens offentliggørelse. Der er kun medtaget litteratur, som ændrer rapportens oprindelige konklusioner eller tilføjer nye afgørende nuancer til de emner, som rapporten diskuterer.

Opdateringen af rapporten er foretaget af arbejdsgruppens medlemmer og er afsluttet i efteråret 2014.

Denne rapport er sammensat af flere forfatteres arbejde, og de enkelte afsnit kan læses selvstændigt. Rapporten består dels af en indledende del, der beskriver kaffens historie, botanik og forbrug samt en gennemgang af de bioaktive indholdsstoffer i kaffe, der potentielt kan forklare nogle af de sammenhænge mellem kaffe og sygdom, der er vist i ob-

serverende undersøgelser. Anden del af rapporten behandler den videnskabelige litteratur vedrørende kaffeforbrug og sygdom, og inden der dykkes ned i de enkelte sygdomme indledes med et kapitel om kaffe i relation til den totale dødelighed.

De kapitler, der omhandler kaffe og sygdom, er struktureret således, at de indledes med et selvstændigt afsnit, der sammenfatter og illustrerer kapitlets konklusioner vedrørende den pågældende sygdom eller tilstand og kaffeforbrug. Dernæst følger en mere detaljeret beskrivelse af den videnskabelige litteratur om den pågældende sygdom og kaffeforbruget til den særligt interesserede læser med sundhedsfaglig baggrund. Til slut følger der, i de fleste af afsnittene, en beskrivelse af nogle af de mulige bagvedliggende virkningsmekanismer for de eventuelt observerede sammenhænge mellem kaffeindtag og sygdom. For et hurtigt overblik over sammenhænge mellem kaffe og sygdom kan man derfor nøjes med at læse det første sammenfattende afsnit, som hvert kapitel i anden del af rapporten indledes med.

Når det har været muligt at skelne mellem de forskellige kaffebrygningsmetoder, og om kaffen er med eller ude koffein, er det søgt bemærket i teksten. Med hensyn til eventuelle sammenhænge mellem hhv. graviditet og kognitive funktioner og kaffeforbrug vedrører størstedelen af den videnskabelige litteratur primært koffein og dermed kun indirekte kaffe.

RAPPORTENS HOVEDKONKLUSIONER

Kaffens historie, botanik og brygning samt produktion og import

Kaffe fremstilles af kaffebønner, der gror på kaffe-træet/kaffebusken, som stammer fra det afrikanske kontinent, hvor dyrkningen af kaffe sandsynligvis begyndte i Kaffa-provinsen i Etiopien. Venetianske købmænd og pilgrimme menes at have bragt den ristede kaffebønne med til Europa i begyndelsen af det 17. århundrede. Botanisk tilhører kaffeslægten (*Coffea*) Krap-familien (*Rubiaceae*). De to mest dyrkede arter af kaffeslægten er Arabica-kaffe (navngivet af den svenske botaniker Carl von Linné), som udgør omkring trefjerdedele af den globale kaffeproduktion, samt Robusta-kaffe, som udgør hovedparten af resten. Danmark har siden 2005 importeret knap 50.000 ton kaffe om året, især fra Brasilien. Der er fire overordnede måder at brygge kaffe på, afhængigt af hvordan det varme vand introduceres til de maledede kaffebønner (kogning, iblødsætning, filtrering og tryk).

Danskernes kaffeforbrug

Danskerne drikker i gennemsnit tre til fire kopper kaffe om dagen. Det placerer os på globalt plan på en 4. plads i kaffeforbrug pr. indbygger. I Danmark drikker 86 % af alle mænd og 76 % af alle kvinder kaffe, og mænd drikker gennemsnitligt lidt mere kaffe end kvinder. For både danske mænd og kvinder er der et stigende forbrug af kaffe med alderen op til 45-64 år, og det er generelt dem med længst uddannelse, der drikker mindst kaffe. Kaffeforbruget har været konstant for mænd i de seneste år, men er let faldende for kvinder.

Bioaktive indholdsstoffer

Kaffe har en meget kompleks kemisk sammensætning og indeholder en række stoffer, som hos

kaffedrikkere med et moderat indtag kan have biologiske effekt. Blandt de væsentligste bioaktive indholdsstoffer i kaffe er koffein, cafestol, kahweol, klorogensyrer, trigonellin og magnesium. Forbindelserne kan virke på centralnervesystemet, fedtstofskiftet, glukosestofskiftet og på omsætningen og udskillelsen af fremmedstoffer, herunder kræftfremkaldende stoffer.

Kaffe og total dødelighed

Der er hverken hos mænd eller kvinder fundet holddepunkt for, at et moderat kaffeforbrug er associeret med øget dødelighed. De seneste metaanalyser tyder derimod på, at kaffeforbrug er associeret med reduceret total og kardiovaskulær dødelighed, men ikke med ændret dødelighed af cancer.

Kræft

Der er overbevisende evidens for, at der ikke er nogen sammenhæng mellem kaffeforbrug og risikoen for kræft i bugspytkirtlen og i nyrerne. Og det er fundet, at et regelmæssigt kaffeindtag er associeret med en lavere samlet kræftisiko i observerende undersøgelser. Et moderat forbrug af kaffe på 3-4 kopper om dagen øger ikke risikoen for kræft for en række af de almindeligste kræftsygdomme, men ser ud til at have en mulig beskyttende effekt, specielt i relation til lever, mundhule, svælg, livmoder samt tyk- og endetarm. Der er nogle data, der tyder på, at et meget højt forbrug af kaffe kan øge risikoen for blære- og lungekræft, men der mangler data fra ikke-rygere, så en eventuel confounder-effekt af rygning kan ikke udelukkes.

Hjertekarsygdome

Der er overbevisende evidens for, at der ikke er sammenhæng mellem indtag af filterkaffe og udviklingen af forhøjet blodtryk. Det er fundet, at moderat kaffeindtagelse er associeret med lavere risiko for hjertekarsygdome. Den laveste risiko ses ved et dagligt forbrug på 3-5 kopper kaffe. Der er også fundet en sammenhæng mellem kaffebrug og nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom, hjerteinsufficiens samt udvikling af blodprop eller blødning i hjernen. Indtag af kogekaffe, stempel- og espressokaffe har i nogle undersøgelser fremkaldt en øgning i total- og LDL-kolesterol, der kan øge risikoen for hjertekarsygdomme, mens filterkaffe ikke har denne virkning. Der er behov for flere langtidsundersøgelser, der kan belyse effekten af kogekaffe, stempelkaffe og espressokaffe på risikoen for hjertekarsygdome.

Osteoporose

Kaffens koffein ser ud til at nedsætte knoglemineralindholdet og øge risikoen for osteoporotiske brud, hvis kalciumindtaget er lavt (mindre end 700 mg/dag). Dette skyldes øget kalciumudskillelse i nyrerne og dermed øget knoglenedbrydning. Et kalciumindtag svarende til 40 mg (fx 30 ml mælk) pr. kop kaffe kan dog kompensere for dette tab. Nye data tyder ikke på, at kaffe øger risikoen for knoglebrud hos kvinder eller mænd.

Type 2-diabetes

Indtag af både koffeinfri og koffeinholdig kaffe har vist en overbevisende beskyttende effekt på udvikling af type 2-diabetes. Et dagligt forbrug på 3-4 kopper kaffe ser ud til at reducere risikoen for at udvikle type 2-diabetes med 25 % eller mere. For hver ekstra kop kaffe der drikkes, op til 6-8 kopper kaffe dagligt, ses en 5-10 % lavere relativ risiko for at udvikle type 2-diabetes.

Neuropsykiatriske sygdomstilstande

Indtag af kaffe har vist en overbevisende beskyttende effekt på udvikling af Parkinsons sygdom svarende til en risikoreduktion på ca. 25 %. Tilsvarende er kaffe i de fleste undersøgelser associeret med en mindsket risiko for udvikling af Alzheimers sygdom, om end resultaterne præges af en vis heterogenitet. Observerende undersøgelser tyder på, at et dagligt kaffeindtag har en beskyttende effekt imod depression og selvmord. Koffein - især i doser højere end 400 mg - kan have en umiddelbar angstfremkaldende virkning på personer, der i forvejen har en angstlidelse.

Kognitive funktioner

Kaffedrikkere, der i en kortere periode har været uden kaffe, oplever på kort sigt en øgning i det kognitive præstationsniveau inden for områder som reaktionshastighed, årvågenhed, selektiv opmærksomhed og koncentration efter en koffeindosis svarende til indholdet i 1-5 kopper kaffe. Koffein synes derimod ikke at have nogen specifik effekt på indlæring eller hukommelse. Det er muligt, at den tilsyneladende præstationsfremmende effekt primært afspejler, at koffein afhjælper træthed og andre negative kognitive virkninger forbundet med koffeinabstinens.

Graviditet

Et dagligt koffeinforbrug på op til 300 mg/dag (svarende til < 3 kopper kaffe) har ingen betydning for evnen til at opnå graviditet eller risikoen for spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel, medfødte misdannelser eller reduceret fostervækst. Det er usikkert, om et større forbrug kan have betydning for negative graviditetsudfald.

Samlet konklusion

Rapporten konkluderer således samlet, at et moderat indtag på 3-4 kopper kaffe om dagen har en overbevisende beskyttende effekt mod udvikling

af type 2-diabetes og Parkinsons sygdom. Nyere studier tyder også på, at kaffe kan mindske risikoen for blodprop og blødning i hjernen. Andre studier peger i retningen af, at et kaffeindtag sænker den samlede kræftisiko og beskytter mod Alzheimers sygdom, selvmord og depression samt kræft i mundhule, svælg, lever, tyk- og endetarm samt livmoder, men her er der brug for mere forskning. Der er desuden nogle få grupper, dvs. personer med en angstlidelse, gravide og personer, der har en lavt calciumindtag, der skal være lidt varsomme med kaffeindtaget.

Baggrundslitteraturens beskaffenhed

Der findes kun et fåtal af kortvarige, mindre interventionsundersøgelser, som bidrager med evidens om sammenhænge mellem kaffeindtag og risiko for de store folkesygdomme. I praksis er det yderst vanskeligt at gennemføre længerevarende, randomiserede, kontrollerede interventionsundersøgelser med kaffe på større grupper af mennesker. Hovedparten af vores viden om sammenhænge mellem kaffeindtag og udvikling af sygdom stammer derfor fra observerende undersøgelser. Ulempen ved observerende undersøgelser er, at de ikke tillader, at der drages konklusioner om årsag og virkning, men om mulige associationer. Der kan samtidig være andre livsstilsfaktorer, som optræder i sammenhæng med kaffeindtag, og som man ikke har kunnet korrigere for i tilstrækkelig grad (fx rygning, manglende fysisk aktivitet, socialt samvær, socialt netværk, etc.).

Skelnen mellem brygningsmetoder og kaffe med og uden koffein

Vores ambition var at vurdere effekten af de forskellige kaffetilberedningsmetoder. Den foreliggende litteratur indeholder dog oftest utilstrækkeligt med oplysninger til at skelne mellem effekter af forskellige kaffearter og brygningsmetoder samt af tilsætning af sukker, sødestoffer, fløde eller mælk til kaffen. Kun i begrænset omfang har der i studierne

været oplysninger om indtaget af kaffe med og uden koffein, og så stammer hovedparten af de data, der er indsamlet og danner baggrund for rapportens konklusioner vedrørende sammenhænge mellem kaffe og hhv. hjertekarsygdom og type 2-diabetes, fra filterkaffe. For de andre behandlede sygdomme og kognitive funktioner hos raske personer er der ikke systematisk blevet skelnet mellem de forskellige brygningsmetoder.

Forskningsbehov

Hovedparten af den foreliggende evidens stammer fra personer uden kendt sygdom. Der er behov for undersøgelser hos personer, som allerede er syge og har fx kræft, hjertekarsygdom, hyperkolesterolemie, hypertension, osteoporose, type 2-diabetes eller neurologiske sygdomme. Vores viden om betydningen af bryggemetode er beskeden, og danskernes kaffevaner har desuden ændret sig i løbet af de sidste år. Tidligere var danskernes foretrukne kaffebrygningsmetode filterkaffe eventuelt tilsat lidt mælk eller sukker. Sort kaffe har et kalorieindhold på omkring nul. Nu indtages kaffe især i den yngre generation ofte på andre måder end som filterkaffe (fx espresso, stempelkandekaffe eller pulverkaffe). Og det er blevet almindeligt at tilsætte store mængder af opvarmet mælk til disse typer af kaffe, således at kaffeservering bidrager med et væsentligt ekstra energiindhold. Der mangler derfor langtidsundersøgelser af effekten af bl.a. kaffe, der ikke er filtreret (fx espresso, stempelkaffe og kogekaffe). Der er et behov for at afklare, hvordan virkningen af koffein og andre indholdsstoffer i kaffe påvirkes af personens arveanlæg samt miljøfaktorer. Fremtidige undersøgelser skal belyse om genetisk disposition medfører, at nogle individer har større eller mindre risiko for at udvikle sygdom, hvis de er kaffedrikkere. Det ville være ønskeligt at få gennemført større og mere langvarige interventionsstudier for at afdække eventuelle årsagssammenhænge.



1

INDLEDNING

I DET FØLGENDE VIL KAFFENS HISTORIE, BOTANIK, BRYGNING, PRODUKTION OG IMPORT, SAMT DANSKERNES FORBRUG I FORHOLD TIL KØN, ALDER OG UDDANNELSESNIVEAU BLIVE BESKREVET.

1.1 KAFFENS HISTORIE

Ordet "kaffe" stammer fra det arabiske ord "qahwa". Kaffe er både betegnelse for den drik, der laves ved at blande tørrede, ristede og malede kaffebønner med vand nær kogepunktet, samt for kaffetræet, hvorpå bønnerne gror. Tilbage i forhistorisk tid har man sandsynligvis plukket de modne bær fra kaffeplanten og spist frugtkødet. Først senere fandt man på at udnytte bønnerne og deres aromatiske smag til at lave et udkog, der ligner det, vi i dag forstår ved kaffe. Dyrkningen af kaffe begyndte sandsynligvis i Etiopien i Kaffa-provinsen. Herfra kom den til Yemen via havnebyen Mokka. Fra Yemen udbredtes kaffe videre ud i den arabiske verden, og i begyndelsen af det 17. århundrede menes venetianske købmænd og pilgrimme at have bragt den ristede kaffebønne med til Europa (1).

I 1665 nævnes kaffedrikken for første gang i Danmark, og datidens tekster tyder på, at kaffe i begyndelsen blev betragtet som en slags medicin, og at den var en populær drik blandt kongelige europæere. Blandt andet skrev lægen Thomas Bartholin i et brev, at: *"Kaffen har meget hurtigt sat sig paa Herresædet hos Europas Hoffer, ikke just fordi den smager godt, men fordi den er noget nyt; man siger, at den giver Madlyst og gjør Aarvaagen"* (2).

Og kort tid derefter, i 1669, skrev redaktøren af avisen "Den danske Mercurius" og hofpoeten Anders Bording: *"I disse tider oplever man, at noget nyt og sært føres til de nordiske lande. Man kalder det "sukkerlade", "the" og "koffi". Men, om det er til nogen som helst gavn for danskerne, har jeg svært ved at finde ud af. Mange lovpriser det ellers, og meget bliver skrevet om det. At det er et lægemiddel, som kan drive alverdens sygdomme på flugt. Dog synes det mig mere at være virksomt af navn end af gavn. Jeg priser humle-øl og andre kendte drikke, frem for sligt fremmed kram, hvis kraft jeg ikke kender. Lad Indian og Tyrk fylde sig med sådant. Jeg har øl, vin og mjød, og det er hjælp nok til mig"* (3).

Kaffebrygning gjorde således sit indtog i det 17. århundrede, hvor kaffehuse også begyndte at dukke op mange steder i Europa, inklusive i Danmark. Det er beskedent, hvad der findes af oplysninger om, hvem der drak den nye drik den første tid efter introduktionen i Danmark. Det er dog nærliggende, at kaffe var forbeholdt meget velstillede folk, idet prisen var særdeles høj, da Danmark ikke havde kaffe i sine egne kolonier (3). Det var nok baggrunden for kaffeforbuddet, der forbød almuen på landet at drikke kaffe. Denne "Lov til Overdaadigheds Begrænsning i Bondestanden" var gældende fra 1783 – 1799.

I løbet af det 18. århundrede steg forbruget dog, og meget tyder på, at de nye drikkevaner havde betydning for datidens opgør mod "drukkenskab", hvilket bl.a. kom til udtryk hos en af tidens store forfattere, Ludvig Holberg. I hans berømte komedie, Barselsstuen (epistola XCI) lyder det bl.a.: "Hvis ingen anden Nytte var ved Thee og Café, var dog denne, at Drukkenskab, som tilforn gik saa meget i Svang, derved temmelig er kommen af Brug. Nu kand vore Hustruer og Døttre gjøre 10 Visiter en Eftermiddag, og komme gandske ædrue tilbage. Dette kunde ikke skee i gamle Dage, da man intet andet havde at byde de Besøgende, uden Gylden-Vand, Sek, Spanskbitter-Viin, Luttendrank, og andet" (4). Et andet eksempel på kampen mellem kaffe og alkohol stammer fra starten af det 20. århundrede, hvor Københavnske Kvinders Kaffevoerne i stor stil solgte kaffe til arbejdere på de store arbejdspladser og centrale torve i byen. Det gav arbejderne mulighed for at bytte øllet ud med en kop kaffe (3). Op til 2. verdenskrig var kaffe blevet danskernes nationaldrik nr. et, og på verdensplan indtog danskeren en tredjeplads (3). Krigen betød dog, at kaffeimporten til Danmark næsten stoppede, og at kaffe derfor blev rationeret. I stedet blev der udviklet erstatningskaffe – fx Richs og Danmark – der blev fremstillet af bl.a. cikorieod, rug og sukkerroe. Det er især efter 2. verdenskrig, at forbruget har ligget højt – ikke blot i Danmark, men i hele Norden (3, 5) (Tabel 1.1).

Oplysninger om den danske import af kaffe de senere år fremgår af afsnit 1.4.

1.2 KAFFENS BOTANIK

Kaffeslægten (*Coffea*) tilhører Krap-familien (Rubiaceae), og de to mest dyrkede arter af kaffeslægten er *Coffea arabica* Linné (refereret til som Arabica-kaffe) og *Coffea canephora* Pierre (refereret til som Robusta-kaffe) (6).

→ TABEL 1.1

Top 5 over kaffeforbrug i år 2011 (5).

LAND	KG PR. PERSON/ÅR
FINLAND	➤ 12.0
NORGE	➤ 9.9
ISLAND	➤ 9.0
DANMARK	➤ 8.7
SVERIGE	➤ 8.2

Arabica-kaffe udgør omkring tredjedele af den globale kaffeproduktion og er den oprindelige østafrikanske kaffeart. Den fik sit navn af den svenske botaniker Carl von Linné i 1753, som fejlagtigt troede, at kaffen stammede fra den arabiske halvø (7). Den dyrkes i dag især i Latinamerika, Central- og Østafrika, Indien og Indonesien og er kendt for sin syrlige aroma og milde smag. Arabica-kaffeplanten er et lille træ, der får røde, ovale frugter, som modner på 7-9 måneder (Figur 1.1). Den indeholder normalt to flade frø (kaffebønner) med et koffeinindhold på 0,8-1,4 % og et årligt udbytte på 1.500-3.000 kg bønner/ha svarende til, at en enkelt kaffebusk årligt giver ca. 1 kg bønner (6, 8).

Robusta-kaffe blev opdaget i Congo i 1898 og er i dag mest udbredt i Vest- og Centralafrika, Sydøstasien og i nogen grad i Brasilien. Den bidrager med ca. en fjerdedel af verdensproduktionen, og den er, som navnet antyder, meget modstandsdygtig og kan dyrkes under vanskeligere forhold end Arabica-kaffe. Robusta-kaffe er kendt for sin kraftige og bitre aroma, og den gennemsnitlige plante er en stor busk eller et træ, der kan blive op til 10 m i

→ FIGUR 1.1

Illustration af *Coffea arabica* L. plante, bær og bønner (9).



højden. De røde og rundede frugter modner på 10-11 måneder og indeholder normalt 2 ovale frø (kaffebønner) med et koffeinindhold på 1,7-4 %. Udbyttet er mellem 2.300 – 4.000 kg/ha (8).

To andre kaffearter, der dyrkes i beskeden skala, er *Coffea liberica* og *Coffea dewevrei* (8).

1.3 KAFFENS BRYGNING

Mens befolkningen i de kaffeproducerende lande ofte drikker deres kaffe ublandet, drikker forbrugerne i andre lande for det meste en blanding af flere forskellige kaffearter. Kaffe drikkes normalt umiddelbart efter brygning og serveres i kopper, hvis størrelse ofte hænger sammen med brygningsmetoden. De mest koncentrerede brygningsmetoder, fx espressokaffe, serveres typisk i små 30-50 ml kopper, mens filterkaffe eller café latte i dag typisk serveres i kopper på 150-300 ml. Ofte er koncentrationsangivelser i videnskabelige undersøgelser givet pr. 'kop kaffe', hvor volumen altså kan variere noget med brygningstype, men hvor volumen som nævnt også typisk afspejler, hvor koncentreret kaffedrikken er. I den videnskabelige litteratur om kaffe støder man ofte på betegnelserne: et lavt, et moderat eller et højt indtag af kaffe. Men der er ingen konsensus omkring, hvad det præcist svarer til, da dette bl.a. er afhængigt af, hvad der er det normale indtag i det land, hvor undersøgelsen er foretaget. I dansk sammenhæng kan et dagligt indtag på mere end 5 kopper kaffe opfattes som højt, 3-5 kopper som moderat og mindre end 3 kopper som lavt. Der er fire overordnede måder at brygge kaffe på, afhængigt af, hvordan det varme vand introduceres til de malede kaffebønner. De fire måder omfatter kogning, iblødsætning, filtrering og tryk. Den mest anvendte kaffebrygningsmetode i Danmark er filtrering (10). I en mindre dansk undersøgelse om den foretrukne kaffebrygningsmetode

med 1382 deltagere fra 2011 svarede 38 % af de adspurgte, at de foretrak filterkaffe, 28 % foretrak pulverkaffe, 19 % stempelkaffe og 13 % espressokaffe, mens 6 % svarede, at de foretrak "anden form for kaffe" (11). En anden mindre undersøgelse peger på, at danskernes kaffevaner har ændret sig over de sidste år, og at de unge fx drikker mere pulverkaffe end de ældre (12).

I Norge, Sverige og Finland blev der tidligere drukket en del kogekaffe, men dette forbrug har været støt faldende de senere år. Også i sydeuropæiske lande og i Mellemøsten drikkes kogekaffe, som kaldes græsk eller tyrkisk kaffe. Den præcise brygningsmetode kan variere lidt. Den skandinaviske kogekaffe brygges ved at opvarme vand og groftmalede kaffebønner til 90-95 °C fx i en gryde eller kedel. Til sidst tilsættes en lille mængde koldt vand, så kaffen bliver klarere, og grumset bundfældes. Dernæst hældes kaffen direkte i koppen uden nogen form for filtrering (10).

Iblødsætning af malede kaffebønner er en anden måde at brygge kaffe på. Denne kaldes i daglig tale ofte for stempelkaffe (også kendt som "a french press" eller "cafetière"). Stempelkaffe laves på en cylinder, hvori der er et stempel med et grovmasket metal- eller nylonfilter. De groftmalede kaffebønner placeres i cylinderen og 94-96 °C varmt vand hældes over, hvorefter der røres et par gange. Efter ca. 4 minutter presses stemplet i bund, så kaffegrumset bliver skilt fra væsken (10).

Filterkaffe (også kendt som "american coffee") laves ved at lade varmt vand (92-100 °C) dryppe igennem fintmalet kaffebønner, der er lagt i et kaffefilter af papir, der er placeret i en filterholder. Filterkaffe kan laves manuelt ved at hælde varmt vand igennem en simpel filterholder, eller der kan anvendes automatiserede systemer, hvoraf den mest populære er kaffemaskinen (10).

Den sidste af de fire overordnede måder at brygge kaffe på er via tryk, hvorved man får en espressokaffe. Espressokaffe brygges i en espressomaskine ved at tvinge varmt vand (91-95 °C) gennem en letpakket matrix af ekstra fintmalede kaffebønner vha. et tryk. Espressokaffe er en stærk kaffe med et gyldent lag skum (crema) på toppen. Espressokaffe kan drikkes rent eller som caffè latte (1/3 espressokaffe og 2/3 varmet mælk), cortado (halvt espressokaffe, halvt varmet mælk), cappuccino (1/3 espressokaffe, 1/3 varmet mælk og 1/3 mælkeskum) og caffè macchiato (halvt espresso-kaffe, halvt mælkeskum) (13).

Gennem de senere år er kaffebrygning med de såkaldte kaffekapsler (også kaldet kaffepuder eller kaffepods) blevet populært. En kaffekapsel er almindeligvis en forseglede kapsel af aluminium eller plastik, der sættes i en kapselkaffemaskine. Kapslen indeholder typisk fint formalet kaffe pakket ind i et papirfilter til en enkelt kop. En eller flere stifter prikker hul i kapslens top og bund, og maskinen pumper opvarmet vand gennem kaffen i kapslen under tryk, hvorefter den færdige kaffe løber ned i koppen eller glasset (10). Ligeledes er forbruget af pulverkaffe (også kaldet "instant coffee") vokset. Pulverkaffe brygges industrielt ved ekstraktion ved høj temperatur efterfulgt af bl.a. inddampning samt fryse- eller spraytørring, så man får et pulver, der kan opløses i varmt vand (14).

1.4 PRODUKTION OG IMPORT AF KAFFE

Ifølge FN's Fødevare- og landbrugsorganisation (FAO) var Brasilien i 2009 det land i verden, der producerede mest kaffe efterfulgt af lande som Vietnam, Colombia og Indonesien (Tabel 1.2) (15).

Som det ses af Tabel 1.3, bidrog Brasilien, Vietnam, Uganda, Peru og Colombia mest til den danske

import af rå kaffebønner i 2010. Dette varierer i øvrigt lidt fra år til år, men Brasilien er oftest hovedleverandør (16).

Som det fremgår af Tabel 1.4, har den årlige danske import af rå kaffebønner i perioden 2006 - 2010 været mellem 30.889 - 35.592 ton, mens den årlige import af brændt kaffe med koffein var mellem 12.263 - 14.444 ton. Det fremgår også af Tabel 1.4, at importen af brændt koffeinfri kaffe i samme periode har været betydelig mindre svarende til mellem 94 - 269 ton/år (17).

1.5 DANSKERNES KAFFEFORBRUG I RELATION TIL KØN, ALDER OG UDDANNELSE

I dette afsnit beskrives indtaget af kaffe i et repræsentativt udsnit af den voksne danske befolkning (15-75 år). Data stammer fra "Den nationale undersøgelse af danskernes kost og fysiske aktivitet", som er en landsdækkende tværnsnitsundersøgelse, hvor der ud over data om deltagernes kost og fysiske aktivitet, indsamles oplysninger om en række demografiske faktorer for et repræsentativt udsnit af befolkningen. Der er gjort rede for repræsentativiteten af undersøgelseerne i rapporterne "Danskernes kostvaner 2003-2008" (18) og "Danskernes kostvaner 2000-2002" (19). Undersøgelsen gennemføres af DTU Fødevareinstituttet, Afdeling for Ernæring. Information om kost indsamles vha. en fortrykt, syvdages kostdagbog. Indtag af kaffe registreres ved alle måltider og omfatter al drikkeklar kaffe, dvs. filterkaffe, stempelkaffe, espresso- og pulverkaffe. Kaffeindtaget er her opgjort for mænd og kvinder hver for sig, og der er set på udviklingen i kaffeforbruget over to tidsperioder (2000-2002 og 2003-2008). Desuden er kaffeindtaget opgjort i fire aldersgrupper (15-24 år, 25-44 år, 45-64 år og 65-75 år) samt for fire niveauer af uddannelse (grundskole, erhvervsfaglig uddannelse,

→ **TABEL 1.2**

Top 10 over producenter af rå kaffebønner i år 2009 (15).

LAND	TONS
BRASILIE	› 2.440.000
VIETNAM	› 1.180.000
COLOMBIA	› 890.000
INDONESIEN	› 700.000
INDIEN	› 290.000
ETIOPIEN	› 270.000
PERU	› 260.000
MEXICO	› 250.000
GUATEMALA	› 25.000
HONDURAS	› 21.000

kort videregående uddannelse og mellemlang/lang uddannelse). For de to perioder indgår der data for hhv. 3.297 og 3.528 personer, fordelt på 1.526 mænd og 1.771 kvinder i 2000-2002 og 1.639 mænd og 1.889 kvinder i 2003-2008. Nøgletal for danskernes kaffeforbrug findes i Tabel 1.5.

Udvikling i kaffeforbruget over tid

I alt havde 86 % af mændene (n = 2.732) og 76 % af kvinderne (n = 2.782) anført, at de havde drukket kaffe i de to tidsperioder (2000-2002 og 2003-2008). I Tabel 1.6 ses det gennemsnitlige kaffeindtag (kopper/dag) for hele studiepopulationen,

→ **TABEL 1.3**

Top 10 over import af rå kaffebønner til Danmark i 2010 (16).

LAND	%
BRASILIE	› 16,1
VIETNAM	› 6,8
UGANDA	› 5,3
PERU	› 5,0
COLOMBIA	› 3,1
INDONESIEN	› 2,1
HONDURAS	› 1,9
MEXICO	› 1,2
TANZANIA	› 0,9
BURUNDI	› 0,8
ANDRE	› 56,8
TOTAL	› 100

samt for de personer, der har anført, at de drikker kaffe (kaffedrikkere), opdelt på køn i de to tidsperioder. De resterende resultater på kaffeforbrug i dette afsnit gælder for hele studiepopulationen, dvs. summen af kaffedrikkere og ikke-kaffedrikkere. Det fremgår, at kaffeforbruget for mænds vedkommende er uændret i de to perioder, mens der blandt kvinder ses et fald i kaffeforbruget fra 2000-2002 til 2003-2008. Det kan også ses, at mænd

→ **TABEL 1.4**

Den totale import af kaffe i årene 2005-2010, fordelt på rå kaffebønner, brændt kaffe med koffein og brændt kaffe uden koffein (17).

	2006	2007	2008	2009	2010
RÅ KAFFEBØNNER	› 34.756	› 34.928	› 33.764	› 30.889	› 35.592
BRÆNDT KAFFE MED KOFFEIN	› 14.125	› 14.444	› 16.006	› 12.263	› 13.412
BRÆNDT KAFFE UDEN KOFFEIN	› 121	› 94	› 269	› 181	› 175
TOTAL	› 49.001	› 49.466	› 46.208	› 43.333	› 49.179

har et gennemsnitligt højere forbrug af kaffe end kvinder i begge perioder. Blandt kaffedrikkere var det gennemsnitlige kaffeindtag 4,2 kopper/dag (4,5 kopper/dag for mænd og 3,9 kopper/dag for kvinder) i 2000-2002, og i den efterfølgende periode var det gennemsnitlige indtag 3,9 kopper/dag (4,5 kopper/dag for mænd og 3,4 kopper/dag for kvinder). Mænds højere kaffeforbrug skyldes dels, at flere mænd end kvinder drikker kaffe, og dels at en større andel af de kaffedrikkende mænd drikker mere end 5 kopper om dagen (Tabel 1.7).

Kaffeforbrug i forhold til alder

Det gennemsnitlige indtag af kaffe (kopper/dag) i de fire aldersgrupper er vist for begge køn for de to tidsperioder i Tabel 1.8. Det fremgår her, at det markant laveste indtag af kaffe er i aldersgruppen 15-24 år. For både mænds og kvinders vedkommende er der et stigende forbrug af kaffe med

stigende alder op til 45-64 år. For kvinder ses et fald i det gennemsnitlige kaffeforbrug i alle aldersgrupper fra 2000-2002 til 2003-2008.

Kaffeforbrug i forhold til uddannelse

Da mange i den yngste aldersgruppe (15-24 år) endnu ikke har afsluttet deres uddannelse, og derfor er anbragt i grundskolekategorien, er fordelingen af de fire niveauer af uddannelse skæv i denne aldersgruppe. For at kunne undersøge om indtaget af kaffe er relateret til uddannelsesniveaue, er den yngste aldersgruppe derfor udeladt af denne analyse. Tabel 1.9 indeholder således kun data for personer over 24 år. I Tabel 1.9 ses bl.a., at kaffeforbruget varierer med længden af uddannelsen, især for kvindernes vedkommende.

→ **TABEL 1.5**

Nøgletal for danskernes kaffeforbrug.

	KVINDER	MÆND
HVOR MANGE % AF DEN DANSKE BEFOLKNING DRIKKER KAFFE?	› 76 %	› 86 %
HVAD ER KAFFEDRIKKERNES GENNEMSNI TSINDTAG?	› 3,9 kopper/dag i 2002–2002 › 3,4 kopper/dag i 2003–2008	› 4,5 kopper/dag i 2000–2002 › 4,5 kopper/dag i 2003–2008
HVAD ER DANSKERNES GENNEMSNI TSINDTAG*?	› 3,0 kopper/dag i 2000–2002 › 2,6 kopper/dag i 2003–2008	› 3,9 kopper/dag i 2000–2002 › 3,9 kopper/dag i 2003–2008
HVEM DRIKKER MEST KAFFE?*	› 45–64-årige med grundskole-uddannelse (4,6 kopper/dag)	› 45–64-årige med grundskole-uddannelse (5,3 kopper/dag)
HVEM DRIKKER MINDST KAFFE?*	› 25–44-årige med videregående uddannelse (1,9 kopper/dag)	› 25–44-årige med videregående uddannelse (3,4 kopper/dag)
ER DER FORSKEL I GENNEMSNI TSFORBRUG I OPGØRELSES- PERIODERNE?*	› Det gennemsnitlige kaffeforbrug er lavest i sidste opgørelses- periode (2003–2008)	› Ingen forskel i kaffeforbrug de to opgørelsesperioder imellem (2000–2002 og 2003–2008)
HVILKEN ALDERSGRUPPE DRIKKER MEST KAFFE?*	› 45–64-årige	› 45–64-årige

* HELE STUDI EPOPULATIONEN, DVS. BÅDE KAFFEDRIKKERE OG IKKE-KAFFEDRIKKERE

→ **TABEL 1.6**

Gennemsnitligt kaffeindtag (kopper/dag) for hele studiepopulationen samt for kaffedrikkere fordelt på mænd og kvinder i de to tidsperioder.

	HELE STUDI EPOPULATIONEN		KAFFEDRIKKERE	
	MÆND	KVINDER	MÆND (86%)	KVINDER (76%)
2000–2002	› 3,9	› 3,0	› 4,5	› 3,9
2003–2008	› 3,9	› 2,6	› 4,5	› 3,4

→ TABEL 1.7

Gennemsnitligt antal kopper kaffe der drikkes pr. dag af mænd og kvinder i hhv. 2000-2002 og 2003-2008.

	2000-2002		2003-2008	
	MÆND (%)	KVINDER (%)	MÆND (%)	KVINDER (%)
0 KOPPER	› 14	› 24	› 14	› 24
< 1-2 KOPPER	› 29	› 31	› 28	› 35
3-4 KOPPER	› 26	› 24	› 27	› 25
5 OG DEROVER	› 32	› 22	› 32	› 16

→ TABEL 1.8

Gennemsnitligt indtag af kaffe (antal kopper/dag) for samtlige mænd og kvinder i opdelt i fire aldersgrupper i 2000-2002 og 2003-2008.

	2000-2002			2003-2008		
	MÆND	KVINDER	ALLE	MÆND	KVINDER	ALLE
15-24 ÅR	› 1.0	› 0.5	› 0.7	› 0.6	› 0.4	› 0.5
25-44 ÅR	› 3.8	› 2.9	› 3.3	› 3.7	› 2.2	› 2.9
45-64 ÅR	› 5.0	› 4.1	› 4.5	› 4.7	› 3.5	› 4.1
65-75 ÅR	› 4.0	› 3.9	› 4.0	› 4.0	› 3.3	› 3.7
ALLE	› 3.9	› 3.0	› 3.4	› 3.9	› 2.6	› 3.2

→ **TABEL 1.9**

Gennemsnitligt indtag af kaffe (kopper/dag) i fire uddannelseskategorier, for mænd og kvinder (25-75 år) i de to tidsperioder 2000-2002 og 2003-2008.

	2000-2002		2003-2008	
	MÆND	KVINDER	MÆND	KVINDER
GRUNDSKOLE	› 5.0	› 4.3	› 4.3	› 3.5
ERHVERVSFAGLIG UDDANNELSE	› 4.2	› 3.6	› 4.5	› 3.2
KORT VIDeregående	› 4.3	› 3.1	› 3.9	› 2.8
LANG OG MELLEMLANG VIDeregående	› 4.0	› 2.9	› 3.9	› 2.4

Kaffeforbrug i forhold til køn, alder, uddannelse og tidsperiode

Hvis man kigger på de undersøgte variabler samtidigt dvs. køn, tidsperiode, alder og uddannelsesniveau, og justerer dem indbyrdes i forhold til hinanden, er det muligt at få en idé om, hvem der drikker hhv. mest og mindst kaffe i undersøgelsespopulationen. For mænds vedkommende er det de 45-64-årige med grundskoleuddannelse, der har det højeste indtag af kaffe (5,3 kopper/dag), og de 25-44-årige med en lang eller mellemlang videregående uddannelse, der har det laveste kaffeforbrug (3,4 kopper/dag). Der var for mændenes vedkommende ikke forskel på de to tidsperioder. For kvindernes vedkommende er det de 45-64-årige med grundskoleuddannelse, som deltog i undersøgelsen i 2000-2002, der har det højeste indtag af kaffe (4,6 kopper/dag), mens det er de 25-44-årige med lang-mellemlang videregående uddannelse, der deltog i undersøgelsen i 2003-2008, som drikker mindst kaffe (1,9 kopper/

dag). Grunden til, at forskellen i kaffeforbrug mellem personer med grunduddannelse og videregående uddannelse bliver lidt mere udtalt, når der ses på alle variabler samtidigt, kan bl.a. skyldes, at en større andel af de 25-44-årige har en videregående uddannelse i forhold de 45-75-årige.

1.6 LITTERATUR

1. Coffee. Lokaliseret 19 april 2012 på <http://en.wikipedia.org/wiki/Coffee>
2. Fleischer J. (1985). Kulturhistorisk opslagsbog med turforslag. Politikens forlag.
3. Andersen J. (2007). Livet er ikke det værste man har: Kaffens kulturhistorie i Danmark 1665-2015. Gyldendals forlag.
4. Holberg L (1723). Barselsstuen. Lokaliseret 19 april 2012 på http://www.adl.dk/adl_pub/vaerker/cv/e_vaerk/e_vaerk.xsql?id=1670&nnoc=adl_pub
5. Current Worldwide Annual Coffee Consumption per capita. Lokaliseret 26 april 2012 på <http://chartsbin.com/view/581>
6. Clifford MN, Wilson KC. (1985). Coffee: botany, biochemistry and production of beans and beverage. London, Croom Helm.
7. Von Linné C (1753). Species Plantarum. Lars Salvius.
8. LIFE's Virutuelle Flora. Lokaliseret 19 april 2012 på <http://virtualflora.life.ku.dk/flora.htm#>
9. Kölner FE (1887). Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte. Lokaliseret 19 april 2012 på <http://en.wikipedia.org/wiki/Coffee>
10. Coffee preparation. Lokaliseret 19 april 2012 på http://en.wikipedia.org/wiki/Coffee_preparation
11. Hedegaard R (2011, 26 august). Test: danskerne drikker affaldskaffe. Søndagsavisen. Lokaliseret på <http://sondagsavisen.dk/2011/34/Test-danskerne-drikker-affaldskaffe.aspx>
12. Ohmsen M (2011, 9 september). Unge drop-per filterkaffe. Søndagsavisen. Lokaliseret 19 september 2012 på <http://sondagsavisen.dk/2011/36/unge-dropper-filterkaffen.aspx>
13. Espresso. Lokaliseret 19 april 2012 på <http://da.wikipedia.org/wiki/Espresso>.
14. Instant coffee. Lokaliseret 19 april 2012 på http://en.wikipedia.org/wiki/Instant_coffee
15. Economics of coffee. Lokaliseret 19 april på http://en.wikipedia.org/wiki/Economics_of_coffee
16. European Coffee Report 2010/11. Lokaliseret 19 april 2012 på <http://www.kaffeinformation.se/upload/dokument/ECF/European%20Coffee%20Report%202010-11.pdf>
17. Danmarks Statistik. Lokaliseret 19 april på <http://www.dst.dk/>
18. Danskernes kostvaner 2003-2008. Lokaliseret 23 april på <http://www.food.dtu.dk/upload/fodevareinstituttet/food.dtu.dk/publikationer/2010/danskernes%20kostvaner%202003-2008.pdf>
19. Danskernes kostvaner 2000-2002. Lokaliseret 23 april på http://www.food.dtu.dk/upload/fodevareinstituttet/food.dtu.dk/publikationer/tilbagevendende_publicationer/kostundersogelser/dkv2002.pdf



2

**BIOAKTIVE
INDHOLDSSTOFFER
I KAFFE**

I DET FØLGENDE GIVES FØRST EN SAMMENFATNING OG DERNÆST EN MERE DETALJERET GENNEMGANG AF DE VIGTIGSTE INDHOLDSSTOFFER I KAFFE, SOM HAR EN ERNÆRINGSMÆSSIG ELLER ANDEN BIOLOGISK VIRKNING I ORGANISMEN.

De grupperes i methylxanthiner, mineraler, melanoidiner, fenoliske syrer, polyphenoler, lignaner og diterpener (Figur 2.1). Deres optagelse og omdannelse i organismen samt den molekylære baggrund for deres biologiske virkninger vil blive gennemgået i korte træk. Ud over de nævnte grupper af indholdsstoffer er der tusindvis af andre, herunder små mængder af en lang række aromastoffer. Fordøjelige kulhydrater (1), lipider og proteiner vil ikke blive nærmere omtalt. Der er en række indholdsstoffer og forurenninger i kaffe, der overvejende er blevet sat i forbindelse med potentielt negative virkninger på helbredet, og disse vil kort blive berørt.

Kaffe er, som tidligere nævnt, bl.a. en betegnelse for et udtræk med vand nær kogepunktet af de ristede, malede kaffebønner. Kaffe indeholder derfor vandopløselige stoffer fra kaffebønner samt deres termiske omdannelsesprodukter, herunder produkter af Maillard-reaktioner fra ristningsprocessen. Nogle fedtopløselige forbindelser trækkes også ud i det varme vand og bidrager væsentligt til smagen. Kaffebønnens oprindelse og art samt den måde, kaffen er brygget på (kogning, filtrering, iblodsætning eller tryk), har stor indflydelse på sammensætningen af den drik, der serveres. Kun få reviews og analyser omtaler en større del af indholdsstofferne i kaffe, og der er nogen usikkerhed om betydningen af brygningsmetoden for mange af dem (2-6).

2.1 SAMMENFATNING

Samlet kan der på baggrund af den videnskabelige litteratur konkluderes følgende om kaffens indholdsstoffer i relation til en ernæringsmæssig eller anden biologisk virkning i organismen.

- ▶ Kaffe indeholder en række potentielt bioaktive stoffer, som hos kaffedrikkere med et moderat indtag kan have biologiske effekter. Blandt de væsentligste bioaktive indholdsstoffer i kaffe er koffein, cafestol, klorogensyrer og trigonellin. Forbindelserne kan virke på centralnervesystemet, fedtstofskiftet, sukkerstofskiftet og på omsætningen og udskillelsen af fremmedstoffer, herunder kræftfremkaldende stoffer.
- ▶ Indholdsstofferne i kaffe kan potentielt påvirke risiko for kræft, hjertekarsygdomme, type 2-diabetes mellitus, demens, Parkinsons sygdom samt influere på kognitiv præstationsevne og angst.
- ▶ Kaffe har lav toksicitet og indeholder kun få forbindelser, der kan være potentielt skadelige for kolesterolniveauet og maveslimhinden.
- ▶ Der er et stort behov for at afklare, hvad genetiske og fænotypiske faktorer betyder for virkningen af koffein og andre indholdsstoffer i kaffe.

2.2 METHYLYXANTHINER

Koffein (1,3,7-trimethylxanthin) er den mest kendte komponent i kaffe. Ud over koffein er der også paraxanthin og theobromin i mindre mængder (Figur 2.1). Indholdet af disse methylxanthiner varierer med kaffeart og brygningsmetode. Arabica-kaffe har noget lavere indhold af methylxanthiner end Robusta-kaffe. Typisk regner man med, at en almindelig kop kaffe med de forskelle i serveringsvolumen, der følger af den anvendte brygningsmetode, indeholder omkring 100 mg koffein. I en undersøgelsen af forskellige kommercielle kaffearter fra en cafékæde var indholdet mellem 70-130 mg pr. kop på én bestemt dag (7), men variationen er endnu større, når kaffeart (fx Arabica eller Robusta) og brygningsmetode tages i betragtning (Tabel 2.1).

Koffein absorberes hurtigt og komplet fra mave og tyndtarm. Koffein nedbrydes fortrinsvis i leveren af enzymet cytochrom P4501A2 (CYP1A2), men den samlede omsætning er kompleks (Figur 2.2). Der findes to almindelige varianter af genet for dette enzym, og ca. halvdelen af os har en hurtig variant og kan derfor hurtigere nedbryde koffein. Koffein fordeles hurtigt i hele kroppen efter optagelse, inklusiv i hjernen, hvor kaffe har sin primære stimulerende virkning ved at hæmme de såkaldte inhibitoriske adenosin-receptorer (ADORA1 og ADORA2a). ADORA2a findes fortrinsvis i hjernen i de områder, hvor tab af dopaminerge neuroner er medvirkende årsag til Parkinsons syge. ADORA2a har en almindeligt forekommende funktionel polymorfi, der synes at bidrage til den enkeltes lyst til at drikke kaffe (15). Ved funktionel polymorfi kan forstås en genvariant med biologisk effekt. Der er derfor et stort behov for at afklare, hvad genetiske og fænotypiske faktorer betyder

→ TABEL 2.1

Indholdsstoffer i en kop kaffe ^{A,B}

INDHOLDSSTOF	FILTERKAFFE ^C	PULVERKAFFE	ESPRESSOKAFFE ^D	KOGEKAFFE ^E
KOFFEIN (MG/KOP) ^F	➤ 70–175	➤ 50–90	➤ 40–210	➤ 175
KLOROGENSYRER (MG/KOP)	➤ 30–350	➤ 100–300	➤ 30–290	➤ 70–350
DITERPENER (MG/KOP) ^G	➤ 0,15–0,35	➤ 3,3–3,8	➤ 2–6	➤ 6,8–14 ^H

A) MÆNGDEANGIVELSER I MG/KOP (7–13)

B) KOPSTØRRELSE FOR ESPRESSOKAFFE ER SAT TIL CA. 35 ML, FOR DE ØVRIGE CA. 200 ML

C) SAMME VÆRDIER FOR KAPSELKAFFE

D) MANGE TYPER AF CAFÉ-KAFFE (CAFFÈ LATTE, CAPPUCINO, CAFFÈ MACCHIATO ETC.)

BESTÅR AF 1–2 SHOTS ESPRESSOKAFFE (30–70 ML) OG 150–250 ML MÆLK

E) SAMME INDHOLD PR. VOLUMENHED I GRÆSK OG TYRKISK KAFFE, HVOR KOPSTØRRELSEN TYPISK ER 50 ML

F) TYPISK 10–25 GANGE LAVERE I KOFFEINFRI KAFFE

G) INDHOLDET AF CAFESTOL OG KAHWEOL ER OMTRENT LIGE HØJT. I ÉN PUBLIKATION ER VÆRDIERNE

CA. 20 GANGE HØJERE END I ANDRE (14), OG DENS VÆRDIER ER UDELDAT HER

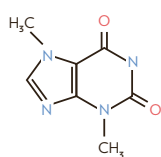
H) INDHOLDET I STEMPELKAFFE ER OMTRENT 40-90 % AF DET I KOGEKAFFE (9, 14)

→ **FIGUR 2.1**

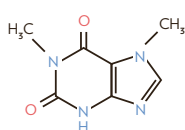
Vigtige bioaktive komponenter i kaffe, grupperet efter strukturel klasse og vist med strukturformler.

METHYLXANTHINER

Koffein:



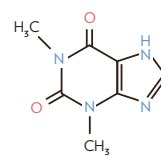
Paraxanthin:



Theobromin:

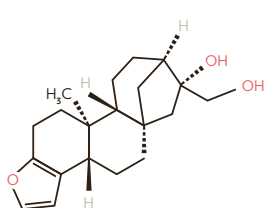


Theophyllin:

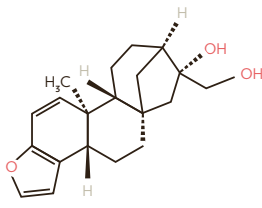


DITERPENER

Cafestol:

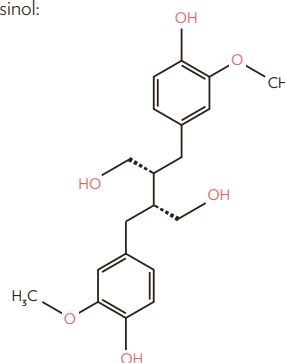


Kahweol:



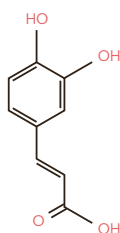
LIGNAN

Secoisolaricresinol:

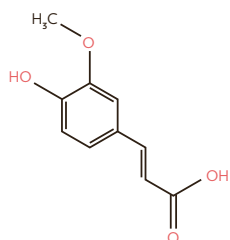


FENOLISKE SYRER

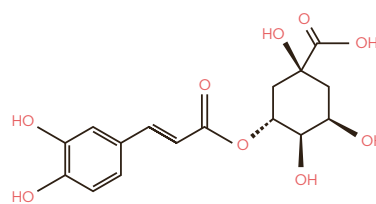
Kaffesyre:



Ferulinsyre:

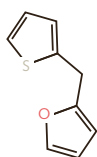


Klorogensyre:

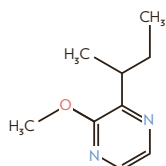


AROMASTOFFER

2-furfurylthiol:

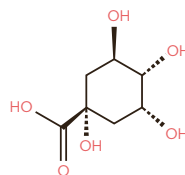


2-methoxy-3-(1-methyl-propyl)-pyrazine:

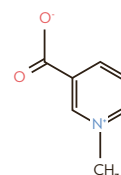


ANDRE SYRER OG BASER

Kininsyre:

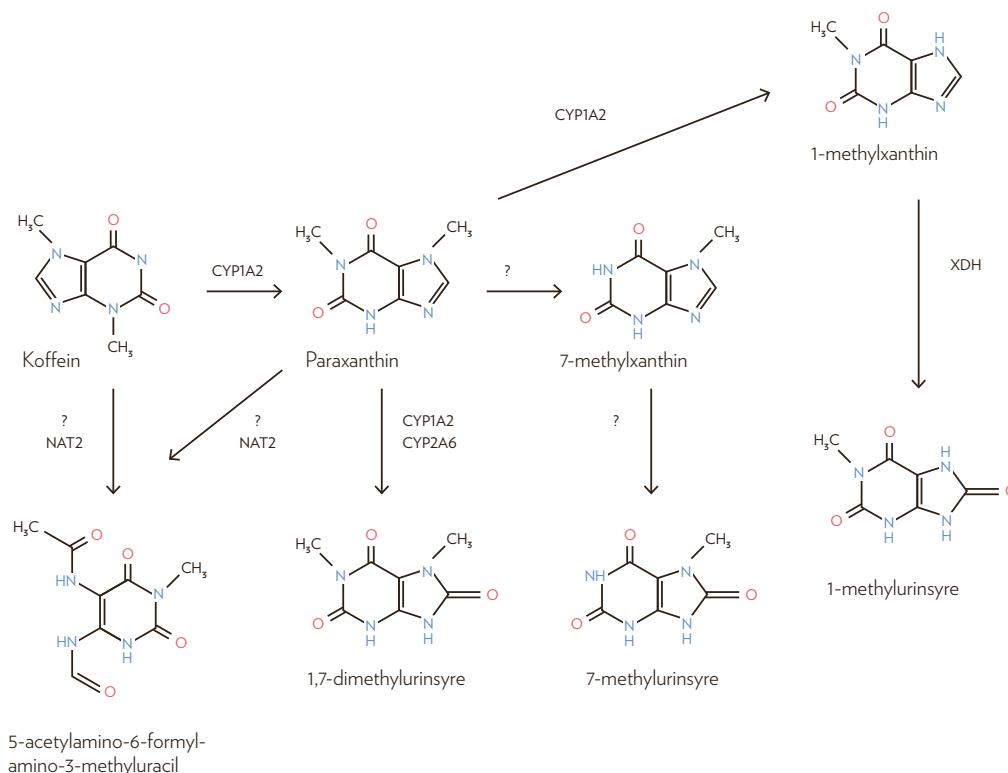


Trigonellin:



→ FIGUR 2.2

De vigtigste omsætningsveje for koffein vist med strukturformler. De involverede enzymer er skrevet over reaktionspilene. Et “?” betyder, at enzymet endnu ikke er kendt. CYP1A2, Cytokrom P450 1A2; CYP2A6, Cytokrom P450 2A6. NAT2, N-acetyltransferase, type 2; XDH, Xanthindehydrogenase.



for virkningen af koffein og andre indholdsstoffer i kaffe. Kaffe, koffein og paraxanthin kan øge urinproduktionen ved at nedsætte reabsorptionen af væske i nyrene (16). Effekten vil dog ved langvarigt kaffeforbrug hurtigt aftage (17), og kaffe er derfor ikke vanddrivende hos daglige kaffedrikkere. Kaffe og koffein øger også plasma homocystein hos mennesker (18).

2.3 MINERALER

Kaffe indeholder forskellige mineraler, især kalium og magnesium. Kalium findes typisk i koncentrationer på 20-60 mg/kop, alt efter hvor koncentreret kaffen brygges. Det samlede indtag af kalium fra kaffe udgør dog kun få procent af det rekommanderede daglige indtag, der er hhv. 3,1 g/dag for kvinder og 3,5 g/dag for mænd. Det er usandsynligt, at det beskedne tilskud af kalium fra kaffe indvirker i væsentlig grad på blodtrykket. Magnesium er især tilgængeligt i kaffe, der ikke er

filtreret gennem papir (fx espresso, stempelkaffe og kogekaffe). Det rekommanderede daglige indtag af magnesium er hhv. 280 mg for kvinder og 350 mg for mænd, og en kop espressokaffe kan indeholde over 20 mg magnesium, mens en stor kop filterkaffe har et indhold på under 10 mg. Kaffedrikkere kan derfor let få 20 % af det rekommanderede daglige indtag af magnesium fra kaffen.

2.4 MELANOIDINER

Melanoidiner er brune Maillard-produkter fra kafferistningen. De udgør 30-45 % af tørstofindholdet i kaffe. Melanoidinerne er kvælstofholdige polymerer med højt indhold af negative ladninger. Vi ved meget lidt om deres optagelse i organismen, men de er blandt kaffekomponenter med en høj affinitet til hydroxyapatit, som knoglerne er lavet af, og her kan de konkurrere med syreproducerende bakterier (19). Teoretisk set kan de derfor bidrage til en langsommere nedbrydning af tænderne. De har en betydelig antioxidativ virkning af betydning for kaffens stabilitet. Melanoidinerne er også vigtige for aromaen.

2.5 FENOLISKE SYRER

Hos personer, der dagligt drikker 2-3 kopper kaffe, er kaffen den vigtigste kilde i kosten til fenoliske syrer. Det er især klorogensyrer, estre af kininsyre og kaffesyre (Figur 2.1), som kaffe indeholder meget af, typisk 70-350 mg i en kop kaffe (Tabel 2.1). Ca. en tredjedel af klorogensyrerne optages (20). Størstedelen af de indtagne klorogensyrer når tyktarmen, hvor de er substrat for mikrobiotaen. De fenoliske syrer konjugeres i vidt omfang til sulfat og glucuronsyre, inden de udskilles i urinen (21,22). Det primære mikrobielle nedbrydningsprodukt for flere af disse syrer i tarmen er benzoesyre. Benzoesyre kan optages i blodbanen, det metaboliseres i leveren og nyrerne til hippursyre og udskil-

les med urinen. Kaffe indeholder også betydelige mængder fri kaffesyre (3,4-dihydroxykaneltsyre), der optages næsten fuldstændigt fra tyndtarmen (20). De fenoliske syrer fungerer som antioxidanter i kaffen, men dette har formentlig ingen direkte sundhedsmæssig betydning. Klorogensyrer øger også antioxidative og andre beskyttende proteiner (23), hvilket teoretisk kunne bidrage til forebyggelse af kræft.

2.6 POLYFENOLER OG LIGNANER

En af de simpleste, men også kvantitativt vigtigste, polyfenoler fra kaffe er hydroxyhydroquinon (1,2,4-trihydroxybenzen), der sammen med catechol, pyrogallol og ethylcatechol er vigtige nedbrydningsprodukter af klorogensyrer (24). Stofferne optages effektivt, konjugeres og udskilles som bl.a. sulfatestre og en lang række andre metabolitter. Det er usikkert, om de lave koncentrationer af hver af disse kan bidrage til sundhedsmæssige virkninger.

Kaffe en væsentlig kilde til lignaner (primært secoisolariciresinol), som typisk ligger på 20-40 mg/kop (25, 26). Indholdet i pulverkaffe er det samme som i filterkaffe, mens det i koffeinfri kaffe typisk er 30-40 % lavere (25, 27). Lignaner metaboliseres til enterodiol og enterolacton gennem mikrobiel fermentering i tyktarmen, og enterolacton optages, konjugeres og udskilles med urinen. Måling af disse stoffer i plasma eller urin giver et godt billede af det gennemsnitlige indtag af lignaner. Kaffe indeholder også flavonoider og isoflavonoider, der begge er polyfenoler. Blandt isoflavonoiderne er kaffe især en kilde til formononetin, som Robustakaffe har det højeste indhold af. Der findes også et mindre indhold af isoflavonoiderne, daidzein og genistein i kaffe. Indholdet af isoflavonoider i en kop kaffe er typisk 100-200 g/kop (28). Enterolacton, der er en lignan, og isoflavonoider er

fytoøstrogener, dvs. stoffer der har en høj affinitet til østrogenreceptorer. Indholdet af isoflavonoider i kaffe er lavt set i forhold fx til indholdet i soyaprodukter, mens indholdet af lignaner er væsentligt, især hos personer, der kun spiser lidt fuldkornsprodukter, frugt og grønt.

2.7 ANDRE SYRER OG BASER

Kaffe indeholder mange kortkædede organiske syrer, hvoraf kininsyre, citronsyre, æblesyre, eddikesyre og myresyre har den højeste koncentration, typisk 20-200 mg/kop. Indholdet afhænger af brygningsmetoden, idet indholdet af myresyre og eddikesyre er lavere i fx pulverkaffe, formentlig fordi de er letfordampelige. Pulverkaffe adskiller sig også ved at indeholde pyroglutamat (2-40 mg/kop) (29). Syrerne bidrager væsentligt til en bitter smag. Trigonellin (1-methylpyridin-5-carboxylat) er et simpelt alkaloid, der findes i høje koncentrationer i grønne kaffebønner (Figur 2.1). I ristningsprocessen omdannes en del til niacin (vitamin B3), som kaffe er en rig kilde til i kosten. N-methylpyridinium ionen er nært beslægtet og findes også i betydelige mængder i kaffe. Tilsammen kan de to forbindelser komme op på ca. 20-50 mg/kop (5). Forbindelserne optages hurtigt i blodet, og ca. halvdelen udskilles i urinen inden for 8 timer (30). Forbindelserne bidrager til at øge omsætningen og udskillelsen af fremmedstoffer (31) og kan derfor potentielt være kræftbeskyttende.

2.8 DITERPENER

Kaffe indeholder mange forskellige terpenoider, hvoraf de to fedtopløselige diterpener, cafestol og kahweol (Figur 2.1) bidrager til kaffearoma. Cafestol og kahweol hænger fast i cellulose og i visse andre fibre, og filterkaffe har derfor normalt et lavt indhold (0,15 – 0,35 mg/kop, Tabel 2.1), mens stempelkaffe, pulverkaffe og især kogekaffe har

højere indhold, op til 14 mg/kop (8, 32). Espresso-kaffe ligger lidt lavere pga. de meget små kopper, typisk op til 6 mg/kop. Oplysninger viser dog meget varierende indhold i filterkaffe, stempelkaffe og kogekaffe (14). Diterpenerne omsættes af CYP1A2 og forskellige andre enzymer til produkter, der er mere vandopløselige og derfor lettere udskilles. Hos kaffedrikkere kan diterpenerne og især cafestol med tiden øge koncentrationen af lipider og kolesterol i plasma betragteligt (9), skønt kortere tids forbrug har den modsatte virkning (33, 34). Cafestol er måske den mest potente kolesterolforøgende forbindelse, vi kender. Den øger kolesterol med 0,13 mmol/L for hver 10 mg cafestol dagligt over 3-6 måneder (9). Langtidsvirkningen på kolesterol omfatter stigning i Low density lipoprotein (LDL) og very low density lipoprotein (VLDL), mens virkninger på High density lipoprotein (HDL) er minimale. Effekten synes at være permanent så længe, der fortsat indtages disse diterpener. Diterpenerne fra kaffe giver anledning til en forøgelse af kolesterol ester transferprotein (CETP), hvilket medfører øget overførsel af kolesterol fra HDL til LDL kolesterol (35). Forøgelsen af kolesterol med et højt indtag af diterpener fra kaffe er sat i forbindelse med en mulig øget risiko for hjertekarsygdom. Diterpenerne i kaffe øger også omsætningen af fremmedstoffer (36) og virker kræftforebyggende i dyreforsøg (37).

2.9 AROMASTOFFER

Koffein og trigonellin bidrager til en bitter smag i kaffe. Også en række aminer, herunder cadaverin, putrescin, tyramin og serotonin, findes i kaffe, specielt i frysetørret pulverkaffe, hvor de bidrager til aromaen (38). Under ristningsprocessen dannes et meget stort antal forbindelser af betydning for smagen af kaffe, især omdannelses- og nedbrydningsprodukter af klorogensyrer og kaffesyre samt pyraziner og thiole (Figur 2.1). Mere specielt kan

nævnes svovlbrinte og svovlforbindelser, der kan omsættes til svovlbrinte i kroppen. Svovlbrinte har virkninger på den glatte muskulatur i arterierne, hvilket muligvis kan påvirke blodtrykket. De to beta-carboliner, harman og norharman, er kendte og potente monaminoxidase A og B inhibitorer. Selvom bidraget fra kaffe er lavt (ca. 10-20 µg/kop), kan stofferne teoretisk set tænkes at bidrage til kognitive og affektive beskyttende virkninger (39).

2.10 TOKSISKE KOMPONENTER

Kaffe er også blevet testet i formelle toksicitets-test. Kaffe, og især hydrogenperoxid, methylglyoxal og en række af de mere reaktive ristningsprodukter, er mutagene i bakterielle in vitro tests (40), og koffein er neurotoksisk i en række lavere organismer og virker måske som naturligt pesticid for kaffeplanten (2). Der synes dog ikke at være mutagene eller kræftfremkaldende virkninger af kaffe i pattedyr (41). I vokslaget fra kaffebønner findes stoffer, der kan irritere maveslimhinden hos følsomme personer og bl.a. give halsbrand (42).

Kaffebønner kan indeholde toksiske stoffer fra kaffeplanten, fra skimmel, fra ristningsprocessen, eller fra forurening med sprøjtemidler og tungmetaller. Indholdet af tungmetaller i kaffe er generelt lavt og anses for ubetydeligt (43), og det samme gælder for pesticider. Selvom skimmelsvampe vokser dårligt på kaffebønner, er bønnerne ikke fri for almindelige gifte fra disse svampe, og som følge af det høje forbrug af kaffe i Danmark kan bidraget herfra blive væsentligt, fx regnes kaffe for at bidrage med 10-15 % af belastningen med det kræftfremkaldende svampetoxin, ochratoxin (44).

Blandt ristnings- og Maillard-produkterne med negativ betydning for sundheden er især akrylamid meget omtalt. Kaffe er blandt de vigtigste kilder til

den samlede belastning med dette muligt kræftfremkaldende og neurotoksiske stof. Indholdet varierer ikke meget med kaffebrygningsmetode og er af størrelsesordenen 0,5-2 µg/kop (45). Et andet produkt af ristningen er pyridin, der forekommer i ret høje koncentrationer i kaffe (ca. 1-5 mg/kop) (46). Typiske tjærestoffer som Benzo[a]pyren er også påvist i kaffe, men er lavt i sammenligning med andre ristede eller grillede fødevarer (47).

2.11 LITTERATUR

1. Smith RF. New aspects on the chemistry of tea and coffee. III. *Z Lebensm Unters Forsch* 1986;182:1-7.
2. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:101-23.
3. Mussatto SI, Machado EMS, Martins S, Teixeira JA. Production, Composition, and Application of Coffee and Its Industrial Residues. *Food Bioprocess Technol* 2011;4:661-72.
4. Wei F, Furihata K, Hu F, Miyakawa T, Tanokura M. Two-dimensional 1H - 13C nuclear magnetic resonance (NMR)-based comprehensive analysis of roasted coffee bean extract. *J Agric Food Chem* 2011;59:9065-73.
5. Arya M, Rao LJ. An impression of coffee carbohydrates. *Crit Rev Food* 2007;47:51-67.
6. Smith RF. New aspects on the chemistry of tea and coffee. A short review. *Z Lebensm Unters Forsch* 1984;178:1-4.
7. McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ. Caffeine content of specialty coffees. *J Anal Toxicol* 2003;27:520-22.
8. Gross G, Jaccaud E, Huggett AC. Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews. *Food Chem Toxicol* 1997;35:547-54.
9. Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annu Rev Nutr* 1997;17:305-24.
10. van Dusseldorp M, Smits P, Lenders JW, Thien T, Katan MB. Boiled coffee and blood pressure. A 14-week controlled trial. *Hypertension* 1991;18:607-13.
11. Crozier TW, Stalmach A, Lean ME, Crozier A. Espresso coffees, caffeine and chlorogenic acid intake: potential health implications. *Food Funct* 2012;3:30-3.
12. Fujioka K, Shibamoto T. Chlorogenic acid and caffeine contents in various commercial brewed coffees. *Food Chem* 2008;106:217-21.
13. Trugo LC, Macrae R. Chlorogenic acid composition of instant coffees. *Analyst* 1984;109:263-6.
14. Ruiz del Castillo ML, Herraiz M, Blanch GP. Rapid analysis of cholesterol-elevating compounds in coffee brews by off-line high-performance liquid chromatography/high-resolution gas chromatography. *J Agric Food Chem* 1999;47:15259.
15. Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr* 2007;86:240-4.
16. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the kidney. *Handb Exp Pharmacol* 2011;391-412.
17. Bird ET, Parker BD, Kim HS, Coffield KS. Caffeine ingestion and lower urinary tract symptoms in healthy volunteers. *Neurourol Urodyn* 2005;24:611-5.

18. Verhoef P, Pasma WJ, Van VT, Urgert R, Katan MB. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1244-8.
19. Daglia M, Tarsi R, Papetti A, Grisoli P, Dacarro C, Pruzzo C, et al. Antiadhesive effect of green and roasted coffee on *Streptococcus mutans*' adhesive properties on saliva-coated hydroxyapatite beads. *J Agric Food Chem* 2002;50:1225-9.
20. Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *J Nutr* 2001;131:66-71.
21. Redeuil K, Smarrito-Menzozi C, Guy P, Rezzi S, Dionisi F, Williamson G, et al. Identification of novel circulating coffee metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2011;1218:4678-88.
22. Stalmach A, Mullen W, Barron D, Uchida K, Yokota T, Cavin C, et al. Metabolite profiling of hydroxycinnamate derivatives in plasma and urine after the ingestion of coffee by humans: identification of biomarkers of coffee consumption. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1749-58.
23. Boettler U, Volz N, Pahlke G, Teller N, Kotyczka C, Somoza V, et al. Coffees rich in chlorogenic acid or N-methylpyridinium induce chemopreventive phase II-enzymes via the Nrf2/ARE pathway in vitro and in vivo. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:798-802.
24. Muller C, Lang R, Hofmann T. Quantitative precursor studies on di- and trihydroxybenzene formation during coffee roasting using "in bean" model experiments and stable isotope dilution analysis. *J Agric Food Chem* 2006;54:10086-91.
25. Kuhnle GG, Dell'Aquila C, Aspinall SM, Runswick SA, Mulligan AA, Bingham SA. Phytoestrogen content of beverages, nuts, seeds, and oils. *J Agric Food Chem* 2008;56:7311-5.
26. Mazur WM, Wahala K, Rasku S, Salakka A, Hase T, Adlercreutz H. Lignan and isoflavonoid concentrations in tea and coffee. *Br J Nutr* 1998;79:37-45.
27. Mazur W. Phytoestrogen content in foods. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:729-42.
28. Alves RC, Almeida IM, Casal S, Oliveira MB. Isoflavones in coffee: influence of species, roast degree, and brewing method. *J Agric Food Chem* 2010;58:3002-7.
29. Galli V, Barbas C. Capillary electrophoresis for the analysis of short-chain organic acids in coffee. *J Chromatogr A* 2004;1032:299-304.
30. Lang R, Wahl A, Skurk T, Yagar EF, Schmiech L, Eggers R, et al. Development of a hydrophilic liquid interaction chromatography-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry based stable isotope dilution analysis and pharmacokinetic studies on bioactive pyridines in human plasma and urine after coffee consumption. *Anal Chem* 2010;82:1486-97.

31. Somoza V, Lindenmeier M, Wenzel E, Frank O, Erbersdobler HF, Hofmann T. Activity-guided identification of a chemopreventive compound in coffee beverage using in vitro and in vivo techniques. *J Agric Food Chem* 2003;51:6861-9.
32. Urgert R, Schulz AG, Katan MB. Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. *Am J Clin Nutr* 1995;61:149-54.
33. Urgert R, Weusten-van der Wouw MP, Hovenier R, Meyboom S, Beynen AC, Katan MB. Diterpenes from coffee beans decrease serum levels of lipoprotein(a) in humans: results from four randomised controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:431-6.
34. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:950-7.
35. de Roos B, Van Tol A, Urgert R, Scheek LM, Van Gent T, Buytenhek R, et al. Consumption of French-press coffee raises cholesteryl ester transfer protein activity levels before LDL cholesterol in normolipidaemic subjects. *J Intern Med* 2000;248:211-6.
36. Lam LK, Sparnins VL, Wattenberg LW. Isolation and identification of kahweol palmitate and cafestol palmitate as active constituents of green coffee beans that enhance glutathione S-transferase activity in the mouse. *Cancer Res* 1982;42:1193-8.
37. Wattenberg LW, Hanley AB, Barany G, Sparnins VL, Lam LK, Fenwick GR. Inhibition of carcinogenesis by some minor dietary constituents. *Princess Takamatsu Symp* 1985;16:193-203.
38. Leite da Silveira TM, Tavares E, Glória MBA. Profile and levels of bioactive amines in instant coffee. *J Food Compos Analysis* 2007;20:451-7.
39. Alves RC, Mendes E, Oliveira BPP, Casal S. Norharman and harman in instant coffee and coffee substitutes. *Food Chem* 2010;120:1238-41.
40. Aeschbacher HU, Wolleb U, Löliger J, Spadone JC, Liardon R. Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Food Chem Toxicol* 1989;27:227-32.
41. Hasegawa R, Ogiso T, Imaida K, Shirai T, Ito N. Analysis of the potential carcinogenicity of coffee and its related compounds in a medium-term liver bioassay of rats. *Food Chem Toxicol* 1995;33:15-20.
42. Lang R, Hofmann T. A versatile method for the quantitative determination of N-alkanoyl-5-hydroxytryptamides in roasted coffee. *Eur Food Res Technol* 2005;220:638-43.
43. Grembecka M, Malinowska E, Szefer P. Differentiation of market coffee and its infusions in view of their mineral composition. *Sci Total Environ* 2007;383:59-69.
44. Ventura M, Vallejos C, Anaya, IA, Broto-Puig F, Agut M, Comellas L. Analysis of ochratoxin a in coffee by solid-phase cleanup and narrow-bore liquid chromatography-fluorescence detector-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2003;51:7564-7.

45. Granby K, Fagt S. Analysis of acrylamide in coffee and dietary exposure to acrylamide from coffee. *Analyt Chim Acta* 2004;520:177-82.
46. Baggenstoss J, Poisson L, Kaegi R, Perren R, Escher F. Coffee roasting and aroma formation: application of different time-temperature conditions. *J Agric Food Chem* 2008;56:5836-46.
47. Houessou JK, Benac C, Delteil C, Camel V. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in coffee brew using solid-phase extraction. *J Agric Food Chem* 2005;53:871-9.



3

**TOTAL
DØDELIGHED**

I DET FØLGENDE GIVES EN SAMMENFATNING AF DEN VIDENSKABELIGE LITTERATUR VEDRØRENDE SAMMENHÆNGE MELLEM KAFFEFORBRUG OG TOTAL DØDELIGHED.

Ved dødelighed forstås i demografisk henseende antallet af døde pr. 1000 indbyggere i løbet af et år. Mens der er en del observerende undersøgelser, der har undersøgt sammenhængen mellem kaffeforbrug og risiko for forskellige folkesygdomme, er der relativt få data om kaffe og total dødelighed, men dog en del nye data de senere år (9-11).

Fra the Health Professionals Follow-up Study, der omfattende 41.736 mænd, som blev fulgt fra 1980-2005, dokumenterede man 6.888 dødsfald (hvoraf 30 % døde af hjertekarsygdom og 36 % af kræft). I the Nurses' Health Study fulgte man 86.214 kvinder fra 1986-2005. Her dokumenterede man 11.095 dødsfald (hvoraf 21 % døde af hjertekarsygdom og 45 % af kræft). Efter korrektion for alder og rygning fandt man, at et almindeligt kaffeforbrug ikke var associeret med øget total mortalitet hos mænd eller kvinder. Ved indtag af 4-5 kopper kaffe dagligt var der endda, hos kvinder, en tendens til lidt lavere total mortalitet (1). I japanske studier (2,3) har man hos mænd ikke observeret nogen sammenhæng mellem kaffeindtag og total dødelighed, mens der hos kvinder var en svag gunstig sammenhæng. To finske studier (4,5) har også vist beskedne positive effekter på total dødelighed associeret med kaffeforbrug. Det habituelle kaffeforbrug, dvs. det vanlige kaffeforbrug, er i øvrigt ikke associeret med øget risiko for død hos mænd eller kvinder med diabetes (6,7) eller kvinder med hjertekarsygdom (8). Forskningen vedrørende kaffeforbrug og total dødelighed har ikke muliggjort en skelnen mellem

de forskellige brygningsmetoder, og det er heller ikke muligt at skelne mellem kaffe med og uden koffein.

De nyeste metaanalyser støtter de nævnte fund, nemlig at kaffeforbrug er associeret med en nedsat total dødelighed (9-11). Indtagelse af ca. 4 kopper kaffe dagligt ser ud til at være associeret med den største risikoneedsættelse af total dødelighed (10, 11). I en større metaanalyse over 21 undersøgelser, gennemført i perioden 1966 til 2013 med 997.464 deltagere samt 121.915 dødsfald, fandt man en klar sammenhæng mellem kaffeforbrug og nedsat total dødelighed. Der er endvidere en nonlinear sammenhæng mellem kaffeforbrug og nedsat død på grund af hjertekarsygdom (10,11). Derimod er der ikke fundet sammenhæng mellem kaffeforbrug og død af cancer (10, 11).

3.1 SAMMENFATNING

Samlet kan der på baggrund af den videnskabelige litteratur konkluderes følgende (Tabel 3.1):

- ▶ Moderat kaffeforbrug er ikke associeret med øget dødelighed hos mænd eller kvinder i observerende undersøgelser. Nyere undersøgelser tyder derimod på, at kaffeforbrug nedsætter såvel total dødelighed som død af hjertekarsygdom. Derimod er der ikke sammenhæng mellem kaffeforbrug og død af cancer.

- › Hos personer med diabetes, cancer eller hjertekarsygdom er habituel kaffeindtagelse ikke associeret med øget mortalitet i observerende undersøgelser.

→ TABEL 3.1

Oversigt over sammenhæng mellem kaffeindtag og total dødelighed og evidensniveau (overbevisende eller mindre overbevisende data). Evidensniveau kan både handle om omfang, kvalitet og entydighed i de videnskabelige studier på området.

	LAVERE DØDELIGHED	INGEN SAMMENHÆNG	HØJERE DØDELIGHED
OVERBEVISENDE DATA	› Total dødelighed		
MINDRE OVERBEVISENDE DATA			

3.2 LITTERATUR

1. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, Rodriguez-Artalejo F, Hu FB. The relationship of coffee consumption with mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:904-14.
2. Sugiyama K, Kuriyama S, Akhter M, Kakizaki M, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, et al. Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. *J Nutr* 2010;140:1007-13.
3. Tamakoshi A, Lin Y, Kawado M, Yagyu K, Kikuchi S, Iso H. Effect of coffee consumption on all-cause and total cancer mortality: findings from the JACC study. *Eur J Epidemiol* 2011;26:285-93.
4. Laaksonen M, Talala K, Martelin T, Rahkonen O, Roos E, Helakorpi S, et al. Health behaviours as explanations for educational level differences in cardiovascular and all-cause mortality: a follow-up of 60 000 men and women over 23 years. *Eur J Public Health* 2008;18:38-43.
5. Happonen P, Läärä E, Hiltunen L, Luukinen H. Coffee consumption and mortality in a 14-year follow-up of an elderly northern Finnish population. *Br J Nutr* 2008;99:1354-61.
6. Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1043-5.
7. Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:810-7.
8. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Mukamal KJ, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and mortality in women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2011;94:218-24.
9. Malerba S, Turati F, Galeone C, Pelucchi C, Verga F, La Vecchia C et al. A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2013;28:527-39.
10. Crippa A, Discacciati A, Larsson SC, Wolk A, Orsini N. Coffee Consumption and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180(8):763-75.
11. Zhao Y, Wu K, Zheng J, Zuo R, Li D. Association of coffee drinking with all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2014;4:1-13.



4

KRÆFT

I DET FØLGENDE GIVES FØRST EN SAMMENFATNING OG DERNÆST EN MERE DETALJERET BESKRIVELSE AF DEN VIDENSKABELIGE LITTERATUR VEDRØRENDE SAMMENHÆNGE MELLEM FOREKOMSTEN AF KRÆFT OG KAFFEFORBRUG.

Der er taget de kræftformer med, som man har dokumentation på. Det vil fx sige, at selvom hudkræft er en af de hyppigste kræftformer i Danmark, så beskrives dens sammenhæng med kaffe ikke i denne rapport, idet den videnskabelige litteratur på området er meget sparsom.

Antallet af nye, årlige kræfttilfælde stiger i Danmark fra omkring 9.000 tilfælde i midten af 40'erne til over 32.000 tilfælde ved årtusindskiftet (Sundhedsstyrelsen, 2005). Det betyder, at hver tredje dansker vil blive diagnosticeret med en kræftsygdom, før de fylder 75 år. De fem hyppigste kræftformer for kvinder er brystkræft, almindelig hudkræft, lungekræft, tyktarmskræft og livmoderkræft. For mænd er de fem hyppigste kræftformer almindelig hudkræft, lungekræft, prostatakræft, tyktarmskræft og kræft i urinblæren (Sundhedsstyrelsen, 2005). Det anslås, at livsstilen har betydning for mindst hver tredje tilfælde af kræft, og at måske mere end halvdelen af alle kræfttilfælde vil kunne forbygges ved en ændret livsstil med rygestop som den vigtigste faktor. Men også kost, motion og overvægt har betydning for udviklingen af en lang række kræftsygdomme. Det er den almindelige opfattelse, at kaffedrikning øger risikoen for kræft, formentlig baseret på en række studier fra starten af 1980'erne, hvor der rapporteredes en sammenhæng mellem kaffeindtagelse og risikoen for at udvikle kræft i bugspytkirtlen (1). Sammenhængen er imidlertid ikke blevet bekræftet i nyere

og bedre observerende, prospektive epidemiologiske undersøgelser. Konklusionen i en rapport fra World Cancer Research Fund fra 2007 (1) var, at der ikke er nogen dokumenteret sammenhæng mellem kaffeindtagelse og risikoen for kræft i bugspytkirtlen og nyrerne. For alle øvrige kræftformer var der ikke på dette tidspunkt tilstrækkelig dokumentation til at kunne konkludere noget.

4.1 SAMMENFATNING

I dette afsnit findes en sammenfatning af vores konklusioner vedrørende den videnskabelige evidens af kaffes specifikke betydning i relation til en række kræftformer (Tabel 4.1). Den videnskabelige litteratur vedrørende kaffe og kræft har ikke muliggjort at skelne mellem de forskellige brygningsmetoder og mellem kaffe med og uden koffein.

- › Ifølge World Cancer Research Fund er der overbevisende evidens for, at der ikke er nogen sammenhæng mellem kaffeforbrug og risikoen for kræft i bugspytkirtlen og i nyrerne.
- › Regelmæssigt indtag af kaffe er associeret med en lavere samlet kræftisiko i observerende undersøgelser.
- › En række metaanalyser peger på, at et moderat forbrug af kaffe på 3-4 kopper om dagen ikke øger risikoen for kræft for en række af de

almindeligste kræftsygdomme (kræft i mavesæk, brystkræft, prostatakæft, spiserørskræft, æggestokskræft og kræft i de øvre luftveje), men ser ud til at have en mulig beskyttende effekt, specielt i relation til lever, mundhule, svælg, livmoder samt tyk- og endetarm. Flere undersøgelser er imidlertid påkrævet, før der kan konkluderes endeligt på disse data.

- Der er nogle data, der tyder på, at et meget højt forbrug af kaffe kan øge risikoen for blære- og lungekræft, men der mangler data fra ikke-rygere, så confounding fra rygning kan ikke udelukkes.

4.2 SAMLET KRÆFTRISIKO

En samlet metaanalyse fra 2011 af Yu og medforfattere (2), der omfattede 59 studier baseret på 40 uafhængige kohorter, viste, at regelmæssige kaffedrikere, sammenlignet med personer der sjældent eller aldrig drikker kaffe, havde en 13 % la-

vere risiko for kræftsygdomme (RR=0,87 [95 % CI: 0,82-0,92]). Analysen fandt en signifikant reduktion i risiko for hver ekstra kop kaffe op til 6 kopper om dagen på 3 % for kræftsygdomme samlet. I overensstemmelse hermed fandt et mindre studie af finske mænd og kvinder (3), at den samlede dødelighed over en opfølgningstid på 14,5 år var 4 % lavere [95 % CI: 0-8] for hver ekstra daglig kop kaffe, med ganske få deltagere og en større usikkerhed ved 7 eller flere kopper om dagen. Der sås en tendens i samme retning for den årsagsspecifikke dødelighed både for hjertekarsygdomme og kræftsygdomme.

4.3 KRÆFT I MUNDHULE, SVÆLG, SPISERØR OG ØVRE LUFTVEJE

Kræft i mundhule og svælg er forholdsvis sjældne kræftformer i Danmark med omkring 200 tilfælde årligt for hver af de to typer for mænd og kvinder tilsammen. Sygdommen er hyppigst hos mænd, hvor der ses en stigende tendens. Kræft i spiserøret

→ TABEL 4.1

Oversigt over sammenhæng mellem kaffeindtag og de forskellige kræfttyper og evidensniveau (overbevisende eller mindre overbevisende data). Evidensniveau kan både handle om omfang, kvalitet og entydighed i de videnskabelige studier på området.

	LAVERE SYGDOMSRISIKO	INGEN SAMMENHÆNG	HØJERE SYGDOMSRISIKO
OVERBEVISENDE DATA		<ul style="list-style-type: none"> › Bugspytkirtel › Nyrer 	
MINDRE OVERBEVISENDE DATA	<ul style="list-style-type: none"> › Mundhule, svælg › Lever › Tyktarm* › Endetarm › Livmoder 	<ul style="list-style-type: none"> › Mavesæk › Brystkræft › Prostata › Spiserør › Øvre luftveje › Æggestok 	<ul style="list-style-type: none"> › Blærekræft** › Lungekræft

* KVINDER

** HØJ INDTAGELSE

er også hyppigst hos mænd, og hyppigheden er stigende. Disse kræftformer ses især blandt rygere, og det har været kendt siden 1950'erne, at alkohol og rygning er langt de vigtigste risikofaktorer for kræft i mundhule, svælg, strube og spiserør. I en metaanalyse fra 2010 (4) baseret på otte case-kontrolstudier og et kohortestudie med i alt 2.633 cases, der undersøgte sammenhængen mellem kræft i mundhulen og svælg, fandtes en beskyttende effekt blandt de personer, der havde den højeste indtagelse af kaffe, sammenlignet med dem, der havde den laveste indtagelse (RR=0,64 [95 % CI: 0,51-0,80]). Derimod kunne der ikke påvises sammenhæng mellem kaffeindtaget og risikoen for kræft i de øvre luftveje (larynx) eller kræft i spiserøret (4).

4.4 KRÆFT I MAVESÆKKEN

Kræft i mavesækken er blandt de 20 hyppigste kræftformer hos både mænd og kvinder. Sygdommen er sjælden før 40-års alderen og stiger herefter med alderen. I Danmark diagnosticeres årligt 550 tilfælde af mavekræft. Sygdommen har en dårlig prognose med mindre end 15 % i live efter 5 år. I en metaanalyse fra 2006 baseret på 23 studier (5), heraf flest case-kontrolstudier, kunne der ikke påvises sammenhæng mellem kaffeindtagelse og risiko for kræft i mavesækken.

4.5 KRÆFT I LEVEREN

Der diagnosticeres årligt hhv. omkring 200 og 100 tilfælde af leverkræft blandt mænd og kvinder i Danmark. På verdensplan er Danmark et lavrisikoområde. Der er publiceret to nyere metaanalyser (6, 7) om sammenhængen mellem kaffe og leverkræft. De er begge baseret på næsten de samme i alt 6 case-kontrolstudier og 5 kohortestudier, hvoraf de 4 kohortestudier kommer fra Japan og det sidste fra Finland. Studierne viser alle en tendens til en beskyttende effekt

af kaffe i relation til leverkræft. Således viste en lineær analyse, at to ekstra kopper kaffe om dagen var associeret med en 43 % lavere risiko for leverkræft (RR=0,57 [95 % CI: 0,49-0,67]) (6). Der fandtes ikke signifikant forskellige resultater for de japanske og europæiske studier.

4.6 KRÆFT I BUGSPYTKIRTLEN

Kræft i bugspytkirtlen er forholdsvis hyppig med omkring 700 tilfælde i Danmark om året og næsten lige hyppig hos mænd og kvinder. Sygdommen, der har en meget dårlig prognose, har i de seneste år vist tendens til en stagnation. Sygdommen er hyppigere hos rygere. I 1981 publicerede MacMahon og medforfattere (8) en undersøgelse, der viste en 80 % øget risiko for kræft i bugspytkirtlen ved en indtagelse af to kopper kaffe om dagen. Siden er der gennemført 36 case-kontrolstudier og 17 kohortestudier omfattende over 10.000 cases. En række af især de tidlige studier havde ikke taget højde for deltagernes rygevaner, som er en vigtig risikofaktor for bugspytkirtelkræft og ofte også relateret til kaffeforbruget. I et review fra 2011 har Turati og medforfattere (9) analyseret de ryge-kontrollerede studier separat, og finder en RR på 1,03 [95 % CI: 0,99-1,06] for hver ekstra kop kaffe, dvs. at der ikke er fundet en øget risiko for kræft i bugspytkirtlen, hvilket også er i overensstemmelse med konklusionen fra rapporten fra WCRF i 2007 (1).

4.7 KRÆFT I TYKTARM OG ENDETARM

Disse kræftformer er meget hyppige med i alt omkring 2.500 tilfælde af tyk- og endetarmskræft om året og lige hyppigt forekommende hos mænd og kvinder. Mens tyktarmskræft i flere år har været stigende, har der været et svagt fald i hyppigheden af endetarmskræft. Kræftformerne er associeret med en vestlig livsstil og ses meget sjældent i fx Indien. Tyktarmskræft er blevet sat i relation til en række

livsstilsfaktorer, som overvægt, fysisk inaktivitet, rygning, høj alkoholindtagelse og en høj indtagelse af rødt kød. Et systematisk review og metaanalyse af i alt 12 prospektive kohortestudier (10) med over 5.000 cases og 646.848 deltagere fandt, ved at sammenligne høj og lav indtagelse af kaffe, en ikke-signifikant beskyttende effekt på $RR=0,91$ [95 % CI: 0,81-1,02] for tyktarms- og endetarmskræft samlet. Der fandtes en antydning af en beskyttende effekt for kvinder i relation til tyktarmskræft. Den beskyttende effekt var stærkest i de studier, der samtidig kontrollerede for rygning og alkoholindtagelse. I en metaanalyse fra 2011 (2) fandtes på basis af 15 prospektive kohortestudier, hvor yderligere studier var tilføjet, i forhold til den tidligere metaanalyse, en signifikant beskyttende effekt af kaffe på $RR=0,89$ [95 % CI: 0,80-0,97] for høj indtagelse (typisk mere end 4 kopper om dagen, men i de nordiske studier op til 7 eller flere kopper) versus lav, som i de fleste studier var mindre end 1 kop om dagen.

4.8 LUNGEKRÆFT

Lungekræft er en hyppig sygdom med en livstidsrisiko for at få sygdommen før 75 år på 6 % for mænd og 5 % for kvinder. Mere end 90 % af tilfældene hos mænd og 80 % hos kvinder kan tilskrives tobaksrygning. I en metaanalyse (11) af fem prospektive kohortestudier og otte case-kontrolstudier med over 5.000 cases, fandtes en signifikant øget risiko for lungekræft på $RR=1,27$ [95 % CI: 1,04-1,54] for en høj (typisk 4, 5 eller flere kopper om dagen) indtagelse sammenlignet med lav eller ingen kaffeindtagelse (mindre end 2 kopper om dagen for de fleste studier). Ved analyse af de prospektive studier alene fandtes en $RR=1,57$ [95 % CI: 1,23-1,65]. Det er dog vanskeligt at udelukke residual confounding fra rygning i disse studier. Ved en delgruppeanalyse, der kun medtog ikke-rygere, fandtes således en beskyttende effekt

med en $RR=0,78$ [95 % CI: 0,60-1,00]. På grundlag af de foreliggende data er det således svært at konkludere, om indtagelsen af kaffe har betydning for udviklingen af lungekræft.

4.9 KRÆFT I NYRERNE

En samlet analyse af 13 kohortestudier i 2007 (12) fandt ikke en signifikant beskyttende effekt mod kræft i nyrene ved indtag af 3 eller flere kopper kaffe om dagen sammenlignet med mindre end en kop kaffe om dagen ($RR=0,84$ [95 % CI: 0,67-1,05]). Dette er også i overensstemmelse med konklusionen fra rapporten fra WCRF i 2007 (1) om, at der ikke findes sammenhæng mellem kaffeindtag og kræft i nyrene.

4.10 KRÆFT I URINBLÆREN

Kaffe blev af WHO's kræftforskningscenter, International Agency for Research on Cancer, i 1990 kategoriseret som et 2B carcinogen i relation til blærekræft, dvs. potentielt kræftfremkaldende hos mennesker. I et opfølgende studie fra 2009 opsummeres den tilgængelige forskning (13). Flere studier rapporterer en moderat forøget risiko for blærekræft blandt kaffedrikkere, men der kan ikke påvises en dosis-respons sammenhæng. Det tyder på, at residual confounding i relation til rygning eller drikkevandskvalitet kan være af betydning for analyserne. Mange studier finder også forskellig effekt på mænd og kvinder med en beskyttende effekt for kvinder. I en samlet analyse analyserede Sala og medforfattere 10 mindre studier med i alt 564 cases og 2.929 kontroller, hvor det var muligt at identificere ikke-rygere (14). Baseret på et begrænset antal cases (23 ud af i alt 3.493) fandtes kun en øget risiko for blærekræft hos de personer, der drak mindst 10 kopper kaffe om dagen, mens en lavere indtagelse ikke medførte en øget risiko. Konklusivt udelukker de foreliggende data derfor

en stærk sammenhæng mellem indtagelsen af kaffe og risiko for blærekræft. En række mindre studier, hovedsagelig case-kontrolstudier, har vist sammenhæng med en høj indtagelse af kaffe og øget risiko for blærekræft. Det er imidlertid tvivlsomt, om denne årsagssammenhæng er direkte, da der ikke kan påvises nogen dosis-respons sammenhæng.

4.11 BRYSTKRÆFT

Brystkræft er den hyppigste kræftsygdom blandt kvinder, og hyppigheden har været jævnt stigende siden 1960'erne. En kvindes livstidsrisiko for at få sygdommen før 75-års alderen er næsten 9 %. Der er publiceret en metaanalyse af ni case-kontrolstudier og ni kohortestudier af Tang og medforfattere i 2009 (15). Analysen viste en ikke-signifikant beskyttende effekt for den højeste (typisk 4 eller flere kopper om dagen) indtagelse sammenlignet med ingen eller en lav (mindre end 1 kop om dagen, for nogen studier mindre end 1 kop om måneden) indtagelse af kaffe (RR=0,95 [95 % CI: 0,90-1,00]), og for kohortestudierne alene var RR=0,95 [95 % CI: 0,88-1,02]. Ved en lineær analyse fandtes, at for de personer, der drak 2 kopper kaffe ekstra pr. dag sammenlignet med dem, som drak mindre, reduceres risikoen for brystkræft grænsesignifikant med 2 % [95 % CI: 0,96-1,00]. En forklaring på kaffens potentielt beskyttende effekt over for brystkræft kan være, at kaffe indeholder lignaner, der er forstadier for phytoøstroget enterolacton, der har vist sig at kunne nedsætte risikoen for brystkræft (16).

4.12 KRÆFT I LIVMODEREN OG ÆGGESTOKKENE

En metaanalyse af 10 case-kontrolstudier og seks kohortestudier (17) viser en lavere risiko for kræft i livmoderen ved en høj kaffeindtagelse (typisk 3-4 kopper eller mere om dagen). En ekstra kop kaffe

gav en signifikant 8 % reduktion af risikoen (der var kun ganske få i kategorien med 7 eller flere kopper om dagen). Effekten kan muligvis skyldes, at kaffen mindsker niveauet af insulin og østrogen i blodet.

En metaanalyse omfattende fem kohortestudier og 11 case-kontrolstudier (18) kunne ikke påvise nogen statistisk sammenhæng mellem kaffeindtag og risikoen for kræft i æggestokkene.

4.13 KRÆFT I PROSTATA

Kræft i prostata er hyppig hos mænd. Forekomsten stiger med alderen, og forekomsten har været stigende specielt siden midten i 1990'erne, hvilket til dels må tilskrives bedre diagnostik og brug af PSA (prostata specifikt antigen). Dødeligheden har i samme periode været konstant eller svagt faldende. Park og medforfattere (19) har i 2010 i en metaanalyse gennemgået de tilgængelige studier vedrørende kaffe og risiko for prostatakæft. Ved en samlet analyse af otte case-kontrolstudier og fire kohortestudier fandtes en signifikant øget risiko (RR=1,16 [95 % CI: 1,01-1,33]) for en høj kaffeindtagelse (typisk 5 eller flere kopper om dagen) sammenlignet med lav indtagelse (typisk mindre end 1 kop om dagen eller ingen indtagelse af kaffe). Delgruppeanalyser af kohortestudierne viste imidlertid en ikke-signifikant sammenhæng (RR=1,06 [95 % CI: 0,83-1,35]). Der er i studierne ikke oplysning om kaffes betydning for hhv. de mere aggressive tilfælde sammenlignet med de ikke-aggressive tilfælde af prostatakæft. Samlet set giver data således ikke holdepunkt for, at der er en sammenhæng mellem indtagelsen af kaffe og risikoen for prostatakæft.

4.14 VIRKNINGSMEKANISMER

Som tidligere nævnt indeholder kaffe mange stoffer, der primært i dyreforsøg har vist sig at have

indflydelse på kræftrisikoen. Kaffe er en vigtig kilde til blandt andet klorogensyrer, der i reagensglasforsøg kan forebygge celleskader pga. en stimulering af antioxidative og apoptotiske proteiner. Der er dog ikke udført forsøg på mennesker, som har bekræftet dette. Kaffe indeholder også polyfenoler, som fx lignaner, og mindre mængder af isoflavonoider, der i eksperimentelle studier har vist anticarcinogene effekter. Kaffesyre kan hæmme DNA-metylering i humane kræftceller og derved påvirke processer som cellecyklus-regulering, inflammation og programmeret celledød (apoptose). I forsøgsdyr er det påvist, at cafestol og kahweol har anticarcinogene effekter, men om det samme gør sig gældende hos mennesker, vides ikke. Ved ristningen af kaffebønner dannes der akrylamid, som er kræftfremkaldende i forsøgsdyr. Der er kun gennemført få humane studier med målte værdier af akrylamid i form af DNA-aderter, og det har endnu ikke kunnet påvises, at akrylamid har betydning for kræftrisikoen hos mennesker (20), selvom et enkelt studie viste en sammenhæng med brystkræft (21).

4.15 LITTERATUR

1. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research; 2007.
2. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011;11:96.
3. Happonen P, Laara E, Hiltunen L, Luukinen H. Coffee consumption and mortality in a 14-year follow-up of an elderly northern Finnish population. *Br J Nutr* 2008;99:1354-61.
4. Turati F, Galeone C, La VC, Garavello W, Tavani A. Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational studies. *Ann Oncol* 2011;22:536-44.
5. Botelho F, Lunet N, Barros H. Coffee and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2006;22:889-900.
6. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007;132:1740-5.
7. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007;46:430-5.
8. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 1981 Mar 12;304(11):630-3.
9. Turati F, Galeone C, Edefonti V, Ferraroni M, Lagiou P, La VC, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:311-8.
10. Je Y, Liu W, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2009;124:1662-8.
11. Tang N, Wu Y, Ma J, Wang B, Yu R. Coffee consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2010;67:17-22.
12. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer* 2007;121:2246-53.
13. Pelucchi C, La VC. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:62-8.
14. Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Donato F, Escolar-Pujolar A, Fernandez F, et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control* 2000;11:925-31.
15. Tang N, Zhou B, Wang B, Yu R. Coffee consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:290-9.
16. Olsen A, Knudsen KE, Thomsen BL, Loft S, Stripp C, Overvad K, et al. Plasma enterolactone and breast cancer incidence by estrogen receptor status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2084-9.

17. Je Y, Giovannucci E. Coffee drinking and risk of endometrial cancer: findings from a large up-to-date meta-analysis. Accepted for publication. *Int J Cancer* 2012.
18. Steevens J, Schouten LJ, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis. *Br J Cancer* 2007;97:1291-4.
19. Park CH, Myung SK, Kim TY, Seo HG, Jeon YJ, Kim Y. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *BJU Int* 2010;106:762-9.
20. Pelucchi C, La VC, Bosetti C, Boyle P, Boffetta P. Exposure to acrylamide and human cancer--a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Oncol* 2011;22:1487-99.
21. Olesen PT, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. *Int J Cancer* 2008;122:2094-100.



5

HJERTEKARSYGDOMME

I DET FØLGENDE GIVES FØRST EN SAMMENFATNING OG DERNÆST EN MERE DETALJERET BESKRIVELSE AF DEN EKSISTERENDE VIDEN OM SAMMENHÆNGE MELLEM KAFFEFORBRUG OG RISIKOEN FOR AT UDVIKLE ISKÆMISK HJERTESYGDOM, HYPERTENSION OG APOPLEKSI.

Hjertekarsygdomme er en fællesbetegnelse for den store gruppe af sygdomme, der er årsag til de fleste dødsfald, og en meget betydelig sygelighed, i Danmark. Den største gruppe af hjertekarsygdomme er iskæmisk hjertesygdom, som er forårsaget af åreforkalkning. Den næststørste gruppe af hjertekarsygdomme er apopleksi, der er en fællesbetegnelse for blodprop i hjernen og hjerneblødning. Årsagen til apopleksi kan være en blodprop eller et bristet blodkar. Risikoen for sygelighed og død pga. hjertekarsygdom er desuden tæt sammenhængende med blodtryksniveauet, et forhold der er gældende helt ned til blodtryksniveauer, man hidtil har betragtet som normale. Det er veldokumenteret, at progression fra "højt normalt blodtryk" (130-139/85-89 mmHg) til forhøjet blodtryk (hypertension) (>140/90 mmHg) indebærer en øget risiko for hjertekarsygdom og død (1).

5.1 SAMMENFATNING

I dette afsnit findes en sammenfatning af vores eksisterende viden om sammenhænge mellem kaffeforbrug og risikoen for at udvikle iskæmisk hjertesygdom, apopleksi og hypertension (Tabel 5.1). Hovedparten af denne videnskabelige litteratur stammer fra filterkaffe, og det kan derfor ikke udelukkes at indtag af kaffe brygget på andre

måder (fx stempelkaffe, espressokaffe og kogekaffe) påvirker risikoen for de omtalte sygdomme anderledes. Det har heller ikke været muligt at skelne mellem kaffe med og uden koffein.

- › Moderat kaffeforbrug er associeret med en lavere risiko for hjertekarsygdom med den laveste risiko ved et dagligt forbrug på 3 til 5 kopper kaffe. Kaffeforbruget er også nonlinear associeret med nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom og hjertesvigt. Et højt dagligt kaffeforbrug (> 6 kopper kaffe/dagligt) var hverken associeret med en nedsat eller øget risiko for hjertekarsygdom. Der er overbevisende evidens for, at der ikke er sammenhæng mellem indtag af filterkaffe og udviklingen af forhøjet blodtryk i observerende undersøgelser. Indtag af filterkaffe ændrer ikke på koncentrationerne af total – og LDL-kolesterol.
- › Der er en nonlinear association mellem kaffeforbrug og nedsat risiko for apopleksi med den laveste risiko ved et dagligt forbrug på mellem 3 til 5 kopper kaffe.
- › Stempelkaffe, pulverkaffe, espressokaffe og især kogekaffe har et betydeligt højere indhold af de kolesteroløgende forbindelser, cafestol og kahweol, end filterkaffe har. Cafestol regnes

for at være en af de mest potente kolesterolførogende forbindelser, som vi kender, og effekten synes at være permanent så længe, der fortsat indtages disse diterpener.

- › Indtag af kogekaffe, stempel- og espressokaffe kan fremkalde en øgning i koncentrationen af total- og LDL-kolesterol, der almindeligvis øger risikoen for hjertekarsygdomme, mens filterkaffe ikke har denne virkning. Der er derfor behov for flere langtidsundersøgelser, der kan belyse effekten af kogekaffe, stempelkaffe og espressokaffe på risikoen for hjertekarsygdom.
- › Fremtidige undersøgelser skal belyse, om genetisk disposition medfører, at nogle individer har større risiko for at udvikle hjertekarsygdom, hvis de udsættes for specifikke livsstilsfaktorer som fx forbruget af kaffe.

5.2 HJERTESYGDOM

Der foreligger en betydelig mængde undersøgelser af sammenhængen mellem kaffeforbrug og udviklingen af iskæmisk hjertesygdom. I tidligere case-kontrolstudier fandtes kaffeforbrug at øge risikoen for iskæmisk hjertesygdom (2, 3). Efterfølgende kohortestudier tyder derimod på, at der ikke findes nogen sammenhæng mellem kaffe og iskæmisk hjertesygdom (4). Det skal nævnes, at der i syv af studierne fra denne metaanalyse (4) ikke var foretaget korrektion for fejlkilder bl.a. rygning, hvilket kan have påvirket resultaterne. Sammenhængen mellem omfanget af kaffeforbruget og risikoen har været diskuteret, og det har været anført, at moderat kaffeindtagelse er bedre end lav eller høj kaffeindtagelse. En undersøgelse af sammenhængen mellem kaffeindtaget og risikoen for iskæmisk hjertesygdom hos både kvinder og mænd er et prospektivt kohortestudie fra USA (5). Undersøgelsen fulgte 44.005 mænd og 84.488 kvinder

→ TABEL 5.1

Oversigt over sammenhæng mellem kaffeindtag og hjertekarsygdom og evidensniveau (overbevisende eller mindre overbevisende data). Evidensniveau kan både handle om omfang, kvalitet og entydighed i de videnskabelige studier på området.

	LAVERE SYGDOMSRISIKO	INGEN SAMMENHÆNG	HØJERE SYGDOMSRISIKO
OVERBEVISENDE DATA	<ul style="list-style-type: none"> › Iskæmisk hjertesygdom* › Hjertesvigt* › Apopleksi* 	<ul style="list-style-type: none"> › Total- og LDL-kolesterol* › Hypertension*,** 	
MINDRE OVERBEVISENDE DATA		<ul style="list-style-type: none"> › Kogekaffe, stempelkaffe og espressokaffe*** 	

* FILTERKAFFE

** HOS PERSONER MED NORMALT BLODTRYK OG HOS PERSONER MED KENDT FORHØJET BLODTRYK

*** DER ER IKKE FUNDET FORHØJET SYGDOMSRISIKO FOR KOGEKAFFE, STEMPELKAFFE OG ESPRESSO - TRODS DET, AT DATA VISER, AT DE ØGER TOTAL- OG LDL-KOLESTEROL KONCENTRATIONERNE. DET KAN MULIGVIS SKYLDES FOREKOMST AF ANDRE BIOAKTIVE STOFFER I KAFFEN, SOM MODVIRKER ÅREFORKALKNING

uden kendt hjertekarsygdom i hhv. 14 og 20 år og så på sammenhæng mellem deres kaffeforbrug og udviklingen af iskæmisk hjertesygdom. Undersøgelsen kunne ikke påvise nogen sammenhæng mellem kaffeindtagelsen og udviklingen af iskæmisk hjertesygdom. Et højt kaffeforbrug sås især hos rygere. Der fandtes ingen forskel mellem personer med og uden type 2-diabetes, og der kunne ikke påvises nogen sammenhæng mellem forbruget af kaffe og kolesterolindholdet i blodet. Da de fleste deltagere drak filterkaffe, kan undersøgelsen ikke udelukke en sammenhæng med andre kaffebryggemetoder (fx koge-, stempel- og espressokaffe) og hjertekarsygdom. Dette skyldes, at stempelkaffe, pulverkaffe, espressokaffe, og især kogekaffe, har et noget højere indhold af de kolesteroløgende forbindelser, cafestol og kahweol, end filterkaffe har (Tabel 2.1.). Cafestol regnes for at være en af de mest potente kolesterolforøgende forbindelser, som vi kender, og effekten synes at være permanent så længe, der fortsat indtages disse diterpener. Forøgelsen af kolesterol (LDL og VLDL) med et højt indtag af diterpener fra kaffe er sat i forbindelse med en mulig øget risiko for hjertekarsygdom (6-8). Den nyeste og meget store metaanalyse omfatter 35 kohortestudier, 1.283.685 deltagere og 47.779 tilfælde med hjertekarsygdom inklusiv 28.347 tilfælde med iskæmisk hjertesygdom (24). Undersøgelsen viste, at moderat kaffeforbrug var associeret med en lavere risiko for hjertekarsygdom med den laveste risiko ved et dagligt forbrug på 3 til 5 kopper kaffe (24). Kaffeforbruget var ligeledes nonlinear associeret med nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom (24) og hjertesvigt (25). Der var den laveste risiko for hjertesvigt ved et dagligt kaffeindtag på 4 kopper (25). Et højt dagligt kaffeforbrug (> 6 kopper kaffe/dagligt) var hverken associeret med en nedsat eller øget risiko for hjertekarsygdom.

5.3 APOPLEKSI

Sammenhængen mellem kaffeforbruget og risikoen for apopleksi er dårligere belyst end for iskæmisk hjertesygdom. Et prospektivt kohortestudie fra the US Nurses Health Study konkluderede forsigtigt, at kaffeindtag muligvis i beskednen grad kunne reducere risikoen for apopleksi hos kvinder (9). Tilsvarende viste et finsk prospektivt kohortestudie af mandlige rygere, at kaffeindtag syntes at have en beskyttende effekt (10). Hos disse 50-69-årige finske mandlige rygere fandtes en 23 % reduktion i risikoen for apopleksi hos dem, der indtog ≥ 8 kopper kaffe dagligt sammenlignet med dem, der drak < 2 kopper dagligt [95 % CI: 0,66-0,90] (10). Andre studier har imidlertid vist en mere usikker sammenhæng, men en metaanalyse fra 2011, der omfatter 11 prospektive case-kontrolstudier med 10.003 cases af apopleksi og 479.689 deltagere konkluderer, at de foreliggende resultater tyder på, at moderat kaffeindtag har en svag beskyttende effekt i forhold til risikoen for apopleksi (11). Når der sammenlignes med personer, der ikke drikker kaffe, var den relative risiko for at få apopleksi 14 % lavere (95 % CI: 0,78-0,94) for 2 kopper kaffe dagligt, 17 % (95 % CI: 0,74-0,92) for 3-4 kopper/dag, 13 % (95 % CI: 0,77-0,97) for 6 kopper/dag, mens der ikke var nogen sikker effekt af 8 kopper/dag.

5.4 HYPERTENSION

Sammenhængen mellem kaffeforbruget og blodtrykket hos raske er velundersøgt. En let stigning i såvel systolisk som diastolisk blodtryk er observeret i timerne umiddelbart efter indtagelsen af koffein (12), men i metaanalyser af kontrollerede undersøgelser er effekten af kaffe langt mindre end af koffein (13). Kohortestudier har vist varierende resultater med såvel øget som nedsat risiko for udvikling af hypertension ved dagligt kaffeforbrug

(14-16). I overensstemmelse med at der ikke er påvist en sikker effekt på blodtrykket på lang sigt, har man ikke kunnet påvise nogen øget risiko for iskæmisk hjertesygdom ved langvarigt kaffeforbrug (4). I den nyeste metaanalyse fra 2014, hvor der indgik 1.283.685 deltagere inklusiv 12.030 tilfælde med apopleksi, fandt man en nonlinear association mellem kaffeforbrug og nedsat risiko for apopleksi med den laveste risiko ved et dagligt forbrug på 3 til 5 kopper kaffe (24).

Da personer med kendt hypertension har en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom, har man specielt set på, om der kunne være en sammenhæng mellem kaffeforbruget og risikoen for hjertekarsygdom hos denne patientgruppe. En metaanalyse (fem kontrollerede undersøgelser af den akutte effekt, seks kontrollerede undersøgelser af langtidseffekten og syv kohortestudier) viste, at indtagelse af koffein medførte en mindre og forbigående stigning af blodtrykket med 6-8 mmHg (17). Ved dagligt forbrug i to uger sås dog ingen stigninger i blodtrykket, og i kohortestudierne fandt man ingen sammenhæng mellem det sædvanlige kaffeforbrug og risiko for udviklingen af hjertekarsygdom hos personer med kendt hypertension.

5.5 VIRKNINGSMEKANISMER

Kaffe indeholder adskillige bioaktive stoffer, der kan virke enten skadelige eller beskyttende i forhold til hjertekarsystemet (18). Som tidligere omtalt har også brygningen af kaffen betydning for effekten af kaffeforbruget (19). De negative virkninger af kaffe tilskrives den øgning af kolesterolindholdet i blodet (LDL- og total-kolesterol), som fortrinsvis diterpenerne cafestol og kahweol fremkalder (20). og kahweol fremkalder (20). Disse stoffer frigøres fra kaffebønnen, men fjernes stort set ved anvendelsen af papirfilter til filterkaffe (jævnfør afsnit 2.8 og Tabel 2.1). Den beskyttende

virkning tilskrives en lang række andre komponenter, der er let absorberbare (21). De kan muligvis forklare, at der ikke er rapporteret øget hjertekarsygdom efter forbrug af kogekaffe, stempelkaffe eller espresso, selvom indholdet af diterpener er højt i disse kaffetyper. Koffein er den bedst undersøgte komponent i kaffe i forhold til hjertekarsygdomme. Det har imidlertid været vanskeligt at vurdere om effekten af kaffe alene skyldes koffein, og i hvor høj grad de øvrige komponenter bidrager. Andre negative effekter ved forbrug af kaffe omfatter påvirkning af fx interleukin 6, homocystein og C-reaktivt protein. Der er imidlertid ikke påvist nogen kausal sammenhæng mellem disse markører og risikoen for hjertekarsygdom.

Undersøgelser har vist, at genetiske faktorer spiller en betydelig rolle i udviklingen af hjertekarsygdomme. Traditionelt har man tidligere undersøgt arveligheden ud fra familiernes sygehistorie. Meget af den medfødte disposition skyldes imidlertid mere komplekse ændringer i generne, som ikke medfører sygdomsudvikling hos alle bærere, men kun hvis man udsættes for specifikke livsstilsfaktorer. Det er ikke tilstrækkeligt belyst, om kaffe kan medvirke til denne form for genetisk modifikation og medfører en øget risiko hos "genetisk følsomme" personer (22, 23).

5.6 LITTERATUR

1. Hansen TW, Staessen JA, Zhang H, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, et al. Cardiovascular outcome in relation to hypertension in the Copenhagen MONICA cohort. *Am J Hypertens* 2007;20:483-91.
2. Tavani A, Bertuzzi M, Negri E, Sorbara L, La Vecchia C. Alcohol, smoking, coffee and risk of non-fatal myocardial infarction in Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1131-7.
3. Hammar N, Andersson T, Alfredsson L, Reuterwall C, Nilsson T, Hallqvist J, Knutsson A, Ahlbom A. Association of boiled and filtered coffee with incidence of first nonfatal myocardial infarction: the SHEEP and the WHEEP study. *J Intern Med* 2003;253:653-9.
4. Wu J, Ho SC, Zhou C, Ling W, Chen W, Wang C, Chen Y. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: A meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2009;137:216-25.
5. Lopez-Garcia E, van Dam R, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women. *Circulation* 2006;113:2045-53.
6. Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annu Rev Nutr* 1997;17:305-24.
7. de Roos B, Van Tol A, Urgert R, Scheek LM, Van Gent T, Buytenhek R, et al. Consumption of French-press coffee raises cholesteryl ester transfer protein activity levels before LDL cholesterol in normolipidaemic subjects. *J Intern Med* 2000;248:211-6.
8. Lam LK, Sparnins VL, Wattenberg LW. Isolation and identification of kahweol palmitate and cafestol palmitate as active constituents of green coffee beans that enhance glutathione S-transferase activity in the mouse. *Cancer Res* 1982;42:1193-8.
9. Lopez-Garcia E et al. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation* 2009;119:1116-23.
10. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke* 2008;39:1681-7.
11. Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2011;174:993-1001.
12. Nurminen ML, Niiitynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a practical review. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:831-9.
13. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Groebbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:921-8.

14. Uiterwaal CS, Verschuren WM, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké M, Geleijnse JM, Boshuizen HC, Peeters PH, Feskens EJ, Grobbee DE. Coffee intake and incidence of hypertension. *Am J Clin Nutr* 2007;85:718-23.
15. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1212-9.
16. Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, Brancati FL, Cooper LA, Liang KY, Young JH, Ford DE. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med* 2002;162:657-62.
17. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1113-26.
18. Spiller MA. The chemical components of coffee. In: Spiller GA (ed). *Caffeine*. Boca Raton: CRC Press; 1998. pp.97-161.
19. Viani R. Composition of coffee. In: Garattini S (ed). *Caffeine, coffee and health*. New York: Raven Press; 1993. pp. 17-41.
20. Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annu Rev Nutr* 1997;17:305-24.
21. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *J Nutr* 2003;133:2812-9.
22. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:1135-41.
23. Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F, Dorigatti F, Saladini F, Papparella I, Mos L, Zanata G, Santonastaso M. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *J Hypertension* 2009;27:1594-1601.
24. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;129(6):643-59.
25. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5(4):401-5.



6

OSTEOPOROSE

I DET FØLGENDE GIVES FØRST EN SAMMENFATNING OG DERNÆST EN MERE DETALJERET BESKRIVELSE AF DEN VIDENSKABELIGE LITTERATUR OM KAFFES SPECIFIKKE BETYDNING I RELATION TIL OSTEOPOROSE.

Livsstilens mulige indflydelse på knoglerne kan principielt vurderes ved at se på indvirkning på knogle- og kalciumomsætning, knogle-mineralindhold eller på risiko for lavenergifrakture. Data om dette findes enten som observerende undersøgelser eller ved interventionsforsøg. I det efterfølgende gennemgås den foreliggende viden som, hvad angår de humane studier, alene er observerende, med undtagelse af et enkelt studie.

Osteoporose viser sig ved brud efter mindre traumer og er hyppigt forekommende. Livstidsrisikoen for osteoporoserelaterede knoglebrud er 35 % for kvinder og 12 % for mænd. Da osteoporose er en livsstilssygdom, har der været fokus på betydningen af forskellige livstilsfaktorer, herunder kaffe og koffein, for risikoen for osteoporose. Livsstil kan indvirke på risikoen for osteoporose på forskellig vis: Dels indvirker livsstilen på knoglernes vækst og modning, herunder opnåelse af den maksimale knoglemasse (peak bone mass), som typisk nås i 25-30-årsalderen, dels kan det aldersbetingede knoglemineraltab påvirkes. Der foreligger ikke undersøgelser, som kan belyse indvirkning på peak bone mass, da de foreliggende data først og fremmest vedrører postmenopausale kvinder og til dels midaldrende mænd.

6.1 SAMMENFATNING

I dette afsnit findes en sammenfatning af vores konklusioner vedrørende den videnskabelige evidens af kaffes specifikke betydning i relation til osteoporose (Tabel 6.1). Det har ikke været muligt at skelne mellem de forskellige brygningsmetoder, mens det i nogen grad har været muligt at vurdere effekten af kaffe med og uden koffein.

- ▶ I observerende undersøgelser er fundet at, kaffens koffein nedsætter knoglemineralindholdet og øger derfor risikoen for osteoporotiske knoglebrud, hvis kalciumindtag i forvejen er lavt (mindre end 700 mg/dag). Dette skyldes øget kalciumudskillelse i nyrerne og dermed øget knoglenedbrydning. Et kalciumindtag svarende til 40 mg (fx 30 ml mælk) pr. kop kaffe kan dog kompensere dette tab.

6.2 KNOGLEMNERALINDHOLD

I flere studier (1, 2) er effekten af koffein på knoglemineralindhold (bone mineral density, BMD) fundet at være afhængig af kalciumindtaget, således at der kun fandtes en signifikant negativ effekt på BMD hos den delgruppe, der havde det laveste kalciumindtag (440-744 mg/dag) (Figur 6.1).

→ TABEL 6.1

Oversigt over sammenhæng mellem kaffe og/eller koffeinindtag, osteoporotisk brud og knoglemineraltab og evidensniveau (overbevisende eller mindre overbevisende data). Evidensniveau kan både handle om omfang, kvalitet og entydighed i de videnskabelige studier på området.

	LAVERE SYGDOMSRISIKO	INGEN SAMMENHÆNG	HØJERE SYGDOMSRISIKO
OVERBEVISENDE DATA			
MINDRE OVERBEVISENDE DATA		› Osteoporotisk brud*	› Knoglemineraltab**

* VED ET SAMTIDIGT LAVT KALCIUMINDTAG (MINDRE END 700 MG/DAG) OG HØJT KOFFEININDTAG (HØJERE END 330 MG/DAG)

** VED ET SAMTIDIGT LAVT KALCIUMINDTAG (MINDRE END 744 MG/DAG) OG HØJT KOFFEININDTAG (HØJERE END 419 MG/DAG)

6.3 OSTEOPOROTISK BRUD

I et omfattende svensk kohortestudie (3) baseret på selvrapporterede kostoplysninger (fødevarefrekvensspørgeskema) og 15 års observation er det påvist, at 4 kopper kaffe (>330 mg koffein) dagligt er forbundet med 33 % forøget risiko for osteoporotisk brud i forhold til indtag af 1 kop kaffe om dagen (< 200 mg koffein), men kun for den del af kohorten, som havde rapporteret kalciumindtagelse under 700 mg/dag (Figur 6.2). For den del af kohorten, som havde kalciumindtag > 700 mg/dag, kunne der ikke påvises sammenhæng mellem koffeinindtag og osteoporotisk knoglebrud. De fleste danskere hører til sidstnævnte gruppe.

Det er et klart mønster i flere af de foreliggende undersøgelser, at der er en dosisafhængighed, og at en eventuel negativ effekt af kaffe eller koffein ses ved en samlet daglig indtagelse over 330 mg koffein, svarende til ca. 3-4 kopper kaffe. Betydningen af samtidig kalciumindtagelse er estimeret til, at 40 mg kalcium (fx svarende til ca. 30 ml mælk) pr. kop kaffe vil kompensere fuldt ud for det koffeinbetingede kalciumtab (1). I andre kohortestudier

(4, 5) samt i en række case-kontrolstudier (6-8) har der dog ikke kunnet påvises sammenhæng mellem kaffeforbrug eller koffeinindtagelse og risikoen for osteoporotiske knoglebrud. De nyeste svenske studier tyder heller ikke på en øget frakturrisiko hos kvinder (14) eller mænd (15).

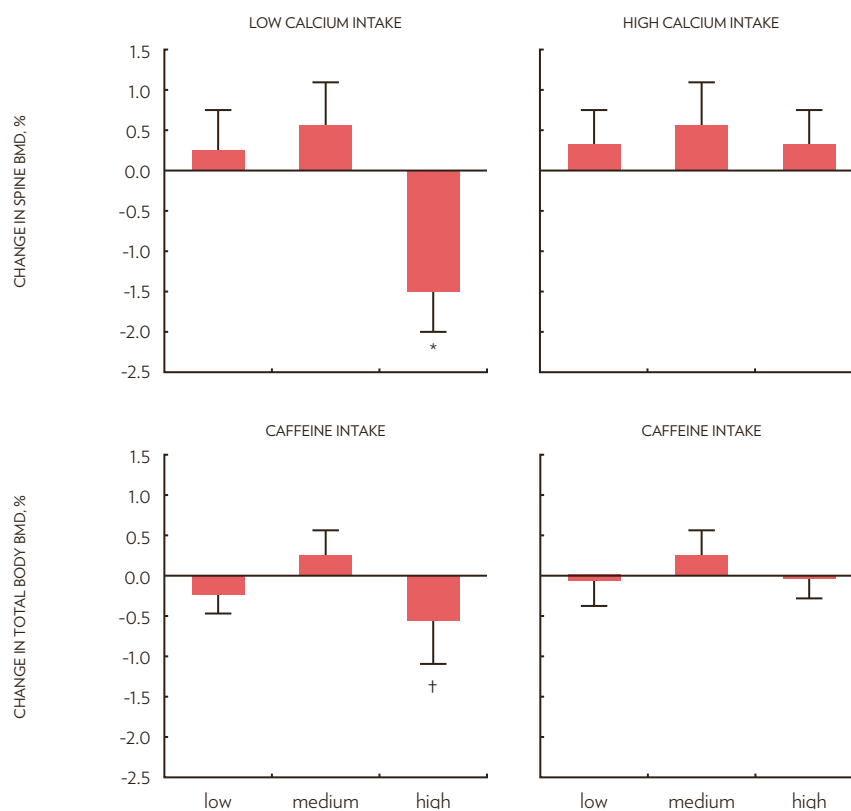
Det har i flere sammenhænge været overvejet, om koffein i sig selv påvirker knoglemetabolismen, eller om andre livsstilsforhold kunne karakterisere kaffedrikkere, således at kaffeindtag blot var en markør for andre livsstilsforhold. Hovedparten af den foreliggende viden om kaffe og risiko for osteoporotisk knoglebrud bygger på observerende data, hvor multivariat analyse potentielt kunne pege på andre forklaringsfaktorer, som fx rygning eller manglende fysisk aktivitet. Imidlertid er der ikke noget overbevisende mønster i de foreliggende undersøgelser og dermed ikke belæg for at mene, at andre livsstilsfaktorer kunne være af betydning.

6.4 VIRKNINGSMEKANISMER

Den eksisterende litteratur har stort set sat lighedstegn mellem den mulige effekt af kaffe på

→ FIGUR 6.1

Knoglemineraltab pr. år hos postmenopausale kvinder, opdelt efter både koffein- og kalciumindtag. 67 % af koffeinindtag hos disse kvinder stammer fra kaffe. Der ses signifikant større knoglemineraltab i ryg samt i helkrop for gruppen med højeste koffeinindtag (>419 mg/dag) og laveste kalciumindtag (440-744 mg/dag), mens der for gruppen med højt kalciumindtag (745-1623 mg/dag) ikke ses nogen effekt. *) $p < 0,05$, †) $p < 0,01$ (2). Gengivet med tilladelse fra The American Society for Nutrition, Inc..



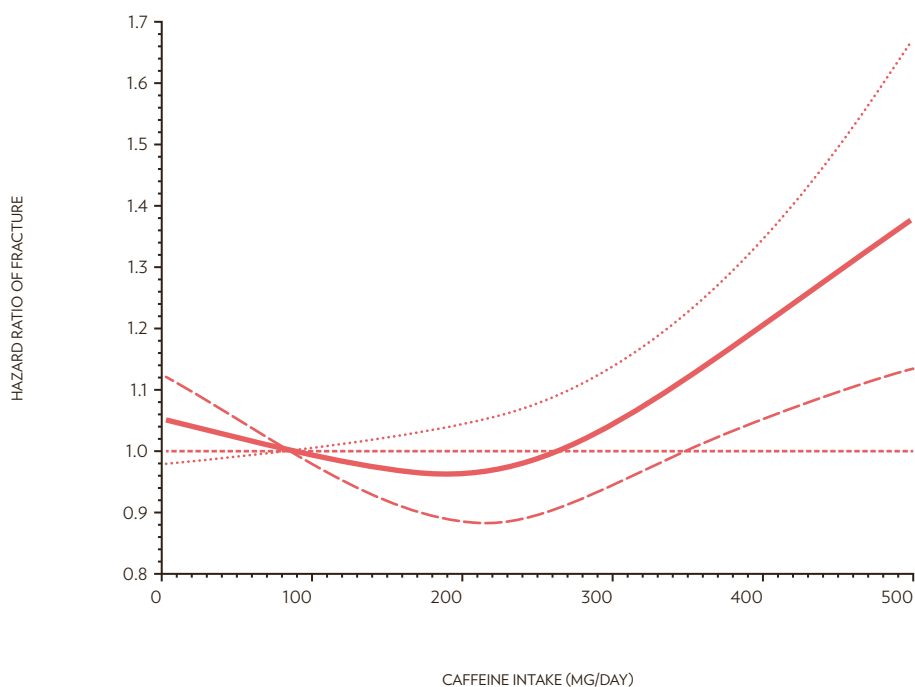
knoglerne og kaffens indhold af koffein. I kostundersøgelser findes også høj korrelation mellem antal kopper kaffe og samlet koffein indtag (3), men denne korrelation gælder nok ikke, når forskellige kohorter sammenlignes. Det er ikke belyst, om andre indholdsstoffer i kaffen kunne påvirke knoglevæv eller kalciumstofskeifte. I humane studier er der fundet tegn på, at koffein har en negativ effekt på kalciumbalancen, betinget af en let hæmning af den intestinale kalciumabsorption samt et øget renalt tab af kalcium. Specielt i de første 2-3 timer

efter indtag af koffein ses en øget diurese og en øget udskillelse af calcium (9,10). Dette akutte tab synes dog til dels at blive kompenseret hen over natten gennem en reduktion i kalciumudskillelse, når der ikke indtages koffein. Dyrestudier har ikke kunnet påvise nogen direkte inhiberende effekt af koffein på knogleceller (11).

Der foreligger et enkelt placebokontrolleret overkrydsningsforsøg med indtagelse af 400 mg koffein eller placebo dagligt, som ikke viste nogen

→ FIGUR 6.2

Hazard ratio for osteoporotisk knoglebrud i relation til koffeinindtag/dag (multivariat justeret med 95 % konfidensinterval) hos kvinder med et kalciumindtag < 700 mg/dag. Et indtag på 80 mg koffein, svarende til 1 kop kaffe, er anvendt som referenceværdi (3). Gengivet med tilladelse fra Springer Science+Business Media.



forskel i fraktionel kalciumoptagelse eller kalciumudskillelse. Det må således formodes, at koffeinfri kaffe er uden betydende effekt på kalciummetabolismen, selvom der kunne påvises nedsat kalciumindbygning i knoglerne, nedsat knogleresorption samt nedsat omsætning af kalciumpoolen (12). Rapuri og medforfattere (13) har fundet, at koffeins indflydelse på tab af knoglemineral i ryggen var afhængig af vitamin-D receptor genotype (TaqI).

Kaffe indeholder typisk 10-20 mg magnesium/kop, afhængigt af brygningsmetoden. Mangel på magnesium hæmmer sekretionen af parathyreoidea

hormon og reducerer dermed kalciumoptagelsen fra tarmen. Dermed kan kaffe potentielt bidrage til at øge kalciumoptagelse. Den praktiske betydning heraf er dog ikke kendt.

6.5 LITTERATUR

1. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1994;271:280-3.
2. Harris, SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994;60:573-8.
3. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 2006;17:1055-64.
4. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988;2:1046-9.
5. Hansen SA, Folsom AR, Kushi LH, Sellers TA. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Public Health Nutr* 2000;3:253-61.
6. Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994;139:493-503.
7. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. *Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res* 1995;10:1802-15.
8. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sörensen S, Wolk A, Bergström R, et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol* 1995;24:771-82.
9. Heaney RP. Nutritional factors and estrogen in age-related bone loss. *Clin Invest Med* 1982;5:147-55.
10. Massey LK. Is caffeine a risk factor for bone loss in the elderly? *Am J Clin Nutr* 2001;74:569-70.
11. Bergman EA, Newbrey JW, Massey LK. Caffeine does not cause in vitro calcium loss from neonatal mouse calvaria. *Calcif Tissue Int* 1988;43:281-3.
12. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Stegman MR. Effects of moderate caffeine intake on the calcium economy of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1990;52:722-5.
13. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001;74:694-700.
14. Hallström H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A, Michaëlsson K. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *Am J Epidemiol* 2013;178:898-909.
15. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K, Byberg L. Coffee consumption and risk of fracture in the Cohort of Swedish Men (COSM). *PLoS One* 2014;9:e97770.



7

TYPE 2-DIABETES

I DET FØLGENDE GIVES FØRST EN SAMMENFATNING OG DERNÆST EN MERE DETALJERET BESKRIVELSE AF DEN VIDENSKABELIGE LITTERATUR VEDRØRENDE SAMMENHÆNGE MELLEM KAFFEFORBRUG OG UDVIKLING AF TYPE 2-DIABETES.

Diabetes omfatter stofskiftesygdomme med forhøjet plasmaglukose, der skyldes en defekt insulinsekretion, nedsat insulinfølsomhed (insulinresistens) eller begge dele. Forekomsten af type 2-diabetes er øget eksponentielt på globalt plan de seneste 25 år og forventes at stige dramatisk til ca. 370 mio. i 2030 (1, 2). Det Nationale Diabetesregister oplyser, at det totale antal danske diabetikere ved udgangen af 2012 var 320.545, hvoraf ca. 80 % havde type 2-diabetes (54). Diabeteshypoglykæmien øges betydeligt med stigende alder hos begge køn (3, 4). Prævalensen af type 2-diabetes for 60-70-årige er hhv. 9,8 % for kvinder og 12,9 % for mænd og for 70-80-årige hhv. 14,8 % for kvinder og 18,2 % for mænd (3, 4). type 2-diabetes er associeret med høj sygelighed og stor dødelighed - primært pga. hjertekarsygdomme. En person, der får type 2-diabetes som 50-årig, dør i gennemsnit 6 år før en ikke-diabetiker (5). type 2-diabetes udgør således et stort problem for de personer, der rammes, og er samtidig en tung økonomisk byrde for samfundet.

Type 2-diabetes optræder ofte som en del af det såkaldte metaboliske syndrom hos personer, der også har overvægt eller svær overvægt, forhøjet blodtryk og dyslipidæmi med forhøjet triglycerid og lavt HDL-kolesterol. Det store og alvorlige samfundsproblem, som type 2-diabetes udgør, understreger vigtigheden af forebyggelse af type 2-diabetes. I fire prospektive, randomiserede,

kontrollerede studier, som er udført i forskellige etniske populationer (6-9), har man vist, at livsstilsændringer kan forsinke/forebygge udviklingen af "præ-diabetes" (nedsat glukosetolerans) til type 2-diabetes. Bekæmpelse af overvægt og svær overvægt, fysisk inaktivitet, rygning samt fremme af en sund kost med højt fiberindhold og lavt indhold af mættet fedt er nogle af hovedopgaverne i forebyggelsesstrategien.

Undersøgelser af kostens forebyggende indflydelse på type 2-diabetes har især fokuseret på betydningen af makronæringsstoffer, glykæmisk indeks samt kostfibre (6-10). Imidlertid kan også nydelsesmidler som alkohol (11, 12), kaffe samt mikronæringsstoffer og bioaktive stoffer influere på glukosestofskiftet. Det er derfor også vigtigt at afdække deres indflydelse på risikoen for at udvikle type 2-diabetes.

7.1 SAMMENFATNING

I dette afsnit findes en sammenfatning af vores konklusioner vedrørende den videnskabelige evidens af kaffes specifikke betydning i relation til udvikling af type-2 diabetes. Den videnskabelige litteratur har i nogen grad muliggjort en skelnen mellem de forskellige brygningsmetoder og om kaffen indeholder koffein eller ej. En skematisk oversigt over sammenhæng mellem kaffeindtag og type 2-diabetes og evidensniveau fremgår af Tabel 7.1.

- Indtag af koffeinfri og koffeinholdig kaffe har i observerende undersøgelser vist en overbevisende beskyttende sammenhæng med udvikling af type 2-diabetes svarende til en risikoreduktion på ca. 25 %. For hver ekstra kop kaffe der drikkes - op til 6-8 kopper om dagen - ses en 5-10 % lavere relativ risiko for udvikling af type 2-diabetes.
- Kaffens positive indflydelse på risikoen for type 2-diabetes ses både efter indtagelse af filterkaffe såvel som kogekaffe. Den positive effekt optræder både hos kvinder og mænd og hos folk med forskellig etnicitet, fx europæere, amerikanere (såvel hvide som afroamerikanere), japanere og kinesere.
- Mekanismen bag den positive sammenhæng mellem kaffeindtag og risiko for type 2-diabetes er ikke klarlagt. Det er usandsynligt, at koffein spiller en central rolle, mens andre bioaktive komponenter muligvis påvirker glukosestofskiftet gunstigt.
- De små og kortvarige interventionsundersøgelser, der er udført, har ikke påvist nogen

sikker årsagssammenhæng mellem kaffe-forbruget, ændring i glukosestofskiftet og risikoen for type 2-diabetes. En afklaring af en årsagssammenhæng vil kræve større interventionsstudier, som belyser langtidseffekten af kaffe på glukosestofskiftet, insulinfølsomheden, inkretinresponset, betacellefunktionen og energiomsætningen.

7.2 TYPE 2-DIABETES I OBSERVERENDE UNDERSØGELSER

Sammenhængen mellem kaffedrikning og risikoen for at udvikle type 2-diabetes blev i 2002 belyst i et hollandsk kohortestudie, som viste, et stigende kaffeforbrug mindskede forekomsten af type 2-diabetes (13). Det hollandske studie er fulgt op af en lang række epidemiologiske studier, der har set på den sædvanlige kaffedriknings indflydelse på insulinfølsomhed, insulinsekretion, blodglukose og risikoen for udvikling af type 2-diabetes (14-39).

En systematisk gennemgang og metaanalyse har vurderet sammenhængen mellem kaffeindtagelse og risikoen for udvikling af type 2-diabetes (40). I de prospektive kohortestudier, der har set på sammenhængen mellem kaffeforbruget og

→ TABEL 7.1

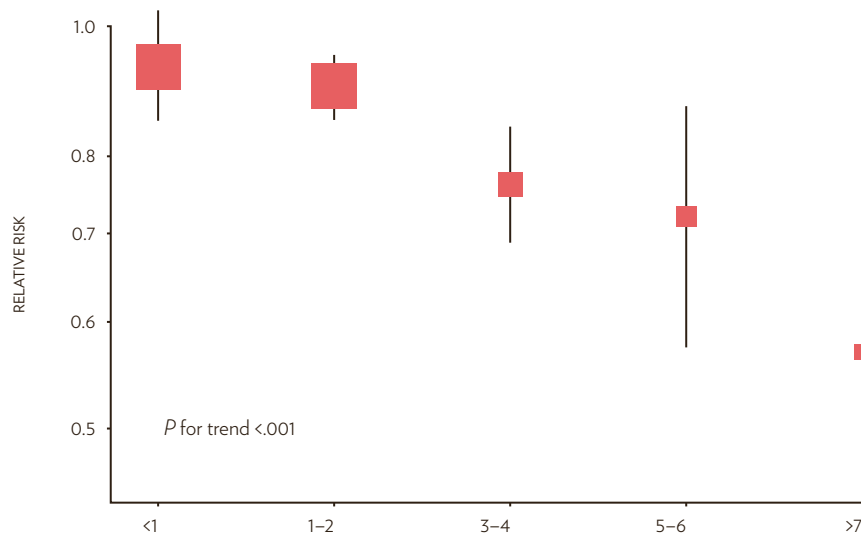
Oversigt over sammenhæng mellem kaffe og type 2-diabetes og evidensniveau (overbevisende eller mindre overbevisende data). Evidensniveau kan både handle om omfang, kvalitet og entydighed i de videnskabelige studier på området.

	LAVERE SYGDOMSRISIKO	INGEN SAMMENHÆNG	HØJERE SYGDOMSRISIKO
OVERBEVISENDE DATA	➤ Type 2-diabetes*		
MINDRE OVERBEVISENDE DATA			

* FILTERKAFFE MED OG UDEN KOFFEIN

→ FIGUR 7.1

Sammenhængen mellem kaffeindtag (kopper/dag) og den relative risiko for udvikling af type 2 diabetes (40) (gengivet med tilladelse fra American Medical Association).



risikoen for type 2- diabetes (13-30), indgår 457.922 personer (19.319 nye diabetestilfælde), som er fulgt 2,6-20 år (40). Huxley og medarbejderes (40) metaanalyse viser, at en indtagelse af 3-4 kopper kaffe om dagen er associeret med en ca. 25 % lavere risiko for at udvikle type 2- diabetes sammenlignet med et forbrug på ingen eller under 2 kopper kaffe dagligt (RR=0,76 [95 % CI: 0,69-0,82]) (Figur 7.1).

Det ændrede ikke på metaanalysens resultat, når man korrigerede for alder, køn og body mass index (BMI) (RR=0,75 [95 % CI: 0,70-0,84]) (40). Den sammenhæng, der viste, at jo mere kaffe man drikker, desto mindre risiko har man for at udvikle type 2- diabetes, ser ud til at være til stede i samme grad hos mænd og kvinder, i forskellige aldersgrupper samt i forskellige etniske grupper. Kaffe har den samme effekt på den relative risiko

for type 2- diabetes uanset personernes vægt (13, 40), hvilket betyder, at den absolutte risikoreduktion for type 2- diabetes er størst hos personer med fedme (BMI > 30). Der er tilsyneladende ikke forskel på, om baggrundsbefolkningen stammer fra Europa, USA eller Asien. Som det fremgår af Figur 7.1, falder risikoen for at udvikle type 2- diabetes med stigende dagligt kaffeforbrug. For hver ekstra daglig kop kaffe op til 6-8 kopper ses en 5-10 % lavere relativ risiko for at udvikle type 2- diabetes (40) (Figur 7.1). Nye epidemiologiske studier fra USA (31, 41), Holland (42), Frankrig (43), Tyskland (44), Japan (45) og Kina (46), som er kommet til efter, at Huxley og medarbejdere publicerede deres metaanalyse (40), ligger resultatmæssigt helt i tråd med denne og finder, at et stigende kaffeforbrug mindskede forekomsten af type 2-diabetes. Den seneste metaanalyse fra

2014 (55), omfattende 1,1 million deltagere inklusiv 45.335 tilfælde af type 2- diabetes. Deltagerne i metaanalysen er fulgt over en periode på mellem 10 måneder til 20 år, og analysen viser samstemmende, at kaffeforbruget nedsætter risikoen for type 2-diabetes på en dosisafhængig måde. Den relative risiko for type 2- diabetes nedsættes med 9 % for 1 kop kaffe/dag og med 33 % for 6 kopper kaffe/dag (55).

I Europa er indtagelsen af koffeinfri kaffe ret beskeden, mens den er betydelig i USA. Det rejser naturligt spørgsmålet om, hvorvidt koffeinholdig kaffe og koffeinfri kaffe har samme virkning på risikoen for at udvikle type 2-diabetes. Resultaterne, der ser på sammenhængen mellem forbrug af koffeinfri kaffe og incidensen af type 2-diabetes, stammer primært fra USA (40, 55). Fem af seks studier var udført på personer i USA (16, 21, 23, 27), mens kun et studie kommer fra Europa (17). Det poolede gennemsnit fra disse studier tyder på, at de, der dagligt drak mere end 3-4 kopper koffeinfri kaffe, havde 36 % mindre risiko for at udvikle type 2- diabetes sammenlignet med dem, der ikke drak koffeinfri kaffe (RR=0,64 [95 % CI: 0,54-0,77]) (40). I den seneste metaanalyse (55) reducerer det højeste gennemsnitlige kaffeforbrug (henholdsvis 5 kopper koffeinholdig kaffe/dag og 4 kopper koffeinfri kaffe/dag) risikoen for type 2-diabetes med henholdsvis 26 % og 20 % (55). Studierne omfatter både mænd og kvinder. Mens man i et senere prospektivt studie i en kohorte af 69.532 franske kvinder (1.413 nye diabetestilfælde) (43) så samme negative sammenhæng mellem indtagelse af koffeinfri kaffe og risiko for at udvikle type 2- diabetes, var dette ikke tilfældet i "the Black Women's Health Study" (31) med 46.906 afroamerikanske kvinder (3.671 nye diabetestilfælde).

Brygningsmetoden af kaffe har en potentiel betydning for kaffes indflydelse på risikoen for at udvikle

type 2- diabetes. De fleste epidemiologiske undersøgelser vedrørende type 2- diabetes omfatter kaffe, der før indtagelsen er filtreret gennem papir (filterkaffe) (13-32). Det er kun i beskedent omfang belyst, hvordan stempelkaffe og pulverkaffe (16, 23) påvirker risikoen for at udvikle type 2- diabetes. Man fandt en beskyttende effekt i den ene (23), men ikke i den anden undersøgelse (16) mellem forbruget af pulverkaffe, koffeinfri og koffeinholdigt kaffe og udvikling af type 2- diabetes. Et stort indtag af kaffe er i øvrigt ofte forbundet med usund levevis som rygning, stort alkoholforbrug, usund kost og inaktivitet (32, 33), faktorer som øger risikoen for type 2- diabetes. I mange af kohortestudierne er der korrigeret for en del af disse faktorer (40). I Norge, Sverige og Finland blev der tidligere drukket en del kogekaffe, men dette forbrug har dog været støt faldende de senere år. Også i sydeuropæiske lande og i Mellemøsten drikkes kogekaffe (fx græsk eller tyrkisk kaffe). De fleste af disse undersøgelser viser ligeledes, at indtagelse af kogekaffe nedsætter risikoen for at udvikle type 2- diabetes (34-36). Kun i et enkelt finsk studie har man ikke påvist en sammenhæng mellem indtaget af kogekaffe og risikoen for type 2- diabetes (25).

7.3 TYPE 2-DIABETES I INTERVENTIONSUNDERSØGELSER

Indtagelse af kaffe er som sagt forbundet med en betydelig lavere risiko for type 2- diabetes i prospektive kohortestudier fra USA, Europa og Asien (40-46). Der foreligger imidlertid kun ganske få interventionsundersøgelser af mere end 1 uges varighed, der har undersøgt, hvordan kaffe påvirker glukosestofskiftet hos mennesker (47-49). I et ikke-kontrolleret studie med raske forsøgspartagere medførte 2 ugers indtagelse af koffeinfri kaffe et fald i glukoseniveauet (47). Derimod viste et randomiseret, overkrydsningsforsøg med 4 ugers

intervention med et højt kaffeindtag (1000 ml filterkaffe/dag) sammenlignet med intet kaffeindtag, ikke nogen ændring i glukose- eller insulinniveauerne (48). I et nyere 8-ugers randomiseret forsøg med tre parallelle behandlingsarme ((A) kontrol, (B) 5 daglige kopper koffeinholdig kaffe eller (C) 5 daglige kopper koffeinfri kaffe) sås der heller ingen ændring i blodglukose eller insulinfølsomheden hos forsøgspersonerne (49). Kaffen i dette forsøg var baseret på pulverkaffe. Man fandt visse positive tegn på forbedret fedtcelle- og leverfunktion bedømt ud fra ændringer i hhv. adiponektin og fetuin-A-koncentrationerne i blodet (49). Kun i et enkelt 16 ugers interventionsstudie med pulverkaffe (56) fandt man en beskedne blodglukose-sænkende virkning af pulverkaffe under en 2 timers glukosebelastning. De omtalte interventionsundersøgelser (47-49, 56) havde relativt få deltagere og var af kort varighed, hvilket kan være medvirkende til de manglende eller beskedne effekter på glukosestofskiftet og insulinfølsomheden.

7.4 VIRKNINGSMEKANISMER

Det er forholdsvis få studier, der har set på relationen mellem kaffeindtag og de underliggende patofysiologiske forstyrrelser i insulinsekretionen og insulinsensitiviteten, som der ses ved type 2- diabetes. I en undersøgelse fandt Loopstra-Masters og medarbejdere (37) ret bemærkelsesværdigt, at koffeinholdig kaffe var positivt relateret til insulinfølsomheden og negativt relateret til blodsukkerniveauet efter glukoseindtagelse. Derimod forbedrer koffeinfri kaffe alene funktionen af de insulinproducerende betaceller, men influerer ikke på insulinfølsomheden (37). Fundet passer godt med de tidligere omtalte observerende undersøgelser, der viste, at et stort og langvarigt forbrug af koffeinholdig kaffe måske er relateret til forbedret insulinfølsomhed (40). Det skal dog understreges, at det førømtalte tværsnitsstudie

(37) ikke gør det muligt at slutte, at der er en direkte årsagssammenhæng. Tidligere undersøgelser har også vist en forbedret insulinfølsomhed efter kaffeindtagelse hos svenske kvinder (38), hos ældre svenske mænd (39) samt hollandske kvinder og mænd (29). Der er ret sparsomme oplysninger om kaffeindtag og betacellefunktionen. Agardh og medforfattere (38) fandt hos kvinder, men ikke hos mænd, at et højt kaffeindtag var associeret med en bedre betacellefunktion. Derimod fandt Ärnlov og medforfattere (39) ingen sammenhæng mellem kaffeindtag og betacellefunktionen hos ældre svenske mænd.

Der findes en lang række af de tidligere omtalte bioaktive komponenter i kaffe, som potentielt kan påvirke glukosestofskiftet, bl.a. koffein, polyfenoler, klorogensyrer, quinidiner, lignaner, fytoøstrogener, magnesium, kalium, trigonellin, aminophyllin og niacin (33, 50). En forbedring af glukosestofskiftet kunne i teorien ske gennem positive effekter på det oxidative stressniveau, glukoneogenesen, inkretinhormonerne eller tarmens mikroflora (50). Da de fleste undersøgelser er udført på dyr (51) og/eller in vitro (51), er relevansen af mange af disse fund tvivlsom i forhold til udvikling af type 2- diabetes hos mennesker. Der er ikke meget, der tyder på, at koffein indtager en central positiv rolle mht. effekter ved kaffe i forhold til type 2- diabetes, idet både koffeinfri og koffeinholdig kaffe er associeret med nedsat risiko for type 2- diabetes (40). Koffein øger termogenesen (50), men – paradoksalt nok – har koffein en akut nedsættende effekt på insulinfølsomheden hos raske personer (33, 50). Selvom klorogensyrer, der hæmmer glukoseoptagelsen fra tarmen in vitro, har en positiv effekt på blodsukkerniveauet hos rotter (51), er der hos mennesker ikke påvist noget årsags-virkningsforhold mellem indtagelse af klorogensyrer fra kaffe og etablering af normale blodglukosekoncentrationer. Dette fastslås da også

i konklusionen fra Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA) (52). Det er ligeledes ret overbevisende sandsynliggjort, at magnesiumindtagelse med kaffe ikke forklarer, at et stigende kaffeforbrug er associeret med lavere risiko for type 2-diabetes (27, 29, 42). En nyere undersøgelse tyder på, at ændring i niveauet af seksualhormonbindende globulin, fremkaldt af kaffe, måske kan forklare noget af den positive effekt, som ses hos postmenopausale kvinder (53). Kaffe kan altså teoretisk set forbedre glukosetoleransen via øget energiforbrænding, forbedret insulinfølsomhed og forbedret betacellefunktion.

7.5 LITTERATUR

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;87:4-14.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, and King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
3. Sundhedsstyrelse. Det nationale Diabetesregister 2007. Nye tal fra SST 2009. Lokaliseret 24 april 2012 på www.sst.dk/publ/tidsskrifter/nyetal/pdf/2009
4. Sundhedsstyrelsen. Diabetesregisteret. Lokaliseret 24 april 2012 på www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Sundhedsdata/Diabetes.aspx
5. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
6. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX., et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
7. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
9. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.
10. Hermansen ML, Eriksen NM, Mortensen LS, Holm L, Hermansen K. Can the Glycemic Index (GI) be used as a tool in the prevention and management of Type 2 diabetes? *Rev Diabet Stud* 2006;3:61-71.
11. Hermansen K, Jørgensen K, Schmidt EB, Tjønneland A, Tolstrup JS, Grønbaek MN. Alcohol and lifestyle diseases. *Ugeskr Laeger* 2007;169:3404-6.
12. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:366-75.
13. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360:1477-8.
14. Bidel S, Silventoinen K, Hu G, Lee DH, Kaprio J, Tuomilehto J. Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase and risk of type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:178-85.

15. Fuhrman BJ, Smit E, Crespo C, Garcia-Palmieri M. Coffee intake and risk of incident diabetes in Puerto Rican men: results from the Puerto Rico Heart Health Program. *Public Health Nutr* 2009;12:842-8.
16. Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, Boozer CN. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1121-9.
17. Hamer M, Witte DR, Mosdol A, Marmot MG, Brunner EJ. Prospective study of coffee and tea consumption in relation to risk of type 2 diabetes mellitus among men and women: the Whitehall II study. *Br J Nutr* 2008;100:1046-53.
18. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A; JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med* 2006;144:554-62.
19. Odegaard AO, Pereira MA, Koh WP, Arakawa K, Lee HP, Yu MC. Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:979-85.
20. Paynter NP, Yeh HC, Voutilainen S, Schmidt MI, Heiss G, Folsom AR, et al. Coffee and sweetened beverage consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2006;164:1075-84.
21. Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166:1311-6.
22. Smith B, Wingard DL, Smith TC, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose? *Diabetes Care* 2006;29:2385-90.
23. van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care* 2006;29:398-403.
24. Carlsson S, Hammar N, Grill V, Kaprio J. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes in Finnish twins. *Int J Epidemiol* 2004;33:616-7.
25. Reunanen A, Heliovaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:702-3.
26. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med* 2004;255:89-95.
27. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;140:1-8.
28. Saremi A, Tulloch-Reid M, Knowler WC. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2211-2.
29. van Dam RM, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Hoorn study. Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2004;47:2152-9.

30. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S; JPHC Study Group. Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middleaged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. *Endocr J* 2009;56:459-68.
31. Boggs DA, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women. *Am J Clin Nutr* 2010;92:960-6.
32. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2005;294:97-104.
33. van Dam RM. Coffee and type 2 diabetes: from beans to beta-cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:69-77.
34. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jou-silahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291:1213-9.
35. Panagiotakos DB, Lionis C, Zeimbekis A, Makri K, Bountziouka V, Economou M, et al. Long-term, moderate coffee consumption is associated with lower prevalence of diabetes mellitus among elderly non-tea drinkers from the Mediterranean Islands MEDIS Study. *Rev Diabet Stud* 2007;4:105-11.
36. Hjellvik V, Tverdal A, Strøm H. Boiled coffee intake and subsequent risk for type 2 diabetes. *Epidemiology* 2011;22:418-21.
37. Loopstra-Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ. Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia* 2011;54:320-8.
38. Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, Efendic S, Grill V, Hammar N, et al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J Intern Med* 2004; 255:645–652.
39. Ärnlov J, Vessby B, Riserus U. Coffee consumption and insulin sensitivity. *JAMA* 2004; 291:1199–1201.
40. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:2053-63.
41. Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, Fabsitz RR, Howard BV. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes in men and women with normal glucose tolerance: The Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:418-23.
42. van Dieren S, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, van der A DL, Boer JM, Spijkerman A, et al. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2561-9.

43. Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, et al. Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1002-12.
44. Floegel A, Pischon T, Bergmann MM, Teucher B, Kaaks R, Boeing H. Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:901-8.
45. Oba S, Nagata C, Nakamura K, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, Shimizu H. Consumption of coffee, green tea, oolong tea, black tea, chocolate snacks and the caffeine content in relation to risk of diabetes in Japanese men and women. *Br J Nutr* 2010;103:453-9.
46. Lin WY, Xavier Pi-Sunyer F, Chen CC, Davidson LE, Liu CS, Li TC, et al. Coffee consumption is inversely associated with type 2 diabetes in Chinese. *Eur J Clin Invest* 2011;41:659-66.
47. Naismith DJ, Akinyanju PA, Szanto S, Yudkin J. The effect, in volunteers, of coffee and decaffeinated coffee on blood glucose, insulin, plasma lipids and some factors involved in blood clotting. *Nutr Metab* 1970;12:144-51.
48. van Dam RM, Pasma WJ, Verhoef P. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and insulin concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. *Diabetes Care* 2004;27:2990-2.
49. Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2011;10:93.
50. Tunnicliffe JM, Shearer J. Coffee, glucose homeostasis, and insulin resistance: physiological mechanisms and mediators. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:1290-300.
51. Tunnicliffe JM, Eller LK, Reimer RA, Hittel DS, Shearer J. Chlorogenic acid differentially affects postprandial glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide response in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36:650-9.
52. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to coffee, including chlorogenic acids from coffee, and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1099, 3152, 4301), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1100, 1962), and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 2031, 4326) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*;9(4):2057.
53. Goto A, Song Y, Chen BH, Manson JE, Buring JE, Liu S. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *Diabetes* 2011;60:269-75.
54. Tal på diabetes 1996-2012, Sundhedsstyrelsen, 2013.

55. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 2014;37:569-86.
56. Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, Okada T, Shimazoe T, Adachi M et al. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. *J Nutr Metab* 2012;2012:207-26.



8

**NEUROPSYKIATRISKE
SYGDOMSTILSTANDE**

I DET FØLGENDE GIVES FØRST EN SAMMENFATNING OG DERNÆST EN MERE DETALJERET BESKRIVELSE AF DEN VIDENSKABELIGE LITTERATUR OM SAMMENHÆNGE MELLEM KAFFEFORBRUG OG EN RÆKKE NEUROPSYKIATRISKE SYGDOMSTILSTANDE.

Demens er en fællesbetegnelse for en række sygdomstilstande med permanent eller længerevarende svækkelse af mentale funktioner. Neurodegenerative sygdomme som Alzheimers sygdom, frontotemporal demens og Lewy body demens udgør de hyppigste årsager til demens efterfulgt af vaskulær demens og demens ved Parkinsons sygdom. Risikoen for demens er knyttet til alder. Som følge af stigende middellevetid og en demografisk udvikling med store ældreårgange er antallet af demente markant stigende i disse år. Nationalt Videnscenter for Demens vurderer, at antallet af ældre med demens i 2011 var omkring 85.000, hvoraf over halvdelen har Alzheimers sygdom. Demens som følge af neurodegenerativ sygdom forekommer sjældent hos personer yngre end 60 år. I aldersgruppen 60-64 år ligger prævalensen på omkring 1 % og herefter fordobles den for ca. hvert 5. eller 6. leveår (1-3). De neurodegenerative forandringer, der ligger bag Alzheimers sygdom og flere andre demensformer, begynder at udvikle sig mindst 10 år før de giver symptomer (4). En forebyggelse af demens rummer derfor store perspektiver for både patienterne og for samfundsøkonomien. Årsagerne til demens kendes kun delvist, men omfatter genetiske forhold, miljøpåvirkninger og livsstil. Resultater fra observerende undersøgelser tyder på, at bl.a. mangel på motion, tidligere depression, rygning, hypertension, svær

overvægt, lavt uddannelsesniveau og diabetes øger risikoen for at udvikle demens (5). Der ser også ud til, at kost- og alkoholvaner påvirker demensrisikoen (6, 7). Undersøgelser vedrørende kaffe, kognitiv svækkelse og demens kan opdeles i fire grupper afhængigt af, om de fokuserer på 1) Alzheimers sygdom, 2) demens uden stillingtagen til sygdomsårsag, 3) let kognitiv svækkelse (mild cognitive impairment) eller 4) risiko for kognitiv svækkelse over tid (cognitive decline).

8.1 SAMMENFATNING

Dette afsnit indeholder en sammenfatning af vores konklusioner vedrørende den videnskabelige evidens af kaffes specifikke betydning i relation til en række neuropsykiatriske sygdomstilstande (Tabel 8.1). Den videnskabelige litteratur har ikke muliggjort en skelnen mellem de forskellige brygningsmetoder, og det har heller ikke været muligt at skelne mellem kaffe med og uden koffein.

- Indtag af kaffe har i observerende undersøgelser vist en overbevisende beskyttende sammenhæng med Parkinsons sygdom svarende til en risikoreduktion på ca. 25 %.
- Tilsvarende er kaffe i de fleste observerende undersøgelser associeret med en mindsket

- risiko for udvikling af Alzheimers sygdom. Den beskyttende effekt af kaffe kan typisk påvises ved at sammenligne grupper med et dagligt forbrug (uanset mængde) med grupper, der aldrig eller sjældent drikker kaffe.
- › Flere observerende undersøgelser viser en tendens i retning af, at indtagelse af kaffe er associeret med en mindsket risiko for demens, kognitiv svækkelse over tid og let kognitiv svækkelse. Resultaterne er dog langt fra entydige, og der er behov for mere forskning på området.
 - › Resultater fra interventionsstudier vedrørende en eventuel terapeutisk effekt af kaffe på Alzheimers sygdom, Parkinsons sygdom eller andre demensgivende sygdomme hos mennesker foreligger ikke.
 - › Koffein - især i doser højere end 400 mg - kan have en umiddelbar angstfremkaldende virkning på personer, der i forvejen har en angstlidelse.

- › Observerende undersøgelser tyder på, at et dagligt kaffeindtag har en beskyttende effekt imod depression og selvmord.
- › Det er uklart, om de påviste associationer mellem kaffeforbrug og neuropsykiatriske sygdomstilstande er udtryk for en årsag-virkningssammenhæng.

8.2 ALZHEIMERS SYGDOM

Sammenhængen mellem kaffedrikning og risiko for udvikling af Alzheimers sygdom blev i 1990 belyst i et australsk case-kontrolstudie med modstridende resultater (8) (Tabel 8.2). Derimod viste et portugisisk case-kontrolstudie at kaffe beskyttede mod udvikling af Alzheimers sygdom (RR = 0,40 [95 % CI: 0,25-0,67]) (9).

En metaanalyse fra 2010 tyder på tilstedeværelsen af en beskyttende sammenhæng mellem kaffe og Alzheimers sygdom (RR=0,62 [95 % CI: 0,45-0,87]) (10). Det svarer umiddelbart til en relativ risikoreduktion på ca. 38 %, men

→ TABEL 8.1

Oversigt over sammenhæng mellem kaffeindtag og forskellige neuropsykiatriske sygdomstilstande i observerende undersøgelser og evidensniveau (overbevisende eller mindre overbevisende data). Evidensniveau kan både handle om omfang, kvalitet og entydighed i de videnskabelige studier på området.

	LAVERE SYGDOMSRISIKO	INGEN SAMMENHÆNG	HØJERE SYGDOMSRISIKO
OVERBEVISENDE DATA	› Parkinsons sygdom		› Angst*
MINDRE OVERBEVISENDE DATA	› Alzheimers sygdom** › Depression › Selvmord		

* HOS PERSONER DER I FORVEJEN HAR ANGSTLIDELSER OG INDTAGER >400 MG KOFFEIN

** FLERE BEFOLKNINGSUNDERSØGELSER FINDER ENDVIDERE EN TENDENS TIL SAMMENHÆNG MELLEM KAFFEINDTAG OG NEDSAT RISIKO FOR DEMENS, LET KOGNITIV SVÆKKELSE SAMT KOGNITIV SVÆKKELSE OVER TID

→ **TABEL 8.2**

Observerende undersøgelser vedrørende Alzheimers sygdom (AD) (case-kontrolstudier).

LAND	CASES/ KONTROLLER	TIDSPUNKT FOR EKSPONERING	RESULTAT	REFERENCE
AUSTRALIEN	➤ 170/170	➤ Ej oplyst	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ever vs. never forbrug: OR=0,65 [95 % CI: 0,36–1,19] ➤ >4 kopper vs. ≤4 kopper: OR=2,25 [95 % CI: 0,69–7,36] 	➤ (8)
PORTUGAL	➤ 54/54	➤ 20 år før AD diagnose	➤ Eksponeret vs. ikke-eksponeret: OR=0,40 [95 % CI: 0,25–0,67]	➤ (9)

konklusionen svækkes af en vis heterogenitet i resultaterne (Tabel 8.3).

Årsagen til den påviste beskyttende sammenhæng kendes ikke med sikkerhed. En mulig forklaring involverer insulin degraderende enzymer (15), mens en anden er, at koffein, der er en non-selektiv A1 og A2A adenosinreceptorantagonist, stimulerer cholinerge neuroner, og derved modvirker manglen på acetylkolin ved Alzheimers sygdom (16). Adenosinreceptorerne menes endvidere at bidrage til reguleringen af frigivelsen af glutamat fra nerve-terminalerne og derved udøve en neuroprotektiv virkning (17).

8.3 KOGNITIV SVÆKKELSE OVER TID

Begrebet 'kognitiv svækkelse over tid' refererer til en tilstand af progredierende kognitiv forringelse dokumenteret ved to eller flere målinger på forskellige tidspunkter. Studier vedrørende sammenhængen mellem kaffedrikning og risiko for udvikling af kognitiv svækkelse over tid viser en tendens til, at et moderat forbrug af kaffe (>3 kopper/dag) mindsker risikoen for kognitiv svækkelse over tid hos (især ældre) kvinder, men ikke hos mænd (18).

Der foreligger yderligere mindst tre kohortestudier, der har set på sammenhængen mellem kaffe og kognitiv svækkelse over tid (19-21). Resultaterne i de tre undersøgelser præges af stor variation, men giver indtryk af en mulig kønsforskel. Flere af de sammenligninger, der vedrører kvinder, viser en beskyttende sammenhæng mellem kaffeforbrug og udvikling af kognitiv svækkelse, mens en tilsvarende sammenhæng ikke er påvist for mænd. Spørgsmålet om en mulig kønsspecifik effekt af kaffe adresseres specifikt i the Cardiovascular Health Study, hvor indtagelsen af kaffe er associeret med et lidt langsommere tab af kognitivt funktionsniveau hos kvinder, men ikke hos mænd (22). En metaanalyse af de tre studier viser dog ingen sammenhæng mellem kaffeforbrug og kognitiv svækkelse (RR = 0,98 [95 % CI: 0,87-1,11]) (10). Derimod finder et prospektivt multicenter-kohortestudie, at kaffedrikkende mænd har en mindre udtalt kognitiv svækkelse end mænd, der ikke drikker kaffe (21). Der ses endvidere en tendens til, at mænd med et moderat kaffeforbrug (3 kopper/dag) udvikler mere begrænset kognitiv svækkelse end mænd med hhv. et lavere og et højere forbrug (en J-formet sammenhæng). Der er, så vidt vi ved, ikke publiceret resultater fra interventionsstudier

→ **TABEL 8.3**

Observerende undersøgelser vedrørende Alzheimers sygdom (AD) (kohortestudier).

LAND	CASES/KOHORTE	FOLLOW-UP	RESULTAT	REFERENCE
CANADA	➤ 36/694	➤ 5 år	➤ Hyppigt (næsten dagl.) vs. ikke-hyppigt forbrug: OR=1,03 [95 % CI: 0,47–2,30]	➤ (11)
CANADA	➤ 194/3.894	➤ 5 år	➤ Dagl. vs. ikke-dagligt forbrug: OR=0,69 [95 % CI: 0,50–0,96]	➤ (12)
FINLAND	➤ 48/1.409	➤ 21 år	➤ 3–5 vs. 0–2 kopper: OR=0,42 [95 % CI: 0,12–1,46] ➤ >5 vs. 0–2 kopper: OR=1,01 [95 % CI: 0,33–3,08]	➤ (13)
USA (HAWAII)	➤ 118/3.494 mænd	➤ 25 år	➤ Ingen association mellem kaffe-forbrug og risiko for AD	➤ (14)

vedrørende kaffe eller koffein som behandling mod kognitiv svækkelse over tid.

8.4 LET KOGNITIV SVÆKKELSE

Begrebet 'let kognitiv svækkelse' refererer til en tilstand af mental forringelse målt på et givent tidspunkt. Sammenhæng mellem kaffedrikning og let kognitiv svækkelse er belyst i et finsk kohortestudie fra 2009, der ikke fandt nogen sammenhæng (23). Deltagernes kognitive status blev vurderet via standardiserede telefoninterviews. Derimod viser et portugisisk kohortestudie en beskyttende sammenhæng mellem kaffe og let kognitiv svækkelse for kvinder, men ikke for mænd (20). En metaanalyse viser ingen sikker sammenhæng mellem kaffeforbrug og let kognitiv svækkelse (RR=0,83 [95 % CI: 0,54–1,27]) (10). Et andet finsk kohortestudie af ældre mænd viste, at et lavt forbrug af kaffe er positivt associeret med 'mental disability' defineret

som en forringet score på et spørgeskema for mental status (kognitivt funktionsniveau) (24). Et stort kohortestudie af japansk-amerikanske mænd fandt ingen sammenhæng mellem kaffeforbrug og risiko for kognitiv svækkelse (14). Der er, så vidt vi ved, ikke publiceret resultater fra interventionsstudier vedrørende kaffe eller koffein som behandling mod let kognitiv svækkelse.

8.5 DEMENS

Sammenhængen mellem kaffedrikning og risiko for udvikling af demens blev i 2009 belyst i to finske kohortestudier. Det største af de to studier viste ikke nogen sammenhæng (23). Det andet studie viste, at et moderat forbrug af kaffe (3-5 kopper/dag) mindsker risikoen for demens (13), mens et højt forbrug (>5 kopper/dag) ikke havde nogen sikker risikoreducerende effekt. Kohortestudiet af japansk-amerikanske mænd omtalt i

afsnit 7.4. viste heller ingen sammenhæng mellem kaffeforbrug og risiko for demens. Dog viste en sammenligning mellem mænd i hhv. højeste og laveste kvartil af forbrug af kaffe, at et højt forbrug var associeret med en lavere risiko for demensrelaterede neuropatologiske læsioner ved autopsi (OR = 0,45 [95 % CI: 0,23-0,89]) (14).

Der er, så vidt vi ved, ikke publiceret resultater fra interventionsstudier vedrørende kaffe eller koffein som behandling mod demens.

Sammenfattende giver de seneste års forskning vedrørende kaffeforbrug, kognitiv svækkelse og demens tilsyneladende modstridende resultater. Der foreligger et opdateret review af forskningen frem til 2013 (70).

8.6 PARKINSONS SYGDOM

Parkinsons sygdom udgør, som tidligere nævnt, den næsthøypigste neurodegenerative sygdom. Prævalensen af idiopatisk Parkinsons sygdom ligger i befolkningsundersøgelser på godt 0,1 % svarende til, at op imod 6.000 danskere lider af sygdommen. Symptomdebut sker i de fleste

tilfælde mellem 50- og 60-års alderen. De karakteristiske motoriske symptomer ved Parkinsons sygdom er knyttet til mangel på neurotransmitteren dopamin i basalganglierne. Efterhånden som Parkinsons sygdom progredierer, udvikler en stor del af patienterne også kognitive og neuropsykiatriske symptomer. Forløbsundersøgelser af 12-20 års varighed viser, at op imod 85 % før eller siden udvikler demens (25, 26).

I perioden 1968-2012 er der publiceret mindst 30 observerende undersøgelser, som belyser sammenhæng mellem kaffeforbrug og risiko for udvikling af Parkinsons sygdom (Tabel 8.3). En metaanalyse fra 2010 af 16 case-kontrolstudier og én tværsnitsundersøgelse viser en overbevisende beskyttende sammenhæng mellem kaffe og Parkinsons sygdom for (OR = 0,71 [95 % CI: 0,63-0,80]) (27) (Tabel 8.4). Det samme var tilfældet for en metaanalyse fra 2010 af syv kohortestudier og to nestede case-kontrolstudier, som fandt en overbevisende beskyttende sammenhæng (OR = 0,80 [95 % CI: 0,71-0,90]). Tilsvarende er associationen mellem kaffedrikning og Parkinsons sygdom ved metaanalyse af risikoestimer fra i alt 26 undersøgelser tydeligt beskyttende (OR = 0,75

→ TABEL 8.4

Observerende undersøgelser vedrørende Parkinsons sygdom.

UNDERSØGELSESTYPE	RESULTAT AF METAANALYSE	REFERENCER
CASE-KONTROL (16 STUDIER); TVÆRSNIT (1 STUDIE)	› OR=0,71 [95 % CI: 0,63-0,80]	› (29-45)
KOHORTE (7 STUDIER); NESTED CASE-KONTROL (2 STUDIER)	› OR=0,80 [95 % CI: 0,71-0,90]	› (46-54)
ALLE (26 STUDIER)	› OR=0,75 [95 % CI: 0,69-0,82]	

[95 % CI: 0,69-0,82]) svarende til en risikoreduktion på omkring 25 % (27). En nyere metaanalyse finder noget stærkere beskyttende sammenhænge mellem koffeinindtag og Parkinsons sygdom: (OR = 0,61 [95 % CI: 0,45-0,83] for mænd, (OR = 0,71 [95 % CI: 0,52-0,96] for kvinder og (OR = 0,69 [95 % CI: 0,54-0,88] for studier uden kønsspecifikke risikoestimer (71). Årsagen til at de fleste studier finder en stærkere beskyttende sammenhæng for mænd end for kvinder kendes ikke, men resultaterne indikerer, at sammenhængen mellem koffein og risiko for Parkinsons sygdom hos postmenopausale kvinder påvirkes af behandling med østrogenpræparater (71, 72).

Spørgsmålet om en mulig dosis-respons sammenhæng er undersøgt i to metaanalyser (72, 73). Den ene metaanalyse finder en lineær sammenhæng mellem koffeinindtagelse og risikoestimer svarende til en RR = 0,76 [95 % CI: 0,72-0,80] pr. 300 mg øgning af koffeindosis (27). Den anden metaanalyse finder en ikke-lineær sammenhæng mellem indtagelse af kaffe og risiko for Parkinsons sygdom (72). For indtagelse af koffein ses en lineær dosis-respons sammenhæng svarende til, at risikoen for Parkinsons sygdom aftager med 17 % pr. 200 mg øgning af daglig koffeindosis.

Årsagen til den påviste sammenhæng mellem kaffeindtag og Parkinsons sygdom kendes ikke. Koffein er som nævnt en non-selektiv A1 og A2A adenosinreceptorantagonist, der interagerer med de dopaminerge systemer i hjernen og efterligner og forstærker de adfærdsmæssige effekter af dopaminreceptoragonister, men om denne mekanisme er af betydning for udvikling af Parkinsons sygdom vides ikke (55).

8.7 ANGST

Kaffe kan påvirke det psykiske velbefindende i både positiv og negativ retning (56). WHO's diagnoseklassifikationssystem, ICD-10, benytter kategorien 'mental and behavioural disorders due to use of other stimulants, including caffeine' (F15), mens det amerikanske system, DSM-IV-TR, bl.a. anvender diagnosekategorien 'caffeine-induced anxiety disorder'. Begrebet caffeinisme anvendes bredt i den psykiatriske litteratur for en tilstand af rastløshed, søvnløshed, øget ængstelighed, anspændthed, hjertebanken m.v. som følge af overdreven indtagelse af koffein (57, 58). Hos personer, der i forvejen har en angstlidelse, kan koffein især i høje doser (>400 mg) have en angstfremkaldende (anxiogen) virkning (59-61). Den akutte anxiogene effekt af kaffe hænger formentlig sammen med en genetisk polymorfi, idet personer med de såkaldte 1976T/T genotyper for A2A adenosinreceptorer oplever en stærkere øgning i angstniveauet efter indtagelse af koffein end andre genotyper (62, 63).

8.8 DEPRESSION

Depression er en folkesygdom, der rammer omkring 20 % af befolkningen i løbet af deres liv. Punktprævalensen menes at ligge omkring 2-4 % svarende til et sted mellem 100.000 og 200.000 personer i Danmark (www.DepNet.dk).

Mange mennesker oplever en ganske let, om end forbigående, positiv effekt på stemningslejet, når de drikker kaffe. Sammenhængen mellem vanlig indtagelse af kaffe og depression er belyst i en nyere tværsnitsundersøgelse samt i to prospektive kohortestudier. Tværsnitsundersøgelsen, der omfatter spørgeskemabesvarelser fra 3.223 englændere, der ikke var i arbejde, tyder på en beskyttende effekt af kaffe mod selvrapporerede

depressive symptomer (Tabel 8.5). Der ses en signifikant dosis-respons sammenhæng, idet de højeste forbrugsniveauer (>260 mg koffein/dag) er forbundet med den laveste risiko for depression (P for lineær trend = 0,005). Det er uklart, om den påviste sammenhæng mellem kaffeforbrug og depressive symptomer er udtryk for en årsag-virkningsrelation (64). En stor amerikansk registerundersøgelse baseret på tre kohorter med til sammen over 200.000 deltagere finder en signifikant

beskyttende sammenhæng mellem kaffeforbrug og fuldbyrdet selvmord (74).

Et prospektivt kohortestudie af 2.223 midaldrende finske mænd finder en ikke-signifikant tendens til, at kaffedrikkere har en lavere risiko for svær depression end ikke-kaffedrikkere (65). Den relative risiko for depression blandt de 49 cases i studiet, var omtrent den samme blandt deltagere med et lavt forbrug (gennemsnitligt 250 ml/dag) og del-

→ TABEL 8.5

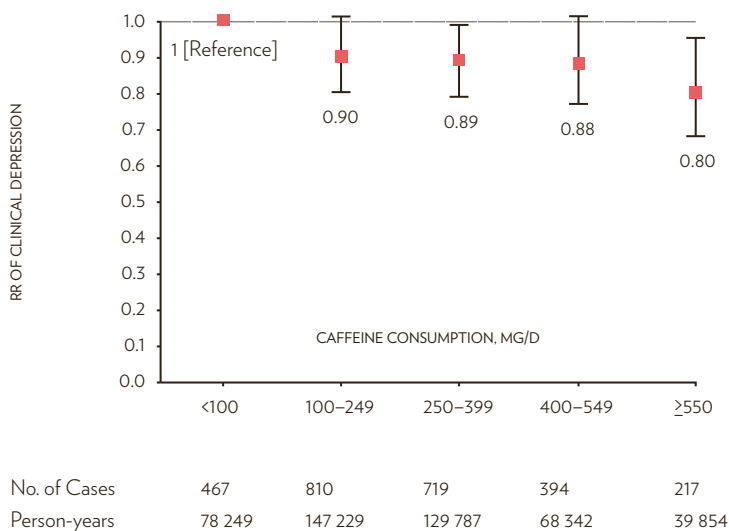
Observerende undersøgelser vedrørende kaffeforbrug og depression.

LAND	CASES/KOHORTE	DESIGN	RESULTAT	REFERENCE
UNITED KINGDOM	› */3.223	› Tværsnit	<ul style="list-style-type: none"> › 1–100 mg/dag vs. 0 mg/dag: OR=0,32 [95 % CI: 0,2–0,5] › 141–260 mg/dag vs. 0 mg/dag: OR=0,18 [95 % CI: 0,1–0,3] › >260 mg/dag vs. 0 mg/dag: OR=0,12 [95 % CI: 0,1–0,2] P for lineær trend=0,005	› (64)
FINLAND	› 49/2.232 mænd	› Prospektiv kohorte; follow-up 17,5 år	<ul style="list-style-type: none"> › 250 ml/dag vs. intet forbrug: RR=0,27 [95 % CI: 0,08–0,93] › 595 ml/dag vs. intet forbrug: RR=0,49 [95 % CI: 0,17–1,40] › 1.007 ml/dag vs.intet forbrug: RR=0,28 [95 % CI: 0,08–0,98] 	› (65)
USA	› 2.607/50.739 kvinder	› Prospektiv kohorte; follow-up 10 år	<ul style="list-style-type: none"> › 2–6 kopper/uge vs. ≤1 kop/uge: RR=1,00 [95 % CI: 0,88–1,14] › 1 kop/dag vs. ≤1 kop/uge: RR=0,92 [95 % CI: 0,83–1,02] › 2–3 kopper/dag vs. ≤1 kop/uge: RR=0,85 [95 % CI: 0,75–0,95] › ≥4 kopper/dag vs. ≤1 kop/uge: RR=0,80 [95 % CI: 0,64–0,98] P for lineær trend<0,001	› (66)

* ANTAL PERSONER MED DEPRESSION IKKE OPLYST

→ FIGUR 8.1

Multivariat-justerede relative risikoestimer (RR) for klinisk depression i forhold til Koffeinindtagelse (gengivet med tilladelse fra American Medical Association) (66).



tagerne med et højt forbrug (gennemsnitligt 1.007 ml/dag) sammenlignet med ikke-kaffedrikkere og en dosis-respons sammenhæng ses derfor ikke i dette studie (Tabel 8.5). En supplerende analyse viste ingen sammenhæng mellem samlet koffeinindtag og svær depression. Kaffedrikkere havde som gruppe betragtet en lavere socioøkonomisk status og en højere andel af rygere end ikke-kaffedrikkere. Den mulige beskyttende effekt af kaffe mod depression kan således ikke forklares ved, at kaffedrikkere generelt var karakteriseret ved en privilegeret tilværelse eller sund livsstil.

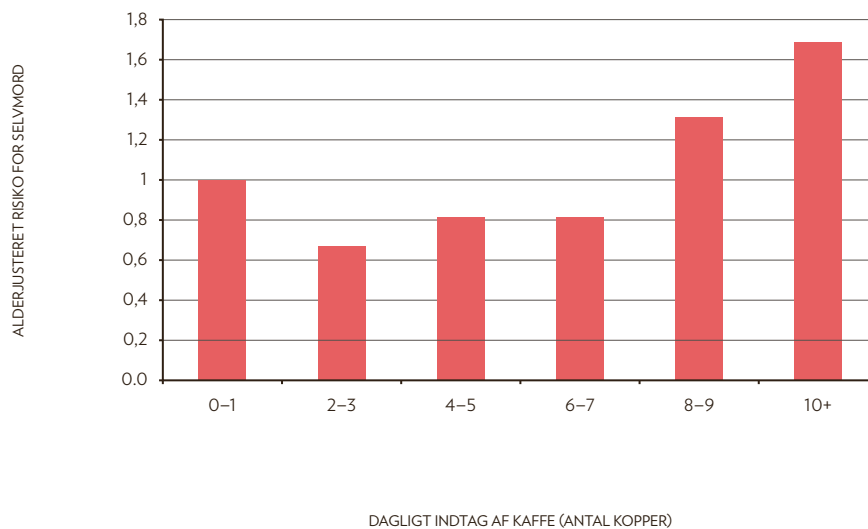
Også et nyere, prospektivt kohortestudie af amerikanske kvinder fra the Nurses Health Study finder, at kaffedrikkere har en lavere risiko for depression end ikke-kaffedrikkere (66). I denne undersøgelse ses en signifikant dosis-respons sammenhæng mellem størrelsen af koffeinforbrug og klinisk depression (P for lineær trend <0,001) (Figur 8.1). På linje hermed sås ingen sammenhæng mellem indtagelse af koffeinfri kaffe og forekomst af klinisk depression.

8.9 SELVMORD

Sammenhængen mellem indtagelse af kaffe og forekomst af selvmord er belyst i tre større prospektive kohortestudier. Et studie af knap 129.000 personer finder, at kaffedrikning har en mulig beskyttende virkning mod selvmord med en relativ risikoreduktion på 13 % pr. daglig kop kaffe (67). Der ses tendens til en dosis-respons sammenhæng, idet de højeste forbrugsniveauer er forbundet med de laveste risikoestimer for selvmord. Også the Nurses Health Study finder en mulig beskyttende virkning mod selvmord ved kaffedrikning (68). Et lavt forbrug (2-3 kopper/dag) er i denne undersøgelse forbundet med en lavere selvmordsrisiko end et moderat til højt forbrug (≥4 kopper/dag) (P for lineær trend = 0,002). Et finsk prospektivt kohortestudie finder en J-formet sammenhæng mellem dagligt kaffeforbrug og selvmordsrisiko (69). Således viser tre større prospektive kohortestudier en mulig beskyttende virkning i intervallet

→ FIGUR 8.2

Aldersjusteret risiko for selvmord i forhold til dagligt indtag af kaffe blandt voksne finner (n = 43.166) (optegnet efter (69)).



2-7 kopper/dag, mens et meget højt kaffeindtag (≥ 8 kopper/dag) er forbundet med en øget selvmordsrisiko (Figur 8.2). De finske resultater er ikke nødvendigvis i modstrid med resultaterne fra de to amerikanske studier, idet ingen af disse specifikt fokuserede på deltagere med et meget højt kaffeforbrug. Det er uklart, om sammenhængen mellem kaffeforbrug og selvmord er udtryk for en årsag-virkningsrelation.

8.10 LITTERATUR

1. World Alzheimer Report 2009. London: Alzheimer's Disease International; 2009.
2. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718-79.
3. Wimo A, Prince M. World Alzheimer Report 2010. The Global Economic Impact of Dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2010.
4. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-28.
5. Williams JW, Plassmann BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010. Report No.: 193.
6. Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009;302:638-48.
7. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:542-55.
8. Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, et al. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990;40:1698-707.
9. Maia L, de MA. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol* 2002;9:377-82.
10. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010;20:S187-S204.
11. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001;30:590-7.
12. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002;156:445-53.
13. Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2009;16:85-91.
14. Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, Ross GW, White LR. Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *J Alzheimers Dis* 2011;23:607-15.
15. Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 2003;17:27-45.

16. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999;51:83-133.
17. Prediger RD. Effects of caffeine in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. *J Alzheimers Dis* 2010;20:S205-S220.
18. Ritchie K, Carriere I, de MA, Portet F, Dartigues JF, Rouaud O, et al. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology* 2007;69:536-45.
19. Ng TP, Feng L, Niti M, Kua EH, Yap KB. Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *Am J Clin Nutr* 2008;88:224-31.
20. Santos C, Lunet N, Azevedo A, de MA, Ritchie K, Barros H. Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: a cohort study from Portugal. *J Alzheimers Dis* 2010;20:S175-S185.
21. van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, et al. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:226-32.
22. Arab L, Biggs ML, O'Meara ES, Longstreth WT, Crane PK, Fitzpatrick AL. Gender differences in tea, coffee, and cognitive decline in the elderly: the cardiovascular health study. *J Alzheimers Dis* 2011;27:553-66.
23. Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, Raiha I, Rinne JO, Silventoinen K. Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. *Am J Clin Nutr* 2009;90:640-6.
24. Lammi UK, Kivela SL, Nissinen A, Punsar S, Puska P, Karvonen M. Mental disability among elderly men in Finland: prevalence, predictors and correlates. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:459-68.
25. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-44.
26. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008;70:1017-22.
27. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010;20:S221-S238.
28. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:446-50.
29. Nefzger MD, Quadfasel FA, Karl VC. A retrospective study of smoking in Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1968;88:149-58.

30. Haack DG, Baumann RJ, McKean HE, Jameson HD, Turbek JA. Nicotine exposure and Parkinson disease. *Am J Epidemiol* 1981;114:191-200.
31. Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S. Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 1992;7:339-44.
32. Morano A, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Antolin MA. Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurol Scand* 1994;89:164-70.
33. Hellenbrand W, Boeing H, Robra BP, Seidler A, Vieregge P, Nischan P, et al. Diet and Parkinson's disease. II: A possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996;47:644-50.
34. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granerus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999;14:28-37.
35. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 2000;55:1350-8.
36. Preux PM, Condet A, Anglade C, Druet-Cabanac M, Debrock C, Macharia W, et al. Parkinson's disease and environmental factors. Matched case-control study in the Limousin region, France. *Neuroepidemiology* 2000;19:333-7.
37. Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Jr., Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am J Epidemiol* 2002;155:732-8.
38. Louis ED, Luchsinger JA, Tang MX, Mayeux R. Parkinsonian signs in older people: prevalence and associations with smoking and coffee. *Neurology* 2003;61:24-8.
39. Ragonese P, Salemi G, Morgante L, Aridon P, Epifanio A, Buffa D, et al. A case-control study on cigarette, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 2003;22:297-304.
40. Tan EK, Tan C, Fook-Chong SM, Lum SY, Chai A, Chung H, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *J Neurol Sci* 2003;216:163-7.
41. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, MacGregor L, Katzenschlager R, Shaw K, et al. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:317-21.

42. Hancock DB, Martin ER, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, et al. Smoking, caffeine, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in families with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:576-80.
43. Tan EK, Chua E, Fook-Chong SM, Teo YY, Yuen Y, Tan L, et al. Association between caffeine intake and risk of Parkinson's disease among fast and slow metabolizers. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:1001-5.
44. Facheris MF, Schneider NK, Lesnick TG, de AM, Cunningham JM, Rocca WA, et al. Coffee, caffeine-related genes, and Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2008;23:2033-40.
45. Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP, Higgins DS, Samii A, et al. Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord* 2008;23:88-95.
46. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000;283:2674-9.
47. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001;50:56-63.
48. Fink JS, Bains LA, Beiser A, Seshadri S, Wolf PA. Caffeine intake and the risk of incident Parkinson's disease: the Framingham Study. *Mov Disord* 2001;16:984.
49. Paganini-Hill A. Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20:118-24.
50. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;60:790-5.
51. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez C, et al. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol* 2004;160:977-84.
52. Wirdefeldt K, Gatz M, Pawitan Y, Pedersen NL. Risk and protective factors for Parkinson's disease: a study in Swedish twins. *Ann Neurol* 2005;57:27-33.
53. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:2242-8.
54. Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, et al. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:553-60.
55. Ferre S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem* 2008;105:1067-79.
56. Lara DR. Caffeine, mental health, and psychiatric disorders. *J Alzheimers Dis* 2010;20:S239-S248.
57. Greden JF. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. *Am J Psychiatry* 1974;131:1089-92.

58. Gilliland K, Andress D. Ad lib caffeine consumption, symptoms of caffeinism, and academic performance. *Am J Psychiatry* 1981;138:512-4.
59. Boulenger JP, Uhde TW, Wolff EA, III, Post RM. Increased sensitivity to caffeine in patients with panic disorders. Preliminary evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1067-71.
60. Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:233-43.
61. Bruce M, Scott N, Shine P, Lader M. Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:867-9.
62. Alsene K, Deckert J, Sand P, de WH. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1694-702.
63. Childs E, Hohoff C, Deckert J, Xu K, Badner J, de WH. Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2791-800.
64. Smith AP. Caffeine, cognitive failures and health in a non-working community sample. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:29-34.
65. Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, Mursu J, Kaplan GA, Voutilainen S. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Public Health Nutr* 2010;13:1215-20.
66. Lucas M, Mirzaei F, Pan A, Okereke OI, Willett WC, O'Reilly EJ, et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Arch Intern Med* 2011;171:1571-8.
67. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Coffee, tea, and mortality. *Ann Epidemiol* 1993;3:375-81.
68. Kawachi I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of coffee drinking and suicide in women. *Arch Intern Med* 1996;156:521-5.
69. Tanskanen A, Tuomilehto J, Viinamaki H, Vartiainen E, Lehtonen J, Puska P. Heavy coffee drinking and the risk of suicide. *Eur J Epidemiol* 2000;16:789-91.
70. Carman AJ, Dacks PA, Lane RF, Shineman DW, Fillit HM. Current evidence for the use of coffee and caffeine to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2014;18:383-92.
71. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol* 2012;175:1200-07.
72. Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14:430-39.
73. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl 1):S221-38.

74. Lucas M, O'Reilly EJ, Pan A, Mirzaei F, Willett WC, Okereke OI et al. Coffee, caffeine, and risk of completed suicide: results from three prospective cohorts of American adults. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:377-86.



9

**KOGNITIVE
FUNKTIONER**

I DET FØLGENDE GIVES FØRST EN SAMMENFATNING OG DERNÆST EN MERE DETALJERET BESKRIVELSE AF DEN VIDENSKABELIGE LITTERATUR OM SAMMENHÆNGE MELLEM KAFFEFORBRUG OG EN RÆKKE KOGNITIVE FUNKTIONER HOS RASKE PERSONER.

Der foreligger en omfattende forskning vedrørende effekten af koffein på kognitive funktioner hos raske forsøgspersoner. Resultaterne er opsummeret i oversigtsartikler (1, 2) samt i en rapport udgivet af European Food Safety Authority (EFSA) (3). Forskningen kan opdeles i studier vedrørende reaktionshastighed og årvågenhed (alertness), studier vedrørende selektiv opmærksomhed (selective attention) og koncentration (sustained attention) samt studier vedrørende indlæring og hukommelse. Reaktionshastighed og årvågenhed regnes for at udgøre basale aspekter af det kognitive repertoire, i modsætning til selektiv opmærksomhed og koncentration, der udgør mere komplekse funktioner, der involverer en højere grad af mental styring og kontrol.

9.1 SAMMENFATNING

Dette afsnit indeholder en sammenfatning af vores konklusioner om sammenhænge mellem koffeinindtag og en række kognitive funktioner hos raske personer (Tabel 9.1). Størstedelen af den videnskabelige litteratur vedrører koffein, og dermed kun indirekte kaffe.

- › Kaffedrikkere, der i en kortere periode har været uden kaffe, oplever på kort sigt en øgning i det kognitive præstationsniveau inden for

områder som reaktionshastighed, årvågenhed, selektiv opmærksomhed og koncentration efter en koffeindosis svarende til indholdet i 1–5 kopper kaffe. Det er muligt, at den tilsyneladende præstationsfremmende effekt primært afspejler, at koffein afhjælper træthed og andre negative kognitive virkninger forbundet med koffeinabstinens.

- › Koffein synes ikke at have nogen specifik effekt på indlæring eller hukommelse.

9.2 REAKTIONSHASTIGHED OG ÅRVÅGENHED

Der foreligger ikke undersøgelser om kaffes indflydelse per se på årvågenhed. Derimod er effekten af koffein afprøvet i mindst 19 randomiserede, kontrollerede undersøgelser på hhv. simpel reaktionstid, reaktionstid med flere valgmuligheder (choice reaction time) og på andre typer af opgaver, der måler forskellige aspekter af reaktionstid og årvågenhed (4-19). Flertallet af undersøgelserne anvendte et overkrydsningsdesign med relativt få yngre deltagere, der ikke havde drukket kaffe i mindst 12 timer før undersøgelsen (3). Størstedelen af undersøgelserne viste et fald i reaktionstid. Der kunne ikke med sikkerhed påvises en dosis-respons sammenhæng i forhold til nedsættelse af

→ **TABEL 9.1**

Oversigt over sammenhæng mellem indtag af koffein og kognitive funktioner og evidensniveau i interventionsstudier og evidensniveau (overbevisende eller mindre overbevisende data). Evidensniveau kan både handle om omfang, kvalitet og entydighed i de videnskabelige studier på området.

	REDUCERET KOGNITIV FUNKTION	INGEN SAMMENHÆNG	FORBEDRET KOGNITIV FUNKTION
OVERBEVISENDE DATA		<ul style="list-style-type: none"> › Indlæring › Hukommelse 	<ul style="list-style-type: none"> › Reaktionshastighed* › Årvågenhed* › Selektiv opmærksomhed* › Koncentration*
MINDRE OVERBEVISENDE DATA			

* KORTVARIG EFFEKT HOS KAFFEDRIKKERE, DER I EN KORTERE PERIODE HAR VÆRET FORUDEN KAFFE

reaktionstid, men flertallet af de positive resultater blev opnået ved koffeindoser mellem 75-500 mg (3). Flere undersøgelser peger i retning af, at midaldrende og ældre personer opnår en større effekt af koffein end yngre personer (20, 21).

9.3 SELEKTIV OPMÆRKSOMHED OG KONCENTRATION

Effekten af koffein er afprøvet i mindst 22 randomiserede studier på hhv. selektiv opmærksomhed (10 studier) og koncentration (14 studier) (Tabel 9.2). Med selektiv opmærksomhed menes evnen til at fokusere på et bestemt aspekt af stimulusmaterialet, mens der samtidig ses bort fra andre, irrelevante aspekter (22). Med koncentration eller vedvarende opmærksomhed menes evnen til at fastholde en konstant opmærksomhed gennem et vist tidsinterval. De 10 studier, som så på selektiv opmærksomhed, omfattede deltagere, der var vant til at drikke kaffe, men som ikke havde drukket kaffe i mellem 7 og 24 timer før undersøgelsen. Studierne vedrørende selektiv

opmærksomhed munder ud i 21 resultatmål, hvoraf 15 viser en positiv effekt af koffein på præstationsniveauet, mens 6 ikke viser nogen effekt. Tilsvarende rapporterer 14 randomiserede studier om koncentration i alt 47 resultatmål, hvoraf 35 viser en positiv effekt af koffein, mens 12 ikke viser nogen effekt (Tabel 9.2). For både selektiv opmærksomhed og koncentration gælder det, at flertallet af de positive effekter blev opnået ved koffeindoser mellem 75-500 mg.

9.4 INDLÆRING OG HUKOMMELSE

Effekten af koffein på indlæring er undersøgt bl.a. ved hjælp af ordlister og ordpar, men uden at der kan påvises nogen sikker effekt (1). Kun i forsøg med såkaldt vilkårlig (incidental) indlæring, hvor forsøgspersonerne ikke på forhånd har fået at vide, at deres indlæring vil blive testet, ser koffein ud til at have en præstationsfremmende virkning (31). Effekten af koffein på fri genkaldelse, der er et mål for hukommelse, er belyst i mindst 25 randomiserede studier, hvoraf seks viser en positiv effekt, tre

→ **TABEL 9.2**

Randomiserede studier vedrørende selektiv opmærksomhed og koncentration

OPGAVETYPE	ANTAL RANDOMISEREDE STUDIER	RESULTATER	REFERENCER
SELEKTIV OPMÆRKSOMHED	➤ 10	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 15 af 21 resultatmål viser en signifikant forbedret præstation efter indtagelse af koffein ➤ 6 af 21 resultatmål viser ingen effekt 	➤ (10, 11, 19, 20, 23–28)
KONCENTRATION	➤ 14	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 35 af 47 resultatmål viser en signifikant forbedret præstation efter indtagelse af koffein ➤ 12 af 47 resultatmål viser ingen effekt 	➤ (7, 9, 10, 12–19, 29–30)

viser en negativ effekt og 16 ikke viser nogen effekt (1). Sammenfattende er der derfor ikke evidens for, at koffein har nogen præstationsfremmende effekt i forhold til indlæring eller hukommelse. En randomiseret kontrolleret undersøgelse med 44 deltagere, der ikke var vant til at drikke kaffe, viser, at indtagelse af 100-300 mg koffein fem minutter efter, at de havde gennemset et billedmateriale, øgede evnen til den følgende dag at skelne mellem originale billeder og visuelt nært beslægtede billeder (35).

Det gælder generelt for studierne vedrørende kognitive funktioner, at det er uklart, om koffein har en absolut præstationsfremmende effekt, eller om virkningen snarere er udtryk for en normalisering af det kognitive præstationsniveau efter en abstinensperiode – en såkaldt withdrawal reversal (32-34). Det er muligt, at den tilsyneladende præstationsfremmende effekt primært afspejler, at koffein afhjælper træthed og andre negative kognitive virkninger forbundet med koffeinabstinens. Mange forskere mener, at koffein medfører en normalisering snarere end en absolut forbedring af det kognitive funktionsniveau (1).

9.5 LITTERATUR

1. Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis* 2010;20:S85-S94.
2. Ruxton CHS. The impact of caffeine on mood, cognitive function, performance and hydration: a review of benefits and risks. *Nutrition Bulletin* 2008;33:15-25.
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increased fat oxidation leading to a reduction in body fat mass (ID 735, 1484), increased energy expenditure leading to a reduction in body weight (ID 1487), increased alertness (ID 736, 1101, 1187, 1485, 1491, 2063, 2103) and increased attention (ID 736, 1485, 1491, 2375) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9(4):2054.
4. Brice CF, Smith AP. Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164:188-92.
5. Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Scholey AB. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179:813-25.
6. Robelin M, Rogers PJ. Mood and psychomotor performance effects of the first, but not of subsequent, cup-of-coffee equivalent doses of caffeine consumed after overnight caffeine abstinence. *Behav Pharmacol* 1998;9:611-8.
7. Smit HJ, Rogers PJ. Effects of low doses of caffeine on cognitive performance, mood and thirst in low and higher caffeine consumers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:167-73.
8. Smith AP, Kendrick AM, Maben AL. Effects of breakfast and caffeine on performance and mood in the late morning and after lunch. *Neuropsychobiology* 1992;26:198-204.
9. Smith AP, Brockman P, Flynn R, Maben A, Thomas M. Investigation of the effects of coffee on alertness and performance during the day and night. *Neuropsychobiology* 1993;27:217-23.
10. Hewlett P, Smith A. Effects of repeated doses of caffeine on performance and alertness: new data and secondary analyses. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:339-50.
11. Hogervorst E, Riedel WJ, Kovacs E, Brouns F, Jolles J. Caffeine improves cognitive performance after strenuous physical exercise. *Int J Sports Med* 1999;20:354-61.
12. Lieberman HR, Wurtman RJ, Emde GG, Roberts C, Coviella IL. The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;92:308-12.
13. Ruijter J, Lorist MM, Snel J, de Ruiter MB. The influence of caffeine on sustained attention: an ERP study. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:29-37.
14. Fine BJ, Koblitz JL, Lieberman HR, Marlowe B, Riley RH, Tharion WJ. Effects of caffeine or diphenhydramine on visual vigilance. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114:233-8.

15. Hasenfratz M, Battig K. Acute dose-effect relationships of caffeine and mental performance, EEG, cardiovascular and subjective parameters. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114:281-7.
16. Rosenthal L, Roehrs T, Zwyghuizen-Doorenbos A, Plath D, Roth T. Alerting effects of caffeine after normal and restricted sleep. *Neuropsychopharmacology* 1991;4:103-8.
17. Smith AP, Rusted JM, Eaton-Williams P, Savory M, Leathwood P. Effects of caffeine given before and after lunch on sustained attention. *Neuropsychobiology* 1990;23:160-3.
18. Warburton DM. Effects of caffeine on cognition and mood without caffeine abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119:66-70.
19. Frewer L, Lader M. The effects of caffeine on two computerized tests of attention and vigilance. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 1991;6:119-28.
20. Lorist MM, Snel J, Mulder G, Kok A. Aging, caffeine, and information processing: an event-related potential analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:453-67.
21. Rees K, Allen D, Lader M. The influences of age and caffeine on psychomotor and cognitive function. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;145:181-8.
22. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;18:643-62.
23. Lorist MM, Snel J, Kok A, Mulder G. Acute effects of caffeine on selective attention and visual search processes. *Psychophysiology* 1996;33:354-61.
24. Lorist MM, Snel J. Caffeine effects on perceptual and motor processes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:401-13.
25. Lorist MM, Snel J, Kok A, Mulder G. Influence of caffeine on selective attention in well-rested and fatigued subjects. *Psychophysiology* 1994;31:525-34.
26. Lorist MM, Snel J, Kok A. Influence of caffeine on information processing stages in well rested and fatigued subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;113:411-21.
27. Ruijter J, de Ruiter MB, Snel J, Lorist MM. The influence of caffeine on spatial-selective attention: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:2223-33.
28. Ruijter J, de Ruiter MB, Snel J. The effects of caffeine on visual selective attention to color: an ERP study. *Psychophysiology* 2000;37:427-39.
29. Lieberman HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, Speckman KL, Tulley R. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. *Sea-Air-Land. Psychopharmacology (Berl)* 2002;164:250-61.
30. Bonnet MH, Gomez S, Wirth O, Arand DL. The use of caffeine versus prophylactic naps in sustained performance. *Sleep* 1995;18:97-104.

31. Jarvis MJ. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology (Berl)* 1993;110:45-52.
32. Heatherley SV, Hayward RC, Seers HE, Rogers PJ. Cognitive and psychomotor performance, mood, and pressor effects of caffeine after 4, 6 and 8 h caffeine abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:461-70.
33. Heatherley SV. Caffeine withdrawal, sleepiness, and driving performance: what does the research really tell us? *Nutr Neurosci* 2011;14:89-95.
34. James JE, Keane MA. Caffeine, sleep and wakefulness: implications of new understanding about withdrawal reversal. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:549-58.
35. Borota D, Murray E, Keceli G, Chang A, Watabe JM, Ly M et al. Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nat Neurosci* 2014;17:201-3.



10

GRAVIDITET

I DET FØLGENDE GIVES FØRST EN OVERSIGT OG DERNÆST EN MERE DETALJERET GENNEMGANG AF EVIDENSEN AF KAFFES OG KOFFEINS SPECIFIKKE BETYDNING I RELATION TIL GRAVIDITET.

I den Nationale Fødselskohorte "Bedre sundhed for Mor og Barn", der inkluderede 100.000 graviditeter i perioden 1996-2002, drak 35 % af de gravide kvinder en eller flere kopper kaffe dagligt, og 14 % havde et forbrug over 3 kopper kaffe dagligt (1). Det er derfor vigtigt at afgøre, om kaffe har uønskede virkninger under graviditeten. Kaffe er, som tidligere nævnt, en af de vigtigste kilder til koffein, der også findes i te, cola, kakao, chokolade, energidrikke samt visse lægemidler. Det er koffein, der primært har været i søgelyset – og dermed kun indirekte kaffe – når man har undersøgt for uønskede graviditetsudfald. Koffein er et plantealkaloid i familie med adenin og guaninan, som kan passere moderkagen og derved påvirke biologiske systemer hos både moder og foster. Halveringstiden for koffein øges i løbet af graviditeten og er i sidste halvdel af graviditeten 3 gange højere end før graviditeten. Endvidere kan fosteret ikke omsætte koffein. I 1980 anbefalede amerikanske myndigheder (US FDA), at gravide kvinder skulle undgå koffeinindtag i graviditeten eller i det mindste forsøge at reducere det mest muligt (2). Anbefalingerne kom på baggrund af dyrestudier, der havde vist, at koffein i høje doser kunne give misdannelser (teratogen) og øge risikoen for, at fostrene går til grunde (resorption) (3-5). Den teratogene effekt fandtes dog kun, når koffein blev givet som enkelt dosis via sonde eller inden for bughinden og i så høje doser, at det ville svare til, at en person skulle indtage over 100 kopper kaffe om dagen.

Gennem de sidste 30 år er der publiceret talrige studier, der har set på koffeins betydning for graviditetsudfald. Studierne har haft meget inkonsistente resultater, hvilket gør det svært at nå frem til en entydig konklusion om koffeins, og hermed indirekte kaffes, betydning for gravide kvinder.

10.1 SAMMENFATNING

Dette afsnit indeholder en sammenfatning af vores konklusioner om sammenhænge mellem kaffe og eller koffeinindtag og graviditet (Tabel 10.1). Den videnskabelige litteratur indenfor graviditetsudfald skelner ikke systematisk mellem de forskellige brygningsmetoder, og størstedelen af litteraturen vedrører primært koffein og dermed kun indirekte kaffe.

- ▶ Et dagligt koffeinforbrug <300 mg/dag (svarende til < 3 kopper kaffe) har ingen betydning for evnen til at opnå graviditet eller risikoen for spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel eller reduceret fostervækst i observerende undersøgelser. Det er usikkert, om et større forbrug kan have betydning for negative graviditetsudfald.
- ▶ Der findes kun en enkelt interventionsundersøgelse om sammenhængen mellem koffein, fødselsvægt og gestationsalder. Den viste, at en moderat reduktion i koffeinindtaget ikke havde nogen effekt på fødselsvægt eller gestationsalder.

- › Undersøgelser tyder ikke på, at koffein og kaffe (<300 mg koffein) har teratogen effekt, men ikke alle former for misdannelser er undersøgt.
- › Det er muligt, at genetiske varianter af CYP1A2 og NAT2 har betydning for, om kaffe/koffein øger risikoen for negativt graviditetsudfald.

10.2 FEKUNDITET

Fekunditet er defineret som en persons eller pars evne til at føde et sundt barn. I epidemiologiske studier bruges fekundabilitet som et kvantitativt mål for et pars evne til at opnå graviditet defineret som sandsynligheden for at blive gravid inden for en given cyklus – med vanlig samleje frekvens og ingen brug af prævention – og indirekte målt som ventetid til graviditet.

I et prospektivt kohortestudie fra USA fra 1988 fandt Wilcox og medforfattere, at kvinder med et højt indtag af koffein havde mindre sandsynlighed

for at blive gravide sammenlignet med kvinder med det laveste forbrug (6). Siden er der tilkommet fem prospektive kohortestudier. Et dansk studie, hvor 423 par blev fulgt fra de planlagde at blive gravide første gang, fandt ingen sammenhæng mellem koffeinindtag hos mænd og kvinder og chancen for at blive gravide blandt rygere. Hos ikke-rygende mænd og kvinder var der til gengæld mindsket chance for at blive gravid ved et højt indtag af koffein. En interessant observation var, at koffeinindtaget hos mænd ikke var associeret til sædkvalitet (7). De fire øvrige prospektive studier (1 fra Holland og 3 fra USA) viser ikke en sammenhæng mellem koffein eller kaffe og nedsat fekundabilitet (8-11).

Der er flere tværsnitstudier om koffein og sædkvalitet. I to nyere systematiske reviews konkluderes det, at der ikke er nogen sammenhæng mellem koffeinindtag og sædkvalitet (12, 13). Siden disse reviews er der kommet et dansk studie, der har undersøgt sammenhængen mellem koffeinindtag og sædkvalitet hos 2.554 danske værnepligtige

→ TABEL 10.1

Oversigt over sammenhæng mellem koffein, kaffe og reproduktion og evidensniveau (overbevisende eller mindre overbevisende data). Evidensniveau kan både handle om omfang, kvalitet og entydighed i de videnskabelige studier på området.

	REDUCERET RISIKO	INGEN SAMMENHÆNG	ØGET RISIKO
OVERBEVISENDE DATA		› For tidlig fødsel	› Spontan abort*
MINDRE OVERBEVISENDE DATA		› Evne til at opnå graviditet › Fødselsvægt › Gestationsalder › Teratogen	› Dødfødsel* › Reduceret foster-vækst*,**

* VED ET DAGLIGT KOFFEININDTAG PÅ >300 MG (SVARENDE TIL >3 KOPPER KAFFE)

** OFTEST DEFINERET SOM INTRAUTERIN VÆKSTHÆMNING (IUGR) ELLER SMALL FOR GESTATIONAL AGE (SGA)

(14). Her fandt man ligeledes ingen sammenhæng mellem koffeinindtag og sædkvalitet (14).

10.3 FOSTERDØD

Hovedparten af gravide kvinder oplever graviditetssymptomer såsom kvalme, opkast og aversion mod visse fødeemner (herunder kaffe) i løbet af graviditeten (15). Studier har vist, at kvinder, der har kraftigere graviditetssymptomer, har mindre risiko for at abortere, føde for tidlig eller føde børn med reduceret fødselsvægt (16, 17). Kvinder med levedygtige graviditeter reducerer oftere deres koffeinindtagelse som respons på graviditetssymptomerne. Derfor kan et reduceret koffeinforbrug muligvis snarere være en følge af, at graviditeten er levedygtig, end at et forøget forbrug medfører reproduktionskomplikationer (18, 19).

Talrige studier har set på sammenhængen mellem kaffe og koffeinindtag i graviditeten og risikoen for spontan abort. Der er ikke nogen metaanalyse af sammenhængen mellem kaffe og koffeinindtag og spontane aborter, men der findes systematiske reviews (13, 20). I næsten alle case-kontrolstudier har man fundet, at koffeinindtag over 300 mg/dag i graviditeten øger risikoen for spontan abort, hvorimod prospektive kohortestudier viser forskellige resultater. Peck og medforfattere konkluderer i et review af litteraturen siden 2000, at der ikke er evidens for, at koffein har kausal betydning for spontan abort, på trods af, at flere studier finder en sammenhæng (13). Konklusionen bygger på, at mange studier har utilstrækkelig kontrol for rygning og graviditetssymptomer. For studier, der har kontrolleret for graviditetssymptomer, har de fleste dog fundet en sammenhæng mellem koffeinindtag over 300 mg/dag og spontan abort (21-23), men nogle kun for kvinder, der har haft kvalme i graviditeten (24-26). Dette kunne tyde på, at koffein kan være skadeligt selv for et "levedygtigt"

foster. Studier, der har lavet delanalyser for koffein, der kun stammer fra kaffe, finder også en sammenhæng med spontan abort.

Det kan være svært at estimere det samlede koffeinindtag ud fra selvrapporterede oplysninger om indtag af koffeinholdige drikke- og fødevarer samt medicin. For at få et bedre mål kan man bestemme koffein og dets metabolitkoncentration i blod eller urin. Man skal dog være klar over, at serumkoncentrationen af koffein afspejler det umiddelbare indtag, hvorimod serumkoncentrationen af paraxanthine giver et mere stabilt billede af det vanlige koffeinindtag (27, 28). I et enkelt studie er koffeinmetabolitten paraxanthine målt i serum fra gravide kvinder, hvor en koncentration over 1845 ng/ml (svarende til et indtag på ca. 6 kopper kaffe) var associeret med forhøjet risiko for spontan abort sammenlignet med kvinder med serumkoncentration < 50ng/ml (OR=1.9 [95 % CI: 1,2-2,8]) (29).

Den farmakologiske effekt af koffein afhænger både af indtaget og af hastigheden, hvormed det metaboliseres. Nogle studier har set på sammenhængen mellem CYP1A2 og NAT2 og risikoen for spontan abort, idet hypotesen er, at nedsat aktivitet af de to enzymer vil medføre højere dosis af koffein og dermed øget risiko for spontan abort. Signorello og medforfattere fandt i et case-kontrolstudie, at lav aktivitet af CYP1A2 nedsatte risikoen for spontan abort signifikant (OR=0,35 [CI: 0,20-0,63]). For kvinder med høj aktivitet af CYP1A2 fandtes en dosis-respons sammenhæng mellem koffeinindtag og risikoen for spontan abort, hvorimod der ikke var nogen sammenhæng for kvinder med lav aktivitet af CYP1A2 (30). Fenster og medforfattere fandt i deres case-kontrolstudie ingen sammenhæng mellem CYP1A2 aktivitet og spontan abort (31). Derimod fandt Sata og medforfattere i et case-kontrolstudie, at hos kvinder med genotypen AA (høj aktivitet) for

CYP1A2 øger koffeinindtag ≥ 300 mg/dag risikoen for gentagne spontane aborter (≥ 2 spontane aborter) sammenlignet med kvinder med et koffeinindtag <100 mg/dag. For kvinder med genotypen CC og AC er der ingen sammenhæng mellem koffeinindtag og risikoen for gentagne spontane aborter (32). Dette kan betyde, at nogle kvinder er genetisk følsomme overfor koffeineksposering.

Inden for de sidste 10 år er sammenhængen mellem kaffe/koffeinindtag og risikoen for dødfødsel evalueret i 3 studier (1, 33, 34). Dødfødsel er i dag defineret som død af foster/barn efter 22 fulde gestationsuger, mens fosterdød kan ske over hele graviditeten. Et dansk follow-up studie omfattende 18.478 enkeltgraviditeter fandt, at kvinder, der drak mere end 7 kopper kaffe om dagen i 2. trimester, havde dobbelt så stor risiko for dødfødsel (>27 fulde gestationsuger) sammenlignet med kvinder, der ikke drak kaffe (OR = 2,2, [95 % CI: 1,0-4,7]) (33). Et andet dansk follow-up studie omfattende 88.482 graviditeter fandt, at kvinder, der drak mere end 7 kopper kaffe om dagen sammenlignet med kvinder, der ikke drak kaffe, havde dobbelt så stor risiko for fosterdød mellem 20. og 27. gestationsuge (HR = 2,2, [95 % CI: 1,3-3,9]), hvorimod, der ikke var statistisk signifikant sammenhæng for fosterdød efter 27 fulde gestationsuger (HR = 1,3 [95 % CI: 0,7-2,4]) (1). Ingen af de to danske studier korrigerede for graviditetssymptomer. Det gjorde man derimod i et case-kontrolstudie fra Uruguay inkluderende 383 cases med fosterdød efter 20 fulde uger (34). Man fandt, at kvinder, der indtog mere end 300 mg koffein/dag, havde øget risiko for fosterdød (OR = 2,3 [95 % CI: 1,2-4,4]) (34).

10.4 FOR TIDLIG FØDSEL

For tidlig (preterm) fødsel defineres som fødsel før fulde 37 gestationsuger og udgør i Danmark ca. 6 % af samtlige fødsler. For tidlig fødsel er en vigtig

årsag til neonatal mortalitet og morbiditet, herunder psykiatriske sygdomme i barndommen (35).

Gennem de sidste 30 år har talrige studier set på sammenhængen mellem koffeinindtag i graviditeten og risikoen for for tidlig fødsel. Senest har Maslova og medforfattere publiceret en systematisk gennemgang og metaanalyse af observerende undersøgelser omhandlende koffeinindtag og risikoen for for tidlig fødsel (36). I metaanalysen indgik 15 prospektive kohortestudier og 7 case-kontrolstudier. Ved sammenligning af højeste koffeinindtag med laveste koffeinindtag (eller intet indtag) i første, anden og tredje trimester fandtes ingen øget risiko for for tidlig fødsel i kohortestudierne (36). I en delanalyse, hvor man kun så på koffeinindtag fra kaffe, fandt man en svag sammenhæng for indtag i 2. trimester (OR=1,12 [95 % CI: 1,02;1,22]) for højt sammenlignet med lavt indtag. Siden Maslova og medarbejdere publicerede deres metaanalyse, er der tilkommet et enkelt historisk kohortestudie fra Polen, der heller ikke finder en sammenhæng mellem koffein indtag i graviditeten og risikoen for tidlig fødsel (37).

10.5 FOSTERVÆKST OG FØDSELSVÆGT

Reduceret fostervækst er en vigtig prædiktor for postnatal dødelighed og sygelighed (38), også i voksenlivet (39). Patologisk fostervækst er svær at vurdere, idet opnået fødselsvægt dels afhænger af graviditetslængden, dels af genetiske forhold og det intrauterine miljø. Ofte defineres intrauterin væksthæmning (IUGR eller small for gestational age (SGA)) som fødselsvægt for gestationsalder under 10-percentilen i forhold til standardvækstkurver for referencepopulation (tager højde for køn og etnicitet). Denne gruppe børn omfatter børn, der er reelt vækstretarderet, men også børn, der blot er genetisk små, hvilket

gør det sværere at påvise en sammenhæng mellem en risikofaktor og IUGR.

Halvdelen af de studier, der har undersøgt sammenhængen mellem koffein og reduceret fostervækst (SGA eller IUGR), finder en sådan sammenhæng (13), men mange af de studier, der ikke finder en sammenhæng, har ikke styrke nok til at vurdere et højt indtag af koffein (>300 mg/dag) (40). Flere studier anvender retrospektive data, og resultaterne kan derfor være påvirket af hukommelsesproblemer (recall bias). Endvidere er confounding et stort problem i alle studier, der ser på kaffe/koffeinindtag og uønskede graviditetsudfald, idet gravide kvinder med et højt kaffe/koffeinindtag i gennemsnit ryger mere, har et større alkoholindtag, er ældre, oftere flergangsfødende og tilhørende lavere socioøkonomiske grupper (1, 41). Specielt rygning er en kendt risikofaktor for hæmning af fostervæksten, så det er vigtigt at kontrollere for dette i studierne. I hovedparten af studier findes ikke en sammenhæng mellem et moderat koffeinforbrug (<300 mg/dag) og reduceret fostervækst. The Care Study Group finder dog en sammenhæng for et koffeinforbrug ≥ 200 mg/dag (42). De målte koncentrationen af cotinine i spyt som mål for eksponering for rygning. Det vil oftere være et bedre mål end selvrapporeret rygning, men i studiet er koncentrationerne af cotinine kategoriseret så unuanceret, at det er muligt, at resultaterne kan skyldes residual confounding fra rygning. I et hollandsk kohortestudie vurderedes sammenhængen mellem koffeinindtag gennem graviditeten og fostervækst målt ved hoved/hale længden, hovedomfang, maveomfang og længde af lårbensknogle. I studiet fandt man, at et højt koffeinindtag (≥ 540 mg/dag) påvirkede fosterets vægtudvikling og længdevækst negativt (41).

Der er publiceret et enkelt randomiseret studie om koffein og fødselsvægt (43). I alt 1.197 gravide

kvinder, der drak mindst 3 kopper kaffe dagligt, blev i midten af graviditeten randomiseret til kaffe med eller uden koffein. Denne kaffe skulle erstatte deltagernes tidligere daglige kaffeindtag. Studiet fandt ingen forskel i gennemsnitlig fødselsvægt og gestationsalder mellem den koffeinholdige og den koffeinfri gruppe (44). Den gennemsnitlige forskel i koffeinindtag mellem de to grupper var på ca. 170 mg. Efter stratificering for rygning ved baseline, var den gennemsnitlige fødselsvægt for børn af kvinder, der dagligt røg 10 eller flere cigaretter og fik udleveret koffeinholdig kaffe, 263 g lavere, end børn af storrygende kvinder der fik udleveret koffeinfri kaffe [95 % CI: 97-430 g] (44). Dette kan være et tilfældigt fund, da studiet ikke var designet til at vurdere interaktion med rygning. Peck og medforfattere konkluderer, at evidensen for, at koffein påvirker fostervækst, er tvivlsom, idet de positive fund i nogle studier kan skyldes andre årsager til væksthæmning, der ikke er taget tilstrækkelig højde for i studierne (13).

To kohortestudier har set på sammenhængen mellem biomarkører for koffeinindtag og fostervækst (45, 46). I begge studier fandtes der en sammenhæng mellem serumkoncentrationen af paraxanthine og risikoen for reduceret fostervækst. I det ene studie var sammenhængen mellem øverste og nederste kvartil for serum-paraxanthine dog kun til stede, når analysen blev justeret for de øvrige målte koffeinmetabolitter (koffein, theopyllin og theobromin), hvorimod serum-koffein var associeret til nedsat risiko for IUGR (47). Det fik Grosso og medforfattere til at analysere sammenhængen mellem ratioen for paraxanthine og koffein (som udtryk for CYP1A2 aktivitet) og IUGR. De fandt, at for hver øgning med 1 standard deviation i ratioen øgedes risikoen for IUGR med 21 % (OR=1,21 [95 % CI: 1,07-1,37]) (46). Grosso og medforfattere konkluderede på baggrund heraf, at CYP1A2 aktiviteten har større betydning for IUGR end

de absolutte værdier af paraxanthine. Det kræver yderligere undersøgelser at finde ud af, om det er koffein, paraxanthine eller måske en genetiske variant for enzymet CYP1A2, der har betydning for en eventuel indflydelse på fostervækst.

10.6 MEDFØDTE MISDANNELSER

Hovedparten af de humane studier er case-kontrolstudier, hvor oplysninger om indtaget af kaffe/koffein er indsamlet efter kendskab til misdannelsen. Derfor kan de fleste studier have problemer med, at nøjagtigheden af oplysningerne om kaffe og koffeinindtag afhænger af, om man har født et barn med eller uden misdannelser. Browne publicerede et systematisk review over litteraturen om kaffe/koffein og medfødte misdannelser (48). Metaanalysen fandt ingen sammenhæng mellem kaffe og hjertekarmisdannelse (4 studier, OR=1,1 [95 % CI: 0,9-1,5]) og kaffe og læbe/ganespalte (3 studier, OR=1,2 [95 % CI: 0,9-1,6]) for eksponering over 3 kopper/dag sammenlignet med ingen eksponering (48). I reviewet indgik også to studier, der havde set på neuralrørsdefekt, hvoraf det ene studie fandt en beskyttende effekt af kaffe (OR=0,4 [95 % CI: 0,2-1,0]) (49), og det andet ikke fandt nogen sammenhæng (OR=1,1 [95 % CI: 0,7-1,8]) (50).

Siden er der publiceret tre studier om kaffe og koffein og læbe/ganespalte. Et dansk case-kohortestudie med 192 cases og 828 kontroller fandt ingen sammenhæng mellem kaffeindtag og læbe/ganespalte (51). I et norsk case-kontrolstudie, inkluderende 573 cases og 763 kontroller, fandt Johansen og medforfatter, at et forbrug på 3 eller flere kopper kaffe dagligt øgede risikoen for læbespalte med eller uden ganespalte (OR=1,6 [95 % CI: 1,1-2,4]), men der var ingen sammenhæng med isoleret ganespalte, eller med det samlede koffeinforbrug (52). I et amerikansk case-kontrol-

studie, omfattende 2.344 cases og 5.711 kontroller, fandt man til gengæld, at kaffe nedsatte risikoen for isoleret ganespalte (OR=0,3 [95 % CI: [0,1-0,9]]) for 3 eller flere kopper/dag sammenlignet med 0 kopper/dag. Der var ingen sammenhæng mellem et samlet koffeinindtag og læbe/ganespalte (53). Til dato er der således ikke evidens for, at kaffe/koffein har betydning for læbe/ganespalte.

For neuralrørsdefekt fandt et stort amerikansk case-kontrolstudie fra 2009 en sammenhæng mellem kaffeindtag og neuralrørsdefekt og samlet koffeinindtag og neuralrørsdefekt. Der fandtes dog ingen dosis-respons sammenhæng (54). I et senere studie, hvor oplysninger om genvarianter for CYP1A2 og NAT2 blev inkluderet i analyserne, viste resultaterne, at kvinder med høj aktivitet af CYP1A2 og lav aktivitet af NAT2 og som indtog koffein, havde en tendens – omend ikke statistisk signifikant - til øget risiko for neuralrørsdefekt sammenlignet med kvinder, der ikke indtog koffein (OR=3,10 [95 % CI: 0,86-11,21]) (55). Prævalensen af genotype for høj aktivitet af CYP1A2 var 50,0 % og genotype for lav aktivitet af NAT2 49,7 %. Dette kunne tyde på, at visse genetiske varianter for metabolisemeenzymerne, CYP1A2 og NAT2, har betydning for, at nogle kvinder er følsomme overfor koffeineksposering.

10.7 LITTERATUR

1. Bech BH, Nohr EA, Vaeth M, Henriksen TB, Olsen J. Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data. *Am J Epidemiol* 2005;162:983-90.
2. Goyan JE. Food and Drug Administration news release P8:0-36. Washington, DC:US Food and Drug Administration 1980.
3. Nishimura H, NAKAI K. Congenital malformations in offspring of mice treated with caffeine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;104:140-2.
4. Fujii T, Nishimura H. Adverse effects of prolonged administration of caffeine on rat fetus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;22:449-57.
5. Fujii T, Sasaki H, Nishimura H. Teratogenicity of caffeine in mice related to its mode of administration. *Jpn J Pharmacol* 1969;19:134-8.
6. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet* 1988;2:1453-6.
7. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol* 1998;12:289-95.
8. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril* 1998;70:632-7.
9. Florack EI, Zielhuis GA, Rolland R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake and fecundability. *Prev Med* 1994;23:175-80.
10. Caan B, Quesenberry CP, Jr., Coates AO. Differences in fertility associated with caffeinated beverage consumption. *Am J Public Health* 1998;88:270-74.
11. Taylor KC, Small CM, Dominguez CE, Murray LE, Tang W, Wilson MM, et al. alcohol, smoking, and caffeine in relation to fecundability, with effect modification by NAT2. *Ann Epidemiol* 2011;21:864-72.
12. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011;95:116-23.
13. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: A 2000-2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2549-76.
14. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, Rasmussen S, Jorgensen N. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. *Am J Epidemiol* 2010;171:883-91.
15. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2003;101:639-44.

16. Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1312-8.
17. Tierson FD, Olsen CL, Hook EB. Nausea and vomiting of pregnancy and association with pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1017-22.
18. Lawson CC, LeMasters GK, Wilson KA. Changes in caffeine consumption as a signal of pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2004;18:625-33.
19. Stein Z, Susser M. Miscarriage, caffeine, and the epiphenomena of pregnancy: the causal model [editorial; comment]. *Epidemiology* 1991;2:163-7.
20. Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011;92:152-87.
21. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000;343:1839-45.
22. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol* 2010;25:275-80.
23. Giannelli M, Doyle P, Roman E, Pelerin M, Hermon C. The effect of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2003;17:316-23.
24. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and spontaneous abortion. *Epidemiology* 1991;2:168-74.
25. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:279-8.
26. Wen W, Shu XO, Jacobs DR, Jr., Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology* 2001;12:38-42.
27. Grosso LM, Triche E, Benowitz NL, Bracken MB. Prenatal caffeine assessment: fetal and maternal biomarkers or self-reported intake? *Ann Epidemiol* 2008;18:172-8.
28. Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Serum caffeine and paraxanthine as markers for reported caffeine intake in pregnancy. *Ann Epidemiol* 1998;8:107-11.
29. Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999;341:1639-44.
30. Signorello LB, Nordmark A, Granath F, Blot WJ, McLaughlin JK, Anneren G, et al. Caffeine metabolism and the risk of spontaneous abortion of normal karyotype fetuses. *Obstet Gynecol* 2001;98:1059-66.

31. Fenster L, Quale C, Hiatt RA, Wilson M, Windham GC, Benowitz NL. Rate of caffeine metabolism and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1998;147:503-10.
32. Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato EH, Morikawa M, et al. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2005;11:357-60.
33. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study. *BMJ* 2003;326:420.
34. Matijasevich A, Barros FC, Santos IS, Yemini A. Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-control study in Uruguay. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:100-9.
35. Johnson S, Marlow N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res* 2011; 69:11R-18R.
36. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, Michels KB. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1120-32.
37. Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. Maternal caffeine intake and its effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160:156-60.
38. Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Poole C, Olshan AF. Epidemiologic measures of the course and outcome of pregnancy. *Epidemiol Rev* 2002;24:91-101.
39. Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens* 2002; 20(10):1951-1956.
40. Bech BH. What advice should be given to pregnant mothers on caffeine consumption? *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011;6:259-72.
41. Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1691-8.
42. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 2008;337:a2332.
43. Jahanfar S, Sharifah H. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006965.
44. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:409.
45. Klebanoff MA, Levine RJ, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal Serum Caffeine Metabolites and Small-for-Gestational Age Birth. *Am J Epidemiol* 2002;155:32-7.
46. Grosso LM, Triche EW, Belanger K, Benowitz NL, Holford TR, Bracken MB. Caffeine Metabolites in Umbilical Cord Blood, Cytochrome P-450 1A2 Activity, and Intrauterine Growth Restriction. *Am J Epidemiol* 2006;163:1035-41.

-
47. Bracken MB, Triche E, Grosso L, Hellenbrand K, Belanger K, Leaderer BP. Heterogeneity in assessing self-reports of caffeine exposure: implications for studies of health effects. *Epidemiology* 2002;13:165-71.
48. Browne ML. Maternal Exposure to Caffeine and Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review. *Epidemiology* 2006;17:324-31.
49. Rosenberg L, Mitchell AA, Shapiro S, Slone D. Selected birth defects in relation to caffeine-containing beverages. *JAMA* 1982;247:1429-32.
50. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and congenital defects. *Am J Public Health* 1992;82:91-3.
51. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors--a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol* 2007;22:173-81.
52. Johansen AM, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 2009;169:1216-22.
53. Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:842-9.
54. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Browne ML, Druschel CM, Olney RS. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:879-89.
55. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Murray JC, Browne ML, Druschel CM, et al. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:560-9.

SUMMARY

Coffee beans grow on the coffee tree which originates from the African Continent, where the cultivation of coffee probably began in the Kaffa province of Ethiopia. Venetian merchants and pilgrims are believed to have brought the roasted coffee beans to Europe at the beginning of the 17th century.

The botanical genus coffee (*Coffea*) belongs to the Rubiaceae family. The two most widely grown species of the genus coffee are Arabica coffee (named by the Swedish botanist Carl von Linné), which represents about three-quarters of the global coffee production, and Robusta coffee, which constitutes the bulk of the rest.

Denmark annually imports approx. 50,000 tons of coffee, notably from Brazil which is the largest producer of coffee in the world. Consuming on average three to four cups of coffee daily, the Danes hold the 4th place globally in coffee consumption per capita. In Denmark, 86% of the men and 76% of the women are coffee drinkers with men drinking on average slightly more than women.

In scientific studies, consumption is frequently stated as “cups of coffee”, where the volume may vary with the type of coffee and usually reflects how concentrated the drink is. Danish men’s and women’s consumption of coffee rises with age up to the age of 45-64 years. Both men’s and women’s coffee consumption depends on their level of education. For women, we see a lower coffee consumption, the higher their educational level is. Consumption has remained constant for men in recent years, but it is falling slightly among women.

Coffee is brewed in four main ways depending on how the hot water is introduced to the ground coffee beans (cooking, soaking, filtering and press).

Coffee has a very complex chemical composition and contains a series of potentially bioactive substances that may have biological effects. Among the main bioactive ingredients in coffee are caffeine, cafestol, kahweol, chlorogenic acid, trigonelline and magnesium. The compounds may act on the central nervous system, the fat metabolism, the glucose metabolism and turnover and they may affect the excretion of xenobiotics, including carcinogens. The ingredients in coffee may potentially affect the risk of cancer, cardiovascular disease, osteoporosis, type 2-diabetes, dementia, Parkinson’s disease, anxiety and depression; and they may influence cognitive performance and pregnancy.

According to *The Danish Council on Health and Disease Prevention*, the following conclusions may be drawn on the basis of the current scientific literature:

Coffee and mortality

Support for the view that moderate coffee consumption is associated with increased mortality has not been found in either men or women. In contrast, findings from most recent meta-analysis indicate that coffee consumption is inversely associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality, but not with cancer mortality.

Cancer

There is no proven link between coffee consumption and the risk of cancer of the pancreas and

kidneys. A daily consumption of 3-4 cups of coffee does not increase the risk of a number of the most common cancers, but seems to have a possible protective effect, particularly in relation to cancer of the liver, oral cavity, throat, uterus, colon and rectum. Some data suggest that a high consumption of coffee may increase the risk of bladder and lung cancer. However, data from non-smokers are missing so a confounding effect of smoking cannot be ruled out.

Cardiovascular disease

No evidence exists of an association between the intake of coffee and the development of hypertension. Moderate coffee consumption is associated with lower cardiovascular disease risk, with the lowest risk at 3 to 5 cups per day of coffee consumption and heavy coffee consumption was not associated with cardiovascular disease risk. A nonlinear association with coffee consumption was observed for the risks of both ischaemic heart disease, heart failure and stroke. In some studies, intake of boiled, French press and espresso coffee has induced an increase in total and LDL cholesterol, whereas filtered coffee does not have this effect.

Osteoporosis

The caffeine in coffee appears to reduce the bone mineral content if the intake of calcium is low. Coffee owes this effect to an increase in renal calcium excretion and thereby increased bone degradation. A calcium intake equivalent to 40 mg (e.g. 30 ml of milk) per cup of coffee can compensate for this loss. Coffee consumption does not appear to increase the fracture risk in women or men.

Type 2- diabetes

Intake of both decaffeinated and caffeinated coffee is associated with a reduced risk of type 2- diabetes. A daily consumption of 3-4 cups of coffee appears to reduce the risk of developing

type 2- diabetes by 25% or more. A 5-10 % lower relative risk of developing type 2- diabetes is seen for each additional cup of coffee up to 6 to 8 cups of coffee per day.

Coffee and neuropsychiatric disease states

Observational studies have shown that with a risk reduction of approx. 25 % coffee consumption enjoys a convincing protective effect on Parkinson's disease. Similarly, in most studies moderate coffee consumption is associated with a reduction of the risk of developing Alzheimer's disease although the results are somewhat heterogeneous. Observational studies suggest that a daily coffee intake has a protective effect against depression and suicide. However, caffeine - especially at high doses (> 400 mg) - can have an immediate anxiety-inducing effect in people who already suffer from an anxiety disorder.

Coffee, caffeine and brain functions

After a short period of abstinence, a caffeine dose corresponding to the contents of 1 to 5 cups of coffee transiently improves the cognitive performance level in areas such as reaction time, alertness, selective attention and concentration. Caffeine, however, seems to have no specific effect on learning or memory.

Coffee, pregnancy and reproduction

A daily caffeine consumption below 300 mg / day (equivalent to <3 cups of coffee) is not associated with the ability to achieve pregnancy, the risk of miscarriage, or stillbirth, or with foetal growth. It is uncertain whether a higher consumption may increase the risk of adverse pregnancy outcomes.

Overall conclusion

The overall conclusion of the present report is thus that a moderate intake of 3-4 cups of coffee a day has a convincing protective effect against devel-

oping type 2 diabetes and Parkinson's disease. Recent studies have furthermore indicated that coffee may reduce the risk of cerebral thrombosis and haemorrhage. Other studies suggest that the intake of coffee lowers the overall risk of cancer and protects against Alzheimer's disease, suicide and depression, as well as cancer in the oral cavities, throat, liver, colon, rectum, and the uterus; but more research is needed in these areas. Finally, a small number of groups like pregnant women, people suffering from anxiety disorder and persons who have a low calcium intake should be a little careful not to drink too much coffee.

Evidence of an effect of coffee has been provided only by a few short-term, minor intervention trials. In practice, it is very difficult to conduct long-time, randomised and controlled intervention trials on larger groups of individuals. Most of our knowledge on association between coffee and chronic disease is thus based on observational studies, and conclusions about cause and effect therefore cannot be drawn. In addition, it is possible that other lifestyle factors in the observed population may act as confounders that cannot easily be adjusted for, e.g. smoking, physical inactivity and social interactions.

The nature of available data often makes it difficult to distinguish between the types of coffee, coffee with and without caffeine, and different brewing methods. The literature contains only little information on coffee with and without caffeine. In addition, the Danes' preferred coffee brewing method has changed over the past ten years. Previously, the preferred method of coffee brewing was the filter drip method; possibly with added milk or sugar. Black coffee contains no calories. Today, especially the younger generation prefers other methods of coffee brewing, e.g. espresso, French press or instant coffee; and custom has

that large amounts of preheated milk are added to the coffee, which considerably raises the calories contents of the drink.

Most of the available evidence is derived from individuals with no apparent health problems. More research is needed in individuals with e.g. cancer, cardiovascular disease, hypercholesterolaemia, hypertension, osteoporosis, type 2- diabetes or neuropsychiatric diseases. Our knowledge about the importance of the brewing method is modest. Long-term studies of the effect of the coffee that is not filtered (e.g. espresso coffee, the piston coffee etc.), in particular, are lacking.

Knowledge of how the genetic and phenotypic factors influence the effects of caffeine and other ingredients in coffee is needed. Future studies should elucidate whether genetic predisposition makes some individuals at greater or lesser risk of developing disease if they are coffee drinkers. Larger and more long-term intervention studies are also required to identify any possible causal relationships.

ORDLISTE

2B carcinogen = potentielt kræftfremkaldende hos mennesker.

Affinitet = inden for kemi to stoffers tilbøjelighed til at reagere med hinanden.

Alertness = årvågenhed.

Antepartum = før fødslen.

Anticarcinogen = forebygger kræftudvikling.

Antioxidative stoffer = stoffer der beskytter organiske forbindelser mod aktiveret oxygen og frie radikaler.

Anxiogen = angstfremkaldende.

Apopleksi = blødning eller blodprop i hjernen

Apoptose = programmeret celledød, hvor kroppen skiller sig af med defekte celler.

Autopsi = obduktion; undersøgelse af en afdød.

BMI = Body Mass Index (matematisk formel for sammenhæng mellem personers højde og vægt. Vægten angives i kilogram og højden i meter og benævnes med enheden kg/m². Formlen kan anvendes til at beregne over- eller undervægt).

Case-kohortestudie = et case-kontrolstudie (se nedenfor), hvor kontroller udtrækkes fra kildepopulationen uafhængig af sygdomsstatus.

Case-kontrolstudie = en observerende undersøgelse. Der tages udgangspunkt i personer med den pågældende sygdom (cases) og en til-

svarende gruppe raske personer (kontroller). Herefter identificeres alle personers mulige udsættelse for forskellige formodede sygdomsårsager eller forebyggende foranstaltninger tidligere i livet. Det analyseres, om der er en statistisk sammenhæng mellem udsættelse for bestemte faktorer og udviklingen af den aktuelle sygdom.

Cerebrale infarkter = blodprop i hjernen.

Choice Reaction Time = reaktionshastighed ved valg mellem flere muligheder - modsat simpel reaktionshastighed, hvor der kun skal reageres på en type stimulus.

Cognitive decline = kognitiv svækkelse over tid.

Cotinin = nikotin metabolit.

D-vitaminreceptorer = specifikke bindingssteder i cellerne for aktivt D-vitamin. Ved bindingen aktiverer D-vitamin en række funktioner i cellerne.

Det intrauterine miljø = det "miljø" barnet udsættes for i livmoderen.

Epidemiologiske undersøgelser = epidemiologiske undersøgelser er undersøgelser på grupper af personer, de kan være observerende (hvor undersøgeren blot observerer sammenhænge) eller interventions studier (hvor designet indebærer en eller anden form for påvirkning af deltagerne). De observerende undersøgelser opdeles på baggrund af, hvorledes de personer, der indgår adskiller sig i relation til en bestemt eksponering, som indtagelse af kaffe (i eksempelvis kohortestudier) eller på baggrund af et bestemt outcome, f.eks. tyktarmskræft. I case-kontrolstudier tages der

således udgangspunkt i en gruppe syge, hvis eksponeringsforhold (fx kaffeindtag) sammenholdes med eksponeringsforholdene (kaffeindtag) i en stikprøve fra den befolkning, hvor de syge kom fra. I alle observerende undersøgelser, såvel i follow-up (kohorte)-undersøgelserne som i case-kontrolstudier, er der mulighed for, at de grupper, der selv har valgt en given eksponering, fx høj kaffeindtag, også adskiller sig på andre områder. Dette vil man forsøge at tage højde for i analyserne.

Fekunditet = et pars evne til at få et sundt barn.

Fekundabilitet = chancen for at opnå graviditet inden for en menstruationscyklus.

Follow-up undersøgelse = studie af helbredsændringer over tid i en persongruppe.

Fraktur = knoglebrud.

Fremmedstoffer = stoffer, der ikke er en del af vores normale omsætning af næringsstoffer.

Frysetørring = frysetørring er en måde at tørre forskellige produkter på. I forbindelse med frysetørring af kaffe nedfryses kaffevæsken til minus 40 grader C, hvilket får vandpartiklerne i den koncentrerede kaffe til at danne iskrystaller. Herefter udtrækkes isen fra de frosne granulater i et specielt kammer, som tørrer partiklerne ved meget lavt tryk, og tilbage er den opløselige kaffe.

Genotype = den genetiske indretning og arv af et individ ('anlægsspræg'); ikke at forveksle med 'fænotype', der betegner individets fremtoning og egenskaber.

Gestationsalder = graviditetens længde indtil dato.

Hazard ratio = risiko ved en given faktors indvirkning i forhold til dem, som ikke har denne faktor.

Hypertension = forhøjet blodtryk.

Incidens = hyppighed af en begivenhed. Kan udtrykkes som incidensrate eller kumuleret incidensproportion.

Interventionsforsøg = undersøgelse, hvor frivillige forsøgspersoner gives en bestemt type behandling, fx en given kost.

Intrauterin væksthæmning = væksthæmning i graviditeten.

Iskæmisk = iltmangel (iskæmi) på grund af åreforkalkning.

IUGR eller Small for Gestational Age (SGA) = to forskellige betegnelser for væksthæmning i graviditeten. Operationaliseres ofte som fødselsvægt under 10 percentilen for given gestationsalder og køn.

Kalciumomsætning = optagelse og udskillelse af kalcium, samt kalciums fordeling mellem fx knogler og vævsvæsker.

Knoglemetabolisme = nedbrydning og opbygning af knoglevæv, foregår livet igennem og varetages af specifikke knogleopbyggende og -nedbrydende celler (osteoblaster og osteoclaster).

Knogleresorption = nedbrydning af knoglevæv.

Kognitiv funktion = tænkning, koncentration, opmærksomhed, hukommelse, m.v.

Kohorte = en gruppe personer, hvor forskellige risikofaktorer indsamles og følges over tid for at undersøge effekten af disse risikofaktorer.

Kohortestudier = observerende undersøgelse. Udgangspunktet er en gruppe raske mennesker, som efter eget valg enten er blevet udsat for den formodede sygdomsårsag eller forebyggende aktivitet, eller ikke er blevet udsat for den formodede sygdomsårsag eller forebyggende aktivitet. Alle følges de følgende år, hvor det registreres, hvem der udvikler den aktuelle sygdom, og om der er en statistisk sammenhæng med den formodede sygdomsårsag eller den forebyggende aktivitet.

Confounding = forveksling, sammenblanding. En selvstændig risikofaktor for opståen af sygdom, som også er associeret med den formodede risikofaktor, som studeres. Eksempler på confoundere kan være køn, alder, fedme, rygning m.v. Hvis to eksponeringer begge kan være årsag til det studerede, og de to eksponeringer er indbyrdes associeret, kan der opstå en forveksling hvorved, den ene eksponering fejlagtigt tilskrives hele den fundne sammenhæng.

Konjugering = en enzymatisk kobling til vandopløselige molekyler, som letter udskillelsen med urinen.

Maillard-reaktion = kemiske omdannelser i forbindelse med opvarmning og bruning af mad.

Metaanalyse = en samlet systematisk og statistisk bearbejdning af mange videnskabelige undersøgelser lavet over samme emne.

Metaboliseres = omsættes.

Mikrobiota = den samlede population af mikroorganismer, herunder bakterier, gærsvampe og andre.

Mutagene = stoffer, der kan ændre generne. Stoffer, der er mutagene i dyr eller mennesker, er oftest også kræftfremkaldende, mens bakterielle mutagener i mange tilfælde ikke er.

Neonatal = tidsperiode fra fødslen og indtil 28 dage.

Nested case-kontrolstudie = 'indlejret case-kontrolstudie' er en variant af case-kontrolstudiet, hvor kun et mindre udvalg af kontrolpersonerne sammenlignes med cases. Der anvendes sædvanligvis nogle udvælgelseskriterier, så de to grupper matcher hinanden bedre, end hvis cases sammenlignes med hele kontrolgruppen.

Observerende undersøgelser = se epidemiologiske undersøgelser.

Osteoporose = knogleskørhed, en tilstand med nedsat mineralindhold og svækket struktur af knoglerne.

Peak bone mass = det højeste mineralindhold i knoglerne, som et individ kan opnå. Når typisk i 25-30-års alderen.

Placebokontrolleret overkrydsningsforsøg = blindforsøg, hvor deltagerne undervejs skifter behandling, således at de først behandles med det aktive stof og herefter placebo – eller i modsat rækkefølge.

Polymorfi = genvariant.

Postmenopausale kvinder = kvinder, som ikke længere har menstruationer.

Postnatal = efter fødslen (nogle tænker kun på perioden fra fødsel til ca. 6 uger efter fødslen).

Preterm fødsel = fødsel før 37 fulde graviditetsuger.

Prospektive = i dette forstås, at oplysninger om eksponering er indsamlet før kendskab til udfald.

Præ-diabetes = forstadie til diabetes (sukkersyge).

Prævalens = antallet af personer med en given sygdom på et givet tidspunkt i befolkningen.

Randomiseret undersøgelse = undersøgelsen er kendetegnet ved, at deltagerne fordeles tilfældigt til enten at modtage det, man ønsker at undersøge (fx kaffe) eller en kontrolbehandling (fx ingen kaffe).

Recall bias = systematisk over- eller undervurdering af det fundne estimat, fordi rapporteringen pga. hukommelsesproblemer er forskellige for dem, der har den studerede sygdom, og dem der ikke har den.

Regressionsanalyse = statistisk analysemetode, der belyser sammenhængen mellem en resultatvariabel og en eller flere forklarende variable.

Relativ Risiko (RR) = ration mellem to risici. Undertiden anvendes relativ risiko også om estimat, der er beregnet som odds ration (OR) eller incidensrate-ratio.

Review artikel = oversigtsartikel.

Reproduktion = formering, forplantning.

Residual confounding = tilbageværende confounding trods forsøg på kontrol herfor.

Retrospektive oplysninger = oplysninger om eksponering er indsamlet efter kendskab til udfald.

Selective attention = selektiv opmærksomhed, hvor man fokuserer på et bestemt aspekt af stimulusmaterialet og ser bort fra andre, irrelevante aspekter.

Serum paraxanthine = koffeinmetabolit målt i blodet.

Sustained attention = vedvarende opmærksomhed; koncentration.

Teratogene = fosterskadende.

Termiske = varmebetingede.

Termogenese = varmedannelse i levende organismer. Stimulering af dyrs eller menneskers energiomsætning.

Toksicitet = giftighed.

Tværsnitsundersøgelse = undersøgelsesmetode baseret på samtidig måling af variable i en stikprøve af befolkningen.

Type 2-diabetes = sygdom karakteriseret ved nedsat insulinfølsomhed, utilstrækkelig insulinsekretion, nedsat glukosetolerance og tendens til udvikling af organskader.

Østrogen = kvindeligt kønshormon, som udøver effekt på mange celler via binding til receptorer.