

Wirkt Kaffee nephroprotektiv?

Prof. Dr. Wilfred Druml, Medizinische Universität Wien

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Medicom Verlags GmbH aus der Zeitschrift Nephro-News Jahrgang 22, Ausgabe 6/20 Seite 27–30.

Kaffee ist „in aller Munde“: Die wissenschaftliche Literatur des vergangenen Jahrzehnts ist voll von Beiträgen über günstige gesundheitliche Effekte von Kaffee bei verschiedensten Erkrankungen oder deren Prävention. Das reicht unter anderem von Diabetes Mellitus Typ 2, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypertonie, nichtalkoholischer Lebersteatose, Leberzirrhose, zahlreichen Tumorerkrankungen, M. Alzheimer und vielen anderen Erkrankungen bis hin zu verschiedenen Nierenerkrankungen. Letzteres betrifft die Inzidenz und Progression der chronischen Niereninsuffizienz (CKD), Nierensteine, Harnwegsinfekte, urologische Tumore und bezüglich des akuten Nierenversagens dessen Prävention und Therapie. Im Folgenden soll nur auf die CKD und ihren wesentlichen Risikofaktor Hypertonie eingegangen werden.

Kaffee enthält nicht nur Koffein, sondern ist ein Gemisch von zahlreichen Alkaloiden, von verschiedenen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen mit möglichen antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften und Aromastoffen [1]. Damit stellt sich die Frage, welches Agens für mögliche gesundheitliche Auswirkungen von Kaffee verantwortlich zu machen ist. Auch muss abgeklärt werden, ob günstige Gesundheitseffekte von Kaffee durch spezifisch renale oder aber eher systemische Auswirkungen vermittelt werden, ob Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine CKD, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Atherosklerose, Diabetes Mellitus Typ 2 oder die Hypertonie durch Kaffee günstig beeinflusst werden.

Wie ist nun die derzeitige Datenlage?

Die Qualität von Ernährungsstudien ist grundsätzlich meist limitiert. In Kohorten-



Foto: Alexander Rath - stock.adobe.com

analysen oder Querschnittsuntersuchungen kann kaum davon ausgegangen werden, dass die untersuchten Personen über mehrere Jahre die gleichen Konsumgewohnheiten beibehalten werden. Ernährung ist immer auch Ausdruck des Lebensstils, der bei Kaffeetrinkern eben anders sein kann als bei Nichttrinkern, sie sind möglicherweise aktivere Menschen, die in der Nacht arbeiten und wach bleiben möchten, damit eher geringere körperliche Aktivität ausweisen. Insgesamt kann bei diesen Personen ein ungesünderer Lebensstil vorliegen, wohl ein Grund dafür, dass frühere Studien ein erhöhtes Risiko von CKD bei Kaffeekonsum beschrieben haben. Wenn dann eine CKD besteht, trinken Patienten möglicherweise weniger Kaffee.

In Kohortenanalysen können alle diese Faktoren nicht berücksichtigt werden, es verbleibt immer ein „residual confounding“. Mit diesen Untersuchungen können daher nur Assoziationen festgestellt, aber keine Kausalität belegt werden. Andererseits sind wünschenswerte randomisiert-kontrollierte Studien kaum durchführbar, was sowohl die erforderliche Zahl der Teilnehmer als auch die notwendige jahrelange Studiendauer betrifft.

Die neueste und bezüglich der eingeschlossenen Studien bei weitem vollständige

Metaanalyse zur Auswirkung von Kaffee auf die CKD listet zwölf Studien, sieben Kohortenanalysen und fünf Querschnittsuntersuchungen auf [2]. Kurz sollen beispielhaft drei der rezentesten Studien angeführt werden: In einer Sekundäranalyse der Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Studie untersuchten Hu und Mitarbeiter 3.845 inzidente CKD-Patienten über 24 Jahre [3]. Nach Adjustierung für zahlreiche demographische, klinische und diätetische Faktoren war Kaffeekonsum mit einem niedrigeren Risiko verbunden, eine CKD auszubilden. Jede zusätzliche Tasse Kaffee pro Tag reduzierte dieses Risiko um 3 %. Dabei haben weiße, nicht-diabetische Frauen, frühere Raucherinnen, am meisten profitiert. Sehr ähnliche positive Ergebnisse hat auch eine koreanische Arbeit berichtet [4].

Bei 4.863 US-amerikanischen Patienten aus dem NHANE Survey mit CKD (eGFR 15–50 ml/min) und Albuminurie untersuchten Bigotte Vieira et al. den Einfluss des Kaffeekonsums (nach vier Quartilen unterteilt) auf die Mortalität [5]. Es fand sich ein dosisunabhängiger inverser Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und der Mortalität, der auch durch das Stadium der CKD und das Ausmaß der Albuminurie nicht beeinflusst wurde.

In der neuesten Studie wurde versucht, das Problem der verschiedenen Störfaktoren (Confounder) durch eine „genetische Epidemiologie“ des Kaffeetrinkers zu eliminieren [6]. Dazu wurden aus einer UK-Biobank, dem CKDGen Konsortium, in einer genweiten Assoziationsstudie (GWAS) 222.666 Teilnehmer analysiert und 2.126 mit Kaffeekonsum assoziierte single nucleotide polymorphisms (SNPs) identifiziert.

Daraufhin wurde eine Mendelsche Randomisierungsanalyse (MR) vorgenommen, eine epidemiologische Methode, in der genetische Varianten verwendet werden, um in Beobachtungsdaten eine Korrelation von einer Kausalität differenzieren zu können. Dabei wurde gezeigt, dass jede zusätzliche Tasse Kaffee, die pro Tag getrunken wird, einen protektiven Effekt auf die Ausbildung einer CKD 3–5 (OR 0.84; 95 % 0.72–0.98) oder Albuminurie (OR 0.81; 95 % 0.67–0.97) hatte und mit einer höheren eGFR assoziiert war.

Die bisherige Datenlage wird in der erwähnten neuen Metaanalyse zusammengefasst, in die zwölf Studien mit insgesamt mehr als 500.000 Patienten eingeschlossen wurden [Kanbay, 7]. Bezüglich der Prävention einer CKD konnten sechs Studien gefunden werden. Dabei fand sich ein signifikant verringertes Risiko, eine CKD auszubilden (RR 0.86; 95 % CI 0.76–0.97, $p < 0.01$).

Zu weiteren Endpunkten ist die Datenlage sehr limitiert. Zur Dosisabhängigkeit dieses präventiven Effektes liegen drei Studien vor, wobei bei Personen, die mehr als eine Tasse pro Tag trinken, das CKD-Risiko deutlicher vermindert war. Bei Patienten mit bestehender CKD war das Risiko, dialysepflichtig zu werden, herabgesetzt (HR 0.82; 95 % CI 0.72–0.94, $p < 0.005$; zwei Studien). Bezüglich der Verminderung der Albuminurie – ebenfalls nur zwei Studien – war ebenfalls ein günstiger Effekt zu beobachten (OR 0.72; 95 % CI 0.54–0.96, $p < 0.02$). Die Mortalität von CKD-Patienten, wiederum nur zwei Studien, war bei Kaffeetrinkern niedriger (HR 0.72; 95 % CI 0.54–0.96, $p < 0.02$). Auch diese Reduktion war dosisabhängig, am ausgeprägtesten bei mehr als vier Tassen pro Tag.

Zwei weitere Metaanalysen hatten bemerkenswerterweise jeweils nur vier Studien inkludiert. In der älteren Analyse konnte

kein positiver Effekt von Kaffee auf die Inzidenz einer CKD nachgewiesen werden [8]; dagegen war in der neueren ein mit der Metaanalyse von Kanbay vergleichbarer positiver Effekt zu sehen [9].

Was vermittelt mögliche positive Effekte?

Am naheliegendsten wäre wohl die Wirkung von Koffein (Trimethylxanthin), einem Alkaloid aus der Familie der Methylxanthine, das in verschiedensten Getränken, wie eben Kaffee und Tee, in Cola-Getränken, Energy-Drinks und Lebensmitteln wie Schokolade, aber auch in der Pharmakotherapie in analgetischen Mischpräparaten vorkommt.

Koffein ist ein nicht-selektiver Antagonist von Adenosin-Rezeptoren, die im Körper weit verbreitet sind und in Gehirn, Herz, Gefäßsystem und eben auch in der Niere vorkommen. Durch Hemmung der Adenosin-A1-vermittelten Vasokonstriktion des Vas afferens erhöht Koffein die glomeruläre Filtration und hemmt die Natrium-Rückresorption im proximalen Tubulus, aber auch das tubuloglomeruläre Feedback. Koffein führt auch zu einer erhöhten renalen Ausscheidung von Kalzium, Magnesium, Kalium, aber auch Harnsäure, ein viel diskutierter Risikofaktor für die Hypertonie.

Medizingeschichtlich ist Koffein schon 1819 auf Anregung Goethes rein dargestellt worden und war das erste pharmakologisch genutzte Diuretikum [10]. Auch das kurz später entdeckte, ebenfalls im Kaffee vorkommende und erstmals künstlich hergestellte Theophyllin (Dimethylxanthin) wurde zunächst als Diuretikum eingesetzt. Theophyllin wurde bis Ende des vergangenen Jahrhunderts intensivmedizinisch als Diuretikum [11] und zur Prävention des akuten Nierenversagens (beispielsweise nach Kontrastmittelgabe) eingesetzt [12] und wird auch heute noch in der pädiatrischen Intensivmedizin verwendet, z. B. [13].

Die Pharmaindustrie hat das Therapieprinzip Adenosin-Hemmung als Diuretikum in der Entwicklung von spezifischen Adenosin-Rezeptor-A1-Antagonisten aufgenommen [14]. Bedauerlicherweise konnten – nach positiven Studien – für den bekanntesten Vertreter dieser neuen Substanz-

klasse, für Rolofylline, im großen PROTECT-Trial keine günstigen Effekte nachgewiesen werden, weshalb dieses – meines Erachtens – interessante Therapieprinzip leider verlassen wurde [15].

Ob Koffein tatsächlich das wesentliche protektive Prinzip bezüglich der Prävention und Therapie einer CKD ist, ist eher unwahrscheinlich. Man würde erwarten, dass eine präglomeruläre Vasodilatation zu einer Erhöhung des glomerulären Filtrationsdruckes führt und damit zu einer Steigerung der Albuminurie und, chronisch gesehen, auch zu einer Erhöhung des Risikos, eine Glomerulosklerose auszubilden. Beides wurde in den vorliegenden Studien nicht gefunden.

Im Tierexperiment ist auch eine Erhöhung der Reninkonzentration durch Hemmung des Adenosinrezeptors am juxtaglomerulären Apparat festzustellen, was aber bei physiologischen Koffein-Konzentrationen nicht zu beobachten ist.

Systemische Auswirkungen von Kaffee

Wenn man das breite Spektrum an möglichen günstigen Gesundheitseffekten von Kaffee betrachtet, muss man wohl davon ausgehen, dass diese nicht vorwiegend durch spezifisch renale Mechanismen, sondern eher durch systemische Auswirkungen vermittelt werden. Die Literatur zu diesem Thema ist extrem umfangreich und oft widersprüchlich, sodass nur einige Punkte angeführt werden sollen [16].

Zum Einfluss auf die Hypertonie, dem wichtigsten Risikofaktor für eine Progression einer CKD, der auch mit den renalen Auswirkungen von Koffein zusammenhängen kann: Traditionellerweise wird wohl davon ausgegangen, dass Kaffee durch die stimulierenden Wirkungen und seine kardialen Effekte eher zu einer Steigerung des Blutdruckes führt [17]. Frühere Untersuchungen haben sich daher eher darauf konzentriert, negative Effekte auf den Blutdruck abzuklären.

Tatsächlich führt der Konsum von Kaffee kurzfristig zu einer Steigerung des Blutdruckes, insbesondere bei Personen mit Hypertonie [18]. Dagegen führt ein regelmäßiger Konsum von Kaffee, was vor allem neuere Studien belegen, zu keiner

Steigerung des Blutdrucks, eher zu einer Reduktion des Risikos, eine Hypertonie auszubilden. Zum oben beschriebenen präventiven Effekt von Kaffee auf die Niere könnte diese moderate Reduktion des Blutdrucks wohl beitragen, diesen aber nicht erklären.

Neuere Studien haben kein einheitliches Bild gezeichnet, keine der Untersuchungen hat jedoch ein erhöhtes Hypertonie-Risiko unter Kaffeeconsum gefunden. Bei fast 30.000 postmenopausalen Frauen fanden Rhee und Mitarbeiter keinen Hinweis dafür, dass der Kaffeeconsum zu einer Steigerung des Blutdrucks führt [19]. Bei über 20.000 spanischen Universitätsgraduierten fand sich bei Frauen ein um 26 % vermindertes Risiko, eine Hypertonie auszubilden [20]. In einer ganz neuen Studie aus Brasilien war ein protektiver Effekt von mäßiggradigem Konsum von Kaffee (1–3 Tassen/Tag) auf die Hypertonie nachweisbar, allerdings war dies nur bei Nichtrauchern signifikant [21].

Zu diesem Thema gibt es mehr Metaanalysen als Studien, wovon drei angeführt werden sollen.

Die Analyse von Grosse und Mitarbeitern hatte sieben Studien mit über 205.000 Personen einbezogen [22]. Dabei fand sich eine mäßiggradige, dosisabhängige Reduktion des Hypertonierisikos um 1 % pro Tasse/Tag. Der Effekt war bei Rauchern weniger ausgeprägt. Die Metaanalyse von Xie und Mitarbeitern hatte zehn Studien mit insgesamt etwa 244.000 Personen umfasst [23]. Auch hier ergab sich eine dosisabhängige Verminderung des Risikos um 2 % pro Tasse/Tag.

Eine weitere Metaanalyse von D'Elia mit nur vier prospektiven Studien und fast 200.000 Personen fand keine Risikoerhöhung für die Ausbildung einer Hypertonie bei niedrigem Konsum und einen protektiven Effekt bei drei oder mehr Tassen/Tag [24].

Bei bestehender (schlecht eingestellter?) Hypertonie gibt es auch warnende Studien. In einer kleinen Studie mit nur 1.204 hypertensiven Personen und einem Beobachtungszeitraum von 12,6 Jahren waren kardiovaskuläre Ereignisse dosisabhängig häufiger bei Kaffeetrinkern (2,2 % bei keinem, 7 % bei mäßigem und 14 % bei hohem Kaffeeconsum), [25]. Nach Korrektur der Ergebnisse für verschiedene Confoun-

der war dieser negative Effekt nur bei hohem Kaffeeconsum nachweisbar.

Mögliche Mechanismen eines nephroprotektiven Effektes von Kaffee

Was könnte nun einen möglichen günstigen Effekt von Kaffee bezüglich der Ausbildung oder Progression einer CKD vermitteln? Direkte renale Effekte und die Auswirkungen von Koffein und seine Folgen für die Hypertonie können diesen protektiven Effekt wohl nur zum Teil erklären. Somit sind allgemeine Auswirkungen verschiedenster Inhaltsstoffe für günstige Effekte von Kaffee auf CKD, Hypertonie, aber insbesondere auch auf verschiedene Komorbiditäten, die das Risiko für eine CKD erhöhen, verantwortlich zu machen [26]. Wie schon betont, ist Kaffee ein Gemisch von unzähligen bioaktiven Substanzen, Alkaloiden, Polyphenolen, sekundären Pflanzeninhaltsstoffen mit umfangreichen metabolischen Effekten, antioxidativen, antiinflammatorischen und antifibrotischen Eigenschaften. Beispielsweise soll das Polyphenol Chlorogensäure die Ausschüttung der inflammatorischen Cytokine IL-6 und TNF- α und auch die Bildung von intrazellulären Sauerstoffradikalen hemmen [27]. Verschiedene dieser Substanzen haben auch vielfältige vaskuläre, wie vasodilatatorische und antisklerotische Effekte [28].

Insgesamt haben diese bioaktiven Inhaltsstoffe des Kaffees Auswirkungen auf verschiedenste Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und auch die CKD, können nicht nur die Hypertonie günstig beeinflussen, sondern auch die Glukosetoleranz verbessern und das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen [29], eines Typ 2 Diabetes Mellitus [30] und dessen Mortalität vermindern [31].

Auch die Mortalität jeder Ursache war bei moderatem Kaffeeconsum reduziert [32]. Kaffeetrinker haben auch aus verschiedenen Gründen ein niedrigeres Körpergewicht [33, 34]

Schlussbemerkungen

Da Kaffee weltweit eines der meistgetrunkenen Getränke darstellt, haben seine Ge-

sundheitseffekte ausgeprägte gesundheitspolitische Implikationen. Frühere Berichte über negative Auswirkungen haben sich als falsch herausgestellt, eine zunehmende Anzahl von Publikationen legt nahe, dass Kaffee umfangreiche günstige Auswirkungen auf verschiedene Erkrankungen hat und auch präventiv bezüglich einer CKD und deren Progression wirken kann.

In Anbetracht der hohen und weiter steigenden Prävalenz der CKD und des eher limitierten therapeutischen Arsenal, das wir für eine Behandlung zur Verfügung haben, finden ernährungsassoziierte Maßnahmen zunehmendes Interesse. Dabei spielen verschiedenste Faktoren, wie die Art und Menge des Proteins, die diätetische Säurebelastung, die Zufuhr von Antioxidantien, von alkalisierenden Nahrungsbestandteilen, von Ballaststoffen mit möglichen Effekten auf das in der CKD geänderte Mikrobiom, auf Inflammation und Bildung von urämischen Toxinen eine Rolle, was am ehesten mit einer vegetarischen Diät erreicht werden kann [35].

Müssen alle CKD-Patienten nun das Kaffeehaus stürmen? Ich denke, nein. In jüngerer Zeit sind eine Reihe von hochrangig publizierten Studien erschienen, die nachgewiesen haben, dass Modifikationen der Diät, wie eine DASH-Diät, eine mediterrane Diät, eine obst- und gemüsereiche Kost oder eben auch eine vegetarische Diät die Progression einer CKD verzögern können, z. B. [36–38].

Änderungen des Lebensstils – und dazu gehören eben auch die „gesunde“ Ernährung, aber auch die körperliche Aktivität – spielen in der Prävention und Behandlung von chronischen Erkrankungen und auch der CKD eine immer größere Rolle; und dazu gehört auch ein vernünftiger Kaffeeconsum.

Interessenkonflikte: Ich liebe Kaffee.

Prof. Dr. Wilfred Druml
Abteilung für Nephrologie
Medizinische Universität Wien



Foto: privat

E-Mail: wilfred.druml@meduniwien.ac.at

Wirkt Kaffee nephroprotektiv?

Prof. Dr. Wilfred Druml, Medizinische Universität Wien

- [1] Hu GL; Food Funct 2019; 10:3113
- [2] Kanbay M; J RenNutr 2020, Sept 18; e-pub
- [3] Hu EA; Am J Kidney Dis 2018; 72:214
- [4] Jhee JH; Am J Med 2018; 131:1482
- [5] Bigotte Vieira M; Nephrol Dial Transpl 2019; 34:974
- [6] Kennedy OJ; Am J Kidney Dis 2020; 75:753
- [7] Kanbay M; J RenNutr 2020, Sept 18; e-pub
- [8] Wijarnpreecha K; Int J Clin Pract 2017; 71
- [9] Srithongkul T; Eur J Intern Med 2020; 77:111
- [10] von Schröder W; Arch f exp Path 1887; 22:39
- [11] Pretzlaff RK; Crit Care Med 1999; 27:2782
- [12] Huber W; Am J Cardiol 2003; 91:1157
- [13] Onder AM; Pediatr Crit Care Med 2016; 17:753
- [14] Jacobson KA; Br J Pharmacol 2020, May 18; e-pub
- [15] Massi BM; N Engl J Med 2010; 363:1419
- [16] Poole R; BMJ 2017; 359:j5024
- [17] Nurminen ML; Eur J Clin Nutr 1999; 53:831
- [18] Masas AE; Am J Clin Nutr 2011; 94:1113
- [19] Rhee JJ; Am J Clin Nutr 2016; 103:210
- [20] Navarro AM; Clin Nutr 2019; 38:389
- [21] Miranda AM; Clin Nutr 2020; e-pub
- [22] Grosso G; Nutrients 2017; 9:890
- [23] Xie C; J Hum Hypertens 2018; 32:83
- [24] D'Elia L; Eur J Nutr 2019; 58:271
- [25] Palatini P; Int J Cardiol 2016; 212:131
- [26] Grosso G; Ann Rev Nutr 2017; 37:131
- [27] Godos J; Int J Food Sci Nutr 2014; 65:925
- [28] Suzuki A; Am J Hypertens 2007; 20:508
- [29] Poole R; BMJ 2017; 359:j5024
- [30] Ding M; Diabetes Care 2014; 37:569
- [31] Komorita Y; BMJ Open Diabet Res Care 2020; e-pub
- [32] Kim Y; Eur J Epidemiol 2019; 34:731
- [33] Lopes-Garcia E; Am J Clin Nutr 2006; 83:674; .
- [34] Lee A; Nutrients 2019; 11:1274
- [35] Carrero JJ; Nat Rev Nephrol 2020; 16:525
- [36] Kelly JT; Clin JASN 2017; 12:272;
- [37] Bach KE; Clin JASN 2019; 14:1441
- [38] Hu EA; Am J Clin Nutr 2019; 110:713