

# Kaffe kan være gavnlig ved leversygdom

Maria Kjærgaard, Maja Thiele & Aleksander Krag

## STATUSARTIKEL

Afdeling for Medicinske  
Mave-tarm-sygdomme,  
Odense Universitets-  
hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:VO4140209

Kaffe har siden det 15. århundrede været et udbredt nydelsesmiddel, hvilket tilskrives den unikke aroma, smagen og et højt koffeinindhold. Kaffe er en af de hyppigst indtagne drikkevarer, og hvert år omsættes der for 83 mia. kr. kaffe på verdensplan [1]. Flere end fire ud af fem danskere drikker kaffe dagligt. På grund af det omfattende forbrug er det relevant at forholde sig til kaffens betydning for helbred og sygdom. For bare 20 år siden blev kaffe betragtet som del af en usund livsstil, men blandt andet i 2013 viste en metaanalyse over prospektive kohortestudier, at kaffedrikkere havde 12% nedsat risiko for død af alle årsager sammenlignet med ikkekaffedrikkere [2]. Ny viden tyder altså på, at kaffens ry bør revideres.

Denne statusartikel har til formål at give læseren et indblik i den aktuelle litteratur, der findes om kaffe og leversygdom. Der er ikke tale om et systematisk review, men en gennemgang af udvalgte artikler, som forfatterne mener giver et godt billede af den foreliggende evidens. Det er op til læseren selv at vurdere, om han/hun vil ændre på sit og sine patienters forbrug af kaffe.

## GAVNER KAFFE LEVEREN?

Kroniske leversygdomme er kendetegnet ved progredierende leverfibrose og slutstadiet cirrose, der medfører risiko for dekomensation, hepatocellulært karcinom (HCC) og tidlig død. Flere studier fra de seneste 20 år taler for en gunstig effekt af kaffe på leveren. De gavnlige associationer spænder fra normalisering af leverenzzymer, færre tilfælde af nonalkoho-

lisk steatohepatitis (NASH), reduceret cirrosedødelighed og nedsat forekomst af HCC.

## Kaffemekanik

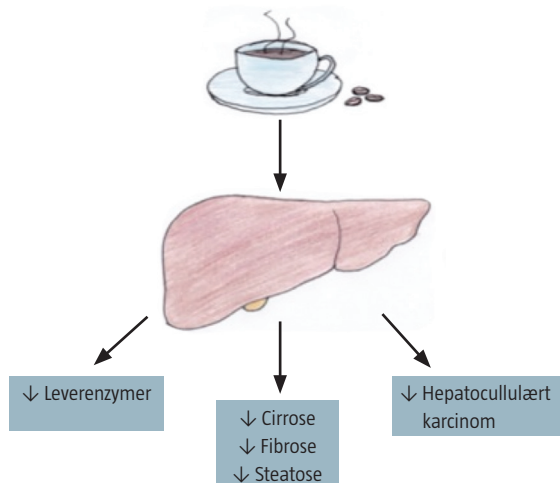
Leveren er det første organ, kaffen møder, efter at den er optaget fra tarmen. Der er foreslået flere mekanismer, hvormed kaffe kan have en gavnlig effekt på leveren. Kroniske leversygdomme progredierer via inflammatoriske processer, som kaffen via sit høje indhold af antioxidanter kan have en dæmpende virkning på [3]. Eksempelvis har man i rottomodeller fundet, at kaffe reducerer ophobningen af fedt i leveren ved at øge betaoxidation af fedtsyrer, reducere oxidativt stress og inflammation, øge autofagi og fremme den oxidative metabolisme [4, 5]. En anden hypotese er, at koffein kan forebygge leverfibrose ved at hæmme aktiveringen af hepatiske stellate celler og den heraf følgende sekretion af ekstracellulære matrixproteiner, leverfibrosens byggesten. Dette kan ske ved en koffeininduceret nedregulering af *transforming growth factor beta* TGFB, en kendt aktivator af stellate celler. Koffein nedbryder SMAD2, som er nødvendig for sekretion af TGFB [6, 7]. Det er desuden foreslået, at diterpener, som kaffe er rig på, kan reducere toksiciteten af forskellige karcinogener, inducere leverens enzymaktivitet og øge de intrahepatiske glutathionreserver [8]. Endelig kan kaffe muligvis beskytte mod både nonalkoholisk steatose og NASH via en reduceret risiko for udvikling af type 2-diabetes [9].

## Kaffe og leverenzzymer

Kaffe er associeret med lavere niveauer af transaminase og gamma-glutamyltransferase hos patienter med alkoholisk leversygdom, NASH samt kronisk viral hepatitis B og C (HBV, HCV) [10-12]. Der er observeret et dosis-respons-forhold mellem kaffeindtaget og graden, hvormed leverinflammation dæmpes. Således fandt man i et epidemiologisk studie oddsratio (OR) for transaminasæmi på 0,61, 0,69 og 0,80 for mænd, der drak henholdsvis  $\geq 5$ , 3-4 eller 1-2 kopper kaffe dagligt, sammenlignet med ikkekaffedrikkere [12].

## Kaffe og behandling af kronisk viral hepatitis C

Hos patienter med HCV er kaffe muligvis associeret med et forbedret respons på antiviral behandling



med ribavirin og peginterferon. Der foreligger dog endnu kun et enkelt prospektivt studie om dette (en subgruppeanalyse af behandlede patienter i et randomiseret forsøg), og det er uvist, om kaffen i sig selv har en antiviral effekt, eller om den forbedrer responsen på den antivirale behandling ved at modulere prædiktorer for behandlingseffekt [13].

#### Kaffe, cirrose og steatose

Et langvarigt, højt indtag af kaffe er i epidemiologiske studier påvist at være omvendt associeret med cirrosedødsfald, særligt blandt patienter med alkoholrelateret cirrose [14]. Kaffe er desuden associeret med nedsat risiko for at få cirrose. I et prospektivt studie med 22 års opfølgning fandt man således, at der var 80% nedsat risiko for alkoholrelateret cirrose hos patienter med et dagligt kaffeindtag på  $\geq 4$  kopper sammenlignet med hos ikkekaffedrikkere [15]. Kaffes omvendte association med cirroseudvikling er både afhængig af antallet af kopper pr. dag og af kaffeforbrugets samlede varighed [16, 17]. I et studie fandt man, at OR for cirrose efter  $\geq 40$  års kaffedrikning var 0,45 i modsætning til 0,80 ved  $< 30$  års kaffedrikning [16].

Kaffe synes ligeledes at beskytte mod fibrose og cirrose ved andre ætiologier end alkoholisk leversygdom. Studier med patienter med NASH har vist, at kaffeindtag er uafhængigt associeret med reduceret fibrosiserisiko [18-20]. I et biopsikontrolleret tværsnitstudie fandt man, at overvægtige kvinder, som havde nonalkoholisk fedtlever og ikke drak kaffe regelmæssigt, havde mere udtalt leverfibrose end dem, der havde et regelmæssigt kaffeindtag [19].

#### Kaffe og hepatocellulært karcinom

Kaffe er omvendt associeret med forekomsten af HCC. En ny metaanalyse viser, at mennesker, der drikker tre eller flere kopper kaffe dagligt har en 56% nedsat risiko for at få HCC i forhold til ikkekaffedrikkere [21]. Associationen er uafhængig af øvrige risikofaktorer for HCC. Ligesom ved leverinflammation og cirrose er der i flere studier fundet et klart dosis-respons-forhold [22-25]. I studier, hvor man kun har inkluderet patienter med kendt leversygdom, gen fandt man den omvendte association mellem kaffe og HCC. Blandt japanere med HCV er HCC-incidensen halveret hos patienter med et dagligt kaffeindtag i modsætning til hos ikkekaffedrikkere [25]. I et andet studie var kaffeindtag associeret med nedsat forekomst af HCC for patienter med samtlige grader af alkoholoverforbrug [22].

#### DISKUSSION

Kaffe har muligvis en gavnlig effekt på leverenzymen,



#### FAKTABOKS

76% af alle danske kvinder og 86% af alle danske mænd drikker kaffe.

Kaffe indeholder høje koncentrationer af antioxidanter, vitaminer, mineraler og fedtsyrer med potentiel sundhedsfremmende virkning.

Hos patienter med steatohepatitis, alkoholisk leversygdom og kronisk viral hepatitis er indtag af kaffe associeret med lavere niveauer af leverenzymen.

Kaffe er forbundet med nedsat risiko for udvikling af cirrose og steatose.

Et langvarigt, højt indtag af kaffe synes at beskytte mod cirrosedødsfald.

Kaffe er omvendt associeret med forekomsten af hepatocellulært karcinom.

cirrose, steatose og forekomsten af HCC. Måske bedrer kaffe også den antivirale behandlingseffekt ved HCV. Den foreliggende evidens er dog baseret på epidemiologiske studier, prospektive kohorter og retrospektive case-kontrol-studier, hvorfor der ikke med sikkerhed kan siges noget om årsag og virkning.

De gavnlige associationer af kaffe er vist i observationelle studier på tværs af studiedesign, patientpopulationer og geografi. Der er dog høj heterogenitet i studierne imellem, sandsynligvis på grund af metodologiske forskelle. Forståelsen af kaffes betydning for helbredet forstyrres derfor af, at der er store forskelle i indholdet af en kop kaffe afhængig af oprindelsesland, mærke, høstperiode, kaffebønnetype, bearbejdning og bryggemetode. Der er uenighed om, hvor mange kopper kaffe det er optimalt at drikke. I mange studier ses først en signifikant association ved et dagligt indtag på mindst tre kopper kaffe. I andre studier foreslås et lineært dosis-respons-forhold. Derudover er det ikke klart, hvor længe kaffedrikningen skal have stået på, for at man opnår en gavnlig effekt.

Særligt hukommelses- og detektionsbias er velkendte svagheder ved studier af kostens betydning for sygdom og sundhed, hvor man er afhængig af patienternes selvrapportering. Selvom information om kaffeindtag er reproducerbart, kan man let forestille sig, at patienterne ikke kan rapportere korrekt om et helt livs gennemsnitlige kaffeindtag [26]. Observationelle studier har desuden høj risiko for publikationsbias. Særligt vedrørende et emne som kaffe må man forvente, at positive studier publiceres oftere og i tidsskrifter med højere *impact factor* end negative studier [27]. Selvom man kun i den ene af de tre metaanalyser, som vi refererer til, fandt tegn på publikationsbias, kan man i de statistiske metoder til detektion af publikationsbias i metaanalyser ikke tage højde for upublicerede studier, kun for forskelle i de publicerede studiers effektestimater [9]. Selv om

man i størstedelen af studierne forsøger, er det svært at kontrollere for kendte konfoundere såsom rygning, fed mad, motion, socialklasse og alkoholforbrug. Det er desuden umuligt at kontrollere for ukendte konfoundere. Man kan f.eks. forestille sig, at patienter med progredierende leversygdom reducerer deres kaffeindtag, fordi leverskade hæmmer koffeinmetabolismen, og der derfor hurtigere opleves koffeinbivirkninger [28]. Det kan også tænkes, at nogle patienter nedsætter deres kaffeindtag, når de bliver syge, fordi de tror, at kaffe er usundt. Kronisk sygdom påvirker desuden generelt lysten til mad og drikke, hvilket også kan gå ud over kaffeindtaget.

Man har endnu ikke i nogen studier kunnet påvise, hvilke komponenter i kaffen der er årsag til den positive effekt. Således har koffeinfri kaffe ingen sundhedsfremmende virkning, men koffein alene er heller ikke nok. Det er uklart, om kaffe har en direkte effekt på malign transformation ved HCC, eller om kaffe påvirker risikofaktorer for HCC, såsom hepatisk inflammation, cirroseudvikling og type 2-diabetes. Dyre- og in vitro-studier vil kunne være med til at belyse den biokemiske baggrund og de patofysiologiske mekanismer for den potentielt positive effekt af kaffe. Nogle få dyreeksperimenter har allerede vist lavere incidens af cancer hos gnavere, der fik kaffe, end hos dem, der fik placebo [29]. Der er derfor god grund til yderligere forskning på dette felt.

Der foreligger altså ikke et egentligt randomiseret, kontrolleret forsøg, ligesom der mangler en overbevisende biomekanisk forklaringsmodel for kaffes potentielt leverbeskyttende effekt. Fremtidige studier bør blandt andet undersøge betydningen af forarbejdning og bryggemetode, med henblik på at kortlægge om specifikke indholdsstoffer i kaffen er årsag til kaffens gavnlige associationer. Det er dog lidet sandsynligt, at et randomiseret, kontrolleret studie kan gennemføres. Det er f.eks. ikke muligt at generere et placebo for kaffe, hvis aroma og smag kan genkendes af de fleste. Koffeinfri kaffe er ikke validt som placebo, da det indeholder størstedelen af de samme aktive indholdsstoffer som koffeinholdig kaffe. Endelig ville et randomiseret forsøg kræve et højt deltagerantal og en lang opfølgingsperiode, hvis det skulle have styrke til at påvise en effekt på relevante kliniske endepunkter.

## KONKLUSION

Et dagligt indtag på mindst tre kopper kaffe har sandsynligvis en gavnlig effekt på helbredet. Kaffe synes at være særlig god for patienter, der er i risiko for at få leversygdom, da den er associeret med nedsatte leverenzymmer hos patienter med eksisterende leversygdom samt forebyggelse af cirrose, steatose og HCC.

På grund af metodologiske svagheder ved den foreliggende evidens er det dog ikke muligt at give klare og entydige anbefalinger for kaffeindtag hos patienter, der er i risiko for at få leversygdom. Kaffe kan formentlig indgå som en del af en sund diæt for patienter med leversygdom og bør i hvert fald ikke frarådes.

## SUMMARY

Maria Kjærgaard, Maja Thiele & Aleksander Krag:  
Coffee can be beneficial for patients with liver diseases  
Ugeskr Læger 2014;176:V04140209

Coffee is one of the most commonly consumed beverages in the world. Consequently, it is important to consider the impact of coffee on health and disease. A daily intake of at least three cups of coffee is likely to have beneficial health effects, especially in patients at risk of liver diseases. Coffee has been associated with decreased liver inflammation, prevention of cirrhosis, reduced steatosis and lower incidence of hepatocellular carcinoma. It is not yet possible to make clear recommendations, but coffee can likely be included as part of a healthy diet for patients with liver diseases.

**KORRESPONDANCE:** Maja Thiele, Afdeling for Medicinske Mave-tarm-sygdomme, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.  
E-mail: maja.thiele@rsyd.dk.

**ANTAGET:** 30. juli 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 20. oktober 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. International Coffee Organization. <http://www.ico.org/>. 2013 (23. dec 2013).
2. Malerba S, Turati F, Galeone 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.
3. Kalthoff S, Ehmer U, Freiberg N et al. Coffee induces expression of glucuronosyltransferases by the aryl hydrocarbon receptor and Nrf2 in liver and stomach. *Gastroenterol* 2010;139:1699-710.
4. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 2010;52:1652-61.
5. Sinha RA, Farah BL, Singh BK et al. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice. *Hepatology* 2014;59:1366-80.
6. Gressner OA. Less Smad2 is good for you! *Hepatology* 2009;50:970-8.
7. Dranoff JA, Feld JJ, Lavoie EG et al. How does coffee prevent liver fibrosis? *Hepatology* 2014;60:464-7.
8. Cavin C, Holzhauser D, Scharf G et al. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1155-63.
9. Huxley R, Lee CM, Barzi F 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.
10. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterol* 2005;128:24-32.
11. Tanaka K, Tokunaga S, Kono S et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998;27:438-43.
12. Honjo S, Kono S, Coleman MP et al. Coffee consumption and serum aminotransferases in middle-aged Japanese men. *J Clin Epidemiol* 2001;54:823-9.
13. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL et al. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2011;140:1961-9.
14. Tverdal A, Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2003;13:419-23.
15. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N et al. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166:1190-5.
16. Gallus S, Tavani A, Negri E et al. Does coffee protect against liver cirrhosis? *Ann Epidemiol* 2002;12:202-5.
17. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V et al. Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2001;11:458-65.

18. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012;55:429-36.
19. Anty R, Marjoux S, Iannelli A et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2012;57:1090-6.
20. Binerdinc A, Stepanova M, Pawloski L et al. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Therap* 2012;35:76-82.
21. Bravi F, Bosetti C, Tavani A et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1413-21.
22. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42:528-34.
23. Montella M, Polesel J, La Vecchia C et al. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Cancer* 2007;120:1555-9.
24. Tanaka K, Hara M, Sakamoto T et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 2007;98:214-8.
25. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Nat Cancer Inst* 2005;97:293-300.
26. B DA, La Vecchia C, Katsouyanni K et al. Reliability of information on cigarette smoking and beverage consumption provided by hospital controls. *Epidemiol* 1996;7:312-5.
27. Higgins J, Altman D, Sterne J, red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chapter 10: Addressing reporting biases. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/> (27. dec 2013).
28. Hasegawa M, Yamada S, Hirayama C. Fasting plasma caffeine level in cirrhotic patients: relation to plasma levels of catecholamines and renin activity. *Hepatology* 1989;10:973-7.
29. Stalder R, Bexter A, Wurzner HP et al. A carcinogenicity study of instant coffee in Swiss mice. *Food Chem Toxicol* 1990;28:829-37.