



# **Efeitos metabólicos do Café na Diabetes Mellitus Tipo 2**

**Metabolic Effects of Coffee in Type 2 Diabetes Mellitus**

**Elsa Ambrósio**

**Orientada por: Dr.<sup>a</sup> Carla Guerra**

**Monografia**

**Porto, 2010**







## Dedicatória

Dedico o presente trabalho aos meus pais e irmã, as pessoas mais importantes na minha vida. Sem eles o meu percurso não faria sentido.

Obrigada por tudo.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Carla, sempre presente e interessada no meu trabalho. Obrigada pela ajuda, pela atenção aos pormenores e pela forma suave e gentil com que me apontaste os erros e me ajudaste a melhorar.

Agradeço aos meus pais e irmã por apoiarem o meu trabalho e estarem sempre presentes. Foi a eles que fui buscar força e inspiração ao longo de toda a Licenciatura e, especificamente, no período de realização desta monografia.

Agradeço ainda aos meus amigos, que me acompanharam neste longo percurso e com os quais partilhei momentos únicos e inesquecíveis.

**Índice**

Dedicatória .....	i
Agradecimentos .....	ii
Lista de Abreviaturas.....	iv
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Introdução .....	1
A epidemia .....	2
Diabetes Mellitus .....	3
Complicações da diabetes mellitus .....	6
Diabetes Mellitus tipo 2 .....	7
O café.....	10
Cafeína.....	13
Adiponectina.....	17
Trigonelina.....	17
Compostos fenólicos .....	18
Vitaminas e Minerais .....	22
Diterpenos .....	23
Interacções.....	24
Actividade antimicrobiana e pré-biótica.....	26
Discussão e Conclusões .....	29
Referências Bibliográficas .....	31

## Lista de Abreviaturas

ACG – Ácido clorogénico

ACQ – Ácido cafeoilquínico

ACR – Ácido chicórico

AMPC – adenosina monofosfato cíclico

AgRP – proteína relacionada à agouti

CART – transcrito regulado pela cocaína e anfetamina

DCV – Doença cardiovascular

DM – Diabetes mellitus

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DPP-4 – Dipeptidilpeptidase-4

G6P – Glicose-6-fosfato

GIP – Peptídeo insulínico dependente da glicose

GLP-1 – Polipeptídeo semelhante à glicagina

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IG – Índice glicémico

IMC – Índice de massa corporal

LDL – Proteínas de baixa densidade

MSH – hormona estimuladora do alfa-melanócito

NPY – neuropeptídeo Y

POMC – pró-ópio-melanocortina





## Resumo

A Diabetes Mellitus é uma doença crónica que tem vindo a atrair maior atenção nas últimas décadas. Este facto deve-se à sua crescente incidência, muito em parte pelos actuais estilos de vida adoptados.

O café assume-se nos dias de hoje como uma das bebidas mais consumidas mundialmente e o interesse pelo seu estudo é agora reforçado pelos permanentes achados que associam o seu consumo à Diabetes Mellitus tipo 2.

O presente trabalho reúne conclusões de vários estudos, tentando clarificar se existe ou não associação entre consumo de café e Diabetes Mellitus tipo 2, bem como os compostos presentes no café que influenciam esta associação.

O café é uma mistura de vários componentes e, apesar de a cafeína ser o mais conhecido, muitos mais influenciam a sua acção no organismo, tais como o ácido clorogénico, trigonelina, magnésio e certas vitaminas.

Concluiu-se com este trabalho que existe uma associação inversa entre a Diabetes Mellitus tipo 2 e o consumo de café. No entanto são ainda necessários mais estudos para clarificar quais os mecanismos exactos por detrás desta associação.

## Abstract

Diabetes Mellitus is a chronic disease that has raised awareness in our society in recent decades. This is due to its increasing incidence, mostly due to our lifestyle choices.

Coffee is nowadays one of the most consumed beverages in the world and the interest in its study is now reinforced by ongoing findings that associate its consumption with type 2 Diabetes Mellitus.

This paper brings together a number of studies which try to clarify whether there is an association between coffee consumption and type 2 Diabetes Mellitus, as well as identifying which coffee compounds influence this association.

Coffee is a mixture of several components and although caffeine is the most well known, there are many other compounds with a more active influence on their action in the body, such as chlorogenic acid, trigonelline, magnesium and certain vitamins.

This paper suggests that there is an inverse association between Type 2 Diabetes Mellitus and coffee consumption. Nevertheless, more studies are still needed to accurately clarify which mechanisms stand behind this association.



## Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças mais faladas na actualidade. Existem cerca de 194 milhões de diabéticos em todo o mundo e se não forem tomadas medidas drásticas o número poderá aumentar para 330 milhões nos próximos 25 anos<sup>(1)</sup>. A região mais prevalente em termos de diabetes é a do Pacífico Oeste, com 67 milhões, seguida da Europa, com 53 milhões<sup>(1)</sup>. Por essa razão é urgente actuar tanto a nível de prevenção como de tratamento.

Dado o papel preponderante da alimentação no combate a esta epidemia, todas as descobertas em prol da eficaz intervenção nutricional/alimentar são do maior interesse.

O café é nos dias de hoje uma das bebidas mais consumidas em todo mundo<sup>(2)</sup> e por esse facto torna-se relevante conhecer mais pormenorizadamente os seus efeitos no organismo humano.

No passado o consumo de café era frequentemente associado a comportamentos não saudáveis, como fumar, consumir álcool em quantidades exageradas, ter uma alimentação pobre e praticar um estilo de vida sedentário<sup>(3)</sup>. Contudo, as descobertas mais recentes dão uma visão mais positiva do café, sugerindo mesmo que o seu consumo tem efeitos benéficos para a saúde<sup>(3)</sup>.

Actualmente são vários os efeitos protectores associados ao consumo de café e um deles relaciona-se com a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cujos achados provêm de mais de 17 coortes prospectivas e pelo menos uma meta-análise<sup>(2)</sup>.

Por esta razão, o propósito do presente trabalho é tentar clarificar quais os mecanismos que estão por detrás de tal associação.

## A epidemia

A DM constitui um grave problema de saúde a nível mundial, não apenas pela crescente incidência das suas formas mais prevalentes, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e DM2, como também pela elevada morbilidade e mortalidade que lhe estão associadas<sup>(4)</sup>. Este grave problema de Saúde Pública envolve custos sociais e económicos muito elevados, relacionados com medicamentos, consultas, material de auto vigilância, internamento, exames complementares, tratamento e reabilitação das complicações tardias, diminuição da produtividade por incapacidade temporária e/ou definitiva e redução da esperança média de vida, entre outros<sup>(4)</sup>. É uma doença que atinge milhões de seres humanos, alcançando de uma forma crescente as características de uma verdadeira pandemia<sup>(1, 4)</sup>. As previsões apontam para que 1 em cada 3 indivíduos nascidos no ano 2000 venha a desenvolver DM2 ao longo da vida<sup>(5)</sup>.

De acordo com o Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal, de 2009, a prevalência da DM para a população portuguesa é de 11,7%, observando-se diferenças mais significativas para os homens (14,2%) do que para as mulheres (9,5%)<sup>(1, 6-7)</sup>. A estimativa do número de portugueses com diabetes entre os 20 e os 79 anos aponta para 905.035, dos quais 395.134 desconhecem ser portadores da doença<sup>(6)</sup>. Dentro da mesma faixa etária, o número de pré-diabéticos é de 1.782.663<sup>(6-7)</sup>.

Trata-se de números alarmantes, uma vez que o total da população portuguesa com diabetes e pré-diabetes atinge neste momento os 34,9%<sup>(1, 6-7)</sup>.

## Diabetes Mellitus

A glicose, que na sua maioria tem origem na digestão e absorção dos hidratos de carbono provenientes da dieta, é a maior fonte de energia do organismo<sup>(8)</sup>. Mas para que ela entre nas células e seja armazenada é necessário que o pâncreas produza eficazmente insulina<sup>(8-9)</sup>. A insulina, sintetizada nas células beta das Ilhotas de Langerhans, é a hormona chave na regulação dos níveis de glicose e a normoglicemia é mantida pelo equilíbrio entre a secreção insulínica e a eficácia das acções desta hormona<sup>(10)</sup>. Esta hormona tem uma semi-vida plasmática de apenas 6 minutos e é secretada para a corrente sanguínea, onde circula quase inteiramente sob a forma livre<sup>(9)</sup>.

Para que possa exercer o seu efeito, a insulina tem de se ligar/activar a um receptor proteico. Este receptor consiste em 4 subunidades (duas alfa e duas beta), unidas por meio de ligações dissulfeto<sup>(9-10)</sup>. A insulina acopla-se à subunidade alfa e estimula a fosforilação de 3 resíduos de tirosina da subunidade beta, com a activação de diversos mensageiros intracelulares, que por sua vez activam outras proteínas, constituintes de uma cascata que afecta o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos, proteínas e o crescimento celular<sup>(10)</sup>. Este mecanismo resulta na translocação de transportadores de glicose insulino-dependentes do citoplasma para a membrana, com entrada de glicose para a célula<sup>(10)</sup>.

As acções metabólicas da insulina são<sup>(9)</sup>:

- no metabolismo glicídico – estimular a captação de glicose pelo músculo esquelético; promover o armazenamento de glicogénio;

- no metabolismo proteico – estimular a captação de aminoácidos, sobretudo no músculo; estimular a síntese proteica e inibir a proteólise; inibir a conversão de aminoácidos em glicose (gliconeogénese), aumentando assim o substrato disponível para síntese proteica;
- No metabolismo lipídico – promover a deposição dos triglicerídeos nos adipócitos, aumentando as reservas de gordura; inibir a degradação dos lípidos armazenados; estimular a síntese de ácidos gordos a partir da glicose, sobretudo no fígado; promover a libertação de ácidos gordos de triglicerídeos em circulação sob a forma de lipoproteínas e a sua captação pelos adipócitos; promover a síntese de glicerol nos adipócitos e promover o metabolismo glicídico (glicólise), poupando assim os lípidos.

Em casos normais quando uma pessoa ingere hidratos de carbono o pâncreas automaticamente produz a quantidade adequada de insulina para conduzir a glicose do sangue para o interior das células<sup>(8)</sup>. Contudo, nos diabéticos isto não acontece.

A DM é um síndrome metabólico caracterizado por níveis elevados e persistentes de glicose no sangue – hiperglicemia<sup>(4, 11-12)</sup>. A hiperglicemia marcada apresenta sintomas clássicos<sup>(4, 12)</sup>, como:

- poliúria (aumento do volume urinário);
- polidipsia (aumento da sensação de sede);
- polifagia (aumento do apetite);
- perda de peso;
- xerostomia (secura da boca).

A sua origem é multifactorial, incluindo vários aspectos genéticos e ambientais.<sup>(13)</sup> Quanto à sua etiologia e classificação, a DM pode dividir-se em



DM1, DM2, gestacional e outros tipos específicos<sup>(13)</sup>. Esta patologia faz-se sempre acompanhar de um défice de acção insulínica<sup>(4, 13)</sup>. No caso da DM1 este défice resulta da ausência de secreção da insulina, uma vez que ocorre destruição auto-imune das células beta do pâncreas, as únicas capazes de sintetizar e segregar esta hormona<sup>(9, 12)</sup>. Já na DM2 o défice de acção insulínica é resultado da diminuição da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito metabólico da insulina<sup>(9)</sup>. Esta insulino-resistência vai repercutir-se em alterações no metabolismo de hidratos de carbono, gorduras e proteínas<sup>(12-13)</sup>.

O tratamento dos doentes com DM assenta em três pilares fundamentais: alimentação, actividade física e terapêutica farmacológica. Na área da Nutrição naturalmente que a terapêutica médica nutricional é a de maior relevo, sendo que os principais objectivos são:

a) em indivíduos em risco de diabetes ou pré-diabéticos – diminuir o risco de diabetes e de doença cardiovascular (DCV), incentivar o consumo de alimentos mais saudáveis e aumentar a prática de actividade física para promover a perda de peso;

b) em indivíduos diabéticos – atingir e manter valores normais de glicose sérica, atingir e manter um perfil lipídico e de lipoproteínas que diminua o risco de doença vascular, controlar a pressão arterial de forma a atingir valores normais, prevenir ou atrasar a taxa de complicações crónicas por alteração da ingestão de nutrientes e estilo de vida e garantir as necessidades nutricionais tendo em conta as preferências individuais e culturais<sup>(14)</sup>.

## Complicações da diabetes mellitus

As complicações da DM podem manifestar-se a curto e a longo prazo, designando-se por agudas e crónicas, respectivamente.<sup>(13)</sup>

As complicações agudas estão directamente relacionadas com alterações metabólicas rápidas, são (em parte) preveníveis e exigem intervenção terapêutica imediata. Incluem<sup>(9)</sup>:

- hiperglicemia;
- hipoglicemia;
- cetoacidose diabética;
- coma hiperosmolar não-cetoacidótico.

As complicações crónicas, que podem inclusivamente causar a morte, dividem-se em<sup>(9, 13)</sup>:

- microvasculares ou microangiopatias – nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas;
- macrovasculares ou macroangiopatias – doença coronária, doença cerebrovascular, doença vascular periférica e hipertensão arterial.

## Diabetes Mellitus tipo 2

A DM2 é sem dúvida mais comum do que a DM1, correspondendo a cerca de 90% dos casos totais de diabetes<sup>(9)</sup>. Apesar de os casos de DM2 se verificarem essencialmente entre os 50 e os 60 anos, nos últimos anos têm surgido cada vez mais indivíduos jovens, na casa dos 20 anos, com este tipo de diabetes<sup>(4, 9)</sup>. Este facto deve-se ao estilo de vida que a sociedade actual vem a adoptar, especificamente pelo aumento da prevalência e incidência da obesidade, o factor de risco mais importante para a DM2<sup>(9)</sup>. Enquanto na DM1 é relativamente fácil saber a prevalência, uma vez que o diagnóstico, pela presença de sintomatologia muito exuberante, é feito rapidamente, na DM2 só muitos anos depois do seu início se faz o diagnóstico porque, habitualmente, evolui assintomaticamente durante anos<sup>(1)</sup>.

A insulino-resistência é um factor preponderante na patogénese da DM2, traduzindo uma resposta biológica diminuída à insulina, endógena e exógena.

Algumas causas para a resistência à insulina são<sup>(9)</sup>:

- obesidade/excesso de peso;
- excesso de glicocorticóides;
- excesso de hormona do crescimento;
- gestação, diabetes gestacional;
- doença do ovário policístico;
- lipodistrofia;
- auto-anticorpos ao receptor de insulina;
- mutações do receptor de insulina.

Neste tipo de DM a redução da sensibilidade à insulina prejudica a utilização e o armazenamento de hidratos de carbono, aumenta o nível de glicose sanguíneo e estimula um aumento compensatório na secreção de insulina<sup>(9)</sup>. A obesidade é, sem dúvida, o principal factor ambiental que conduz à diminuição da sensibilidade dos tecidos alvo ao efeito metabólico da insulina, mas não podemos esquecer também a forte predisposição genética<sup>(9)</sup>.

Outro aspecto importante prende-se com o efeito das incretinas. As incretinas são hormonas produzidas no intestino, com um importante papel no metabolismo dos hidratos de carbono<sup>(10, 15)</sup>. As duas principais são o polipeptídeo semelhante à glicagina (GLP-1) e o peptídeo insulínico dependente da glicose (GIP), produzidos pelas células L e K do intestino, em resposta à entrada de nutrientes ingeridos por via oral, com uma semi-vida muito curta, uma vez que são rapidamente inactivados por uma enzima denominada dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4)<sup>(10)</sup>. O GLP-1 tem como funções: potenciar a secreção de insulina na presença de alimento, inibir a secreção de glicagina através das células alfa do pâncreas, reduzir a produção hepática de glicose, retardar o esvaziamento gástrico e promover a saciedade pós-prandial<sup>(15)</sup>. Tanto o GLP-1 como o GIP actuam em receptores específicos da célula beta pancreática e aumentam a secreção de insulina, dependendo dos níveis de glicose<sup>(10)</sup>.

Na DM2 recém-diagnosticada e com um bom controlo metabólico, os níveis de GIP e GLP-1 não estão alterados. Contudo na DM2 de longa duração e com um mau controlo metabólico, a resposta do GLP-1 à ingestão de glicose está diminuída<sup>(10)</sup>. Pelo que nestes casos a administração de GLP-1 contribui para a normalização das glicemias.

Quanto ao perfil lipídico, os pacientes com DM2 geralmente apresentam alterações no metabolismo dos lípidos e lipoproteínas, tanto a nível da sua síntese como da sua remoção<sup>(4)</sup>. Os níveis de colesterol LDL são mais elevados e as suas características físico-químicas estão alteradas, isto é, estas LDL são mais pequenas e mais densas do que as dos pacientes sem DM2<sup>(13)</sup>. Este tipo de LDL fica facilmente retido nas paredes dos vasos, sofre oxidação com maior facilidade<sup>(3)</sup> e tem maior afinidade para o receptor scavenger dos macrófagos<sup>(13)</sup>; inibe ainda as vias de sinalização de insulina causando insulino-resistência<sup>(3)</sup>.

Dadas estas características, os indivíduos com um fenótipo de LDL pequenas e densas (Padrão B) têm um risco de doença cardiovascular 3 vezes superior ao da população geral, independentemente de outros factores de risco<sup>(13)</sup>.

## O café

O café é uma planta tropical pertencente à família botânica Rubiaceae, com cerca de 500 géneros e mais de 6000 espécies<sup>(16)</sup>. As espécies *Coffea arabica* e *Coffea canephora* são as mais comercializadas<sup>(17)</sup>. A constituição química do café varia de acordo com a espécie, sendo que a sua complexa composição assenta numa mistura de mais de mil substâncias bioquimicamente activas<sup>(3, 18)</sup> (**Tabela 1**).

<b>Componentes</b>	<b>Café Arábica</b>	<b>Café Robusta</b>
Cafeína	1.2	2.2
Trigonelina	1.0	0.7
Cinzas (41% corresponde a K)	4.2	4.4
Ácidos:		
Clorogénico total	6.5	10.0
Alifáticos	1.0	1.0
Quínico	0.4	0.4
Açúcares		
Sacarose	8.0	4.0
Redutores	0.1	0.4
Polissacarídeos	44.0	48.0
Lenhina	3.0	3.0
Pectina	2.0	2.0
Proteína	11.0	11.0
Aminoácidos livres	0.5	0.8
Lípidos	16.0	10.0
Valores expressos em g 100g <sup>-1</sup> em base seca		

**Tabela 1:** Composição química do grão de café cru (adaptada de Monteiro 2005

<sup>(17)</sup>).

Está disponível em cafeinado, descafeinado, infusão, torrada, instantânea, aromatizada, entre outras formas<sup>(16)</sup>. Para facilitar a compreensão do presente trabalho, entenda-se por “café” o café que contém cafeína e por “descafeinado” o café com valores residuais de cafeína. Quando os grãos de café verde são submetidos a altas temperaturas, as reacções químicas que se dão entre aminoácidos e hidratos de carbono (Reacções de Maillard) originam um elevado número de compostos únicos<sup>(5)</sup>.

Sem dúvida que o café constitui um dos componentes da alimentação mais ingeridos no mundo inteiro constituindo a substância farmacologicamente activa mais utilizada universalmente.

Os dados relativos ao consumo de café em Portugal, calculados com base nas importações de café, mostram um ligeiro aumento nos últimos anos, com um teor médio *per capita*, em 2008, de 4,14kg de café verde<sup>(19)</sup>.

Não pode deixar de ser levado em conta o facto de o volume atribuído a uma chávena de café diferir de país para país. Em Portugal o volume médio do café “curto” é 17 ml, do “normal” 28 ml e do “cheio” 47 ml<sup>(20)</sup>.

Vários estudos recentes mostram uma associação inversa entre o consumo de café e a incidência de DM2<sup>(2, 21-29)</sup>. Dados obtidos na Finlândia, país com o consumo mais elevado de café do mundo, assumem esta associação como forte.<sup>(30)</sup>

É sugerido que quem bebe 5 ou mais chávenas de café (aproximadamente 150ml cada) diariamente apresenta concentrações de glicose em jejum e pós-prandial mais baixas (1.5% e 4,3%, respectivamente)<sup>(28)</sup>. Estes dados referem ainda que a intolerância à glicose diminui com o consumo de café<sup>(28)</sup>. Van Dam *et al* referem que bastam 2 ou mais chávenas para que esta associação inversa

entre consumo de café e DM2 se verifique<sup>(25)</sup>. Alguns dados são ainda mais específicos e sugerem que esta associação inversa dose-resposta entre café e DM2 é mais acentuada quando se trata de descafeinado<sup>(30)</sup>.

Pimentel *et al.* afirmam num artigo de revisão de 2009 haver maior perda de peso em indivíduos consumidores de café do que nos não-consumidores<sup>(18)</sup>. Este achado é importante uma vez que a obesidade é um dos principais factores de risco para o desenvolvimento da DM2.

O café influencia ainda a secreção das hormonas incretinas, como o GLP-1 e o GIP, diminuindo a absorção de glicose no intestino delgado, activando peptídeos anorexigénicos como o pró-ópio-melanocortina e transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (POMC/CART) e inibindo peptídeos orexigénicos como proteína relacionada à agouti e o neuropeptídeo Y (AgRP/NPY)<sup>(18)</sup>.

Contudo, os mecanismos pelos quais o café actua no metabolismo da glicose não são ainda muito conclusivos, uma vez que não basta saber se há ou não associação – é necessário saber quais dos constituintes do café assumem um papel mais preponderante na DM2.

Dados recentes sugerem que mais de 60% dos antioxidantes ingeridos por adultos advêm do café<sup>(5)</sup>. Apesar de outros alimentos à base de plantas poderem conter maiores concentrações de antioxidante, o facto é que a frequência e o volume do consumo de café fazem dele a sua fonte alimentar primária<sup>(5)</sup>. Os dados relativos aos antioxidantes presentes no café serão discutidos mais à frente, aquando da exposição mais pormenorizada dos mesmos.



## Cafeína

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um alcalóide natural pertencente ao grupo das xantinas<sup>(17)</sup>, encontrado em grãos de café e cacau, folhas de chá e outras plantas<sup>(3)</sup>. Após a sua ingestão, são necessários apenas 45 minutos para que seja completamente absorvida no estômago e intestino delgado, sendo depois distribuída por todo o organismo<sup>(18)</sup>. A sua metabolização ocorre no fígado, com formação de três metilxantinas: paraxantina (84,0%), teobromina (12,0%) e teofilina (4,0%), reacção esta catalisada pelo citocromo P450<sup>(18)</sup>. Cada metilxantina exerce uma função específica no organismo<sup>(18)</sup>:

- Paraxantina – aumenta a lipólise;
- Teobromina – estimula a dilatação dos vasos sanguíneos e aumenta o volume urinário;
- Teofilina – controla o metabolismo da glicose.

A cafeína é praticamente toda metabolizada, sendo apenas cerca de 1% eliminada na urina na forma inalterada. Também a excreção dos metabolitos resultantes da sua biotransformação se faz sobretudo pela urina. A semi-vida plasmática da cafeína é variável (3-7 horas) e depende de determinados factores, como hábitos tabágicos, gravidez ou uso de contraceptivos orais, entre outros<sup>(20)</sup>.

Ranheim *et al* referem, num artigo de revisão de 2005, que o valor padrão de cafeína presente numa chávena de café expresso (150ml) é de 58mg e pode variar entre 30 e 175mg<sup>(3)</sup>. Mas não podemos esquecer que o tamanho da chávena bem como o tipo de café mais consumido diferem de país para país. Em Portugal, especificamente, o teor médio de cafeína por café expresso cheio, normal e curto é, respectivamente, 88 mg, 72 mg e 62 mg; e o teor de cafeína por

chávena varia entre 45 e 116 mg, em função do volume da bebida e da composição do lote do café<sup>(31)</sup>. A variação do volume de extracção não parece originar grandes diferenças no teor médio de cafeína, sugerindo que a extracção de cafeína ocorre maioritariamente na primeira porção de líquido extraído<sup>(31)</sup>. A média de ingestão de cafeína per capita na sociedade ocidental é de 300 mg/d, sendo várias as fontes deste alcalóide, além do café<sup>(18)</sup>. Verifica-se que a espécie mais consumida em Portugal é a *C. canephora*, a qual apresenta cerca do dobro do teor de cafeína quando comparada à *C. arabica*.

A cafeína encontra-se ainda em quantidades consideráveis no chá (16,6 mg/150 ml), chicória (19,3 mg/150 ml), cola (7,8 mg/150 ml), bombons de chocolate (2.1 mg/30 g) e chocolate amargo (17.8 mg/30 g)<sup>(2)</sup>.

De acordo com a legislação vigente nos mercados europeus, o descafeinado é um café com teores de cafeína reduzidos a 0,1% ou menos em grãos de café torrados e a 0,3% ou menos em café solúvel/instantâneo<sup>(32)</sup>.

Várias referências epidemiológicas mostram que o total de cafeína proveniente do café e de outras fontes se associa com uma diminuição estatisticamente significativa da DM2 e que esta associação permanece significativa após o ajuste ao consumo de café<sup>(2, 18, 28)</sup>. Algumas hipóteses para este efeito são a estimulação da secreção pancreática, o aumento do metabolismo energético basal, a estimulação da oxidação lipídica, a mobilização de glicogénio no músculo e a perda de peso<sup>(27)</sup>.

Apesar de Tunnicliffe et al, num extenso estudo prospectivo realizado em 2008, referirem que a perda de peso através da acção da cafeína ser insignificante, afirmando que ronda os 0,5 kg durante um período de 12 anos<sup>(5)</sup>, de facto a cafeína parece aumentar o efeito térmico dos alimentos, o que se

traduz num aumento do gasto energético total diário e, conseqüentemente, em perda de peso. Esta perda de peso pode chegar aos 2 a 4 kg por ano<sup>(27)</sup>.

Apesar de algumas evidências sugerirem que o principal efeito biológico associado ao consumo de café é atribuído à cafeína, outras mais recentes sugerem que os restantes componentes do café são tão ou mais importantes<sup>(2, 33)</sup>. A prova disso são as constantes associações inversas que têm vindo a ser encontradas entre descafeinado e DM2. Ora, se o descafeinado possui quantidades residuais de cafeína e o efeito está presente, outras substâncias existirão no café para que tal facto ocorra.

Mais, Pereira *et al* negam este potencial efeito da cafeína e defende que ela não se relaciona com o risco de DM2, uma vez que esta possível associação parece ser confundida por factores como a adiposidade e o estilo de vida<sup>(30)</sup>. Já a relação entre a diabetes e o consumo de descafeinado parece ser independente de outros factores potencialmente confundidores, como antropometria, estilo de vida, actividade física, IMC e ingestão de fibras<sup>(30)</sup>.

Yamauchi *et al*. exploram, num artigo publicado em 2010, o mecanismo através do qual a cafeína influencia o metabolismo dos hidratos de carbono<sup>(34)</sup>. A cafeína actua como um antagonista dos receptores de adenosina A<sub>1</sub> e A<sub>2A</sub> através da inibição das fosfodiesterases e da mobilização de cálcio<sup>(34)</sup>. Uma vez que a adenosina é um neurotransmissor responsável pela diminuição da actividade cerebral e que estamos então perante o bloqueio dos seus receptores, vai verificar-se um aumento da actividade cerebral<sup>(34)</sup>. Conseqüentemente, a glândula suprarrenal é estimulada a libertar adrenalina, provocando efeitos estimuladores. Observa-se então uma estimulação do sistema nervoso central e autónomo, uma elevação aguda da pressão arterial, um aumento da taxa metabólica e da

termogénese e ainda um aumento da diurese<sup>(34)</sup>. A adrenalina, uma das principais hormonas envolvidas na estimulação da termogénese, vai então inibir a glicogénese e estimular a glicogenólise e a lipólise<sup>(34)</sup>. Relativamente à glicogenólise, a adrenalina promove a formação da adenosina monofosfato cíclico (AMPc) nas células, dando assim início a uma cascata de reacções químicas que levam à activação da enzima fosforílase. Por sua vez a fosforílase vai actuar, permitindo a libertação dos resíduos de glicose, disponíveis para serem utilizados como fonte de energia<sup>(34)</sup>. Quanto à lipólise, a cafeína inibe as fosfodiesterases, enzimas responsáveis pela conversão de AMPc em adenosina monofosfato (AMP), o que conduz ao aumento de AMPc nos tecidos, logo a uma maior estimulação da lipólise. Os triglicédeos, armazenados nos adipócitos, são então degradados em ácidos gordos e glicerol, os quais serão posteriormente usados como fonte de energia<sup>(34)</sup>. Os resultados serão então o aumento do metabolismo lipídico, a diminuição do tamanho e número de adipócitos, a diminuição da gordura corporal total e, conseqüentemente, maior perda de peso corporal.

À cafeína estão normalmente associados fenómenos como o aumento do risco de hipertensão, doença cardíaca, osteoporose ou colesterol plasmático elevado; contudo, Pimentel *et al.* referem que com uma ingestão moderada de cafeína (aproximadamente 400mg/d) essa associação não se verifica<sup>(18)</sup>.

## Adiponectina

A adiponectina é uma hormona secretada pelos adipócitos que tem vindo a relacionar-se com a resistência à insulina. Williams *et al.*, num artigo publicado em 2008, referem que consumidores regulares de café apresentam concentrações mais elevadas de adiponectina no soro. Ora este facto parece ser benéfico na prevenção e diminuição dos sintomas associados à DM2, uma vez que esta adipocitocina promove uma melhor sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos<sup>(35)</sup>.

## Trigonelina

A trigonelina é uma N-metil betaína, importante para o sabor e aroma do café. Ela contribui para o aroma por meio da formação de produtos de degradação durante a torra e, entre esses produtos, estão as piridinas e o N-metilpirrol<sup>(17)</sup>.

O café é um dos únicos produtos que, mediante um processo tão drástico como a torrefacção, produz uma vitamina importante para o metabolismo humano, a niacina (vitamina B3)<sup>(17)</sup>. Esta vitamina existe sob a forma de duas coenzimas, a nicotinamida e o ácido nicotínico<sup>(36)</sup>. Durante a torrefacção, a trigonelina sofre desmetilação para formar a niacina, em quantidades que podem chegar próximo a 20mg por 100g de café torrado<sup>(17)</sup>. Sendo que a dose diária recomendada desta vitamina para adultos é de 16 mg/dia para homens e 14 mg/dia para mulheres, 2 a 3 cafés diários permitiriam atingir esse valor.

Além da importância que a trigonelina tem para o desenvolvimento do aroma, pensa-se que também terá um papel na gestão da glicose no organismo.<sup>(5)</sup> Desde há muitas décadas que as plantas ricas em trigonelina são consumidas como remédios populares para diabéticos, havendo documentação da década de sessenta e setenta que comprova o seu efeito hipoglicémico transitório em diabéticos, com a diminuição dos valores plasmáticos de glicose<sup>(5)</sup>.

Yoshinari *et al* referem que tanto a trigonelina como o ácido nicotínico aumentam a tolerância à glicose, diminuindo os níveis de hemoglobina A1c e o stress oxidativo, diminuem os valores de glicose plasmática, promovem a  $\beta$ -oxidação lipídica e abrandam a progressão da DM2<sup>(36)</sup>.

Apesar de alguns estudos mais antigos referirem que a trigonelina interfere competitivamente no mecanismo de metilação da homocisteína a metionina, provocando uma elevação plasmática de homocisteína<sup>(37-38)</sup>, actualmente os dados apontam para uma ausência de associação entre trigonelina e homocisteína<sup>(39)</sup>.

### **Compostos fenólicos**

Os compostos fenólicos são conhecidos pelas suas características antioxidantes *in vitro*<sup>(32)</sup>. Caracterizam-se por conterem pelo menos um anel aromático, com um ou mais grupos hidroxil ligados<sup>(40)</sup>. Têm sido relatadas mais de 8000 estruturas fenólicas por todo o reino vegetal – muitas encontradas nos alimentos. Estas podem ser classificadas pelo número e arranjo dos átomos de

carbono, sendo muitas vezes encontradas na forma conjugada com açúcares e ácidos orgânicos<sup>(40)</sup>.

Entre eles figuram os ácidos clorogénicos (ACG), que são considerados os mais importantes e os que se apresentam em maior quantidade no café. Os ACG são um conjunto de 5 grupos principais de compostos fenólicos e os seus isómeros são formados, principalmente, pela esterificação do ácido quínico com um dos seguintes ácidos derivados do ácido cinâmico: o ácido cafeico, o ferrúlico, ou o *p*-cumárico. O grupo mais abundante na natureza é o ácido cafeoilquínico (ACQ), que resulta da esterificação do ácido cafeico com o ácido quínico<sup>(32, 40-41)</sup>.

O café é uma das principais fontes de ACG e uma chávena de café de 47ml pode conter entre 2,8 e 94,5 mg deste ácido, dependendo da espécie e das condições de processamento do café<sup>(41)</sup>. Este composto pode ainda ser encontrado na batata, maçã, tomate, marmelos, entre outros, embora em menores quantidades<sup>(41)</sup>. Para os consumidores regulares de café, certamente que esta bebida é a principal fonte alimentar de ACG<sup>(40)</sup>.

Durante o processo de torrefacção os compostos fenólicos são intensamente degradados, originando pigmentos e componentes voláteis do aroma, como fenol e vinilguaiacol<sup>(17, 40)</sup>.

Durante as últimas décadas, estudos *in vitro* e *in vivo* levaram os pesquisadores a atribuir diferentes funções farmacológicas aos ACG, tais como a ligação a centros opióides do cérebro; actividade inibitória sobre as integrases que participam na replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV); indução da diminuição dos níveis sanguíneos de glicose, por meio da inibição da enzima glicose-6-fosfatase e efeito indutor na replicação e na mobilidade de macrófagos

de ratos, o que acarretaria um aumento da imunidade e característica anti-mutagénica<sup>(17)</sup>.

Os ACG apresentam poderosas propriedades antioxidantes<sup>(42)</sup>, as quais podem proteger as células beta-pancreáticas do stress oxidativo ou promover a sensibilidade insulínica dos tecidos periféricos, permitindo assim atrasar ou prevenir o início da DM2<sup>(27, 30)</sup>. O stress oxidativo é uma condição celular/fisiológica de elevada concentração de espécies reactivas de oxigénio e azoto que causa danos moleculares às estruturas celulares, com consequente alteração funcional e prejuízo das funções vitais de diversos tecidos e órgãos. Os ACG reduzem a geração de radicais livres<sup>(43)</sup> e consequentemente promovem uma redução na formação das LDL pequenas e densas, o que vai permitir estabilizar a homeostasia da glicose<sup>(3)</sup>.

Os mecanismos que relacionam os ACG e a DM2 passam por: aumento da sensibilidade à insulina, inibição da absorção de glicose, inibição ou atraso da acção da  $\alpha$ -glicosidase, inibição dos transportadores de glicose no intestino, redução ou inibição da glicose-6-fosfato (G6P) no fígado e neutralização dos efeitos deletérios dos ácidos gordos livres sobre a função das células  $\beta$  em indivíduos com excesso de peso e insulino-resistência<sup>(44)</sup>. No geral estes mecanismos traduzem-se numa diminuição da concentração plasmática de glicose e numa diminuição do risco de DM2.

Alguns estudos sugerem que os ACG, como antioxidantes *in vitro*, podem melhorar o metabolismo pós-prandial dos hidratos de carbono<sup>(30)</sup>, bem como a sensibilidade à insulina<sup>(2, 45)</sup>, o que conduz a uma diminuição da concentração plasmática de glicose<sup>(46)</sup>. Os mecanismos subjacentes a este efeito passam pela redução da absorção de glicose<sup>(2, 5, 27, 46)</sup> e alteração da concentração plasmática



das hormonas incretinas<sup>(5, 10)</sup>, no intestino, bem como pela inibição da actividade da glicose-6-fosfatase, inibindo assim a gliconeogénese e diminuição da inflamação no fígado<sup>(27, 30, 46)</sup>. A enzima glicose-6-fosfatase, que apenas se encontra no fígado e, em menor quantidade, no túbulo contornado proximal do rim, catalisa o passo final da glicogenólise e gliconeogénese, que são as duas principais vias metabólicas responsáveis pela libertação de glicose do fígado<sup>(46)</sup>. Desta forma, transforma a G6P em glicose livre, permitindo que esta seja libertada para a corrente sanguínea.

De facto os ACG diminuem a concentração plasmática de GIP e aumentam a concentração plasmática de GLP-1, o que leva à activação dos neuropeptídeos anorexigénicos (POMC/CART) e à inibição dos neuropeptídeos orexigénicos (AgRP/NPY). Os efeitos traduzem-se no atraso da absorção intestinal de glicose, redução da secreção de glicagina, atraso do esvaziamento gástrico e diminuição da ingestão alimentar. Zander *et al* confirmam estes dados, concluindo em 2002 que a administração de GLP-1 durante seis semanas, a um grupo de estudo resultou na diminuição dos níveis de glicose plasmática em jejum, diminuição da HgA<sub>1C</sub>, aumento da sensibilidade insulínica, melhor função das células  $\beta$ -pancreáticas e diminuição do peso corporal<sup>(47)</sup>.

Aos ACG é ainda apontada a capacidade de potenciar uma diminuição do índice glicémico (IG) dos alimentos<sup>(46)</sup>. O IG define-se como a resposta glicémica provocada por uma porção de 50g de hidratos de carbono de um alimento, expressa como a percentagem da resposta à mesma quantidade de hidratos de carbono de um alimento padrão (glicose ou pão branco) consumidos por um mesmo indivíduo<sup>(14)</sup>. A diminuição do IG dos alimentos reduz a concentração de

glicose sérica, estando associada a uma redução da secreção insulínica, cuja influência se observa a nível do perfil lipídico<sup>(14)</sup>.

Outro composto fenólico recentemente estudado no âmbito da DM2 é o ácido chicórico (ACR), um composto extraído da *Cichorium intybus*<sup>(48)</sup>. O ACR aumenta a absorção de glicose pelas células musculares na presença de insulina e além disso, é capaz de estimular directamente a secreção de insulina a partir de células beta genuínas e de ilhotas de Langerhans isoladas<sup>(48)</sup>.

### **Vitaminas e Minerais**

O café verde contém várias vitaminas, entre as quais tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), ácido nicotínico (vitamina B3), ácido pantoténico (vitamina B5), piridoxina (vitamina B6), cianocobalamina (vitamina B12), ácido ascórbico (vitamina C), ácido fólico (vitamina B9) e vitamina E<sup>(32)</sup>.

A tiamina e a vitamina C são destruídas na torrefacção, mas a quantidade de ácido nicotínico aumenta, devido à decomposição da trigonelina<sup>(32)</sup>.

Apesar de a vitamina E ter um reconhecido efeito antioxidante, a sua concentração no café é mínima – logo, torna-se impossível estabelecer qualquer relação com o efeito antioxidante global do café<sup>(5)</sup>.

O café contém vários minerais, como potássio, cálcio, magnésio, crómio, fosfato e sulfato, em quantidades distintas, dependendo do método de preparação<sup>(5)</sup>. O potássio é o que se encontra em maior concentração<sup>(5)</sup>, mas na verdade é o magnésio que despoleta maior interesse na temática da DM2.

O magnésio é o segundo maior componente do meio intracelular – regula alguns processos celulares e é co-factor de mais de 300 reacções metabólicas essenciais<sup>(49)</sup>. A sua absorção dá-se no intestino delgado e as suas funções mostram relacionar-se com a DM2<sup>(49)</sup>.

Marcelino *et al* demonstraram que quanto maior a ingestão de magnésio, menor é a resistência à insulina, com diminuição da incidência da DM2<sup>(49)</sup>. Um estudo recente realizado no sul da Índia mostra que os níveis de magnésio encontrados em amostras sanguíneas de doentes com nefropatia diabética são consideravelmente menores do que os encontrados em pessoas saudáveis<sup>(50)</sup>, reforçando a ideia que a hipomagnesémia é um estado reconhecido na DM2<sup>(49)</sup>.

Apesar de o café ser uma fonte de magnésio e algumas referências defenderem o seu efeito benéfico no metabolismo dos hidratos de carbono<sup>(30)</sup>, outras negam o seu efeito positivo na sensibilidade à insulina<sup>(2)</sup>. Este facto pode estar relacionado com os baixos níveis de magnésio fornecido pelo café, quando comparados com outras fontes alimentares<sup>(5)</sup>.

## Diterpenos

Os diterpenos são compostos extraídos do café moído durante a sua preparação. Os mais conhecidos são o cafestol e o caveol. Correspondem a uma parte da fracção lipídica do café, a qual é essencialmente absorvida no intestino humano. Apesar de a concentração de diterpenos no café expresso ser elevada, o facto de estes compostos ficarem retidos em papel de filtro faz com que a sua ingestão possa ser facilmente evitada.

Alguns estudos referem que estes dois compostos aumentam os níveis plasmáticos de colesterol total e colesterol LDL, bem como aumentam a taxa de doença coronária cardíaca<sup>(23, 51)</sup> Este efeito hipercolesterolémico parece estar associado principalmente ao cafestol, acreditando-se que por cada 10mg de cafestol consumidos, ocorra um aumento de 5mg/dl no colesterol plasmático. Um possível mecanismo que explica este efeito é a inibição da síntese de ácido biliar por parte do cafestol, o que implica uma diminuição da intensidade de degradação de colesterol no fígado<sup>(23)</sup>. Contudo são também mais frequentes os avanços científicos que suportam a ideia de que os diterpenos apresentam ações antioxidantes, anti-inflamatórias, hepatoprotectoras e anticarcinogénicas<sup>(51)</sup>.

Além destes mecanismos estarem ainda pouco estudados, há uma ausência de dados relativos à biodisponibilidade destes compostos.

### **Interacções**

Apesar de vários estudos referirem os potenciais efeitos do café na DM2, são ainda poucos aqueles que têm em conta o efeito da interacção entre os constituintes do mesmo e os restantes componentes de uma refeição, por exemplo.

De acordo com estudos recentes, o consumo de café parece estar aumentado em pessoas com hábitos tabágicos e maior índice de massa corporal (IMC)<sup>(2)</sup>. Encontra-se ainda uma associação positiva entre o consumo de café e a presença de uma dieta rica em energia, ácidos gordos saturados, ferro, cafeína e magnésio<sup>(2)</sup>.

O momento do dia em que o café é ingerido e os aspectos nutricionais inerentes à refeição que acompanha parecem influenciar o metabolismo glicídico. Sartorelli *et al.* concluíram que a ingestão de café e cafeína se associa a um menor risco de DM2 e que esta associação é mais forte ao almoço. Observou ainda que a ingestão simultânea de café e ferro diminui a absorção deste elemento, o que vai diminuir o seu armazenamento e, conseqüentemente, diminuir o risco de diabetes<sup>(2)</sup>. O excesso de ferro é normalmente armazenado no fígado, músculo e pâncreas, podendo causar lesões oxidativas de órgãos específicos, conduzindo à insulino-resistência<sup>(52)</sup> e à disfunção das células beta do pâncreas<sup>(2, 53)</sup>. Mais ainda, há fortes indicações que a associação inversa verificada entre o consumo de café ao almoço e a incidência de DM2 se verifique como consequência da redução da absorção de ferro<sup>(2)</sup>.

Em relação ao ACG, verifica-se que este tem um papel mais relevante na diminuição da absorção de glicose quando o café é consumido nas maiores refeições do dia (almoço e jantar)<sup>(2)</sup>.

Quanto à adição de açúcar, a mesma não modifica a associação inversa entre o café e a DM2<sup>(33)</sup>; contudo, a adição de leite mostra uma ausência de associação, sugerindo que o leite pode neutralizar alguns componentes activos do café<sup>(2)</sup>. Alguns dados apontam para uma interacção entre os polifenóis do café e a caseína<sup>(5)</sup>.

Verificam-se ainda interacções entre o café e alguns fármacos, nomeadamente entre antidepressivos inibidores da monoamino-oxídase e a tiramina, presente no café, o que pode conduzir a crises de hipertensão; entre a teofilina, utilizada como broncodilatador e broncoasmático e a teofilina que resulta da metabolização do café pelo citocromo P450, conduzindo a uma elevada

concentração plasmática deste composto, o que pode levar a toxicidade, insónias e arritmias cardíacas; entre a adenosina e a cafeína; e ainda entre os ACG e os compostos que contêm ferro, como referido anteriormente<sup>(54)</sup>. Acresce ainda o facto de o café aumentar a acidez gástrica, podendo modificar a absorção de certos compostos activos<sup>(54)</sup>.

### **Actividade antimicrobiana e pré-biótica**

É hoje reconhecido que alguns componentes da dieta podem ajudar a promover o crescimento de microrganismos no intestino e que essa alteração na microflora intestinal pode ter implicações na saúde a longo-prazo, ajudando a facilitar a digestão, moderar a resposta imune e prevenir a obesidade<sup>(5)</sup>.

Vários constituintes do café, como a cafeína, os ACG, o ácido cafeico e a trigonelina possuem propriedades antibacterianas contra patogénicos, o que demonstra que o café tem uma significativa actividade antibacteriana *in vitro*<sup>(5)</sup>.

Além das suas propriedades pré-bióticas, os extractos de café actuam ainda na inibição do crescimento da bactéria *Streptococcus mutans*, o maior agente causal da cárie dentária<sup>(5)</sup>. As doenças periodontais estão associadas a uma diminuição da sensibilidade à insulina<sup>(5)</sup>, o que significa que se houver uma menor incidência destas doenças, conseguir-se-á uma melhor resposta à insulina, o que sugere uma ligação ao desenvolvimento da DM2.

Contudo, pessoas com DM têm um risco aumentado de desenvolver doenças periodontais, mais ainda se os níveis de glicose sanguínea estiverem descontrolados<sup>(5)</sup>.

Dadas estas relações, não faz então sentido especular-se acerca dos efeitos antibacterianos do café na insulino-resistência.





## Discussão e Conclusões

A associação entre a ingestão de café e a diminuição do risco de desenvolver DM2 é plausível e tem vindo a ser consistentemente demonstrada em estudos longitudinais em diversas populações<sup>(18)</sup>. A grande maioria dos estudos epidemiológicos, bem como das revisões sistemáticas acerca deste tema, indicam que o consumo de café (seja ele com ou sem cafeína) a longo-prazo pode reduzir o risco de DM2, sendo que a dose mais apontada para este efeito corresponde a pelo menos 4 chávenas (150ml cada) de café por dia ou pelo menos 400 mg de cafeína por dia<sup>(18)</sup>. No entanto, apesar dos resultados encorajadores, não podemos esquecer que o café não influencia apenas o mecanismo da diabetes. Apesar de alguns efeitos potencialmente benéficos estarem a ser alvo de estudo, tais como a prevenção da doença de Parkinson, diminuição do risco de suicídio, prevenção do cancro colo-rectal e prevenção de lesões hepáticas, cirrose e carcinoma hepatocelular; também os potenciais riscos associados ao consumo de café têm de ser esclarecidos e levados em consideração. Entre eles encontra-se o risco de doença cardiovascular, cancro, osteoporose e fractura da anca e défice de minerais (ferro e zinco). É ainda fulcral ter em consideração os grupos de risco, entre os quais mulheres em idade fértil, grávidas, crianças e idosos<sup>(18)</sup>.

Apesar de várias substâncias serem sugeridas como responsáveis pelo efeito protector do café na DM2, os mecanismos por detrás desse efeito são incertos. Acresce ainda a dificuldade de controlar todas as variáveis confundidoras, bem como os comportamentos individuais. Outro problema que acresce à análise desta temática prende-se com o facto de a grande maioria dos

estudos ser realizada em populações com características socioculturais muito diferentes das nossas. Note-se, por exemplo, que uma chávena de café em Portugal corresponde a uma média de 28ml, ao passo que nos Estados Unidos corresponde a cerca de 150ml. Torna-se então fulcral a realização de pesquisas que sejam passíveis de ser adaptadas à nossa população.

Não será de admirar que mais cedo ou mais tarde o café venha a ser incluído nas recomendações alimentares de doentes diabéticos cuidadosamente seleccionados, em combinação com alterações do estilo de vida, correcções dos hábitos alimentares e eventuais abordagens farmacológicas. Contudo, esse deverá ser um passo dado com cautela, ponderando conscientemente todos os prós e contras que advêm dessa recomendação.

## Referências Bibliográficas

1. Correia L. Epidemiologia da diabetes mellitus. In: Diabetes - Uma Abordagem Global. Lisboa: Euromédice; 2010. p. 1-8.
2. 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;
3. Ranheim T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health--beneficial or detrimental?--Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49(3):274-84.
4. Duarte R, Colaboradores. Classificação e Diagnóstico da Diabetes; Epidemiologia da Diabetes; Dislipidemia. In: Diabetologia Clínica. 3ª ed.: Lidel; 2002.
5. Tunnicliffe JM, Shearer J. Coffee, glucose homeostasis, and insulin resistance: physiological mechanisms and mediators. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33(6):1290-300.
6. Ministério da Saúde - Portal da Saúde [website]. Porto. [citado em: 2006 Mar 10]. Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal. Disponível em: <http://www.min-saude.pt>.
7. Martins V, Paiva I, Maia C, Carvalheiro M. Rastreamento de Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2009. 156-62.
8. Insel PM, Turner RE, Ross D. Nutrition. 3ª ed.: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p. 625-32.
9. Guyton AC, Hall JE. Insulina, Glucagon e Diabetes Mellitus. In: Elsevier, editor. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro; 2006. p. 961-77.
10. Guimarães J. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2. In: euromédice, editor. Diabetes - Uma Abordagem Global. Aveiro; 2010. p. 21 - 28.
11. Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2010; 204(1):1-11.
12. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33 Suppl 1:S62-9.
13. Ariza IDS, Anaya COM, colaboradores. Epidemiología de la Diabetes Mellitus; Concepto actual y fisiopatología; Diagnóstico y clasificación; Hipoglucemias en el paciente con diabetes; Diabetes Mellitus y dislipidemias. In: Mendivil S, editor. Diabetes Mellitus Tipo 2: Abordaje en el consultorio. 1ª ed. Bogotá; 2009. p. 3-27;176;231-38.
14. Correia F, Pinhão S. Diabetes Mellitus [Slides]. Porto; 2009. Material fornecido na unidade curricular Dietoterapia 1 do curso de Ciências da Nutrição 2008/2009.
15. Márquez AJ, Alfonso JF, Sierra ID. Incretinas. In: Diabetes Mellitus Tipo 2: Abordaje en el consultorio. 1ª ed. Bogotá: Sierra Mendivil; 2009. p. 103-10.
16. International Coffee Organization [website]. [citado em: 15 Mar 2010]. Sobre o café. Disponível em: [www.ico.org](http://www.ico.org).
17. Monteiro MC, Trugo LC. Determinação de compostos bioativos em amostras comerciais de café torrado. *Química Nova.* 2005; 28:637-41.

18. Pimentel GD, Zemdegs JCS, Theodoro JA, Mota JF. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr*. 2009; 16
19. European Coffee Federation [website]. [citado em: 2010 Mar 10]. The European Coffee Report 2008 Disponível em: <http://www.ecf-coffee.org>.
20. Cunha R. O café irá revolucionar a Medicina. 2ª ed. *Café & Saúde*. 2008.
21. 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(1):89-95.
22. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 140(1):1-8.
23. 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(11):2385-90.
24. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*. 2004; 291(10):1213-9.
25. 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(2):398-403.
26. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S. Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. *Endocr J*. 2009; 56(3):459-68.
27. 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*. 2010;
28. Yamaji T, Mizoue T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Shimizu E, et al. Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. *Diabetologia*. 2004; 47(12):2145-51.
29. 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(11):1075-84.
30. 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(12):1311-6.
31. Casal S, Alves R, Mendes E, Oliveira B. Teor médio em cafeína do café expresso consumido em Portugal (canal HORECA) *Café e Saúde*, Livro 1. 2009:9-13.
32. Coffee science information centre [website]. [citado em: 15 Mar 2010]. Coffee and Health. Disponível em: <http://www.cosic.org>.
33. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002; 360(9344):1477-8.
34. Yamauchi R, Kobayashi M, Matsuda Y, Ojika M, Shigeoka S, Yamamoto Y, et al. Coffee and caffeine ameliorate hyperglycemia, fatty liver, and inflammatory adipocytokine expression in spontaneously diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem*. 2010; 58(9):5597-603.
35. Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, van Dam RM, Blackburn GL, Hu FB, et al. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin

concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):504-7. 2737446.

36. Yoshinari O, Sato H, Igarashi K. Anti-diabetic effects of pumpkin and its components, trigonelline and nicotinic acid, on Goto-Kakizaki rats. *Biosci, Biotechnol, Biochem*. 2009; 73(5):1033-41.

37. Urgert R, van Vliet T, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(5):1107-10.

38. Slow S, Miller WE, McGregor DO, Lee MB, Lever M, George PM, et al. Trigonelline is not responsible for the acute increase in plasma homocysteine following ingestion of instant coffee. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(9):1253-6.

39. Kim HJ, Kim MK, Kim JU, Ha HY, Choi BY. Major determinants of serum homocysteine concentrations in a Korean population. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(4):509-16. 2844589.

40. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep*. 2009; 26(8):1001-43.

41. De Maria CAB, Moreira RFA. Métodos para análise de ácido clorogênico. *Química Nova*. 2004; 27:586-92.

42. Lafay S, Morand C, Manach C, Besson C, Scalbert A. Absorption and metabolism of caffeic acid and chlorogenic acid in the small intestine of rats. *Br J Nutr*. 2006; 96(1):39-46.

43. Nardini M, Cirillo E, Natella F, Scaccini C. Absorption of phenolic acids in humans after coffee consumption. *J Agric Food Chem*. 2002; 50(20):5735-41.

44. Huang Z, Chang C. [Advances of study on glucose and lipids metabolism of chlorogenic acid regulating]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2008; 37(5):637-9.

45. Svilaas A, Sakhi AK, Andersen LF, Svilaas T, Strom EC, Jacobs DR, Jr., et al. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. *J Nutr*. 2004; 134(3):562-7.

46. Bassoli BK, Cassolla P, Borba-Murad GR, Constantin J, Salgueiro-Pagadigorria CL, Bazotte RB, et al. Chlorogenic acid reduces the plasma glucose peak in the oral glucose tolerance test: effects on hepatic glucose release and glycaemia. *Cell Biochem Funct*. 2008; 26(3):320-8.

47. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002; 359(9309):824-30.

48. Tusch D, Lajoix AD, Hosy E, Azay-Milhau J, Ferrare K, Jahannault C, et al. Chicoric acid, a new compound able to enhance insulin release and glucose uptake. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 377(1):131-5.

49. Marcelino S, Pinhão S. Diabetes Mellitus e Micronutrientes: uma revisão. *Aliment Hum*. 2007; 13:32-35.

50. Prabodh S, Prakash DS, Sudhakar G, Chowdary NV, Desai V, Shekhar R. Status of Copper and Magnesium Levels in Diabetic Nephropathy Cases: a Case-Control Study from South India. *Biol Trace Elem Res*. 2010;

51. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006; 46(2):101-23.

52. Fumeron F, Pean F, Driss F, Balkau B, Tichet J, Marre M, et al. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women

over 3 years: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes Care*. 2006; 29(9):2090-4.

53. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004; 291(6):711-7.

54. Rodrigues AES. Importância do conhecimento das interações fármacos-nutrientes [Monografia]. 2009.