



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA LUÍSA FLÔR MOURA

CONSUMO DE CAFÉ E RISCO DE DIABETES TIPO 2

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR FERNANDO JOSÉ LOPES DOS SANTOS**

[MARÇO/2013]

CONSUMO DE CAFÉ E RISCO DE DIABETES TIPO 2

Artigo de Revisão

Por:

Ana Luísa Flôr Moura

Aluna da Faculdade de Medicina de Coimbra

Orientador:

Prof. Doutor Fernando José Lopes dos Santos

Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Coimbra

Afiliação:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço:

al-moura@hotmail.com

Março de 2013

Trabalho final do Estágio Programado e Orientado do sexto ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Coimbra, realizado sob orientação do Prof. Doutor Fernando José Lopes dos Santos, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Coimbra.

Índice

Índice	iii
Índice de Figuras	iv
Índice de Tabelas.....	iv
Acrónimos / Siglas	v
Resumo	vi
<i>Abstract</i>	vii
Introdução	1
Metodologia	3
Importância da Diabetes <i>Mellitus</i>	4
História do café	8
A planta do café.....	9
A torrefacção do café.....	12
A descafeinação.....	12
A preparação do café e conteúdo em diterpenos.....	13
Constituintes do café	16
Consequências orgânicas do consumo de café	23
Consumo de café e diabetes tipo 2	26
Hipóteses de mecanismos	27
Conclusão.....	35
Agradecimentos.....	35
Referências bibliográficas.....	39
ANEXO A.....	46

Índice de Figuras

Figura 1- Prevalência mundial estimada da diabetes para 2025.....	7
Figura 2 - Flores do cafeeiro.....	9

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Factores de risco de diabetes tipo 2.....	6
Tabela 2 – Composição química do café Arábica e Robusta após torrefacção.	10
Tabela 3 – Conteúdo do café em diterpenos, cafestol e caveol, nas diferentes formas de preparação do café	15
Tabela 4 – Teores de cafeína em diferentes tipos de café, de acordo com o seu volume	17
Tabela 5 – Efeitos agudos e crónicos do consumo de cafeína.	24
Tabela 6 – Componentes do café e respectivos mecanismos possíveis do efeito do metabolismo	28
Tabela 7 – Efeito do consumo de café nos mediadores imunes e marcadores de stress oxidativo.....	32
Tabela 8 – Critérios de diagnóstico de diabetes.....	46

Acrónimos / Siglas

ACG – Ácido Clorogénico
ADN – Ácido Desoxirribonucleico
APDP – Associação Portuguesa de Diabéticos de Portugal
cAMP – Monofosfato de adenosina cíclico
DGS – Direcção Geral de Saúde
DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2
ECF – European Coffee Federation
EUA – Estados Unidos da América
G6P – Glicose-6-fosfatase
GLP-1 – *Glucagon-like peptide-1*
ICO – *International Coffee Organization*
IDF – *International Diabetes Federation*
IL-6 – Interleucina 6
IL – 18 - Interleucina 18
IL -1 β – Interleucina-1 beta
IL -1ra – Antagonista do receptor da interleucina 1
IMC – Índice de Massa Corporal
ISIC – *Institute for Scientific Information on Coffee*
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
MIF – Factor inibitório da migração do macrófago
NAD – Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NADP - Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
OMS – Organização Mundial de Saúde
PA – Perímetro abdominal
PCR – Proteína C-reactiva
PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral
SHBG – *Sex Hormone Binding Globulin*
SNC – Sistema Nervoso Central
SPD – Sociedade Portuguesa de Diabetologia
TNF- α – Factor de necrose tumoral alfa

Resumo

Vários trabalhos científicos publicados nos últimos anos têm relacionado positivamente o consumo regular e moderado de café com a diminuição do risco de diabetes tipo 2. Esta associação tem vindo a ser demonstrada em vários grupos populacionais, sendo o risco de desenvolver a doença menor para consumos de café sucessivamente mais elevados.

Esta correlação estatisticamente significativa em combinação com a relação dose-resposta consistente é um forte indicador da autenticidade desta relação.

Algumas das teorias mecanicistas-chave que sustentam a possível relação entre o consumo de café e o risco reduzido de diabetes incluem a hipótese do dispêndio energético, hipótese do metabolismo glicolítico, mecanismos moduladores das vias inflamatórias e efeitos hormonais. Os mecanismos responsáveis por esta associação necessitam de mais investigação no sentido de confirmar o papel individual de cada constituinte do café, nomeadamente cafeína, ácidos clorogénicos e trigonelina.

Apesar das indicações dos benefícios desta bebida, há que ter em conta que o café possui também efeitos prejudiciais, entre os quais se destacam aumento da tensão arterial, aumento do colesterol no sangue, insónia e dependência.

Com este trabalho pretendeu-se, através de uma revisão sistemática de literatura, clarificar a existência da associação entre o consumo regular de café e o risco de desenvolver diabetes tipo 2, identificar os mecanismos subjacentes, investigar quais os constituintes do café que têm um papel determinante e esclarecer se o café pode ser usado na prevenção primária desta doença.

Palavras-chave: *absorção de glicose, ácido clorogénico, café, cafeína, diterpenos, glicémia, sensibilidade à insulina, trigonelina, diabetes tipo 2.*

Abstract

Several recent scientific papers associated regular and moderate coffee consumption with decreased risk of type 2 diabetes. This association has been demonstrated in several population groups and lower risk of developing the disease is linked with successively higher consumption of coffee.

This statistically significant correlation combined with a consistent dose-response relationship is a strong indicator of the authenticity of the correlation between coffee and type 2 diabetes.

Some of the key mechanistic theories that support the possible relationship between coffee consumption and reduced risk of diabetes include the theory of energy expenditure, the glycolytic metabolism hypothesis, mechanisms that modulate inflammatory pathways and hormonal effects. The mechanisms responsible for this association need further investigation in order to confirm the role of individual constituents of coffee that include caffeine, trigonelline and chlorogenic acid.

Despite indications of the benefits of this drink, it should be noted that coffee also has detrimental effects, among which include increased blood pressure, increased blood cholesterol, insomnia and addiction.

Through a systematic review of the literature, this work intended to clarify the existence of the association between regular coffee consumption and risk of developing type 2 diabetes, identifying the underlying mechanisms, investigate which constituents of coffee that have a role and clarify whether the coffee may be used in the primary prevention of this disease.

Keywords: *glucose uptake, chlorogenic acid, coffee, caffeine, diterpenes, blood glucose, insulin sensitivity, trigonelline, type 2 diabetes.*

Introdução

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) é caracterizada por hiperglicémia em conjunto com resistência e/ou deficiência relativa de insulina [1]. Nesta doença, os tecidos-alvo da insulina (fígado, músculo e tecido adiposo) tornam-se insensíveis à acção da insulina, resultando na diminuição da utilização da glicose pelo organismo [1].

O tipo 2 é influenciado particularmente pelo estilo de vida, sobretudo pela alimentação, actividade física, tabaco e álcool. Além disso, indivíduos com hiperglicémia crónica, resistência à insulina e/ou DM2 têm um risco acrescido de contrair outras patologias como hipertensão, dislipidémia e doenças cardiovasculares [1].

A prevalência da DM2 tem aumentado drasticamente nas últimas décadas [2]. Pressupõe-se que no ano 2025, o número de indivíduos afectados por esta doença atinja um valor estimado de 380 milhões de pessoas em todo o mundo [2]. A Europa tem uma das maiores prevalências da diabetes e prevê-se que, no ano 2030, um em cada 10 europeus, com idades entre os 20 e os 79 anos, será diabético, o que equivale a cerca de 9% da população com DM2 [3].

Em Portugal, segundo dados de um relatório de 2012 realizado pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia através do Observatório Nacional da Diabetes, a prevalência da diabetes verificada para a população portuguesa foi de 12,7 % e com hiperglicémia intermédia foi encontrada uma percentagem de 26,5 % [4]. Assim, 39,2 % da população portuguesa, entre os 20 e os 79 anos (3 091 mil indivíduos) sofrem de diabetes ou de hiperglicémia intermédia [4].

A DM2, antes conhecida como uma doença da “velhice”, tem vindo a afectar cada vez mais crianças e adolescentes à escala global, sendo a quarta década o grupo etário onde se verifica o maior número de novos casos [5].

A diabetes e a obesidade são duas epidemias que representam o maior desafio da saúde pública para o século 21. A *International Diabetes Federation* (IDF) estima que a prevenção isolada do ganho de peso impediria cerca de metade dos casos de diabetes [6].

Desta forma, trata-se de uma doença crónica com diversas co-morbilidades conhecidas, que requer cuidados médicos a médio-longo prazo e por isso condiciona um grande dispêndio de recursos económicos dos serviços de saúde [7,8].

Tendo em conta a escala actual da pandemia de diabetes em todo o mundo, a intervenção por parte de organizações governamentais, com programas e estratégias preventivos, é urgente e custo-efectiva [6]. A prevenção primária desta doença passa pela identificação dos factores de risco modificáveis [9,10], sendo a alteração ao nível do estilo de vida eficaz, particularmente no que diz respeito aos hábitos alimentares [7,8].

O café é um componente dietético complexo com potencial para influenciar diversos sistemas e processos metabólicos do organismo, nomeadamente o sistema nervoso central, o *stress* oxidativo, o metabolismo lipídico, mecanismos da inflamação e também o metabolismo glicolítico [11]. Este alimento complexo e poderoso é constituído por mais de mil substâncias, que inclui cafeína, compostos fenólicos (ácido clorogénico e quinidas), minerais (magnésio, potássio, crómio, manganês), vitaminas (niacina) e fibras [12].

O consumo de café é muito prevalente em todo o mundo. De 1995 a 2007, verificou-se na Europa um aumento do consumo de café de 3,3 para 4,1 kg/pessoa/ano. Na Finlândia, que é o país europeu mais consumidor de café, o aumento foi de 7,9 para 12,0 kg/pessoa/ano [13]. De acordo com a *International Coffee Organization* (ICO), em Portugal, o consumo de café encontra-se na média europeia, com cerca de 4,3 kg de café *per capita* por ano [14].

Devido ao consumo de café generalizado na maioria dos países, é interessante, tanto de uma perspectiva pública como científica, discutir os seus potenciais benefícios e aspectos

negativos, especialmente em relação a um problema de saúde tão importante, como a DM2 [15].

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação inversa entre o consumo de café e o risco de desenvolver DM2 [16]. Foi também verificada uma relação dose-resposta, sendo o risco de desenvolver DM2 sucessivamente menor para consumos maiores de café. Esta associação estatisticamente significativa em conjunto com a relação dose-resposta consistente é um forte indicador da legitimidade desta relação entre o café e a DM2 [3]. Contudo, os mecanismos fisiológicos subjacentes a esta associação continuam por esclarecer [17]. Os resultados actuais de trabalhos científicos são controversos, embora alguns dos mecanismos estudados pelos cientistas sejam promissores.

Os objectivos deste trabalho são examinar a literatura científica actual para clarificar a associação entre o café e a DM2, identificar os componentes do café que possam ter um papel determinante no metabolismo, investigar os mecanismos subjacentes responsáveis por este efeito e esclarecer se o café pode ser usado na prevenção primária desta doença.

Metodologia

A metodologia utilizada neste artigo de revisão baseou-se na selecção dos trabalhos científicos mais relevantes e recentes sobre a temática do consumo de café e seus efeitos na DM2.

Para isso recorreu-se às bases de dados PUBMED[®] e SCIENCEDIRECT[®], onde se usou as seguintes palavras-chave: “*glucose uptake*”, “*chlorogenic acid*”, “*coffee*”, “*caffeine*”, “*diterpenes*”, “*blood glucose*”, “*insulin sensitivity*”, “*trigonelline*”, “*type 2 diabetes*”.

Dos artigos identificados foram excluídos aqueles que não satisfaziam os critérios pré-determinados de elegibilidade. Os critérios usados para exclusão foram os seguintes: diabetes tipo 1, diabéticos diagnosticados previamente ao início do estudo, número baixo ou nulo de citações noutros trabalhos científicos, publicações anteriores ao ano 2002, excepto os que correspondam ao actual estado de arte, outras bebidas cafeinadas (chá, bebidas energéticas, etc) e outras doenças.

Para recolha de dados estatísticos, foi necessário pesquisar estudos de organizações relevantes como Direcção Geral de Saúde (DGS), Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), Organização Mundial de Saúde (OMS), *International Coffee Organization*, *Institute for Scientific Information on Coffee* (ISIC), *International Diabetes Federation* e *European Coffee Federation* (ECF).

Finalmente procedeu-se à avaliação crítica das evidências científicas encontradas sobre este tema, identificando-se as questões centrais e integrando os resultados.

Importância da Diabetes *Mellitus*

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicémia crónica, que afecta um grande número de pessoas. Encontra-se actualmente em larga expansão por todo o mundo e constitui, por isso, um problema de saúde pública de proporções muito marcantes [18].

De acordo com a IDF [19], 4,6 milhões de pessoas morreram em 2011 por DM ou por causas com ela relacionadas. O aumento da prevalência da DM é atribuído às rápidas mudanças culturais e sociais verificadas a nível global, nas últimas décadas, sobretudo relacionadas com a adopção de estilos de vida de risco, mas também como ao aumento da esperança de vida [19]. As estimativas e projecções das entidades competentes estão todas de

acordo quanto ao facto de o número de indivíduos, com diagnóstico de diabetes, que poderá ser atingido nos próximos 25 anos poderá qualificar esta patologia como a maior epidemia alguma vez registada pela humanidade [19].

Portugal não é excepção a este crescimento da diabetes, sendo que a prevalência desta doença para a população portuguesa dos 20 aos 79 anos é de 12,7 %, sendo causa de elevada morbidade e mortalidade prematura [4].

O tipo 2 é a forma mais frequente de diabetes, resultando da existência de insulinoenia relativa, com maior ou menor grau de insulinoresistência [18]. Corresponde a cerca de 90% de todos os casos de diabetes e, muitas vezes, está associada a obesidade, principalmente abdominal, a hipertensão arterial e a dislipidemia [18]. É de referir que apesar de a diabetes tipo 1 ser mais frequente na população pediátrica, a prevalência do tipo 2 tem vindo a aumentar de forma epidémica neste grupo etário [4]. Clinicamente, na maioria dos casos, trata-se de uma doença silenciosa e é diagnosticada frequentemente em exames de rotina (Tabela 8 – Anexo A) ou no decurso de uma hospitalização por outra causa [18].

Trata-se de uma patologia complexa cujos mecanismos fisiopatológicos são transversais a vários sistemas do organismo. As complicações *major* da DM são a doença macrovascular (engloba doenças coronária e cerebrovascular) e a doença microvascular (engloba nefropatia, neuropatia, e retinopatia). Esta doença é a maior responsável pelas amputações não traumáticas.

Considera-se como possuidoras de risco acrescido de desenvolvimento de diabetes, indivíduos com alguma/s da/s seguinte/s condições (Tabela 1):

Tabela 1 – Factores de risco de diabetes tipo 2 [20].

Factores de risco de diabetes tipo 2
1. Excesso de peso (IMC \geq 25) e Obesidade (IMC \geq 30)
2. Obesidade central ou visceral (PA homens \geq 94 cm, mulheres \geq 80 cm)
3. Idade \geq 45 anos se europeus (\geq 35 se de outra região do mundo)
4. Vida sedentária
5. História familiar de diabetes, em primeiro grau
6. Diabetes gestacional prévia
7. História de doença cardiovascular prévia (doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica)
8. Hipertensão arterial
9. Dislipidémia;
10. Anomalia da glicémia em jejum e tolerância diminuída à glicose, prévias.

(Adaptado de: Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal)

Sabe-se hoje que as elevadas taxas de mortalidade e morbilidade associadas a esta doença podem ser evitadas, mas apesar dos importantes avanços terapêuticos verificados nos últimos anos, os resultados ainda estão longe de serem aceitáveis [2].

Atendendo que as estimativas apontam para aproximadamente 380 milhões de indivíduos com diabetes em todo o mundo nos próximos 10 a 15 anos (Figura 1) [19] e à provável incapacidade dos sistemas de saúde de vários países em assegurar os cuidados de saúde aos diabéticos presentes em 2025, torna-se necessário inverter esta tendência de

crescimento da diabetes e das suas complicações, com o desenvolvimento estratégias de intervenção que visam a redução da incidência desta doença e suas complicações [19]. Estão delineados princípios orientadores da gestão da diabetes, sendo as estratégias que assentam na prevenção primária um ponto essencial, particularmente através do combate aos factores de risco conhecidos, incidindo, sobretudo, nos factores de risco vulneráveis da etiologia da doença [20].

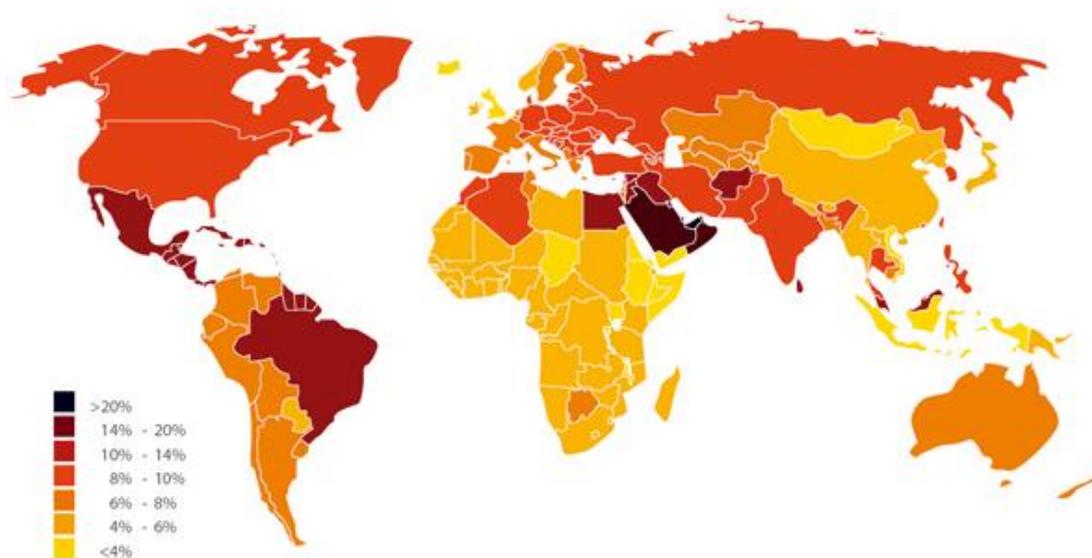


Figura 1- Prevalência mundial estimada da diabetes para 2025.

Fonte: *International Diabetes Federation* [19]

Vários estudos procuraram demonstrar que há medidas eficazes para prevenir a DM2 e a epidemia mundial anunciada, tendo concluído que o aconselhamento para adopção de estilos de vida saudáveis, prestados por profissionais especializados é eficaz na prevenção primária da em indivíduos de risco [4]. A medida mais eficaz de prevenção é a redução do peso corporal através de um plano alimentar saudável e aumento da actividade física, podendo-se atingir uma redução, em média, de 5-10% do peso [20]. Para além das mudanças no estilo de vida não serem fáceis de conseguir, perdas de peso superiores a 10% são pouco

prováveis [20]. Torna-se, portanto, pertinente a procura medidas coadjuvantes, sendo o café um alimento potencial.

História do café

A planta do café é um arbusto originário da Província de *Kaffa*, na Etiópia, de onde remontam as primeiras referências históricas, por volta século VI [14]. A sua propagação para o mundo islâmico coincidiu com o transporte de escravos desta zona de África para a Arábia Saudita, que passavam por um grande porto da altura chamado Moca [14]. Não existe dúvidas de que o café era cultivado no Iémen no século XV e as primeiras casas de café foram abertas em Meca durante esta época [14]. Os mercadores venezianos trouxeram o café para a Europa pela primeira vez em 1615, altura em que foi introduzida também outras duas bebidas na vida e costumes ocidentais, o chá e o chocolate quente [21].

Actualmente o café é cultivado nas regiões tropicais do planeta [14]. Tem importância singular na economia mundial, ocupando o segundo lugar dentro dos principais produtos de valor comercial, sendo superado somente pelo petróleo [14]. O cultivo, processamento, comércio, transporte e *marketing* criam postos de trabalho para centenas de milhões de pessoas, apresentando-se como um produto crucial para a economia e política de muitos países em desenvolvimento e correspondendo, nalguns casos, a mais de 50% das receitas da exportação destes países [14].

O conceito de “cultura do café”, nascido em Seattle nos anos setenta, contribuiu para a melhoria significativa da qualidade geral da bebida e espalhou-se por todo o mundo, sendo possível hoje em dia, encontrar café de boa qualidade em todas as grandes cidades do mundo, como Londres, Sidney e Tóquio [14].

O café é uma das bebidas preferidas dos portugueses, estando o seu consumo associado a situações sociais por excelência. Num contexto em que cerca de 80% dos portugueses ingere diariamente café, esta bebida apresenta-se como traço distintivo da cultura e tradição portuguesas [22].

A planta do café

Os grãos de café provêm de uma planta, o cafeeiro (*Coffea sp.*), que pertence à família botânica *Rubiaceae* [14]. As flores do cafeeiro (Figura 2) são brancas com cinco pétalas, podendo um arbusto pode dar 30.000 flores que duram apenas três dias [14].

O fruto do cafeeiro é inicialmente verde, podendo tornar-se amarelo ou vermelho quando maduro [14]. Cada fruto agrupa duas sementes, com exceção do café do tipo *Moka*, cujo fruto apresenta somente uma semente [14].



Figura 2 - Flores do cafeeiro

Fonte: *International Coffee Organization* [14]

Existe uma grande variedade de espécies de café. As duas espécies de mais conhecidas são a *Coffea Arabica* e a *Coffea Canephora*, conhecidas como café Arábica e café Robusta, respectivamente. Estas são as espécies de café mais comercializadas. Outras duas

espécies que são cultivadas em menor escala são a *Coffea Liberica* (café Liberica) e a *Coffea Dewevrei* (café Excelsa) [14].

O café Arábica corresponde a mais de 60% da produção mundial, sendo considerado de melhor qualidade que o Robusta e tem um valor no mercado superior [23]. Estas duas espécies apresentam diferenças marcantes na sua composição química (Tabela 2). As características organolépticas destes cafés, após torrados, variam bastante, em função da altitude e tipo de solo de onde são originários.

Tabela 2 – Composição química do café Arábica e Robusta após torrefacção [24].

Componentes (% matéria seca)	Tipos de Café	
	Café Arábico	Café Robusta
Cafeína	~1.0	~2.0
Trigonelina	0.5 – 1.0	0.3 – 0.6
Minerais	3.5 – 4.5	4.6 – 5.0
Lípidos	14.5 – 20	11 – 16
Ácidos:		
Clorogénicos totais	1.2 – 2.3	3.9 – 4.6
Alifáticos	1.0 – 1.5	1.0 – 1.5
Oligossacáridos	0 – 3.5	0 – 3.5
Polissacáridos totais	24 – 39	–
Aminoácidos	0	0
Proteínas	13 – 15	13 – 15

(Adaptado de: *Institute for Scientific Information on Coffee*)

As plantações de café Arábica encontram-se entre os 800 e os 2000 metros de altitude sendo as temperaturas médias ideais de crescimento entre os 15-24 °C [14]. Este café aparece essencialmente nos países da América Central e da América do Sul, e em alguns países Africanos, como a Etiópia (país originário) e o Quênia [14]. A sua produção pode atingir os 2,5 kg de café verde por planta [14]. O grão é volumoso e achatado, mede aproximadamente 15 mm e apresenta uma cor esverdeada. Os cafés arábicos caracterizam-se pela sua acidez, que se acentua à medida que a altitude de cultivo aumenta. São cafés mais aromáticos e de corpo moderado, descrevendo-se como cafés suaves, com um teor de cafeína baixo, entre 0,8 e 1,5% [14].

A planta do café Robusta é mais resistente, o que permite o seu desenvolvimento em estados selvagens [14]. Atinge ótimas produções em altitudes que variam entre o nível do mar até aos 600-800 metros e temperaturas entre os 24 a 30 °C, podendo florescer em condições mais quentes e duras. A sua produção pode alcançar cerca de 2 kg de café verde por planta. O grão é mais arredondado, apresenta uma cor mais acastanhada e mede entre 6 a 8 mm [14]. Esta espécie de café apresenta características organolépticas diferentes da anterior: tem um bom corpo, baixa acidez e é um pouco mais amargo dado apresentar um teor de cafeína mais elevado (pode atingir os 2,5 %) [14].

Os híbridos de Arábica/Robusta são cruzamentos feitos para melhorar a qualidade, o vigor e a resistência a doenças destas duas espécies [14]. As técnicas usadas na reprodução de cafés abrangem métodos de polinização controlada e propagação clonal, estes últimos que incluem métodos tradicionais, tais como, enxertos e estacas, e novos métodos, como a micropropagação e a embriogénese somática [25]. Tem-se vindo a investigar o potencial de manipulação genética da planta *Coffea sp.* através de tecnologia ADN recombinante e técnicas de cultura de tecidos [25]. Pela introdução de novos genes pode-se obter características, tais como, maior resistência a pragas ou a herbicidas, e codificação genética

para obtenção de atributos que aumentem a qualidade da bebida [25]. São exemplos o híbrido de Timor, o *Catimor*, *Ruiru Eleven*, híbrido *Icatu* e híbrido *Arabusta* [26]. A composição química dos grãos de café híbridos é semelhante à das espécies progenitoras. Por exemplo, híbridos da *C. arabica* e *C. canephora*, como os híbridos *Timor* e o *Catimor* tendem a exibir características intermédias [26].

A torrefacção do café

O processo da torrefacção consiste no aquecimento dos grãos verdes de café entre temperaturas de 180 °C e 240 °C, durante 8 a 15 minutos [14]. É o que confere o aroma e sabor característicos do café juntamente com a cor castanha típica dos grãos.

Uma reacção química chamada de pirólise altera a estrutura celular do grão, havendo fragmentação de proteínas e conversão de amido em açúcar [26]. O aquecimento precipita a formação do cafestol, que é um óleo natural que confere a essência ao café. Por variação das condições de torrefacção é possível alcançar diferentes perfis de sabor, de acordo com o pretendido. Quanto maior a temperatura e tempo de torrefacção, mais escura a cor e mais intenso o aroma do café [26].

A descafeinação

O processo de descafeinação remove quase toda a cafeína dos grãos de café. No entanto, a qualidade do café descafeinado é equiparável à do café regular, visto que conserva as propriedades específicas do sabor [24].

É realizado enquanto os grãos ainda estão verdes, ou seja, antes de serem torrados. Existem vários métodos de descafeinação, conforme com a substância utilizada para extrair a

cafeína pelas diferentes unidades industriais [27]. Para além da água, outros solventes usados são acetato de etilo, cloreto de metileno e dióxido de carbono líquido. Todos os processos são cuidadosamente controlados de maneira que quaisquer possíveis resíduos de solvente permaneçam abaixo dos limites fixados por lei [24].

De acordo com a legislação vigente nos mercados europeus, o descafeinado tem um teor máximo de cafeína de 0,1% para grãos de café torrados e até 0,3% para café solúvel/instantâneo [24].

A preparação do café e conteúdo em diterpenos

Estão disponíveis no mercado várias formas de preparação do café [14]. Todos partem do princípio básico de usar água quente para extrair os óleos essenciais dos grãos moídos.

A forma de preparação e o volume atribuído a uma chávena de café difere de país para país [14]. Uma chávena de café em Portugal corresponde ao pequeno expresso, enquanto nos EUA usa-se maioritariamente café filtrado nas *mug* [24]. Por outro lado, o teor em cafeína e outros compostos é inferior para cafés filtrados, fazendo com que a concentração dos compostos seja semelhante para os dois tipos de chávena [24].

Para a preparação do café expresso usa-se uma máquina que força água quente sob pressão através de uma gaveta com café moído compactado [28]. O expresso é a base de outras bebidas como meia de leite (*caffè latte*), *cappuccino*, *caffè mocha*, *caffè americano*, *caramel macchiato*, *baunilha latte*, entre outros. O café expresso parece ser a forma de preparação da bebida mais consumida em Portugal, sendo comumente denominado de “bica” [29]. O volume médio do café curto é 17 ml, do normal 28 ml e do cheio 47 ml [28].

O café solúvel ou instantâneo é também um dos mais consumidos em Portugal. Este café é preparado através de uma mistura de café moído e água, que posteriormente passa por

processos de concentração e secagem, de onde resulta um pó que tem fácil dissolução em água [25].

No café filtrado usa-se um filtro de pano ou papel para retenção das borras de café, sendo muito popular nos EUA e Europa central [30].

No café percolado a água é colocada num compartimento inferior de uma cafeteira italiana (*Caffettiera Moka*), que após aquecimento entra em ebulição e sobe por um canal onde entra em contacto com o café moído, produzindo um líquido que é recolhido num compartimento superior da cafeteira [30].

No café preparado com uma cafeteira francesa (prensa ou *cafetière*), o café moído é colocado num pote onde se adiciona água quente [14]. A mistura fica em contacto 3 a 5 minutos, após o qual se pressiona um êmbolo que deixa passar a infusão através de pequenos furos, retendo o café moído [14].

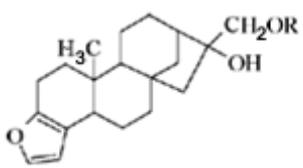
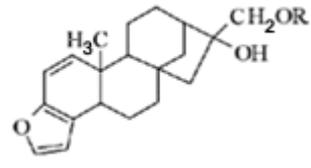
O café turco (*Türk kahvesi*) é feito com recurso a uma cafeteira de cobre denominada de *cezve* [14]. Deita-se o café moído, açúcar e água, levando a mistura a ferver. É mais consumido na Turquia, Grécia e Médio Oriente [14].

Para além destas formas de preparar o café existem inúmeras substâncias aromatizantes que se podem juntar. As duas principais são o açúcar e leite, mas também se pode adicionar natas, chocolate, canela, aromatizantes e especiarias, entre muitos outros [14].

De acordo com o método de preparação do café, o conteúdo em substâncias lipídicas derivadas dos grãos de café, nomeadamente, os diterpenos cafestol e caveol, é diferente [31]. Este facto é relevante, tendo em conta que o consumo de café pode condicionar aumentos nos níveis de colesterol no sangue, dependendo da forma de preparação (Tabela 3) [15]. O cuidado com a ingestão de gorduras é aconselhável a todos os indivíduos, particularmente ao diabético, uma vez que valores aumentados de LDL constituem um factor de risco para doenças coronárias. Parece ser preferível consumir café filtrado ao invés de outros tipos de

preparação sem filtragem [31], uma vez que as substâncias lipídicas são removidas no café filtrado [32,33].

Tabela 3 – Conteúdo do café em diterpenos, cafestol e caveol, nas diferentes formas de preparação do café [15].

		Cafestol (mg/100 ml)	Caveol (mg/100ml)
			
	Expresso	0.1 – 1.9	0.1 – 2.6
	Filtrado	0 – 0.1	0 – 0.1
	Prensa Francesa	1.5 – 3.7	1.7 – 5.3
	Café Turco	0.3 – 6.7	0.1 – 7.1

(Adaptado de: Ranheim, T., & Halvorsen, B. (2005). Coffee consumption and human health – beneficial or detrimental?)

Constituintes do café

O café é uma bebida muito complexa encontrando-se-lhe mais de mil compostos químicos, incluindo hidratos de carbono, lípidos, compostos azotados, vitaminas, minerais, alcalóides e compostos fenólicos [34].

A composição química dos grãos de café é influenciada por factores genéticos, ambientais e culturais, e especialmente pelo processamento (colheita, armazenamento, torrefacção e moagem), que contribui directamente para as características organolépticas do café [24].

Durante a torrefacção ocorrem mudanças químicas consideráveis que são responsáveis pelo aroma e sabor final da bebida, que fazem do café um dos produtos mais transformados durante o processamento [24].

ÁGUA

Em relação ao conteúdo de água, os grãos verdes de café apresentam 60 a 65%, passando para 5% após a torrefacção [35].

O teor de humidade dos grãos de café está relacionado com o seu armazenamento, sendo a humidade máxima recomendada de 12,5% [35]. Se os grãos ficarem expostos a humidades mais elevadas favorece-se o aparecimento de microrganismos e mudança da cor dos grãos [35].

CAFEÍNA

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um alcalóide farmacologicamente activo, que pertence ao grupo das xantinas. A principal fonte alimentar deste composto é o café [36], constituindo cerca de 0,9 a 2,5% da composição de um grão. Segundo dados reportados na

literatura, o teor de cafeína (Tabela 4) depende da espécie do grão, do processo de torrefacção e da intensidade da moagem [37].

Tabela 4 – Teores de cafeína em diferentes tipos de café, de acordo com o seu volume [38].

TIPOS DE CAFÉ	mL (chávena)	mg de cafeína	mg cafeína / 100mL café
Filtrado	236	108	45,4
Expresso	44	77	173,6
Café instantâneo	236	57	24,1
<i>Caffè latte</i>	354	75	21,1
<i>Cappuccino</i>	354	75	21,1
<i>Mocha</i>	354	95	26,8
Americano	473	225	47,6
Descafeinado filtrado	236	6	2,4
Descafeinado instantâneo	236	3	1,1

(Adaptado de: *Caffeine Content of UK and Europe Drinks*)

A cafeína é inodora e possui um sabor amargo que contribui para o paladar característico do café [26]. Embora não possua valor nutricional, tem sido considerada uma substância ergogénica natural e encontra-se presente em diversos tipos de produtos comerciais que são consumidos diariamente, como fármacos, café, chá, chocolate, cacau, refrigerantes e bebidas energéticas [26]. É o estimulante mais usado a nível mundial e possui a capacidade de indução de dependência, que por ser mínima é livremente comercializada [26].

Após a ingestão são necessários 45 minutos para que a cafeína seja completamente absorvido no estômago e intestino delgado, atingindo uma concentração máxima na corrente sanguínea entre 15 a 120 minutos [39]. A metabolização do café ocorre no fígado, numa reacção catabolizada pelo citocromo P450, que remove o grupo metil, dando origem a três grupos de metilxantinas: paraxantina (84%), teobromina (12%) e teofilina (4%) [40]. Cada um destes componentes tem um papel diferente na fisiologia humana. Particularmente, a paraxantina amplifica a lipólise, a teobromina estimula a vasodilatação e aumenta o débito urinário e a teofilina tem, sobretudo, um papel no metabolismo glicolítico [40].

É hoje consensual que o principal mecanismo de acção da cafeína surge pela competição com o neurotransmissor adenosina ao nível dos seus receptores, amplamente espalhados pelo organismo humano [41]. A adenosina está associada à indução do sono, à broncoconstrição, à inibição da secreção gástrica, da lipólise, da libertação de renina e de certos neurotransmissores, entre outros, efeitos opostos aos descritos para a cafeína [41].

O teor de cafeína por chávena varia em função do volume da bebida e da composição do lote do café [34]. Está quantificado o teor de cafeína (Tabela 2) nas duas plantas de café mais cultivadas em todo o mundo, sendo que o café arábico contém cerca de 36-112 mg de cafeína (em 100 ml de café), enquanto o café robusta contém de 56-203 mg/100 ml [34]. Contudo, as concentrações de cafeína são altamente variáveis: o mesmo tipo de grão de café,

passando pelo mesmo o processo de torrefacção, pode conter diferentes níveis de cafeína, variando de 130 a 282 mg por 240 ml [34].

No que diz respeito ao café expresso (150 ml), Ranheim *et al.* [15], referem, num artigo de revisão de 2005, que o valor padrão de cafeína é de 58 mg, variando entre 30 e 175 mg. Especificamente, num expresso cheio, normal e curto, o teor médio de cafeína é de 88 mg, 72 mg e 62 mg, respectivamente [15]. Relativamente a Portugal, verifica-se que a espécie mais consumida é o café robusta (*Coffea Canephora*) que, tal como referido anteriormente, apresenta cerca do dobro do teor de cafeína quando comparado ao arábico [14].

Embora o café seja hoje reconhecido como uma bebida que traz benefícios para a saúde, sobretudo em situações de inflamação crónica [42], não pode ser considerado como uma substância exclusivamente benigna. As principais inquietações perante o consumo de café dizem respeito sobretudo aos efeitos da cafeína, de onde se destacam os seguintes: síndrome da abstinência, aumento da actividade basal do SNC, aumento da ansiedade e/ou insónia e baixo peso à nascença em filhos de grávidas consumistas [43]. Contudo, a maior parte destes efeitos podem ser atenuados e/ou anulados através de um consumo controlado de café, com doses diárias mais baixas, sabendo-se que mesmo para estas doses se verificam efeitos metabólicos salutares [44]. Outra possibilidade proposta pelos cientistas é o consumo de descafeinado ao invés de café com cafeína, havendo estudos que mostraram resultados equivalentes na redução de marcadores inflamatórios para as duas formas de café [45].

ÁCIDO CLOROGÉNICO

O ácido clorogénico (ACG) é um composto fenólico e constitui o maior componente presente no café [42]. Encontra-se em diferentes percentagens nas várias espécies de café, sendo o café Robusta o que apresenta maior concentração destes compostos [42].

O ACG é formado através de uma reacção de esterificação entre o ácido quínico com vários ácidos cinâmicos, como o ácido cafeico, ácido felúrico, ácido cumárico e ácido cafeoilquínico [46].

A concentração de ACG é dependente tanto do tipo de grão de café como da duração e intensidade do processo de torrefacção [47]. Durante o processo de torrefacção estes compostos fenólicos sofrem elevada degradação, sendo o café levemente torrado o que contém maior quantidade de ACG e ácido cafeico. Para os consumidores regulares, o café pode ser a principal fonte de ACG da dieta [48].

A acção antioxidante é a mais estudada dos compostos fenólicos prevendo-se que estes compostos exerçam efeitos positivos contra doenças crónicas degenerativas [49], cardiovasculares [50] e cancerígenas [51]. Além disso, vários estudos referem que os ácidos clorogénicos podem ter um papel na inibição de transportadores dependentes de glicose e produção de glicose-6-fosfato no intestino, na estimulação da produção da hormona *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) pelos enterócitos, no aumento da utilização da glicose hepática e na diminuição da libertação hepática de glicose no plasma através da diminuição/inibição da hidrólise da glicose-6-fosfatase (G6F) [52].

É de realçar, no entanto, que um estudo veio demonstrar a capacidade de um derivado neutro dos ACG, formado durante a torrefacção, de inibir a recaptação da adenosina [52]. Este composto apresenta uma afinidade três vezes superior à da cafeína para os receptores da adenosina. Trata-se da 3,4-diferuloil-1,5-quinolactona, um composto formado a partir dos ACG, parecendo ser apenas um de muitos compostos isoméricos provavelmente com a mesma actividade [53]. Esta descoberta poderá servir de justificação da sensação de "estímulo" descrita também após a ingestão de café descafeinado [53].

TRIGONELINA E ÁCIDO NICOTÍNICO

A trigonelina é uma N-metil betaína essencial para o sabor e aroma do café. Sofre uma degradação intensa durante o processo de torrefacção, formando as piridinas e o N-metilpirrol, que são importantes contribuintes do aroma do café [54], e o ácido nicotínico, que é uma vitamina do grupo B.

Os legumes são dos alimentos que apresentam maiores teores de trigonelina, principalmente ervilhas, grão-de-bico e lentilhas, com valores da ordem dos 100-300 $\mu\text{g/g}$ [55]. No entanto, o café apresenta teores cerca de 10 vezes superiores.

O ácido nicotínico e a sua amida (nicotinamida) encontram-se mais amplamente distribuídos na natureza, tomando frequentemente o nome conjunto de niacina ou vitamina B₃. Estes compostos formam o núcleo funcional dos nucleótidos piridínicos NAD e NADP, a forma activa desta vitamina [56]. São importantes transportadores de electrões numa grande variedade de reacções de oxidação/redução. Sendo assim, o café é um dos únicos alimentos que, mediante um processo tão rigoroso como a torrefacção, produz uma vitamina importante para o metabolismo humano [56]. É durante a torrefacção que a trigonelina sofre desmetilação para formar o ácido nicotínico, em quantidades que podem chegar próximos a 20 mg 100g⁻¹ de café torrado [56]. A quantidade média de ácido nicotínico presente num café é de 1 a 3 mg por 240 ml [34] e quanto maior a temperatura de torrefacção, maior é a conversão para ácido nicotínico [57].

LÍPIDOS

O café apresenta níveis relativamente elevados de lípidos, dos quais cerca de 70% são triacilgliceróis [34]. Os diterpenos, cafestol e caveol, são constituintes singulares que se encontram na fracção lipídica do café [35]. A quantidade dos diterpenos presentes no café depende do da espécie de café, do processo de torrefacção e, particularmente, do modo de

preparação [34]. O cafestol encontra-se nos grãos de café Arábica e Robusta, enquanto o caveol apenas está presente nos grãos Arábica [34].

Os lípidos são importantes para qualidade do café, tanto para o aroma como para o sabor, sendo que durante a torrefacção concentram-se nas áreas externas no grão [34]. Parte dos lípidos são perdidos no processo de torrefacção e moagem, facto que explica a melhor qualidade dos cafés que apresentam maiores teores de lípidos [34].

Ensaio controlados permitiram observar que os diterpenos eram responsáveis pelo efeito hipercolesterolemiantes associado ao consumo de café não filtrado [15]. O cafestol e caveol ficam retidos no filtro de papel ou algodão, enquanto que o café preparado sem filtração contém 1-2g de lípidos por litro, dos quais cerca de 10% são diterpenos [58]. Contudo, alguns estudos demonstraram que o café filtrado pode, igualmente, ter um efeito hipercolesterolemiantes, apesar de menos potente quando comparado com café não filtrado [58]. Este dado poderá justificar maior cuidado no consumo de café no doente com dislipidémia, independentemente da forma de preparação. Em relação ao expresso, apesar de ter uma elevada concentração de diterpenos, é uma fonte intermédia de cafestol e caveol (4mg/chávena) dado o pequeno volume de cada dose [34].

HIDRATOS DE CARBONO

Os hidratos de carbono representam cerca de 50% dos compostos do café, sendo a grande maioria polissacarídeos (celulose, amido, etc) [25]. Ao formarem complexos com proteínas e fenóis, contribuem para a viscosidade do café expresso e consequentemente para a estabilidade do creme característico [25]. Dos monossacarídeos presentes, a sacarose é a maior representante e contribui para o sabor, aroma e coloração do café pós-torrefacção [25].

PROTEÍNAS E AMINOÁCIDOS

Apesar da maior parte do conteúdo de proteínas e aminoácidos do café permanecer insolúvel no resíduo da preparação do café, as proteínas contribuem para o sabor e coloração do café torrado. Este é um grupo muito importante de compostos que sofrem diversas reacções químicas que caracterizam o aroma agradável de cafés de elevada qualidade [35].

Durante o processo de torrefacção as proteínas sofrem desnaturação e/ou reagem com compostos fenólicos e açúcares, numa reacção denominada de *Maillard*, formando compostos aromáticos [35]. Em função da intensidade deste processo, a perda de proteínas durante a torrefacção pode ser de 20 a 40% [35].

MINERAIS

O café é constituído por mais de 30 tipos de minerais. Os mais significativos são o potássio, magnésio, cálcio, sódio, ferro, manganês, zinco, cobre, estanho, níquel, chumbo, cobalto, rubídio, cádmio, entre outros [35].

Dentre estes compostos, o potássio representa cerca de 40% do total de minerais dos cafés arábico e robusta [35].

Consequências orgânicas do consumo de café

Apesar de a literatura científica recente ter vindo a destacar o potencial do café na saúde humana, o seu consumo tem sido classicamente associado a patologias como hipertensão e dislipidémia [24].

Existe ainda uma generalizada falta de informação quanto a esses benefícios, persistindo muitos mitos e preconceitos sobre a relação entre consumo de café e a saúde do

indivíduo [24]. No passado, estudos epidemiológicos podem ter exacerbado os riscos para a saúde resultantes do consumo de café, por não terem separado esse consumo de comportamentos de risco, como tabaco e sedentarismo [24].

Os inconvenientes do café estão sobretudo associados aos efeitos da cafeína e diterpenos (Tabela 5) [26].

Tabela 5 – Efeitos agudos e crónicos do consumo de cafeína [26].

INGESTÃO DE CAFEÍNA	
Efeitos agudos	Efeitos crónicos
↑ Absorção hepática de glicose	↑ Termogénese
↑ Glicémia	↑ Habituação
↑ Insulinémia	
↓ Absorção de glicose	↑ Sensibilidade à insulina
↓ Sensibilidade à insulina	
↑ Mobilização de ácidos gordos livres	↓ Risco de diabetes tipo 2
↑ Produção de peptídeo-C	

(Adaptado de: Yi-Fang, C. (2012). Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention)

De entre estes efeitos destaca-se a elevação da pressão arterial para consumos agudos, observando-se apenas pequenos aumentos sobretudo em indivíduos não consumidores

regulares e verificando-se a diminuição deste efeito para consumos a longo prazo. Portanto, apesar do consumo habitual de cafeína resultar num certo grau de tolerância ao efeito pressor deste composto, os resultados de vários ensaios clínicos sugerem que esta tolerância não é completa, mesmo nos consumidores diários de café [59,60]. Os estudos sobre os efeitos do consumo de café por longos períodos na pressão arterial têm dado resultados pouco claros e, por vezes, contraditórios, sendo o seu efeito no desenvolvimento de hipertensão arterial provavelmente diminuto [34].

Os diterpenos encontram-se na fracção lipídica do café, sendo removidos quando o café é filtrado por papel ou algodão. O café não filtrado contém 1-2 g de lípidos por litro, dos quais cerca de 10 % são diterpenos [57]. Apesar da elevada concentração de diterpenos observada no café expresso, esta forma da bebida é uma fonte intermédia de cafestol e caveol (4 mg/chávena), dado o pequeno volume de cada dose [61]. Ensaio controlados permitiram observar que os diterpenos eram responsáveis pelo efeito hipercolesterolemiantes associado ao consumo de café não filtrado [15]. Vários ensaios clínicos permitiram concluir que o consumo de café fervido aumentava de forma dependente da dose a concentração sérica de colesterol LDL e colesterol total, enquanto que o consumo de café filtrado praticamente não alterava estes parâmetros [62].

O consumo agudo de cafeína provoca intolerância à glicose e insensibilidade à insulina, enquanto que o consumo crónico condiciona apenas pequenos efeitos sobre o metabolismo da glicose [63].

Um efeito bastante conhecido do consumo de cafeína é a potenciação da insónia. No entanto sabe-se que consumidores habituais de café desenvolvem tolerância a este efeito. Outros efeitos conhecidos da cafeína são o aumento da taxa metabólica e da diurese [64], efeitos resultantes essencialmente do antagonismo dos receptores da adenosina.

Embora ainda seja necessária mais investigação, os dados actuais sugerem que o café parece não ser tão prejudicial como antes considerado [28]. O consumo de café não agrava o controlo da diabetes nem aumenta o risco de complicações desta doença. Descobertas recentes do provável papel do café na redução do risco de neoplasias são muito importantes para os diabéticos, visto estes doentes serem particularmente susceptíveis ao desenvolvimento de neoplasias diversas [28]. No geral, o consumo moderado de café é seguro para diabéticos, obesos, doentes cardiovasculares e população geral, e, inclusive tem sido associado a mortalidade mais baixa na população geral e diabética [28].

Consumo de café e diabetes tipo 2

Em 2002, van Dam RM *et al.* [65] fizeram um estudo prospectivo de uma amostra de 17.111 homens e mulheres holandeses, entre os 30 e os 60 anos de idade, que mostrou que os indivíduos que consumiam pelo menos sete chávenas de café por dia tinham cerca de 50% de menor probabilidade de desenvolver DM2. Com a demonstração desta correspondência estatisticamente significativa, o consumo de café foi, então, associado a um risco substancialmente menor de desenvolver esta doença [65]. Desde então, outros estudos epidemiológicos têm verificado esta relação noutras populações.

Em 2009, foi publicada uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos prospectivos sobre consumo de café e a DM2 [3]. Esta meta-análise abrangia estudos de oito países diferentes (Holanda, Estados Unidos da América, Finlândia, Japão, Suécia, Singapura, Porto Rico e Reino Unido), tendo os autores chegado à conclusão que o consumo de 3 a 4 chávenas de café por dia diminuía o risco de desenvolver DM2 em aproximadamente 25%, quando comparado com consumo nulo ou inferior a 2 chávenas por dia [3]. Ainda mostrou

que, cada chávena adicional de café, até 6-8 chávenas por dia, associava-se a um risco de 5-10% mais baixo de desenvolver DM2 [3].

Com os estudos abrangidos por esta meta-análise [3] e mais cinco estudos epidemiológicos publicados posteriormente [66–70] que confirmaram esta associação em diferentes populações, adicionados à relação dose-resposta (menor incidência de DM2 para consumos superiores de café), pode-se inferir que existem fortes indiciadores da veracidade da associação entre o consumo de café e a menor incidência de DM2.

Hipóteses de mecanismos

Embora vários estudos tenham sugerido que o efeito protector do consumo de café no risco de DM2 seja biologicamente plausível, até ao momento, pouco se sabe sobre os mecanismos subjacentes [71].

A maior parte do conhecimento sobre o efeito dos componentes do café no metabolismo da glicose é baseado em estudos *in vitro* e animais, sendo a sua relevância pouco clara no que diz respeito ao desenvolvimento da DM2 em humanos [72].

Têm sido propostas várias explicações (Tabela 6) para esclarecer o efeito protector do consumo de café no risco de DM2, incluindo os efeitos de diferentes componentes do café sobre a sensibilidade à insulina e a função das células beta-pancreáticas [71]. A ingestão de café parece melhorar a tolerância à glicose, através da activação do metabolismo energético e aumento da sensibilidade à insulina e função das células beta-pancreáticas [65,73] e também parece exercer uma actividade antioxidante, agindo como sequestrador de radicais livres [42], embora os mecanismos moleculares permaneçam desconhecidos.

Os compostos que têm mostrado mais potencial em influenciar os processos metabólicos são os alcalóides (cafeína e trigonelina), os compostos fenólicos (ACG) e os diterpenos (cafestol e caveol) [42].

Tabela 6 – Componentes do café e respectivos mecanismos possíveis do efeito do metabolismo [72].

Componente	Mecanismos sugeridos
Cafeína	Diminuição do armazenamento de glicose através da libertação aumentada de adrenalina ou antagonismo do receptor da adenosina
	Aumento da expressão de proteínas desacopladoras e oxidação de lípidos.
Ácido clorogénico	Propriedades antioxidantes
	Redução da absorção hepática de glicose através da inibição da glicose-6-fosfatase
	Efeitos na composição de tecidos mineralizados através da acção como quelante metálico
	Redução da absorção intestinal de glicose através da inibição da glicose-6-fosfato-translocase 1 com aumentos subsequentes nos níveis de GLP-1
Magnésio	Co-factor de enzimas envolvidas na fosforilação essenciais no metabolismo glicolítico; pode afectar a actividade do receptor de insulina através de efeitos na afinidade do receptor hormonal ou viscosidade membranar

(Adaptado de: *van Dam, R. Coffee and type 2 diabetes: From beans to beta-cells. 2006*)

ACÇÃO SOBRE O DISPÊNDIO ENERGÉTICO

Esta hipótese foi uma das primeiras a ser colocada e diz respeito ao acréscimo do consumo de energia que a cafeína determina. Fisiologicamente, a cafeína condiciona diversas

alterações que suportam esta teoria, tais como, bloqueio do receptor da adenosina [74], aumento dos níveis de cAMP [75] e incremento transitório da taxa metabólica basal [76]. No entanto, para que estes efeitos causem impacto é necessário o consumo de quantidades elevadas de cafeína, desde 600 a 1200 mg/dia (uma chávena de café filtrado contém cerca de 100 mg) [76].

Paradoxalmente, o consumo agudo de cafeína conduz a uma intolerância à glicose e insensibilidade à insulina, enquanto o consumo crónico tem apenas pequenos efeitos sobre o metabolismo da glicose [63]. Este efeito agudo reflecte a diminuição do armazenamento de glicose [76], que se deve, provavelmente, ao aumento da libertação de adrenalina [77]. Porém, estes efeitos agudos da cafeína, através do aumento dos níveis de adrenalina, não podem ser extrapolados para os efeitos do consumo de café a longo prazo, porque os efeitos agudos da cafeína sobre os níveis da adrenalina diminuem após ingestão contínua [78].

Para além disso, uma vez que tem sido demonstrado que o consumo de descafeinado manifesta uma associação semelhante ao café normal, é pouco provável que a cafeína tenha um papel na associação negativa com o desenvolvimento de DM2 [79,80].

São outros efeitos biológicos conhecidos da cafeína a oxidação de gorduras, o aumento da mobilização de glicogénio muscular e da lipólise e diminuição da gordura corporal [81,82].

ACÇÃO SOBRE O METABOLISMO GLICOLÍTICO

Vários mecanismos têm sido propostos para esclarecer a relação benéfica do ACG no metabolismo da glicose. O ACG e a trigonelina tem mostrado reduzir precocemente os níveis de glicose e insulina no sangue, em provas de tolerância à glicose oral (PTGO) [83]. Desta forma, o café parece reduzir a hiperglicemia pós-prandial e, conseqüentemente, evitar a ocorrência de DM2 [84]. De acordo com um estudo transversal multi-étnico o efeito do café

está positivamente relacionado com a sensibilidade à insulina, enquanto o descafeinado parece ter maior efeito na melhoria da função das células-beta pancreáticas [85].

Vários autores têm proposto diversos mecanismos explicativos da influência do ACG na homeostasia da glicose: decréscimo da digestão de hidratos de carbono e da absorção de glicose [86], modificação das respostas às incretinas [51] e diminuição da produção hepática de glicose [87].

Em primeiro lugar, o ACG pode atrasar a absorção de glicose no intestino através da inibição dos transportadores de glicose dependentes do sódio presentes nos enterócitos (D). Segundo Matsui *et al.* (2001), a inibição da acção da α -glicosidases intestinais pelos ACG é um dos possíveis mecanismos protectores. Outro estudo em humanos mostrou que o consumo de descafeinado atrasa a absorção de glicose e possivelmente estimula a secreção da incretina GPL-1 (*glucagon-like-peptide-1*) [51]. O GPL-1 tem efeitos benéficos sobre a capacidade de resposta das células beta-pancreáticas à glicose [82]. Estas observações estão em concordância com dados de um estudo francês que aponta a maior força desta associação quando o café é consumido, especialmente, na hora do almoço [67]. Estes efeitos podem explicar o porquê da diminuição da glicémia após uma ingestão oral de glicose [88], no entanto não explica quando a carga de glicose é feita via intravenosa [89].

Em segundo lugar, estudos realizados *in vitro* e em animais [79], demonstraram que o ACG e os seus metabolitos podem diminuir a produção hepática de glicose através da inibição da enzima glicose-6-fosfatase. A G6P catalisa a reacção terminal da glicogenólise e gluconeogénese, duas vias hepáticas responsáveis pela formação de glicose [83]. Embora tenha sido questionado se o ACG chega ao fígado de forma intacta [81], visto que apenas os metabolitos do ACG foram detectados na circulação sanguínea após o consumo de café [90], dados de um estudo metabólico feito em pacientes com ileostomia sugerem que a maior parte

do ACG assimilado no jejuno-íleo é absorvido individualmente e pode ser metabolizado extensivamente no fígado [91].

EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANTI-OXIDANTES

Vários estudos ligaram a inflamação subclínica ao risco de DM, visto que frequentemente se verifica elevações nas citocinas IL-6, IL-1B e TNF- α que apontam para a inflamação das ilhas pancreáticas e apoptose das células β [92]. Muitas doenças crónicas, como a diabetes, têm na sua génese algum grau de inflamação [93]. Os constituintes do café podem reduzir a inflamação crónica, que por sua vez protegem contra a degradação do ADN e, em última instância, podem melhorar o risco de desenvolvimento da doença [94]. O café ao evidenciar influência na redução dos marcadores da inflamação pode ser uma mais-valia na limitação da pegada das doenças crónicas na população [41].

Mais recentemente tem surgido uma hipótese explicativa que aborda os efeitos na inflamação subclínica de vários componentes do café (Tabela 7). A mediação do *stress* oxidativo pode ter um impacto significativo na resistência à insulina e complicações da diabetes [41].

Devido ao seu elevado teor em antioxidantes [96], o café pode contribuir para a capacidade antioxidante total da dieta que é necessária para reduzir o *stress* oxidativo e, conseqüentemente, conduz a condições desfavoráveis ao desenvolvimento de diabetes [97].

Em particular, o ACG, os diterpenos e a trigonelina parecem modular as vias inflamatórias, o que resulta numa melhoria da sensibilidade à insulina. [95].

Esta hipótese tem sido intensivamente estudada, tendo vários autores demonstrado o papel destes compostos na regulação das vias inflamatórias [98].

Tabela 7 – Efeito do consumo de café nos mediadores imunes e marcadores de *stress* oxidativo [95]

Marcadores de inflamação subclínica	Consumo de café		
	0 chávenas/dia	4 chávenas/d	8 chávenas/d
IL-6 (pg/mL)	1,09 (0,3 – 1,75)	1,17 (0,75 – 1,95)	1,24 (0,85 – 1,77)
IL-18 (pg/mL)	118 (88 – 162)	105 (86 – 153)	108 (80 – 156)
MIF (ng/mL)	10,5 (7,8 – 14,7)	10,9 (8,2 – 14,3)	10,7 (8,7 – 12,7)
IL-1ra (pg/mL)	296 (208 – 472)	315 (241 – 480)	331 (261 – 500)
Adiponectina (ng/mL)	7957 (6317 – 10901)	7764 (6499 – 11074)	8421 (6634 – 11256)
Leptina (ng/mL)	25,7 (13,9 – 46,8)	26,7 (15,4 – 47,9)	31,7 (18,2 – 57,1)
PCR (mg/L)	1,24 (0,50 – 1,89)	1,12 (0,72 – 3,69)	1,32 (0,63 – 2,40)
Amiloide sérica (mg/L)	3,20 (1,90 – 6,60)	3,50 (2,10 – 8,80)	4,10 (2,80 – 7,30)
Marcadores de <i>stress</i> oxidativo			
8-Isoprostano (pg/mL)	80 (39 – 152)	77 (29 – 155)	67 (19 – 140)
Nitrotirosina (nmol/L)	42 (5 – 145)	43 (5 – 161)	50 (5 – 172)

(Adaptado de: Kempf, Kerstin, et al., 2010. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial.)

Um estudo finlandês testou os efeitos do consumo de café com doses sucessivamente crescentes: abstinência no primeiro mês, quatro chávenas/dia no segundo mês e oito chávenas/dia no terceiro mês. O consumo de café parece ter efeitos benéficos sobre alguns marcadores de inflamação subclínica (diminuição dos valores de interleucina 18 e 8-isoprostrano) que são também considerados factores de risco para a DM2 e obesidade [95].

A fetuína-A é um biomarcador de inflamação e função hepática, que é secretado pelos hepatócitos e tem efeitos na sinalização da insulina via inibição dos receptores de insulina presentes no fígado e tecidos esqueléticos [99]. Esta glicoproteína tem sido associada a insulinoresistência e risco aumentado de DM2. O consumo de café está associado a níveis mais baixos de fetuína-A, para além dos marcadores inflamatórios [99].

Outro estudo epidemiológico demonstrou a existência de níveis mais elevados de adiponectina em consumidores regulares de café [100]. Em contraste com outras adipocitocinas, a diminuição da expressão de adiponectina está relacionada com resistência a insulina e valores mais altos protectores do desenvolvimento de diabetes [100].

Embora as associações epidemiológicas apresentem ainda algumas limitações, as indicações da investigação clínica são promissoras [90,101]. Apesar de ser prematuro falar do café como possível profiláctico contra a resposta inflamatória, é um alimento altamente promissor ao mostrar grande impacto nos marcadores da inflamação [41].

OUTROS EFEITOS HORMONAIS

Os autores de uma revisão sistemática sugerem existir diferenças na força da associação inversa entre café e risco de DM2 entre os géneros feminino e masculino [64], favorecendo as mulheres. Além disso, estudos observacionais e experimentais apontam a importância do papel das hormonas sexuais no desenvolvimento da DM2 [102]. Por outro

lado, o consumo de café altera os níveis plasmáticos de hormonas sexuais e de *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) [103].

A SHBG é uma hormona sintetizada principalmente no fígado e liga-se a androgénios e estrogénios em circulação, regulando a fracção biologicamente activa de hormonas sexuais [104]. Recentemente tem sido demonstrado que a SHBG tem também um papel como mediador do sistema de sinalização das hormonas sexuais, na medida em que se liga a receptores da membrana celular de várias células e regula a sinalização dos esteróides [104].

Níveis baixos de SHBG têm sido relacionados com maior risco de desenvolver DM2, tendo os autores de um artigo posto a hipótese de que o café pode alterar o metabolismo da SHBG [69]. Os resultados desse estudo mostraram que o consumo de café ou apenas cafeína isolada aumentam os níveis plasmáticos de SHBG, não se verificando a mesma associação com o descafeinado o que, contrariamente à grande maioria dos outros estudos nesta área, sugere que a cafeína possa ser um componente-chave [69].

Tendo em conta que alguns dos principais componentes do café (cafeína, cafestol e o caveol) alteram a expressão e actividade das enzimas hepáticas [105] e a SHBG é sintetizada e metabolizada no fígado [104], alguns autores sugerem que o consumo de café possa afectar o metabolismo da SHBG neste órgão e influenciar os seus níveis plasmáticos [106].

OUTRAS ÁREAS SOB INVESTIGAÇÃO

Têm sido propostos outros mediadores da associação negativa do café com a diabetes. Algumas das teorias foram examinadas num estudo prospectivo holandês, onde participaram 40.011 pessoas, com um *follow-up* médio de 10 anos [66]. Os autores concluíram que o consumo de café está associado com um menor risco de DM2 mas que não pode ser explicado pelo efeito do magnésio, potássio, cafeína ou da pressão arterial [66].

Conclusão

A diabetes é um dos maiores problemas de saúde do mundo, estimando-se que o número de indivíduos afectados aumente em 65% até o ano 2025, apontando para 380 milhões de diabéticos. Na Europa, prevê-se que no ano 2030, um em cada dez indivíduos entre os 20 e os 79 anos de idade terá desenvolvido diabetes. Em 2012, segundo a SPD, 39,2% da população portuguesa, entre os 20 e os 79 anos (3 091 mil indivíduos) sofrem de diabetes ou de hiperglicémia intermédia.

A DM2 é caracterizada por hiperglicémia combinada com resistência à insulina e deficiência relativa desta hormona, sendo influenciada maioritariamente por factores de estilo de vida como a alimentação, actividade física, obesidade e idade.

O café é uma bebida consumida em todo o mundo, apresentando-se como um produto crucial para a economia e política de muitos países. A associação entre o consumo de café e o risco de DM2 é de considerável importância visto que o café, sendo amplamente consumido em todo o mundo, qualquer efeito que possa causar na saúde dos consumidores poderá determinar consequências em termos de saúde pública.

Estudos epidemiológicos recentes têm associado o consumo regular e moderado de café a uma possível redução no risco de desenvolver DM2.

O primeiro estudo a demonstrar esta relação foi feito por van Dam *et al.* em 2002, tendo mostrado que o consumo de três a quatro chávenas de café por dia está associado a um menor risco, de cerca de 25%, de desenvolver DM2, em comparação com a ausência de consumo ou consumos inferiores a duas chávenas por dia. De entre os estudos epidemiológicos que sustentam esta associação, a dose mais apontada para causar este efeito corresponde a pelo menos 4 chávenas, de 150 ml cada, de café por dia ou o equivalente a 400 mg de cafeína por dia. Outro estudo encontrou uma relação dose-dependente, ou seja, por

cada chávena de café adicional às 4 chávenas apontadas no estudo acima, reduz-se o risco relativo em 7 a 8%.

Embora os estudos epidemiológicos sugiram esta associação, são incapazes de inferir um efeito causal. Como tal, os ensaios clínicos são necessários para estudar o efeito de uma intervenção num ambiente controlado.

O principal desafio aos investigadores é identificar quais os compostos do café que surtem este efeito e de que maneira, se este efeito é realmente causado por uma substância bioactiva conhecida ou se o composto responsável ainda não foi identificado, se se trata de um efeito de apenas uma substância ou será cumulativo entre os diversos componentes do café e, ainda se se deve ao facto de os consumidores de café substituírem outras bebidas por esta.

Embora ainda não exista consenso sobre estas questões, têm sido propostas algumas teorias plausíveis, dentro as quais se destacam:

- i. Teoria do dispêndio energético, que defende que a cafeína ao estimular o metabolismo aumenta o gasto de energia, através da acumulação de concentração de cAMP, que condiciona um aumento da taxa metabólica basal. Uma limitação desta teoria é que são necessários níveis elevados de cafeína, cerca de 6 a 12 chávenas de café por dia.
- ii. Hipótese do metabolismo glicolítico, onde o ACG parece atenuar a digestão de hidratos de carbono e de absorção de glicose, desempenhando um papel importante na homeostasia da glicose.
- iii. Efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos compostos ACG, diterpenos e trigonelina, que parecem modular as vias inflamatórias, resultando numa melhoria da sensibilidade à insulina.

Apesar das indicações dos benefícios desta bebida, há que ter em conta que o café possui também efeitos prejudiciais, sobretudo causados pela cafeína e diterpenos, tais como, aumento da tensão arterial, aumento do colesterol no sangue, insónia e dependência. Estes efeitos desaparecem quase na totalidade com o consumo regular e preferência por café filtrado. Embora ainda seja necessário mais investigação, os dados actuais sugerem que o café não é tão prejudicial como antes considerado, não aumentando o risco nem causando o aparecimento de neoplasias na população diabética, doenças cardiovasculares, hipertensão ou acidente vascular cerebral.

Mais pesquisas são necessárias para se tirar conclusões firmes, mas os dados actuais sugerem que o café, consumido em quantidades moderadas, pode ser apreciado com segurança por pessoas saudáveis e pela população diabética, podendo mesmo ser útil na prevenção da diabetes.

Em termos de trabalhos futuros, será necessário responder a uma série de questões, tais como: se se trata de uma mistura de mecanismos fisiológicos a produzir esta associação negativa entre o consumo de café e a diabetes; se realmente se conhece a fundo a composição do café; se este efeito será produzido pelo conjunto destes compostos e não apenas por uma acção específica de um deles; se o café possui actividade bioactiva intrínseca, que concentração é necessária e em que tecidos para surtir estes efeitos; quais os mecanismos que podem ter impacto verdadeiro sobre a fisiologia humana; que biomarcadores são os mais apropriados para as medições; quais as variáveis de confundimento dos estudos; quais as quantidades, tipo e modo de preparação do café surtem este tipo de efeitos na fisiologia humana; que pacientes podem consumir livremente café e quais os que devem ter cuidados. Deste modo, os estudos prospectivos e estudos em contexto clínico são os mais adequados para dar resposta a estes temas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Fernando, pela disponibilidade e contributo indispensáveis para a elaboração deste trabalho mas, acima de tudo, pelo incentivo e amabilidade facultadas em todos os momentos.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra pela excelência de formação que me ofereceu ao longo do curso.

À minha família, à minha mãe, ao meu pai e aos meus irmãos Miguel e Daniel, um sentido e profundo reconhecimento pelo apoio incondicional e paciência ao longo destes anos. À minha avó, por me ter ensinado tudo o que de bom possuo em mim.

Ao Ricardo, uma das pessoas que mais contribuiu para a minha formação, sobretudo desportiva, mas também académica e pessoal. Obrigada pelo apoio absoluto, conselhos sábios e coragem.

Aos meus amigos, Ana Luísa, Rita, Marta, Sara, Sofia, Santiago, Carlos, Nuno e Délio, por terem contribuído para as melhores recordações que levo de Coimbra para a vida.

Às professoras Irmã Adelaide e Prof. Maria dos Santos, por terem sido um dos pilares da minha educação, ensinaram-me disciplina e perseverança.

A todos os que contribuíram de alguma forma para a minha formação, colegas, docentes, médicos e enfermeiros muito obrigada.

Referências bibliográficas

- [1] *World Health Organization (WHO): Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases* Geneva: WHO/FAO. Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases; 2003.
- [2] *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006.
- [3] Huxley, H. 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 / Vol. 169 (No.22) Dec 14/28*
- [4] Boavida, José Manuel, et al. (2013). *Diabetes: Factos e Números 2012 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.* Sociedade Portuguesa de Diabetologia. ISBN: 978-989-96663-1-3
- [5] Development and Implementation of a European Guideline and Training Standards for Diabetes Prevention [website]. [Acedido em 15 de Dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.image-project.eu/>.
- [6] DIABETES & OBESITY: TIME TO ACT. *International Diabetes Federation.* [website]. [Acedido em 27 de Dezembro de 2012]. Disponível em: <https://www.idf.org/node/1200>.
- [7] Sullivan PW, Ghushchyan V, Ben-Joseph RH. The effect of obesity and cardiometabolic risk factors on expenditures and productivity in the United States. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16(9):2155-2162.
- [8] Ringborg A, Martinell M, Stalhammar J, Yin DD, Lindgren P. Resource use and costs of type 2 diabetes in Sweden: estimates from populationbased register data. *Int J Clin Pract.* 2008; 62 (5):708-716.
- [9] Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006; 332(7533): 73-78.
- [10] Woodward M., Zhang X, Barzi F, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care.* 2003; 26 (2):360-366.
- [11] Butt, M. S., & Sultan, M. T. (2011). Coffee and its consumption: Benefits and risks. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Vol.51, Pag. 363–373.
- [12] *Department of Agriculture Agricultural Research Service: USDA National Nutrient Database for Standard Reference* 2007.
- [13] *World Resources Institute.* (2011). Earth trends data tables: Energy and resources. [website] [Acedido em 13 de Janeiro de 2013]. Disponível em: http://www.earthtrends.wri.org/searchable_db/index.php?theme=8&variable_ID=1677&action=select_countries.
- [14] *International Coffee Organization* [website]. [Acedido em 18 Janeiro 2013]. Sobre o café. Disponível em: www.ico.org.
- [15] Ranheim, T., & Halvorsen, B. (2005). 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. *Molecular Nutrition Food Research*, 49, 274–284. [Acedido em 21 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200400109>.

- [16] Pimentel G., Zemdegs JCS, Theodoro JA, Mota JF. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr*. 2009; 16.
- [17] Barbagallo M, Dominguez LJ (2007) Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 458:40–47.
- [18] Direção Geral de Saúde (DGS) [website]. [Acedido em 7 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/>.
- [19] *International Diabetes Federation (IDF)* [website]. [Acedido em 18 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.idf.org/>.
- [20] Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP) [website]. [Acedido em 20 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.apdp.pt/>.
- [21] Yanagimoto, K., Ochi, H., Lee, K. G., Shibamoto, T., Antioxidative activities of fractions obtained from brewed coffee. *J. Agric. Food Chem*. 2004, 52, 592–596.
- [22] Duarte, J. & Lima, L., (2011). *Café e os seus benefícios terapêuticos – Dossier de Imprensa 2011*.
- [23] Eira MTS, Silva EAA, Castro RD, Dussert S, Walters C, Bewley JD, Hilhorst H. Coffee Seed Physiology. *Braz J Plant Physiol, Campinas, SP*. 2006;18(1):149-64.
- [24] *Institute for Scientific Information on Coffee (ISIC)* [website]. [Acedido em 20 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.coffeeandhealth.org>.
- [25] *European Coffee Federation* [website]. [Acedido em 26 de Janeiro de 2013]. The European Coffee Report 2008. Disponível em: <http://www.ecf-coffee.org>.
- [26] Yi-Fang, Chu. (2012). *Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention*. ISBN: 9780470958780.
- [27] *Coffee Science Information Centre* [website]. [Acedido em 22 de Janeiro de 2013]. Coffee and Health. Disponível em: <http://www.cosic.org>.
- [28] Cunha R. O café irá revolucionar a Medicina. 2ª ed. *Café & Saúde*. 2008.
- [29] Azevedo A, Barros H. Coffee and myocardial infarction: heterogeneity of an association in Portuguese men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Apr;13(2):268-73.
- [30] Viani, R., Coffee, in: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft, Weimheim 1986, pp. 315–339.
- [31] Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindström J, Jousilahti P: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middleaged Finnish men and women. *JAMA* 2004, 291(10):1213-1219.
- [32] Zock PL, Katan MB, Merkus MP, van Dusseldorp M, Harryvan JL: Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* 1990, 335(8700):1235-1237.
- [33] Weusten-Van der Wouw MPME, Katan MB, Viani R, Huggett AC, Liardon R, Lund-Larsen PG, Thelle DS, Ahola I, Aro A, Meyboom S, Beynen AC: 3 Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994, 35(8):721-733.

- [34] Higdon, J. V., & Frei, B. (2006). Coffee and health: A review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46, 101–123. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1080/10408390500400009>. Accessed 06.11.11.
- [35] Trugo LC. Analysis of coffee products. In: Trugo LC, Finglas PM, editores. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. 2ª ed. vol. 3, Academic Press: Elsevier Science. 2003. p. 1498-1506.
- [36] Graham DM: Caffeine: its identity, dietary sources, intake and biological effects. *Nutr Rev* 1978, 36(4):97-102.
- [37] Alves, R., et al.(2009). Benefícios do café na Saúde: Mito ou realidade?. *Quim. Nova*, Vol. 32, No. 8, 2169-2189.
- [38] Caffeine Content of UK and Europe Drinks [website]. [Acedido em 13 de Fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.energyfiend.com/caffeine-content-uk-europe-drinks>.
- [39] Sinclair CJD, Geiger JD: Caffeine use in sport: a pharmacological review. *J Sports Med Phys Fitness* 2000, 40(1):71-79.
- [40] Kalow W, Tang BK: The use of caffeine for enzymatic assays: A critical appraisal. *Clin Pharmacol Ther* 1993, 53(5):503-514.
- [41] Nehlig, A., Daval, J.-L., Debry, G., Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action biochemical, metabolic and psychostimulant effects, *Brain Res. Rev.*, 17, 139-170, 1992.
- [42] Frost-Meyer, N., Logomarsino, J., (2012). Impact of coffee components on inflammatory markers: A review, *Journal of functional foods* 4, 819-830.
- [43] Dorea, J. G., & da Costa, T. H. M. (2005). Is coffee a functional food? *British Journal of Nutrition*, 93, 773–782.
- [44] Kotani, K., Tsuzaki, K., Sano, Y., Maekawa, M., Fujiwara, S., Hamada, T., & Sakane, N. (2008). The relationship between usual coffee consumption and serum C-reactive protein level in a Japanese female population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46, 1434–1437.
- [45] Fukushima, Y., Kasuga, M., Nakao, K., Shimomura, I., & Matsuzawa, Y. (2009). Effects of coffee on inflammatory cytokine gene expression in mice fed high-fat diets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 11100–11105.
- [46] Moreira RFA, Trugo LC, De Maria CAB. Componentes voláteis do café torrado, parte 2: compostos alifáticos, alicíclicos e aromáticos. *Quím Nova*. 2000;23(2):195-203.
- [47] Cammerer, B., & Kroh, L. W. (2006). Antioxidant activity of coffee brews. *European Food Research and Technology*, 223, 469–474.
- [48] Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates—nature occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agr*. 1999;79:362–72.
- [49] Daglia M, Papetti A, Gregotti C, Berte F, Gazzani G. In vitro antioxidant and ex-vivo protective activities of green and roasted coffee. *J Agr Food Chem*. 2000;48: 1449-54
- [50] Rosner SA, Akesson AA, Stampfer MJ, Wolk A. Coffee consumption and risk of myocardial infarction among older swedish women. *Am. J. Epidemiol*. 2007; 165:288–93.

- [51] Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, Trevisi P, Martelli C, Nardi G, Donato F. Coffee consumption reduces the risk of 153 hepatocellular carcinoma independently of its etiology: a case-control study. *J Hepatol.* 2005; 42:528–34.
- [52] Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:728-33.
- [53] Paulis, T., Schmidt, D.E., Bruchey, A.K., Hirby, M.T., McDonald, M.P., Commers, P., Lovinger, D.M., Martin, P.R., Dicinnamoylquinidines in roasted coffee inhibit the human adenosine transporter, *Europ. J. Pharmacol.*, 442, 215-223, 2002.
- [54] Digby, J. E., McNeill, E., Dyar, O. J., Lam, V., Greaves, D. R., & Choudhury, R. P. (2010). Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in adipocytes demonstrated by suppression of fractalkine, RANTES, and MCP-1 and upregulation of adiponectin. *Atherosclerosis*, 209, 89–95.
- [55] Zwart, F.J., Slow, S., Payne, R.J., Lever, M., George, P.M., Gerrard, J.A., Chambers, ST., Glycine betaine and glycine analogues in common foods, *Food Chem.*, 83, 197-204, 2003.
- [56] Votavova, L., Voldrich, M., Sevcik, R., Cizkova, H., Mlejnecka, J., Stolar, M., & Fleisman, T. (2009). Changes in antioxidant capacity of Robusta coffee during roasting. *Czech Journal of Food Science*, 27, S49–S52.
- [57] Stadler, R. H., Varga, N., Milo, C., Schilter, B., Vera, F. A., & Welte, D. H. (2002). Alkylpyridiniums. 2. Isolation and quantification in roasted and ground coffees. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 1200–1206.
- [58] Ratnayake WM, Hollywood R, O’Grady E, Stavric B. Lipid content and composition of coffee brews prepared by different methods. *Food Chem Toxicol.* 1993 Apr;31(4):263-9.
- [59] James JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. *Psychosom Med.* 2004 Jan-Feb;66(1):63-71.
- [60] Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr.* 1999 Nov;53(11):831-9.
- [61] De Roos B, Meyboom S, Kosmeijer-Schuil TG, Katan MB. Absorption and urinary excretion of the coffee diterpenes cafestol and kahweol in healthy ileostomy volunteers. *J Intern Med.* 1998 Dec;244(6):451-60.
- [62] Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol.* 2001 Feb 15;153(4):353-62.
- [63] Du Y et al. (2007) Association of serum caffeine concentrations with serum glucose levels in caffeine-drug users and non-users – results of German National Health Surveys. *Diabetes Obes Metab*; 9: 756-8.
- [64] Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Aug; 39 (2):127-53.
- [65] van Dam RM et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002 ; 360 : 1477-8. *Lancet* 2002 ; 360 : 1477-8.
- [66] Zhang Y et al. 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 Feb 17.

- [67] Van Dieren S et al. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52 : 2561-9.
- [68] Sartorelli DS et al. Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010 ; 91 : 1002-12.
- [69] Oba S et al. Consumption of coffee, green tea, oolong tea, black tea, chocolate snacks and the caffeine content in relation to risk of diabetes in Japanese men and women. *Br J Nutr* 2010 ; 103 : 453-9.
- [70] Boggs DA et al. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 960-6.
- [71] Goto, Atsushi, et al., Coffee and Caffeine Consumption in Relation to Sex Hormone–Binding Globulin and Risk of Type 2 Diabetes in Postmenopausal Women. (2011). *Diabetes.diabetesjournals.org*. *Diabetes*, Vol. 60, January 2011.
- [72] van Dam, R. Coffee and type 2 diabetes: From beans to beta-cells. 2006; *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2006) 16, 69-77.
- [73] Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 703–704
- [74] Nawrot, P., et al., (2003) Effects of caffeine on human health. *Food additives and contaminants*, 2003, Vol. 20, No.1, 1-30.
- [75] Fisone G, Borgkvist A, Usiello A: Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Science*, 2004, 61, 857–872.
- [76] Acheson, K. J. et al., (1980) Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol.33, pag. 989, 1980
- [77] Thong FS, Graham TE. Caffeine-induced impairment of glucose tolerance is abolished by beta-adrenergic receptor blockade in humans. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2347-52.
- [78] Robinson LE, Savani S, Battram DS, McLaren DH, Sathasivam P, Graham TE. Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes. *J Nutr* 2004;134: 2528-33.
- [79] 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: 1-8.
- [80] Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, Boozer CN. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *Int J Obes* 2005; 29: 1121 - 9.
- [81] Spriet, L. L., MacLean, D. A., Dyck, D. J., Hultman, E., et al., Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *Am. J. Physiol.* 1992, 262, E891–E898.
- [82] Astrup, A., Breum, L., Toubro, S., Hein, P., Quaade, F., The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1992, 16, 269 –277.
- [83] Van Dijk AE et al. (2009) Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. *Diabetes Care* ; 32 : 1023-5.

- [84] Yamaji T et al. (2004) Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. *Diabetologia*; 47 : 2145-51.
- [85] Loopstra-Masters RC et al. (2011) Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia*; Volume 54; 320 – 328.
- [86] Narita, Y., et al., (2009). Kinetic Analysis and Mechanism on the Inhibition of Chlorogenic Acid and Its Components against Porcine Pancreas α -Amylase Isozymes I and II. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol.57, pag. 9218-9225, 2009.
- [87] Bassoli B. et al., (2008). Chlorogenic acid reduces the plasma glucose peak in the oral glucose tolerance test: effects on hepatic glucose release and glycaemia. *Cell Biochemistry and Function*. Vol.26, Pag.320-328, 2008. DOI: 10.1002/cbf.1444
- [88] Feinberg LJ, Sandberg H, De Castro O, Bellet S. Effects of coffee ingestion on oral glucose tolerance curves in normal human subjects. *Metabolism* 1968; 17: 916 - 22.
- [89] Jankelson OM, Beaser SB, Howard FM, Mayer J. Effect of coffee on glucose tolerance and circulating insulin in men with maturity-onset diabetes. *Lancet* 1967; 1: 527-9.
- [90] Svilaas A, Sakhi AK, Andersen LF, Svilaas T, Strom EC, Jacobs DRJ, et al. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. *J Nutr* 2004; 134: 562 - 7.
- [91] Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *J Nutr* 2001; 131: 66 - 71.
- [92] Das, A., & Mukhopadhyay, S. (2011). The evil axis of obesity, inflammation and type-2 diabetes. *Molecular Cell Biology*, 11, 23–31.
- [93] Libby, P. (2007). Inflammatory mechanisms: The molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition Reviews*, Vol.65, S140– S146.
- [94] Cardenas, C., Quesada, A. R., & Medina, M. A. (2011). Antiangiogenic and anti-inflammatory properties of kahweol, a coffee diterpene. *PLoS One*, 6. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0023407>. Accessed 10.11.11.
- [95] Kempf, Kerstin, et al., (2010). Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *American Society for Nutrition. Am J Clin Nutr* 2010; 91: 950–7.
- [96] Mattila P et al.(2006). Phenolic acids in berries, fruits, and beverages. . *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; VOL.54: Pag.7193-9.
- [97] Psaltopoulou T et al. (2010). The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses. *Rev Diabet Stud*; 7: 26-35.
- [98] Chung J., et al.,(2007) 3-Methyl-1,2-cyclopentanedione Down-Regulates Age-Related NF- κ B Signaling Cascade. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. VOL.55, Pag.6787-6792, 2007
- [99] Ix, JH et al., (2008). Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older people. *JAMA*. 2008 Jul 9; 300(2):182-8. doi: 10.1001/jama.300.2.182
- [100] Imatoh, T. (2011). Coffee consumption but not green tea consumption is associated with adiponectin levels in Japanese males. *European Journal of Nutrition* 2011.50:279

- [101] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? the common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:816-823.
- [102] Rincon J, et al., Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes* 1996; 45: 615–621.
- [103] London S, Willett W, Longcope C, McKinlay S. Alcohol and other dietary factors in relation to serum hormone concentrations in women at climacteric. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 166–171
- [104] Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974; 3: 69–96. PMID: 4134992
- [105] Park BK, Kitteringham NR. Assessment of enzyme induction and enzyme inhibition in humans: toxicological implications. *Xenobiotica* 1990;20: 1171–1185.
- [106] Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, Hankinson SE, Tworoger SS. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2009;115: 2765–2774

Tabela 8 – Critérios de diagnóstico de diabetes [20]

Critérios de diagnóstico de diabetes
<p><u>1. Glicémia em jejum ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)</u></p> <p>Jejum definido como ausência ou ingestão calórica durante pelo menos 8h¹.</p>
<p><u>2. Sintomas de hiperglicémia e glicémia plasmática ocasional ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)</u></p> <p>Glicémia ocasional definida como a qualquer hora do dia independentemente do tempo decorrido desde a última refeição. Os sintomas clássicos de hiperglicémia incluem a poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada¹.</p>
<p><u>3. Glicémia plasmática às 2-h de uma PTGO ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)</u></p> <p>A prova deve ser realizada como descrita pela OMS, utilizando uma sobrecarga de glicose equivalente a 75g, dissolvida em água.</p>
<p><u>4. HbA1c $\geq 6.5\%$</u></p>

(Adaptado de: Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal)

¹ Na ausência de hiperglicémia inequívoca, estes critérios devem ser confirmados através da repetição do teste num dia diferente.