

Kahve ve Diyabet

Coffee and Diabetes Mellitus: Review

Yasemin ERTAŞ,^a
Gamze AKBULUT^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yasemin ERTAŞ
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
yaseminertas@gazi.edu.tr

ÖZET Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunun kalıtsal veya sonradan edinilmiş eksikliği ve insülin direnci ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM ise en yaygın görülen metabolik hastalıklardan biridir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre; dünyada diyabetli bireylerin sayısı 371 milyondur ve yalnızca 2012 yılında 4,8 milyon bireyin ölümüne neden olmuştur. Günümüzde Tip 2 DM riskinin önlenmesinde diyetin makro besin ögesi bileşimi dışında mikro besin öğelerinin de etkili olduğu bilinmektedir. Kahve, dünya çapında en fazla tüketilen içeceklerden biridir ve yapısında kafein de dâhil olmak üzere birçok biyoaktif molekül bulunmaktadır. Yaklaşık 240 mL'lik bir fincan kahve Tip 2 DM riskinin azalmasında potansiyel etkili bileşiklerden; 72-130 mg kafein, 85-420 mg klorojenik asit ve 7 mg magnezyum içermektedir. Yapılan birçok prospektif çalışma kafeinli ve kafeinsiz kahvenin doza bağlı olarak farklı cinsiyet ve ırklar üzerinde Tip 2 DM riskini azalttığını kanıtlamıştır. Epidemiyolojik verilerin ışığında yapılan meta-analiz çalışması, günlük içilen her bir fincan kahvenin Tip 2 DM riskini %7 oranında azaltıcı etki gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca şeker ile tatlandırılmış 1 porsiyon içeceğin 1 kupa (≈275 mL) kahve ile değiştirilmesi sonucu Tip 2 DM riskinin %17 azaldığı bildirilmiştir. Son yıllarda kafeinsiz kahvenin de Tip 2 DM riskini azalttığını bildiren çalışmalar ile birlikte kahve bileşiminde özellikle antioksidan etkisi bulunan klorojenik ve kafeik asit üzerine yapılan çalışmalar artmıştır. Ayrıca kahvenin insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransı üzerine de olumlu etkileri vardır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; kahve; kafein; klorojenik asit

ABSTRACT Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease caused by inherited or acquired deficiency in insulin secretion and by decreased responsiveness of the organs to secrete insulin. Type 2 DM is one of the most common metabolic illnesses worldwide. According to the International Diabetes Federation's data; the number of individuals with diabetes in the world is 371 million, and DM caused 4.8 million death, only in 2012. Today, micronutrients are known to be effective in the prevention the risk of Type 2 DM regardless of the macronutrient composition of the diet. Coffee is reported to be among the most widely consumed beverages in the world, and it contains several bioactive molecules, including caffeine in its composition. Approximately 240 mL cup of coffee contains 72-130 mg of caffeine, 85-420 mg chlorogenic acid and 7 mg of magnesium. Several prospective studies were conducted with caffeinated and decaffeinated coffee have proved to reduce the risk of Type 2 DM in a dose-dependent manner on different gender and races. Meta-analysis of epidemiological data reported that drinking a cup of coffee daily exerted a 7% decreasing effect on the risk of Type 2 DM. Additionally, the replacement of one serving of sugar-sweetened beverage with 1 cup (≈237 mL) of coffee was associated with a risk reduction of 17%. In recent years, increment of studies reporting a risk reduction in type 2 DM with the consumption of decaffeinated coffee, increased number of researches focused on chlorogenic acid and caffeic acid which have antioxidant characteristics. In addition, coffee also have a positive effect on insulin resistance and impaired glucose tolerance.

Key Words: Diabetes mellitus; coffee; caffeine; chlorogenic acid

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunun kalıtsal veya sonradan edinilmiş eksikliği ve insülin direnci ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM ise en yaygın görülen metabolik hastalıklardan biridir.¹ Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre; dünyada diyabetli birey sayısı 371 milyondur ve diyabet yalnızca 2012 yılında 4,8 milyon bireyin ölümüne neden olmuştur.² Günümüzde Tip 2 DM riskinin önlenmesinde diyetin makro besin ögesi bileşimi dışında mikro besin öğelerinin de etkili olduğu bilinmektedir.³

Kahve, dünya çapında en fazla tüketilen içeceklerden biridir ve yapısında kafein de dâhil olmak üzere birçok biyoaktif molekül bulunmaktadır. Bunlar; lipitler, polisakkaritler, fenolik bileşikler ve minerallerdir.⁴ Kavrulmuş kahve çekirdeği, %38-42 karbonhidrat, %11-17 lipit, %10 protein, %4,5-4,7 mineral, %2,7-3,1 klorojenik asit, %2,4-2,5 alifatik asitler ve %1,3-2,4 kafein içermektedir.⁵ Yaklaşık 240 mL'lik bir fincan kahve Tip 2 DM riskinin azalmasında potansiyel etkili bileşiklerden; 72-130 mg kafein, 85-420 mg klorojenik asit ve 7 mg magnezyum içermektedir.⁶⁻⁸ Kahve tüketimi kafein içeriği nedeniyle kan basıncı ve plazma homosistein düzeylerinin yükselmesi gibi bazı kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilendirilse de; birçok çalışma düzenli kahve tüketiminin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmadığını bildirmiştir.^{9,10} Yetişkin bireyler ve gebe kadınlar için günlük kafein ve magnezyum alım önerileri Tablo 1'de verilmiştir.^{11,12}

Kahve ile alınan kafein barsaklarda oldukça hızlı ve yüksek oranda emilirken, klorojenik asidin üçte biri emilir.¹³ Alınan klorojenik asidin kalanının ise kolonda hidrolize olarak bir miktar kafeik aside ve diğer bileşenlerine ayrıldığı düşünülmektedir.¹⁴ Klorojenik asit ve metaboliti kafeik asidin

yapılan çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar ile antioksidan oldukları belirlenmiştir.¹⁵⁻¹⁷

Son yıllarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma uzun süreli kahve tüketiminin doza bağlı olarak Tip 2 DM riskini azalttığını göstermiştir. Bu azalma kafeinli ve kafeinsiz kahvenin her ikisi için de farklı cinsiyet ve farklı toplumlar üzerinde yapılan çalışmalar ile incelenmiştir. Bu derleme ile kahve ve diyabet riski arasındaki ilişki, kahve bileşenlerinin potansiyel etkileri ve kahvenin biyolojik göstergeler üzerine etkilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

KAHVE TÜKETİMİ VE DİYABET RİSKİ

Kahve tüketimi ve Tip 2 DM riski arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla 30-60 yaş arası 17,111 Alman erkek ve kadın takip edilmiş ve potansiyel etkili değişkenlerin çıkarılmasının ardından, günde yedi fincan ve üzeri kahve tüketen bireylerde iki ve daha az tüketenlere göre Tip 2 DM riskinin %50 daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada üç-dört fincan ve beş-altı fincan kahve tüketenler için bu risk sırasıyla; %21 ve %27 oranında daha düşüktür.¹⁸ Bir başka prospektif kohort çalışmasında, "The Nurses' Health Study" ve "Health Professionals's Follow-up Study" verileri kullanılmıştır. Toplam 41 934 erkek ve 84 276 kadın üzerinde yapılan çalışmada; hiç kahve tüketmeyenler referans alınarak <1 fincan, 1-3 fincan, 4-5 fincan ve >6 fincan kahve tüketenler için Tip 2 DM riskinin erkeklerde sırasıyla; %2, %7, %29 ve %54 oranlarında, kadınlarda ise 1-3 fincan, 4-5 fincan ve >6 fincan kahve için sırasıyla; %1, %30 ve %29 oranlarında düştüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada, kafeinsiz kahve tüketimi de sorgulanmış ve günde dört fincan ve daha fazla kafeinsiz kahve tüketiminin tüketmeyenlere göre riski, erkeklerde %26, kadınlarda ise %15 azalttığı bulunmuştur.¹⁹ İsveçli 1361 kadın üzerinde yapılan bir başka araştırmada, yaş, sigara içme durumu, düşük fiziksel aktivite, eğitim, beden kitle indeksi (BKİ), serum kolesterol ve trigliserit düzeyine göre düzeltme yapıldıktan sonra azalan risk oranları, günde iki fincan ve daha az kahve tüketenler ile kıyaslandığında; üç-dört fincan için %44, beş-altı fincan için %55, altı fincan ve üstü için %43 olarak

TABLO 1: Yetişkin bireyler ve gebe kadınlar için günlük kafein ve magnezyum alım önerileri (mg).

	Erkek	Kadın	Gebe Kadın
Kafein*	400	400	300
Magnezyum	400-420	310-320	350-360

* Tüketimi sağlık sorunlarına neden olmayacak üst düzey.

belirlenmiştir.²⁰ Benzer bir başka çalışmada, 4055 İngiliz erkek ve 1768 kadın 11,7 yıl süreyle izlenmiştir. Olası faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra hiç kahve tüketmeyenlere göre bir fincan, iki-üç fincan ve üç fincandan fazla kahve tüketenlerde Tip 2 DM riskinde sırasıyla; %17, %15 ve %20 oranında azalma gösterilmiştir. Kafeinsiz kahve tüketenlerde ise; 2-3 fincan ve >3 fincan tüketenler arasında Tip 2 DM riski sırasıyla; %13 ve %35 oranlarında düştüğü bulunmuştur.²¹ "Singapore Chinese Health Study" verileri kullanılarak toplam 36 908 erkek ve kadın üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre; günde dört fincan ve üzeri kahve tüketiminin hiç kahve tüketmeyenlere göre Tip 2 DM riskini %30 azalttığı gösterilmiş ve düzenli kahve tüketiminin Asyalı erkek ve kadınlarda Tip 2 DM riskini azaltmada ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.²² Ortalama 10 yıl süreyle takip edilen toplam 40,011 katılımcılı Hollanda çalışmasında, günde 4,1-6 fincan kahve tüketimi ile riskin %23 oranında riskin azaldığı bulunmuş ve kan basıncı, magnezyum, potasyum ve kafeine göre düzeltme yapıldığında; günlük en az üç fincan kahve ve/veya çay tüketiminin Tip 2 DM riskini yaklaşık %42 azalttığı bildirilmiştir.²³ Afrikalı Amerikan kadınlar üzerinde yapılmış benzer bir başka prospektif çalışmanın sonuçlarına göre ise; 46 906 kadın 12 yıl boyunca takip edilerek Tip 2 DM riski hiç kahve tüketmeyenlere göre kıyaslandığında, 0-1 fincan, 1 fincan, 2-3 fincan ve 3-4 fincan kahve tüketimi için riskin sırasıyla; %6, %10, %18 ve %17 oranında riskin azaldığı bildirilmiştir.²⁴ Toplam 69 532 Fransız kadın üzerinde sürdürülen ortalama 11 yıllık prospektif kohort çalışmasında günde üç fincan ve üzeri kahve tüketenler, hiç kahve tüketmeyenlerle kıyaslandığında; kahve tüketiminin Tip 2 DM riskinde %27 azalma sağladığı bulunmuştur. Bu ters ilişkinin öğle öğünü zamanında tüketilen 1,1 fincan ve üzeri (görece risk: 0,66, 0,57-0,76) kafeinli ve kafeinsiz kahvenin her ikisi için de sağlandığı gösterilmiştir.²⁵ Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise, kaynatılmış kahve ile Tip 2 DM riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Günde bir fincandan az kahve tüketimi referans alınarak bir-dört fincan, beş-sekiz fincan ve dokuz fincan ve üzeri kahve tüketimi ile Tip 2 DM riskinin sırasıyla; %13, %35 ve

%35 azaldığı gösterilmiştir ve orta seviyede kahve tüketilmesi sayesinde oral antidiyabetik ilaç kullanım riskinin 5-20 yıl ertelendiği sonucuna varılmıştır.²⁶ Şeker içeren içecekler ile Tip 2 DM arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise; 1 porsiyon şekerle tatlandırılmış içeceğin 1 kupa (@275 mL) kahve ile değiştirilmesi sonucu Tip 2 DM riskinin %17 azaldığı bildirilmiştir.²⁷ Daha başka birçok çalışma Tip 2 DM ile kahve tüketimi arasındaki ilişkiyi benzer şekillerde ortaya koymuştur.²⁸⁻³⁰ Yapılan en son meta-analizin sonuçları da; günlük içilen her bir fincan kahvenin Tip 2 DM riskini %7 oranında azaltıcı etki gösterdiğine işaret etmektedir.³¹ Gebelik sırasında gestasyonel diyabetin başlangıcı ile ilgili yapılan ve 1744 kadın üzerinde yürütülen tek epidemiyolojik çalışmaya göre ise; orta seviyede (0,5-7 fincan/hafta) kahve tüketimi hiç kahve tüketilmemesine göre daha düşük diyabet riski ile ilişkilidir.³² Tip 2 DM ve kahve ilişkisini göstermek amacıyla yapılan bazı kohort çalışmalarına ait bilgiler Tablo 2'de özetlenmiştir.¹⁸⁻³²

KAHVENİN BAZI BİLEŞENLERİNİN METABOLİK ETKİLERİ

Kahvenin bileşiminde bulunan kafeinin kısa süreli metabolik çalışmalarda insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu gösterilse de epidemiyolojik çalışmalar uzun dönemde düzenli kahve tüketiminin normal glikoz toleransının sağlanmasında etkili olduğunu göstermektedir.³³⁻⁴⁰ Kafein Tip 2 DM riskini azaltmadaki etkisini daha çok enerji metabolizmasını ve termogenezi uyararak dolaylı yollardan sağlamaktadır.⁴ Son yıllarda kafeinsiz kahvenin de Tip 2 DM riskini azalttığını bildiren çalışmalar ile birlikte kahve bileşiminde özellikle antioksidan etkisi bulunan klorojenik ve kafeik asit üzerine yapılan çalışmalar artmıştır.^{3,8} Kafein, kafeik asit ve klorojenik asidin Tip 2 DM'ye sebep olan insan adacık amiloid polipeptidin toksik formunun oluşumu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm bileşenlerin inhibitör etki gösterdiği ve bu etkinin en fazla kafeik asit ve klorojenik asit tarafından sağlandığı bildirilmiştir.⁴¹ Klorojenik asidin intestinal sistemden glikoz emilimini geciktirdiği ve glikoz-6-fosfataz üzerine inhibitör etki göstererek hepatik glikoz salınımında

TABLO 2: Kahve tüketimi ve Tip 2 DM riskine yönelik kohort çalışmaları.

Kaynaklar	Takip süresi (yıl)	Birey sayısı	Yeni tanı sayısı	Kahve miktarı*	Kahve türü	Görece risk (p<0,05)
van Dam ve Feskens, 2002	7	17 111 erkek ve kadın	306	≤2	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				3-4		0,79 (0,57-1,10)
				5-6		0,73 (0,53-1,01)
				≥7		0,50 (0,35-0,72)
Salazar-Martinez ve ark., 2004	12	41 934 erkek	1333	0	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				1-3		0,93 (0,80-1,08)
				4-5		0,71 (0,53-0,94)
				≥6		0,46 (0,26-0,82)
	18	84 276 kadın	4085	0	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				1-3		0,99 (0,90-1,08)
				4-5		0,70 (0,60-0,82)
				≥6		0,71 (0,56-0,89)
Rosengren ve ark., 2004	18	1361 kadın	74	≤2	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				3-4		0,55 (0,32-0,95)
				5-6		0,39 (0,20-0,77)
				≥7		0,48 (0,22-1,06)
Hamer ve ark., 2008	11,7	5823 erkek ve kadın	387	0	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				<1		0,83 (0,60-1,14)
				2-3		0,85(0,60-1,20)
				>3		0,80(0,54-1,18)
Odegaard ve ark., 2008	5,7	36 908 erkek ve kadın	1889	0	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				<1		0,83 (0,60-1,14)
				2-3		0,85(0,60-1,20)
				≥4		0,80(0,54-1,18)
van Dieren ve ark., 2009	10	40 011	918	0-1	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				1,1-2		0,89 (0,70-1,12)
				2,1-3		0,98 (0,79-1,22)
				3,1-4		0,77 (0,62-0,95)
				4,1-6		0,80 (0,65-0,97)
				>6		0,93 (0,73-1,19)
Boggs ve ark., 2010	12	46 906 kadın	3671	0	Kafeinli	1 (referans)
				<1		0,94 (0,86-1,04)
				1		0,90 (0,81-1,01)
				2-3		0,82 (0,72-0,93)
				>4		0,83 (0,69- 1,01)
Sartorelli ve ark., 2010	11	69 532 kadın	1451	0	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				≤1		1,04 (0,87-1,26)
				1,1-2,9		0,86 (0,73-1,02)
				≥3		0,73 (0,61-0,87)
Hjellvik ve ark., 2011	4	362 045 erkek ve kadın	-	<1	Kaynatılmış	1 (referans)
				1-4		0,87 (0,80-0,95)
				5-8		0,65 (0,59-0,72)
				≥9		0,65 (0,57-0,74)
Zhang ve ark., 2011	7,6	1141 erkek ve kadın	-	0	Kafeinli kafeinsiz birlikte	1 (referans)
				1-2		0,93 (0,55-1,57)
				3-4		0,87 (0,53-1,44)
				5-7		0,72 (0,43-1,23)
				8-11		0,78 (0,44-1,37)
				≥12		0,33 (0,13-0,81)

* 1 fincan kahve ≅ 150 mL.

azalma sağladığı bilinmektedir.^{42,43} Bu verilere ek olarak son zamanlarda yapılan bir araştırmada ilk kez, klorojenik asidin 5' adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivasyonu yoluyla iskelet kasında glikoz taşınmasını uyardığı gösterilmiştir.⁴⁴ Benzer bir çalışmada ise, kafeik asidin iskelet kasında insülininden bağımsız glikoz taşınmasını ve akut AMPK aktivasyonunu sağladığı; ancak klorojenik asidin buna sebep olmadığı bildirilmiştir.⁴⁵ Kahvenin bu fenolik bileşiminin ağırlık kazanımını ve yağlanmayı geciktirici etki göstererek uzun vadede Tip 2 DM riskini azaltmaya katkıda bulunabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur.^{46,47} Yapılan bir rat çalışması ise klorojenik asit ve metabolitin kafeik asidin glikasyon ile oluşan ürünleri azaltıcı etkisi olduğunu göstermiştir.⁴⁸ Kahvenin bileşiminde bulunan ve Tip 2 DM riskini azaltıcı etkisi olan bir diğer bileşen ise magnezyumdur. Magnezyum bu etkisini glikoz metabolizmasındaki kofaktör görevi ile insülin aktivasyonunda rol alarak gerçekleştirmektedir.⁴⁹

KAHVE TÜKETİMİNİN BİYOLOJİK GÖSTERGELER ÜZERİNE ETKİSİ

Son yıllarda kahve tüketiminin adiponektin düzeylerine etkisi üzerine yapılan çalışmalar artmıştır. Adiponektin glikoz katabolizmasında rol oynayan bir hormondur ve diyabetiklerde serumdaki düzeyleri düşüktür.⁴ Yapılan çalışmalar farklı dozlarda kahve tüketimleri ile adiponektin düzeylerinin anlamlı derecede arttığını bildirmiştir.⁵⁰⁻⁵² Aynı zamanda bu çalışmalar inflamasyon göstergesi olan interlökin (IL)-6 ve IL-8 konsantrasyonlarında kahve tüketimi ile birlikte düşüş olduğunu, böylece kahve tüketiminin daha düşük inflamasyon

göstergeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca kahve tüketimi ile bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve hiperinsülinemi prevalansının azaldığını gösteren araştırmalar da vardır.^{39,40,53}

SONUÇ

Birçok epidemiyolojik çalışma, düzenli olarak orta düzeyde kahve tüketiminin Tip 2 DM riskini azalttığını göstermiştir. Kafeinsiz kahvenin de kafeinli kahve ile aynı bulguları vermesi riskin azalmasında kahvenin kafein içeriği dışındaki bileşenlerinin de rol oynadığını ispatlamaktadır. Her ne kadar kahve tüketiminin Tip 2 DM riskini azaltmada olumlu etkisi olsa da; diyet alışkanlıklarının bireye özgü bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalı, diyet bir bütün olarak düşünülmeli ve kahve tüketimi yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıkları ile birlikte ele alınmalıdır. Ayrıca ülkemizde kahve tüketim alışkanlıkları düşünüldüğünde; kahveye eklenen şeker ve kremanın da göz önünde bulundurularak önerilerin bu doğrultuda yapılması gerekmektedir. Türk kahvesinin ve tüketilen diğer kahve çeşitlerinin uzun dönemde Tip 2 DM üzerine etkilerinin araştırılarak çalışmaların yapılması da toplumumuzda kahvenin diyabet riski açısından etkisinin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Tüm bu sebeplerden dolayı diyabetin önlenmesinin temel basamakları olan sağlıklı beslenme, ideal vücut ağırlığının korunması ve yeterli fiziksel aktivite alışkanlığı ile birlikte kahve tüketiminin Tip 2 DM üzerine olumlu etkisi diyabeti önleyici bir unsur olarak değerlendirilmesini; ancak diğer diyet bileşenlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Karthikesan K, Pari L, Menon VP. Protective effect of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid against streptozotocin–nicotinamide generated oxidative stress induced diabetes. *Journal of Functional Foods* 2010;2(2):134-42.
2. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas (update)*. 5th ed. Brussels: IDF; 2012. p.1-9.
3. van Dam RM. Coffee and type 2 diabetes: from beans to beta-cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(1):69-77.
4. Natella F, Scaccini C. Role of coffee in modulation of diabetes risk. *Nutr Rev* 2012;70(4):207-17.
5. Esquivel P, Jimenez VM. Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Research International* 2012;46(2):488-95.
6. McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ. Caffeine content of specialty coffees. *J Anal Toxicol* 2003;27(7):520-2.
7. Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates-nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 1999;79(3):362-72.

8. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46(2):101-23.
9. Andersen LF, Jacobs DR Jr, Carlsen MH, Blomhoff R. Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1039-46.
10. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 2006;113(17):2045-53.
11. Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, Mota JF. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr* 2009;1(1):6.
12. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington DC: The National Academy Press; 2005. p.1-1322.
13. Da Silva RS. Caffeine. In: Gupta RC, ed. *Reproductive and Developmental Toxicology*. 1st ed. London: Elsevier; 2011. p. 355-64.
14. Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *J Nutr* 2001;131(1):66-71.
15. Iwai K, Kishimoto N, Kakino Y, Mochida K, Fujita T. In vitro antioxidative effects and tyrosinase inhibitory activities of seven hydroxycinnamoyl derivatives in green coffee beans. *J Agric Food Chem* 2004;52(15):4893-8.
16. Bouayed J, Rammal H, Dicko A, Younos C, Soulimani R. Chlorogenic acid, a polyphenol from *Prunus domestica* (Mirabelle), with coupled anxiolytic and antioxidant effects. *J Neurol Sci* 2007;262(1-2):77-84.
17. Sato Y, Itagaki S, Kurokawa T, Ogura J, Kobayashi M, Hirano T, et al. In vitro and in vivo antioxidant properties of chlorogenic acid and caffeic acid. *Int J Pharm* 2011;403(1-2):136-8.
18. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360(9344):1477-8.
19. 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.
20. 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.
21. Hamer M, Witte DR, Mosdøl A, Marmot MG, Brunner EJ. Prospective study of coffee and tea consumption in relation to risk of type 2 diabetes mellitus among men and women: the Whitehall II study. *Br J Nutr* 2008;100(5):1046-53.
22. Odegaard AO, Pereira MA, Koh WP, Arakawa K, Lee HP, Yu MC. Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;88(4):979-85.
23. van Dieren S, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, van der A DL, Boer JM, Spijkerman A, et al. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(12):2561-9.
24. Boggs DA, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women. *Am J Clin Nutr* 2010;92(4):960-6.
25. Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, Touillard MS, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guilain B, et al. Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):1002-12.
26. Hjellevik V, Tverdal A, Strøm H. Boiled coffee intake and subsequent risk for type 2 diabetes. *Epidemiology* 2011;22(3):418-21.
27. de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011;93(6):1321-7.
28. Lin WY, Xavier Pi-Sunyer F, Chen CC, Davidson LE, Liu CS, Li TC, et al. Coffee consumption is inversely associated with type 2 diabetes in Chinese. *Eur J Clin Invest* 2011;41(6):659-66.
29. Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, Fabsitz RR, Howard BV. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes in men and women with normal glucose tolerance: the Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(6):418-23.
30. Smith B, Wingard DL, Smith TC, Kritiz-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.
31. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2053-63.
32. Adeney KL, Williams MA, Schiff MA, Qiu C, Sorensen TK. Coffee consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(2):161-6.
33. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2002;25(2):364-9.
34. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, Duncan AM, McLaren DH, Conquer JA, et al. Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):22-8.
35. Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, Marko N, Greer F, Battram D. Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79(7):559-65.
36. Greer F, Hudson R, Ross R, Graham T. Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes* 2001;50(10):2349-54.
37. Thong FS, Derave W, Kiens B, Graham TE, Ursø B, Wojtaszewski JF, et al. Caffeine-induced impairment of insulin action but not insulin signaling in human skeletal muscle is reduced by exercise. *Diabetes* 2002;51(3):583-90.
38. Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE. Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1254-61.
39. 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.
40. Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, Efendic S, Grill V, Hammar N, et al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J Intern Med* 2004;255(6):645-52.
41. Cheng B, Liu X, Gong H, Huang L, Chen H, Zhang X, et al. Coffee components inhibit amyloid formation of human islet amyloid polypeptide in vitro: possible link between coffee consumption and diabetes mellitus. *J Agric Food Chem* 2011;59(24):13147-55.
42. McCarty MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Med Hypotheses* 2005;64(4):848-53.
43. 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.
44. Ong KW, Hsu A, Tan BK. Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: a contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes. *PLoS One* 2012;7(3):e32718.

45. Tsuda S, Egawa T, Ma X, Oshima R, Kurogi E, Hayashi T. Coffee polyphenol caffeic acid but not chlorogenic acid increases 5'AMP-activated protein kinase and insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscle. *J Nutr Biochem* 2012;23(11):1403-9.
46. Thom E. The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. *J Int Med Res* 2007;35(6):900-8.
47. Murase T, Misawa K, Minegishi Y, Aoki M, Ominami H, Suzuki Y, et al. Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/6J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300(1):E122-33.
48. Gugliucci A, Bastos DH, Schulze J, Souza MF. Caffeic and chlorogenic acids in Ilex paraguariensis extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins. *Fitoterapia* 2009;80(6):339-44.
49. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med* 2007;262(2):208-14.
50. 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.
51. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):950-7.
52. Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2011;10:93. doi: 10.1186/1475-2891-10-93.
53. Krebs JD, Parry-Strong A, Weatherall M, Carroll RW, Downie M. A cross-over study of the acute effects of espresso coffee on glucose tolerance and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2012;61(9):1231-7.