

Influência de tinturas de fruto cereja e verde de café no tratamento do Diabetes*

Influences of teinturerie of fruits cherry and green the coffee trait the Diabetes

Luciana Marques Cardoso¹, Tânia Toledo de Oliveira¹, Aloísio da Silva Pinto², Maria Aparecida Leão¹, Agnaldo Rodrigues de Melo Chaves³, Marcelo Rocha da Costa¹, Marilane Kalyetta Almeida Fonseca¹, Ricardo Antônio Zatti¹ & Tanus Jorge Nagem⁴

RESUMO - O consumo de café tem sido associado à menor risco de diabetes. Entretanto, os compostos específicos e os mecanismos responsáveis por este efeito ainda não estão claros. Realizou-se um experimento para avaliar o efeito das tinturas de casca cereja, fruto verde e fruto cereja da planta café (*Coffea arabica* L.) da variedade Catuaí Vermelho em ratos com diabetes induzido por aloxano. Após 30 dias de tratamento, foram coletadas amostras de sangue dos animais para dosagens séricas de glicose, colesterol e triglicérides. As tinturas de casca cereja (1,0 mL), fruto verde (0,5 mL, 1,0 mL e 2,0 mL) e fruto cereja (1,0 mL e 2,0 mL), promoveram aumento significativo nos níveis de colesterol, quando comparado ao grupo doente não tratado. Com relação aos níveis de glicose e triglicérides, observou-se que todas as tinturas reduziram significativamente os valores séricos destes parâmetros. As porcentagens de redução das concentrações de glicose e triaglicérides variaram entre -28% a -49% e -27% a -47%, respectivamente. A diminuição dos níveis de glicose e triglicérides se sobrepõe ao aumento observado do colesterol, indicando que estas tinturas podem ser promissoras como adjuvantes no tratamento da diabetes.

PALAVRAS-CHAVE - tinturas, café, diabetes

SUMMARY - The coffee consumption has been associated with a lower risk of diabetes. However, the specific components and the responsible mechanism for this effect are not clear yet. An experiment was made to evaluate the tinctures of cherry bark, rawed fruit and the cherry fruit of the coffee plant (*Coffea arabica* L.) of the "Red Catuaí" variety, in rats with induced diabetes, by administration of alloxan. After 30 days of treatment, blood samples of the animals were collected for serum glucose, cholesterol and triglycerides. The tinctures of cherry bark (1,0mL), rowed fruit (0,5mL and 2.0 mL), cherry fruit (1,0 mL and 2,0 mL), promoted a significant increase in the levels of cholesterol compared to the sick group not treated. All the tinctures reduced significantly the levels of glucose and triglycerides. The percentages of reduction of the glucose and triglycerides concentrations varied between -28% to -49% and -27% to -47%, respectively. The decrease of the glucose and triglycerides levels overlap the observed cholesterol increase, indicating that these tinctures can be promising as adjuvants in the treatment of diabetes.

KEYWORDS - teinterurerie, coffee, diabetes

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio crônico do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas causado por secreção inadequada e/ou diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina. O efeito no metabolismo decorre da tentativa de garantir o aporte adequado de glicose para as células. Consequentemente há o aumento da glicemia, utilização de quantidades cada vez menores de glicose e mobilização crescente de proteínas e lipídeos⁽¹⁾. A diabetes ocasiona complicações vasculares e neuropatias. Juntos, o acidente vascular cerebral e coronariopatias fazem da diabetes a sétima causa de óbitos no mundo desenvolvido⁽²⁾. Pelo impacto socioeconômico, o DM vem sendo reconhecido, em vários países, como problema de saúde pública com reflexos sociais importantes⁽³⁾. Estima-se que em 2000 havia aproximadamente 150 milhões de pessoas no mundo com diagnóstico da doença e é provável que este número alcance o dobro em 2025⁽⁴⁾. Na Europa, o número de diabéticos em 1994 era de 16 milhões e poderá chegar 24 milhões em 2010⁽⁵⁾. Nos Estados Unidos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estima que mais de 18 milhões de norte-americanos seja portadores de diabetes e que a diabetes tipo 2 corresponde a mais de 90% desse total.

As pesquisas sobre os fatores dietéticos e o risco de diabetes tipo 2 (DM2) focaliza os macronutrientes. Entretanto, micronutrientes e fitoquímicos também podem afetar o metabolismo da glicose⁽⁶⁾.

Evidências epidemiológicas sugerem que o alto consumo de café pode reduzir o risco de DM2⁽⁷⁾. VAN DAN & HU⁽⁸⁾, em uma revisão sistemática sobre o consumo de café e o risco de DM2 identificaram vários estudos de coorte, incluindo 193.473 participantes e 8.394 casos de DM2. Foram encontrados risco relativo de 0,65 (95% de intervalo de confiança) para o maior consumo de café (≥ 6 ou ≥ 7 xícaras por dia) e 0,72 (95% de intervalo de confiança) para o segundo maior consumo (4-6 xícaras por dia) comparado com o menor consumo do produto (0 ou ≤ 2 xícaras por dia), ou seja, os participantes que consumiam 4 a 6 xícaras de café por dia ou maior ou igual a 6 a 7 xícaras tiveram 28% e 35%, respectivamente, menor risco de desenvolverem DM2 comparados com aqueles que consumiam de 0 a 2 xícaras de café por dia.

O café é constituído por cafeína, trigonelina, minerais, ácido clorogênico, ácidos alifáticos, ácido quínico, flavonóides (caempferol, quercetol), carboidratos, aminoácidos totais, aminoácidos livres e lipídeos⁽⁹⁾. Diferenças na composição entre os grãos verdes e torrados, bem como nas espécies e nos procedimentos de extração para preparo da bebida, resultam numa grande diversidade da composição química do produto final^(10,11).

Substâncias presentes no café, como cafeína⁽¹²⁾, ácido clorogênico⁽¹³⁾, magnésio⁽¹⁴⁾ e trigonelina⁽¹⁵⁾ podem afetar o metabolismo de glicose em animais e humanos. Durante o processo de torrefação do café, pode ocorrer a degradação de algumas dessas substâncias, como o ácido clorogênico e a trigonelina. A trigonelina é parcialmente degradada na

Recebido em 30/06/2009

Aprovado em 24/08/2010

¹Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Laboratório Biofarmacos

²Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Veterinária.

³Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Biologia Vegetal, Laboratório de Nutrição e Metabolismo

⁴Universidade Federal de Ouro Preto, Departamento de Química, Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais

torrefação e ocorre a decomposição do ácido clorogênico com formação do aroma volátil, material polimérico (melanoidina) e CO₂. Apesar de termicamente estável, também pode ocorrer pequenos decréscimos de cafeína⁽¹⁶⁾. Assim, os efeitos benéficos da planta café podem ser superiores ao da bebida no tratamento e prevenção da diabetes.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito de tinturas obtidas a partir de *Coffea arabica* L. da variedade Catuaí Vermelho em ratos com diabetes induzida por aloxano.

MATERIAIS E MÉTODOS

O experimento foi realizado no Laboratório Biofármacos do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa (UFV) e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Foram utilizados 132 ratos machos da raça Wistar, com 45 dias de idade, com peso médio de 250 g, oriundos do Biotério do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UFV. Os animais foram acondicionados em gaiolas coletivas, contendo seis animais, em ambiente climatizado, com ciclo claro/escuro de 12 horas, recebendo ração comercial (Labina - Purina®) e água "ad libitum".

Após um período de adaptação de 05 dias, os animais permaneceram em jejum de 16 horas para a indução do diabetes, que consistiu na administração de aloxano (Alloxan Monohydrate Sigma®), também conhecido como 2,3,5,6-tetraoxoexaidropirimidina monoidratada a 15% p/v diluído em solução de NaCl a 0,9% na dose de 60 mg/kg de peso corporal por via intraperitoneal. Em seguida, para evitar a morte dos animais por hipoglicemia, os ratos receberam uma solução hipersaturada de glicose a 90% por 2 dias.

Sete dias após a aplicação do aloxano, parte dos animais foram sacrificados, após jejum de 12 horas, para a determinação dos níveis séricos de glicose. Verificou-se que todos os animais que receberam o aloxano ficaram diabéticos (glicose acima de 180 mg/dL). Foram utilizadas tinturas do café *Coffea arabica* L. da variedade Catuaí Vermelho proveniente de propriedade particular, localizada na cidade de Coimbra-MG. Estas tinturas foram preparadas com 30 g do material diluído em 70 mL de água e 30 mL de álcool de cereal. A solução foi armazenada em vidro âmbar e agitada 2 vezes ao dia por aproximadamente 7 dias.

Os animais foram separados em grupos, aleatoriamente, conforme descrito no Quadro 1. O ensaio biológico teve a duração de 30 dias, sendo que todos os grupos receberam as tinturas por via oral (gavagem), com exceção do grupo diabético (grupo 1) e do grupo controle (grupo 2).

Ao final do tratamento, todos os animais foram sacrificados, devidamente anestesiados com ketamina (180 mg/Kg) e xilazina (10 mg/Kg), por via intraperitoneal. As amostras de sangue (cerca de 5 mL por animal) foram coletadas por punção cardíaca, colocadas em tubos de ensaio e centrifugadas por 15 minutos, para obtenção do soro. Foram analisados os níveis séricos de glicose, colesterol e triacilglicerol, utilizando kits da marca BIOCLIN e o equipamento de dosagens multiparamétrico de Bioquímica (Alizé).

Na análise estatística, cada tratamento foi comparado ao grupo doente não tratado pelo teste de Dunnett, considerando 5% de significância.

RESULTADOS

De acordo com os resultados obtidos (Tabela 1), apenas o G-9 (Aloxano + Fruto cereja 0,5 mL) reduziu o parâmetro colesterol, porém não foi estatisticamente significativo. Os

demais tratamentos aumentaram este parâmetro, sendo que no grupo casca cereja (1,0 mL), fruto verde (0,5 mL, 1,0 mL e 2,0 mL) e fruto cereja (1,0 mL e 2,0 mL) este resultado foi significativo quando comparado ao grupo doente não tratado. Entretanto, com relação ao significado clínico destas variações, observou-se que os tratamentos com as tinturas de café não aumentaram as concentrações de colesterol ao ponto de desenvolverem uma hipercolesterolemia.

Os resultados dos valores médios de triacilglicerol estão apresentados na Tabela 1. Em todos os tratamentos (grupos 3 a 11) observou-se reduções (-27% a -47%) estatisticamente significativas, resultando em valores abaixo do apresentado pelo grupo normal. Os maiores decréscimos, -47%, -46% e -45%, foram observados no G-7 (Fruto verde 1,0 mL + Aloxano), G-3 (Casca cereja 0,5 mL + Aloxano) e no G-11 (Fruto cereja 2,0 mL + Aloxano), respectivamente. E a menor redução (-27%) ocorreu com o G-6 (Fruto verde 0,5 mL + Aloxano). É importante ressaltar, que o G-9, o único que não aumentou os níveis de colesterol, segundo a Tabela 1, promoveu uma diminuição de -43% dos níveis de triacilgliceróis. Assim, observa-se que todos os tratamentos, seja com tinturas de casca cereja, fruto verde ou fruto cereja da planta café, foram benéficos na redução de triacilgliceróis. Ademais, estas reduções são consideráveis do ponto de vista clínico e, possivelmente, estas tinturas poderão ser utilizadas no tratamento da hiperlipidemia.

Esta pode ser uma nova alternativa de uso para o fruto verde do café, que colhidos verdes podem causar prejuízos na colheita. Quando a colheita é feita em grande porcentagem de frutos verdes, são necessários mais litros de café colhido, gerando menor rendimento do que quando se colhe o café já maduro. Isto implica maior utilização de mão de obra, mais gastos com transporte e maior necessidade de área de terreiro para secagem, onerando os custos. A colheita de um fruto verde também necessita de maior esforço em relação a um maduro, o que provoca grande arranquio de folhas e galhos causando injúrias ao cafeeiro. De acordo com os resultados demonstrados na Tabela 1, observou-se que todos os tratamentos foram eficazes na redução da glicose comparados com o grupo de animais doentes não tratados (G-1), sendo estes resultados estatisticamente significativos. Os tratamentos não foram capazes de reduzir os níveis de glicose sanguínea ao ponto de levar os animais à normalidade. Porém, o período da intervenção foi apenas de 30 dias, o que pode não ter sido suficiente para que os animais atingissem níveis de glicose semelhantes ao grupo normal. O G-6 (Fruto verde 0,5 mL + Aloxano) foi o tratamento que mais influenciou na diminuição dos níveis glicose, reduzindo 49%, seguido pelos grupos 11 e 5, que apresentaram porcentagens de redução de 40 e 36%, respectivamente. Estas reduções são consideráveis para uso clínico, uma vez que pacientes com diabetes fazem uso de fármacos hipoglicemiantes por longos períodos. Portanto, as tinturas de casca cereja, fruto verde e fruto cereja da planta café são promissoras no tratamento da diabetes.

GRUPO	TRATAMENTO	DOSE(mL)
G-1	RAÇÃO + ALOXANO	-
G-2	RAÇÃO	-
G-3	RAÇÃO + ALOXANO + CASCA CEREJA	0,5
G-4	RAÇÃO + ALOXANO + CASCA CEREJA	1,0
G-5	RAÇÃO + ALOXANO + CASCA CEREJA	2,0
G-6	RAÇÃO + ALOXANO + FRUTO VERDE	0,5
G-7	RAÇÃO + ALOXANO + FRUTO VERDE	1,0
G-8	RAÇÃO + ALOXANO + FRUTO VERDE	2,0
G-9	RAÇÃO + ALOXANO + FRUTO CEREJA	0,5
G-10	RAÇÃO + ALOXANO + FRUTO CEREJA	1,0
G-11	RAÇÃO + ALOXANO + FRUTO CEREJA	2,0

Quadro 1: Descrição dos grupos avaliados.

TABELA I
Valores médios de colesterol, triacilglicerol e glicose (mg/dL)
em soro sanguíneo de ratos machos submetidos a diferentes
tratamentos e suas respectivas percentagens de variação

Tratamentos	Colesterol		Triacilglicerol		Glicose				
	Conteúdo	% Variação	Conteúdo	% Variação	Conteúdo	% Variação			
G1 = Aloxano + Ração	93,40	A	0	104,03	A	0	343,37	A	0
G2 = Ração	103,68	B	+11	102,61	A	-1	112,83	B	-67
G3 = Aloxano + Casca cereja (0,5 mL)	96,21	A	+3	56,33	B	-46	229,05	B	-33
G4 = Aloxano + Casca cereja (1,0 mL)	107,77	B	+15	70,68	B	-32	241,82	B	-30
G5 = Aloxano + Casca cereja (2,0 mL)	98,36	A	+5	64,78	A	-38	218,27	B	-36
G6 = Aloxano + Fruto verde (0,5 mL)	107,24	B	+15	75,76	B	-27	176,38	B	-49
G7 = Aloxano + Fruto verde (1,0 mL)	99,06	B	+6	54,69	B	-47	246,02	B	-28
G8 = Aloxano + Fruto verde (2,0 mL)	108,88	B	+17	58,71	B	-44	245,39	B	-29
G9 = Aloxano + Fruto cereja (0,5 mL)	88,62	A	-5	59,47	B	-43	228,99	B	-33
G10 = Aloxano + Fruto cereja (1,0 mL)	115,12	B	+23	60,95	B	-41	241,54	B	-30
G11 = Aloxano + Fruto cereja (2,0 mL)	106,15	B	+14	57,42	B	-45	207,50	B	-40

Observação: Letras iguais não diferem estatisticamente pelo teste de Dunnett a 5% de significância o grupo doente não tratado (G1)

DISCUSSÃO

Como visto anteriormente, os níveis de glicose sanguínea e triacilglicerol, após 30 dias, foram maiores no grupo diabético não tratado, em relação ao grupo normal. Este resultado era esperado, visto que a droga utilizada para a indução da diabetes, o aloxano, promove o aumento dos níveis de glicose sanguínea em animais experimentais, como observado em diversos trabalhos (17; 18; 19; 20). Conseqüentemente, há uma elevação do triacilglicerol, pois o excesso de glicose pode ser metabolizado no tecido adiposo.

Em relação ao colesterol, existem controvérsias sobre os efeitos do café. Alguns trabalhos demonstraram que a bebida café pode influenciar fatores de risco cardiovascular, incluindo colesterol (21; 22) e homocisteína séricos (23; 24). Entretanto, outros trabalhos não encontraram esta relação (25; 26; 27). Adicionalmente, o café contém substâncias antioxidantes que diminuem a oxidação do LDL, como o ácido clorogênico e o ácido cafeico, minimizando distúrbios cardiovasculares (28).

Apesar deste trabalho não ter utilizado o preparo convencional da bebida café, pois o objetivo foi avaliar diversas partes da planta (*Coffea arabica* L.) no diabetes, para o uso em fitoterapia e não a bebida propriamente dita. Os resultados indicam que substâncias presentes no café podem ser úteis na prevenção e tratamento do diabetes e são coerentes com vários trabalhos que analisaram a associação do café com esta patologia. Estudo realizado na Finlândia (29), envolvendo mais de 14.000 pessoas, relata que o alto consumo de café pode reduzir o risco de DM2. Como a Finlândia tem o índice mais alto de consumo de café do mundo, foi possível determinar o risco de diabetes com altos níveis de consumo. Neste trabalho, pessoas que bebiam grandes quantidades de café, dez ou mais xícaras por dia, apresentaram menores probabilidades de desenvolver o DM. Esse consumo reduziu o risco em 79% no caso das mulheres e em 55% no caso dos homens em desenvolver o DM2. A constatação também foi positiva para as pessoas que utilizavam quantidades moderadas, três a quatro xícaras por dia, para quem o risco de diabetes foi 29% menor nas mulheres, e 27% nos homens.

Em um estudo de *coorte* holandês foi observado que os participantes que consumiam 7 ou mais xícaras de café por dia apresentaram 0,50 (95% de intervalo de confiança) menos chance de desenvolver DM2, quando comparado com os que consumiam 2 ou menos xícaras da bebida por dia (6). Possivelmente, a redução dos níveis de glicose pode ser atribuída às substâncias presentes no café, como o ácido clorogênico (ACL), trigonelina, cafeína, lignina e

minerais (7). Entretanto, os mecanismos responsáveis por este efeito ainda não estão claros.

Pesquisas indicam que a ingestão de ácido clorogênico (ACL) reduz a concentração de glicose em ratos (30; 31). Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar os efeitos benéficos do ACL no metabolismo da glicose (7). Estudos in vitro e com animais (31) utilizando o ACL mostraram que este composto pode inibir a produção hepática de glicose por inibir a glicose-6-fosfatase. O ACL também pode diminuir a absorção da glicose no intestino por inibir a glicose-6-fosfato translocase 1 e reduzir o gradiente de sódio (32). Adicionalmente, o ACL parece estimular a secreção do hormônio incretina glucagon-like peptide 1 em humanos (32). As incretinas são hormônios secretados pelas células endócrinas localizadas no epitélio do intestino delgado. Existem dois hormônios principais: o GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e o GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide). O GLP-1 é o mais importante na patogenia do DM2, ele estimula a síntese e a secreção de insulina dependente da glicemia; inibe a secreção de glucagon, promove o retardamento do esvaziamento gástrico e diminui o apetite. A ingestão de cafeína foi associada com a redução da sensibilidade à insulina em humanos (33; 34; 35). Este efeito ocorre, provavelmente, pelo fato da cafeína aumentar a síntese de epinefrina (35). A epinefrina, além da sua função como neurotransmissor, também pode influenciar a taxa metabólica, estimulando a secreção de insulina, a glicogenólise e a mobilização de ácidos graxos (36). Porém, os estímulos da cafeína no aumento dos níveis de epinefrina diminuem após ingestão contínua (37).

Baseados em estudos com animais, os efeitos da cafeína no metabolismo da glicose através do aumento da expressão de proteínas não acopladas e da oxidação lipídica também podem ser sugeridos (12). Entretanto, recentes descobertas de estudos observacionais indicam que a associação inversa do consumo de café e o risco de DM2 podem não ser explicados pela cafeína, pois o consumo de café descafeinado também foi associado ao menor risco de DM2 (38; 39). Além disso, a ingestão de cafeína, em estudos de intervenção por períodos curtos, mostrou aumentar a concentração de glicose pós prandial (40; 41; 42; 37).

As ligninas presentes no café podem afetar o metabolismo de glicose através de sua ação antioxidante. Elas podem ser convertidas a enterolactona ou enterodiol por bactérias intestinais e entrar na circulação sanguínea (34). O café também contém numerosos outros compostos, incluindo quantidades substanciais de Mg, K, trigonelina e niacina (43). MISHKINSKY *et al.* (15) mostraram que a trigonelina reduziu a concentração de glicose em ratos diabéticos.

A alta ingestão de Mg também foi associada ao menor risco de DM2 em vários estudos (44), e doses farmacológicas foram associadas a uma melhor sensibilidade à insulina em outros estudos de intervenção. O magnésio é co-fator de várias enzimas envolvidas nos processos de fosforilação, que são essenciais para o metabolismo da glicose (44). Entretanto, a ingestão regular de Mg não explicou a associação do consumo de café com a tolerância à glicose e menor risco de DM2 (38; 45).

CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, conclui-se que todos os tratamentos in vivo com tinturas da planta café, da casca cereja, fruto verde e fruto cereja, reduziram significativamente, em diferentes proporções, os parâmetros de glicose e triacilglicerol em ratos diabéticos induzi-

dos por aloxano. Estes dados sustentam a hipótese que o café está associado a um menor risco de DM2.

A maioria dos tratamentos promoveu pequeno aumento nos níveis de colesterol, no entanto, do ponto de vista clínico, estes não foram capazes de causar hipercolesterolemia. Os benefícios das tinturas de café utilizadas neste trabalho nos níveis de glicose e triacilglicerol se sobrepõem ao possível efeito negativo sobre o parâmetro colesterol, indicando que estas tinturas podem ser promissoras para o tratamento da diabetes. Todos os trabalhos que analisaram o efeito do café no diabetes investigaram a bebida e não a planta como ocorreu neste trabalho. Muitas substâncias são formadas e degradadas durante o processo de torrefação do café e que não estão presentes no café *in natura*. Portanto, é interessante que seja analisado a composição química destas tinturas, para facilitar a compreensão dos mecanismos das substâncias presentes no café no metabolismo da glicose. Sugere-se, após estudos de toxicidade em animais, que estas tinturas sejam avaliadas em humanos, visando o aumento de opções terapêuticas e a redução dos custos com medicamentos para tratamento do diabetes.

AGRADECIMENTOS

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Rede Mineira de Toxicologia e Farmacologia/Fapemig e CNPq.

REFERÊNCIAS

- 1- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. Insulin, glucagon, and diabetes mellitus. In: Textbook of medical physiology. Elsevier Science, 78 (10): 884-897, 2000.
- 2- SACKS, D.B.; BRUNS, D.E.; GOLDSTEIN, D.E.; MACLAREN, N.K.; MCDONALD, J.M. & PARROTT, M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of Diabetes mellitus. Clin Chem, 48: 436-472, 2002.
- 3- ORTIZ, M.C.A. & ZANETTI, M.L. Diabetes mellitus: fatores de risco em uma instituição de ensino da área da saúde. Rev.latino-am.enfermagem, 8(6): 128-132, 2000.
- 4- KING, H.; AUBERT, R.E. & HERMAN, W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimate, and projections. Diabetes care, 21: 1414-31, 1998.
- 5- AMOS, A.F.; MCCARTY, D.J. & ZIMMET, P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. Diabet Med, 14: 7-85, 1997.
- 6- VAN DAM, R.M. & FESKENS, E.J. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet, 360: 1477-1488, 2002.
- 7- VAN DAM, R.M. Coffee and type 2 diabetes: From beans to beta-cells. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 16: 69-77, 2006.
- 8- VAN DAM, R.M. & HU, F.B. Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes. JAMA, 294(1):63-88, 2005.
- 9- CLARKE, R. J. & MACRAE, R. Coffee chemistry. Elsevier Applied Science, 1: 12-29, 1985.
- 10- DAGLIA, M.; PAPETI, A.; GREGOTTI, C.; BERTÉ, F. & GAZZANI, G. In vitro antioxidant and in vivo protective activities of green and roasted coffee. J. Agric. Food Chem., 48: 1449-1454, 2000.
- 11- BORRELLI, R.C.; VISCONTI, A.; MENNELA, M.A. & FOGLIANO, V. Chemical characterization and antioxidant properties of coffee melanoidins. J. Agric. Food Chem., 50: 6527-6533, 2002.
- 12- YOSHIOKA, K.; KOGURE, A.; YOSHIDA, T. & YOSHIKAWA, T. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet, 360: 703, 2002.
- 13- SHEARER, J.; FARAH, A.; DE PAULIS, T.; BRACY, D.P.; PENCEK, R.R. & GRAHAM, T.E. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. J Nutr, 133: 3529-3532, 2003.
- 14- DE VALK, H.W. Magnesium in diabetes mellitus. Neth J Med., 54(4): 139-146, 1999.

- 15- MISHKINSKY, J.; JOSEPH, B. & SULMAN, F.G. Hypoglycaemic effect of trigonelline. Lancet, 16: 1311-1312, 1967.
- 16- MAIER, H.G. The acids of coffe. Proc 12th Asic Coll, 229-237, 1987.
- 17- CAVALLI, V.L.L.O.; SORDI, C.; TONINI, K.; MUNERON, T.; GUIGI, A. & JÚNIOR, W.A.R. Avaliação in vivo do efeito hipoglicemiante de extratos obtidos da raiz e folha de bardana *Arctium minus* (Hill.) Bernh. Rev. bras. farmacogn., 17(1): 17-24, 2007.
- 18- LERCO, M.M.; SPADELLA, C.D.; MACHADO, J.L.M.; SCHELLINI, A.S. & PADOVANI, C.R. Caracterização de um modelo experimental de Diabetes Mellitus, induzido pela aloxana em ratos. Estudo clínico e laboratorial. Acta Cir Brás., 18: 132-142, 2003.
- 19- MAZZANTI, C.M.; SCHOSSLER, D.R.; FILAPPI, A.; PRESTES, D.; BALZ, D.; MIRION, V.; MORSCH, A.; SCHETINGER, M.R.C.; MORSCH, V.M. & CECIM, M. Extrato da casca de *Syzygium cumini* no controle da glicemia e estresse oxidativo de ratos normais e diabéticos. Ciência Rural, 33(6): 1061-1065, 2003.
- 20- OLIVEIRA, T.T.; LIBERATO S.C.; NAGEM, T.J.; PINTO, A.S.; MAGALHÃES, N.M.; LIMA, E.Q., BRUNORO, N.M.C.; BRESSAN, J.; COSTA, M.R.; SILVA, R. R. & LEÃO, M.A. Efeito de naringenina e fruta-de-lobo no diabetes. Rev. bras. anal. Clin, 34(3): 161-165, 2002.
- 21- THELLE, D.S. Coffee, tea and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol. Feb., 6(1): 25-27, 1995.
- 22- URGERT, R. & KATAN, M.B. The cholesterol-raising factor from coffee beans. Annu Rev Nutr , 17: 305-324, 1997.
- 23- EL-KHAIRY, L.; UELAND, P.M.; NYGARD, O.; REFSUM, H. & VOLLSET, S.E. Lifestyle and cardiovascular disease risk factors as determinants of total cysteine in plasma: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr; 70: 1016-24, 1990.
- 24- DE BREE, A.; VERSCHUREN, W.M.; KROMHOUT, D.; KLUIJTMANS, L.A. & BLOM, H.J. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. Pharmacol Rev; 54: 599-618, 2002.
- 25- BEYNEN, A.C. Boiled coffee fails to raise cholesterol in hamsters and rats. Br. J. Nutr., 76: 755-764, 1996.
- 26- MENNEN, L.I.; DE COURCY, G.P.; GUILLAND, J.C.; DUCROS, V.; BERTRAIS, S.; NICOLAS, J.P.; MAUREL, M.; ZAREBSKA, M.; FAVIER, A.; FRANCHISSEUR, C.; HERCBERG, S. & GALAN, P. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. Am. J. Clin. Nutr., 76: 1279 - 1289, 2002.
- 27- GREENLAND, S. A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. Epidemiology, 4: 366-374, 1993.
- 28- DE ROOS, B.; CASLAKE, M.J.; STALENHOF, A.F.H.; BEDFORD, D.; DEMACKER, P.N.M. & KATAN, M.B. The coffee diterpene cafestol increases plasma triacylglycerol by increasing the production rate of large VLDL apolipoprotein B in healthy normolipidemic subjects. Am. J. Clin. Nutr., 73:45-52, 2001.
- 29- TUOMILEHTO, J.; HU, G.; BIDEI, S.; LINDSTROM, J.; JOUSILAHTI, P. Coffee consumption and risk of Type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. JAMA, 291: 1213-1219, 2004.
- 30- ANDRADE-CETTO, A. & WIEDENFELD, H. Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on streptozotocin diabetic rats. J Ethnopharmacol, 78: 145-149, 2001.
- 31- HERLING, A.W.; BURGER, H.; SCHUBERT, G.; HEMMERLE, H.; SCHAEFER, H. & KRAMER, W. Alterations of carbohydrate and lipid intermediary metabolism during inhibition of glucose- 6-phosphatase in rats. Eur J Pharmacol, 386: 75-82, 1999.
- 32- JOHNSTON, K.L.; CLIFFORD, M.N. & MORGAN, L.M. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. Am J Clin Nutr, 78: 728-733, 2003.
- 33- GREER, F.; HUDSON, R.; ROSS, R. & GRAHAM, T. Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. Diabetes, 50: 2349-2354, 2001.
- 34- BHATHENA, S.J. & VELASQUEZ, M.T. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. Am J Clin Nutr, 76: 1191-1201, 2002.

- 35- KEIJZERS, G.B.; DE GALAN, B.E.; TACK, C.J. & SMITS, P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, 25: 364-369, 2002.
- 36- GRAHAM, T.E.; HIBBERT, E. & SATHASIVAM, P. Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. *J Appl Physiol*, 85: 883-889, 1998.
- 37- ROBINSON, L.E.; SAVANI, S.; BATTRAM, D.S.; MCLAREN, D.H.; SATHASIVAM, P. & GRAHAM, T.E. Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes. *J Nutr*, 134: 2528-2533, 2004.
- 38- SALAZAR-MARTINEZ, E.; WILLETT, W.C.; ASCHERIO, A.; MANSON, J.E.; LEITZMANN, M.F. & STAMPFER, M.J. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 140: 01-08, 2004.
- 39- GREENBERG, J.A.; AXEN, K.V.; SCHNOLL, R. & BOOZER, C.N. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *Int J Obes*, 29: 1121-1129, 2005.
- 40- WACHMAN, A.; RS HATTNER, R.S.; B GEORGE, B. & BERNSTEIN, D.S. Effects of decaffeinated and nondecaffeinated coffee ingestion on blood glucose and plasma radioimmunoreactive insulin responses to rapid intravenous infusion of glucose in normal man. *Metabolism*, 19(7): 539-546, 1970.
- 41- PIZZIOLO, A.; TIKHONOFF, V.; PALEARI, C.D.; RUSSO, E.; MAZZA, A.; GINOCCHIO, G.; ONESTO, C.; PAVAN, L.; CASIGLIA, E. & PESSINA, A.C. Effects of caffeine on glucose tolerance: A placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52(11): 846-849, 1998.
- 42- LANE, J.D.; PIEPER, C.F.; PHILLIPS-BUTE, B.G.; BRYANT, J.E. & KUHN, C.M. Caffeine affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home. *Psychosom Med*, 64: 595-603, 2002.
- 43- MILDER, I.E.; ARTS, I.C.; VAN DE PUTTE, B.; VENEMA, D.P. & HOLLMAN, P.C. Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *Br J Nutr*, 93: 393-402, 2005.
- 44- LOPEZ-RIDAURA, R.; WILLETT, W.C.; RIMM, E.B.; LIU, S.; STAMPFER, M.J. & MANSON, J.E. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*, 27: 134-140, 2004.
- 45- VAN DAM, R.M.; PASMANN, W.J. & VERHOEF, P. Effects of Coffee Consumption on Fasting Blood Glucose and Insulin Concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. *Diabetes Care*, 27: 2990-2992, 2004.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Ricardo Antônio Zatti
Av. PH Rolfs - Vila Granetti
CEP. 36570 - Viçosa - MG

Educação continuada à distância
é com a **SBAC**

Navegue pelo portal **SBAC E-Learning**

www.sbac.org.br/ead



 **SBAC**
eLEARNING

A mais perfeita tradução de proximidade!