



**Escuela de Medicina
Centro de Investigaciones Biomédicas**

**Revisión narrativa acerca de la asociación entre
consumo de café y la diabetes mellitus tipo 2**

**Tesis para optar al grado de Magister en Ciencias Médicas, mención
en Biología Celular y Molecular**

RAFAEL LUIS PALACIO RIOS

**Director de Tesis:
Dr. Joan Villena García, PhD**

**Supervisor Programa:
Mario Párraga San Román**

Diciembre 2015



**Escuela de Medicina
Programa de Magíster en Ciencias Médicas
Mención Biología Celular y Molecular**

**Revisión narrativa acerca de la asociación entre consumo de café y la diabetes
mellitus tipo 2**

Rafael Luis Palacio Ríos

Este trabajo fue elaborado bajo la supervisión del Director de Tesis Dr. Joan Villena García, PhD., aprobado por los miembros de la Comisión.

Dr. Juan Villena García, Ph.D.
Director de Tesis

Dra. Eva Madrid Aris, Ph.D.
Co-Director de Tesis

Dr. Iván Montenegro
Comisión Evaluación Tesis

Dra. Victoria Novick Assael
Comisión Evaluación Tesis

Dr. Sebastián San Martín
Comisión Evaluación Tesis

**Santiago, Chile
2015**

AGRADECIMIENTOS

Me complace expresar mi sincero agradecimiento, por sobre todas las cosas a mi esposa Leidy, quien ha hecho posible mi deseo de estudiar a mi avanzada edad, por su apoyo incondicional, espiritual y económico.

En segundas instancias, a la Universidad de Valparaíso, Centro de Investigaciones Biomédicas de la Facultad de Medicina con el equipo de profesionales que constituyen el cuerpo docente y técnico y en ella a los profesores, quienes con su profesionalismo y ética puesto de manifiesto en las aulas, enrumban a cada uno de los que acudimos con sus conocimientos que nos servirán para ser útiles a la sociedad.

A mis profesores Dr. Joan Villena García y Dra. Eva Madrid Aris, quienes con su experiencia como docentes, han sido la guía idónea, durante el proceso que ha llevado, el realizar esta tesis, ellos me han brindado el tiempo necesario, para concretarla.

A la Terna Evaluadora, quienes con su tiempo tan ocupado, sacaron el momento para contribuir a mejorar el contenido de mi tesis. Con todos ellos me siento altamente agradecido.

DEDICATORIA

A Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado vida y salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

Siento que me ha llevado de su mano en todo momento tanto en los momentos de sosiego como en los de estrés cuando las cosas no salían bien durante la realización de este trabajo, por la paciencia que me ha dado, para continuar y no morir en el intento.

A mi bella Leidy por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor y paciencia.

A todas aquellas personas que se confabularon para que el éxito fuera parte de mi vida.

Por sus ejemplos de perseverancia y constancia que la caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su infinito amor.

A mis padres y familiares quienes sé que están a mi lado con sus oraciones en todo momento.

INDICE

	pág
INDICE	v
INDICE DE TABLAS	viii
INDICE DE GRAFICOS	ix
INDICE DE FIGURAS	x
ABREVIATURAS	xi
RESUMEN	xiii
SUMMARY	xiv
I INTRODUCCION	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Objetivos	3
1.2.1 Objetivo general	3
1.2.2 Objetivos específicos	3
II MATERIAL Y METODOS	4
2.1 Etapa 1. Revisión bibliográfica	4
2.2 Etapa 2. Diseño de la investigación	6
III RESULTADOS DE LA REVISION BIBLIOGRÁFICA	8
3.1 Aspectos fisiologicos y moleculares del metabolismo glucídico	8
3.1.1 Absorción y transporte de azúcares	10
3.1.2 Mecanismos de regulación de la glicemia	10

3.2	Diabetes	12
3.2.1	Diabetes Mellitus (DM) tipo 2	13
3.2.2	Epidemiología de la diabetes	14
3.2.3	Factores desencadenantes de la DM tipo 2	16
3.2.4	Clasificación de las DM	17
3.2.5	Complicaciones agudas y crónicas de la DM tipo 2	20
3.2.6	Mecanismos moleculares afectados por la DM tipo 2	22
3.2.6.1	A nivel de tejido adiposo	23
3.2.6.2	A nivel de los ácidos grasos libres	23
3.2.6.3	A nivel de la interleukina 6	23
3.2.6.4	A nivel de la TNF α (Factor de necrosis tumoral alfa)	24
3.2.6.5	A nivel del receptor gamma de proliferador de peroxidasa activado (PPAR gamma)	24
3.2.6.6	A nivel de la oxidación de los ácidos grasos	24
3.2.6.7	A nivel de la secreción de insulina	25
3.2.6.8	A nivel de la masa de células beta	25
3.2.6.9	Efecto tóxico de la hiperglicemia en las células	25
3.2.7	Tratamiento farmacológico de la DM tipo 2	26
3.3	Efecto del café sobre la dm tipo 2	27
3.3.1	Consumo de café y diabetes	27
3.3.2	Composición química del café	28
3.3.3	Origen, tipos de café, composición e importancia de la preparación	30
3.3.4	Compuestos bioactivos del café y sus efectos en el metabolismo	32
3.3.4.1	Farmacología, farmacocinética y farmacodinamia de la cafeína	34
3.3.4.2	Efectos metabólicos del ácido clorogénico	35
3.3.4.3	Efectos metabólicos del cafestol y kahweol	37
3.3.4.4	Efectos metabólicos de la trigonelina	39
3.3.5	Efectos metabólicos de la cafeína	40
3.3.6	Efectos de la cafeína sobre la DM tipo 2	45
3.3.6.1	Efectos comparativos del café cafeinado y descafeinado sobre la DM tipo 2	47

3.3.7	Mecanismos celulares y moleculares del café sobre el riesgo de padecer la DM tipo 2	50
IV	CONCLUSIONES	57
V	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
	ANEXOS	69
	Anexo 1. Trastornos de la glucemia; tipos etiológicos y etapas	
	Anexo 2. Efecto de la cafeína en el tratamiento de glucosa durante infusiones de la insulina	
	Anexo 3. E cafeína y salud	
	Anexo 4. El consumo de café inducido por fructosa – corto plazo	
	Anexo 5. Estructura molecular de los componentes del café	
	Anexo 6. Consumo de café y el riesgo de enfermedades cardiovasculares	
	Anexo 7. Posibles efectos del café en la actividad deportiva	

ÍNDICE DE TABLAS

		PÁG
1	Búsqueda on line de términos clave.	5
2	Diabetes tipo mody	19
3	Principales constituyentes del grano de café (% en materia seca).	29
4	Composición química del café, de diferentes tipos. (expresado como porcentaje en peso seco)	31
5	Datos farmacocinéticos de los bioactivos de café y sus metabolitos en humanos.	33
6	Estudios de cohorte de consumo de café y riesgo de DM tipo 2, según Pimentel <i>et al</i>	42
7	Estudios de cohorte de consumo de café y riesgo de DM tipo 2, según Higdon y Frei	44
8	Asociación entre el consumo de café y la reducción del riesgo de presentación de DM tipo 2	47
9	Riesgo relativo de desarrollo de DM tipo 2 con diferentes niveles de consumo de café.	49
10	Efecto de la ingesta de cafeína en forma crónica sobre la glicemia e insulina en ratas	52

ÍNDICE DE GRÁFICOS

		PÁG
1	Consumo mundial de café por tipo de mercado (1964 – 2012)	27

ÍNDICE DE FIGURAS

		PÁG
1	Algoritmo de búsqueda	7
2	Receptor de insulina	9
3	Cascada de señalización de la insulina	12
4	Prevalencia de diabetes a nivel global.	16
5	Estructuras químicas de componentes del café	29
6	Estructura química del ácido clorogénico	36
7	Estructura molecular del cafestol	38
8	Estructura molecular del kahweol	38
9	Composición química de la trigonelina	39
10	Mecanismos de regulación de la señal de insulina	51

ABREVIATURAS

ASA	ácido acetilsalisílico
A ₁ Y A _{2A}	receptores de adenosina
AMP cíclico	adenosín mono fosfato cíclico
AND	Acido desoxirribonucleico
AMPK	Adenosin mono - fosfato kinasa
AMP K	Adenosina mono fosfato kinasa
ATF2	Factor de activación de la transcripción 2
3b1	Activador del elemento promotor de la insulina en ratas
BIA	Expreso Biallet
CC	Café cafeinado
DC	Café decafeinado
DE	Decafeinado Expreso
DL	Decafeinado Lungo
DM tipo 2	Diabetes Mellitus tipo 2
DM I	DM tipo 1
GMP cíclico	Guanosin mono fosfato cíclico
Gaba	Acido gama amino butírico
GIP	Polipéptido inhibidor gástrico
Glut4	Transportadores de glucosa dentro de la célula
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
HNB	2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído
HDL	Lipo - proteínas de alta densidad

HbA1C	Hemoglobina Glucosilada
HLAPP	Human islet amyloid polypeptide
IAGH	Hormona de Crecimiento Intraauricular
IKK	Inhibidor de la kinasa de inflamación
KK	Café filtrado
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MODY	Maturity Onset Diabetes of de Young
NE	Café en cápsulas
P450	Superfamilia de hemoproteína que usan un amplio rango de compuestos exógenos y endógenos a nivel hepático
PDX-1	Pancreático duodeno homebox-1
PGC-1	Coactivador 1 alfa de peroxisoma activado por el receptor gamma
PPAR	Receptor gamma de proliferador de peroxidasa activado
RMR	Tasa Metabólica de Reposo
ROS	Radicales libres de oxígeno
SHBG	Globulina unidas a hormonas sexuales
STAT5B	Transductores de señales y activador transcripcional 5B
SNC	Sistema Nervioso Central
TNF-alfa	Factor de Necrosis Tumoral Alfa

RESUMEN

El café es una de las bebidas más ampliamente consumidas en todo el mundo; contiene componentes con actividad biológica sobre el metabolismo de los carbohidratos presentes del organismo, siendo los principales con actividad sobre el metabolismo son la cafeína, el ácido clorogénico, el kahweol, el cafestol, la teobromina, algunos aminoácidos, aceites volátiles, fitosterol, vitaminas y minerales. La concentración de ellos, depende del tipo de semilla, el tratamiento que se le da al grano y el método de elaboración de la bebida.

Diversas publicaciones abordan la eventual relación entre el consumo de café y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades psiquiátricas, neurológicas y de diabetes mellitus (DM). El objetivo de esta investigación estuvo centrado en establecer con base a los resultados científicos disponibles en la literatura, la relación entre el consumo de café y la DM tipo 2, para lo cual se llevó a cabo una intensa y minuciosa búsqueda, obtención, revisión e integración de variadas publicaciones en diversos idiomas.

Del análisis de la información se determinó que el consumo prolongado de al menos 4 tazas diarias de café tiene un efecto protector sobre el riesgo de presentación de DM TIPO 2; pero si el consumo es de menor cantidad o durante un período breve, el efecto es adverso.

Los resultados de este trabajo se presentan como una contribución a comprender los efectos del consumo de café sobre la DM tipo 2, particularmente para aquellos pacientes o individuos en riesgo de esta patología.

SUMMARY

Coffee is one of the most widely consumed beverages in the world, containing biologically active constituents on carbohydrate metabolism present in the organism.

The main activities on metabolism are caffeine, chlorogenic acid, kahweol, cafestol, theobromine, some amino acids, volatile oils, phytosterols, vitamins and minerals. The concentration of these depends on the type of seed, treatment that is given and method of preparation of the beverage.

Several publications address the possible link between coffee consumption and the prevalence of cardiovascular disease, cancer, psychiatric, neurological and diabetes mellitus (DM) disease.

The objective of this research was focused on establishing with fundamental base the available scientific results in literature, the relationship between coffee consumption and type 2 DM, for which an intense and thorough search was conducted, attained, reviewed and the integration of various publications in various languages.

Information analysis has determined that prolonged consumption of at least 4 cups of coffee has a protective effect on the risk of type 2 DM, but if consumption is of a lower amount or for a short period, it has an adverse effect.

The results of this work are presented as a contribution to understanding the effects of coffee consumption on type 2 DM, particularly for patients or individuals at risk for this pathology.

I.- INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

Una de las enfermedades de mayor impacto en Salud Pública es la DM tipo 2 en la cual se manifiestan complicaciones crónicas (retinopatía, con potencial pérdida de la visión; nefropatía, que puede llevar a una falla renal; neuropatía periférica, con riesgos de úlceras en los pies y amputaciones y articulación de Charcot; neuropatía autonómica que comprometen vías gastrointestinales, genitourinarias (disfunción sexual) y complicaciones cardiovasculares (1) acompañados de una prevalencia de aterosclerosis coronaria (2) y complicaciones cerebro vasculares (3).

La DM tipo 2 se puede presentar a cualquier edad, aunque su prevalencia es más elevada en personas obesas mayores de 30 años y un porcentaje importante fallece de enfermedades coronarias. Cuando la enfermedad no está bien controlada, sus complicaciones agudas son la hiperglicemia con cetoacidosis o el síndrome no cetónico hiperosmolar (4).

En este trabajo se buscó revisar la información disponible en la literatura científica sobre una eventual relación existente entre la ingesta de café y el riesgo de la presentación de DM tipo 2. El estudio consideró recopilar información sobre la relación existente entre el consumo de café y la prevalencia de DM tipo 2, lo cual constituye el objetivo de investigación de esta tesis.

La DM tipo 2 manifiesta un conjunto de alteraciones metabólicas y manifestaciones fisiopatológicas que se tratan con medicamentos enfocados en el cuadro patológico o la sintomatología. En este sentido, el café y sus componentes se presenta como una alternativa dentro del espectro terapéutico con diversos mecanismos de acción y efectividad.

El café es una bebida universal que contiene cafeína y otros componentes con actividad biológica sobre el metabolismo de los carbohidratos, tales como el ácido clorogénico y sustancias antioxidantes como el Kahweol y Cafestol. Otros compuestos presentes son la teobromina, aminoácidos, aceites volátiles, fitosterol y vitaminas, algunas de ellas en hojas y semilla; también se encuentran terpenos y minerales como el magnesio (5).

Las investigaciones disponibles sobre la relación existente entre la ingesta de café y la presencia de DM, entregan información contradictoria, ya que mientras algunas investigaciones realizadas en cohortes señalan un efecto protector sobre el riesgo de

padecer DM (6–8), los estudios de intervención (todos ellos analizando el efecto a corto plazo de la ingesta de café) suelen demostrar una acción deletérea sobre el metabolismo glucídico (9). Esta situación requiere una investigación bibliográfica exhaustiva para conocer sus antecedentes y mecanismo.

Se espera que los resultados de este trabajo tengan un impacto positivo al recabar información sobre el efecto de la cafeína para los pacientes de DM tipo 2. La acción favorable de la cafeína sobre esta patología, así como el conocimiento de las condiciones requeridas de la preparación del café y su consumo, tendría un impacto en la salud pública, la calidad de vida de los pacientes y su economía familiar, al disminuir los costos que implica tratar una enfermedad crónica, debido a la disminución del riesgo de presentación de la patología.

Con este propósito, los objetivos del presente trabajo persiguen recabar información sobre reportes científicos consolidados y actualizados que se hayan realizado en el tema.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Elaborar una revisión de la literatura para describir el efecto del consumo de café sobre la prevalencia de la DM tipo 2

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Describir los mecanismos fisiológicos y moleculares de la diabetes.
- b) Describir el efecto del café sobre el metabolismo de los carbohidratos.
- c) Describir los mecanismos celulares y moleculares del efecto del café sobre la DM tipo 2.

II MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Etapa1. Revisión Bibliográfica.

La revisión bibliográfica se realizó considerando artículos científicos, textos, estudios de casos, tesis e investigaciones de organismos internacionales, relacionados con la asociación entre el consumo de café y la DM tipo 2.

La búsqueda en bases de datos se llevó a cabo introduciendo palabras clave en buscadores científicos como Pubmed, Embase y Editoriales como Scielo, Science Magazine, Springer Links, Web of Knowledge, Wiley, Science Direct y otros, tanto en el idioma español como el inglés.

La búsqueda y revisión bibliográfica se realizó entre agosto de 2013 y septiembre de 2015.

Las palabras clave MESH utilizadas en la búsqueda y el número de estudios que arrojó cada búsqueda fueron las siguientes (Tabla 1):

Términos mesh	N° papers
Acid cafeic and DM type 2	11
Acid chlorogenic and DM type 2	36
Acid chlorogenic and glucose blood	64
Diabetes blood glucose and coffee	101
Cafestol, kahweol and DM type 2	2
Cafestol and DM type 2	2
Caffeine and DM type 2	72
Caffeine and health	74
Caffeine and blood glucose	249
Caffeine and disease	33
Caffeine and prevention	661
Caffeine and medicine	158
Caffeine and public health	4.134
Coffee and DM type 2	118
Coffee and disease	5
Kahweol and DM type 2	2
Coffee and blood glucose	90
Magnesium and diabetes type 2	3
Trigonelline and diabetes type 2	9

**Tabla 1. Búsqueda On Line de Términos Clave
Tabla de elaboración propia**

Como criterio de exclusión se consideraron aquellas publicaciones que se encontraban en un idioma diferente al inglés o español y las que no eran de dominio público. También se descartaron publicaciones no indexadas o las de tipo anónimo divulgadas en internet.

2.2. Etapa 2. Diseño de la investigación

La presente investigación se llevó a cabo de manera no experimental, por referirse a un estudio en el que no se realizó manipulación de variables, como lo señala Hernández (2006) (10).

Este estudio comprendió una serie de datos en un momento único del tiempo, por lo cual es de tipo transeccional descriptivo, constituyendo una revisión narrativa no experimental (10).

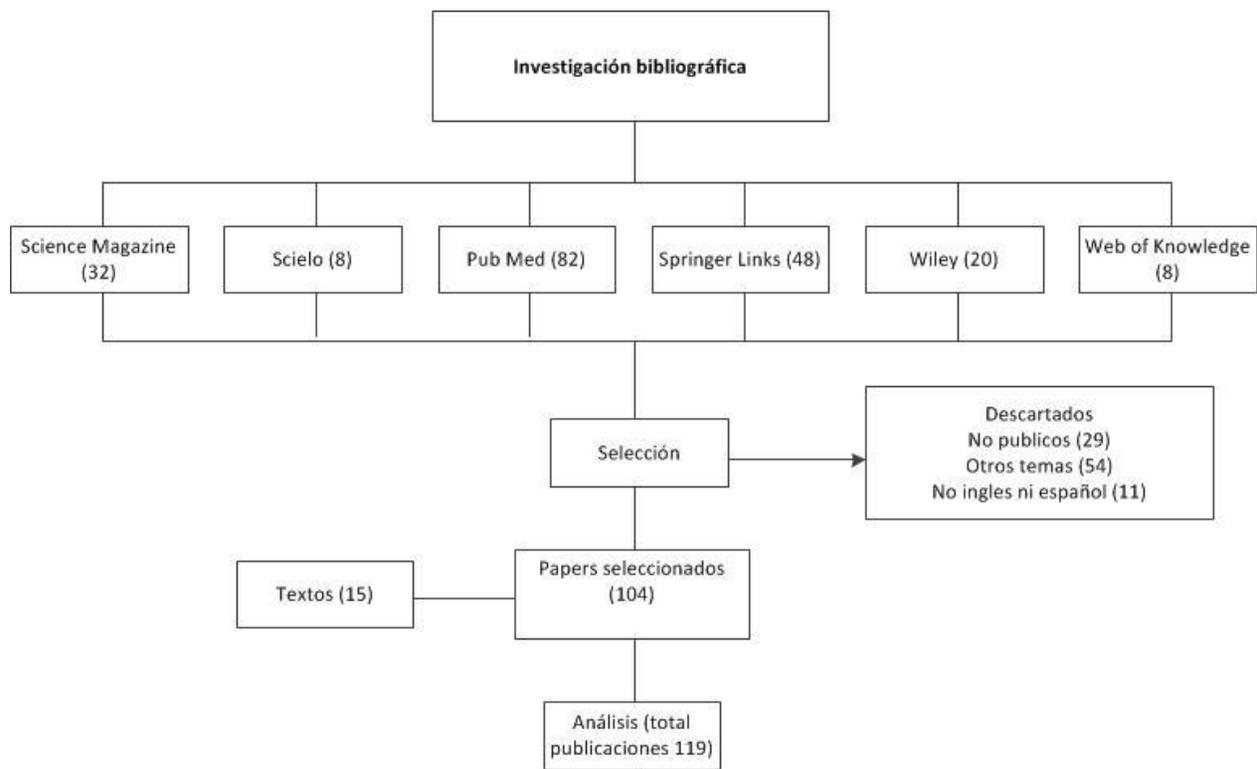


Figura 1. Algoritmo de búsqueda

Elaboración propia

III RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1. Aspectos fisiológicos.

La insulina es una hormona proteica de bajo peso molecular (5.808 dalton), compuesta por dos cadenas de aminoácidos es la principal hormona reguladora del estado post- prandial, es secretada por las células Beta del páncreas en respuesta a un aumento de la glucemia en sangre (11). Los pasos por los cuales se permite la entrada de la glucosa a la célula son los siguientes:

Lo primero en ocurrir es una interacción Hormona- Receptor, El receptor de insulina es un poro de membrana constituido por un tetrámero compuesto por cuatro subunidades: dos alfa extracelulares y dos beta intracelulares. La insulina se une a los dos subunidades alfa del receptor provocando que las subunidades alfa se acerquen, produciendo cambios conformacionales en el receptor, lo cual permite que se adhieran a las dos subunidades beta ubicadas dentro de la célula moléculas de ATP, este enlace de ATP, permiten la fosforilación cruzada de ambas unidades beta, activando así la propiedad tirosina quinasa del receptor, provocando a su vez la fosforilación de residuos de tirosina de algunas proteínas, un ejemplo de estas es la IRS (sustrato del receptor de insulina) que a su vez al fosforilarse se adhiere a dominios sulfhidrilos de proteínas como: PI3K (fosfatidil inositol 3 quinasa) la cual convierte un lípido de membrana PIP2 EN PIP3 quien a su vez fosforila la PKD y está activa la PKB (Protein kinasa B) activándola. La anterior activa residuos de serina o treonina quienes son sus proteínas diana. Estas permiten promover la translocación de moléculas transportadoras de glucosa (GLUT4). Este transporte se realiza en vesículas desde el interior en el citoplasma hasta la membrana plasmática favoreciendo finalmente la entrada de glucosa a la célula incluyendo músculo y adipocito (Figura 2) (12,13).

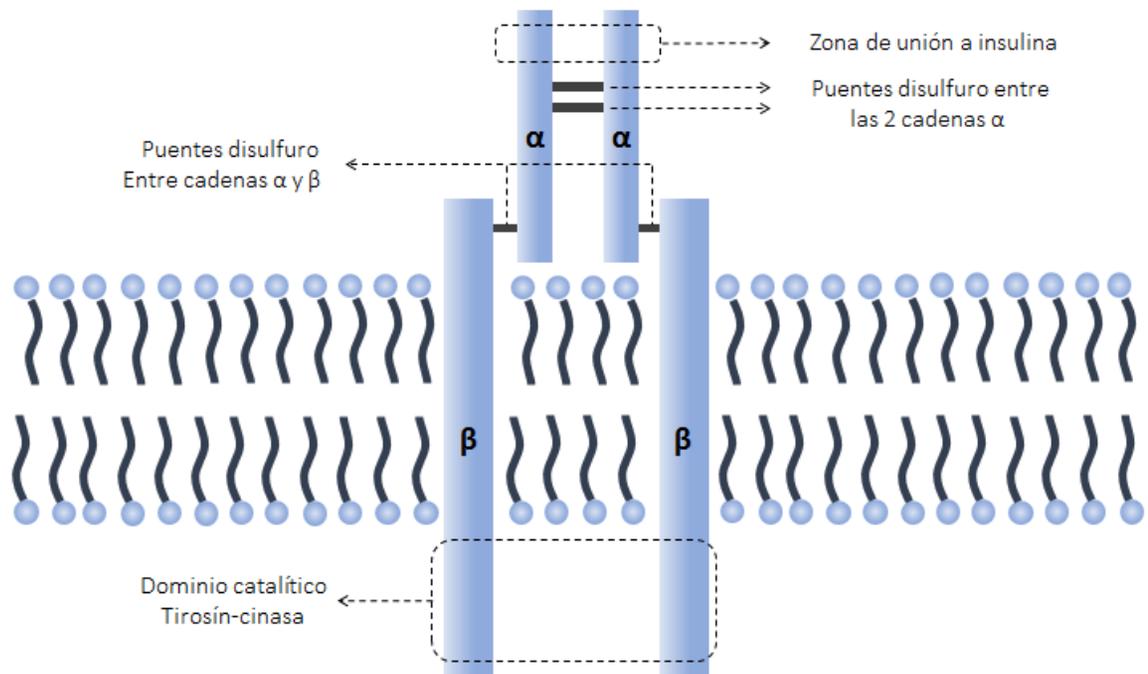


Figura 2. Receptor de insulina
Fuente: Mendivil y Sierra, 2005 (14).

En un individuo no diabético que no haya ingerido carbohidratos, la concentración de insulina en la sangre es baja y por lo tanto no ingresa una cantidad significativa de glucosa a los tejidos. Sin embargo, posterior a una comida aumenta la glicemia y el páncreas secreta abundante insulina, que permite la entrada de glucosa al músculo. También ocurre este fenómeno, pero en menor grado, en caso de una actividad física moderada. La secreción de insulina a la sangre se hace en forma libre (no ligada) con una vida media plasmática de alrededor de 6 minutos, desapareciendo de la circulación en 10 a 15 minutos (12).

El páncreas, además de sus funciones digestivas secreta entre otras hormonas, la insulina, glucagón y somatostatina que son esenciales para regular el metabolismo de las proteínas, lípidos y la glucosa (15).

Usualmente, el páncreas humano cuenta con 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, los cuales tienen 3 tipos fundamentales de células: las alfa, beta y delta. Las beta secretan insulina y constituyen un 60 % del total de las células del páncreas. Una disfunción de ellas se asocia con una elevación de cifras glicémicas sanguíneas, con las consiguientes secuelas en el metabolismo de los carbohidratos (15).

3.1.1 Absorción y transporte de carbohidratos.

Los monosacáridos se absorben en el duodeno y en la parte superior del yeyuno en el intestino delgado. La glucosa y la galactosa entran en las células epiteliales intestinales a contragradiante mediante un mecanismo transportador dependiente de sodio, con una ATPasa o bomba de sodio y potasio. La glucosa y la galactosa se trasladan hacia los vasos sanguíneos intestinales mediante un gradiente de concentración (15).

La fructosa se absorbe desde el lumen intestinal mediante difusión facilitada, que es independiente de sodio. Posteriormente, se dirige a la circulación sanguínea en forma similar al mecanismo de la glucosa y galactosa (15).

La glucosa es el principal monosacárido natural de donde las células de múltiples especies extraen la energía necesaria. Por lo tanto, el transporte de glucosa en el interior de la célula es un proceso esencial para el metabolismo energético y los procesos vitales (12).

El transporte de glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por dos familias de proteínas de membrana: los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT) y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT). Los primeros se expresan principalmente en el epitelio del intestino delgado y de los túbulos renales respectivamente, donde se produce la absorción y reabsorción de nutrientes. Los GLUT se expresan en todas las células del organismo y permiten transporte de glucosa entre compartimentos (16).

Además de la que proporciona la dieta, la glucosa sanguínea también se origina de la gluconeogénesis hepática y del catabolismo del glucógeno almacenado. La glicemia, por lo tanto, es la sumatoria de los procesos mencionados (17).

3.1.2 Mecanismos de regulación de la glicemia

El nivel de la glucosa en el torrente sanguíneo se mantiene en un rango muy estrecho (60 a 100 mg/dl), debido a la acción de varias hormonas, entre ellas el glucagón, la adrenalina, el cortisol y la insulina. De ellas, la insulina se destaca por su fuerte acción hipoglucemiante, debido a que induce la incorporación de los transportadores de glucosa (GLUT) debido a que induce la translocación de vesículas de los GLUT4, desde el citoplasma a la membrana celular tanto en la célula muscular, como en adipocitos y adipocitos, permitiendo de esta forma la entrada de glucosa a los tejidos y consecuente disminución de la glicemia (17).

Por otra parte, la insulina es una hormona liberada por las células beta pancreáticas en respuesta a niveles de nutrientes en sangre, controlando funciones energéticas críticas como el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Cuando la insulina se une a su receptor, éste desencadena múltiples vías de señalización que median sus acciones biológicas. Cuando las células blanco no responden a la insulina, probablemente por defectos en su señalización, se refiere a una de las principales características de manifestaciones patológicas de la DM tipo 2 (14,16,17).

La insulina es una hormona peptídica de 5,8 kDa secretada por las células β en los islotes pancreáticos de Langerhans en respuesta a niveles elevados de nutrientes en la sangre. Su principal función es la de mantener la glicemia entre 80 – 105 mg/dl favoreciendo la entrada y almacenamiento de glucosa en el músculo y tejido adiposo. También regula el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y promueve la división y el crecimiento celular mediante efectos mitogénicos (12,15).

Las acciones de la insulina son mediadas por cascadas de señalización intracelular, donde la fosforilación inicial del receptor en residuos de tirosina (Tyr) permite la fosforilación / desfosforilación de kinasas de Tyr y serina / treonina (Ser/Thr), las cuales son las responsables de transmitir la señales de la insulina para regular procesos metabólicos intracelulares (14).

El mecanismo mencionado anteriormente, se esquematiza en la Figura 3:

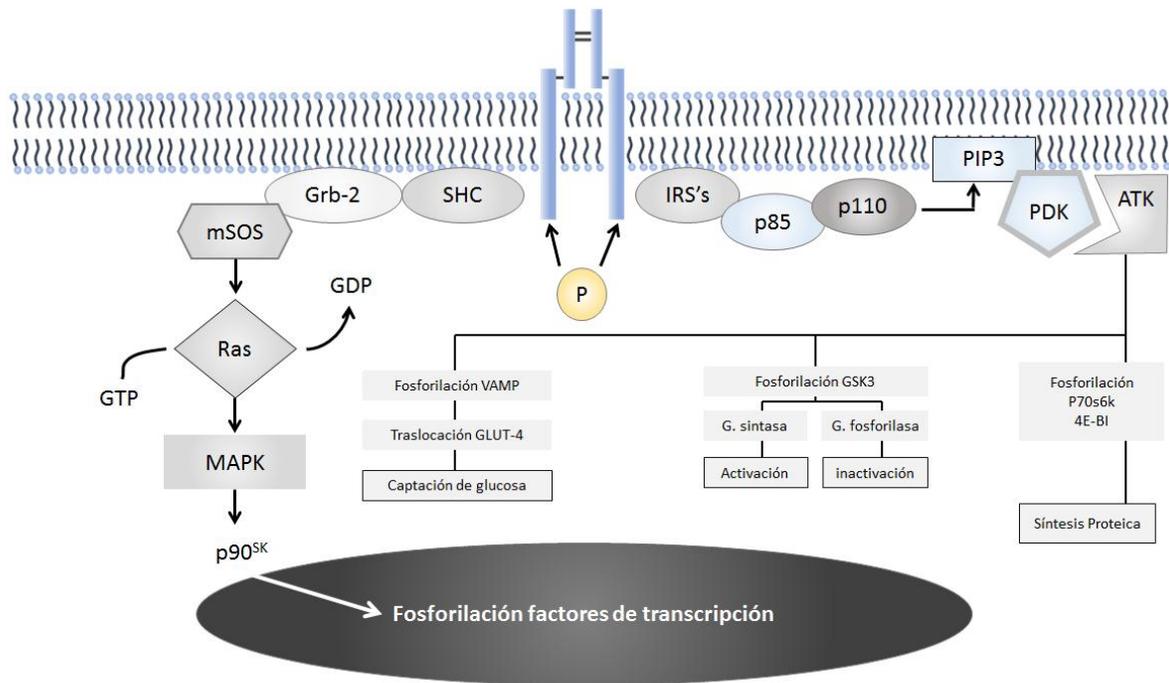


Figura 3. Cascada de señalización que media la acción de la insulina
Fuente: Mendivil y Sierra, 2005 (14)

La insulina controla el almacenamiento y liberación de energía durante los estados de alimentación y ayuno, mecanismos que son fundamentales para la sobrevivencia del individuo.

3.2 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades no transmisibles y crónicas más frecuentes en el hombre, la cual ya es considerada como un serio problema de salud pública por su elevada morbilidad y mortalidad (18).

El término DM expresa un trastorno metabólico de múltiple etiología caracterizado por estados de hiperglicemia crónica debido a alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas como consecuencia de un defecto en la secreción de la insulina, en su acción o de ambos. Los efectos de la diabetes se manifiestan como daño crónico con síntomas tales como poliuria, polifagia, polidipsia y pérdida de peso. Y en formas más

severas es posible desarrollar cetoacidosis o estados hipermolares no cetósicos, temas que serán abordados en más detalle posteriormente (18).

3.2.1 Diabetes Mellitus (DM) tipo 2

De acuerdo con la OMS, la diabetes sacarina o DM corresponde a un trastorno metabólico donde el organismo no utiliza el azúcar de la manera apropiada, generándose diversos trastornos metabólicos, entre ellos hiperglucemia y trastornos de los carbohidratos, grasas y proteínas, debido a deficiencias o anomalías en la secreción de la insulina (19).

En cambio, la diabetes tipo 2 o mellitus es más común en el adulto y generalmente está relacionado con la obesidad, alimentación no saludable¹ e inactividad física. Este tipo de diabetes es la más frecuente, con casi el 90% de los casos a nivel mundial. Su tratamiento considera cambios en los hábitos alimenticios, disminución de la obesidad, aplicaciones de insulina o medicamentos orales según grado de la enfermedad (19).

La fisiopatología de la DM tipo 2 se caracteriza por una resistencia a la insulina y el compromiso de la función de la célula beta. La resistencia a insulina es la incapacidad de esta hormona para suprimir la producción hepática de glucosa y estimular la captación periférica de glucosa por el músculo. A esto se suma que en la célula beta, la secreción de insulina es insuficiente para compensar la resistencia a insulina, con lo cual se produce una hiperinsulinemia (20).

La resistencia a la insulina que se produce en este tipo de patología, bloquea las rutas del metabolismo del transporte de glucosa que permiten la síntesis de glucógeno y lípidos.

En algunos casos existen estados intermedios de hiperglucemia que se presentan en ayunas o por intolerancia a la glucosa, que pueden evolucionar a una diabetes franca. Estos casos son prevenibles controlando las costumbres alimentarias o disminuyendo el peso.

Una característica de los pacientes de DM tipo 2, es que la glicemia en ayuno aumenta en proporción directa a la producción de glucosa hepática debido al rol del glucagón en el aumento de la liberación de este tipo de glucosa, al estimular la glicógenolisis y la gluco neogénesis, como producto de su actividad hiperglucagonémica (17).

¹ De acuerdo con el Ministerio de Salud de la República de Argentina; “una alimentación saludable es aquella que aporta todos los nutrientes esenciales y la energía que cada persona necesita para mantenerse sana” (90).

En situación postprandial, en los sujetos normales la extracción de glucosa por el hígado es más baja que en pacientes con DM tipo 2. Más del 90% de la glucosa ingerida llega a la circulación periférica; después de algunas horas, 1/3 de la glucosa es retirada por el hígado y se acumula en este órgano una cantidad considerable de ella.

La hiperinsulinemia que se produce post alimentación, inhibe la lipólisis y estimula el almacenamiento de glucosa y ácidos grasos en la forma de triacilglicéridos en el tejido adiposo. En cambio, en pacientes con DM tipo 2 disminuyen y se hacen más tardías las respuestas a la ingesta de comida, pero los niveles promedio de insulina plasmática son elevados debido a que se presentan peaks post-prandiales prolongados. No se suprimen las tasas de gluconeogénesis y por lo tanto la glucosa que libera por el hígado es elevada, mayor que en sujetos normales (17).

3.2.2 Epidemiología de la diabetes

Se estima que más de 340 millones de personas en el mundo padecían DM en 2014 y el 80% de las muertes por ella fue en países con ingresos medios y bajos (19).

La DM es una enfermedad crónica debida a la insuficiencia del páncreas para secretar insulina. Se le considera un "padecimiento de la civilización" en sociedades modernas, con consumo de alimentos y bebidas abundantes en carbohidratos y sedentarismo, lo cual predispone a la obesidad y resistencia a insulina. La coexistencia de algunos síntomas y la resistencia a insulina, constituye el Síndrome Metabólico (21,22).

El diagnóstico de DM se realiza en base a:

- a) Sintomatología evidente (polifagia, poliuria, polidipsia astenia) y glicemia superior a 200 mg/dl en cualquier momento (22).
- b) Glicemia en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl (22).
- c) Glicemia de más de 200 mg/dl, 2 horas post carga de 75 gr de glucosa (22).

La Federación Internacional de Diabetes afirma que de acuerdo a estudios de los últimos 20 años, la DM es uno de los problemas sanitarios más importantes del siglo XXI. Estas investigaciones confirman que en países con ingresos bajos y medios se presenta la mayor prevalencia, caracterizada por los siguientes elementos (23):

- En 2011 se registraron 366 millones de casos, cifra que se estima será de 553 millones el año 2030.
- Los casos de DM tipo 2 se incrementan paulatinamente en todo el mundo.
- Un 80% de los pacientes residen en los países del tipo mencionado.
- El rango de edad de mayor prevalencia está entre los 40 y 59 años.
- Un 50% de los casos (183 millones de personas) no han sido diagnosticados.
- En 2011, los decesos por esta patología fueron 4,6 millones.
- Los gastos asociados al tratamiento alcanzaron a US \$ 465.000 millones (en todo el mundo) en 2011.
- Se calcula que 78.000 niños desarrollan la DM tipo 1 cada año.

La DM tipo 2 es una de las enfermedades metabólicas más frecuentes en Chile, observándose una morbilidad y repercusión sistémica cada vez más evidente y creciente, responsable del 20% de las hospitalizaciones. La prevalencia es de 9,4% de la población según la Encuesta Nacional de Salud y 1 de cada 20 personas tiene riesgo de adquirirla y padecer sus complicaciones. (24).

Las complicaciones metabólicas son hipoglicemia, cetoacidosis o síndromes hiperosmolares agudos; se pueden observar complicaciones infecciosas y crónicas como macro y microangiopatías, neuropatías y nefropatía diabética (25). Estas complicaciones provocaron que 17.018 pacientes diabéticos asistieran a centros de diálisis, de acuerdo a la XXXII Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile 2012 (26).

Debido a lo anterior, las instituciones gubernamentales tales como el Ministerio de Salud Pública han asignado recursos para programas de tratamiento y control de la DM en la atención primaria (22).

A continuación, en la Figura 4, se muestra un mapa con la prevalencia de DM a nivel global:

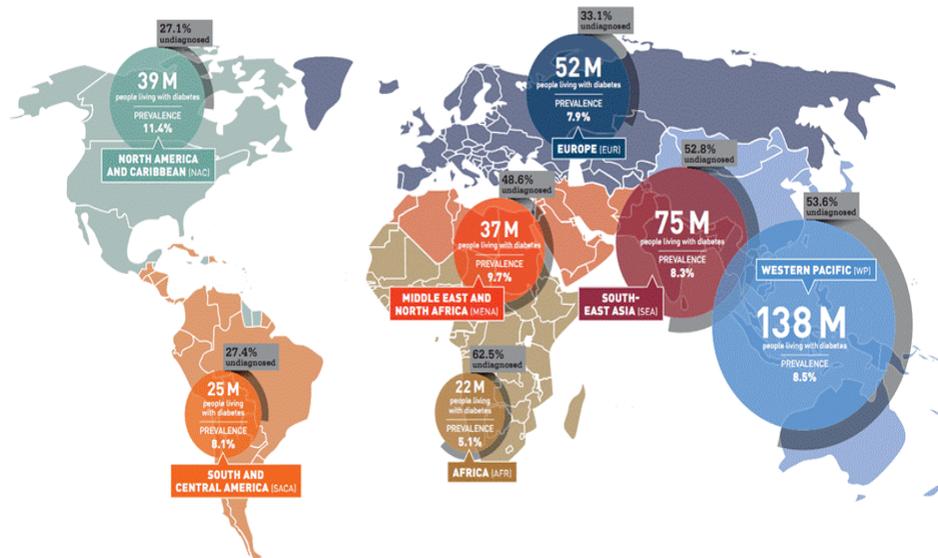


Figura 4. Prevalencia de diabetes a nivel global

Fuente: Federación Internacional de diabetes (2014) (23).

3.2.3 Factores desencadenantes de la DM tipo 2

Se han descrito 8 factores indicadores o gatillantes de la DM tipo 2 que condicionan la hiperglicemia. Estos son: (27).

- Disminución de los efectos de incretinas.²
- Incremento de la lipólisis.
- Incremento en la reabsorción tubular de glucosa en el riñón.
- Disminución de la captación de glucosa a nivel muscular.
- Disfunción en los neurotransmisores cerebrales.
- Incremento de la gluconeogénesis por el hígado.
- Incremento en la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas.

² Las incretinas son un grupo de hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Uno de sus efectos más importantes es la secreción de insulina por el páncreas y la disminución en los niveles de glucosa en sangre, debido a que la insulina es la principal hormona hipoglucemiante.

Las dos incretinas principales son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

- Disminución paulatina en la secreción de insulina por el páncreas.

En sujetos que padecen DM tipo 2, disminuye la actividad de la hexoquinasa y fosfofructoquinasa, lo que indica una potencial disminución de la glicolisis. La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa aumenta su actividad, elevando la cantidad de triacilglicéridos en el músculo (17).

3.2.4 Clasificación de las DM

Según la American Diabetes Association (ADA) la DM se diferencia en cuatro grandes grupos, de la forma en que se presentan a continuación (4):

- a) **DM tipo 1 (DM 1).** En esta forma de diabetes se destruyen las células β del páncreas comprometiendo la secreción de insulina, siendo necesaria la administración de esta hormona para la sobrevivencia del paciente. Generalmente se manifiesta en niños o adolescentes con un daño en las células β de tipo inmunológico. Anteriormente se le llamó diabetes juvenil. La diabetes idiopática corresponde a diabetes de tipo I pero de etiología desconocida, sus pacientes cursan con insulinopenia, cetoacidosis y no hay evidencia de una acción autoinmune.
- b) **DM tipo 2 (DM 2).** Abarca entre el 90 -95 % de las diabetes. inicialmente se le denominó como no insulino dependiente o diabetes del adulto. Los afectados son insulino deficientes y crean resistencia a la misma. Normalmente no requieren tratamiento de insulina en sus primeras etapas; posteriormente, en general la requieren en dosis bajas o medias. La mayoría de estos pacientes son obesos, siendo la obesidad un factor de resistencia a la insulina.
- c) **Diabetes gestacional.** Se define según la OMS como algún grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o diagnostica durante el embarazo (28).

De acuerdo al Ministerio de Salud, la Diabetes Gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se manifiesta o se detecta durante el embarazo. Esto se puede realizar mediante un test de glicemia en ayunas mayor o igual a 100/dL en dos días diferentes (22). O mediante un análisis de glicemia a las dos horas post carga mayor o igual a 140 mg/dL en el 2º o 3er trimestre del embarazo (29).

Se presenta en el embarazo con un aumento de la glucosa sanguínea en mujeres no diabéticas, asociado en algunos casos a síndromes genéticos o por exposición a ciertos medicamentos, fibrosis quística o por virus (28-30).

- d) **Diabetes tipo Lada.** También se encuentra la subcategoría LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, Diabetes Autoimmune de Lenta progresión en el Adulto), que presenta defectos genéticos en la acción insulínica.

Se presenta en individuos menores de 40 años, con marcadores inmunológicos positivos a al diagnóstico. A pesar que no se han encontrado estudios en relación a la frecuencia de este tipo de diabetes, se estima que constituyen entre el 2 y el 12% de los sujetos diabéticos (18).

- e) **Diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young).**

Se describen subcategorías de DM tipo 2, correspondientes al 1% del total de los pacientes diabéticos, entre las que se menciona principalmente la Mody (Maturity Onset Diabetes in the Young), cuyo hallazgo se presenta generalmente antes de los 25 años con una sintomatología semejante a la DM tipo 2.

La diabetes MODY se debe cambios monogénicos, de herencia autosómica dominante, es decir que se transmite de padres a hijos en un porcentaje del 50 %, se encuentran implicados 7 genes de presentación variable en distintos genes étnicos, es decir, que un gen no se presenta en todas las poblaciones ni todas las variedades d diabetes monogénica se presentan en una misma población, traducándose en una variedad de diabetes tipo MODY (18).

La clasificación de la diabetes Mody considera 11 tipos diferentes que se describen a continuación:

Tipo	Gen	OMIM	Locus	Función génica	Defecto primario
MODY 1	Factor nuclear 4 α del hepatocito (HNF4A)	125850	20q	Factor de transcripción (factor nuclear)	Páncreas
MODY 2	Glocoquinasa (GCK)	125851	7p15-p13	Hexoquinasa IV	Páncreas/hígado
MODY 3	Factor nuclear 1 α del hepatocito (HNF1A)	600496	12q24.2	Factor de transcripción (Homeodominio)	Páncreas/hígado
MODY 4	Factor promotor de insulina 1	606392	13q12.1	Factor de transcripción (Homeodominio)	Páncreas
MODY 5	Factor nuclear 1 β del hepatocito (HNF1B)	137920	17q12	Factor de transcripción (Homeodominio)	Riñón/páncreas
MODY 6	Diferenciación neurogénica 1 (NEUROD1)	606394	2q	Factor de transcripción (bHLH)	Páncreas
MODY 7	Factor 11 similar a Kruppel	610508	2p25	Factor de crecimiento transformación, beta inducible con respuesta de crecimiento precoz 2	Páncreas
MODY 8	Lipasa dependiente de sales biliares	609812	9q34.3	Las células endocrinas del páncreas sintetizan insulina y están involucradas en la patogénesis de la diabetes mellitus y las células exocrinas están involucradas en la patogénesis de malabsorción	Páncreas

					pancreática	
MODY 9	Gen 4 de 612225 7q32	dominio pareado (PAX4)			Factor de transcripción (gen 4 de dominio pareado)	Páncreas
MODY 10	Insulina (INS)		176730	11p15.5	Células beta de los islotes de Langerhans	NF-kappa-B
MODY 11	Tirosina quinasa, específica de linfocitos B		191305	8p23-p22	Tirosina quinasa (linfocitos B)	MIN6 células beta

Tabla 2. Diabetes Tipo MODY
Fuente: Attiya y Sahar, 2012 (31)

3.2.5 Complicaciones agudas y crónicas de la DM tipo 2.

Las complicaciones agudas más comunes de la DM2 son:

- a) Hipoglucemia leve. Se presentan en el paciente síntomas relacionados con activación de los mecanismos adrenérgicos (ansiedad, inquietud, taquicardia, palpitaciones, temblores) o colinérgicos (sudoración) y efectos de la hipoglucemia en el sistema nervioso (menor capacidad de concentración, mareo, hambre, visión borrosa), generalmente sin deterioro de las actividades normales.
- b) Hipoglucemia moderada. Se caracteriza por deterioros notorios de las funciones motoras del paciente, conductas inadecuadas y confusión, pero con un grado suficiente de alerta para su autotratamiento.
- c) Hipoglucemia grave. Presenta un episodio que da lugar a crisis convulsivas, deterioro neurológico o coma, en los que el paciente afectado requiere atención médica o de terceras personas (32).

Por otra parte, las complicaciones crónicas más frecuentes de la DM tipo 2 son:

- a) Se presenta una correlación entre la glucemia y la incidencia e incremento de las complicaciones microvasculares. Se describe la disminución de un 0,9% en la HbA1c en sujetos con tratamiento intensivo de DM tipo 2, frente al grupo con

tratamiento convencional (7,0% frente a 7,9%) lo que se traduce en esos casos en una reducción de un 25% de las alteraciones microvasculares.

b) Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) es una complicación microangiopática con alteraciones anatomopatológicas a nivel de la nefrona y relacionado con proteinuria, insuficiencia renal e hipertensión arterial. Se estima que del 5 al 10% de los diabéticos tipo 2 terminan padeciendo de nefropatía diabética. En esta patología se presenta microalbuminuria, que si no se trata adecuadamente lleva a una insuficiencia renal. (18).

c) Neuropatía diabética

Las neuropatías son daños demostrados en el Sistema Nervioso Periférico y Autónomo. Entre esos, en las células de Schwann, células perineurales, atrofia de los axones, alteraciones en el nodo de Ranvier

Se estima que esta patología se asocia a un 8% de los pacientes diabéticos recién diagnosticados y a un 50% después de 20 años de enfermedad (18).

d) Retinopatía diabética³.

Debido a la relación que existe entre la hiperglicemia y el nivel de glucosa en los humores acuosos, vítreo y el cristalino, se generan cambios bruscos en la refracción ocular. La retinopatía diabética es causante de 5.000 ciegos por millón de habitante, debido a las microangiopatías en vasos de la retina por un aumento progresivo de la membrana basal endotelial y pérdida de los pericitos de los capilares retinales. Esta pérdida facilita la hiperpermeabilidad capilar con microaneurismas retinales relacionados con la desaparición de los pericitos por debilitamiento de la pared capilar (18,32).

³ Complicación crónica más frecuente, segunda causa de ceguera, común en personas de entre 30 – 69 años. Presente en pacientes con más de 20 años de padecimiento de diabetes tipo 2.

e) Macroangiopatía diabética.

Estas complicaciones consideran alteraciones de tipo microvasculares que se refieren al daño de vasos pequeños (arteriolas y capilares) y macroangiopatías de arterias mediadas y grandes (ateroesclerosis) que cursan con inflamación de la íntima, depositándose en ellas colesterol. En las DM, la prevalencia y gravedad de esta enfermedad es mayor que en los no diabéticos (18).

3.2.6 Mecanismos moleculares afectados por la DM tipo 2

La DM tipo 2 produce los siguientes efectos sobre el metabolismo de la glucosa:

- Provoca una menor captación de glucosa por el tejido muscular y adiposo debido a una menor activación del transportador de la glucosa (GLUT 4) en los tejidos dependientes, reduciendo su síntesis o interfiriendo con su translocación desde el citosol a la membrana (33).
- Reduce la síntesis de glicógeno a nivel hepático y muscular (34).
- Reduce la glicolisis anaeróbica y aeróbica en tejidos dependientes de la insulina (28).
- Produce mayor liberación de glucosa en el hígado, por acción del glucagón (34).
- Incrementa del estrés oxidativo (34).

En el proceso de desarrollo de la DM tipo 2, el principal hecho involucrado es la señalización incorrecta a nivel post receptor, que es una kinasa de tirosina que se autofosforila y cataliza la fosforilación de los IRS ⁴, que son sustratos del receptor. Los IRS fosforilados interactúan con moléculas de señalización citosólicas desencadenando la señalización a este nivel, los cuales transmiten la señalización de la insulina hacia factores de transcripción en la membrana nuclear, para permitir finalmente la entrada de la glucosa a la célula (20).

⁴ Las IRS, al fosforilarse, se convierten en el punto de nucleación de un complejo de proteínas que transportan el mensaje desde el receptor de insulina a dianas finales en el citosol y en el núcleo, a través de una serie de proteínas intermedias (18).

La alteración de la señalización se produce a varios niveles, principalmente aquellos relacionados con el metabolismo adiposo y factores transcripcionales asociados a la resistencia a la insulina.

Algunos de los mecanismos moleculares que se afectan en la DM tipo 2 son los siguientes:

3.2.6.1 A nivel de tejido adiposo

La disfunción del tejido adiposo incide en el desarrollo de la resistencia a la insulina en la DM tipo 2, destacándose como causas claras la obesidad y la lipodistrofia. Al alterarse el transporte de glucosa por GLUT4 en el tejido adiposo, se produce una resistencia a la insulina en el músculo y el hígado. Algunas moléculas que se liberan de los adipocitos, tales como los ácidos grasos libres, TNF alfa y la interleukina 6, inhiben la señalización de la insulina generando resistencia contra ella. Esto activa la quinasa serina/treonina que fosforila las proteínas IRS, con lo cual se inhibe su función (35,36).

3.2.6.2 A nivel de ácidos grasos libres

A nivel molecular, los niveles elevados de ácidos grasos libres están asociados a una disminución de la fosforilación de IRS-1 estimulada por la insulina, y de la actividad de P13K asociada a IRS-1 (37)

Los ácidos grasos libres activan las quinasas celulares, incluyendo isoformas atípicas de la proteína quinasa C, aumentando las concentraciones celulares de diacilglicerol. Esto puede activar el inhibidor de la quinasa de inflamación kB (IKK) y las quinasas N-terminal, aumentando la fosforilación serina/treonina de IRS-1 y reduciendo el nivel de señalización IRS-1 (38).

3.2.6.3 A nivel de la interleukina 6

En caso de presentarse resistencia a insulina, se observa un aumento de la IL6 circulante en dos a tres veces su valor normal. Esta interleukina disminuye la fosforilación de la tirosina en el sustrato IRS1 y disminuye la asociación de la subunidad p85 del fosfatidilinositol 3-quinasa con el IRS1, en respuesta a los niveles fisiológicos de insulina.

Al realizarse un tratamiento con IL6, se logra disminuir significativamente la activación de Akt dependiente de insulina (39)

3.2.6.4 A nivel de la TNF α (Factor de necrosis tumoral alfa)

La TNF- α es una citoquina producida por los adipocitos relacionada con factores causantes de la resistencia a insulina asociada a la obesidad y a la patogénesis de la DM tipo 2 (40). Entre los mecanismos que explicarían los efectos metabólicos de la TNF- α se encuentra la inducción de niveles altos de ácidos grasos libres al estimular la lipólisis y la translocación de GLUT4 que se requiere para la actividad normal de la insulina. También tendría una acción sobre la señalización de la insulina y la regulación negativa de PPAR gamma (40).

3.2.6.5 A nivel del receptor gamma de proliferador de peroxisoma activado (PPAR gamma)

Los PPAR son receptores nucleares; el PPAR gamma está involucrado en la regulación de los genes relacionados con la acción de la insulina, SREBP-1c y PEPCK (41).

En familias que presentan mutaciones de PPAR se han encontrado graves casos de resistencia a la insulina y de diabetes (42).

3.2.6.6 A nivel de la oxidación de los ácidos grasos

Se sugiere que la función de la mitocondria puede participar en la patogénesis de la insulino resistencia en la DM tipo 2 (43). En estudios en sujetos obesos y con DM tipo 2, se ha encontrado disminuida la expresión de genes que son regulados por el factor de transcripción PGC-1 (coactivador 1-alfa proliferador de peroxisoma activado por el receptor gamma), el cual participa en la biogénesis de la mitocondria. Además, en pacientes con DM tipo 2 se observó una menor actividad de las enzimas oxidativas de la mitocondria (44).

Lo anterior sugiere que la resistencia a insulina es provocada por fallas en la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, que lleva a un aumento de los metabolitos de los ácidos grasos, tales como CoA y diacilglicerol, lo cual interrumpe la señalización de la insulina.

3.2.6.7 A nivel de secreción de insulina

La DM tipo 2 se agrava cuando las células beta del páncreas no tienen la capacidad de secretar suficiente insulina para cubrir la demanda que ocasiona la resistencia a insulina. Esto se debe a una falla en la secreción de las células beta pancreáticas adquirida y/o a una pérdida de la masa de las células beta. Este último factor se ha señalado como de gran importancia, habiéndose reportado que la pérdida de masa de células beta es un factor crucial para el desarrollo de la DM tipo 2 (45). Esta pérdida puede deberse a defectos primarios de las células beta, como en el caso de las formas de diabetes monogénica de MODY o por defectos secundarios de las células beta, provocados por glucotoxicidad, sumado a un aumento de los ácidos grasos, citoquinas, disfunción mitocondrial y/o stress metabólico.

3.2.6.8 A nivel de la masa de células beta

La masa de células beta está regulada por 4 factores inherentes a ellas:

- La replicación de las células beta
- Su tamaño
- Neogénesis
- Apoptosis

Las células beta se adaptan a una mayor carga metabólica causada por la resistencia a la insulina; de esta forma, el inicio de la DM tipo 2 se produce conjuntamente con una disminución de la masa de células beta debido a un aumento de la apoptosis en un grado mayor que la replicación o la neogénesis de estas células (45).

Se ha demostrado que en la regulación de la masa de las células beta tiene un rol importante el IRS-2 (45).

3.2.6.9 Efecto tóxico de la hiperglicemia en las células

En la DM tipo 2 se produce con el tiempo una disminución en la secreción de insulina, la cual es significativa en pacientes con más de 10 años de la enfermedad (46). En este proceso juega un rol importante la hiperglicemia, que provoca un daño en las células beta (47).

La hiperglicemia crónica afecta la expresión de los genes de la insulina, especialmente de los factores de transcripción PDX-1 (pancreático-duodeno homeobox-1) y el activador del elemento promotor de la insulina en ratas, denominado 3b1.

Algunos autores sugieren que la glucotoxicidad está relacionada con el stress oxidativo crónico (47). Otras teorías más avanzadas postulan que la hiperglicemia inducida por el superóxido mitocondrial activa el desacoplamiento de la proteína 2, lo que disminuye la relación ATP/ADP y disminuye la respuesta de secreción de insulina (48). Además, la presencia de moléculas con oxígeno reactivo elevan la actividad de NFκ-beta, que corresponde a un índice de la apoptosis, lo que explica la glucotoxicidad (45) .

3.2.7 Tratamientos farmacológicos de la DM tipo 2

En las últimas décadas se ha desarrollado una gran gama de fármacos para combatir la DM tipo 2, los cuales se pueden clasificar en tres grandes familias con diferente mecanismo de acción:

- Drogas insulinosecretoras. Ej. Sulfonilureas y meglitinidas.
- Drogas insulinosensibilizadoras. Ej. Biguanidas y tiazolidinedionas.
- Inhibidores de la absorción intestinal de monosacáricos. Ej inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales.

También se ha desarrollado como pilar del tratamiento de la DM tipo 2, junto al ejercicio, una vida saludable para optimizar el control metabólico. Dentro de estos aspectos, se consideran factores alimentarios y nutricionales, entre los cuales se encuentra una bebida de consumo ampliamente difundido como es el café. Se ha demostrado en numerosos trabajos científicos de los últimos años, los cuales indican que aquellas personas diabéticas que consumen café en forma regular, durante más de 4 semanas, muestran un menor riesgo de DM tipo 2 (18).

A continuación se verá la información relacionada al café, la forma de preparación de la bebida y sus principales componentes.

3.3 Efecto del café sobre la DM tipo 2

3.3.1 Consumo de café y diabetes

El café se encuentra entre las bebidas más consumidas a nivel mundial, correspondiendo a una bebida acalórica, con alrededor de 5 kcal/100 g. Contiene un importante número de componentes bioquímicos activos, entre ellos la cafeína; es una fuente de polifenoles con propiedades antioxidantes, efectos quelantes y acción moduladora de diversos sistemas enzimáticos (49).

En una publicación de febrero de 2014, la Organización Internacional del Café (50) determinó que el consumo de esta bebida en los últimos 50 años se incrementó a razón del 1,9% anual en promedio, pasando de 57,9 millones de sacos en 1964 a 142 millones en el 2012. Su principal período de crecimiento comenzó el año 1990, manteniéndose posteriormente entre un 2,1% y 2,4% anual a partir de 2000.

En el Gráfico 1 se muestran la demanda de café de diferentes mercados (tradicionales, emergentes y exportadores). Se observa que los mercados tradicionalmente importadores (EEUU, Japón y la Unión Europea) suman la principal demanda a nivel mundial. Y los países con economías emergentes aumentaron en mayor proporción su demanda.

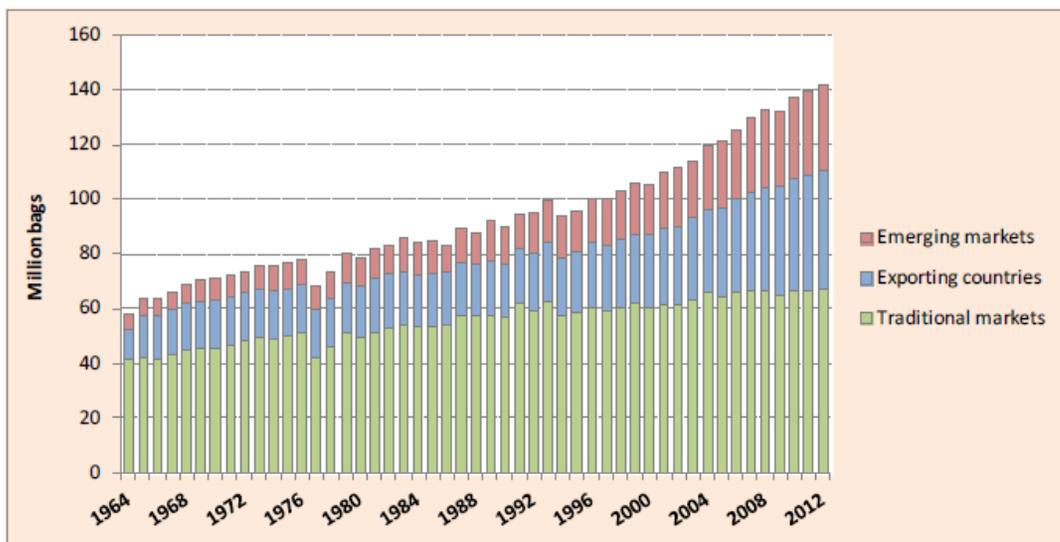


Gráfico 1. Consumo mundial de café (1964–2012).
Fuente: Organización Internacional del Café (2013) (50).

Algunos estudios indican un efecto protector del café sobre el riesgo de DM tipo 2, al ser consumido en forma crónica, esto es durante más de cuatro semanas (33).

En este sentido, en un primer estudio de cohortes realizado por van Dam *et al* mediante una encuesta dietética a una muestra de 17.000 sujetos, se demostró que las personas que bebían al menos 7 tazas de café al día presentaban un riesgo de diabetes un 50% menor que aquellas que bebían 2 tazas o menos (51). Sin embargo, debe considerarse la forma de preparación de la bebida; si se trata de café filtrado, hervido, expreso, instantáneo, natural o torrefacto, podría variar su composición final, ya que algunas moléculas bioactivas quedan retenidas en el papel filtro (cafestol y kahweol) o son alteradas por la temperatura (52).

En otro estudio de cohortes de Salazar-Martínez *et al*, se evaluó el consumo de café y cafeína de diverso origen en 41.934 varones estudiantes de medicina y en 84.276 mujeres estudiantes de enfermería. Estas personas de nivel universitario se evaluaron mediante un cuestionario de ingesta alimentaria. Después de un seguimiento de 12 – 16 años, se asoció el consumo de café con un menor riesgo de diabetes, realizando las correcciones correspondientes a la edad y el índice de masa corporal (53).

En los países nórdicos se han realizado estudios importantes en esta área. En Finlandia se realizó una investigación en una muestra de 16.600 individuos, a los cuales se les efectuó seguimiento durante 12 años mediante cuestionarios, concluyéndose que el riesgo de DM disminuía con el consumo de café (54).

En Suecia, en un estudio realizado en 8.000 individuos se relacionó en forma inversa el consumo de café con el riesgo de DM o de intolerancia a la glucosa, en forma dependiente de la dosis (55).

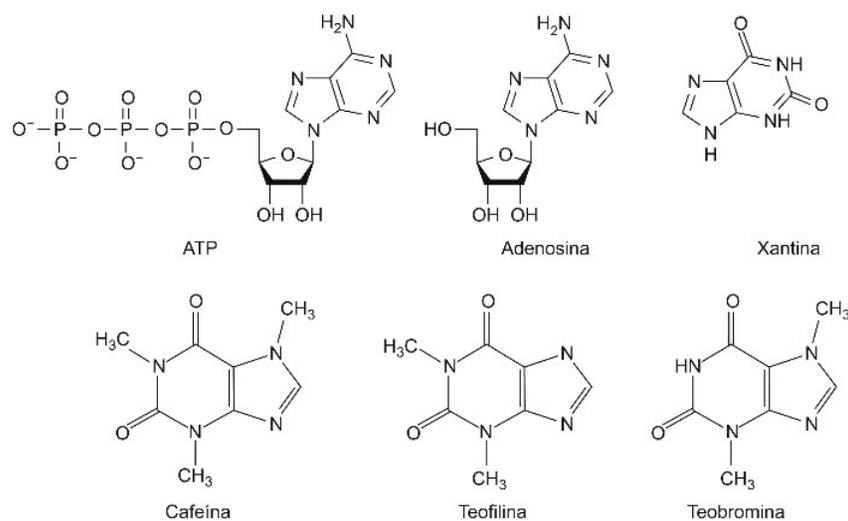
3.3.2 Composición química del café.

De acuerdo a estudios publicados por la Universidad de Wageningen, Holanda, el café está compuesto por múltiples componentes químicos, algunos de los cuales se encuentran en niveles muy bajos y sus efectos son aún poco conocidos. Los principales compuestos químicos han sido plenamente identificados en los granos del café; reaccionan e interactúan en cada una de las etapas de su procesamiento, obteniéndose productos de diversa complejidad estructural. Por ejemplo, para el café arábigo y canéfora robusta los componentes son los que se muestran en la Tabla 3: (56):

Constituyente	Arábigo	Robusta
Cafeína y trazas de purinas	1,2	2,2
Trigonelina	1,0	0,7
Aminoácidos totales	10,3	10,3
Aminoácidos libres	0,5	0,8
Carbohidratos	56,9	60,8
Acidos alifáticos	1,7	1,6
Lípidos	16,0	10,0
Glicósidos	0,2	Trazas
Minerales	4,2	4,4
Potasio	1,7	1,8

**Tabla 3. Principales constituyentes del grano de café (% en materia seca).
Fuente: Puerta, 2011 (56)**

Además de la cafeína, otros componentes del café tienen actividad sobre el metabolismo de los carbohidratos, tales como el ácido clorogénico y sustancias antioxidantes como el kahweol y cafestol, lo cual se explica en los puntos correspondientes a cada compuesto. Lo mismo ocurre con la teobromina, aminoácidos, aceites volátiles, fitosterol, vitaminas y terpenos. El magnesio presenta actividad en la relajación de la musculatura lisa de vasos sanguíneos (56).



**Figura 5. Estructuras químicas de componentes del café.
Fuente: Keer *at al*, 2008 (57).**

El café verde contiene un 7% de ácidos clorogénicos, los que se descomponen parcialmente (30% a 70%) durante el tostado, alcanzando niveles del orden de 4 % al final de este proceso. Se estima que 200 ml de café tostado y molido contienen entre 70 mg y 350 mg de ácido clorogénico (56).

Las investigaciones disponibles sobre la relación existente entre la ingesta de café y la presencia de DM, entregan información contradictoria. Por lo tanto se requiere realizar estudios e investigaciones bibliográficas con respecto a la DM tipo 2 y el efecto del consumo de café sobre esta patología.

3.3.3 Origen, tipos de café, composición e importancia de la preparación

El café es originario de la provincia de Keffa en Etiopía de la cual tomó su nombre. Esta planta fue descubierta alrededor del siglo VI, siendo introducida en el mundo islámico y después en Europa. Hoy día es una de las bebidas más consumidas en el mundo, alcanzando 1.500 millones de tazas por día. (58).

El café es una semilla procedente del árbol del cafeto, pertenece a la familia de las Rubiáceas y al género *Coffea*. Aquellos cultivados a nivel industrial pertenecen a las especies *Coffea arábica* y *Coffea canephora* (Robusta). El primero de ellos se distribuye en todo el mundo pero de preferencia en zonas montañosas y es la especie más apreciada por los consumidores. La especie *canephora*, se encuentra en zonas bajas y es más resistente a enfermedades y a cambios del clima (59).

El café es una compleja mezcla de compuestos químicos con cantidades significativas de ácido clorogénico (1,6 – 9,9%) y cafeína (1,2 y 3,8%) (60). Otros elementos y compuestos presentes en el café son el magnesio, potasio, niacina y tocoferoles, a los cuales se les han atribuido diversos efectos benéficos (28).

El café sin filtrar es una fuente importante de cafestol y kahweol (ácidos clorogénicos), diterpenos que entre otras acciones, participan en elevar el colesterol. Sus principales componentes se muestran en la Tabla 4, donde se observa la concentración de cafeína y de sus constituyentes en diferentes variedades y forma de preparación. También se observa que la concentración de cafeína es más alta en la variedad robusta que en la arábica, al igual que ocurre con los ácidos clorogénicos. Por el contrario, la trigonelina y los ácidos orgánicos, son más altos en arábica. Esta composición varía además por el tratamiento térmico de la semilla en el proceso o durante la preparación de la bebida, como se muestra en la Tabla 4.

	Arábica verde	Robusta verde	Arábica tostado	Robusta tostado	Arábica instantáneo	Robusta instantáneo
Cafeína	1,3	2,3	1,2	2,4	2,5	3,8
Trigonelina	0,8	0,7	0,3	0,3	0,7	0,4
Carbohidratos	53,7	50,7	38	42	46,6	44,7
Ácidos clorogénicos	8,1	9,9	2,5	3,8	2,6	1,6
Lípidos	15,2	9,4	17,0	11,0	0,11	0,26
Aminoácidos	11,1	11,8	7,5	7,5	6,2	6,0
Ácidos orgánicos	2,3	1,7	2,4	2,6	8,1	7,9
Metanoides			25,4	25,9	25,1	28,6
Aromas volátiles	Trazas	trazas	0,1	0,1		
Cenizas	3,9	4,4	4,5	4,7	8,0	7,4

Tabla 4. Composición química del café, de diferentes tipos (expresado como porcentaje en peso seco).

Fuente: Lang et al, 2013(60).

En un estudio reciente de Gloess *et al* (61), se elaboraron 9 preparaciones diferentes de café, siendo analizados posteriormente en forma química y sensorial con el objeto de conocer las variaciones del producto según la forma de elaboración. Las preparaciones fueron: espresso (DE) y lungo (DL) (café similar a un café americano) dispuestos en una máquina semi-automática, espresso (SE) y lungo (SL), también procesados en una máquina automática tipo espresso de un sistema con cápsula de café (NE), Espresso-Bialetti (Bia) preparado con una máquina Moka Express, lungo (Bo) y extracción en French Press y en una máquina de doble pared Shin Bistro, café filtrado (KK) usando el método tradicional Karlsbad y lungo filtrado, (F) extraído con papel filtro. Los resultados obtenidos en este estudio fueron los siguientes:

- a) Del análisis realizado a una porción de 10 ml, se determinó que la concentración de cafeína disminuía desde 20 mg/10 ml en el caso de la preparación DE, SE (17 mg/10 ml), NE (15 mg/10 ml), Bia (7 mg/10 ml), hasta aproximadamente en 5 mg/10 ml para DL, SL, Bo, KK y F.
- b) En el caso de los ácidos clorogénicos, la mayor concentración es también para DE (5,86 mg 3-CQA/10 ml) y disminuye para SE, NE hasta aproximadamente 5 mg de 3-CQA/10 ml). Las otras preparaciones (Ba, DL, NE, Bia, DL, SL, Bo, KK y F), en 2,8 mg/10 ml.

- c) Los café expreso presentaron una asociación entre algunos parámetros químicos (ácidos clorogénicos) y sensoriales (amargo y astringencia). Se observó que a mayor concentración de ácido clorogénico, aumentaba el sabor amargo de la bebida.
- d) Desde un punto de vista sensorial, cuando existen mayores cantidades de cafeína, se perciben mejores puntajes en la evaluación de panel para el sabor amargo y astringente y una sensación prolongada. Esta sensación es más profunda cuando existen valores más altos de ácidos clorogénicos (61).

3.3.4 Componentes bioactivos del café y sus efectos en el metabolismo

Un compuesto bioactivo se define como un constituyente químico que se encuentra en porciones moderadas en plantas y en una gran variedad de alimentos (frutas, nueces, granos integrales, aceites, verduras, etc.) y que tiene algún efecto beneficioso sobre la salud. Se incluyen en esta clasificación productos comunes en vegetales, tales como el licopeno, los índoles, el resveratrol, los taninos y los lignanos (62). En la Tabla 5 se muestran los principales componentes bioactivos del café.

Ciertos ingredientes bioactivos importantes del café son antioxidantes que se pueden encontrar en cualquiera de sus variedades botánicas y mantienen esta propiedad después de 28 días de almacenamiento. La función de estos productos es evitar que los compuestos celulares pierdan su actividad por efecto de la oxidación.

En un estudio para identificar los metabolitos de café circulantes en el sistema vascular, se recolectó la orina de 8 horas en bebedores y no bebedores de café y analizó por absorción y espectrometría de masas. Se emplearon los modelos ESI + trigonelina (II-1), N-metilpiridinio (II-2) y derivados de la cafeína- dimetilxantinas III-2, III-4, III-5 monometilxantinas y III-6, así como el 1,3- y / o ácido 1,7-dimetilúrico. Se buscaron los metabolitos en la orina de bebedores de café y se confirmó la importancia del ácido ferúlico, sus sulfatos y glucurónidos. También se confirmó la presencia de sulfatos y glucurónidos de catecol y guayacol (Tabla 5).

Compuesto	$\lambda_{1/2}(\text{min})$ a	t_{max} (min)	Cmax	Cmin μM	
Ácido 5-O-cafeoilquínico	I-1		45 (n=5)	0,036±0,013	nd (0 min)
Ácido ferúlico	I-7	27	45	0,416±0,067	0,286±0,016
Ácido iso ferúlico	I-8	24	45	0,768±0,221	0,351±0,147
Ferruloilsulfato	I-9	37	60	0,226±0,113	0,006±0,004
Isoferruloilsulfato	I-10	57	60	0,018±0,007	0,002±0,001
Feruloilglucurónico	I-11	68	45	0,302±0,180	nd (0 min)
Feruloilglicina	I-12	b,c	45/480 ^c	0,067±0,040 /0,066±0,029	0,024±0,008
Ácido dihidroferúlico	I-13	b,c	480 ^c	0,878±0,635	0,070±0,076
Dihidroferuloilsulfato	I-14	b,c	480 ^c	0,094±0,073	nd (0 min)
Dihidroferuloilglucurónido	I-15	b,c	45(n=1) ^d /480 (n=9) ^d	0,099/0,074 ±0,055	nd (0 min)
Dihidrocafeoloilsulfato (suma de isómeros)	I-16 ^{a,b}	b,c	480 ^c	0,678±0,574	0,054±0,034
Catecolsulfato	I-17	39	45	2,469±0,570	0,514±0,557
Catecolglucurónido	I-18	33	45	0,129±0,050	0,004±0,002
Guaiacolsulfato	I-19	39	45	0,343±0,074	0,072±0,048
Giacolglucurónido	I-20	47	30	0,024±0,012	nd (0 min)
Trigonelina	II-1	330 ^{ef}	-164	5,638±1,265	0,160±0,124
N-metilpiridiminium	II-2	135	-82	0,785±0,185	nd (0 min)
N-Metilnicotinamida	II-4			0,079±0,061 /0,101±0,036	
N-Metil-4-piridona-5-carboxamida	II-5			0,208±0,108 /0,238±0,106	
N-Metil-2-piridona-5-carboxamida	II-6			1,199±0,493 /1,373±0,478	
Cafeína	III-1	320 ^e	60	32,926±7,488	nd (0 - 45 min)
Teofilina	III-2		480 ^c	0,674±0,327	nd (0 min)
Paraxantina	III-3		480 ^c	3,937±0,958	nd (0 min)
Teobromina	III-4		360	0,508±0,378	nd (0 - 60 min)
3-Metilxantina	III-5		360 ^{cd}	0,047±0,025 _{cd}	nd (0 - 60 min)
7-Metilxantina	III-6		240 ^{cd} /480	0,073±0,057 _{cd}	
Ácido 1,7-Dimetilúrico	III-8		480	0,151±0,075	nd (0 - 30 min)

Tabla 5. Datos farmacocinéticos de los bioactivos de café y sus metabolitos en humanos.
Fuente: Lang, 2013. (63).

3.3.4.1 Farmacología de la cafeína

La cafeína aumenta la secreción de norepinefrina y eleva la actividad neuronal en varias áreas del cerebro, por su efecto en la neurotransmisión en los ganglios basales que pertenecen a un conjunto de núcleos subcorticales directamente involucrados en algunos aspectos de control de la actividad motora.

Muchos efectos de la cafeína corresponden a un antagonismo competitivo de receptores de adenosina⁵, que es un neuromodulador importante en varias actividades en el sistema nervioso central (57). La adenosina⁶ provoca una sedación moderada al estimular varios subtipos de sus receptores, los cuales pueden ser antagonizados por la cafeína.

El uso en pacientes con dolores crónicos está limitado por sus efectos colaterales, la abstinencia y riesgos de dependencia. Se le considera útil para mejorar el desempeño cognitivo en pacientes oncológicos tratados con morfina. (65).

Una vez ingerida, la cafeína se absorbe totalmente en el tracto gastrointestinal y es transportada hacia el flujo sanguíneo. Se encuentran concentraciones plasmáticas de 8-10 mg/l después de dosis⁷ intravenosas u orales de 5-8 mg/Kg. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 50 y 75 minutos después del suministro oral. En neonatos la concentración máxima se alcanza a 0,5 - 2 horas después de su administración.

Una vez en el organismo, la cafeína atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. Ya absorbida, la cafeína penetra en el líquido intracelular y se distribuye a los fluidos corporales: leche, saliva, semen, bilis, fluido cerebroespinal y sangre del cordón umbilical. La proporción de cafeína unida a las proteínas plasmáticas es de entre un 10% y 30% (67).

⁵ Los receptores de adenosina A1, A2a, A2b y A3, son miembros de una superfamilia de receptores de membrana acoplados a proteínas G, con sus 7 dominios transmembrana, los cuales se encuentran localizados en cerebro, tejido adiposo, testículo, corazón, riñón, los A1; los A2a en núcleo caudado, cuerpo putámen, núcleo acumbens y tubérculo olfatorio. Los A2b, localizados en células de tejido dañado. Todos estos antagonizan competitivamente por la cafeína (64).

⁶ La adenosina es un nucleósido formado por la unión de adenina y un anillo de ribosa. Presenta la capacidad de transferir energía en forma de ATP y ADP y transducir la señal de AMPc. Su función como neurotransmisor es vasodilatador, bronco constrictor, supresión de la excitación. Las metilxantinas son antagonistas de la adenosina (64).

⁷ Dosis es la cantidad de una sustancia a la que se expone una persona durante un período de tiempo. La dosis es una medida de la exposición. Se expresa corrientemente en miligramos (cantidad) por kilo (medida del peso corporal) por día (66).

En los adultos la cafeína es metabolizada en el citocromo P450 en el hígado, mediante reacciones de desmetilación, donde los principales metabolitos son la 1-metilxantina y 7-metilxantina. Aproximadamente un 1% a 2% de la cafeína ingerida es excretada sin alteraciones en la orina, con un tiempo medio de eliminación de 3 a 5 horas. El metabolismo es saturable, de manera que el "clearance" disminuye al aumentar la dosis. (68).

Es muy común que los fumadores beban café simultáneamente. En esta situación, se conoce que la vida media de la cafeína en estos sujetos es el doble que en los no fumadores, aumentando el tiempo de acción de aquella en su mecanismo de acción hipoglicemiante.

En pacientes que no consumen café en forma regular, la vida media puede ser también el doble, por lo que se presenta una mayor incidencia de intoxicación en ellos (65).

La cafeína y sus metabolitos son eliminados a través de la orina. La vida media plasmática es de entre 3 y 7 horas en adultos; en los neonatos varía entre 65 y 100 horas. Se elimina por la orina el 86% de la cafeína ingerida, durante la primera semana. En niños pequeños la vida plasmática de la cafeína es entre 3 y 4 días. El metabolismo de la cafeína en el citocromo P-450 se encuentra inhibido en los lactantes (69). No se conoce la farmacocinética de la cafeína en neonatos que padecen disfunción renal y hepática.

La concentración plasmática terapéutica es de 2 a 25 mg/L en adultos.

Además, la cafeína puede ser empleada terapéuticamente principalmente en recién nacidos para el tratamiento de la apnea del sueño; se administra por vía intravenosa u oral (70).

En el tratamiento de la apnea en prematuros (neonatos) la concentración es de entre 13 y 25 mg/L. Ocasionalmente se pueden requerir niveles de entre 26 a 40 mg/L (69).

3.3.4.2 Efectos metabólicos del ácido clorogénico.

El nombre IUPAC es ácido (1S,3R,4R,5R)-3-((2Z)—3(3,4-dihidroxifenil)prop-2-enil)-1,4,5-trihidroxiciclohexanocarboxílico) y cuenta con un peso molecular de 354,31 g/mol (71). Se han identificado once ácidos clorogénicos en el café.

Los ácidos clorogénicos derivan de la unión éster entre el ácido cafeico y el ácido quínico. La estructura química se muestra en la Figura 6:

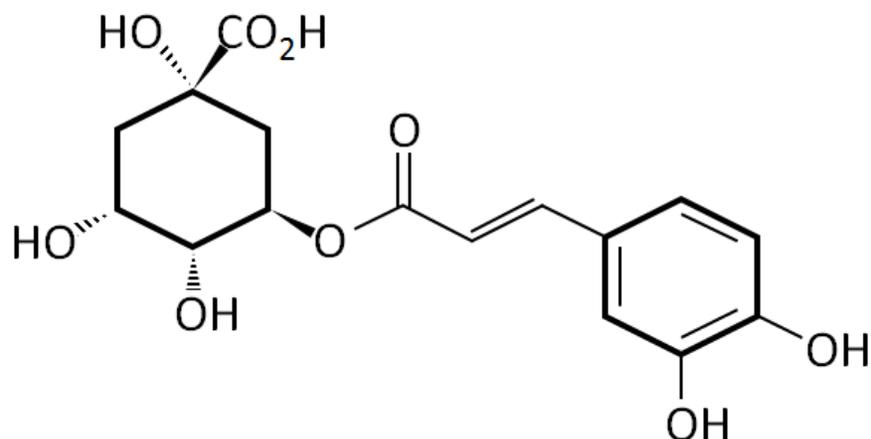


Figura 6. Estructura molecular del ácido clorogénico
Fuente: Morrison y Boyd, 1998. (72)

En general, se usa la denominación de ácido clorogénico para designar al 5-O-cafeoilquínico, que es el que se encuentra en mayor cantidad en la matriz del café. Los ácidos clorogénicos junto a los ácidos feruloilquínicos, que son ésteres del ácido cafeico y el ácido ferúlico, constituyen una importante fuente de fenoles dietarios en esta bebida (73).

En el grano de café verde se encuentra un 7% de ácidos clorogénicos, los que se descomponen parcialmente durante el tostado, entre un 30 a 70%, alcanzando niveles de un 4 %. Se señala que 200 ml de café tostado y molido proporcionan entre 70 y 350 mg de ácido clorogénico (56).

En un estudio realizado en músculo esquelético y en cultivos de líneas celulares de rata, se demostró que el ácido clorogénico estimula el transporte de glucosa en el músculo esquelético mediante la activación de la AMPK⁸, lo cual apoyaría la teoría de un efecto beneficioso en pacientes con DM tipo 2 (74).

⁸ La AMPK (proteín quinasa activada por AMP), es un complejo enzimático que se activa con el aumento de relación AMP-ATP, así es considerado un detector de energía celular que ayuda al balance energético de la célula y el consumo de calorías. La AMPK se encuentra en la mayoría de órganos; esta enzima participa en procesos de producción de energía como la glucólisis, la oxidación de lípidos y la gluconeogénesis, por esto la AMPK ha sido considerada para tratar enfermedades como la DM tipo 2 (11,13)

En una investigación realizada sobre la actividad de ácido clorogénico en la glucosa 6 fosfato de hígado de rata y las interacciones de éste con el 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (HNB), se demostró que el ácido clorogénico y el HNB son inhibidores competitivos de la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato. El mecanismo de inhibición es que el ácido clorogénico se une al T1 (proteína transportadora de G-6-P al retículo endoplasmático) del transportador de Glc-6-P y al HNB (aloantígeno de granulocitos) e interactúa con el grupo fosfato de T1 y T2 (estructura del retículo endoplasmático que permite la salida del grupo fosfato). En esta investigación se concluye que el ácido clorogénico es el inhibidor más específico de este sistema que se ha descrito a la fecha, lo que explica su acción hipoglicemiante (75,76). Mediante este mecanismo se describe que los ácidos clorogénicos tienen un efecto protector sobre el riesgo de prevalencia de DM tipo 2(77).

Johnston *et al* investigó si el consumo de ácido clorogénico en el café tenía algún efecto sobre la concentración plasmática de glucosa, insulina, GIP y GLP-1. El autor postuló que el consumo de café sobre el transporte intestinal de glucosa, es similar a lo reportado con la disipación del gradiente electroquímico de sodio causada por el 5-CQA (ácido neoclorogénico), la cual es responsable de la disminución en la captación de glucosa en las vesículas BBM (brush-border membrane) de intestino de rata. Tanto el café cafeinado como el descafeinado disminuyen la secreción postprandial de GIP y debido a que la tasa de absorción de glucosa determina la magnitud de la respuesta de GIP, el autor sugiere que el café disminuye la tasa de absorción intestinal de glucosa (78).

Además, los ácidos clorogénicos poseen una actividad inhibitoria del estrés oxidativo, de manera que el consumo de café también presenta por este mecanismo una acción preventiva de las patologías asociadas, por ejemplo, en la DM tipo 2(68).

3.3.4.3 Efectos metabólicos del cafestol y kahweol.

Estos compuestos son diterpenos, terpenos de 20 carbonos presentes en las plantas superiores, hongos, algunos insectos y organismos marinos. Entre ellos están incluidos el fitol (fracción hidrofóbica de la clorofila), ácidos de las resinas de las coníferas y de algunas especies de legumbres, algunas hormonas, giberelinas y fitoalexinas. Igualmente, pertenecen a este grupo algunos metabolitos como el taxol, agente anticancerígeno presente en bajas concentraciones (0,01% de peso seco) en la madera del tejo y utilizado para el tratamiento del glaucoma. Además se encuentran en las semillas del café verde en forma libre o esterificados como palmitato (73).

El Cafestol (Fig.4) y Kahweol (Fig. 5) son extraídos en agua caliente; se retienen en el papel filtro y se les puede encontrar en el café espresso en un contenido promedio de 1,5 mg/taza. Se les considera responsables del aumento en los niveles de colesterol total y LDL observados en algunas poblaciones que consumen café sin filtrar como el café turco, café hervido escandinavo o de cafetière, todos los cuales contienen altos niveles de estos diterpenos (6-12 mg/taza) (73).

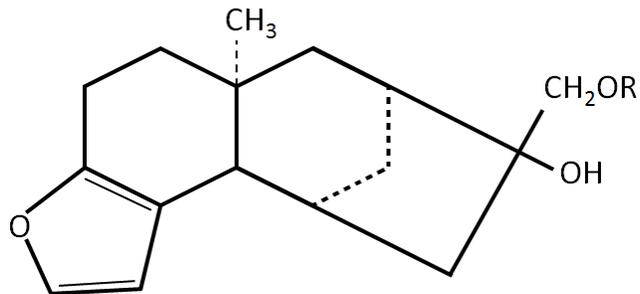


Figura 7. Estructura molecular del cafestol.
Fuente: Morrison y Boyd, 1998

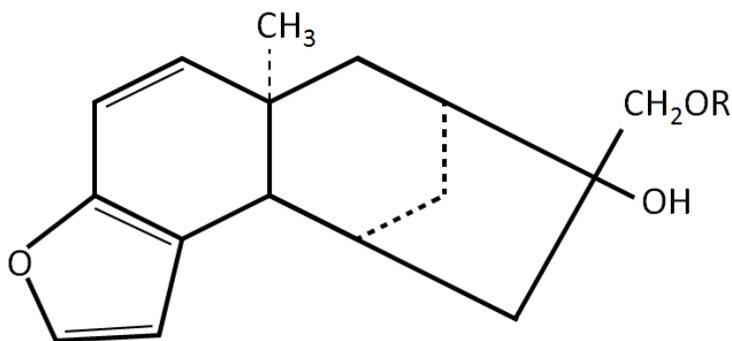


Figura 8. Estructura molecular del kahweol
Fuente: Morrison y Boyd, 1998

Mascitelli y Sullivan reportan un efecto positivo de los compuestos fenólicos del café sobre el riesgo de DM tipo 2, debido a la acción inhibitoria de la absorción de hierro en un 60-90 %, considerando que niveles bajos de hierro favorecen la sensibilidad a la insulina (79).

Los autores señalan que algunos de los mecanismos involucrados en la protección que muestra el café sobre la DM tipo 2 pueden estar relacionados con la inhibición que presenta la absorción de hierro por la acción de los polifenoles presentes en el café, tanto cafeinado como descafeinado. En efecto, el principal compuesto fenólico del café, el ácido clorogénico, es un potente inhibidor de la absorción de hierro no hem (79).

Esto ha sido refrendado por Shah y Fonseca, quienes señalan que el hierro ha sido asociado como factor de riesgo para DM tipo 2 y Diabetes Gestacional (DG), ya que disminuye la capacidad de la célula beta en la producción de insulina. Como el café disminuye la absorción del hierro en el intestino, favorece la funcionalidad de las células beta del páncreas (80).

3.3.4.4 Efectos metabólicos de la trigonelina.

La trigonelina es uno de principios activos más importantes del café, correspondiendo a un alcaloide derivado de la nicotina presente en las semillas de la *Trigonella foenumgraecum*, de café, de *Cannabis sativa* y de otras muchas plantas. Químicamente, es la N-metilbetaína del ácido nicotínico (93). que durante la torrefacción se transforma en amida nicotínica (93).

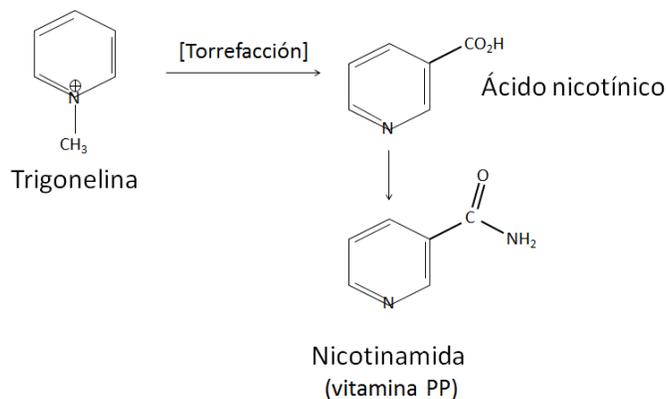


Figura 9. Reacción de descomposición térmica de la trigonelina
Fuente: Fuente: Morrison y Boyd, 1998

La trigonelina se extrae de la hierba medicinal china *Trigonella foenum-graecum L.* (*fenugreek*).

Su actividad farmacológica es hipoglucémica, hipolipidémica, neuroprotectora, antimigraña, sedante y activador de la memoria. Se ha demostrado que reduce la

neuropatía diabética y la agregación de plaquetas. El mecanismo de acción de la trigonelina implica afectar la regeneración de las células β , la secreción de insulina, la actividad de enzimas del metabolismo glucídico, de especies oxígeno-reativas, la extensión axonal y la excitabilidad neuronal (81).

3.3.5 Efectos metabólicos de la cafeína

La cafeína es un antagonista competitivo de los receptores adenosínicos, ejerciendo un efecto sicoestimulante, respiratorio, cardiovascular y músculoesquelético (82).

Se puede demostrar el efecto de la cafeína mediante experiencias de abstinencia extrema. En ellas algunos autores señalan que disminuye la cantidad de HbA1 y aumenta la de 1,5-AG, mejorando el control crónico de la glicemia. El trabajo se realizó con una muestra de 12 bebedores de café, con 6 hombres con DM tipo 2 establecida. El estudio se completó a los 3 meses con 5 hombres y 2 mujeres (83). Cabe destacar que se trata de un trabajo con una muestra limitada de pacientes y por un período breve de abstinencia.

Los individuos que ingieren cantidades moderadas de cafeína pueden desarrollar síntomas hipoglicémicos si los niveles plasmáticos de glucosa caen a rangos inferiores a los normales, por ejemplo en el período postprandial tardío después de una gran carga de carbohidratos (84).

La cafeína puede considerarse un fármaco, un nutriente y una droga de abuso, dependiendo de su uso (82).

En estudios del efecto de la cafeína, Lane *et al* señala que su ingesta en cualquiera de las comidas diarias aumenta el nivel de glucosa. Esto se debería a dos mecanismos de acción diferentes; uno directo, en el cual la cafeína inhibiría la captación de glucosa en el adipocito y el músculo esquelético por antagonismo con los receptores de adenosina. Y otro indirecto, al aumentar la liberación de epinefrina la cual tiene un efecto contra-regulatorio sobre el mecanismo de la glucosa (85). En cambio, Lee *et al* indica que su consumo está asociado a una reducción importante de la captación de glucosa mediada por insulina, independiente de la presencia de obesidad, DM tipo 2 y que practique rutinariamente algún tipo de ejercicio (86).

En el caso de la presentarse obesidad en los pacientes, los estudios indican que la ingesta aguda de cafeína (6 mg) disminuye la concentración de insulina los primeros 30 min después del consumo. El café en este caso ejerce un efecto agudo sobre las concentraciones postprandiales de glucosa e insulina, lo cual depende del sexo y el grado de sobrepeso (87).

Este efecto se observa incluso con niveles de consumo de 1,5 mg/kg, con una disminución significativa de la glicemia en pacientes diabéticos (88).

Pimentel *et al* señala en un estudio bibliográfico, de una cantidad importante de investigaciones realizadas hasta 2009, concluyeron que el riesgo de DM tipo 2 era menor en los consumidores frecuentes de café. La dosis umbral para este efecto se estimaba en más de 4 tazas de café de 150 ml al día o más de 400 mg de cafeína diarios, presentándose un mayor efecto protector a dosis más altas (89).

En el estudio mencionado anteriormente, que fue realizado por Pimentel *et al* se informa el riesgo relativo de DM tipo 2 para diferentes consumos de café. Los resultados informados por este autor indican que en general a mayor consumo de café, el riesgo relativo disminuye, como se indica a continuación en la tabla 6:

Referencia	Protocolo experimental/ Seguimiento (años)	Sujetos	Dosis (tasas/día)	Resultados Riesgo relativo (95 intervalo de confianza)
van Dam & Feskens, 2002	Cohorte perspectiva / 7	117.111 h y m	≤2	I (referencia)
			3-4	0,79 (0,57 - 1,10)
			5-6	0,73 (0,53 - 1,01)
			>7	0,50 (0,35 - 0,72)
Saremi et al., 2003	Cohorte perspectiva / 11	2.680 h y m. Prima Indians	0	I (referencia)
			1-2	0,92 (0,74 - 1,13)
			≥3	1,01 (0,82 - 1,26)
Reunanen et al., 2003	Cohorte perspectiva / 16	19.518 h y m	≤2	I (referencia)
			3-4	1,01 (0,81 - 1,27)
			5-6	0,98 (0,79 - 1,21)
			≥7	0,92 (0,73 - 1,16)
Rosengren et al., 2004	Cohorte perspectiva / 18	1.361 m	≤2	I (referencia)
			3-4	0,55 (0,32 - 0,95)
			5-6	0,39 (0,20 - 0,77)
			≥7	0,48 (0,22 - 1,06)
Salazar-Martinez et al., 2004 -Health Professionals Follow-up Study	Cohorte perspectiva / 12	41.934 m	0	I (referencia)
			1-3	0,93 (0,80 - 1,08)
			4-5	0,71 (0,53 - 0,94)
			≥ 6	0,46 (0,26 - 0,82)
Estudio de salud en enfermeras	Cohorte perspectiva / 18	84.276 m	0	I (referencia)
			1-3	0,99 (0,90 - 1,08)
			4-5	0,70 (0,60 - 0,82)
			≥6	0,71 (0,56 - 0,89)
Tuomilehto et al., 2004	Cohorte perspectiva / 12	14.629 h y m	≤2	I (referencia)
			3-4	0,76 (0,57 - 1,01)
			5-6	0,54 (0,40 - 0,73)
			7-9	0,55 (0,37 - 0,81)
			≥10	0,39 (0,24 - 0,64)
Carlsson et al., 2004	Cohorte perspectiva / 20	10.652 h y m	≤2	I (referencia)
			3-4	0,70 (0,48 - 1,01)
			5-6	0,71 (0,50 - 1,01)
			≥7	0,65 (0,44 - 0,96)
van Dam et al., 2004	Data prospectiva y seccional cruzado / 6	1.312 h y m	5	Seccional cruzado, cons de insulina post pandrial baja, pero no así de glucosa
Estudio Hoorn			≤2	Prospectivo
			3-4	I (referencia)
			5-6	0,94 (0,56 - 1,55)
			≥7	0,92 (0,53 - 1,61) 0,69 (0,31 - 1,51)
van Dam & Hu, 2005	Revisión sistemática (9 cohortes)	193.473 h y m	≤2	I (referencia)
			4-6	0,72 (0,62 - 0,83)
			≥6	0,65 (0,54 - 0,78)
Greenberg et al., 2005 First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow Up Study	Cohortes prospectivas /(8,4	7.006 h y m	2	Cafeinado 0,86 (0,75 - 0,99) Descafeinado 0,58 (0,34 - 0,99)
			2	Estudios más profundos revelan que la disminución de riesgo a DM tipo 2 aplica solamente a quienes han perdido peso

van Dam et al., 2006	Cohortes prospectivas /10	88.259	0 1 2-3 ≥4	I (referencia) 0,87 (0,73 - 1,03) 0,58 (0,49 - 0,68) 0,53 (0,41 - 0,68)
Iso et al., 2006	Cohortes retrospectiva /5	17.413 h y m	0 1-2 ≥3	I (referencia) 0,93 (0,73 - 1,19) 0,58 (0,37 - 0,90)
Pereira et al., 2006 Iowa Women's Study	Prospectiva / 11	28.812 m	0 1-3 ≥ Decafeinado Cafeinado	I (referencia) 1,01 (0,85 - 1,19) 0,78 (0,61 - 1,01) 0,67 (0,42 - 1,08) 0,79 (0,59 - 1,05)
Smith et al., 2006 [18] Rancho Bernardo	Prospectiva / 8	910 h y m	Nunca Antes Ahora	I (referencia) 0,36 (0,19 - 0,68) 0,38 (0,17 - 0,87)
Paynter et al., 2006 Estudio ARIC	Prospectiva / 12	12.204 h y m	≥4	M: 0,77 (0,61 - 0,98)
Schulze et al., 2007 EPIC-Potsdam	Prospectiva / 7	25.167 h y m	150 g/d	0,96 (0,93 - 0,99)
Hamer et al., 2008 [35] Estudio Whitehall II	Prospectiva / 11,7	5.823 h y m	0 <1 2-3 >3	I (referencia) 0,83 (0,60 - 1,14) 0,85 (0,60 - 1,20) 0,80 (0,54 - 1,18)
Odegaard et al., 2008 Estudio Health	Prospectiva / 6	36.908 h y m	0 1 2-3 ≥4	I (referencia) 0,96 (0,86 - 1,08) 0,90 (0,79 - 1,02) 0,70 (0,53 - 0,93)

Tabla 6. Estudios de cohorte de consumo de café y riesgo de DM tipo 2 según Pimentel et al

Fuente. Pimentel et al, 2009 (89).

En la tabla anterior se muestra como el riesgo de DM tipo 2 disminuye al consumir determinado número de tazas de café por día, lo cual se establecer con una certeza del 95% (89).

En la casi totalidad de los casos mencionados en la tabla anterior, se puede apreciar que disminuye el riesgo de DM tipo 2, al incrementar el número de tazas de café consumidas diariamente.

Sin embargo, el autor concluye que a pesar de estos resultados, no son suficientes como para recomendar aumentar el consumo de café como estrategia de salud pública para prevenir la DM tipo 2 (89).

Otra información sobre este tema la aporta Higdon y Frei, la cual se resume en la tabla 7:

Referencia	Cohorte (país)	Casos/ seguimiento	Asociación	Riesgo multivariante o relación de peligro
Salazar- Martínez <i>et al</i> , 2004	41.934 hombres (EEUU)	1.333 / 12 años	Café: inversa Decaf: inversa Cafeína: inversa Té: NS	Café: 0,46; ≥ 6 tazas/día P* = 0,007 Decaf: 0,74; ≥ 4 tazas/día P = 0,048
Salazar- Martínez <i>et al</i> , 2004	84.276 hembra (EEUU)	4.085 / 8 años	Café: inversa Decaf: inversa Cafeína: inversa Té: NS	Café: 0,71; ≥ 6 tazas/día P < 0,001 Decaf: 0,85; ≥ 4 tazas/día P = 0,008
Rosengren <i>et al</i> , 2004	1.361 mujeres (Suecia)	74 / 18 años	Café: inversa	Café: 0,45; 5-6 tazas/día; 0,57; > 6 tazas/día, P = 0,029
Tuomilehto <i>et al</i> , 2004	6.974 hombres y 7.655 mujeres (Finlandia)	381 / 12 años	Café: inversa en hombres y mujeres	Hombres: 0,45; ≥ 10 tazas/día; P = 0,12. Mujeres 0,21; ≥ 10 tazas/día. P = 0,001
Carlsson <i>et al</i> , 2004	10.652 hombres y mujeres (Finlandia)	408 / 20 años	Café: inversa	Café: 0,65; ≥ 7 tazas/día. P no disponible
van Dam <i>et al</i> , 2004	1.312 hombres y mujeres (Holanda)	128 / 6,4 años	Café: NS	Café: 0,69; ≥ 7 tazas/día P = 0,09
Reunanen <i>et al</i> , 2003	19.518 hombres y mujeres (Finlandia)	855 / 14 años	Café: NS	Café: 0,92; ≥ 7 tazas/día
Saremi <i>et al</i> , 2003	2.680 hombres y mujeres (EEUU, Pima Indians)	824 / 11 años	Café: NS	Café: 0,92; ≥ 3 tazas/día P = 0,60
van Dam y Feskens, 2002	17.111 hombres y mujeres (Holanda)	306 / 10 años	Café: inversa Té: NS	Café: 0,50; ≥ 7 tazas/día P < 0,002
NS, no significativo P* Todos los valores de P son para una tendencia lineal				

Tabla 7. Estudios de cohorte de consumo de café y riesgo de DM tipo 2 según Higdon y Frei

Fuente: Higdon y Frei, 2006 (76)

De acuerdo a lo descrito en la tabla anterior, en el estudio de metanálisis realizado por Higdon y Frei, se observa una asociación inversa entre el consumo de café diario y el riesgo de DM tipo 2 en los casos en que se pudo cuantificar (6 de 9), en forma independiente del género. En un estudio realizado con 17.111 daneses de ambos sexos, se encontró un riesgo relativo de un 50% de DM tipo 2 en aquellas personas que consumían ≥ 7 tazas de café por día, con respecto a quienes consumían ≤ 2 tazas por día. Estos estudios tuvieron hasta 18 años de seguimiento (76).

3.3.6 Efectos de la cafeína sobre la DM tipo 2

La cafeína tiene un efecto benéfico importante al ser ingerida en forma crónica, previniendo el desarrollo de resistencia a insulina y disminuyendo el nivel de las catecolaminas circulantes. Esto fue comprobado por Conde *et al.* empleando modelos de ratas, con un consumo de cafeína durante un tiempo prolongado, lo que previno el desarrollo de resistencia a la insulina. El autor demostró que la cafeína revierte la resistencia a insulina inducida por una dieta alta en sacarosa y previene el aumento de catecolaminas séricas (90).

El consumo crónico de cafeína aumenta la sensibilidad a insulina, lo cual se considera un efecto protector para el riesgo de DM tipo 2. El consumo crónico considera un periodo de al menos dos meses continuos en los cuales se consume al menos dos tazas de café por día (91).

Urzúa *et al* reportó en un estudio en ratas, que el consumo prolongado de cafeína previene el desarrollo de resistencia a insulina. En este trabajo, no encontró un cambio de la glicemia en los grupos normoglicémicos, pero sí una reversión de la hiperglicemia inducida por una dieta alta en sacarosa. La cafeína aumentó la sensibilidad de la insulina y normalizó su secreción en los grupos alimentados con dietas altas en grasas, con lo cual el autor demostró que los niveles de glucosa disminuyeron en una dieta alta en grasa al consumir cafeína (92).

Wedick *et al* demostró que el consumo crónico de cafeína mejora la función hepática y de los adipocitos al evaluar los niveles de adiponectina y fetuina-A. La adiponectina disminuyó desde 8,6 µg/ml (tratamiento sin café) hasta 7,8 µg/ml (tratamiento con café cafeinado) y la fetuina desde 280,2 µg/ml (sin café) hasta 246,1 µg/ml (café cafeinado). Esto explicaría un efecto metabólico benéfico producido por el consumo de café por períodos prolongados. Los niveles de adiponectina se asocian en forma inversa con la función renal en la DM tipo 2 y la fetuina A se asocia positivamente con el riesgo a DM tipo 2 (93).

El efecto benéfico de la cafeína que se observa en el consumo crónico se explica por una mayor sensibilidad a la insulina en el músculo por su acción. Esto se debería a la inhibición parcial de la señal de insulina en dos vías: la de la kinasa inhibidora del factor de transcripción NF-kB y en una vía independiente del calcio y de Protein- Kinasa activada por AMP, en el músculo esquelético (94)

Sin embargo, algunos autores han descrito un efecto opuesto de la cafeína cuando el consumo es agudo (95-97).

Sartorelli *et al* y Egawa, estudiaron la disminución de la sensibilidad a la insulina en músculo esquelético de epitrocanter de ratas. Estos y otros autores determinaron en investigaciones realizadas *in vivo* en animales, que la cafeína reduce en forma aguda la sensibilidad a insulina (94,96,98).

Egawa demostró que la cafeína disminuye la fosforilación de IRS 1 Tyr⁶¹², PI3K Tyr⁴⁵⁸, AKT Ser⁴⁷³ y GSK-3 β Ser⁹ estimulada por insulina; también disminuye el transporte de 3MG sin afectar la fosforilación de TYR Ir β en músculo esquelético de rata. El mecanismo propuesto por el autor, es que la cafeína inhibe en forma aguda la señalización de insulina, en parte mediante la fosforilación de IRS-1 Ser³⁰⁷ inducida por IKK, independientemente de la liberación de Ca⁺⁺ o de la activación de AMPK en el músculo esquelético (94).

Por otra parte, mientras algunos estudios de cohortes indican un efecto protector sobre el riesgo de padecer DM, las experiencias de intervención (todas ellas realizadas estudiando el efecto a corto plazo de la ingesta de cafeína) suelen demostrar un efecto deletéreo sobre el metabolismo glucídico (99).

Kjeizers y Greer *et al.* postulan que la cafeína ingerida en forma aguda reduce la sensibilidad a insulina debido a la acción de las catecolaminas o al bloqueo de la estimulación mediada por adenosina de la captación de la glucosa periférica. Los autores concluyen que la cafeína puede disminuir la sensibilidad a insulina en humanos, como resultado de altos niveles de epinefrina. El dipiridamol⁹ no afecta la captación de glucosa, por lo que no participaría el antagonismo a receptores de adenosina periféricos (100,101).

En la tabla 8 se muestra la asociación entre el consumo de café y la reducción del riesgo de presentación de DM tipo 2. Se puede apreciar que el riesgo relativo es menor a 1, por lo cual con un consumo alto de café el riesgo es menor que para un consumo bajo en todas las referencias bibliográficas mencionadas, con un intervalo de confianza de 95%. Se indica el riesgo relativo entre consumo alto/consumo bajo y el intervalo de confianza.

⁹ El dipiridamol es un fármaco que inhibe la adenosina desaminasa, provocando un aumento de adenosina.

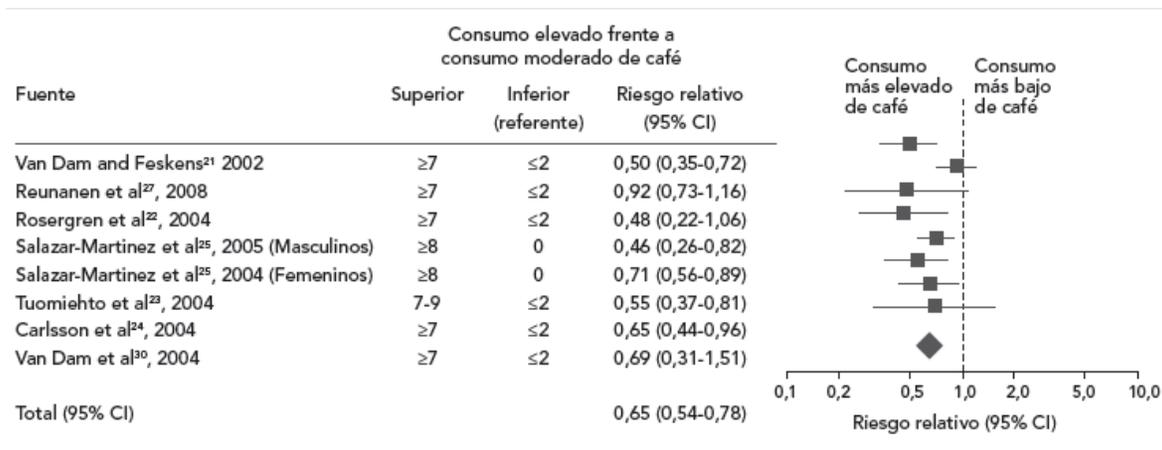


Tabla 8. Asociación entre el consumo del café y la reducción del riesgo de presentación de DM tipo 2

Fuente: Van Dam y Hu, 2005 (102)

Otros autores también han concluido que la ingestión aguda de cafeína disminuye la tolerancia a glucosa al reducirse la liberación pancreática de insulina ante un estímulo de glucosa.(103).

3.3.6.1 Efectos comparativos del café cafeinado y descafeinado sobre la DM tipo 2.

El consumo de café se ha asociado con una mayor tolerancia a la glucosa y un menor riesgo de DM tipo 2 en estudios de poblaciones de EEUU, Europa y Japón. Van Dam indica que además de la cafeína, un alto consumo de café descafeinado está asociado con un menor riesgo de DM tipo 2, con lo cual el autor sugiere que existen otros componentes que influyen sobre este comportamiento, entre los cuales menciona los ácidos clorogénicos y los lignanos (99).

En esta misma línea, Ohnaka *et al.* realizó un estudio en individuos con sobrepeso y demostró que tanto el café cafeinado como el descafeinado se encuentran asociados con una leve disminución en la concentración de glucosa. El autor señala que también otros compuestos presentes en el café, además de la cafeína, presentan un efecto protector en el metabolismo de la glucosa. Entre estos están los ácidos clorogénicos que ejercen su acción

protectora inhibiendo la glucosa-6-fosfato translocasa¹⁰, lo cual disminuye la producción de glucosa en el hígado, baja la absorción de glucosa en el intestino al modificar el perfil plasmático de las hormonas gastrointestinales y aumenta la disposición de glucosa en el organismo o la sensibilidad de insulina. También tienen un efecto protector de los islotes pancreáticos contra el daño provocado por el stress oxidativo por su acción antioxidante (104).

Otro efecto interesante de los ácidos clorogénicos es que disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto digestivo y consiguientemente la ingesta calórica, lo cual fue comprobado en estudios realizados en consumidores de café descafeinado (78).

Una investigación realizada en 2006 para comprobar si la ingesta aguda de cafeína deteriora la tolerancia a glucosa en mayor grado que la ingesta crónica y si la ingesta de café descafeinado tiene un efecto positivo, demostró que las concentraciones de glucosa e insulina fueron más altas en la ingesta aguda de cafeína que en el placebo y en el café descafeinado. El efecto fue similar, aunque menos pronunciado para el caso de ingesta crónica, comparada con café descafeinado. Este resultado coincide con otras opiniones que indican que la ingesta aguda de cafeína deteriora la tolerancia a la glucosa, mientras que la ingesta crónica protege contra DM tipo 2 (105).

Lo anterior también fue comprobado por Greer *at al*, quien reportó que la ingesta de cafeína en forma aguda empeora el metabolismo de la glucosa, en un estudio en el cual evaluó este comportamiento con el procedimiento clamp euglucémico hiperinsulinémico en varones obesos o con DM tipo 2 (100).

En una investigación prospectiva realizada en una cohorte de 116.671 mujeres de entre 26–46 años de edad sin antecedentes de DM tipo 2, se evaluó el consumo de café. Los individuos eran estudiantes de enfermería de la Universidad de Harvard, que fueron encuestadas durante los años 1991, 1995 y 1999, registrando 1.263 casos de DM en ese período. Al analizar estadísticamente el consumo de café y de cafeína, se encontró que el primero estaba asociado a un bajo riesgo de DM tipo 2, a diferencia de un alto consumo de cafeína que no presentaba este comportamiento; por lo tanto, esta asociación es independiente de la ingesta de cafeína. El consumo de té, no mostraba asociación. La forma de preparación del café también juega un rol importante, ya que el riesgo relativo de DM tipo 2 mostró una asociación de similar magnitud para el caso de café filtrado e instantáneo, pero no hubo asociación para el expreso percolado. De esta forma, los resultados de la

¹⁰ es la enzima que permite movilizarse a la G6P desde el citosol al sitio de hidrólisis en el retículo endoplásmico.

investigación confirman la participación de otros componentes del café en la disminución del riesgo de DM tipo 2 en mujeres jóvenes y de edad mediana (106).

Por otra parte, en ciertas investigaciones se ha determinado que existe una asociación inversa entre el consumo de café y un riesgo de DM tipo 2 (Tabla 9), siendo mayor para el café descafeinado (107). Mascitelli y Sullivan, concluyeron que se presenta una asociación inversa entre el consumo de café y que para el café decafeinado existía un mayor riesgo de DM tipo 2 (79).

Se determinó que el riesgo asociado de DM tipo 2 y el consumo de café cafeinado fue de 0,91 y de 0,94 para el café descafeinado. Los resultados muestran que ambos tipos de café provocan una reducción del riesgo de DM tipo 2 de un nivel muy similar (108). La ventaja del café descafeinado es que no produce un aumento de la presión sanguínea (109).

Nivel de consumo	Riesgo relativo
1 taza/día	0,92
2 tazas/día	0,85
3 tazas/día	0,79
4 tazas/día	0,75
5 tazas/día	0,71
6 tazas/día	0,67

Tabla 9. Riesgo relativo de desarrollo de DM tipo 2 con diferentes niveles de consumo de café

Fuente: Greenberg, 2006 (109)

El diferente comportamiento de ambos tipos de café, cafeinado y descafeinado, con respecto al riesgo de DM tipo 2 ha sido abordado por diversos autores. Como se indicó anteriormente, Ohnaka *et al.*, señala que ambos tipos de café disminuyen la tolerancia a la glucosa cuando se administra antes de la carga de glucosa o una comida, lo cual se observa

en pacientes diabéticos e individuos normales que consumen habitualmente café cafeinado (104).

Por lo tanto, se pueden apreciar diferentes resultados para el efecto de la cafeína y el café cafeinado o decafeinado sobre el riesgo de DM2, lo que se atribuye a un consumo crónico o agudo de esta bebida.

En una investigación realizada en 2008 por Moisey *et al* sobre el efecto en el manejo de la glucosa sanguínea al incluir en la dieta café y otros alimentos típicos de la dieta occidental, se concluyó que la ingesta aguda de café cafeinado conjuntamente con un alimento con un alto o un bajo índice glicémico, impide significativamente la regulación de la glucosa sanguínea y la sensibilidad a insulina, en comparación con la ingestión de café descafeinado. Este estudio indica que la ingestión de café cafeinado (CC), ya sea con una comida de IG alto o bajo, se altera seriamente el metabolismo de la glucosa en la sangre y la sensibilidad a la insulina en comparación con la ingestión de café descafeinado (DC). Esta misma investigación sugiere que el consumo de cafeína antes de una carga de glucosa, provoca un aumento de la desensibilidad de la insulina en adultos y pacientes con DM tipo 2; es decir, se presenta una asociación negativa entre el consumo de cafeína y el riesgo de DM tipo 2 (110).

En un trabajo del año 2010 se analizó el efecto del consumo agudo de café descafeinado sobre los niveles de glucosa e insulina y los autores concluyeron que algunos tipos de café descafeinado pueden inhibir el metabolismo de la glucosa cuando se ingiere en forma aguda, siendo esto en grado menor grado que el café cafeinado (111).

3.3.7 Mecanismos celulares y moleculares del café sobre el riesgo de padecer la DM tipo 2

La acción protectora de la cafeína sobre el riesgo de DM tipo 2, ha sido dilucidada por Goto *et al* señalando que la SHBG (globulina unida a hormonas sexuales) puede justificar la asociación inversa reportada entre consumo de café y el riesgo de DM tipo 2 en mujeres post menopáusicas (112). Otros autores indican que este efecto se debería, al menos en

parte, a la capacidad de los principales componentes del café de inhibir la agregación tóxica de IAPP¹¹, que es uno de los efectos causales de esta patología metabólica (114).

La señal de la insulina en receptores alterados es el principal factor involucrado en la resistencia a la insulina en la DM tipo 2, ya que se afectan los mecanismos de acción de la hormona. Existen varios mecanismos que alteran los procesos de señalización de la insulina, tales como la desfosforilación de la tirosina, el desbalance de la fosforilación de serina-treonina (Fig. 10) y la internalización del receptor de insulina (7).

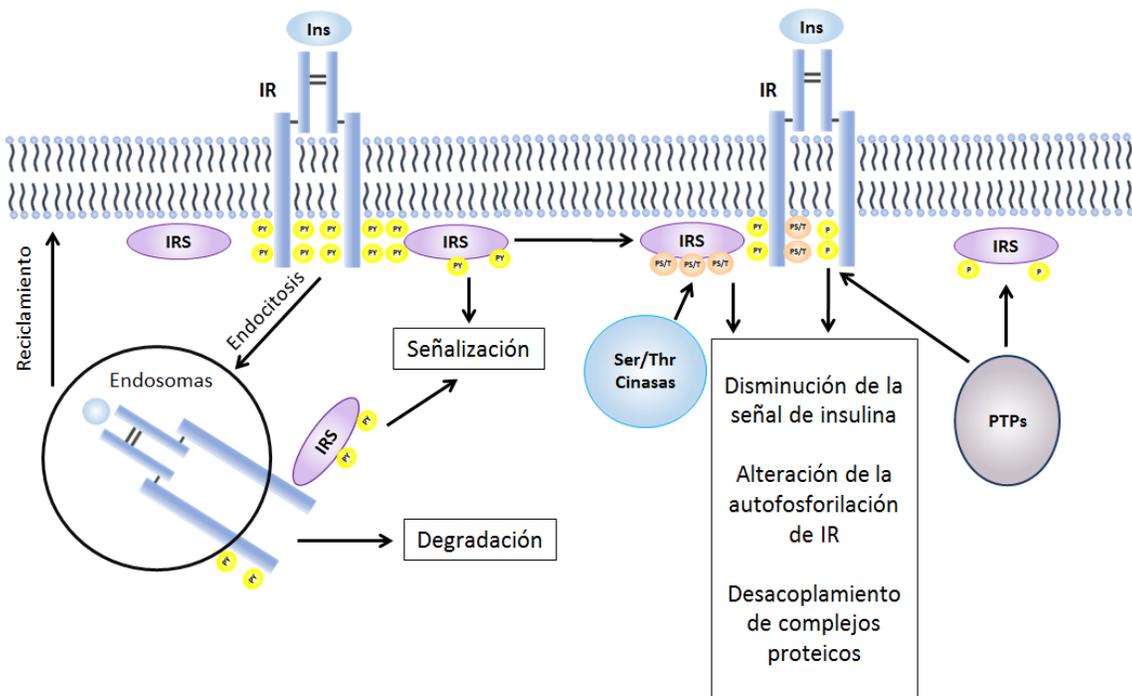


Figura 10. Mecanismos de regulación de la señal de insulina
Fuente: Olivares y Arellano, 2008 (7)

Complementando lo anterior, se puede mencionar que en un estudio realizado con ratas se analizó el efecto de la cafeína sobre la resistencia a insulina y la hipertensión, trabajando con 6 grupos: control, tratado con cafeína, dieta alta en grasa (simulando un síndrome metabólico), dieta alta en grasa combinado con cafeína, dieta alta en sacarosa

¹¹ IAPP (Human islet amyloid polypeptide), es una proteína pancreática de 37 amino ácidos; es el principal componente de los islotes amiloideos que se han observado en autopsias de pacientes con (DM2) (113).

(simulando resistencia a insulina e hipertensión) y dieta alta en sacarosa con cafeína. La cafeína suministrada a los sujetos de la muestra simulaba un nivel equivalente a un consumidor crónico de alta ingesta.(90).

Los resultados se muestran en la Tabla 10:

	Glucosa plasmática (mg/l)		Insulina plasmática (µg/l)	
	prom	Dst	Prom	Dst
Control sin cafeína	1.004	42,2	1,80	0,50
Control con cafeína	1.022	27,1	0,78	0,16
Dieta alta en grasa sin cafeína	1.049	26,2	5,48	0,22
Dieta alta en grasa con cafeína	1.019	40,7	1,84	0,53
Dieta alta sucrosa sin cafeína	1.458	95,6	5,26	0,28
Dieta alta sucrosa con cafeína	1.181	48,6	4,74	0,48

Fuente: Conde et al (90)

Tabla 10: Efecto de la ingesta de cafeína en forma crónica (1 g/l) sobre la glicemia e insulina en ratas

Fuente: Conde et al, 2012 (90).

Los datos de la Tabla 10 corroboran la menor sensibilidad de insulina tanto en las dietas altas en grasa, como con alto contenido en sacarosa, con respecto a la dieta control. La ingesta de cafeína no afectó la sensibilidad a insulina en la dieta control, pero en las dietas altas en grasa y en sacarosa revirtió la resistencia inducida por dichas dietas (90).

Analizando la misma tabla, se puede observar que la cafeína revirtió totalmente la disminución a la sensibilidad a insulina que se produjo en la dieta alta en grasa, aunque en la dieta alta en sacarosa el efecto de la cafeína no fue tan importante (90).

La disfunción del tejido adiposo juega un rol importante en la DM tipo 2, ya que la obesidad y la lipodistrofia producen resistencia a la insulina en el músculo y entorpecen el transporte de glucosa por la GLUT 4 en el tejido adiposo. Otros factores que producen este

efecto son los ácidos grasos libres, interleuquina 6, TNF-alfa (factor de necrosis tumoral - alfa) y la oxidación de la energía (16).

Se ha reportado que el consumo de café mejora la sensibilidad de la insulina al disminuir la producción de ácidos grasos no esterificados y aumentar la expresión de Glut4 en músculo esquelético (99).

En esta misma área, los datos aportados por una investigación realizada por Robinson *et al* se obtuvo un resultado semejante al estudiar el efecto de la ingesta de glucosa sobre la concentración de insulina y la homeostasis en hombres obesos con DM tipo 2. La ingesta de cafeína aumentó la concentración de insulina, pro-insulina y péptido C, pero también se elevó la glicemia sugiriendo que afecta en forma aguda este parámetro en sujetos varones con DM tipo 2 (115).

Algunos investigadores señalan que la cafeína disminuye la disponibilidad de glucosa mediada por insulina, resultado obtenido mediante el procedimiento de clamp euglicémico hiperinsulinémico. Esta prueba consiste en aplicar una infusión endovenosa para obtener una insulinemia permanentemente elevada; se determina la glicemia cada 2 a 5 minutos e infunde la cantidad de glucosa adecuada para mantener una glicemia de 5 mmol/litro. El ritmo de infusión de glucosa que es necesario para mantener este nivel, es proporcional a la sensibilidad a la insulina y por lo tanto inversamente proporcional a la insulino resistencia (116).

En un estudio empleando esta prueba en personas en reposo, se determinó el efecto de la cafeína sobre la disponibilidad de glucosa en un proceso mediado por insulina y se midió la disposición de glucosa mediante la prueba clamp de hiperinsulinemia-euglicemia. Se observó que antes del clamp no había diferencias entre los niveles de metilxantinas, catecolaminas o glucosa; pero después de administrar cafeína la disposición de glucosa disminuyó. A pesar de que la disposición de glucosa se normalizó entre las pruebas, se encontró una diferencia del 23% en la cantidad de carbohidratos almacenados después de la administración de cafeína (116).

En una investigación realizada por van Dijk *et al*, a 15 varones jóvenes, no fumadores, con sobrepeso, a los cuales se les suministró café descafeinado, ácido clorogénico, trigonelina o placebo (manitol), 30 minutos antes de un test de tolerancia a la glucosa. Se les tomaron 7 muestras de sangre en un período de 120 minutos (30 minutos antes del test, inmediatamente después y 15, 30, 60, 90 y 120 min posterior a la ingesta de 75 g de glucosa). La glucosa se cuantificó enzimáticamente y la insulina en forma radioinmunoensayo, Se encontró que la glicemia fue menor en los tratamientos con ácido

clorogénico y trigonelina que en el caso de placebo, lo cual se hizo significativo a contar de la muestra de los 15 minutos. También disminuyó la concentración de insulina a los 15 minutos de iniciado el test. Esto confirma la hipótesis del estudio en el sentido que estos compuestos tienen un efecto beneficioso sobre el desarrollo de la DM tipo 2 (117).

En la misma línea de la investigación anterior, en un trabajo de Meier *et al* se estudiaron 21 parientes de primer grado, correspondientes a 10 pacientes con DM tipo 2 y 10 sujetos control. Se aplicó una prueba "clamp" empleando el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) en forma intravenosa. Al suministrar GIP exógeno se produjo un leve incremento de insulina y péptido C en pacientes con DM tipo 2, en comparación a los sujetos control. Los efectos del GIP sobre los parientes de primer grado fueron menores en comparación con los sujetos control, pero significativamente mayores que con los pacientes con DM tipo 2, con lo que se dedujo que la actividad insulínica del GIP es típica para un grupo importante de personas normoglicémicas que son parientes de primer grado de pacientes con DM tipo 2, en comparación con sujetos control normales. Por lo tanto se puede concluir que se trata de una anomalía fenotípica que podría estar determinada genéticamente (118).

Estudios clínicos más recientes apoyaron la vertiente alternativa que afirma que no hay asociación entre el consumo crónico de cafeína y el riesgo de presentar DM tipo 2 (89). Keer *et al.* concluyó por su parte que la ingestión de cafeína está asociada con la activación simpaticoadrenal. Además, en el caso de individuos que consumían moderadamente café, el autor señaló que si la glicemia caía a niveles normales-bajos como puede ocurrir en un período prolongado después de una comida, podían desarrollarse síntomas hipoglicémicos (98).

Existen varios mecanismos propuestos para explicar la acción de la cafeína y otros componentes del café, en contribuir a mejorar la resistencia a insulina. La resistencia a la insulina se centra en el músculo esquelético, donde se efectúa el 80% de la captación de glucosa dependiente de insulina.

Cuando se produce la resistencia a insulina, disminuye el número de transportadores GLUT-4 y se acumulan triglicéridos y ácidos grasos libres. Estos últimos compiten con la glucosa como sustrato de energía y aumentan los niveles de malonil-CoA, la que inhibe la carnitilpalmitoiltransferasa tipo 1, enzima que participa en la beta oxidación de ácidos grasos.

A nivel hepático, muscular y principalmente a la altura del tejido adiposo (adipocito), existe una interrelación entre diferentes citocinas (factor de necrosis tumoral alfa), lo que

condiciona la resistencia a la insulina mediante la fosforilación de la parte intracelular del receptor de la insulina (IRS-1).

La cafeína, componente principal del café, tiene un efecto antiinflamatorio al ser consumida en forma crónica durante más de 2 meses, lo cual provoca la disminución de la interleukina-18 (citosina pro-inflamatoria), relacionada con el desarrollo de inflamación. De esta forma, podría explicarse la participación del café en la disminución del riesgo de padecer DM tipo 2, ya que los individuos que desarrollan inflamación subclínica son más vulnerables a desarrollar esta patología (33).

En los resultados obtenidos del efecto del consumo de café sobre la DM tipo 2, se determinó que existe una tendencia a presentar niveles de glucosa más bajos, lo que muestra una asociación con su concentración y la eficiencia del organismo para desechar paulatinamente los excedentes de glucosa, simulando la homeostasis de la glucosa y la insulina en el proceso fisiológico (33).

Por otra parte, en las publicaciones estudiadas se observaron puntos que sería necesario perfeccionar para obtener resultados comparables. A modo de sugerencia se indican los siguientes:

- Se observó el uso de diferentes unidades de concentración, peso y volumen para medir el suministro de café o cafeína a los pacientes; sin embargo, la información analizada sí resulta representativa y de gran utilidad por el hecho que los ensayos clínicos controlados realizados de manera aleatoria (Anexo. 8 y 9) (ECCA) (ECCA)¹² se consideran un paradigma de la investigación en el campo epidemiológico, ya que se realizaron bajo condiciones controladas.
- En muchas investigaciones no se emplearon las mismas unidades para expresar el volumen de café o la concentración de los componentes estudiados.
- Se encontró discrepancia en la definición de los tiempos establecidos para diferenciar un estudio crónico de uno agudo; en algunos se refiere a semanas y en otros a meses.
- Sería recomendable estandarizar la forma de medida empleada para medir los suministros e ingesta de cafeína o café y otros componentes.

¹² ECCA; ensayos clínicos controlados aleatorios. Utilizados recurrentemente en la investigación epidemiológica (89).

- Al suministrar café a los pacientes de las investigaciones, se emplearon diversas formas de prepararlo. Esto hace que sea variable la concentración de la cafeína y otros componentes en los ensayos, lo que puede afectar los resultados obtenidos.
- Otro factor que influye decisivamente en la concentración de cafeína y otros de sus componentes, es el tipo de café empleado. Esto genera otra variable en la cantidad de cafeína y otros componentes en estudio.
- Sería interesante considerar la variable genética, incluyendo grupos de estudio de diversas razas, incluyendo la hispana. La mayoría de las investigaciones han contemplado solamente razas nórdicas, mediterráneas, asiáticas y Europeas. De esta forma, los resultados serían aplicables a poblaciones de Chile y toda Latinoamérica.
- Se evidencia la necesidad de estandarizar internacionalmente las unidades de medición, para permitir obtener conclusiones comparables sobre los mecanismos moleculares involucrados.
- También sería conveniente homogeneizar los grupos de pacientes que constituyen las muestras de los estudios, con respecto a la edad, peso, género, glicemia, hábitos alimenticios etc.

IV. CONCLUSIONES

Se cumplió con los objetivos establecidos en la investigación, de la cual surgieron las siguientes conclusiones:

El consumo de café en forma aguda tiene un efecto hiperglicemiante; sin embargo, en el caso de ser suministrado en forma crónica su efecto es protector para el riesgo de DM tipo 2, por efecto de la cafeína y de otros componentes, entre los que se puede mencionar a los ácidos clorogénicos.

Se determinó que el café con cafeína y en segundo término el descafeinado, administrados de manera aguda, tienden a inhibir el metabolismo de la glucosa.

La cafeína administrada de forma crónica, favorece la disminución de la glucosa basal, mejorando la tolerancia a la misma. No modifica el nivel de glucosa basal ni la tolerancia a la misma, cuando es suministrada a personas sanas.

De acuerdo a la literatura consultada, el consumo crónico de café contribuiría a atenuar la prevalencia de la DM tipo 2.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1043–5.
2. Ross C, Abbott R, Petrovich H, Morens D, Grandinetti A, Tung K, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of parkinson disease. *JAMA*. 2000;283(20):2674–9.
3. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: Systematic review and meta-analysis. *Journa Alzheimer Dis*. 2001;20:S187–204.
4. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(1):S67–74.
5. Chen JF M, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu Y, Beilstein M, et al. Neuroprotection by caffeine and A(A2) adenoside receptor inactivation in a model of parkinson's disease. *J Neurosci*. 2001;21:Rc 143.
6. 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 Jan;255(1):89–95.
7. Olivares J, Arellano A. Bases moléculares de las acciones de la insulina. *REB*. 2008;27(1):9–18.
8. Natella F, Scaccini C. Role of coffee in modulation of diabetes risk. *Nutr Rev*. 2012 Apr;70(4):207–17.
9. Guarino MP, Ribeiro M, Sacramento J, Joana F. Chronic caffeine intake reverses age-induced insulin resistance in the rat: effect on skeletal muscle Glut4 transporters and AMPK activity. *Age*. 2012;14:1–11.
10. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Pilar-Baptista L. Metodología de investigación. México: Mc Graw-Hill; 2008.

11. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, et al. Introducción a la biología celular. 3° ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2011.
12. Guyton A, editor. Manual de Fisiología Médica. 10ma edición. Madrid; 2002. 742 p.
13. Lodish H, Amon A, Berk A, Kaiser C, Krieger M, Bretscher A, et al. Molecular Cell Biology: International Edition. Edición Internacional. 2012.
14. Mendivil A, Sierra A. Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares. Rev Fac Med Nac Colomb. 2005;53(4):235–43.
15. Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong. Fisiología Médica. 23rd ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2013.
16. Fernandez -Mejia C. Molecular basis of type 2 diabetes. In: Joseph-Bravo, editor. Molecular endocrinology. Kerala, India: Signpost; 2006. p. 87–108.
17. Taylor R, Agius L. The Biochemistry of diabetes. Biochem J. 1988;250:625–40.
18. Garcia De los Rios M, editor. Diabetes mellitus. 2da edición. Santiago de Chile; 2003. 404 p.
19. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. Programas y proyectos Organización Mundial de la Salud. Available from: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/
20. Bastarrachea R, Montero J, Saavedra-Gajardo V, Cerda-Flores R, Machado-Domínguez A, Comuzzie A. Objetivos moleculares para diseñar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Rev Méd Chile. 2008;136:107–17.
21. Pérez F. Epidemiología fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Clin Condes. 2009;20(5):565–71.
22. Guía Clínica Diabetes Mellitus Tipo 2. Santiago de Chile.: Ministerio de Salud.; 2010.
23. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 6° ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>

24. Atalah E. Epidemiología de la obesidad en Chile. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(2):117–23.
25. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006 Nov;49(11):2618–26.
26. Poblete H. Cuenta de hemodiálisis crónica (HDC) en Chile. *Soc Chil Nefrol Regist Diálisis*. 2012;127.
27. Cipriani-Thorne Q. Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. *Rev Med Heredia*. 2010;21:160–70.
28. Valenzuela A. El café y sus efectos en la salud cardiovascular y en la salud materna. *Rev Chil Nutr*. 2010;37(4):514–23.
29. Escobar MC. *Guía Diabetes y Embarazo*. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2014.
30. Fundación Española del Corazón. *Diabetes y riesgo cardiovascular*. Fundación Española del Corazón.
31. Attiya K, Sahar F. Maturity-onset diabetes of the young (MOSY) genes: literature review. *Clin Pract*. 2012;1(1):4–11.
32. Mediavilla J. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*. 2001;27(3):132–45.
33. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Koenig W. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:950–7.
34. Lazo de la Vega MC, Fernandez-Mejía C. Oxidative stress in Diabetes Mellitus and the Role of Vitamins with antioxidant actions. In: J. MG, editor. *Oxidative Stress and Chronic degenerative diseases- A Role for Antioioxidant Actions*. 2013.
35. Rajala W, Scherer PE. Minireview: The adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflamation, and athero esclerosis. *Endocrinology*. 2003;144:3765–73.

36. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med.* 2005;22:674–82.
37. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414:799–806.
38. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type-2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365:1333–46.
39. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes.* 2002;51:3391–9.
40. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:S23–7.
41. Auwerx J. PPAR gamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia.* 1999;42:1033–49.
42. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402:880–3.
43. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type-2 diabetes. *Science.* 2005;307:384–97.
44. Vondra K, Rath R, Bass A, Slavochova Z, Teisinger J, Vitek V. Enzyme activities in quadriceps femoris muscle of obese diabetic male patients. *Diabetologia.* 1977;13:527–9.
45. Rhodes CJ. Type-2 diabetes - a matter of beta-cell life and death? *Science.* 2005;307:380–4.
46. Wallace TM, Matthews DM. Coefficient of failure: a methodology for examining longitudinal beta-cell function in type-2 diabetes. *Diabet Med.* 2002;19:465–9.
47. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes.* 2003;52:581–7.
48. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest.* 2003;112:1788–90.

49. Gutiérrez A. Café, antioxidantes y protección a la salud. *Medisan*. 2002;6(4):72–81.
50. Organización Mundial del Café. Comercio mundial del café (1963 - 2013). Reseña de los mercados, retos y oportunidades con que se enfrenta el sector. Londres: Organización Mundial del Café, Consejo Internacional del Café; 2014. Report No.: ICC 111-5 Rev.1.
51. Van Dam RM, Feskens EJM. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002 Nov;360(9344):1477–8.
52. Ranheim T, Halvorsen B, Huggett A, Blomhoff R, Drevon C. Effects of a coffee lipid (cafestol) on regulation of lipid metabolism in CaCo-2 cells. *J Lipid Res*. 1995;36:2079–89.
53. 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 Jan 6;140(1):1–8.
54. Toumilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*. 2004;291:1213–9.
55. Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, Efendic S, Grill V, Hammar N. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J Intern Med*. 2004;255:645–52.
56. Puerta G. Factores de origen y proceso en la calidad y la química del café. *Rev Simp Agroaliment Univ Córdoba*. 2011;1:1–7.
57. Franco R. Café y salud mental. *Aten Primaria*. 2009;41(10):578–81.
58. Ranheim T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health--beneficial or detrimental?--Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Mol Nutr Food Res*. 2005 Mar;49(3):274–84.
59. Prieto Y. Caracterización física de café semitostado. [Bogotá]: Fundación Universidad Américas; 2002.

60. Oestreich J. *Comprehensive natural product II : Chemistry and Biology*. 2010.
61. Gloess A, Schonbachler B, Klopprogge B, D'Ambrosio L, Chatelain K, Bongartz A, et al. Comparison on nine common coffee extraction methods: Instrumental and sensory analysis. *Eur Food Res Technol*. 2013;236:607–27.
62. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *The NIDDK Almanac* [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available from: <http://www.nih.gov/about/almanac/organization/NIDDK.htm>
63. Lang R, Dieminger N, Beusch A, Lee Y, Dunkel A, Suess B, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of bioactives upon coffee consumption. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405(26):8487–503.
64. Daly JW. Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci*. 2007;2153–69.
65. Tavares C, Sakata R. Cafeína para el tratamiento del dolor. *Rev Bras Anestesiol*. 2012;62(3):387–401.
66. Lullmann H, Mohr K, Lutz H. *Farmacología. Texto y atlas*. 6° ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2010.
67. Van Dieren S, Uiterwaal C, van der Schouw YT, van der A DL, Boer JMA, Spijkerman A, et al. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Dec;52(12):2561–9.
68. 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 Apr;91(4):950–7.
69. Instituto Químico Biológico. Cafeína [Internet]. *Vademecum*. 2013. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c003.htm>
70. Scanlon JF, Chin KC, Morgan ME, Durbin GM, Hale KA, Brown SS. Caffeine or theophylline for neonatal apnoea? *Arch Child*. 1992;67(4):425–8.
71. Dean JD, editor. *Lange's Handbook of chemistry*. 15th ed. New York: Mc Graw Hill; 1992.

72. Morrison R, Boyd R. *Química Orgánica*. 5° ed. New York: Addison-Wesley Iberoamericana; 1998.
73. Gotteland M, De Pablo S. Algunas verdades sobre el café. *Rev Chil Nutr*. 2007;34(2):105–15.
74. 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.
75. Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Schindler PW, Burger HJ, Hemmerle H. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase, *Arch. Biochem. Biophys*. 1997;339:315–22.
76. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006;46(2):101–23.
77. 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.
78. Johnston K, Clifford M, Morgan L. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: Glycemics effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:728–33.
79. Mascitelli L, Pezzetta F, Sullivan JL. Inhibition of iron absorption by coffee and the reduced risk of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2007;167:204–5.
80. Shah S, Fonseca V. Iron and diabetes revisited. *Am Diabetes Assoc*. 2011;
81. Zhou J, Chan L, Zhou S. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. *Curr Med Chem*. 2012;19(21):3523–31.
82. Pardo R, Alvarez Y, Barral D, Farré M. Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones*. 2007;19(3):225–38.

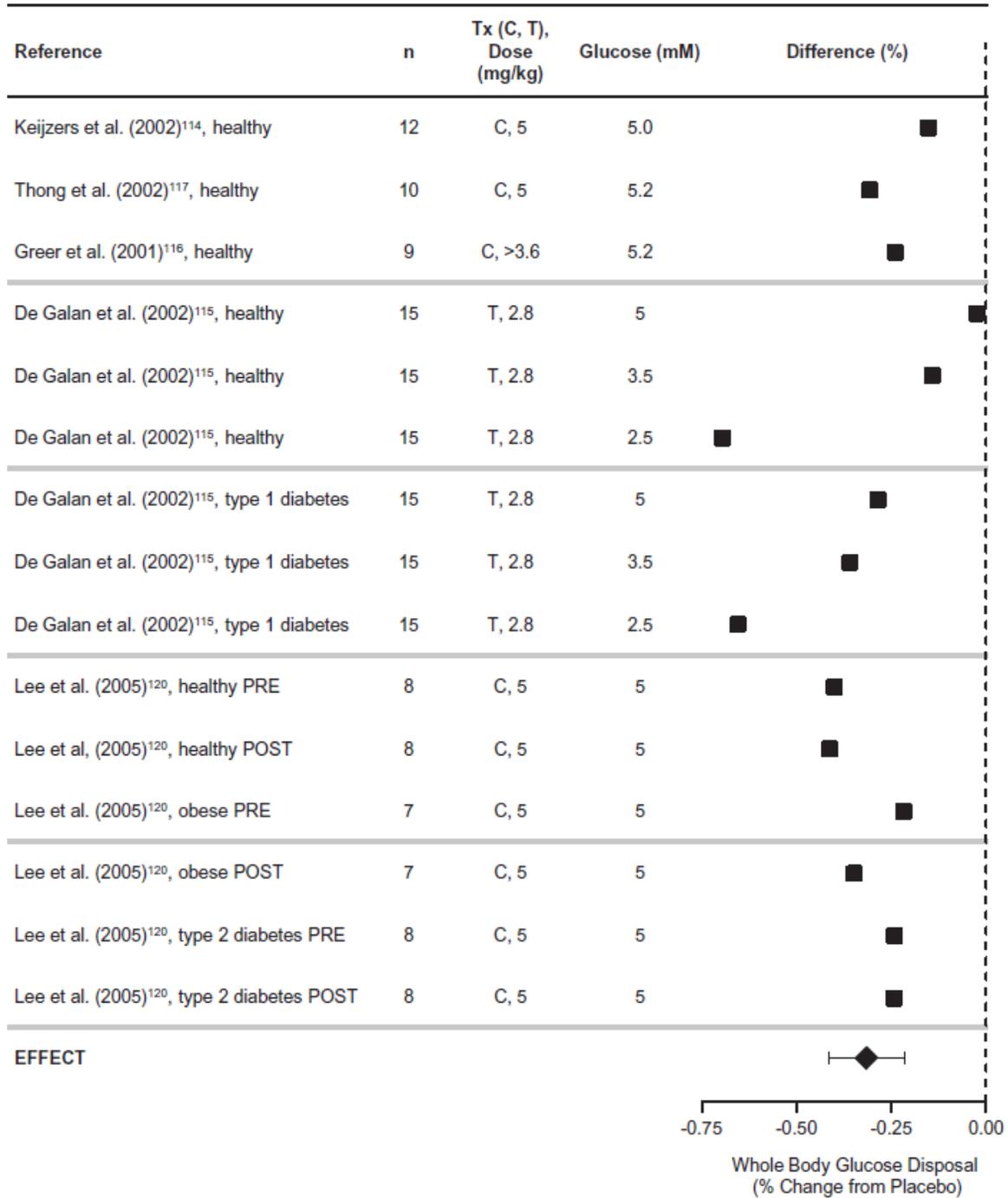
83. Lane JD, Lane AJ, Surwit RS, Kuhn CM, Feinglos MN. Pilot Study of Caffeine Abstinence for Control of Chronic Glucose in Type 2 Diabetes. *J Caffeine Res.* 2012 May 24;2(1):45–7.
84. Keer D, Sherwin R, Pavalkis F, Fayad P, Sikorski I, Rife F, et al. Effects of caffeine on the recognition of and responses to hypoglycemia in humans. *Ann Intern Med.* 1993;119:799–804.
85. Lane JD, Feinglos MN, Surwit RS. Caffeine increases ambulatory glucose and postprandial responses in coffee drinkers with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Feb;31(2):221–2.
86. Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Caffeine ingestion is associated with reductions in glucose uptake independent of obesity and type 2 diabetes before and after exercise training. *Diabetes Care.* 2005 Mar;28(3):566–72.
87. Gavrielli A, Fragopoulou E, Mantzoros C, Yannakoulia M. Gender and body mass index modify the effect of increasing amounts of caffeinated coffee on postprandial glucose and insulin concentrations; a randomized, controlled, clinical trial. *Metab-Clin Exp.* 2013;62(8):1099–106.
88. daSilva L, deFreitas L, Medeiros T, Osiecki R, Garcia R, Snak A, et al. Caffeine modifies blood glucose availability during prolonged low-intensity exercise in individuals with type-2 diabetes. *Colomb Med.* 2014;45(2):72–6.
89. 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.
90. Conde S, Nunes-daSilva T, González C, Mota C, Monteiro E, Guarino M. Chronic caffeine intake decreases circulating catecholamines and prevents diet-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Br J Nutr.* 2012;107:86–95.
91. Smith B, Wingard DL, Smith TC, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose? *Diabetes Care.* 2006 Nov;29(11):2385–90.

92. Urzua Z, Trujillo X, Huerta M, Trujillo-Hernandez B, Rios-Silva M, Onetti C, et al. Effects of chronic caffeine administration on blood glucose levels and on glucose tolerance in healthy and diabetic rats. *J Int Med Res.* 2012;40(6):2220–30.
93. 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.
94. Egawa T, Tsuda S, Ma X, Hamada T, Hayashi T. Caffeine modulates phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs insulin signal transduction in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2011 Dec;111(6):1629–36.
95. Alberti KG, Hockaday TD, Williamson DH. Metabolic effects of chronic caffeine administration in a patient with diabetes mellitus. *Proc R Soc Med.* 1972 May;65(5):485–6.
96. Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, et al. Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Apr;91(4):1002–12.
97. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective observational study. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1212–9.
98. Kerr D, Everett J. Coffee, diabetes and insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2005 Jul;48(7):1418–1418.
99. Guarino MP, Ribeiro M, Sacramento J, Joana F. Chronic caffeine intake reverses age-induced insulin resistance in the rat: effect on skeletal muscle Glut4 transporters and AMPK activity. *Age.* 2012;14:1–11.
100. 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.
101. Keijzers GB, DeGalan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care.* 2002;25(2):364–9.

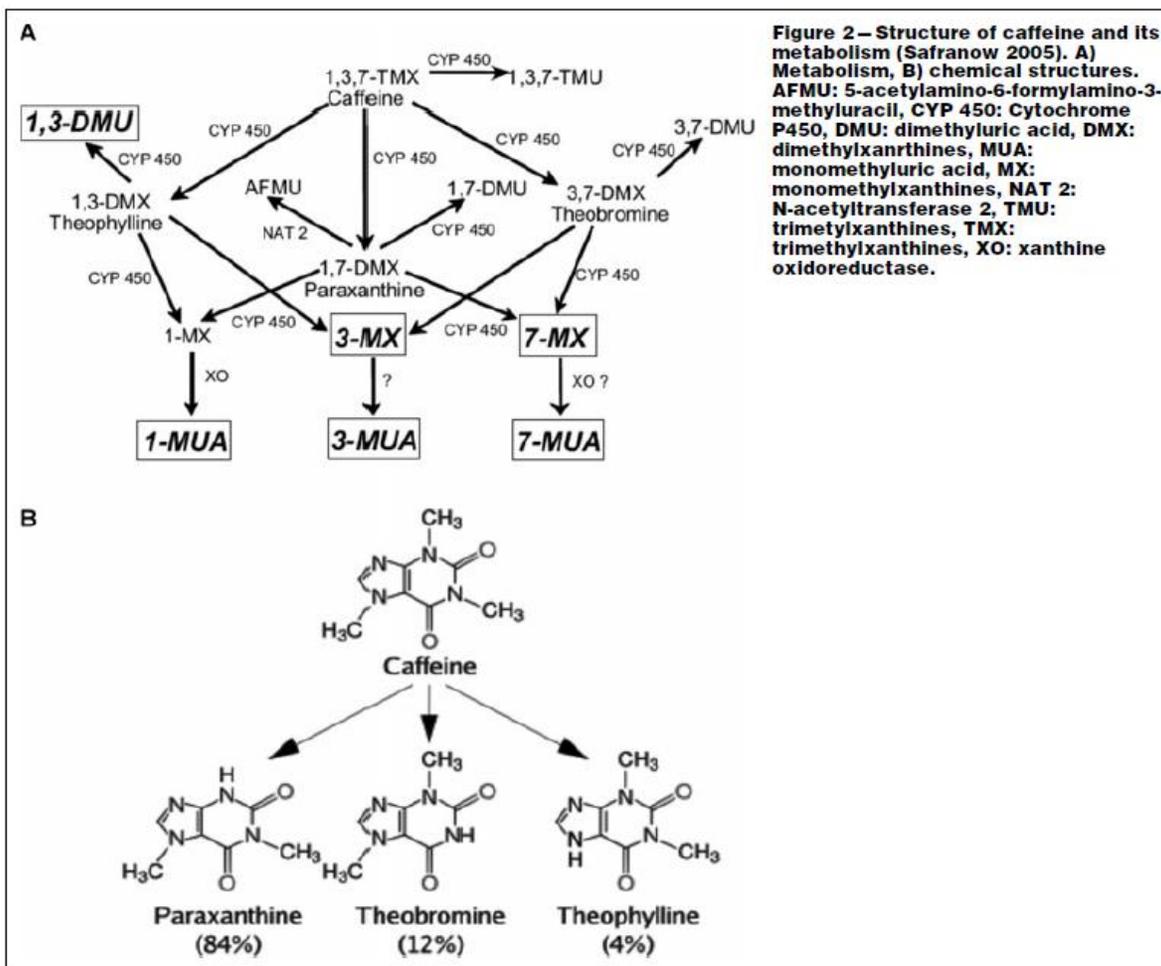
102. vanDam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2005;294:97–104.
103. Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, Marko N, Greer F, Battram D. Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001 Jul;79(7):559–65.
104. Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, Okada T, Shimazoe T, Adachi M, et al. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. *J Nutr Metab*. 2012;2012:207426.
105. Battram DS, Arthur R, Weekes A, Graham TE. The glucose intolerance induced by caffeinated coffee ingestion is less pronounced than that due to alkaloid caffeine in men. *J Nutr*. 2006 May;136(5):1276–80.
106. vanDam R, Willet WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care*. 2006;29:398–403.
107. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004;291(6):711–7.
108. Ding M, Bhupathiraju S, Chen M, vanDam R, Hu F. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37(2):569–86.
109. Greenberg JA, Boozer CN, Geliebter A. Coffee, diabetes, and weight control. *Am J Clin Nutr*. 2006 Oct;84(4):682–93.
110. 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 May;87(5):1254–61.
111. Greenberg JA, Owen DR, Geliebter A. Decaffeinated coffee and glucose metabolism in young men. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):278–80.

112. Goto A, Song Y, Chen BH, Manson JE, Buring JE, Liu S. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):269–75.
113. Höppener JW, Jacobs HM, Wienrup N, Sothhewes G, Sprong M, deVos P, et al. Human islet amyloid polypeptide transgenic mice: in vivo and ex vivo models for the role of hIAPP in type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2008;Mayo 12.
114. 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 Dec 28;59(24):13147–55.
115. Robinson LE, Savani S, Battram DS, McLaren DH, P. Sathasivam, Graham TE. Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes,. *J Nutr*. 2004;134(10):2528–33.
116. DeFronzo R, Tobin J, Andres D. Glucose Clamp technique: a method for quantifying insuline secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:214–23.
117. vanDijk A, Olthof M, Meeuse J, Seebus E, Heine E, vanDam R. Acute Effects of Decaffeinated Coffee and the Major Coffee Components Chlorogenic Acid and Trigonelline on Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 2009;32:1023–5.
118. Meier JJ, Hucking K, Holst JJ, Deacon CF, Schmiegel WH, Nauck MA. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes, *Diabetes*,. *Diabetes*. 2001;50:2497–504.

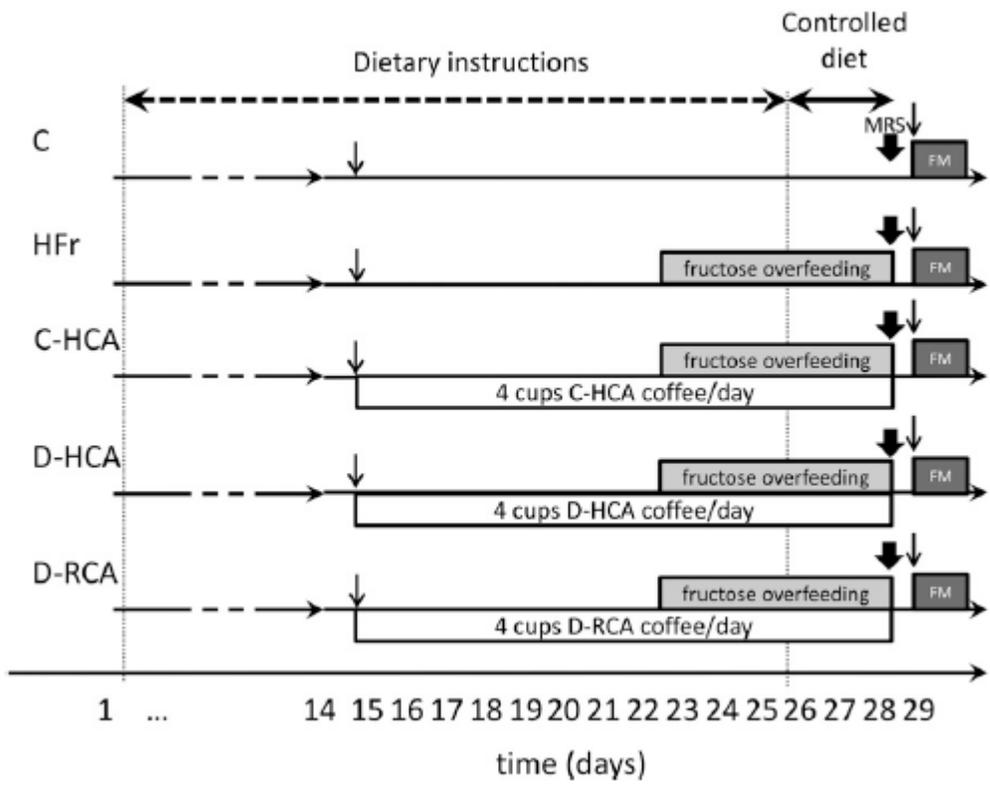
Anexo 2. Efecto de la cafeína en el tratamiento de glucosa durante infusiones de insulina. Fuente: Revista de Nutrición (87).



**Anexo 3. Consumo de cafeína y salud. JOURNAL OF FOOD SCIENCE—
Vol. 75, Nr. 3, 2010.**

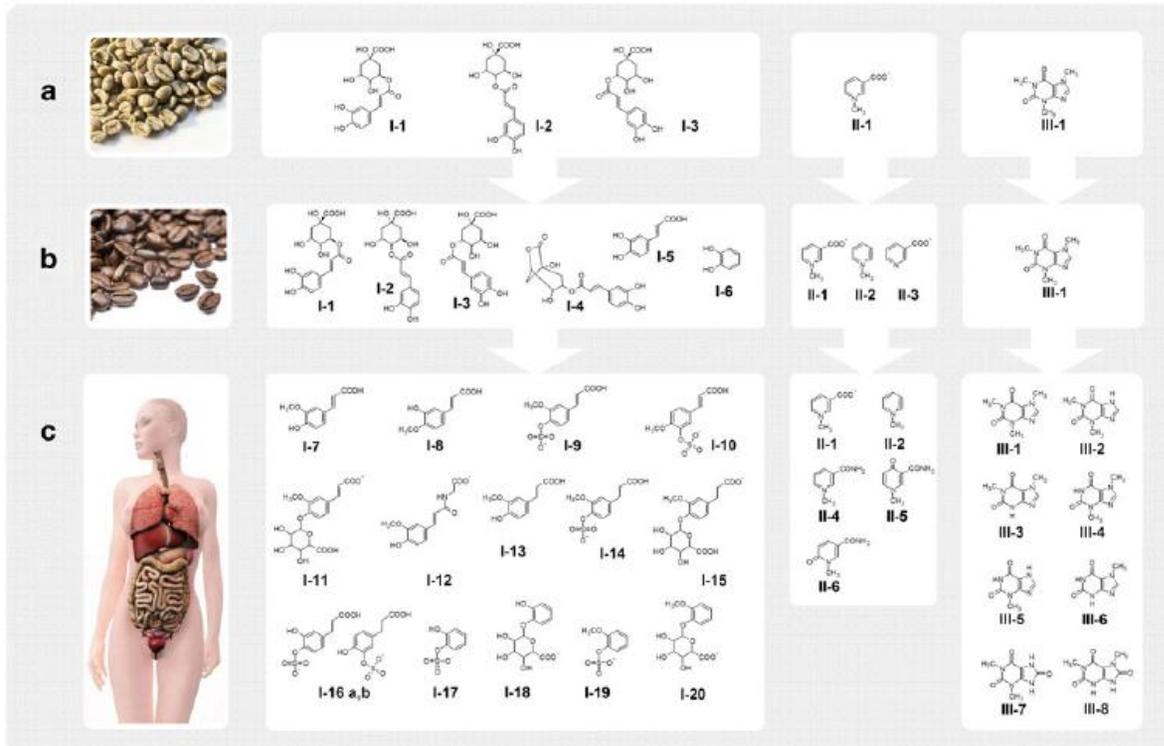


Anexo 4. El consumo de café inducido por fructosa-corto plazo.
Fuente: American Society for Nutrition (88).



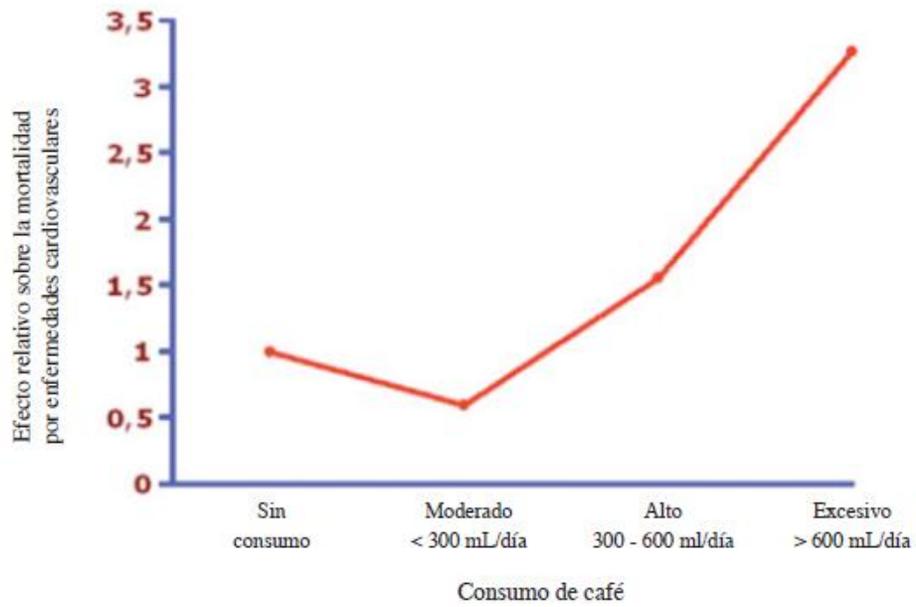
Anexo 5. Estructura molecular de componentes del café.

a) Fitoquímicos bioactivos en café verde, b) compuestos bioactivos en café tostado
c) seleccionados metabólicos. Fuente: (43).



**Anexo 6. Consumo de café y el riesgo de enfermedades cardiovasculares.
Fuente: (53).**

Efecto del consumo de café sobre la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.



Anexo 7. Posibles efectos del café en la actividad deportiva. Fuente: (57).

Efectos del café y deporte	Componente del café responsable
Mejora de la capacidad de alerta y la concentración disminuyendo el tiempo de reacción	Cafeína
Disminuye la fatiga y mejora la tolerancia al esfuerzo	Cafeína
Termogénico y lipolítico : aumenta la movilización de lípidos y su posible utilización en el ejercicio	Cafeína y ácido clorogénico
Potencia los efectos de las catecolaminas a nivel cardiovascular	Cafeína
Mejor utilización de la glucosa por las células	Cafeína, ácido clorogénico, Mg.
Ahorro del glucógeno durante el esfuerzo y mejor reposición del mismo en el post esfuerzo	Cafeína y ácido clorogénico
Aumento del lactato	No claro
Fuerza: Potencia la contracción muscular por aumento de transporte de calcio	Cafeína
Antioxidante	Cafeína y compuestos fenólicos
Anti-inflamatorio	Posiblemente :compuestos fenólicos
Probiótico	Fibra del café: polisacáridos del tipo de galactomananos y. arabinogalactanos
Diurético (a corto plazo:2-3 horas)	Cafeína
Bebida de hidratación	Volumen de líquido incorporado