

**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam**

Ana Tudjina
0058216102

**BLAGODATI UMJERENE KONZUMACIJE KAVE ZA
OSOBE S DIJABETESOM TIPA 2**

ZAVRŠNI RAD

Kemija i biokemija hrane

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Zagreb, 2022.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Blagodati umjerene konzumacije kave za osobe s dijabetesom tipa 2

Ana Tudjina, 0058216102

Sažetak: Brojna istraživanja pokazuju da kava ima blagotvoran utjecaj na mnoge metaboličke bolesti uključujući i dijabetes tipa 2. Bioaktivne molekule kave (kofein, klorogena kiselina - CGA, diterpeni, itd.) imaju učinke na razne metaboličke putove, prema tome, direktno ili indirektno, mogu utjecati na nastanak i progresiju bolesti. Iako je ova tema posljednjih godina dobila veliku pažnju, mehanizam koji je uključen u prevenciju dijabetesa tipa 2 još nije razjašnjen. Najviše korisnih učinaka za dijabetes tip 2 može se pripisati CGA dok kofein i diterpeni imaju manje doprinose. Kava ima antioksidativno, protuupalno djelovanje i pomaže u održavanju raznolikosti crijevne mikrobiote. Unatoč tome, treba obratiti pozornost na vrstu, proizvodnju i pripremu kave te učinak dodanih namirnica poput mlijeka i šećera.

Ključne riječi: kava, dijabetes tipa 2

Rad sadrži: 24 stranice, 6 slika, 1 tablica, 47 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Datum obrane: 7. rujan 2022.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Benefits of moderate coffee consumption for persons with type 2 diabetes

Ana Tudjina, 0058216102

Abstract: Numerous studies show that coffee has a beneficial effect on many metabolic diseases, including type 2 diabetes. Bioactive molecules of coffee (caffeine, chlorogenic acid - CGA, diterpenes, etc.) have effects on various metabolic pathways, therefore, directly or indirectly, they can influence the formation and disease progression. Although this topic has received a lot of attention in recent years, the mechanism involved in the prevention of type 2 diabetes has not yet been elucidated. Most of the beneficial effects for type 2 diabetes can be attributed to CGA, while caffeine and diterpenes have smaller contributions. Coffee has an antioxidant, anti-inflammatory effect and helps maintain the diversity of the intestinal microbiota. Nevertheless, attention should be paid to the type, production and preparation of coffee and the effect of added foods such as milk and sugar.

Keywords: coffee, type 2 diabetes

Thesis contains: 24 pages, 6 figures, 1 table, 47 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Irena Landeka Jurčević, PhD, Full Professor

Thesis defended: September 7th, 2022

Sadržaj

1.UVOD	1
2.TEORIJSKI DIO.....	2
2.1..KAVA.....	2
2.1.1. PLOD ZRNA KAVE.....	2
2.1.2. POSTUPAK PRERADE	3
2.1.3. BIOAKTIVNI SPOJEVI.....	4
2.2..DIJABETES	6
2.2.1. TIPOVI DIJABETESA	7
2.3..DIJABETES TIP 2.....	8
2.3.1. ČIMBENICI RIZIKA	9
2.3.2. TERAPIJA LIJEKOVIMA	11
2.4..UTJECAJ KAVE NA DIJABETES TIP 2.....	11
2.4.1. DVOJBEN ZNAČAJ KOFEINA	13
2.4.2. UTJECAJ CGA NA DIJABETES TIPA 2.....	15
2.4.3. MALI DOPRINOS DITERPENA	16
2.4.4. ANTIOKSIDATIVNI UČINCI.....	17
2.4.5. PROTUUPALNI UČINCI.....	17
2.4.6. UTJECAJ NA CRIJEVNU MIKROBIOTU	18
3.ZAKLJUČCI.....	19
4.POPIS LITERATURE	20

1. UVOD

Jedna od najučestalijih metaboličkih bolesti na svijetu je dijabetes tipa 2. Utjecaj mnogih čimbenika na nastanak dijabetesa čini to stanje veoma zahtjevnim. Iako postoje mnogi načini na koje se dijabetes tipa 2 može regulirati, prehrana predstavlja najvažniji pristup u kontroli.

Kava je popularno uživalo u mnogim zemljama diljem svijeta. Sadrži brojne bioaktivne molekule stoga su znanstvenici zainteresirani za proučavanje ovog proizvoda. Međutim, zbog različitih načina prerade i pripreme kave te zbog interakcije bioaktivnih molekula i njihovih utjecaja na razne metaboličke putove, otkrivanje blagodati koje pruža napitak od kave nije jednostavno.

Cilj ovog rada je sažeto opisati do sad definirane učinke konzumacije kave i pojedinih bioaktivnih molekula kave na dijabetes tipa 2 i biomarkere bolesti koji se dovode u vezu sa dijabetesom tipa 2 s naglaskom na dobrobitima umjerene konzumacije.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. KAVA

Kava je jedan od najpopularnijih napitaka na svijetu, a pravi se od sjemenki tropske biljke kavovca. Pripada rodu *Coffea* iz obitelji Rubiaceae. Plantaže kave mogu davati plodove i do 30 godina, a prva cvatnja se pojavljuje 3 godine nakon nicanja.

Sudeći po udjelu svjetskog uzgoja, među mnogobrojnim vrstama kave, do izražaja dolaze dvije glavne vrste, a to su *Coffea arabica* (Arabica) i *Coffea canephora* (Robusta) koje predstavljaju 70% odnosno 30% tržišta kave.

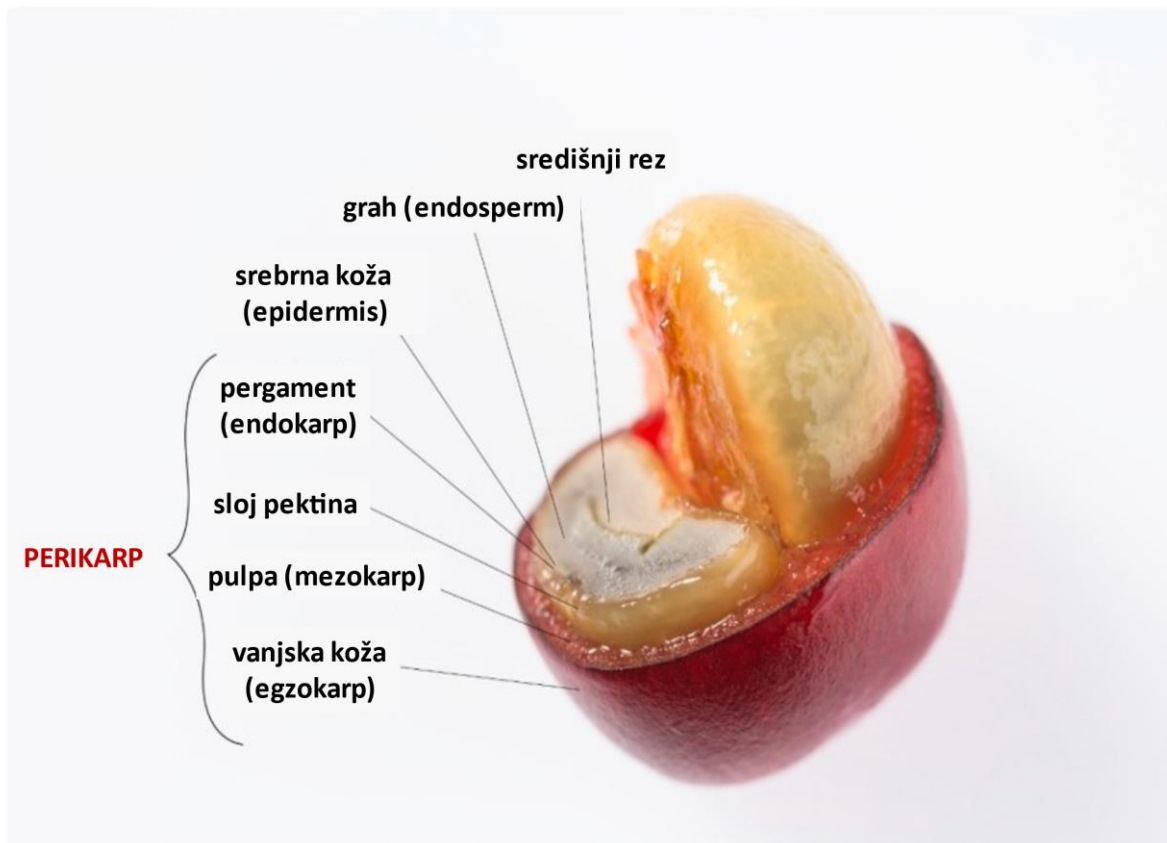
Kava Robusta se uzgaja uglavnom u Vijetnamu, Indoneziji i Obali Bjelokosti, a kava Arabica se uzgaja u Brazilu, Kolumbiji, Meksiku, Etiopiji i Gvatemali (Pettracco, 2005).

Arabica je kava koja ima blaži, voćniji okus, manje gorak. Robusta je kava koja ima gorak, trpkiji okus te ju također prati i veći udio kofeina.

2.1.1. Plod zrna kave

Plod kave (bobica ili trešnja) sastoji se od egzokarpa, mezokarpa, endokarpa, srebrne kožice i endosperma (slika 1.) (Klingel i sur., 2020).

Krajnji vanjski sloj ploda kave naziva se egzokarp koji kada sazrije je crvenoljubičaste ili tamnocrvene boje. Mezokarp, također poznat kao sluz, je meso ploda kave, a kod nezrelog zrna kave ovo tkivo je čvrsto. Endokarp je ljuska koja prekriva zrno kave. Kožica oko sjemena se naziva srebrna koža, a endosperm (sjeme) okružuje embrij (Bastian i sur., 2021).



Slika 1. Poprečni presjek zrna kave (Klingel i sur., 2020)

2.1.2. Postupak prerade

Postupak prerade kave počinje od berbe, preko fermentacije, sušenja i prženja, pa sve do finalnog kuhanja kave pri čemu dolazi do raznih fizikalnih, kemijskih i biokemijskih promjena. Berba zrna kave može se izvoditi ručno ili strojno pri čemu se daje prednost ručnoj berbi za dobivanje kave visoke kvalitete. Odmah nakon berbe, kako ne bi došlo do kvarenja, prelazi se na jedno od tri vrste obrade kave, odnosno mokri, suhi i polusuhi postupci. Cilj ovih metoda je uklanjanje vanjskempokožice, endokarpa, sluzi, pulpe i srebrne kože, koliko je to moguće, kako bi se dobila zelena zrna kave (Bastian i sur., 2021).

Način prerade za dobivanje zelene kave utječe na senzorska svojstva i sastav kave. Nakon obrade, zelena zrna kave skladište se u jutanim vrećama pod određenom temperaturom i vlažnosti. Zatim slijedi prženje kao najvažnija faza u proizvodnji kave jer poboljšava okus, miris i boju. Prženje utječe na mnoge bioaktivne spojeve u kavi kao što su trigonelini, klorogene kiseline, ukupni fenolni sadržaj, sadržaj akrilamida i kofein. Posljednji

postupak u procesu dobivanja kave za konzumaciju je kuhanje od kojih gotovo svi uključuju polaganu infuziju mljevenih zrna kave s vodom, bilo kuhanje mljevenih prženih zrna kave u vodi ili, alternativno, prelijevanje vruće vode kroz mljevenu prženu kavu pa nakon toga filtriranje (Esquivel i Jiménez, 2012).

2.1.3. Bioaktivni spojevi

Postoje razlike između vrsta kava (Arabice i Robuste) i to ne samo po geografskom položaju gdje se uzgajaju već i po sastavu bioaktivnih spojeva. Najpoznatiji spoj u kavi je kofein koji ju čini jednom od najomiljenijih napitaka na svijetu, no sada je poznato da i drugi spojevi pridonose osebujnom okusu. Uz kofein za gorčinu i jaku aromu odgovorne su i klorogene kiseline, a količina tih bioaktivnih spojeva je razlog zašto je Robusta aromatičnija kava od Arabice. Zrno zelene kave sadrži i druge fenolne spojeve u nižim koncentracijama kao što su na primjer lignani, tanini i antocijani (Esquivel i Jiménez, 2012).

Kava također sadrži minerale (magnezij i natrij), diterpene (kafestol i kahveol) i alkaloid trigonelin (Costabile i sur., 2018).

Kemijski sastav kave varira u ovisnosti o procesu prženja i kuhanja. Zbog navedenih bioaktivnih spojeva kava se svrstava u funkcionalne napitke s obzirom na to da se njenom konzumacijom mogu prevenirati široko rasprostranjene bolesti (Esquivel i Jiménez, 2012.).

Kofein je alkaloid prisutan u kavi, a pripada obitelji metilksantina. Kofein je poznati stimulans te ga konzumiraju djeca, adolescenti i odrasli u svrhu poboljšanja raspoloženja, pažnje i fizičke izvedbe. Lako se apsorbira u želucu i tankom crijevu, u roku 5 minuta dolazi do mozga, a vrijeme poluživota je u prosjeku 5 sati (Heckman i sur., 2010).

Šalica kave sadrži između 51 i 322 mg kofeina (Crozier i sur., 2012). Kofein izaziva ovisnost te gotovo 80 % svjetske populacije svakodnevno konzumira proizvode s kofeinom. Postoji varijabilnost u količini kofeina u ovisnosti o vrsti kave (Arabica i Robusta) i načinu na koji se servira (Tablica 1). Ima pozitivne učinke na smanjenje rizika od najčešćih bolesti današnjice kao što su na primjer dijabetes, Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, oštećenje jetre, a ujedno poboljšava i imunološki odgovor. Nasuprot tome, postoje i negativni učinci kofeina koji uključuju ovisnost, rak, bolesti srca, nesanicu, gastrointestinalne smetnje i intoksikaciju što je potaknulo razvoj industrije kave bez kofeina (Kumar i sur., 2018).

Konzumacija kofeina do 400 mg ne izaziva toksične učinke kod odrasle populacije i djece. Sigurnosna granica za trudnice i dojilje je 200 mg dnevno (EFSA, 2015).

Tablica 1: Različiti načini serviranja kave, količina serviranja i sadržaj kofeina (Kumar i sur., 2018)

Način serviranja kave ili proizvoda od kave	Količina serviranja	Kofein (mg)
Instant kava	250 ml	76 - 106
Espresso, kuhana	30 ml	64 - 90
Cappuccino ili kava s mlijekom	250 ml	45 - 75
Bezkofeinska kava	250 ml	3 - 15
Liker od kave	45 ml	4 - 14
Instant bezkofeinska kava	250 ml	3 - 5
Bezkofeinski espresso	30 ml	0

Klorogene kiseline (CGA) spadaju u polifenolne spojeve. Kafeoilkinske kiseline, feruloilkinske kiseline i dikafeoilkinske kiseline glavne su komponente CGA koji tvore estere i njihove izomere od kojih je najzastupljenija kafeoilkinska kiselina kojoj se pripisuje najviše bioloških aktivnosti. Jedno serviranje kave sadrži između 15 i 325 mg CGA (Crozier i sur., 2012).

U sortama poput Robuste količina CGA doseže 7 - 8 g/100 g suhe tvari dok je kod Arabice nešto manja 4 - 6 g/100 g suhe tvari. S obzirom na to da su CGA termolabilni spojevi, znatna količina se gubi tijekom prženja tako da konačna koncentracija CGA u kavama jako varira. Neki od mogućih pozitivnih učinaka CGA su antioksidativno djelovanje, protuupalno djelovanje i zacjeljivanje rana, antimutageno i antikarcinogeno djelovanje, hepatoprotektivno djelovanje, neuroprotektivno djelovanje, smanjuju rizik za dijabetes, kardiovaskularne bolesti, visok tlak, pretilost i metabolički sindrom (Farah i Lima, 2019).

Količina koja je potrebna za poticanje zdravstvenih koristi još uvijek je nepoznata.

Iako je trigonelin izvorno izoliran iz piskavice, kava je glavni komercijalno dostupan proizvod koji sadrži taj kemijski spoj. Koncentracija trigonelina u zrnu kave je 53 $\mu\text{mol/g}$ svježe mase (Matsui i sur., 2007), a termičkom obradom ta koncentracija se smanjuje.

Apsorpcija trigonelina započinje već u želucu i vrijeme poluživota mu je 5 sati. Pokazalo se da trigonolini posjeduju nekoliko potencijalnih bioloških aktivnosti, a neki od njih su hipoglikemijsko, neuroprotektivno, antiinvazivno, estrogensko, antikancerogeno, antibakterijsko i antikariogeno djelovanje (Ashihara i sur., 2014).

Pentaciklički diterpeni su lipidne tvari koje nisu otkrivene ni u jednoj drugoj hrani osim kavi. Lipidi kave su uglavnom trigliceridi (75 %), a zatim esteri diterpena masnih kiselina (do 20 %). Tri su glavna diterpena u kavama, kafestol i kahveol, koji se nalaze u Arabica i Robusta kavi, dok se 16-O-metil kafestol nalazi samo u Robusta kavi. Od korisnih učinaka pokazalo se da diterpeni potiču povećanu razgradnju toksičnih tvari. Pored pozitivnih učinaka poznato je da se konzumacijom kave može povisiti razina kolesterola i triglicerida u serumu za što su također odgovorni diterpeni, točnije kafestol (Kurzrock i Speer, 2001).

2.2. DIJABETES

Šećerna bolest ili dijabetes (*Diabetes Mellitus*) je kronična progresivna bolest odavno poznata čovječanstvu. Incidencija dijabetesa stalno raste i u razvijenim i u nerazvijenim zemljama te je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Za dijabetes je karakterističan poremećaj izlučivanja i/ili aktivnosti inzulina koji dovodi do hiperglikemije.

Homeostaza glukoze u organizmu se održava uz pomoć mnogih hormona od kojih su najvažniji inzulin i glukagon. Glukagon je hormon koji se luči kada je koncentracija glukoze u krvi niska, a luče ga α -stanice gušterače. Inzulin je hormon koji se luči kada je koncentracija glukoze u krvi visoka, a luče ga β -stanice gušterače. Njegova glavna zadaća je da olakšava prijenos glukoze, glavnog izvora energije za ljudski organizam, iz krvi u stanice odnosno ciljane tkiva. U slučaju nedostatka inzulina ili neosjetljivosti stanice za odgovor dolazi do visokih koncentracija glukoze u krvi ili hiperglikemije.

Visoki šećer u krvi oštećuje organe i tkiva stoga je dijabetes povezan s raznim komplikacijama te rizik od pojave komplikacija je sve veći što se organizam dulje bori s visokim razinama šećera u krvi. Mikrovaskularne komplikacije kao što su nefropatije, retinopatije, gubitak vida i makrovaskularne komplikacije kao što su bolesti srca, neuropatija, srčani i moždani udar su samo neke od bolesti koje se mogu razviti zanemarivanjem šećerne bolesti (Papatheodorou i sur., 2018). Za dijabetes još nije pronađen lijek iako neke preventivne mjere pokazuju određen učinak.

Pretpostavlja se da je 2019. godine 463 milijuna odraslih osoba u dobi od 20 do 79

godina bolovalo od dijabetesa što čini 8,8% odrasle populacije. Od toga 327 milijuna bilo je u dobi od 20 do 64 godine, a 136 milijuna ljudi bilo je starije dobi od 65 do 79 godina. 2019. godine dijabetes se navodi kao deveti vodeći uzrok smrti u svijetu (Saeedi i sur., 2020).

Prevalencija dijabetesa je proporcionalna sa socioekonomskim razvojem te bez obzira na pokušaje provođenja javnozdravstvenih mjera, razvijene zemlje imaju veću stopu dijabetesa. Stopa dijabetesa ima značajne regionalne varijacije te je u 2019. godini iznosila 4,7 % u Africi, 6,3 % u Europi, 11,4 % na zapadnom Pacifiku i u jugoistočnoj Aziji, 8,5 % u Južnoj i Srednjoj Americi, 12,2 % na Bliskom istoku i u Sjevernoj Africi i 11,1 % u Sjevernoj Americi i na Karibima (Ogurtsova i sur., 2017).

Postoji i stanje koje prethodi dijabetesu tipa 2, a naziva se predijabetes. Osobe koje primijete simptome dijabetesa ili koje imaju povećan rizik trebaju se redovito kontrolirati. Dijagnoza se postavlja na temelju krvnih pretraga kao što su određivanje vrijednosti glukoze u krvi natašte tijekom OGTT testa (test oralnog opterećenja glukozom) ili slučajnim uzimanjem uzoraka krvi. U novije doba dijagnoza se postavlja i testom određivanja HbA1c (glikirani hemoglobin).

Kao što je već navedeno, za dijabetes nema lijeka, ali postoje lijekovi za kontrolu hiperglikemije. Dijabetes tipa 1 se, stoga, kontrolira nadomjesnim liječenjem inzulinom, a dijabetes tipa 2 se kontrolira oralnim hipoglikemicima i ostalim neinzulinskim lijekovima. Također uz farmakološko liječenje, u prevenciji i liječenju bitnu ulogu ima pravilna prehrana i redovita tjelesna aktivnost.

2.2.1. Tipovi dijabetesa

Postoje tri osnovna oblika dijabetesa (tip 1, tip 2 i gestacijski dijabetes) i drugi specifični tipovi.

Dijabetes tip 1 uzrokovan je autoimunim razaranjem β -stanica u Langerhansovim otočićima gušterače jer prirodni obrambeni sustav ne prepoznaje vlastite stanice. Najčešće nastaje kod djece i adolescenata iako može nastati u bilo kojoj dobi.

Dijabetes tip 2 nastaje zbog neadekvatne proizvodnje inzulina u gušterači ili nedovoljne osjetljivosti staničnih receptora zbog čega tijelo ne reagira u potpunosti na inzulin. Pojavljuje se u odrasloj dobi, no u porastu je kod djece i adolescenata većinski zbog sjedilačkog načina života i neadekvatne prehrane.

Gestacijski dijabetes je bilo koji stupanj netolerancije glukoze koji je prvi put

dijagnosticiran tijekom trudnoće jer tada su povećane potrebe za inzulinom. Najčešće se pojavljuje u drugom tromjesečju, a nakon trudnoće se tolerancija glukoze uglavnom vraća u normalno stanje. Povećan rizik imaju starije i pretilo trudnice te trudnice čije majke imaju šećernu bolest tipa 2.

Drugi specifični tipovi dijabetesa uzrokovani su nekim drugim razlozima na primjer nekim genskim poremećajima, lijekovima, kemikalijama, itd.

2.3. DIJABETES TIP 2

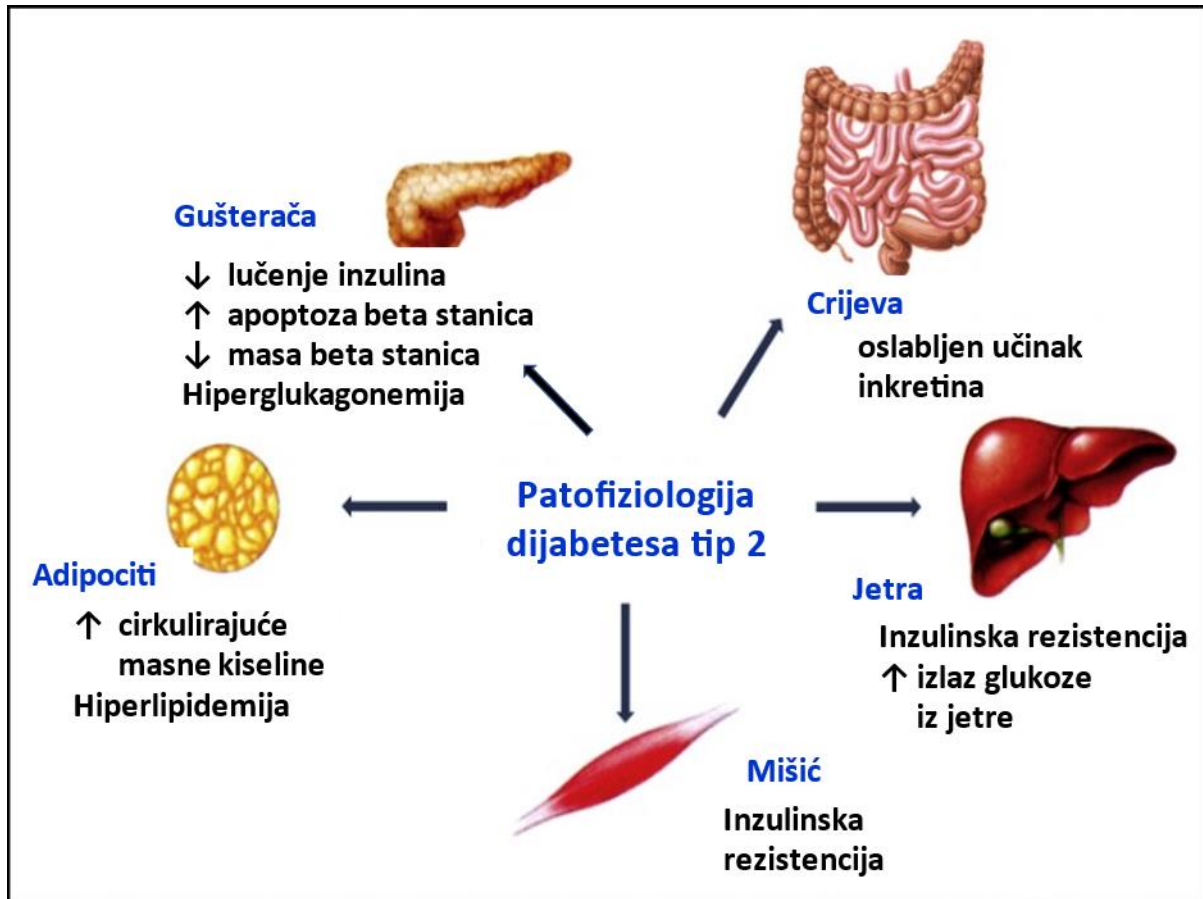
Dijabetes tipa 2, donedavno poznat kao dijabetes neovisan o inzulinu, najčešći je oblik ove bolesti. Znakovi koji prethode pojavnosti dijabetesa tipa 2 su inzulinska rezistencija i disfunkcija β -stanica. Disfunkcija β -stanica se može pojaviti i 10 - 12 godina prije dijabetesa tipa 2 stoga povećava mogućnost otkrivanja i sprječavanja progresije bolesti na vrijeme (Davies i sur., 2004).

Postoji osam fizioloških promjena koje mogu djelovati samostalno ili u kombinaciji kod osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2, a zajedno čine "zlokobni oktet". Tih osam promjena navedeno je u nastavku (DeFronzo, 2009):

- 1) Smanjeno lučenje inzulina iz β -stanica
- 2) Povećano lučenje glukagona iz α -stanica
- 3) Povećana proizvodnja glukoze u jetri
- 4) Disfunkcija neurotransmitera i rezistencije inzulina u mozgu
- 5) Povećanje lipolize
- 6) Povećana reapsorpcija glukoze u bubrezima
- 7) Smanjenje učinka inkretina u tankom crijevu
- 8) Poremećaj ili smanjena apsorpcija glukoze u perifernim tkivima kao što su skeletni mišići, jetra i masno tkivo

Glavni nedostaci koji pridonose razvoju dijabetesa tipa 2 su poremećeno lučenje inzulina i inzulinska rezistencija u perifernim tkivima, kao što su masno tkivo, mišići te jetra. Smanjenje izlučivanja inzulina posljedica je postupnog opadanja funkcije β -stanica gušterače, a također je povezano i sa smanjenom masom β -stanica. Razvoj kronične hiperglikemije

dodatno pogoršava funkciju β -stanica i lučenje inzulina. Uz to, povećana proizvodnja glukoze u jetri, zbog oslabljenog djelovanja inzulina na jetru i prekomjernog izlučivanja glukagona i oslabljenog učinka inkretina, igra glavnu ulogu u patofiziologiji dijabetesa tipa 2 (slika 2) (Pratley, 2013).



Slika 2. Patofiziologija dijabetesa tip 2 (Pratley, 2013).

2.3.1. Čimbenici rizika

Brojni dokazi su pokazali da dijabetes tipa 2 ima jaku genetsku osnovu. Osim genetike, veliki utjecaj za nastanak dijabetesa tipa 2 ima i učinak okoliša. Sukladno tome, mogući razlozi nastanka bolesti su prekomjerna tjelesna masa, loše prehrambene navike, sjedilački način života i perinatalni čimbenici, a to su ujedno i teme za prevenciju bolesti (Davies i sur., 2004).

Porast incidencije pretilosti smatra se vodećim uzrokom porasta incidencije oboljelih

od dijabetesa tipa 2. U posljednjih nekoliko desetljeća došlo je do višestrukog porasta pretilosti među mladima i odraslima na globalnoj razini te je uzročno-posljedična veza između prekomjerne tjelesne mase i rizika od dijabetesa tipa 2 neupitna. Točan mehanizam povezanosti nije utvrđen iako se pretpostavlja da glavnu ulogu u toj vezi ima hormon rezistin koji je ime dobio prema "rezistenciji na inzulin" (Steppan i sur., 2001).

Prehrambene navike također utječu na pojavnost dijabetesa tipa 2 jer prevelikim unosom, a premalim utroškom energije dolazi do energetske neravnoteže i povećanja na tjelesnoj masi, a pretilost je već opisana kao rizični čimbenik. Osim samog unosa energije veliku ulogu igra i sastav prehrane za kojeg nema jedinstvenog obrasca te je svakako potreban individualni pristup. Općenito prehrana s niskim udjelom vlakana i visokim udjelom masti okarakterizirana je kao čimbenik rizika za dijabetes tipa 2. Na koji način hranjive tvari (proteini, masti, ugljikohidrati, vitamini i minerali) utječu na ovu bolest još se istražuje.

Također, posebna pozornost se pridaje prehrani u kombinaciji s genetskom predispozicijom pojedinca odnosno kako pojedinac unosom hrane može utjecati na ekspresiju gena i crijevnu mikrobiotu što je u posljednjih nekoliko godina goruća tema u vidu prevencije i liječenja dijabetesa pomoću prilagođenih obrazaca prehrane (Guo i sur., 2020).

Sve se više prelazi na sjedilački način života koji isključuje tjelesnu aktivnost. Tjelesna aktivnost u prevenciji i liječenju dijabetesa tipa 2 je neupitna jer pozitivno utječe na održavanje razine glukoze u krvi. Također, redovitim upražnjavanjem tjelesne aktivnosti možemo smanjiti tjelesnu masu.

Uzroci nastanka dijabetesa tipa 2 mogu se pojaviti već tijekom trudnoće odnosno u gestacijskoj dobi koja predstavlja vremenski period razvijanja ploda u maternici. Niska porođajna masa djeteta može biti razlog nastajanja dijabetesa tipa 2 u odrasloj dobi kao posljedica fiziološke adaptacije na pothranjenost tijekom fetalnog razdoblja.

Djeca rođena s visokom porođajnom masom također imaju predispoziciju za nastanak bolesti, međutim, smatra se da visoka porođajna masa ne mora biti ta odrednica koja uzrokuje dijabetes tipa 2. Naime, hiperglikemija majke tijekom trudnoće je čimbenik rizika za visoku porođajnu masu tako da se predispozicija za dijabetes genetski može prenijeti na potomstvo neovisno o porođajnoj masi (Hussain i sur., 2007).

Danas znamo da čimbenici rizika također uključuju dob, spol, pušenje, etničku pripadnost, obiteljsku anamnezu, povišeni krvni tlak, dislipidemiju i različite lijekove (diuretici, neselektivni β -blokatori, statini) (Carlström i Larsson, 2018).

2.3.2. Terapija lijekovima

Dijabetes tipa 2 se liječi neinzulinskim oralnim terapijama koje se danas kategoriziraju u sedam skupina. U klasične terapije spadaju inzulinski sekretagozi, bigvanidi i inzulinski senzibilizatori, a inhibitori α -glukozidaze, mimetici inkretina, analozi amilina i inhibitori kotransportera natrijeve glukoze spadaju u nove klase lijekova (Padhi i sur., 2020).

Dijagnoza dijabetesa tipa 2 je poželjna u ranoj fazi, koja često nije popraćena očitim simptomima, jer dijabetes tipa 2 može uzrokovati mnoge bolesti poput bubrežnih i kardiovaskularnih (zatajenje bubrega kao posljedica nefropatije, infarkta miokarda i moždanog udara) i drugih komplikacija (retinopatija, amputacija donjih udova, neuropatija, oštećenje sluha) (Carlström i Larsson, 2018).

Dijabetes tip 2 može se liječiti monoterapijom pri kojoj je metformin prvi odabir kod većine pacijenata. Metformin je lijek koji pripada skupini bigvanida. U slučaju da monoterapija ne djeluje u kontroli bolesti, poseže se za kombiniranom terapijom odnosno terapijom s više lijekova u kombinaciji (Padhi i sur., 2020).

2.4. UTJECAJ KAVE NA DIJABETES TIP 2

Za prevenciju i regulaciju dijabetesa tipa 2 treba obratiti pozornost na promjenu životnih navika koje pogoduju nastajanju te bolesti. Razvoj nutricionističkog pristupa je neophodan za liječenje dijabetesa tipa 2 i/ili ublažavanje njegovih komplikacija stoga su u posljednje vrijeme istraživanja usmjerena na pronalazak savršenog prehrambenog proizvoda koji bi bio prihvatljiv za opću populaciju, a s druge strane dovoljno ljekovit bez štetnih nuspojava.

Kava kao napitak s brojnim bioaktivnim molekulama, čini se kao idealan proizvod zbog široke konzumacije te su mnoga istraživanja orijentirana upravo u smjeru potencijalne veze između konzumacije kave i razvoja dijabetesa.

Od davnina se pretpostavljalo da bi kava mogla imati pozitivne učinke na zdravlje čovjeka. Prve studije o utjecaju kave na metaboličke funkcije datiraju još iz kasnih 1960-ih.

Jedna od tih studija je otkrila da kod zdravih ljudi konzumacija kave poboljšava klirens glukoze nakon oralnog testa tolerancije glukoze (Feinberg i sur., 1968).

Van Dam i Feskens (2002) proveli su prvu epidemiološku kohortnu studiju u Nizozemskoj na temu utjecaja konzumacije kave na dijabetes tip 2. Rezultati su pokazali da

konzumacijom kave (najmanje sedam šalica dnevno) možemo smanjiti rizik za dijabetes tipa 2. Od tada postoji velika zainteresiranost za ovu temu stoga su provedena brojna istraživanja koja potvrđuju spomenutu korelaciju.

Carlström i Larsson (2018) su u provedenoj meta-analizi pokazali da se za svaku konzumiranu šalicu kave dnevno, rizik za dijabetes tipa 2 se smanjuje za 6%. Ta veza je linearna sve do oko 8 - 10 šalica kave dnevno. Premalo je podataka za zaključak o utjecaju visoke doze kave (više od 8 - 10 šalica/dan) na dijabetes tipa 2. Uočena je slična povezanost između konzumacije kave i dijabetesa tipa 2 kod muškaraca i kod žena iako je u prethodnoj meta-analizi povezanost kod žena bila nešto jača (Jiang i sur., 2014). U obje meta-analize (Carlström i Larsson, 2018; Jiang i sur., 2014) nije bilo razlike u istraživanjima provedenim u različitim geografskim regijama.

Nasuprot tome, postoje argumenti koji demantiraju blagotvorne utjecaje kave na dijabetes tipa 2. Istraživanje je pokazalo da je u državama u kojima se kava često pije (Švedska i Nizozemska) učestalost dijabetesa poprilično slična kao u državama u kojima je ispijanje kave rjeđe (Poljska) (Guariguata i sur., 2005).

Kava se često pije uz mlijeko i šećer. Dodatak tih namirnica utječe na zdravstvene dobrobiti kave. Proteini mlijeka vežu polifenole i na taj način tvore inaktivan kompleks. Smatra se da tri kave dnevno imaju pozitivne učinke na smanjenje rizika od dijabetesa. Dvije žličice šećera u tri kave na dan čine već 60 % preporučene maksimalno dozvoljene dnevne doze dodanih šećera (Niseteo i sur., 2012).

Kao što je već rečeno, kave mogu različito utjecati na organizam u ovisnosti o vrsti zrna kave i načinu pripreme. Obično jače kave sadrže veću koncentraciju polifenola i kofeina. Također, tijekom istraživanja treba se uzeti u obzir i veličinu šalice kave koje se razlikuju u pojedinim regijama svijeta.

S obzirom na to da je dijabetes tipa 2 skup metaboličkih promjena koji izazivaju napredak te bolesti, u mnogim istraživanjima ispitani su utjecaji kave na biomarkere bolesti poput narušene tolerancije na glukozu i osjetljivosti na inzulin, upalnih procesa, povećane proizvodnje glukoze u jetri, povećane koncentracije glukoze u krvi, oksidativnog stresa, itd. (Akash i sur., 2014).

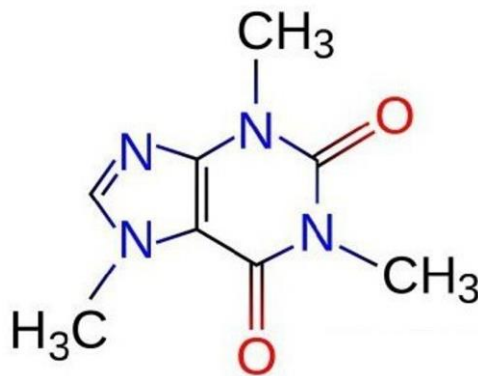
Bioaktivni spojevi u kavi s mogućim utjecajem na dijabetes tip 2 oko kojih se u današnje vrijeme najviše raspravlja su kofein i CGA. Mnogi drugi spojevi i njihova sinergija mogu igrati važnu ulogu u regulaciji inzulina i glukoze.

Mehanizam djelovanja bioaktivnih molekula iz kave na biomarkere bolesti nije

jednostavno ustanoviti te se na temelju dosadašnjih istraživanja pretpostavlja da se predloženi povoljni metabolički učinci mogu povezati s termogenim učincima, utjecajem na signalizaciju receptora adenzina, smanjenjem oksidativnog stresa i utjecajem na funkciju imunoloških stanica (Carlström i Larsson, 2018).

2.4.1. Dvojbena značaj kofeina

Kofein (slika 3), najpoznatiji spoj u kavi, nema toliki značaj kada pričamo o utjecaju na dijabetes tipa 2. Naime, obje meta-analize (Carlström i Larsson, 2018; Jiang i sur., 2014) su pokazale da konzumacija kave s kofeinom i bez kofeina imaju sličnu obrnutu povezanost s rizikom od dijabetesa tipa 2 stoga se zaključuje da blagodati većinski uzrokuju neke druge bioaktivne molekule u kavi.



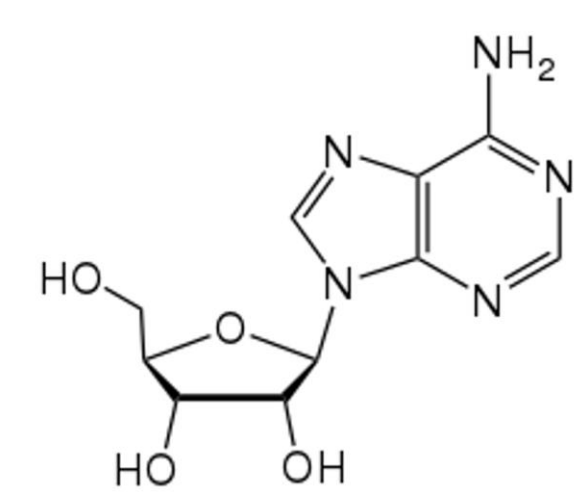
Slika 3. Kemijska struktura kofeina (Anonymous 1, 2022)

Redovita konzumacija kave potiče termogenezu odnosno proces stvaranja topline i na taj način dovodi do gubitka tjelesne mase što u konačnici rezultira smanjenim rizikom za dijabetes tipa 2. Sudeći po dosadašnjim istraživanjima bioaktivna molekula u kavi koja je odgovorna za termogeni učinak je kofein. Uz to, kofein ili drugi spojevi u kavi, povećavaju osjećaj sitosti te na taj način mogu utjecati na smanjenje tjelesne mase (Greenberg i sur., 2006).

Enzim koji metabolizira kofein naziva se CYP1A2, a sam kofein potiče aktivnost tog enzima. Enzim CYP1A2 kodiran je genom CYP1A2 za kojeg je karakterističan genski polimorfizam. Neki pojedinci brzo metaboliziraju kofein jer su homozigotni za genotip

CYP1A2, dok su drugi više izloženi učincima kofeina (Palatini, 2015). To bi se trebalo uzeti u obzir tijekom budućih istraživanja o povezanosti kave i dijabetesa tipa 2 jer bi moglo imati utjecaj na ishode znanstvenih studija.

Adenozin je nukleozid sastavljen od molekule adenina i šećera riboze te je važan regulator brojnih metaboličkih funkcija u čovjeku (slika 4). Ima utjecaj na više mjesta u organizmu uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, gušteraču (regulacija izlučivanja inzulina i glukagona), skeletne mišiće, masno tkivo, a djeluje i na mozak regulirajući san, budnost, unos hrane i tjelesnu temperaturu (Fredholm i sur., 2011).



Slika 4. Struktura adenozina (Anonymous 2, 2022)

Postoje četiri receptora adenozina (A1, A2A, A2B i A3) čije uloge u metabolizmu još nisu do kraja razjašnjene. Kofein iz kave ima sposobnost vezanja za receptore te na taj način inhibira njihovu aktivnost. Konzumacijom jedne šalice kave koncentracija kofeina u plazmi je 5 - 10 mM što je dovoljna količina za inhibiciju A1, A2A i A2B receptora no za inhibiciju A3 receptora potrebne su veće količine kofeina. Normalna razina adenozina aktivira A1, A2A i A3 receptor, a manje je vjerojatno da će aktivirati A2B receptor. Sudeći po tome, glavni receptori koje kofein napada prilikom umjerene konzumacije kave su A1 i A2A. Među brojnim učincima posredovanog adenozinom A1 jedan od poznatih je utjecaj na lipolizu i lipogenezu (Fredholm i sur., 2011). Potrebno je još studija kako bi se povezao utjecaj promjene receptora adenozina na smanjenje rizika od dijabetesa tipa 2.

Učinci akutne i dugoročne konzumacije kofeina na razinu glukoze i inzulina u krvi se razlikuju. Kofein može povisiti koncentraciju cikličkog monofosfata (cAMP) budući da je

koferin inhibitor fosfodiesteraze. Visoke koncentracije cAMP-a se povezuju sa narušenom tolerancijom za glukozu (Johnston i sur., 2003).

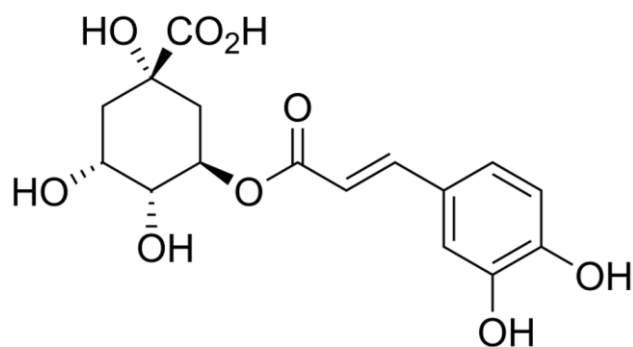
S druge strane, dugoročna konzumacija kave se povezuje sa održavanjem normalne razine glukoze i inzulina u krvi. Stoga možemo zaključiti da se kontinuiranom konzumacijom kave mogu maskirati negativni učinci kofeina iz kave na toleranciju glukoze i osjetljivosti inzulina (Slika 5) (Akash i sur., 2014).



Slika 5. Akutni i dugoročni učinci kave na toleranciju glukoze i osjetljivost na inzulini (Akash i sur., 2014).

2.4.2. Utjecaj CGA na dijabetes tipa 2

Čini se da se najviše korisnih učinaka za dijabetes tip 2 može pripisati CGA (slika 6). Klorogena kiselina (CGA) utječe na metabolizam glukoze na način da smanjuje koncentraciju glukoze u krvi te inhibira α -glukozidazu što rezultira smanjenom apsorpcijom glukoze. Inhibicijom glukoza-6-fosfataze koja se nalazi u jetri, CGA reducira izlučivanje glukoze iz jetre što može rezultirati smanjenim rizikom za hiperglikemiju (Bidel i sur., 2008).



Slika 6. Struktura klorogene kiseline (CGA) (Anonymous 3, 2022)

Također, CGA kao fenolni spoj aktivira transporter glukoze tip 4 (GLUT4) i/ili receptore inzulina što omogućava transport glukoze u stanice (Li i sur., 2005).

Iako su većina studija usredotočene na kofein kao glavni sastojak kave, pokazano je da CGA također ima ulogu u regulaciji tjelesne mase. Onakpoya i sur. (2011) pokazali su da suplementacija 0,5 - 1 g CGA/dan može reducirati tjelesnu masu kod pretilih osoba u usporedbi s placebo. Također, u usporedbi konzumacije instant kave obogaćene CGA (gdje je količina dodanog CGA bila 450 - 500 mg/dan) i obične instant kave tijekom 3 mjeseca pokazano je da je konzumacija obogaćene kave rezultirala smanjenjem tjelesne mase u prosjeku od 5,4 kg odnosno 3,7 kg više nego konzumacija obične instant kave. Takav rezultat autor je djelomično pripisao utjecaju CGA na smanjenje apsorpcije glukoze (Thom, 2007).

CGA iz kave mogu inhibirati nuklearni faktor kapa B (NF- κ B) koji aktivira razne proupalne signalne putove povezane s dijabetesom tip 2 (Akash i sur., 2014).

2.4.3. Mali doprinos diterpena

Već je spomenuto da diterpeni mogu podići razinu kolesterola i triglicerida u krvi, a pokazalo se da su visoke razine lipida u krvi obrnuto proporcionalne s rizikom od dijabetesa tipa 2 (White i sur., 2016).

Benefiti diterpena iz kave mogu se istražiti usporedbom učinka konzumacije filtrirane (ne sadrži diterpene) i nefiltrirane kave (sadrži diterpene) na rizik od dijabetesa tipa 2. Postoji malo takvih studija te su potrebna daljnja istraživanja. Dosadašnje studije pokazuju da su konzumacija filtrirane i nefiltrirane kave jednako povezane s dijabetesom tipa 2 stoga

međuovisnost konzumacije kave i dijabetesa tipa 2 vjerojatno nije objašnjena diterpenima i njihovim utjecajem na lipide (Carlström i Larsson, 2018).

2.4.4. Antioksidativni učinci

Korelacija konzumacije kave i dijabetesa tipa 2 se može objasniti preko antioksidativnih učinaka. Oksidativni stres predstavlja stanje organizma popraćeno povećanjem koncentracije reaktivnih kisikovih molekula koje može nastati povećanom proizvodnjom, smanjenim uklanjanjem ili samim metabolizmom reaktivnih kisikovih vrsta.

Studije su pokazale da u trijasu kardiovaskularnih, metaboličkih i bubrežnih bolesti temeljnu ulogu igra mikrovaskularni oksidativni stres. Kod dijabetesa tipa 2, kao i kod kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti, karakteristična je povećana aktivnost enzima NADPH oksidaze koji stvara superokside. Osim enzimske predložena je i mitohondrijska disfunkcija koja rezultira stvaranjem superoksida (Carlström i sur., 2015).

Antioksidansi inhibiraju oksidaciju drugih molekula na način da doniraju elektron slobodnim radikalima. Kofein, CGA, flavonoidi, kafeinska kiselina su samo neki antioksidansi koji se nalaze u kavi, a mogu smanjiti enzimsku ili mitohondrijsku proizvodnju reaktivnih kisikovih molekula. Redovitom konzumacijom kave pogodujemo boljoj kontroli metabolizma na način da smanjujemo oksidativno oštećenje, tjelesnu masnoću i unos kalorija (Carlström i Larsson, 2018).

Na koji način konkretno kofein ima antioksidativno djelovanje još se istražuje, no pretpostavka je da inhibicijom A1 i A3 receptora dolazi do inhibicije NADPH oksidaze (Carlström i sur., 2015).

2.4.5. Protuupalni učinci

Još jedan predloženi mehanizam uključuje imunološki sustav i protuupalne učinke kave. Imunološki sustav ima veliku ulogu u dijabetesu tipa 2 stoga se navedena bolest može opisati kao kronična upala niskog stupnja. Aktiviraju se mnogi proupalni putovi koji potiču lučenje proupalnih citokina i kemokina izazivajući upalu u drugim tkivima. Istraživanja su potvrdila da upala pridonosi razvoju bolesti shodno tome ova saznanja mogu biti korisna u prevenciji za razvoj komplikacija dijabetesa (Donath i Shoelson, 2011).

Mnoge komponente kave imaju protuupalna svojstva imaju (npr. kofein, CGA,

kafestol, kahveol, trigonelin). Istraživanja povezana s kavom daju različite rezultate stoga nije jednostavno izvesti univerzalan zaključak. Danas znamo da umjerena konzumacija kave može smanjiti oksidativni stres i inhibirati lučenje nekih proupalnih citokina dok unos velike količine kave može potaknuti lučenje protuupalnih citokina i na taj način pružati dodatnu zaštitu od dijabetesa tipa 2 (Carlström i Larsson, 2018).

2.4.6. Utjecaj na crijevnu mikrobiotu

Popularna tema crijevne mikrobiote ima svoje mjesto u razvoju dijabetesa tipa 2. Čimbenici koji utječu na formiranje crijevnog mikrobioma su genetska predispozicija i okolišni čimbenici, razina stresa, tjelesna aktivnost i prehrana (Carlström i Larsson, 2018).

Wang i sur. (2012) demonstrirali su da pacijenti s dijabetesom tipa 2 imaju specifične crijevne mikrobe, bakterijske gene i metaboličke signalne putove.

Kava sadrži polifenole koji mogu modulirati crijevnu mikrobiotu. Istraživanje je pokazalo da prehrana koja sadrži visoke količine ugljikohidrata ili male količine vlakana smanjuje raznolikost crijevnih bakterija dok redovita konzumacija kave povećava raznolikost crijevne mikrobiote (Zhernakova i sur., 2016).

U ovoj temi posebna važnost se daje CGA koji u visokim koncentracijama mogu imati djelovanje prebiotika, a prebiotici u organizmu služe kao "hrana" za blagotvorne bakterije.

3. ZAKLJUČCI

- 1) Dugotrajna i kontinuirana konzumacija kave smanjuje rizik za dijabetes tipa 2.
- 2) Uočena je slična povezanost konzumacije kave i dijabetesa tipa 2 kod muškaraca i kod žena te u svim ispitanim geografskim regijama.
- 3) Kave imaju različite učinke na organizam u ovisnosti o vrsti zrna kave i načinu pripreme.
- 4) Dodatak mlijeka i šećera ima utjecaj na smanjenje zdravstvene dobrobiti kave.
- 5) Mehanizam pomoću kojeg kava utječe na prevenciju dijabetesa tipa 2 još nije razjašnjen.
- 6) Najviše korisnih učinaka za smanjenje rizika od dijabetesa tipa 2 može se pripisati CGA dok kofein i diterpeni imaju manje doprinose.
- 7) Dugoročnom i učestalom konzumacijom kave mogu se maskirati negativni učinci kofeina iz kave na toleranciju glukoze i osjetljivost inzulina.
- 8) Diterpeni mogu podići razinu kolesterola i triglicerida u krvi, a visoke razine lipida u krvi obrnuto su proporcionalne s rizikom od dijabetesa tipa 2.
- 9) Aktivne biomolekule iz kave imaju antioksidativne i protuupalne učinke koji pomažu u borbi protiv dijabetesa tipa 2.

4. POPIS LITERATURE

- Akash MSH, Rehman K, Chen S (2014) Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus. *Nutrition* **30**:755–763. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.020>
- Anonymous 1, (2022) Kemijska struktura kofeina, [https://cs.ruarrioseph.com/zdorove/122661-Kofein: vzorec, pripravky, indikace, vlastnosti \(ruarrioseph.com\)](https://cs.ruarrioseph.com/zdorove/122661-Kofein: vzorec, pripravky, indikace, vlastnosti (ruarrioseph.com)). Pristupljeno 02. lipnja 2022.
- Anonymous 2, (2022) Struktura adenzina, <https://hr.wikipedia.org/wiki/Adenzin>. Pristupljeno 02. lipnja 2022.
- Anonymous 3, (2022) Struktura klorogene kiseline (CGA), https://en.wikipedia.org/wiki/Chlorogenic_acid. Pristupljeno 02. lipnja 2022.
- Ashihara , Ludwig IA, Katahira R, Yokota T, Fujimura T, Crozier A (2015) Trigonelline and related nicotinic acid metabolites: occurrence, biosynthesis, taxonomic considerations, and their roles in planta and in human health. *Phytochem Rev* **14**:765–798. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9375-z>
- Bastian F, Hutabarat OS, Dirpan A, Nainu F, Harapan H, Emran T, Simal-Gandara J (2021) From plantation to cup: Changes in bioactive compounds during coffee processing. *Foods* **10**. <https://doi.org/10.3390/foods10112827>
- Bidel S, Silventoinen K, Hu G, Lee DH, Kaprio J, Tuomilehto J (2008) Coffee consumption, serum γ -glutamyltransferase and risk of type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* **62**:178–185. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602712>
- Carlström M, Larsson SC (2018) Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev* **76**:395–417. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy014>
- Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ (2015) Renal Autoregulation in Health and Disease. *Physiol Rev* **95**:405–511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2012.-Intrare>
- Costabile A, Sarnsamak K, Hauge-Evans AC (2018) Coffee, type 2 diabetes and pancreatic islet function – A mini-review. *J Funct Foods* **45**:409–416. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.04.011>
- Crozier TWM, Stalmach A, Lean MEJ, Crozier A (2012) Espresso coffees, caffeine and chlorogenic acid intake: Potential health implications. *Food Funct* **3**:30–33. <https://doi.org/10.1039/c1fo10240k>

- Davies MJ, Tringham JR, Troughton J, Khunti KK (2004) Prevention of Type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence and its application in a UK setting. *Diabet Med* **21**:403–414. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01176.x>
- Defronzo RA (2009) From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* **58**:773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- Donath MY, Shoelson SE (2011) Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* **11**:98–107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Esquivel P, Jiménez VM (2012) Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Res Int* **46**:488–495. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.05.028>
- Farah A, Lima JP (2019) Consumption of chlorogenic acids through coffee and health implications. *Beverages* **5**. <https://doi.org/10.3390/beverages5010011>
- Feinberg LJ, Sandberg H, De O, Bellet S, Feinberg LJ, de Castro O (1968) Effects of Coffee Ingestion on Oral Glucose Tolerance Curves in Normal Human Subjects. *Metabolism* **17**:916-922. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(68\)90158-3](https://doi.org/10.1016/0026-0495(68)90158-3)
- Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Müller CE (2011) International union of basic and clinical pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors - An update. *Pharmacol Rev* **63**:1–34. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003285>
- Fredholm BB, Johansson S, Wang YQ (2011) Adenosine and the Regulation of Metabolism and Body Temperature. *Adv Pharmacol* **61**:77–94. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385526-8.00003-5>
- Greenberg JA, Boozer CN, Geliebter A (2006) Coffee, diabetes, and weight control. *Am J Clin Nutr* **84**:682–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.682>
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE (2014) Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* **103**:137–149. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>
- Guo Y, Huang Z, Sang D, Gao Q, Li Q (2020) The Role of Nutrition in the Prevention and Intervention of Type 2 Diabetes. *Front Bioeng Biotechnol* **8**:575442. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.575442>

- Heckman MA, Weil J, de Mejia EG (2010) Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: A comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci* **75**:77-87. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x>
- Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R (2007) Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Res Clin Pract* **76**:317–326. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.09.020>
- Jiang X, Zhang D, Jiang W (2014) Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* **53**:25–38. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0603-x>
- Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM (2003) Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine 1-3. *Am J Clin Nutr* **78**. <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/78/4/728/4690021>
- Klingel T, Kremer JI, Gottstein V, de Rezende TR, Schwarz S, Lachenmeier DW (2020) A review of coffee by-products including leaf, flower, cherry, husk, silver skin, and spent grounds as novel foods within the European Union. *Foods* **9**. <https://doi.org/10.3390/foods9050665>
- Kumar V, Kaur J, Panghal A, Kaur S, Handa V (2018) Caffeine: a boon or bane. *Nutr Food Sci* **48**:61–75. <https://doi.org/10.1108/NFS-05-2017-0100>
- Kurzrock T, Speer K (2001) Diterpenes and diterpene esters in coffee. *Food Rev Internat* **17**:433–450. <https://doi.org/10.1081/FRI-100108532>
- Li Y, Kim J, Li J, Liu F, Liu X, Himmeldirk K, Ren Y, Wagner TE, Chen X (2005) Natural anti-diabetic compound 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-D-glucopyranose binds to insulin receptor and activates insulin-mediated glucose transport signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* **336**:430–437. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.103>
- Matsui A, Yin Y, Yamanaka K, Iwasaki M, Ashihara H (2007) Metabolic fate of nicotinamide in higher plants. *Physiol Plant* **131**:191–200. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2007.00959.x>
- Niseteo T, Komes D, Belščak-Cvitanović A, Horžić D, Budeč M (2012) Bioactive composition and antioxidant potential of different commonly consumed coffee brews

- affected by their preparation technique and milk addition. *Food Chem* **134**:1870–1877. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.095>
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE (2017) IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 128:40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
 - Onakpoya I, Terry R, Ernst E (2011) The use of green coffee extract as a weight loss supplement: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Gastroenterol Res Pract*. <https://doi.org/10.1155/2011/382852>
 - Padhi S, Nayak AK, Behera A (2020) Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother* **131**. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
 - Palatini P (2015) Coffee consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* **58**:199–200. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3425-3>
 - Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M (2018) Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res* **2018**. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
 - Petracco M (2005) Our Everyday Cup of Coffee: The Chemistry behind Its Magic. *J Chem Educ* **82**:1161. <https://doi.org/10.1021/ed082p1161>
 - Pratley RE (2013) The Early Treatment of Type 2 Diabetes. *Am J Med* **9**:2-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.06.007>
 - Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, Unwin N, Wild SH, Williams R (2020) Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108086>
 - EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2015) Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* **13**. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4102>
 - Stepan C, Bailey S, Bhat S (2001) The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* **409**:307–312. <https://doi.org/10.1038/35053000>
 - Thom E (2007) The Effect of Chlorogenic Acid Enriched Coffee on Glucose Absorption in Healthy Volunteers and Its Effect on Body Mass When Used Long-term in O-

verweight and Obese People. *J Int Med Res* **35**:900-908.
<https://doi.org/10.1177/147323000703500620>

- van Dam RM, Feskens EJM (2002) Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* **360**:1477-1478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11436-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11436-X)
- Wang J, Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L (2012) A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* **490**:55–60.
<https://doi.org/10.1038/nature11450>
- White J, Swerdlow DI, Preiss D, Fairhurst-Hunter Z, Keating BJ, Asselbergs FW, Sattar N, Humphries SE, Hingorani AD, Holmes MV (2016) Association of lipid fractions with risks for coronary artery disease and diabetes. *JAMA Cardiology* **1**:692–699.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1884>
- Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z (2016) Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. **352**:565-569.
<https://doi.org/10.1126/science.aad3369>

Izjava o izvornosti

Ja Ana Tudjina izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

A. Tudjina

Ana Tudjina