



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
*Hamburg University of Applied Sciences*

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**

**Fakultät Life Sciences**

**Bachelor of Science – Ökotrophologie**

## **BACHELORARBEIT**

**Der Zusammenhang von Kaffeekonsum und dem Erkrankungsrisiko an Typ-2-Diabetes – systematisches Review**

vorgelegt von

**Lasse Schörling**

**Matrikelnummer: 2204305**

Hamburg,

den 21.12.2017

Erstgutachterin: Prof. Dr. Sibylle Adam (HAW Hamburg)

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer (extern)

## I. Abstract

**Einleitung und Zielsetzung:** In früheren Studien wird Kaffeekonsum mit einem geringeren Typ-2-Diabetesrisiko assoziiert. Die zugrundeliegenden Mechanismen bleiben jedoch unklar. Vor diesem Hintergrund wird in dieser Arbeit ein systematisches Review erstellt und untersucht, ob Kaffeekonsum im Zusammenhang mit dem Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, steht und falls ja, welche Zusammenhänge dafür ursächlich sind.

**Methoden:** Es wurde zu dem Thema Kaffeekonsum und Typ-2-Diabetes eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt.

**Ergebnisse:** Es wurden bei der Literaturrecherche insgesamt 229 Quellen gefunden, deren Abstracts untersucht wurden. Letztlich wurden davon 19 Studien in die qualitative Arbeit einbezogen. Die Untersuchung ergab, dass zwischen Kaffeekonsum und dem Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, ein inverser Zusammenhang besteht. Vermutlich beruhen die Ursachen hauptsächlich auf den Wirkmechanismen von Adiponectin, SHBG, Fetuin-A und  $\gamma$ -glutamyltransferase.

**Fazit:** Die gefundene Literatur konnte die positiven Wirkungen von Kaffee auf die Reduktion des Typ-2-Diabetesrisikos bestätigen. Da die einbezogenen Studien die ursächlichen Wirkungen nicht vollumfassend zeigen konnten, müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die genauen Zusammenhänge zu klären.

## II. Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abstract</b> .....	<b>I</b>
<b>II. Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>III. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>IV. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>V. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Theoretische Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Typ-2-Diabetes .....	3
2.1.1 Definition.....	3
2.1.2 Epidemiologie .....	3
2.1.2.1 Verbreitung in Deutschland .....	3
2.1.3 Ätiologie.....	6
2.1.3.1 Genetische Faktoren .....	6
2.1.3.2 Übergewicht und Adipositas .....	6
2.1.3.2 Bewegungsmangel.....	7
2.1.3.4 Weitere Risikofaktoren .....	7
2.1.4 Pathogenese .....	8
2.1.5 Therapie .....	9
2.1.5.1 Ernährungstherapie .....	9
2.1.5.2 Pharmakotherapie .....	10
2.1.6 Folgen.....	11
2.2 Kaffee .....	12
2.2.1 Ursprung und Geschichte.....	12
2.2.2 Herstellungsprozess .....	13
2.2.3 Arten .....	14
2.2.4 Inhaltsstoffe .....	14
2.2.5 Physiologische Auswirkungen .....	15
2.2.6 Statistischer Kaffeekonsum .....	17
<b>3. Methodik</b> .....	<b>19</b>
3.1 Fragestellung.....	19
3.2 Suchstrategie.....	19
3.3 Suchbegriffe .....	20
3.4 Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
3.5 Bewertung der Literaturqualität .....	21
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
4.1 Flow-Chart – coffee; risk; type 2 diabetes .....	23
4.2 Flow-Chart – coffee; type 2 diabetes.....	24
4.3 Relevante Studien .....	25
4.4 Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.....	41
4.5 Einfluss von Kaffee auf glykämische Biomarker.....	43
4.6 Einfluss von Kaffee auf Biomarker der Leber .....	43
4.7 Einfluss von Kaffee auf inflammatorische Biomarker und Hormone .....	44

4.8 Einfluss von Kaffee auf Blutfette.....	44
4.9 Einfluss von genetischen Faktoren.....	44
4.10 Weitere Einflüsse von Kaffee .....	45
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>46</b>
5.1 Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.....	46
5.2 Einfluss auf diabetesassoziierte Biomarker.....	47
5.3 Limitationen .....	49
<b>6. Fazit .....</b>	<b>50</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>i</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>vii</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>viii</b>

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kontinentaler Überblick der Prävalenz für 2017 und Prognose für 2045; Quelle: IDF .....	5
Abbildung 2 Der Kaffeekonsum nach Alter in Deutschland; Quelle: Aral-Studie. Trends beim Kaffeegenuss 2017 .....	17
Abbildung 3 Pro-Kopf-Konsum von Rohkaffee im Zeitvergleich in kg; Quelle: ICO .....	18
Abbildung 4 Flow-Chart zu den Suchbegriffen "coffee; risk; type 2 diabetes" - Prisma Flow-Chart nach Moher, Liberati, Tetzlaff & Altmann (2009) .....	23
Abbildung 5 Flow-Chart zu den Suchbegriffen "coffee; type 2 diabetes" - Prisma Flow-Chart nach Moher, Liberati, Tetzlaff & Altmann (2009) .....	24

## IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ernährungstherapieziele bei Diabetes mellitus; Quelle: Schauder und Ollenschläger (2006), S. 842.....	10
Tabelle 2 Inhaltsstoffe eines Arabica-Kaffees normaler Röstung; Quelle: Eichler (1976), S.9.....	15
Tabelle 3 Für die Literaturrecherche verwendete Suchbegriffe.....	20
Tabelle 4 Klassifizierung von Studien nach Evidenz-Typ (Empfehlung des deutschen Cochrane Zentrums, nach der Agency for Health Care Policy and Research (2010).....	22
Tabelle 5 Relevante Studien der Literaturrecherche.....	40
Tabelle 6 Übersicht der generellen Risikoreduzierung Teil 1 .....	42
Tabelle 7 Übersicht der generellen Risikoreduzierung Teil 2 .....	42
Tabelle 8 Übersicht der Risikoreduzierungen für Männer .....	42
Tabelle 9 Übersicht der Risikoreduzierungen für Frauen .....	43

## V. Abkürzungsverzeichnis

AIR	Acute Insulin Respose (dt.: akute Insulinreaktion)
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierte Kinase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Cyclisches Guaninmonophosphat
CGPS	Copenhagen General Population Study
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
DACH	Deutschland, Österreich, Schweiz
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DNA	deoxyribonucleic acid (dt.: Desoxyribonukleinsäure)
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
FFQ	Food Frequency Questionnaire
FSIGT	Frequently sampled intravenous glucose tolerance test (dt.: intravenöser Glukosetoleranztest)
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GGT	$\gamma$ -glutamyltransferase
HbA <sub>1c</sub>	Langzeitblutzucker
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
HR	Hazard Ratio
ICO	International Coffee Organisation
IGT	Impaired Glucose Tolerance (dt.: gestörte Glukosetoleranz)
IL-1- $\beta$	Interleukin-1- $\beta$
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-18	Interleukin-18

JNK	c-Jun N-terminale Kinasen
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin (dt.: Ziel des Rapamycins im Säugetier)
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PKC	Proteinkinase C
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
sCD163	scavenger receptor CD163
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (dt.: Einzelnukleotid-Polymorphismus)
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TWEAK	TNF-like weak inducer of apoptosis
T2D	Typ-2-Diabetes
T/T	Tassen pro Tag



## 1. Einleitung

Gesundheit spielt in unserem alltäglichen Leben eine zentrale Rolle. Sie ist die Grundlage eines jeden, um täglich psychisch sowie physisch die bestmögliche Leistung abzurufen, sei es im Beruf, beim Sport oder im Alltag. Gerade in Zeiten des demografischen Wandels verschiebt sich die Balance zwischen gesund und krank stetig in Richtung krank. Zu diesem Trend trägt auch eine schleichende Veränderung des Lebensstils bei. So verändert sich die Bevölkerung allmählich von einer aktiven, körperlich arbeitenden Bevölkerung, bei der stets Wert darauf gelegt wurde, selber zu kochen zu einer inaktiven, bewegungsvermeidenden Bevölkerung, bei der die Ernährung fortschreitend von Fast Food und Convenience Produkten geprägt wird. Zwar steht heute so viel ernährungsspezifisches Wissen wie nie zuvor zur Verfügung, mit dem Wissen der Allgemeinbevölkerung bezogen auf Ernährung und Gesundheit geht dies jedoch nicht einher.

Zu den Volkskrankheiten in Deutschland gehört der Typ-2-Diabetes, der früher eher als Blutzuckerkrankheit bekannt war. Dabei handelt es sich um eine Störung des Glukose- und Insulinstoffwechsels, bei der der Körper final nicht mehr in der Lage ist, selbst Insulin zu produzieren. Die beiden wichtigsten Risikofaktoren sind eine ungesunde Ernährung sowie Bewegungsmangel. Der Typ-2-Diabetes ist folglich lebensstilinduziert. Heute sind in Deutschland etwa 7,5 Millionen Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt. Die Tendenz ist steigend. Dass der Typ-2-Diabetes stark von der Ernährung abhängig ist, ist seit mehreren Jahrzehnten allgemein bekannt. Dass möglicherweise aber auch der Konsum von Kaffee die Entstehung vom Typ-2-Diabetes beeinflussen kann, geriet erst in den frühen 2000er Jahren ins Blickfeld der Forschung. Hier stellten van Dam & Feskens (2002) erstmals fest, dass das Risiko an Typ-2-Diabetes zu erkranken durch hohen Kaffeekonsum gesenkt werden konnte. Zwar galt Kaffee lange Zeit als ungesund, heute werden mögliche gesundheitsfördernde Einflüsse jedoch intensiv erforscht und diskutiert. Laut der DGE kann Kaffee heute sogar „in der Flüssigkeitsbilanz wie jedes andere Getränk behandelt werden“ (DGE, 2015).

Mit Hilfe eines systematischen Reviews wird im Folgenden untersucht, ob Kaffee mit dem Typ-2-Diabetesrisiko assoziiert werden kann und wenn ja, welche möglichen Faktoren für ein verändertes Erkrankungsrisiko ursächlich sein könnten. Letztendlich wird versucht, eine Empfehlung für den Konsum von Kaffee abzugeben.

Zu Beginn der Arbeit werden thematische Grundlagen über den Typ-2-Diabetes sowie Kaffee geschaffen. Im Anschluss erfolgt eine Darstellung der angewandten Methodik, in der es zur Erläuterung der Literaturrecherche kommt. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse werden abschließend diskutiert und in einem Fazit zusammengefasst.

## **2. Theoretische Grundlagen**

### **2.1 Typ-2-Diabetes**

#### **2.1.1 Definition**

Beim Typ-2-Diabetes handelt es sich um eine kombinierte Störung von Insulinfreisetzung und Insulinresistenz. Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetiker ist Insulin beim Typ-2-Diabetiker zwar vorhanden, jedoch kann es an den Zellmembranen nicht mehr richtig wirken (Insulinresistenz). Im jungen Lebensalter kann der Körper dies durch eine erhöhte Insulinproduktion ausgleichen. Mit zunehmendem Alter kann die Bauchspeicheldrüse diese erhöhte Produktion an Insulin nicht mehr aufrechterhalten, sodass nicht mehr genug Insulin vorhanden ist, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Verglichen mit einem gesunden Menschen hat ein Typ-2-Diabetiker immer noch deutlich mehr Insulin, welches für den erhöhten Bedarf durch die Insulinresistenz aber trotzdem nicht mehr ausreicht (relativer Insulinmangel).

Definiert wird ein klinisch manifestierter Typ-2-Diabetes durch einen Nüchternblutzuckerwert von über 126mg pro Deziliter Vollblut oder einem Blutzuckerwert von über 200mg pro Deziliter Vollblut zwei Stunden nach Glukosebelastung. Bei einem Nüchternblutzuckerwert zwischen 100mg/dL und 125mg/dL oder einem Blutzuckerwert zwei Stunden nach Glukosebelastung zwischen 140mg/dL und 199mg/dL handelt es sich um einen Prädiabetes, der Vorstufe vom Typ-2-Diabetes.

#### **2.1.2 Epidemiologie**

##### **2.1.2.1 Verbreitung in Deutschland**

Bei einer ärztlichen Untersuchung im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 gaben 4,7% der 18- bis 79-jährigen Männer und 5,6% der Frauen in der gleichen Alterskategorie das Vorliegen eines Diabetes mellitus an. Bei beiden Geschlechtern stieg die Prävalenz mit zunehmendem Alter deutlich an. Nur bei Männern im Alter von 70-79 Jahren ließ dieser Trend wieder nach. Auch regionale Unterschiede konnten im Bundesgesundheits survey festgestellt werden. So war die Prävalenz in den neuen Bundesländern bei Männern zwischen 18 und 79 Jahren um 2,2 Prozentpunkte höher als in den alten Bundesländern (4,3% im Westen; 6,5% im Osten). Bei Frauen von 18-79 Jahren war die Prävalenz in den neuen Bundesländern um 0,8 Prozentpunkte höher (5,2% im Westen; 6,0% im Osten).

Des Weiteren korreliert die Prävalenz stark mit der sozialen Schicht, die durch Einkommen, Schulabschluss, berufliche Stellung u.ä. definiert wird. So waren Bürger aus der Unterschicht mit einer Prävalenz von 5,6% deutlich häufiger betroffen als Bürger aus der Mittel- (3,5%) oder Oberschicht (2,5%).

Der DEGS1-Studie (2008-2011) des Robert-Koch-Instituts zufolge ist die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in Deutschland in der Bevölkerung der 18-79-Jährigen bis 2011 auf 7,2% gestiegen. Zum Teil sei dieser Anstieg auf die demografische Alterung der Bevölkerung zurückzuführen. Einen erheblichen Einfluss habe aber auch der sich verändernde Lebensstil, der sich oft in schlechter Ernährung und körperlicher Inaktivität widerspiegelt.

Das Robert-Koch-Institut fand 2012 in seiner GEDA-Studie (Gesundheit in Deutschland Aktuell) heraus, dass etwa 9% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland (entspricht etwa 7,5 Millionen Menschen) an Typ-2-Diabetes erkrankt sind. Des Weiteren geht aus dem KORA Survey 2000 (Rathmann et al., 2003) hervor, dass pro diagnostiziertem Typ-2-Diabetiker ein nicht erkannter Typ-2-Diabetiker zwischen 35 und 74 Jahren kommt. Zusätzlich gibt es in Deutschland etwa 15 Millionen Prädiabetiker. Verglichen mit anderen europäischen Staaten gehört die Diabeteshäufigkeit in Deutschland mit zu den höchsten in Europa.

### **2.1.2.2 Weltweite Verbreitung**

2017 waren es laut der Internationalen Diabetes-Föderation weltweit etwa 426 Millionen Menschen, die an Diabetes erkrankt sind. Davon sind etwa 90% Typ-2-Diabetiker.

Weltweite Prävalenzen im Überblick:

- Afrika: 3,3%
- Europa: 8,8%
- Nordafrika und mittlerer Osten: 9,6%
- Nordamerika und Karibik: 13,0%
- Mittel- und Südamerika: 8,0%
- Südostasien: 8,5%
- Westpazifik und Ozeanien: 9,5%

In der nachfolgenden Abbildung zeigt die Internationale-Diabetes-Föderation einen kontinentalen Überblick, sowie die erwartete Zahl der Diabetesfälle im Jahr 2045:

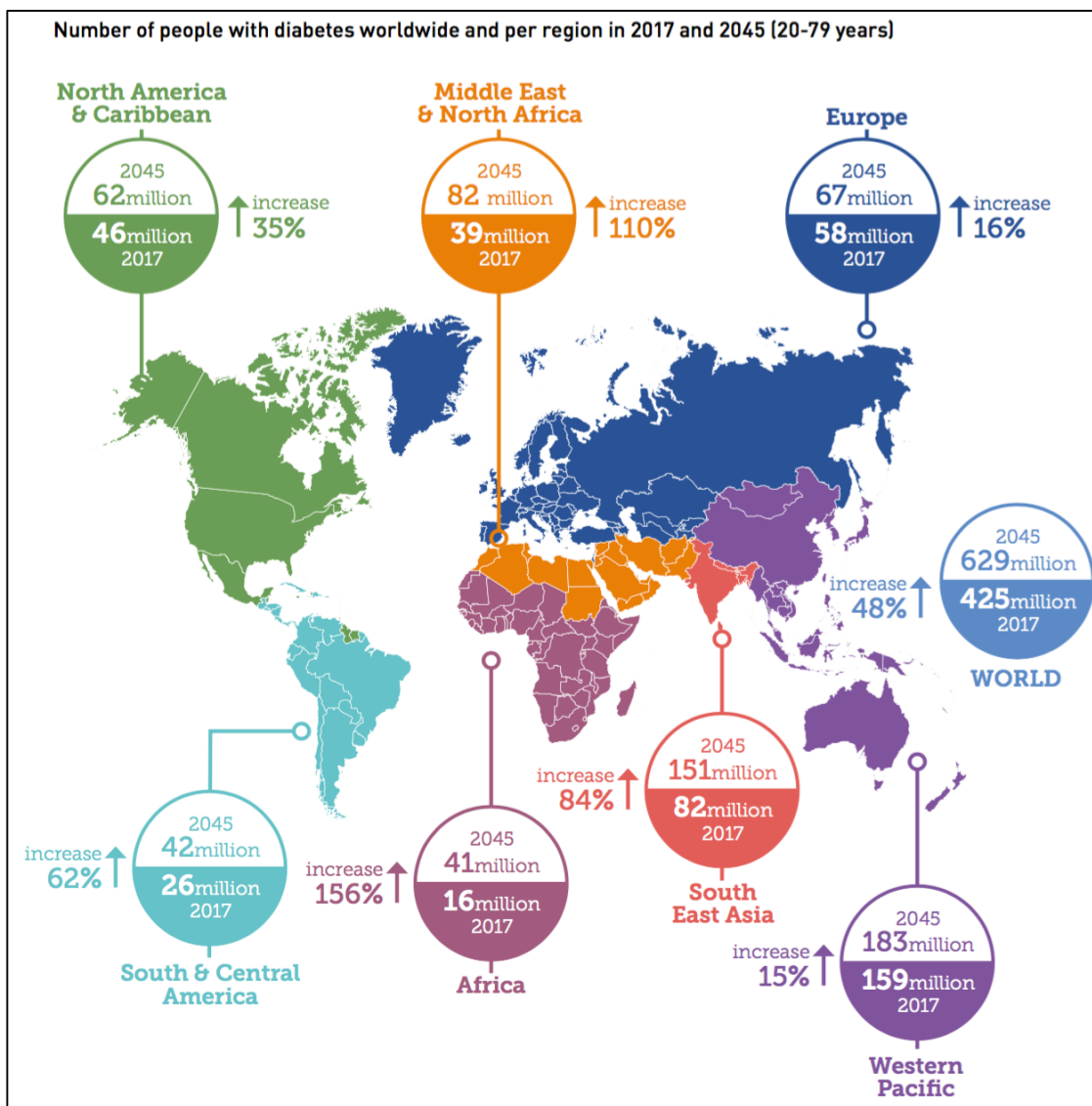


Abbildung 1 Kontinentaler Überblick der Prävalenz für 2017 und Prognose für 2045; Quelle: IDF

## **2.1.3 Ätiologie**

### **2.1.3.1 Genetische Faktoren**

Wie Biesalksi, Bischoff und Puchstein (2010, S. 515) betonen, werde der Typ-2-Diabetes „zu den genetischen Veranlagungen mit komplexem Erbgang („non-Mendelian inheritance“) gezählt“. So ist das Typ-2-Diabetesrisiko für Personen mit Verwandten 1. Grades, die Typ-2-Diabetiker sind/waren, auf das 2- bis 4-fache erhöht.

Durch sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP, Single Nucleotide Polymorphism), bei denen ein Basenpaar in einem DNA-Strang variiert (z.B. Austausch von Cytosin durch Thymin), ist das Erben und Vererben von genetischen Varianten möglich. Betreffen solche Varianten Gene, die bei der Insulinproduktion und –abgabe eine Rolle spielen, bewirkt dies Veränderungen im Körper, die die Entstehung von Typ-2-Diabetes begünstigen können. So ist es durch genetische Variation zum Beispiel möglich, dass eine Veränderung der Betazellfunktion in der Bauchspeicheldrüse oder eine verschlechterte Zuckeraufnahme in Muskelzellen eintritt.

Die Risikoerhöhung durch solche Einzelnukleotid-Polymorphismen ist vergleichsweise gering. Genetische Faktoren bilden somit nur eine leicht begünstigende Basis, die deutlich weniger ausschlaggebend ist als Faktoren, die den Lebensstil betreffen und eine Entstehung vom Typ-2-Diabetes maßgeblich begünstigen (siehe Kapitel 2.1.3.2 und Kapitel 2.1.3.3).

### **2.1.3.2 Übergewicht und Adipositas**

Übergewicht und Adipositas beeinflussen das Typ-2-Diabetesrisiko wie keine andere Erkrankung. Hu et al. (2001) schrieben, dass eine Erhöhung des BMI von  $20\text{kg/m}^2$  (Normalgewicht) auf  $35\text{kg/m}^2$  (Adipositas/Fettsucht) mit einem 40- bis 60fach erhöhtem Typ-2-Diabetesrisiko assoziiert sei.

Ursächlich für die voranschreitende Insulinresistenz sind hauptsächlich eine stark erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6, IL-8 und IL-1- $\beta$ , die die subklinischen Entzündungswerte erhöhen und das vermehrte Vorkommen von Fett in Leber-, Muskel- und  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Detaillierte Vorgänge werden im Kapitel 2.1.4 beschrieben.

Nicht nur generelles Übergewicht oder Adipositas begünstigen die Entstehung von Typ-2-Diabetes. Vor allem das Fett im Bauchraum und zwischen den Organen (viszerales Fett) erhöht das Erkrankungsrisiko stark. So lässt sich neben dem BMI der Taillenumfang als Maß für das Erkrankungsrisiko gut nutzen. Taillenumfänge im Normalbereich liegen bei Frauen bis 80 cm Umfang, bei Männern bis 94 cm. Ein deutlich erhöhtes Risiko besteht bei Taillenumfängen von 88 cm bei Frauen beziehungsweise von 102 cm bei Männern.

### **2.1.3.2 Bewegungsmangel**

Ein inaktiver Lebensstil ist mit Übergewicht und Adipositas eine der Hauptursachen vom Typ-2-Diabetes. Dementsprechend wichtig ist es, regelmäßig Sport zu treiben. Muskuläre Arbeit senkt nicht nur den Blutzuckerspiegel, sondern sorgt auch für eine entsprechend gesteigerte Insulinempfindlichkeit der Muskelzellen und somit für eine reduzierte Insulinresistenz. Dieser Effekt wird jedoch nur bei regelmäßiger körperlicher Aktivität aufrechterhalten. So kann einem Typ-2-Diabetes vorgebeugt werden, indem der Blutzuckerlangzeitwert HbA<sub>1c</sub> gesenkt wird. Zusätzlich beugt man durch regelmäßige Bewegung und moderaten Muskelaufbau Übergewicht, ebenfalls eine der Hauptursachen für Typ-2-Diabetes, vor. Muskeln verbrennen nicht nur während ihrer Aktivität Energie. Die Energie, die von der Muskulatur auch in Ruhe verbrannt wird, senkt so die Gewichtszunahme beziehungsweise steigert die Gewichtsabnahme.

Zusammenfassend ist eine ausgewogene und bedarfsgerechte Ernährung in Kombination mit regelmäßiger körperlicher Aktivität zu empfehlen, um einem Typ-2-Diabetes bestmöglich vorzubeugen.

### **2.1.3.4 Weitere Risikofaktoren**

Neben genetischen Faktoren, Übergewicht/ Adipositas und Bewegungsmangel gibt es noch weitere Faktoren, die die Entstehung von Typ-2-Diabetes beeinflussen können.

Begünstigende Faktoren:

- Bauchumfang
- Hypertonie
- Verzehr von rotem Fleisch

- Exraucher
- Raucher

Protektive Faktoren:

- Verzehr von Vollkornprodukten
- Kaffeekonsum (was zu beweisen ist)
- Sport

### **2.1.4 Pathogenese**

Bis heute ist es nicht möglich, die genaue Pathogenese des Typ-2-Diabetes darzustellen, da es sich hier um eine Vielzahl von Defekten, die den Stoffwechsel betreffen, handelt.

Im Zentrum der Entstehung vom Typ-2-Diabetes steht ein stark erhöhtes Maß an Körperfettdepots. Durch Lipolyse entstehen beim Abbau von Triglyceriden unter anderem freie Fettsäuren. Diese werden vermehrt in Muskel-, Leber- und  $\beta$ -Zellen geschleust. Hier lösen die zellulären Fettsäuren Signale aus, die insulinresistenzassoziierte Proteinkinasen, zum Beispiel IKK $\beta$ , JNK, PKC oder mTOR, aktivieren und so eine Insulinresistenz und entzündliche Prozesse fördern. Durch diese gesenkte Insulinsensitivität der Zellen und den dadurch hervorgerufenen Mehrbedarf an Insulin, kompensiert die Bauchspeicheldrüse den relativen Insulinmangel durch eine erhöhte Produktion und Sekretion von Insulin. Der Insulinspiegel im Serum steigt an, was wiederum auch bedingt, dass mehr freie Fettsäuren in Muskel-, Leber- und  $\beta$ -Zellen aufgenommen werden. Dieser Vorgang durchläuft eine Endlosschleife, die die Zellen fortlaufend resistenter gegen Insulin werden lässt. Kernspinspektroskopien beim Menschen zeigen, dass der Fettgehalt in Muskel- und Leberzellen direkt mit ihrer Insulinsensitivität korreliert.

Ein weiterer Effekt von Fettgewebe ist die vermehrte Produktion von Zytokinen, Hormonen und anderen Signalmolekülen. Insulinresistenzassoziierte Zytokine sind zum Beispiel TNF- $\alpha$ , Leptin, IL-6 und IL-1 $\beta$ . Spranger et al. (2003a) betonten, dass erhöhte Spiegel dieser Zytokine mit dem Typ-2-Diabetesrisiko korrelieren. Sie fördern die subklinische Inflammation, die sich in erhöhten CRP-Spiegeln widerspiegelt. Die CRP-Spiegel werden auch maßgeblich von IL-6, also auch von der Größe der Fettdepots, gesteuert. Diese hohen Zytokinwerte fördern die



Apoptose der  $\beta$ -Zellen des Pankreas, wodurch die Masse dieser fortlaufend schneller abnimmt. Schließlich kann in der Bauchspeicheldrüse dadurch nicht mehr genug Insulin gebildet werden, um die Insulinresistenz der Zellen zu kompensieren.

Auch Hormone spielen im Zusammenhang mit Fettgewebe eine wichtige Rolle. Beispielsweise gibt das Fettgewebe vermehrt Kortisol ab, welches sich auf die Insulinresistenz der Leber auswirkt. Außerdem kommt es im Fettgewebe zu einer erhöhten Östrogenbildung. Eine wesentliche Rolle spielt hier auch das Adiponectin, welches ausschließlich in Fettzellen gebildet wird. Die Adiponectinspiegel korrelieren invers mit der Menge an viszeralem Fettgewebe. So assoziierten Spranger et al. (2003b) ein deutlich geringeres Typ-2-Diabetesrisiko mit hohen Adiponectinspiegeln. Adiponectin steigert die Insulinsensitivität, indem es auf einen Rezeptor in Organen und Muskelzellen wirkt. So können in den Mitochondrien der Zellen mehr Fettsäuren oxidiert werden.

Der entscheidende Faktor für einen manifestierten Typ-2-Diabetes ist letztendlich das Versagen der Bauchspeicheldrüse, genügend Insulin auszuschütten, da die  $\beta$ -Zellmasse aufgrund der beschleunigten Apoptose stark abnimmt (Butler et al., 2003).

## **2.1.5 Therapie**

### **2.1.5.1 Ernährungstherapie**

Die in den Kapiteln 2.1.3.2 und 2.1.3.3 dargestellten Zusammenhänge zeigen deutlich, dass eine Typ-2-Diabeteserkrankung durch ernährungsmedizinische Interventionen maßgeblich beeinflusst werden kann.

Die Ernährungstherapie dient in erster Linie dazu, eine Reduktion des Körpergewichts durch eine reduzierte Energiezufuhr zu erreichen. Durch die Reduktion des vor allem abdominalen Fettgewebes wird die Insulinsensitivität gesteigert und diabetesassoziierte Stoffwechselvorgänge werden verbessert. Die Gewichtsreduktion sollte zusätzlich durch ein angepasstes Bewegungsprogramm unterstützt werden. Hierbei ist es wichtig, dieses vorweg mit einem Kardiologen zu besprechen, da Typ-2-Diabetiker durch körperliche Veränderungen ein höheres Risiko für Herzinfarkte aufweisen.

Die evidenzbasierten Ernährungsempfehlungen werden von der DDG, der DAG, der DGEM und der DGE herausgegeben. Hierbei richten sich die Ernährungsempfehlungen nach den Ernährungsempfehlungen der Allgemeinbevölkerung zur Erhaltung der Gesundheit. Betont wird vor allem, dass die jeweilige Lebensqualität der Patienten bei der Ernährungstherapie individuell berücksichtigt werden sollte. Schauder und Ollenschläger (2006) geben folgende Ziele für eine Ernährungstherapie an:

Parameter	Zielwerte
Blutglukose (mg/dL)	nüchtern/präprandial: 90-120 1-2h postprandial: 130-140
Hämoglobin A <sub>1c</sub> (%)	<6,5
Gesamtcholesterin (mg/dL)	<170
LDL (mg/dL)	<100
HDL (mg/dL)	≥40
Nüchtern-Triglyzeride (mg/dL)	<150
syst. Blutdruck (mmHg)	≤130
diast. Blutdruck (mmHg)	≤80
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18,5-25
Taillenumfang (cm)	Frauen: ≤80 Männer: ≤94

*Tabelle 1 Ernährungstherapieziele bei Diabetes mellitus; Quelle: Schauder und Ollenschläger (2006), S. 842*

### **2.1.5.2 Pharmakotherapie**

Führt die vorangegangene Ernährungstherapie nicht die gewünschten Ergebnissen, muss zusätzlich eine Pharmakotherapie mit oralen Antidiabetika begonnen werden, um die Zielwerte zu erreichen, beziehungsweise diesen näher zu kommen.

Biesalski, Bischoff und Puchstein (2010) schreiben: „Metformin ist zurzeit das Antidiabetikum der 1. Wahl, da es im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen (Insulin, Sulfonylharnstoffe) keine weitere Gewichtszunahme bewirkt.“ Metformin hemmt die Gluconeogenese und die Glukosesekretion der Leber und bewirkt so eine Senkung des Blutzuckerspiegels. Es kann allerdings zu Beschwerden im Magen-Darm-Trakt (Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Diarrhö) führen.

Sollte eine Kontraindikation gegen Metformin vorliegen oder die gewünschten Ergebnisse mit einer Metformin-Monotherapie ausgeblieben sein, können Sulfonylharnstoffe und Glinide als Monotherapie oder mit Metformin als Kombinationstherapie verwendet werden. Sulfonylharnstoffe und Glinide blockieren die Kaliumkanäle in den  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse und bewirken so eine erhöhte Insulinausschüttung. Häufig haben diese Wirkstoffe eine Hypoglykämie und eine Gewichtszunahme von mehreren Kilogramm zur Folge.

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung stellen DPP-4-Inhibitoren dar. Durch die Hemmung des Enzyms DPP-4 verzögert sich der Abbau von GLP-1, welches die postprandiale Insulinsekretion stimuliert. Es wird eine Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkt, indem die Bauchspeicheldrüse länger Insulin abgibt. Dieser Wirkmechanismus kann auch mit GLP-1-Analoga erreicht werden. Diese ahmen die Wirkung von GLP-1 nach und bewirken so eine Senkung des Blutzuckerspiegels. GLP-1-Analoga müssen jedoch subkutan injiziert werden.

Erst wenn auch die Pharmakotherapie nicht zu gewünschten Ergebnissen führt, folgt eine Insulintherapie, bei der mahlzeitenabhängig Insulin injiziert wird, um einen Insulinmangel auszugleichen.

### **2.1.6 Folgen**

Zu den häufigsten Folgeschäden gehören Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Wilson et al. (1991) schreiben von einem 2- bis 4-fachen Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden. Bereits bei einem Prädiabetes ist das Risiko für koronare Herzkrankheiten erhöht (Rodriguez et al., 1999) und nimmt mit der Dauer des Diabetes zu (Krolewski et al., 1991). Auch Schlaganfälle und Durchblutungsstörungen in den Beinen treten zwei- bis dreimal häufiger als bei Gesunden auf (Rodriguez et al., 1999). Durch Durchblutungsstörungen und Dysfunktionen im

Nervensystem (diabetische Neuropathie) erhöht sich das Risiko für eine Amputation der unteren Extremitäten stark. Auch im Kapillargebiet, vor allem in der Niere und am Augenhintergrund, treten Durchblutungsstörungen auf. Die Folge sind ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen und eine erhöhte Erblindungsprävalenz (Icks und Trautner, 1996).

Ein Typ-2-Diabetes und seine Folgeschäden senken die Lebenserwartung des Patienten zum Teil erheblich. Gerade eine Erkrankung im jungen Lebensalter kann eine erhebliche Reduzierung der Lebensjahre bewirken. Erkrankungen im hohen Alter ziehen grundsätzlich eine geringere Lebensverkürzung nach sich als eine Erkrankung im jungen Lebensalter.

## **2.2 Kaffee**

Aufgrund der geringen Bedeutung für Hauptkontext dieser Bachelorarbeit werden die Kapitel 2.2.1, 2.2.2 und 2.2.3 lediglich der Vollständigkeit halber und daher nur kurz dargestellt.

### **2.2.1 Ursprung und Geschichte**

Den Kaffeebaum gab es vermutlich schon in Frühzeiten. Der Kaffeekonsum an sich findet seinen Ursprung jedoch erst im 15. Jahrhundert. Laut einer Legende geht die Entdeckung der Wirkung der Kaffeebohnen auf Hirten aus Kaffa, heute Bergland Äthiopiens, zurück, deren Viehherde nach dem Fressen der Kaffeeirschen kaum zur Ruhe kam. Trotz der Ähnlichkeit der Worte leitet sich „Kaffee“ nicht von „Kaffa“, sondern übereinstimmend vom arabischen Begriff „kahwe“ oder „kahwa“ ab. Das bedeutet übersetzt so viel wie „Getränk“. Neben dem Verzehr der Kaffeeirschen kam das Rösten und anschließende Brühen schnell hinzu, da dies von anderen Lebensmitteln bereits bekannt war. Kaffee wurde schnell auch im Jemen angebaut und erlangte im ganzen Orient große Popularität.

Nach Europa kam das Getränk erst im 17. Jahrhundert. Belegen lässt sich dies durch die Eröffnung von Kaffeehäusern in Venedig, London, Marseille, Paris, Hamburg, Wien, Regensburg, Nürnberg und Leipzig. In Nordamerika erlangte Kaffee erst nach der Boston Tea Party am 16.12.1773, dem Protest gegen die Teesteuer, Zuspruch. Über Europa und Nordamerika kam der Kaffee Mitte des 18. Jahrhunderts auch nach Mittel- und Südamerika. Vor allem Brasilien wurde vom

Kaffee erobert, lieferte 1850 bereits 50% der weltweiten Erzeugung. 1906 waren es bereits 97%.

So wurde Kaffee innerhalb von rund 300 Jahren zum Weltgetränk und erfreut sich noch heute großer Beliebtheit. In Deutschland gilt Kaffee als das beliebteste Getränk noch vor Wasser und Bier.

### **2.2.2 Herstellungsprozess**

Kaffee wird weltweit in mehr als 50 Ländern rund um den Äquator, dem sogenannten Kaffeegürtel, angebaut. Kaffeebäume sind das ganze Jahr über grün und werden bis zu zehn Meter hoch. Sie werden aber wegen der einfacheren Ernte regelmäßig gestutzt.

Nach der Befruchtung dauert es etwa neun Monate bis sich die Kaffeekirsche, die Frucht des Kaffeebaums, entwickelt hat. Anfangs ist diese noch grün, wechselt aber in der Reifephase ihre Farbe erst zu Gelb und später zu einem tiefen glänzenden Rot. In dieser Frucht befinden sich im Normalfall zwei Kaffeebohnen. Die Ernte der Kaffeekirschen geschieht einmal jährlich, in einigen tropischen Ländern sogar zweimal.

Nach der Ernte werden die Kaffeekirschen mit Hilfe von Sieben und Schwemmtanks erst gereinigt und dann sortiert. Die sortierten Früchte werden einer Aufbereitung unterzogen, die entweder nass oder trocken geschieht. Die ältere und günstigere Methode ist hierbei die trockene. Dabei werden die Kaffeekirschen solange luftgetrocknet bis man die Bohnen ohne Rückstände aus der Frucht herauslösen kann. Die nasse Aufbereitung geschieht mit Hilfe einer Maschine, die Haut und Fruchtfleisch löst. Die übergebliebenen Fleischreste sowie die Schleimschicht um die Kaffeebohnen werden durch Fermentation (Gärungsprozess) gelöst. Die rohen Kaffeebohnen werden verpackt und verschifft.

Erst im Zielland findet die Röstung statt, bei der die Kaffeebohnen trocken und fettfrei erhitzt werden. Der Geschmack des fertigen Kaffees lässt sich dabei durch die Dauer des Röstvorgangs, die Höhe der Energiezufuhr und die Endtemperatur beeinflussen. Bei dieser Bräunungsreaktion entstehen mehr als 1000 Aromastoffe.

Anschließend müssen die Kaffeebohnen nur noch gemahlen und aufgebrüht werden.

### **2.2.3 Arten**

Die Gattung *Coffea* gehört zu der Familie der Rubiaceae (Rötegewächse). Derzeit sind 124 verschiedene Kaffeearten bekannt. Wirtschaftliche Bedeutung konnten jedoch nur *Coffea arabica* (Arabica-Kaffee) und *Coffea canephora* (Robusta-Kaffee) erlangen. Der Marktanteil des Arabica-Kaffees beträgt etwa 70%, der des Robusta-Kaffees rund 30%.

Der Kaffee dieser beiden Arten unterscheidet sich hauptsächlich im Koffeingehalt, im Anteil an aromatischen Ölen und im Säureanteil.

### **2.2.4 Inhaltsstoffe**

Kaffee enthält mehr als 1000 Inhaltsstoffe, von denen bis heute noch nicht alle bekannt sind. Die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe variiert vor allem mit der Kaffeeart, aber auch mit dem Herkunftsgebiet, der Verarbeitung des Rohkaffees und insbesondere auch mit der Röstung. Grundsätzlich hat ein Robusta-Kaffee etwa die doppelte Menge an Koffein wie ein Arabica-Kaffee. Auch der Anteil an Chlorogensäure ist im Robusta-Kaffee deutlich höher.

Eichler (1976) gibt einen schematischen Überblick über die Inhaltsstoffe eines Arabica-Kaffees normaler Röstung:

Inhaltsstoffe	insgesamt in %	wasser- löslich in %
Eiweiß	9	1,5
Kohlenhydrate	30,3	6,3
davon wasserunlösliche Polysaccharide	24	-
davon wasserlösliche Polysaccharide	6	6
davon Saccharose, Glucose, Fructose, Arabi- nose	0,3	0,3
Lipide	13	0,2
flüchtige Säuren	0,35	0,35
nichtflüchtige Säuren	4,1	4,1
davon Chlorogensäure	3,7	3,7
Alkaloide	1,62	1,62
davon Koffein	1,2	1,2
davon Trigonellin	0,4	0,4
davon Niacin	0,02	0,02
Mineralstoffe (Asche)	4	3,5
Wasser	2,5	
flüchtige Aromastoffe	0,1	0,1
unbekannte Substanzen	35	7,5

Tabelle 2 Inhaltsstoffe eines Arabica-Kaffees normaler Röstung; Quelle: Eichler (1976), S.9

### 2.2.5 Physiologische Auswirkungen

In diesem Kapitel werden im Wesentlichen die allgemeinen Wirkmechanismen der Hauptinhaltsstoffe von Kaffee dargestellt. Weitere, möglicherweise protektive Wirkmechanismen im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes werden im Kapitel 5.2 aufgegriffen.

Der Hauptwirkstoff im Kaffee ist das Koffein. Koffein gehört zu den Methylxanthinen und ist für die meisten direkt spürbaren Wirkungen verantwortlich. Der Hauptwirkmechanismus ist das Blockieren von Adenosinrezeptoren durch Koffein. Adenosin, das bei Nervenaktivität durch den Verbrauch von ATP entsteht, hemmt die Ausschüttung von belebenden Neurotransmittern im Gehirn und wirkt so schlaffördernd. Bindet sich Koffein an die Adenosinrezeptoren, kann das Adenosin im Gehirn nicht mehr wirken. Koffein, welches die Blut-Hirn-Schranke fast ungehindert überwindet, aktiviert schon nach kurzer Wirkzeit bestimmte Neuronen im Gehirn, die stimulierend wirken und den Sympathikus anregen. Das sympathische Nervensystem ist für eine erhöhte Leistungsbereitschaft und Energiebereitstellung zuständig, wodurch Herzfrequenz und -kontraktionskraft erhöht werden. Koffein wirkt somit nicht nur schlafverzögernd, sondern auch leistungssteigernd auf Psyche und Physis.

Eine weitere Wirkung, die erst bei der Einnahme höherer Koffeinmengen erzielt wird, ist die Hemmung von Phosphodiesterasen. Diese sorgen für eine Erhöhung von cAMP und cGMP und sorgen so ebenfalls für eine erhöhte Energiebereitstellung durch Glukosefreisetzung aus Glykogen. Die bei chronischem Kaffeekonsum dauerhaft erhöhten cAMP-Spiegel konnten aufgrund der verminderten Thrombozytenaggregation als Erklärung für das verringerte kardiovaskuläre Risiko herangezogen werden.

Bei sehr hohen Koffeindosierungen werden Kalziumionen aus intrazellulären Speichern ins Zytoplasma abgegeben. Dies sorgt für eine Kontraktion der glatten und der Skelettmuskulatur.

Zu weiteren allgemeinen Wirkungen von Kaffee und Koffein in moderaten Dosierungen gehören unter anderem folgende:

- Erweiterung der Atemwege durch Erschlaffung der glatten Muskulatur
- Diuretische Wirkung durch Steigerung der Nierendurchblutung und einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate
- Euphorie und erhöhte Risikobereitschaft durch eine gesteigerte Freisetzung von Noradrenalin



## 2.2.6 Statistischer Kaffeekonsum

Die nachfolgende Statistik zeigt den prozentualen Anteil an Kaffeetrinkern in Alterskategorien für die Jahre 2011 bis 2014 in Deutschland. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass mit steigendem Alter der prozentuale Anteil an Kaffeekonsumenten steigt.

Bereitgestellt wurden die Daten von der „Aral Studie. Trends beim Kaffee-Genuss 2017.“, für die im Oktober 2016 insgesamt 1000 Online-Befragungen durchgeführt wurden.

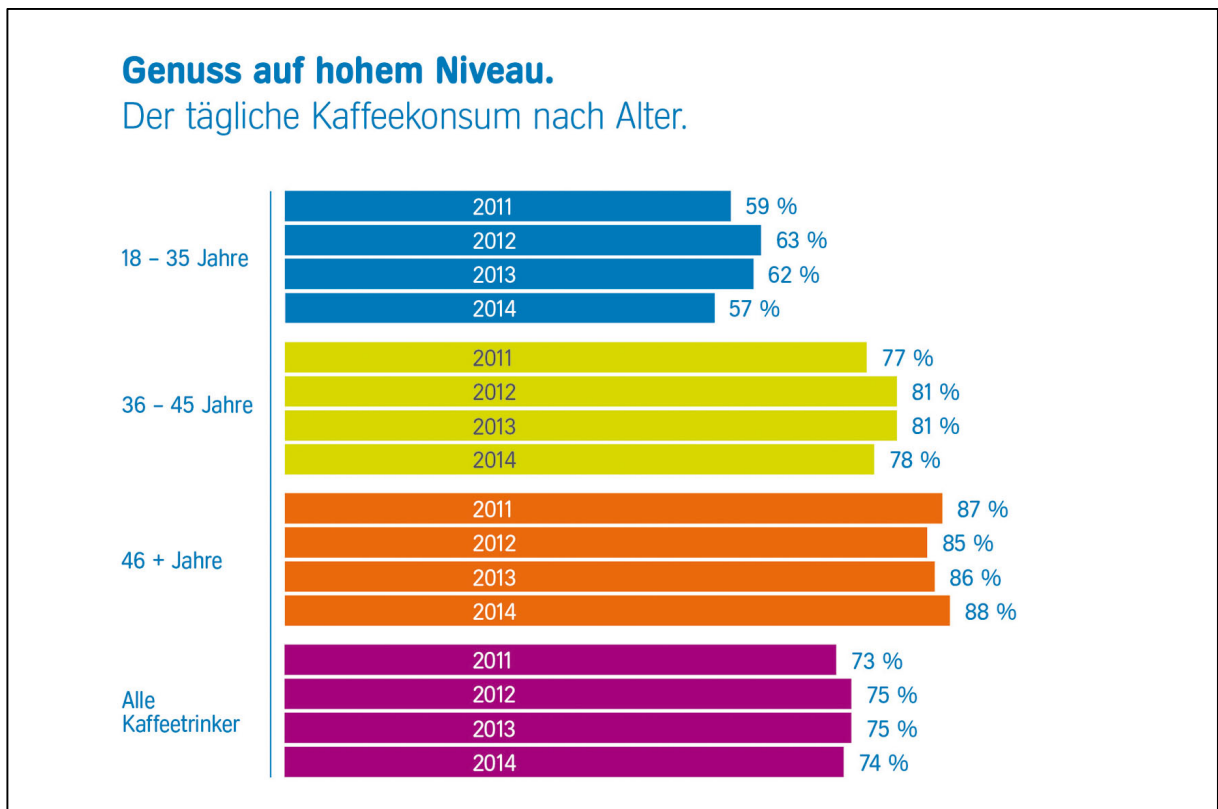


Abbildung 2 Der Kaffeekonsum nach Alter in Deutschland; Quelle: Aral-Studie. Trends beim Kaffeegenuss 2017

In Deutschland werden durchschnittlich rund 160 Liter Kaffee pro Kopf pro Jahr getrunken. Kaffee steht damit vor Wasser (143 Liter) und Bier (107 Liter) auf Platz eins der beliebtesten Getränke in Deutschland.

Weltweit konzentriert sich der Kaffeekonsum stark auf Europa. Den höchsten Pro-Kopf-Konsum von Rohkaffee findet man in den skandinavischen Ländern, gefolgt von den Ländern der DACH-Region.

Die Daten der ICO (International Coffee Organisation) stellt der Tchibo in seinem Report „Kaffee in Zahlen 2017“ bereit:

<b>Kiloweise</b>		
Pro-Kopf-Konsum von Rohkaffee im Zeitvergleich; ausgewählte Länder; in Kilogramm		
	<b>2010</b>	<b>2015</b>
Finnland.....	12,1	12,2
Schweden.....	7,9	10,1
Norwegen.....	9,1	8,8
Österreich.....	6,5	7,8
Schweiz.....	7,9	7,7
Deutschland .....	6,8	7,2
Griechenland.....	5,3	5,8
Italien.....	5,7	5,6
Slowenien.....	6,1	5,5
Niederlande.....	4,8	5,3
Estland.....	4,7	5,3
Frankreich.....	5,6	5,1
Portugal.....	4,2	4,8
Spanien.....	4,2	4,5
USA.....	4,2	4,5
Belgien.....	4,8	4,3
Litauen .....	4,1	4,0
Irland.....	2,1	3,7
Japan.....	3,4	3,6
Vereinigtes Königreich.....	3,0	3,6
Ungarn.....	2,3	2,4
Polen.....	3,0	2,3

Quelle: ICO

Abbildung 3 Pro-Kopf-Konsum von Rohkaffee im Zeitvergleich in kg; Quelle: ICO

### **3. Methodik**

#### **3.1 Fragestellung**

Die in Kapitel 2 dargestellten grundlegenden Kenntnisse über Typ-2-Diabetes und Kaffee sowie die bestehenden Hinweise über einen Zusammenhang dieser beiden Faktoren zueinander führen zu der Annahme, dass der Konsum von Kaffee das Erkrankungsrisiko von Typ-2-Diabetes beeinflusst. Es wird erwartet, dass Kaffeekonsum protektiv wirkt.

Mithilfe dieser Eckpunkte soll der Einfluss von Kaffee auf das Erkrankungsrisiko bei Kaffeekonsumenten herausgearbeitet sowie eine generelle Verzehrsempfehlung aus der Literatur abgeleitet werden. Durch die in der Literaturrecherche als relevant eingestuften Studien wird ein Überblick über die Vielzahl an Informationen geschaffen.

#### **3.2 Suchstrategie**

Die Literaturrecherche für die Bachelorarbeit wurde im September und Oktober 2017 durchgeführt. Ziel war es, einen aktuellen Überblick über die Studienlage zu bekommen sowie den aktuellen Forschungsstand zum „Zusammenhang von Kaffeekonsum und dem Erkrankungsrisiko an Typ-2-Diabetes“ festzustellen. Es folgte die Auswahl von PubMed als geeignete Datenbank, um eine gezielte Suche relevanter Studien durchzuführen.

Für die Arbeit wurde sich auf die Datenbank PubMed beschränkt, da sie mit mehr als 27 Millionen Artikeln aus der Medizin die umfangreichste Datenbank für den Bereich Ernährung und Gesundheit darstellt. Ebenfalls besteht über PubMed freier Zugriff auf die Medline Datenbank der U.S. National Library of Medicine.

### 3.3 Suchbegriffe

Die folgende Tabelle (Tabelle 3) zeigt die verwendeten Suchbegriffe. Durch relativ allgemeine Suchbegriffe sollte eine zu feine Suche, bei der relevante Studien möglicherweise nicht gefunden werden, vermieden werden.

Es wurde mit zwei verschiedenen Suchbegriffkombinationen gearbeitet. Des Weiteren wurde in englischer Sprache gesucht, um Zugriff auf international hochwertige Fachliteratur zu bekommen.

Es wurde mit folgenden Suchwortkombinationen zum Thema Kaffeekonsum und dem Erkrankungsrisiko an Typ-2-Diabetes gesucht:

1. coffee; risk; type 2 diabetes
2. coffee; type 2 diabetes

Der Begriff „incidence“ brachte keinen Mehrwert an Studien und wurde daher nicht weiter berücksichtigt.

Nummer	Suchbegriffe
#1	coffee
#2	risk
#3	type 2 diabetes

*Tabelle 3 Für die Literaturrecherche verwendete Suchbegriffe*

### 3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Der Text der Publikation ist in deutscher oder englischer Sprache verfasst.
- Die Publikation beschäftigt sich mit Kaffeekonsum im Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko an Typ-2-Diabetes

Ausschlusskriterien:

- a) Der Text der Publikation ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfasst.
- b) Die Publikation steht nur in Form eines Abstracts oder Posters zur Verfügung.

- c) Die Publikation beschäftigt sich nicht mit Menschen.
- d) Die Publikation/Analyse enthält Ergebnisse aus Studien, die älter sind als zehn Jahre.
- e) Keine nachvollziehbaren, lückenlosen & korrekt durchgeführten Studien (Gütekriterien: Objektivität, Validität, Reliabilität).
- f) Nach näherer Durchsicht nicht zum Thema passend.

Das Kriterium a) definierte die publizierte Sprache, b) die Art, in welcher die Literatur in der Datenbank zur Verfügung stand. Studien und Literatur, die sich mit Tieren beschäftigen, wurden durch c) ausgeschlossen. Waren in Studien Ergebnisse aus anderen Studien, die älter als zehn Jahre sind, enthalten, wurden sie durch d) ausgeschlossen. Das Kriterium e) befasste sich mit der Qualität der Studien. Dieses filterte alle Studien heraus, welche den Gütekriterien der Objektivität, Validität und Reliabilität nicht genügen. Das letzte Kriterium schloss solche Literatur aus, die sich nach genauerer Ansicht nicht oder nur indirekt mit dem Thema befasst.

Duplikate wurden aus den gefundenen Quellen entnommen. Anschließend wurden die übrigen anhand des Abstracts und Veröffentlichungstitels und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die verbliebenen Quellen wurden abermals durch Sichten des Volltextes untersucht und bewertet. Die nun noch verbliebenen Quellen wurden als relevant für diese Arbeit eingestuft und werden im Ergebnisteil tabellarisch vorgestellt.

### **3.5 Bewertung der Literaturqualität**

Die eingeschlossenen Studien liegen auf der Evidenzskala zwischen den Stufen Ib und III (Tabelle 4). Bei der Bewertung der Literatur wurde festgestellt, dass alle Kohortenstudien weder eine gesonderte Kontrollgruppe hatten, noch gezielte Interventionen durchführten. Die Vergleichsgruppen wurden durch Bildung interner Gruppen basierend auf den Ergebnissen gebildet. Die Intervention ist hier die jeweilige Testung der zu messenden Parameter.

<b>Stufe</b>	<b>Evidenz-Typ</b>
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

*Tabelle 4 Klassifizierung von Studien nach Evidenz-Typ (Empfehlung des deutschen Cochrane Zentrums, nach der Agency for Health Care Policy and Research (2010))*

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Flow-Chart – coffee; risk; type 2 diabetes

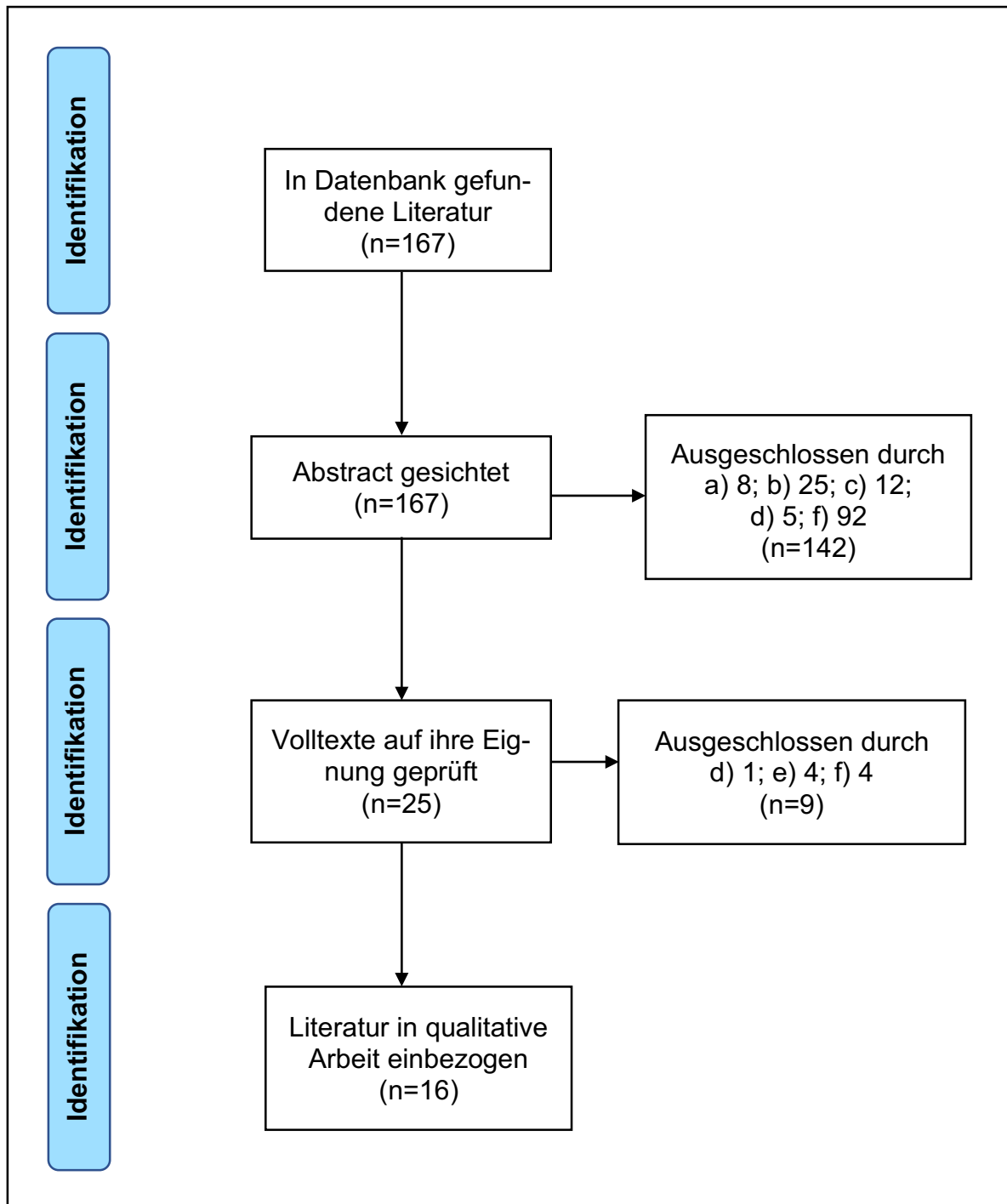


Abbildung 4 Flow-Chart zu den Suchbegriffen "coffee; risk; type 2 diabetes" - Prisma Flow-Chart nach Moher, Liberati, Tetzlaff & Altman (2009)

## 4.2 Flow-Chart – coffee; type 2 diabetes

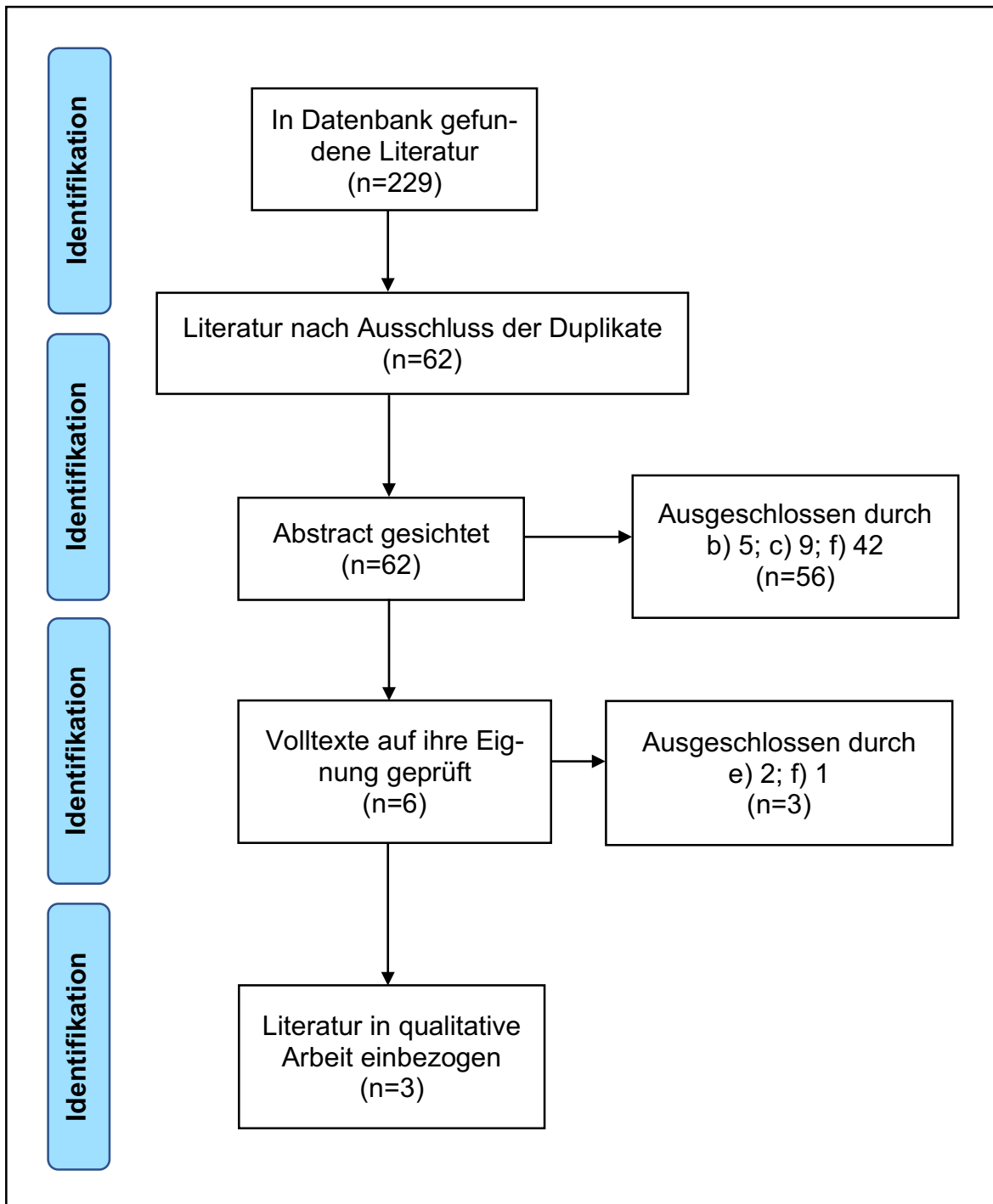


Abbildung 5 Flow-Chart zu den Suchbegriffen "coffee; type 2 diabetes" - Prisma Flow-Chart nach Moher, Liberati, Tetzlaff & Altman (2009)



### 4.3 Relevante Studien

Die Tabelle 5 zeigt die relevanten Quellen der Literaturrecherche und beschreibt diese kurz. Es wurden insgesamt 19 Studien als relevant eingestuft. Davon waren 13 Kohortenstudien, drei Fall-Kontroll-Studien und drei Interventionsstudien, wobei die Studie von Robertson et al. (2015) ein „two-part-design“ beinhaltet, so dass es summiert 20 Studien sind.

Titel (Jahr)	Autor	Inhalt
Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study (2012)	Floegel, A., Pischon, T., Bergmann, M. M., Teucher, B., Kaaks, R., Boenig, H.	Zwischen 1994 und 1998 wurden 42.659 gesunde Erwachsene (58,5% Frauen) aus Potsdam und Heidelberg untersucht. Daten wurden mittels ärztlicher Untersuchungen, Fragebogen und FFQ <sup>1</sup> erhoben. Die Inzidenz von T2D <sup>2</sup> wurde in Folgeuntersuchungen in den nächsten neun Jahren festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und T2D untersucht. Ergebnisse: Der Konsum von vier oder mehr T/T <sup>3</sup> verglichen mit weniger als einer T/T konnte das Risiko für T2D insignifikant um 23% reduzieren (RR: 0,77). Ein inverser Zusammenhang wurde für den Konsum von entkoffeiniertem Kaffee festgestellt.
Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a	Nordestgaard, A.T., Thomsen, M.,	Es wurden 83.436 gesunde dänische Bürger aus der CGPS <sup>4</sup> untersucht. Daten wurden mittels Fra-

<p>Mendelian randomization study (2015)</p>	<p>Nordestgaard, B.G.</p>	<p>gebögen, ärztlicher Untersuchungen und biochemischer Analysen aus Blutproben erhoben. Die Inzidenz von T2D wurde in Folgeuntersuchungen festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und T2D untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Mit steigendem Kaffeekonsum konnte ein geringeres Risiko für T2D festgestellt werden. Verglichen mit keinem Kaffeekonsum betragen die HRs<sup>5</sup> 0,7 (0,54-0,91) für 0,1-1 T/T<sup>5</sup>, 0,66 (0,51-0,86) für 1,1-2 T/T, 0,72 (0,56-0,93) für 2,1-3 T/T, 0,52 (0,38-0,71) für 3,1-4 T/T, 0,48 (0,35-0,67) für 4,1-5 T/T und 0,57 (0,42-0,78) für &gt;5 T/T.</p>
<p>Coffee Intake and Risk of Type 2 Diabetes: The Multiethnic Cohort (2014)</p>	<p>Doo, T., Morimoto, Y., Steinbrecher, A., Kolonel, L.N., Maskari-nec, G.</p>	<p>Zwischen 1993 und 1996 (Erstuntersuchung) wurden auf Hawaii 75.140 gesunde kaukasische, japanisch-amerikanische und gebürtige Hawaiianer (Frauen: 39.020, Männer: 36.120) zwischen 45 und 75 Jahren untersucht. Daten wurden mittels Fragenbogen und FFQ erhoben. Die Inzidenz von T2D wurde in Folgeuntersuchungen bis 2007 festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und T2D untersucht.</p>

		<p>Ergebnisse:</p> <p>Der Zusammenhang von T2D und Kaffeekonsum unterschied sich signifikant durch das Geschlecht. Bei Männern reduzierte der Konsum von <math>\geq 3</math> T/T das Typ-2-Diabetesrisiko um 14% (HR: 0,86; 95% CI<sup>6</sup>: 0,75-0,98). Für kaukasische Hawaiianer reduzierte sich das Risiko um 21% (HR: 0,79; 95% CI: 0,62-1).</p> <p>Bei Frauen war das Risiko um 35% (HR: 0,65; 95% CI: 0,54-0,78) reduziert (kaukasisch: 22%, gebürtig: 40%, japanisch-amerikanisch: 38%). Ein ähnlicher Zusammenhang für entkoffeinierten Kaffee konnte nicht festgestellt werden.</p>
<p>Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase and risk of type II diabetes (2008)</p>	<p>Bidel, S., Silventoinen, K., Hu, G., Lee, D.-H., Kaprio, J., Tuomilehto, J.</p>	<p>Zwischen 1982 und 1997 wurden 21.826 gesunde Finnen (Männer: 10.666, Frauen: 11.160) zwischen 35 und 74 Jahren untersucht. Daten wurden mittels standardisiertem Fragebogen erhoben. Die Inzidenz von T2D wurde in Folgeuntersuchungen bis 2002 festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und T2D untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p>

		<p>Es konnte eine dosisabhängige Risikoreduzierung festgestellt werden. Verglichen mit dem Konsum von 0-2 T/T betragen die HRs 0,85 (0,70-1,04) für 3-4 T/T, 0,78 (0,65-0,95) für 5-6 T/T und 0,64 (0,51-0,80) für <math>\geq 7</math> T/T. Bei Frauen war die Risikoreduzierung in allen Kategorien deutlich höher. Signifikante Risikoreduzierungen konnten nur für Individuen mit hohen GGT<sup>7</sup>-Leveln bei der Erstuntersuchung (<math>\geq 75\%</math>-Perzentil) festgestellt werden.</p>
<p>Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort (2009)</p>	<p>Kato, M., Noda, M., Inoue, M., Kadowaki, T., Tsugane, S.; JPHC Study Group</p>	<p>Zwischen 1990 und 1993 wurden 55.826 gesunde Japaner (Männer: 24.826, Frauen: 31.000) zwischen 40 und 69 Jahren untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen und FFQ erhoben. Die Inzidenz von T2D wurde in Folgeuntersuchungen bis 1993 festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum (und Stress) und T2D untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Es konnte eine dosisabhängige Risikoreduzierung festgestellt werden. Verglichen mit (fast) keinem Kaffeekonsum betragen die HRs für Männer 0,84 (0,73-0,97) für 1-2 T/T, 0,83 (0,68-1,02) für 3-4 T/T und 0,82 (0,60-1,11) für <math>\geq 5</math> T/T</p>

		und für Frauen 0,81 (0,69-0,96) für 1-2 T/T, 0,62 (0,45-0,84) für 3-4 T/T und 0,40 (0,20-0,78) für $\geq 5$ T/T. Der Zusammenhang von Stress und T2D konnte nur für Individuen (vor allem Männer), die $< 3$ T/T konsumiert haben, gezeigt werden.
Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women (2010)	Boggs, D.A., Rosenberg, L., Ruiz-Narvaez, E.A., Palmer, J.R.	1995 wurden 46.906 gesunde, schwarze Frauen zwischen 30 und 69 Jahren in den USA untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen und FFQ erhoben. Die Inzidenz von T2D wurde in Folgeuntersuchungen bis 2007 festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum (, Tee- und Alkoholkonsum) und T2D untersucht.  Ergebnisse: Es konnte eine Risikoreduzierung festgestellt werden. Verglichen mit keinem Kaffeekonsum betragen die RRs <sup>8</sup> 0,90 (0,81-1,01) für 1 T/T, 0,82 (0,72-0,93) für 2-3 T/T und 0,83 (0,69-1,01) für $\geq 4$ T/T. Ein ähnlicher Zusammenhang für entkoffeinierten Kaffee konnte nicht festgestellt werden.
Association of moderate coffee intake with self-reported diabetes among urban Brazilians (2011)	Dominguez, L.J., Bes-Rastrollo, M.,	Es wurden 1.440 Brasilianer über 18 Jahre untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen erhoben.

	Basterra-Gortari, F.J., Gea, A., Barbagallo, M., Martínez-González, M.A.	<p>Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und T2D untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Bei Probanden mit moderatem Kaffeekonsum (100-400mL/Tag) wurde im Vergleich mit Referenzobjekten eine signifikant niedrigere Prävalenz von T2D festgestellt. Die Prävalenzminimierung bei einem Kaffeekonsum von &gt;400mL war nicht signifikant.</p>
Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study (2008)	Odegaard, A.O., Pereira, M.A., Koh, W.P., Arakawa, K., Lee, H.P., Yu, M.C.	<p>Zwischen 1993 und 1998 wurden 36.908 gesunde Chinesen zwischen 45 und 64 Jahren in Singapur untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen und FFQ erhoben. Die Inzidenz von T2D wurde in Folgeuntersuchungen bis 2004 festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum (und Teekonsum) und T2D untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Es konnte eine dosisabhängige Risikoreduzierung festgestellt werden. Verglichen mit einem Kaffeekonsum von &lt;1 T/T betragen die RRs<sup>8</sup> 0,94 (0,1-1,09) für 1 T/T, 0,83 (0,68-1,01) für 2-3 T/T und 0,70 (0,53-0,93) für ≥4 T/T. (Tassengröße: keine Angabe)</p>

<p>Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women (2011)</p>	<p>Goto, A., Song, Y., Chen, B.H., Manson, J.E., Buring, J.E., Liu, S.</p>	<p>Es wurden 6.574 gesunde postmenopausale Frauen untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen, FFQ und Blutanalysen erhoben. In zehnjährigen Folgeuntersuchungen wurde die Inzidenz von T2D festgestellt. Es wurden 359 Frauen mit neudiagnostiziertem T2D (Fallobjekte) und 359 Kontrollobjekte in die Analyse einbezogen. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und T2D und den Einfluss von SHBG<sup>9</sup>-Konzentration im Plasma und zwei mit SHBG-Leveln assoziierten SNPs<sup>10</sup> untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Fallobjekte hatten bei der Erstuntersuchung niedrigere SHBG-Level als Kontrollobjekte, beim Gesamttestosteron und DHEAS<sup>11</sup> gab es keine Unterschiede. Kaffeekonsum war positiv mit SHBG-Leveln assoziiert (26,6 nmol/L (18,9-37,4) bei <math>\geq 4</math> T/T, 23,0nmol/L (16,5-32,0)) bei Nichtkonsumenten). Es konnte eine dosisabhängige Risikoreduzierung für T2D festgestellt werden. Das OR<sup>12</sup> für <math>\geq 4</math> T/T betrug 0,47 (0,23-0,94). Nach weiterer Einstellung für SHBG-Level wurde der inverse</p>
---	--	--

		Zusammenhang gemindert. Träger des rs6259-Allels und Nichtträger des rs6257-Allels hatten ein geringeres T2D-Risiko in Bezug auf das entsprechende assoziierte SHBG-Level. Ein ähnlicher Zusammenhang für entkoffeinierten Kaffee konnte nicht festgestellt werden.
Habitual coffee consumption and risk of type 2 diabetes, ischemic heart disease, depression and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study (2016)	Kwok, M.K., Leung, G.M., Schooling, C.M.	Es wurden 4.077 gesunde koreanische Erwachsene (Männer: 1.961, Frauen: 2.116) zwischen 40 und 69 Jahren untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen, FFQ, ärztlicher Untersuchungen und Labortests erhoben. Die Inzidenz von T2D wurde in vierjährigen Folgeuntersuchungen festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und T2D und den genetischen Einfluss untersucht.  Ergebnisse: Es konnte ein geringeres Risiko für $\geq 2$ T/T (OR: 0,80 (0,65-0,98) $p=0,05$ ) festgestellt werden. Die Zusammenhänge bei Männern und Frauen einzeln waren statistisch nicht signifikant. Signifikant war der inverse Zusammenhang nur für Träger des IGF2BP2 rs4402960 T-Allels (GT/TT <sup>13</sup> ), des CDKAL1 rs7754840 G-Allels



		(GG/GC) und des KCNJ11 rs5215 CC-Allels.
Serum sCD163 levels are associated with type 2 diabetes mellitus and are influenced by coffee and wine consumption: results of the Di@bet.es study (2014)	Royo-Martínez, G., Maymó-Masip, E., Rodríguez, M.M., Solano, E., Goday, A., Soriguer, F., Valdés, S., Chaves, F.J., Delgado, E., Colomo, N., Hernández, P., Vendrell, J., Chacón, M.R.	Zwischen 2009 und 2010 wurden 5.072 gesunde erwachsene Spanier untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen, FFQ, ärztlicher Untersuchungen und Blutanalysen erhoben. Es wurden 514 Frauen mit T2D (Fallobjekte) und 517 Kontrollobjekte (normaler oGTT <sup>14</sup> ) in die Analyse einbezogen. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum, T2D, sTWEAK <sup>15</sup> und sCD163 <sup>16</sup> untersucht.  Ergebnisse: In beiden Gruppen wurde kein Unterschied bezüglich des Serum-sTWEAK-Levels gefunden. Bei den Fallobjekten waren Serum-sCD163-Level, CRP <sup>17</sup> und HOMA-IR <sup>18</sup> erhöht. sCD163-Level im 3. Terzil wurden mit einer doppelt so hohen Erkrankungswahrscheinlichkeit wie sCD163-Level im 1. Terzil assoziiert. Bei täglichem Kaffeekonsum waren die sCD163-Level signifikant niedriger, bei einem BMI $\geq$ 30 und abdominaler Fettleibigkeit signifikant höher.
Associations between the intake of caffeinated and de-	Loopstra-Masters, R.C., Liese, A.D.,	Es wurden 954 gesunde multiethnische Erwachsene zwischen 40

<p>caffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function (2011)</p>	<p>Haffner, S.M., Wagenknecht, L.E., Hanley, A.J.</p>	<p>und 69 Jahren in den USA untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen, FFQ, ärztlicher Untersuchungen (oGTT, FSIGT<sup>19</sup>) und Blutanalysen erhoben. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und Insulinsensitivität und -sekretion untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>In der Gruppe mit hohem Kaffeekonsum wurde der kleinste Anteil von Probanden mit IGT<sup>20</sup>, der geringste mittlere 2h-postprandiale Glukosewert und das kleinste Verhältnis von Proinsulin (intakt und gespalten) zu C-Peptid gefunden. Koffeinhaltiger Kaffee wurde positiv mit der Insulinsensitivität und invers mit dem 2h-postprandialen Glukosewert assoziiert. Ein Trend bestand zum Zusammenhang mit niedrigerem Nüchtern-Insulin (p=0,0589). Es bestand kein Zusammenhang mit der <math>\beta</math>-Zellfunktion. Entkoffeinierter Kaffee wurde invers mit dem 2h-postprandialen Glukosewert und positiv der <math>\beta</math>-Zellfunktion/AIR<sup>21</sup> assoziiert. Koffeinhaltiger Kaffee wurde signifikant mit einem 16% geringeren Risiko für IGT (OR: 0,84 (0,72-0,98)) assoziiert. Für ein um 24% gesenktes Risiko durch entkoffeinierten</p>
---	---	--

		Kaffee bestand ein Trend (p=0,0553).
Coffee and tea consumption in relation to inflammation and basal glucose metabolism in a multi-ethnic Asian population: a cross-sectional study (2011)	Rebello, S.A., Chen, C.H., Naidoo, N., Xu, W., Lee, J., Chia, K.S., Tai, E.S., van Dam, R.M.	Es wurden 4.139 gesunde multiethnische Asiaten untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen, FFQ, ärztlicher Untersuchungen und Blutanalysen erhoben. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum (und Teekonsum) und glykämischen und inflammatorischen Mediatoren untersucht.  Ergebnisse: Es konnte ein inverser Zusammenhang von Kaffeekonsum und HOMA-IR festgestellt werden. Für Nüchternblutzucker, HOMA-beta und HbA <sub>1c</sub> konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Für die inflammatorischen Mediatoren CRP und Adiponectin konnte ebenfalls kein Zusammenhang festgestellt werden.
Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial (2011)	Wedick, N.M., Brennan, A.M., Sun, Q., Hu, F.B., Mantzoros, C.S., van Dam, R.M.	Es wurden 45 übergewichtige, ansonsten gesunde Nichtraucher und Kaffeekonsumenten über 18 untersucht. Nach der Datenerhebung durch ärztliche Untersuchungen, Blutanalysen und oGTT (nach zweiwöchiger Koffeinewöhnung) wurden die Probanden im Verhältnis 1:1:1 doppelblind und randomisiert auf drei Gruppen

		<p>aufgeteilt (koffeinhaltiger Kaffee, entkoffeinierter Kaffee, Wasser). Die Kaffeegruppen wurden mit je fünf vorgewogenen Instant-Kaffeeportionen pro Tag versorgt, die mit 177 mL Wasser zu jeder Hauptmahlzeit, vormittags und nachmittags eingenommen werden sollten. Die Kontrollgruppe sollte dies mit der gleichen Menge Wasser tun. Folgeuntersuchungen gab es nach vier, sechs und acht Wochen. Ziel der Studie war die Evaluation der Effekte von koffeinhaltigem und entkoffeinertem Kaffee auf Risikofaktoren für T2D.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Verglichen mit der Kontrollgruppe waren IL-6 und Adiponectin bei den Konsumenten von koffeinhaltigem Kaffee signifikant erhöht. Bei Konsumenten von entkoffeinertem Kaffee war Fetuin-A signifikant erniedrigt, bei Konsumenten von koffeinhaltigem Kaffee bestand hier nur ein Trend. Unterschiede bezüglich CRP, Blutzucker und Insulin, sowohl nüchtern als auch 2h-postprandial, konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe in beiden Kaffeegruppen nicht gefunden werden. In der gesamten Studienpopulation konnte erhöhtes</p>
--	--	--

		Adiponectin signifikant mit niedrigerem 2h-postprandialen Blutzucker assoziiert werden.
Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial (2010)	Kempf, K., Herder, C., Erlund, I., Kolb, H., Martin, S., Carstensen, M., Koenig, W., Sundvall, J., Bidel, S., Kuha, S., Tuomilehto, J.	Es wurden 47 übergewichtige, ansonsten gesunde gelegentliche Kaffeekonsumenten in Finnland untersucht. Im ersten Monat wurde auf Kaffee verzichtet, im zweiten 4 T/T, im dritten 8 T/T konsumiert. Nach jedem Monat wurden im nüchternen Zustand Serum- und Plasmaproben entnommen und analysiert. Die Daten wurden auf die Effekte von Biomarkern für subklinische Inflammation, oxidativen Stress und Glukose- und Lipidstoffwechsels untersucht. Ergebnisse: Verglichen mit 0 T/T führten 8 T/T zu einer signifikanten Reduktion von IL-18 <sup>22</sup> und 8-Isoprostan und zu einem signifikanten Anstieg von Adiponectin, Gesamtcholesterin, HDL-C <sup>23</sup> und Apolipoprotein A1. Es wurden keine Effekte auf Nüchternblutzucker, 2h-postprandialen Blutzucker, Nüchterninsulin und HOMA-IR gefunden.
Plasma concentrations of coffee polyphenols and	Lee, A.H., Tan, L', Hiramatsu, N., Ishisaka, A.,	Es wurden 57 gesunde japanische Frauen zwischen 38 und 73 Jahren mit einem hohen Kaffeekonsum untersucht. Den Probanden

<p>plasma biomarkers of diabetes risk in healthy Japanese women (2016)</p>	<p>Alfonso, H., Tanaka, A., Uemura, N., Fujiwara, Y., Takechi, R.</p>	<p>wurde im nüchternen Zustand Blut entnommen und Serum und Plasma analysiert. Anthropometrische Daten wurden vor der Blutentnahme gemessen. Die Daten wurden auf die Korrelation von Koffeinsäure und Chlorogensäure mit Nüchternblutzucker, HbA<sub>1c</sub>, Adiponectin, Insulin und CRP untersucht.</p> <p>Ergebnisse: Chlorogensäure im Plasma wurde signifikant invers mit CRP assoziiert (Spearman's Korrelationskoeffizient: -0,26; p&lt;0,05). Für Nüchternblutzucker (-0,25; p&lt;0,1) und HbA<sub>1c</sub> (-0,25; p&lt;0,1) bestand ein Trend.</p>
<p>Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between coffee consumption and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study (2014)</p>	<p>Jacobs, S., Kröger, J., Floegel, A., Boeing, H., Drogan, D., Pischon, T., Fritsche, A., Prehn, C., Adamski, J., Isermann, B., Weikert, C., Schulze, M.B.</p>	<p>Es wurden 1.610 gesunde Erwachsene zwischen 35 und 64 Jahren aus Potsdam untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen, FFQ, ärztlicher Untersuchungen und Blutanalysen erhoben. Die Inzidenz von T2D wurde in vierjährigen Folgeuntersuchungen festgestellt. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und verschiedenen T2D-assoziierten Biomarkern untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p>

		<p>Kaffeekonsum wurde bei Frauen signifikant invers mit CRP und insignifikant invers mit Fetuin-A (<math>p=0,06</math>) assoziiert. Ein Trend bestand zu erhöhten Adiponectinleveln (<math>p=0,08</math>). Bei Männern wurde Kaffeekonsum signifikant invers mit GGT und Triglyceriden assoziiert. Es wurde eine signifikante Risikoreduzierung bei Männern mit <math>\geq 5</math> T/T (RR: 0,40 (0,19-0,81), <math>p=0,01</math>) und insignifikante Risikoreduzierung bei Frauen mit <math>\geq 4</math> T/T (RR: 0,78 (0,46-1,33), <math>p=0,36</math>) gefunden.</p>
<p>Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study (2008)</p>	<p>Williams, C.J., Fagnoli, J.L., Hwang, J.J., van Dam, R.M., Blackburn, G.L., Hu, F.B., Mantzoros, C.S.</p>	<p>Es wurden 2.040 Frauen (davon 982 mit T2D) untersucht. Daten wurden mittels Fragebogen, FFQ und Blutanalysen erhoben. Die Daten wurden auf den Zusammenhang von Kaffeekonsum und Adiponectin untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Durch hohen Kaffeekonsum waren die Adiponectinspiegel bei Frauen mit und ohne T2D signifikant erhöht. Gesunde Frauen wiesen deutlich höhere Adiponectinspiegel auf als Frauen mit T2D.</p>
<p>A single serving of caffeinated coffee impairs post-</p>	<p>Robertson, T.M., Clifford, M.N., Penson, S., Chope, G.,</p>	<p>Es wurden 10 übergewichtige, gesunde Erwachsene zwischen 19 und 62 Jahren in Großbritannien</p>

<p>prandial glucose metabolism in overweight men (2015)</p>	<p>Robertson, M.D.</p>	<p>untersucht. Die Probanden nahmen an mehreren Studientagen, jeweils getrennt durch fünftägige Koffeinentwöhnung, acht im Gehalt an entkoffeiniertem Instantkaffee und separat hinzugefügtem Koffein unterschiedliche Kaffees sowie 50g Glukose zu sich. Die Daten, die aus Blutanalysen (alle 15 Minuten für zwei Stunden) erhoben wurden, wurden auf den Zusammenhang von Gehalt an Kaffeeinhaltsstoffen und glykämischen Biomarkern untersucht.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Bereits eine Portion koffeinhaltiger Kaffee beeinflusste den 2h-postprandialen Blutzucker negativ. Eine dosisabhängige Verschlechterung konnte nicht festgestellt werden.</p>
---	------------------------	---

*Tabelle 5 Relevante Studien der Literaturrecherche*

Legende:

<sup>1</sup> Food Frequency Questionnaire

<sup>2</sup> Typ-2-Diabetes

<sup>3</sup> Tassen/Tag

<sup>4</sup> Copenhagen General Population Study

<sup>5</sup> Hazard Ratios

<sup>6</sup> Konfidenzintervall

<sup>7</sup>  $\gamma$ -glutamyltransferase



- <sup>8</sup> Relatives Risiko
- <sup>9</sup> Sexualhormon-bindendes Globulin
- <sup>10</sup> Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
- <sup>11</sup> Dehydroepiandrosteronsulfat (Sexualhormon)
- <sup>12</sup> Odds Ratio
- <sup>13</sup> A: Adenin, C: Cytosin, G: Guanin, T: Thymin (Nukleinbasen)
- <sup>14</sup> oraler Glukosetoleranztest
- <sup>15</sup> TNF-like weak inducer of apoptosis
- <sup>16</sup> scavenger receptor CD163 (Rezeptor von sTWERK)
- <sup>17</sup> C-reaktives Protein
- <sup>18</sup> Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
- <sup>19</sup> Frequently sampled intravenous glucose tolerance test (intravenöser GTT)
- <sup>20</sup> Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz)
- <sup>21</sup> Acute Insulin Respose (akute Insulinreaktion)
- <sup>22</sup> Interleukin-18
- <sup>23</sup> High Density Lipoprotein

#### **4.4 Einfluss auf das Erkrankungsrisiko**

Alle einbezogenen Studien, die die numerische Veränderung des Erkrankungsrisikos an Typ-2-Diabetes durch Kaffeekonsum untersucht haben, zeigten, dass ein inverser Zusammenhang besteht (Floegel et al., 2012; Nordestgaard et al., 2015; Doo et al., 2014; Bidel et al., 2008; Kato et al., 2009; Boggs et al., 2010; Odegaard et al., 2008; Goto et al., 2011; Kwok et al., 2016; Jacobs et al., 2014). Eine eindeutige dosisabhängige Risikoreduzierung zeigten Nordestgaard et al. (2015), Bidel et al. (2008) und Odegaard et al. (2008). Kato et al. (2009) fanden diese nur bei Frauen. Dominguez et al. (2011) zeigten in einer brasilianischen Population eine signifikant niedrigere Prävalenz bei moderatem Kaffeekonsumenten. Für die Risikominimierung in Floegel et al. (2012), bei Frauen in Jacobs et al. (2014) und bei

Männern in Doo et al. (2014) waren alle Ergebnisse nicht signifikant, es bestand aber ein Trend. Bei Jacobs et al. (2014) wurde für Männer eine stärkere Risikominimierung gefunden als für Frauen. Doo et al. (2014) und Kato et al. (2009) zeigten gegenteilige Ergebnisse.

Eine signifikante Risikoreduzierung für den Konsum von entkoffeiniertem Kaffee konnten lediglich Floegel et al. (2012) finden.

Risikoreduzierungen im Überblick:

R: Referenzwert

RR: Relatives Risiko

HR: Hazard Ratio

OR: Odds Ratio

\*: nicht signifikant

Autor	Maßzahl	0	<1	0-2	0,1-1	1	1,1-2	≥2	2-3	2,1-3	3-4
Floegel et al.	RR		R								
Nordestgaard et al.	HR	R			0,70		0,66			0,72	
Bidel et al.	HR			R							0,85
Boggs et al.	RR	R				0,90			0,82		
Odegaard et al.	RR		R			0,94			0,83		
Goto et al.	OR	R									
Kwok et al.	OR	R						0,80			

Tabelle 6 Übersicht der generellen Risikoreduzierung Teil 1

Autor	Maßzahl	0	<1	0-2	3,1-4	4,1-5	5-6	≥4	>5	≥7
Floegel et al.	RR		R					0,77*		
Nordestgaard et al.	HR	R			0,52	0,48			0,57	
Bidel et al.	HR			R			0,78			0,64
Boggs et al.	RR	R						0,83		
Odegaard et al.	RR		R					0,70		
Goto et al.	OR	R						0,47		
Kwok et al.	OR	R								

Tabelle 7 Übersicht der generellen Risikoreduzierung Teil 2

Autor	Maßzahl	0	<1	0-2	0,1-1	1-2	≥3m	3-4	≥5
Doo et al.	HR	R					0,86*		
Kato et al.	HR		R			0,84		0,83	0,82
Jacobs et al.	RR			R					0,40

Tabelle 8 Übersicht der Risikoreduzierungen für Männer

Autor	Maßzahl	0	<1	0-2	1-2	≥3w	3-4	≥4	≥5
Doo et al.	HR	R				0,65			
Kato et al.	HR		R		0,81		0,62		0,4
Jacobs et al.	RR			R				0,78*	

*Tabelle 9 Übersicht der Risikoreduzierungen für Frauen*

#### **4.5 Einfluss von Kaffee auf glykämische Biomarker**

Bei multiethnischen Probanden mit hohem Kaffeekonsum aus den USA wurde eine signifikante Risikominimierung für eine beeinträchtigte Glukosetoleranz und ein inverser Zusammenhang mit dem 2h-postprandialen Blutzucker, sowohl bei koffeinhaltigem als auch bei entkoffeiniertem Kaffee, festgestellt (Loopstra-Masters et al., 2011). Kempf et al. (2010) konnten diesen inversen Zusammenhang bei Finnen nicht finden, Wedick et al. (2011) nur für Probanden mit besonders hohen Adiponectinleveln. Robertson et al. (2015) zeigten bereits beim Konsum von einer Tasse koffeinhaltigem Kaffee einen negativen Einfluss auf den 2h-postprandialen Blutzucker. Signifikante Effekte auf Nüchternblutzucker (Rebello et al., 2011; Kempf et al., 2010; Lee et al., 2016), Nüchterninsulin (Kempf et al., 2010), HbA<sub>1c</sub> (Rebello et al., 2011; Lee et al., 2016) und HOMA-IR (Kempf et al., 2010) wurden nicht festgestellt. Lediglich bei multiethnischen Asiaten konnte ein inverser Zusammenhang mit HOMA-IR festgestellt werden (Rebello et al., 2011). Eine verbesserte  $\beta$ -Zellfunktion durch entkoffeinierten Kaffee konnten nur Loopstra-Masters et al. (2011) finden.

#### **4.6 Einfluss von Kaffee auf Biomarker der Leber**

Wedick et al. (2011) stellten fest, dass entkoffeiniertes Kaffee Fetuin-A signifikant erniedrigt, bei Konsumenten von koffeinhaltigem Kaffee bestand hier nur ein Trend. Einen insignifikant inversen Zusammenhang von Kaffeekonsum und Fetuin-A bei Frauen fanden auch Jacobs et al. (2014). Bei Männern stellten sie einen signifikant inversen Zusammenhang mit  $\gamma$ -glutamyltransferase fest. Bei Bidel et al. (2008) konnte eine signifikante Risikoreduzierung nur für Probanden mit hoher  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\geq 75\%$ -Perzentil) bei der Erstuntersuchung gefunden werden. Für Probanden, die bereits geringe Spiegel an  $\gamma$ -glutamyltransferase hatten, konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Goto et al. (2011) zeigten einen positiven Zusammenhang von Kaffeekonsum und SHBG-Leveln sowie einen positiven Einfluss auf das Erkrankungsrisiko an Typ-2-Diabetes.

Außerdem stellten sie bei inzidenten Typ-2-Diabetikern niedrigere SHBG-Level fest als bei Gesunden.

#### **4.7 Einfluss von Kaffee auf inflammatorische Biomarker und Hormone**

Rojo-Martínez et al. (2014) fanden bei spanischen Probanden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöhte CRP-Spiegel bei inzidenten Typ-2-Diabetikern. Ein Zusammenhang von Kaffeekonsum und CRP oder Adiponectin konnte in einer multiethnischen asiatischen Stichprobe nicht festgestellt werden (Rebello et al., 2011). Wedick et al. (2011) unterstützen den fehlenden Zusammenhang von Kaffeekonsum und CRP, fanden aber signifikant erhöhtes IL-6 und Adiponectin. Adiponectin wurde hier signifikant mit niedrigerem 2h-postprandialen Blutzucker assoziiert. Auch Williams et al. (2008) fanden signifikant erhöhte Adiponectinspiegel bei hohem Kaffeekonsum. Neben einem signifikanten Anstieg von Adiponectin fanden Kempf et al. (2010) ebenfalls signifikant reduzierte IL-18- und 8-Isoprotanlevel. Lee et al. (2016) fanden einen signifikant inversen Zusammenhang zwischen der im Kaffee enthaltenen Chlorogensäure und CRP-Spiegeln. Auch Jacobs et al. (2014) assoziierten Kaffeekonsum signifikant invers mit CRP-Spiegeln in Frauen, zu erhöhten Adiponectinlevels fanden sie einen Trend.

#### **4.8 Einfluss von Kaffee auf Blutfette**

Kempf et al. (2010) stellten bei einem hohen Kaffeekonsum einen signifikanten Anstieg von Gesamtcholesterin, HDL-C und Apolipoprotein A1 fest. Bei Männern wurde Kaffeekonsum signifikant invers mit Triglyceriden assoziiert (Jacobs et al., 2014).

#### **4.9 Einfluss von genetischen Faktoren**

In Bezug auf das entsprechende assoziierte SHBG-Level konnten Goto et al. (2011) für Träger des rs6259-Allels und Nichtträger des rs6257-Allels ein geringeres Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, feststellen. Kwok et al. (2016) fanden in einer koreanischen Population einen signifikant inversen Zusammenhang von Kaffeekonsum und dem Erkrankungsrisiko nur für Träger des IGF2BP2 rs4402960 T-Allels (GT/TT<sup>13</sup>), des CDKAL1 rs7754840 G-Allels (GG/GC) und des KCNJ11 rs5215 CC-Allels.

#### **4.10 Weitere Einflüsse von Kaffee**

Für inzidente Typ-2-Diabetiker konnten höhere Serum-sCD163-Level festgestellt werden (Rojo-Martínez et al., 2014). Hohe sCD163-Level konnten mit einer hohen Erkrankungswahrscheinlichkeit assoziiert werden. Täglicher Kaffeekonsum erniedrigte die sCD163-Level signifikant, ein BMI $\geq$ 30 und abdominale Fettleibigkeit erhöhten sie signifikant.

## 5. Diskussion

Seit der Erforschung des Hauptinhaltsstoffes Koffein war das Interesse groß, den Einfluss von Kaffee auf den Körper, sowie die zugehörigen Wirkmechanismen zu untersuchen. Obwohl evidenzbasierte Literatur lange nicht vorhanden war, wurde Kaffee meist als ungesund kategorisiert. Die Erforschung negativer als auch positiver Einflüsse auf den Körper rückte zunehmend in den Fokus von Wissenschaftlern.

Die einbezogenen Studien bestätigen die protektive Wirkung von Kaffee auf Typ-2-Diabetes und liefern mögliche kausale Zusammenhänge.

### 5.1 Einfluss auf das Erkrankungsrisiko

Elf der 19 einbezogenen Quellen aus der Literaturrecherche (in den anderen Studien wurde die Risikominimierung nicht numerisch untersucht) zeigten eine Risikoreduzierung durch den Konsum von Kaffee (Floegel et al., 2012; Nordestgaard et al., 2015; Doo et al., 2014; Bidel et al., 2008; Kato et al., 2009; Boggs et al., 2010; Odegaard et al., 2008; Goto et al., 2011; Kwok et al., 2016; Jacobs et al., 2014; Dominguez et al.; 2011). Jacobs et al. (2014) und Kato et al. (2009) stellten eine Risikoreduzierung um bis zu 60% beim Konsum von fünf oder mehr Tassen Kaffee pro Tag fest. Einen gleichen Effekt für den Konsum von entkoffeiniertem Kaffee konnten nur Floegel et al. (2012) finden. Möglicherweise wurde dieser Zusammenhang in anderen Studien nur aufgrund einer zu geringen Anzahl an Probanden mit Konsum von entkoffeiniertem Kaffee nicht gefunden, beziehungsweise konnte daher nicht als signifikant eingestuft werden. Um diesen Zusammenhang weiter zu klären, bedarf es hierfür separater Studien mit größerer Objektmenge. In Kapitel 5.2 wird weiterhin diskutiert, warum entkoffeinierter Kaffee aufgrund gefundener Ergebnisse bezüglich der Wirkmechanismen von Kaffee ähnliche protektive Wirkungen wie koffeinhaltiger Kaffee haben sollte. Durch das Geschlecht konnte keine eindeutige Abhängigkeit festgestellt werden. Jacobs et al. (2014) fanden einen stärkeren protektiven Effekt für Männer. Doo et al. (2014) und Kato et al. (2009) zeigten gegenteilige Ergebnisse. Eine mögliche Ursache für diese Differenz könnte in der untersuchten Region liegen. Jacobs et al. (2014) untersuchte Probanden in Deutschland, wohingegen Kato et al. (2009) Probanden in einer japanischen und Doo et al. (2014) in einer multiethnischen hawaiianischen Population

mit teilweiser kaukasischer und japanischer Abstammung untersuchten. Dies wäre beispielsweise durch einen genetischen Einfluss und interkontinental individuelle Wirkmechanismen begründbar.

## **5.2 Einfluss auf diabetesassoziierte Biomarker**

Mehrheitlich konnte für die meisten glykämischen Biomarker kein positiver Einfluss durch koffeinhaltigen Kaffee festgestellt werden. Zu den glykämischen Biomarkern gehören Nüchternblutzucker, 2h-postprandialer Blutzucker, Nüchterninsulin, 2h-postprandiales Insulin, HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub>. Lediglich auf die Insulinsensitivität in einer asiatischen Population (Rebello et al.; 2011) sowie auf den 2h-postprandialen Blutzucker (Loopstra-Masters et al.; 2011) konnte ein positiver Einfluss gefunden werden. Außerdem zeigten Loopstra-Masters et al. (2011) eine verbesserte  $\beta$ -Zellfunktion durch entkoffeinierten Kaffee. Robertson et al. (2015) fanden in ihrer Interventionsstudie sogar akut negative Einflüsse von koffeinhaltigem Kaffee auf Blutzucker und Insulin. Diese konnten bei entkoffeiniertem Kaffee nicht gefunden werden. Vor dem Hintergrund der weitestgehend sich deckenden Studienergebnisse bezüglich glykämischer Biomarker müsste das Koffein als protektiver Faktor theoretisch also ausgeschlossen werden. Für eine endgültige Bewertung des Koffeins als protektivem Faktor bedarf es hier jedoch weiterer Analysen bezüglich der protektiven Wirkung von entkoffeiniertem Kaffee.

Bezogen auf einen möglichen protektiven Effekt wurde Kaffee oft mit dem SHBG in Verbindung gebracht. Goto et al. (2011) zeigten erhöhte SHBG-Level und ein erniedrigtes Typ-2-Diabetesrisiko durch Kaffeekonsum. Gefunden wurden diese Zusammenhänge auch von Ding et al. (2009). Diese konnten für Probanden mit SHBG-Plasmaleveln im höchsten Quartil ein deutlich geringeres Risiko als für Probanden mit SHBG-Plasmaleveln im ersten Quartil feststellen. Auch Le et al. (2011) konnten diesen Zusammenhang anschließend stützen. Plausibel scheint dieser Zusammenhang zumindest aufgrund der Tatsache zu sein, dass Adipositas und eine Fettleber, beides Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes, SHBG-Level massiv senken. Auch über eine hormonelle Wirkung von Testosteron und Östrogen, die im Blut beide zu großen Teilen am SHBG gebunden sind, als beeinflussender Faktor vom Insulin- und Kohlenhydratstoffwechsel wird vermutet. Jacobs et al. (2014)

stellten auch einen inversen Zusammenhang von Kaffeeconsum und  $\gamma$ -glutamyltransferase fest. Bidel et al. (2008) konnten eine Risikoreduzierung nur für Probanden finden, die bei der Erstuntersuchung hohe  $\gamma$ -glutamyltransferase-Spiegel hatten, nicht aber für Probanden, die bereits geringe  $\gamma$ -glutamyltransferase-Spiegel hatten.  $\gamma$ -glutamyltransferase ist am Abbau von Glutathion beteiligt, welches für den Schutz der  $\beta$ -Zellen vor oxidativem Stress sorgt. Oxidativer Stress begünstigt ebenfalls die Entstehung einer Insulinresistenz. In diesem Zusammenhang ist es also durchaus denkbar, dass geringere  $\gamma$ -glutamyltransferase-Spiegel das Typ-2-Diabetesrisiko durch einen reduzierten Abbau von Glutathion senken. Ebenfalls in der Leber wird Fetuin-A gebildet. Laut Wedick et al. (2011) und Jacobs et al. (2014) wird dieses durch Kaffeeconsum, vor allem von entkoffeiniertem Kaffee, reduziert. Das von der Leber ins Blut abgegebene Fetuin-A bindet an Insulinrezeptoren und fördert somit eine Insulinresistenz. Weiterhin erhöht es im Blut TNF- $\alpha$ , ein insulinresistenzassoziiertes Zytokin, und hemmt Adiponectin.

Adiponectin wird signifikant mit niedrigerem 2h-postprandialen Blutzucker assoziiert (Wedick et al., 2011). Indirekt kann also auch Fetuin-A mit der Blutzuckereinstellung in Zusammenhang gebracht werden. Erhöht werden die Adiponectin-Spiegel auch durch hohen Kaffeeconsum (Williams et al., 2008; Kempf et al., 2010; Jacobs et al., 2014). Nach Ghoshal & Bhattacharyya (2015) erhöht Adiponectin die Insulinsensitivität und somit die Glukoseaufnahme und hemmt die Gluconeogenese in der Leber durch AMPK-Aktivierung. Dass Adiponectin eine Rolle in der Risikoreduzierung von Typ-2-Diabetes spielen kann, ist daher nachvollziehbar. Zum Zusammenhang von Kaffeeconsum und CRP konnten keine einheitlichen Ergebnisse gefunden werden. Rebello et al. (2011) und Wedick et al. (2011) konnten keinen Zusammenhang finden. Jacobs et al. (2014) hingegen fanden einen inversen Zusammenhang bei Frauen. Lee et al. (2016) konnten die im Kaffee enthaltene Chlorogensäure für eine Reduzierung der CRP-Spiegel verantwortlich machen. Aufgrund der verschiedenen Studienergebnisse kann hinsichtlich des Einflusses von CRP auf das Typ-2-Diabetesrisiko keine sichere Aussage getroffen werden. Als Entzündungsparameter bleibt CRP in der weiteren Erforschung der kausalen Zusammenhänge jedoch weiterhin interessant, da entzündliche Prozesse die Entstehung von Typ-2-Diabetes beeinflussen.



Mit einem Anstieg vom Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin sowie Apolipoprotein A1 (Kempf et al., 2010) und einer Senkung von Triglyceriden bei Männern (Jacobs et al., 2014) wurde durch Kaffeekonsum eine generelle Verbesserung der Blutfette festgestellt werden. Blutfette standen hinsichtlich des Einflusses auf die Typ-2-Diabetesentwicklung bisher kaum im Fokus. Zwar haben Typ-2-Diabetiker grundsätzlich schlechtere Blutfettwerte als Gesunde, ein Rückschluss auf mögliche ursächliche Zusammenhänge kann daraus aber nicht getroffen werden. Als einziger Anhaltspunkt können die gesenkten Triglyceridwerte, die Jacobs et al. (2014) gefunden haben, dienen. Im Normalfall bedingt eine Insulinresistenz hohe Triglyceridwerte. Die gesenkten Triglyceridwerte könnten auf eine Verbesserung der Insulinsensitivität zurückgeführt werden. Dieser theoretische Ansatz ist jedoch rein spekulativ.

Goto et al. (2011) und Kwok et al. (2016) betonten in ihren Analysen, dass genetische Einflüsse bei der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes eine Rolle zu spielen scheinen. Beide fanden für Träger bestimmter Allele eine höhere Risikoreduzierung als für jene, die diese Allele nicht trugen. Der Einfluss von genetischen Faktoren gilt allgemein als sicher. Die Stärke des Einflusses scheint jedoch sehr individuell und verglichen mit lebensstilbedingten Faktoren eher gering zu sein.

### **5.3 Limitationen**

Durch die weitgefächerten Suchbegriffe wurde versucht, alle relevanten Quellen einzubeziehen. Hier könnte durch eine präzisere Begriffswahl die Suche vereinfacht werden. Des Weiteren waren viele vom Titel und Abstract her relevante Studien nicht frei zugänglich. Um diese Literatur ebenfalls zu erschließen, müssten kostenpflichtige Datenbanken mit einbezogen werden. Mehrere individuelle Anfragen nach einer kostenlosen Bereitstellung für ein systematisches Review im Rahmen einer Bachelorarbeit blieben ergebnislos.

## 6. Fazit

Die Studienlage zeigt, dass der Konsum von Kaffee und das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, invers assoziiert sind. Der protektive Effekt konnte aber hauptsächlich für koffeinhaltigen Kaffee festgestellt werden. Ob ein gleicher oder ähnlicher Effekt auch durch den Konsum von entkoffeiniertem Kaffee besteht, muss in weiteren Studien festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Analyse lassen eine ähnliche Wirkung zumindest erahnen, auch wenn die Evidenz dafür noch fehlt.

Die Kausalität der beiden Faktoren Kaffeekonsum und Typ-2-Diabetesrisiko konnte zum Teil beleuchtet werden. So werden als wichtige Biomarker derzeit hauptsächlich Fetuin-A,  $\gamma$ -glutamyltransferase, SHBG (alle drei in der Leber gebildet) sowie Adiponectin (in Fettzellen gebildet) betrachtet. Diese scheinen negative lebensstilassoziierte Faktoren auszugleichen. Um dies beweisen zu können, müsste die systematische Literaturrecherche auf nicht frei zugängliche Datenbanken ausgeweitet und mehr Interventionsstudien mit größerer Probandenzahl durchgeführt werden. Folglich kann im Rahmen dieser Arbeit keine sichere Aussage darüber getroffen werden, worauf der Zusammenhang genau beruht. Auch hier bedarf es weiterer qualitativer Analysen.

Bezogen auf die Reduktion des Typ-2-Diabetesrisikos kann der Konsum von Kaffee empfohlen werden. Aufgrund des dosisabhängigen Effekts, der in vielen Studien gezeigt werden konnte, erniedrigt sich das Erkrankungsrisiko mit steigendem Kaffeekonsum. Eine allgemeingültige Empfehlung für den Konsum von Kaffee kann jedoch nicht gegeben werden. Eine Rolle spielen dabei vor allem zahlreiche weitere Effekte, die ebenfalls mit anderen Krankheitsbildern assoziiert werden. Daher kann ein übermäßiger Konsum von Kaffee nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Ein moderater Konsum von bis zu vier Tassen pro Tag kann allgemein als unbedenklich eingestuft werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aral AG. (2017). Aral-Studie. Trends beim Kaffeegenuss 2017. Aral AG.  
[https://www.aral.de/content/dam/aral/Presse Assets/pdfs-Broschueren/Aral-Kaffeestudie-2017.pdf](https://www.aral.de/content/dam/aral/Presse%20Assets/pdfs-Broschueren/Aral-Kaffeestudie-2017.pdf). Stand 17.11.2017
- Bidel, S., Silventoinen, K., Hu, G., Lee, D.-H., Kaprio, J., & Tuomilehto, J. (2008). Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase and risk of type II diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(2), 178–185.  
<https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602712>
- Biesalski, H. K., Bischoff, S. C., & Puchstein, C. (2010). Ernährungsmethoden: Nach dem Curriculum Ernährungsmethoden der Bundesärztekammer (4. Auflage). Thieme.
- Boggs, D. A., Rosenberg, L., Ruiz-Narvaez, E. A., & Palmer, J. R. (2010). Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(4), 960–966.  
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29598>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2015). Richtig trinken - fit bleiben (1. Auflage). Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
- Deutscher Kaffee-Verband e.V. (1997). Kaffee-Bibliothek. Hamburg: Deutscher Kaffee-Verband e.V.
- Deutsches Grünes Kreuz e.V. (2015). Kaffee und Gesundheit. Das sagen neue Studien. Deutsches Grünes Kreuz e. V. [http://www.kaffee-wirkungen.de/fileadmin/user\\_upload/PP-Folienvortrag\\_DGK\\_Kaffeeverband\\_Juni15\\_web.pdf](http://www.kaffee-wirkungen.de/fileadmin/user_upload/PP-Folienvortrag_DGK_Kaffeeverband_Juni15_web.pdf). Stand 15.11.2017
- Deutsches Grünes Kreuz e.V. (2017). Kaffee + Gesundheit. Was sagt die Wissenschaft? Deutsches Grünes Kreuz e. V. [http://www.kaffee-wirkungen.de/fileadmin/user\\_upload/kaffe\\_vollversion17\\_final-web.pdf](http://www.kaffee-wirkungen.de/fileadmin/user_upload/kaffe_vollversion17_final-web.pdf). Stand: 15.11.2017

- Diabetesinformationsdienst München. (o.J.). Typ-2-Diabetes. Diabetesinformationsdienst München. <https://www.diabetesinformationsdienst-muenchen.de/erkrankungsformen/typ-2-diabetes/index.html>. Stand 08.11.2017
- Doo, T., Morimoto, Y., Steinbrecher, A., Kolonel, L. N., & Maskarinec, G. (2014). Coffee intake and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Public Health Nutrition*, 17(6), 1328–1336. <https://doi.org/10.1017/S1368980013000487>
- Eichler, O. (1976). Kaffee und Coffein (2. Auflage). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Floegel, A., Pischon, T., Bergmann, M. M., Teucher, B., Kaaks, R., & Boeing, H. (2012). Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(4), 901–908. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.023648>
- Ghoshal, K., & Bhattacharyya, M. (2015). Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World Journal of Diabetes*, 6(1), 151–166. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.151>
- Goff, L., & Dyson, P. (Eds.). (2016). *Advanced Nutrition and Dietetics in Diabetes*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119121725>
- Goto, A., Song, Y., Chen, B. H., Manson, J. E., Buring, J. E., & Liu, S. (2011). Coffee and Caffeine Consumption in Relation to Sex Hormone–Binding Globulin and Risk of Type 2 Diabetes in Postmenopausal Women. *Diabetes*, 60(1), 269–275. <https://doi.org/10.2337/db10-1193>
- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W., & Scheidt-Nave, C. (2013). Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5–6), 668–677. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1662-5>
- Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G., & Willett, W. C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in

women. *The New England Journal of Medicine*, 345(11), 790–797.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa010492>

Icks, A., Trautner, C. (1996). Epidemiologie von Erblindungen, insbesondere bei Diabetes: Übersicht über vorliegende Studien. *Gesundheitswesen*, 58, 85-90

International Diabetes Federation. (2017). *IDF DIABETES ATLAS* (8. Auflage). International Diabetes Federation.

Jacobs, S., Kroger, J., Floegel, A., Boeing, H., Drogan, D., Pischon, T., ... Schulze, M. B. (2014). Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between coffee consumption and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(3), 891–900. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.080317>

Kato, M., Noda, M., Inoue, M., Kadowaki, T., & Tsugane, S. (2009). Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. *Endocrine Journal*, 56(3), 459–468.

Kempf, K., Herder, C., Erlund, I., Kolb, H., Martin, S., Carstensen, M., ... Tuomilehto, J. (2010). Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 950–957.  
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28548>

Krolewski, A. S., Warram, J. H., Valsania, P., Martin, B. C., Laffel, L. M., & Christlieb, A. R. (1991). Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*, 90(2A), 56S–61S.

Lee, A. H., Tan, L. 'b, Hiramatsu, N., Ishisaka, A., Alfonso, H., Tanaka, A., ... Takechi, R. (2016). Plasma concentrations of coffee polyphenols and plasma biomarkers of diabetes risk in healthy Japanese women. *Nutrition & Diabetes*, 6, e212. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.19>

- Lee, J. K., Kim, K., Ahn, Y., Yang, M., & Lee, J. E. (2015). Habitual coffee intake, genetic polymorphisms, and type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, *172*(5), 595–601. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0805>
- Loopstra-Masters, R. C., Liese, A. D., Haffner, S. M., Wagenknecht, L. E., & Hanley, A. J. (2011). Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia*, *54*(2), 320–328. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1957-8>
- Machado, L. M. M., da Costa, T. H. M., da Silva, E. F., & Dórea, J. G. (2011). Association of Moderate Coffee Intake with Self-Reported Diabetes among Urban Brazilians. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *8*(8), 3216–3231. <https://doi.org/10.3390/ijerph8083216>
- Maier, H. G. (1981). Kaffee (Band 18). Berlin/Hamburg: Verlag Paul Parey.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, *62*(10), 1006–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
- Nordestgaard, A. T., Thomsen, M., & Nordestgaard, B. G. (2015). Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*, *44*(2), 551–565. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv083>
- Odegaard, A. O., Pereira, M. A., Koh, W.-P., Arakawa, K., Lee, H.-P., & Yu, M. C. (2008). Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*(4), 979–985.
- Rathmann, W., Haastert, B., Icks, A., Lowel, H., Meisinger, C., Holle, R., & Giani, G. (2003). High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*, *46*(2), 182–189. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-1025-0>

- Rebello, S. A., Chen, C. H., Naidoo, N., Xu, W., Lee, J., Chia, K. S., ... van Dam, R. M. (2011). Coffee and tea consumption in relation to inflammation and basal glucose metabolism in a multi-ethnic Asian population: a cross-sectional study. *Nutrition Journal*, 10, 61. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-61>
- Robert-Koch-Institut. (1998). Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998. Berlin.
- Robert-Koch-Institut. (2012). Gesundheit in Deutschland aktuell 2012. Berlin.
- Robertson, T. M., Clifford, M. N., Penson, S., Chope, G., & Robertson, M. D. (2015). A single serving of caffeinated coffee impairs postprandial glucose metabolism in overweight men. *The British Journal of Nutrition*, 114(8), 1218–1225. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002640>
- Rodriguez, B. L., Lau, N., Burchfiel, C. M., Abbott, R. D., Sharp, D. S., Yano, K., & Curb, J. D. (1999). Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*, 22(8), 1262–1265.
- Rojo-Martínez, G., Maymó-Masip, E., Rodríguez, M. M., Solano, E., Goday, A., Soriguer, F., ... Chacón, M. R. (2014). Serum sCD163 Levels Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus and Are Influenced by Coffee and Wine Consumption: Results of the Di@bet.es Study. (S. Bencharit, Ed.), *PLoS ONE*. San Francisco, USA. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101250>
- Schauder, P., & Ollenschläger, G. (2006). Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie (3. Auflage). München: Elsevier Urban & Fischer.
- Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M. M., Ristow, M., ... Pfeiffer, A. F. H. (2003b). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, 52(3), 812–817.
- Tchibo. (2017). Kaffee in Zahlen 2017. Tchibo. <https://www.tchibo.com/servlet/cb/1210736/data/-/Kaffeereport2017.pdf>. Stand 14.11.2017

- v. Koerber, K. (1989). Ernährung bei Diabetes mellitus mit kohlenhydrat- und ballaststoffreichen, gering verarbeiteten Lebensmitteln. Gießen: Wissenschaftlicher Fachverlag.
- van Dam, R. M., & Feskens, E. J. M. (2017). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *The Lancet*, *360*(9344), 1477–1478.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11436-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11436-X)
- Wedick, N. M., Brennan, A. M., Sun, Q., Hu, F. B., Mantzoros, C. S., & van Dam, R. M. (2011). Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, *10*, 93. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-93>
- Williams, C. J., Fargnoli, J. L., Hwang, J. J., van Dam, R. M., Blackburn, G. L., Hu, F. B., & Mantzoros, C. S. (2008, March). Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*.  
<https://doi.org/10.2337/dc07-1952>
- Wilson, P. W., Cupples, L. A., & Kannel, W. B. (1991). Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *American Heart Journal*, *121*(2 Pt 1), 586–590.



## Eidesstattliche Erklärung

„Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.“

Datum: 21.12.2017

Unterschrift: 

## Anhang

Gefundene Literatur in der Datenbank PubMed mit den Suchbegriffen: coffee; risk; type 2 diabetes

#	Titel	Autor	Jahr	Li- mits
1.	Absorption and metabolism of chlorogenic acids in cultured gastric epithelial monolayers.	Farrell TL, Dew TP, Poquet L, Hanson P, Williamson G.	2011	f
2.	Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease.	Riksen NP, Rongen GA, Smits P.	2009	f
3.	Acute caffeine ingestion reduces insulin sensitivity in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis.	Shi X, Xue W, Liang S, Zhao J, Zhang X.	2016	f
4.	Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance.	van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, Seebus E, Heine RJ, van Dam RM.	2009	f
5.	Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on incretin hormones.	Olthof MR, van Dijk AE, Deacon CF, Heine RJ, van Dam RM.	2011	f
6.	Acute effects of light and dark roasted coffee on glucose tolerance: a randomized, controlled crossover trial in healthy volunteers.	Rakvaag E, Dragsted LO.	2016	b
7.	The association between caffeine and cognitive decline: examining alternative causal hypotheses.	Ritchie K, Ancelin ML, Amieva H, Rouaud O, Carrière I.	2014	f
8.	Association of a diabetes risk score with risk of myocardial infarction, stroke, specific types of cancer, and mortality: a prospective study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam cohort.	Heidemann C, Boeing H, Pischon T, Nöthlings U, Joost HG, Schulze MB.	2009	f
9.	Association of a Dietary Score with Incident Type 2 Diabetes: The Dietary-Based Diabetes-Risk Score (DDS).	Dominguez LJ, Bes-Rastrollo M, Basterra-Gortari FJ, Gea A, Barbagallo M, Martínez-González MA.	2015	f
10.	Association of moderate coffee intake with self-reported diabetes among urban Brazilians.	Dominguez LJ, Bes-Rastrollo M, Basterra-Gortari FJ, Gea A, Barbagallo	2011	

		M, Martínez-González MA.		
11.	Association of serum C-reactive protein level with sex-specific type 2 diabetes risk: a prospective finnish study.	Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J, Antikainen R, Sundvall J, Salomaa V.	2009	f
12.	Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function.	Loopstra-Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ.	2011	
13.	Associations of coffee consumption with markers of liver injury in the insulin resistance atherosclerosis study.	Dickson JC, Liese AD, Lorenzo C, Haffner SM, Watkins SM, Hamren SJ, Stiles JK, Wagenknecht LE, Hanley AJ.	2015	f
14.	Boiled coffee intake and subsequent risk for type 2 diabetes.	Hjellvik V, Tverdal A, Strøm H.	2011	b
15.	Cafestol, a Bioactive Substance in Coffee, Has Antidiabetic Properties in KKAy Mice.	Mellbye FB, Jepsen PB, Shokouh P, Laustsen C, Hermansen K, Gregersen S.	2017	c
16.	Cafestol, a Bioactive Substance in Coffee, Stimulates Insulin Secretion and Increases Glucose Uptake in Muscle Cells: Studies in Vitro.	Mellbye FB, Jepsen PB, Hermansen K, Gregersen S.	2015	c
17.	Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes.	Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, Hu FB.	2013	d
18.	Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis.	Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB.	2014	d
19.	Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men.	Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE.	2008	f
20.	Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters.	Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E.	2010	f
21.	Caffeine and glucose homeostasis during rest and exercise in diabetes mellitus.	Zaharieva DP, Riddell MC.	2013	f

22.	Caffeine, diabetes, cognition, and dementia.	Biessels GJ.	2010	f
23.	Caffeine Impact on Metabolic Syndrome Components Is Modulated by a CYP1A2 Variant.	Platt DE, Ghassibe-Sabbagh M, Salameh P, Salloum AK, Haber M, Mouzaya F, Gauguier D, Al-Sarraj Y, El-Shanti H, Zalloua PA, Abchee AB.	2016	f
24.	The cardiovascular effects of methylxanthines.	Riksen NP, Smits P, Rongen GA.	2011	f
25.	Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan.	Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study	2010	f
26.	Changes in coffee intake and subsequent risk of type 2 diabetes: three large cohorts of US men and women.	Bhupathiraju SN, Pan A, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, Hu FB.	2014	e
27.	Childhood and adult secondhand smoke and type 2 diabetes in women.	Lajous M, Tondeur L, Fagherazzi G, de Lauzon-Guillain B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.	2013	f
28.	Chlorogenic acid differentially affects postprandial glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide response in rats.	Tunnicliffe JM, Eller LK, Reimer RA, Hittel DS, Shearer J.	2011	c
29.	Chronic coffee consumption in the diet-induced obese rat: impact on gut microbiota and serum metabolomics.	Cowan TE, Palmnäs MS, Yang J, Bomhof MR, Ardell KL, Reimer RA, Vogel HJ, Shearer J.	2014	c
30.	Coffee: A Dietary Intervention on Type 2 Diabetes?	Rebelo I, Casal S.	2017	b
31.	Coffee: A Selected Overview of Beneficial or Harmful Effects on the Cardiovascular System?	Whayne TF Jr.	2014	f
32.	Coffee: A Selected Overview of Beneficial or Harmful Effects on the Cardiovascular System?	Whayne TF Jr.	2014	f

33.	Coffee and caffeine ameliorate hyperglycemia, fatty liver, and inflammatory adipocytokine expression in spontaneously diabetic KK-Ay mice.	Yamauchi R, Kobayashi M, Matsuda Y, Ojika M, Shigeoka S, Yamamoto Y, Tou Y, Inoue T, Katagiri T, Murai A, Horio F.	2010	c
34.	Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women.	Goto A, Song Y, Chen BH, Manson JE, Buring JE, Liu S.	2011	
35.	Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies.	Jiang X, Zhang D, Jiang W.	2014	b
36.	[Coffee and diabetes].	Kempf K, Martin S.	2010	b
37.	[Coffee and diabetes mellitus].	Riobó P, González E.	2008	a
38.	Coffee and green tea consumption is associated with insulin resistance in Japanese adults.	Pham NM, Nanri A, Kochi T, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kurotani K, Akter S, Kabe I, Sato M, Hayabuchi H, Mizoue T.	2014	b
39.	Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes.	van Dieren S, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, van der A DL, Boer JM, Spijkerman A, Grobbee DE, Beulens JW.	2009	f
40.	Coffee and tea consumption in relation to inflammation and basal glucose metabolism in a multi-ethnic Asian population: a cross-sectional study.	Rebello SA, Chen CH, Naidoo N, Xu W, Lee J, Chia KS, Tai ES, van Dam RM.	2011	
41.	Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review.	Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL.	2017	f
42.	[Coffee can protect against disease].	Hermansen K, Krogholm KS, Bech BH, Dragsted LO, Hyldstrup L, Jørgensen K, Larsen ML, Tjønneland AM.	2012	b
43.	Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects.	Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, Buscemi S,	2014	f

		Li Volti G, Galvano F, Grosso G.		
44.	Coffee Consumption and Disease Correlations.	Gokcen BB, Sanlier N.	2017	f
45.	Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes.	Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM.	2009	f
46.	Coffee consumption and risk of cardiovascular events after acute myocardial infarction: results from the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico)-Prevenzione trial.	Silletta MG, Marfisi R, Levantesi G, Boccanelli A, Chieffo C, Franzosi M, Geraci E, Maggioni AP, Nicolosi G, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Marchioli R; GISSI-Prevenzione Investigators.	2007	f
47.	Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes.	Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM.	2009	f
48.	Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study.	Floegel A, Pischon T, Bergmann MM, Teucher B, Kaaks R, Boeing H.	2012	
49.	Coffee consumption and risk of chronic diseases: changing our views.	Lopez-Garcia E.	2012	b
50.	Coffee consumption and risk of stroke in women.	Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM.	2009	f
51.	Coffee consumption and risk of type 2 diabetes.	Palatini P.	2015	b
52.	Coffee consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer.	van Dam RM.	2008	d
53.	Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes in men and women with normal glucose tolerance: the Strong Heart Study.	Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, Fabsitz RR, Howard BV.	2011	e
54.	Coffee consumption and the risk of heart failure in Finnish men and women.	Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Antikainen R, Mähönen M, Männistö S, Katzmarzyk PT, Hu G.	2011	f

55.	Coffee consumption and the risk of latent autoimmune diabetes in adults—results from a Swedish case-control study.	Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, Dorkhan M, Groop L, Martinell M, Rasouli B, Storm P, Tuomi T, Carlsson S.	2014	f
56.	[Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus].	Radzeviciene L, Ostrauskas R.	2009	a
57.	Coffee consumption attenuates insulin resistance and glucose intolerance in rats fed on high-sucrose diet.	Morakinyo AO, Adekunbi DA, Dada KA, Adegoke OA.	2013	c
58.	Coffee consumption but not green tea consumption is associated with adiponectin levels in Japanese males.	Imatoh T, Tanihara S, Miyazaki M, Momose Y, Uryu Y, Une H.	2011	b
59.	Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis.	Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bass NM; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN).	2014	f
60.	Coffee consumption is inversely associated with type 2 diabetes in Chinese	Lin WY, Xavier Pi-Sunyer F, Chen CC, Davidson LE, Liu CS, Li TC, Wu MF, Li CI, Chen W, Lin CC.	2011	e
61.	Coffee Consumption, Newly Diagnosed Diabetes, and Other Alterations in Glucose Homeostasis: A Cross-Sectional Analysis of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).	Yarmolinsky J, Mueller NT, Duncan BB, Bisi Molina Mdel C, Goulart AC, Schmidt MI.	2015	f
62.	Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: a mini-review.	Santos RM, Lima DR.	2016	b
63.	Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase and risk of type II diabetes.	Bidel S, Silventoinen K, Hu G, Lee DH, Kaprio J, Tuomilehto J.	2008	
64.	Coffee consumption, serum $\gamma$ -glutamyltransferase, and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men.	Hiramatsu T, Tajima O, Uezono K, Tabata S, Abe H, Ohnaka K, Kono S.	2013	b

65.	Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis.	Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M.	2009	d
66.	Coffee does not modify postprandial glycaemic and insulinaemic responses induced by carbohydrates.	Hätönen KA, Virtamo J, Eriksson JG, Sinkko HK, Erlund I, Jousilahti P, Leiviskä JM, Valsta LM.	2012	b
67.	[Coffee drinking and risk of type 2 diabetes mellitus. Optimistic scientific data].	Wierzejska R, Jarosz M.	2012	a
68.	Coffee: friend or foe for diabetes risk?	Hitman GA.	2014	b
69.	Coffee, glucose homeostasis, and insulin resistance: physiological mechanisms and mediators.	Tunncliffe JM, Shearer J.	2008	b
70.	Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis.	Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J.	2017	f
71.	Coffee Ingestion Suppresses Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice.	Kobayashi M, Kurata T, Hamana Y, Hiramitsu M, Inoue T, Murai A, Horio F.	2017	c
72.	Coffee inhibits adipocyte differentiation via inactivation of PPAR $\gamma$ .	Aoyagi R, Funakoshi-Tago M, Fujiwara Y, Tamura H.	2014	f
73.	Coffee intake and cardiovascular disease: virtue does not take center stage.	Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G	2012	f
74.	Coffee intake and risk of incident diabetes in Puerto Rican men: results from the Puerto Rico Heart Health Program.	Fuhrman BJ, Smit E, Crespo CJ, Garcia-Palmieri MR.	2009	d
75.	Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study.	Nordestgaard AT, Thomsen M, Nordestgaard BG.	2015	
76.	Coffee intake and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort.	Doo T, Morimoto Y, Steinbrecher A, Kolonel LN, Maskari-nec G.	2014	



77.	Coffee Intake, Recurrence, and Mortality in Stage III Colon Cancer: Results From CALGB 89803 (Alliance).	Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D, Ye X, Saltz LB, Mayer RJ, Mowat RB, Whittom R, Hantel A, Benson A, Atienza D, Messino M, Kindler H, Venook A, Hu FB, Ogino S, Wu K, Willett WC, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Fuchs CS.	2015	f
78.	Coffee may help reduce type 2 diabetes risk, say Harvard researchers.	No authors listed	2014	b
79.	The coffee paradox in stroke: Increased consumption linked with fewer strokes.	Liebeskind DS, Sannossian N, Fu KA, Wang HJ, Arab L.	2016	f
80.	Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/6J mice.	Murase T, Misawa K, Minegishi Y, Aoki M, Ominami H, Suzuki Y, Shibuya Y, Hase T.	2011	c
81.	Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women.	Boggs DA, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR.	2010	
82.	Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study.	Odegaard AO, Pereira MA, Koh WP, Arakawa K, Lee HP, Yu MC.	2008	
83.	Coffee to reduce risk of type 2 diabetes?: a systematic review.	Muley A, Muley P, Shah M.	2012	b
84.	Cross-sectional association of coffee and caffeine consumption with sex hormone-binding globulin in healthy nondiabetic women.	Pihan-Le Bars F, Gusto G, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Bonnet F.	2017	b
85.	Decaffeinated coffee and glucose metabolism in young men.	Greenberg JA, Owen DR, Geliebter A.	2010	f
86.	Delayed effects of coffee, tea and sucrose on postprandial glycemia in lean, young, healthy adults.	Louie JC, Atkinson F, Petocz P, Brand-Miller JC.	2008	f
87.	Diabetes and risk of Parkinson's disease.	Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H.	2011	f

88.	Diabetes: Drink coffee or tea to reduce risk of type 2 diabetes mellitus?	Mitchell F.	2013	b
89.	Diet and risk of chronic diseases: results from the first 8 years of follow-up in the EPIC-Potsdam study.	von Ruesten A, Feller S, Bergmann MM, Boeing H.	2013	f
90.	Diet, lifestyle, and genetic risk factors for type 2 diabetes: a review from the Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, and Health Professionals' Follow-up Study.	Ardisson Korat AV, Willett WC, Hu FB.	2014	f
91.	Dietary glycemic index, glycemic load and incidence of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study.	Oba S, Nanri A, Kurotani K, Goto A, Kato M, Mizoue T, Noda M, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.	2013	f
92.	Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).	Nettleton JA, Steffen LM, Ni H, Liu K, Jacobs DR Jr.	2008	f
93.	Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence.	Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvadó J.	2017	b
94.	Dietary supplementation with decaffeinated green coffee improves diet-induced insulin resistance and brain energy metabolism in mice.	Ho L, Varghese M, Wang J, Zhao W, Chen F, Knable LA, Ferruzzi M, Pasinetti GM.	2012	c
95.	Dietary Treatment of Diabetes: A Systematic Review [Internet].	Swedish Council on Health Technology Assessment.	2010	f
96.	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.	Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Clavel-Chapelon F.	2010	e
97.	Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk?	Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, Mota JF.	2009	d
98.	Drink your prevention: beverages with cancer preventive phytochemicals.	Rossi T, Gallo C, Bassani B, Canali S, Albini A, Bruno A.	2014	f
99.	Effect of Coffee Consumption on the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus among Prediabetic Individuals.	Lee JH, Oh MK, Lim JT, Kim HG, Lee WJ.	2016	f

100.	Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial.	Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM.	2011	
101.	The effects of caffeinated and decaffeinated coffee on sex hormone-binding globulin and endogenous sex hormone levels: a randomized controlled trial.	Wedick NM, Mantzoros CS, Ding EL, Brennan AM, Rosner B, Rimm EB, Hu FB, van Dam RM.	2012	f
102.	Effects of coffee consumption on sub-clinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial.	Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, Kuha S, Tuomilehto J.	2010	
103.	Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus.	Akash MS, Rehman K, Chen S.	2014	b
104.	Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality.	O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolaantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ.	2013	f
105.	Effects of subacute ingestion of chlorogenic acids on sleep architecture and energy metabolism through activity of the autonomic nervous system: a randomised, placebo-controlled, double-blinded cross-over trial.	Park I, Ochiai R, Ogata H, Kayaba M, Hari S, Hibi M, Katsuragi Y, Satoh M, Tokuyama K.	2017	f
106.	Effects of tea and coffee on cardiovascular disease risk.	Bøhn SK, Ward NC, Hodgson JM, Croft KD.	2012	f
107.	Egg and cholesterol intake and incident type 2 diabetes among French women.	Lajous M, Bijon A, Fagherazzi G, Balkau B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.	2015	f
108.	Estimation of the contribution of biomarkers of different metabolic pathways to risk of type 2 diabetes.	Montonen J, Drogan D, Joost HG, Boeing H, Fritsche A, Schleicher E, Schulze MB, Pischon T.	2011	a
109.	The evaluation of inflammatory and oxidative stress biomarkers on coffee-diabetes association: results from the 10-year follow-up of the ATTICA Study (2002-2012).	Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN,	2015	b

		Laskaris A, Stefanadis C; ATTICA Study group.		
110.	Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between coffee consumption and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study.	Jacobs S, Kröger J, Floegel A, Boeing H, Drogan D, Pischon T, Fritsche A, Prehn C, Adamski J, Isermann B, Weikert C, Schulze MB.	2014	
111.	Ferulic acid-4-O-sulfate rather than ferulic acid relaxes arteries and lowers blood pressure in mice.	Van Rymenant E, Van Camp J, Pauwels B, Boydens C, Vanden Daele L, Beerens K, Brouckaert P, Smagghe G, Kerimi A, Williamson G, Grootaert C, Van de Voorde J.	2017	c
112.	First trimester coffee and tea intake and risk of gestational diabetes mellitus: a study within a national birth cohort.	Hinkle SN, Laughon SK, Catov JM, Olsen J, Bech BH.	2015	f
113.	Functional foods for dyslipidaemia and cardiovascular risk prevention.	Functional foods for dyslipidaemia and cardiovascular risk prevention.	2009	f
114.	Functional gastrointestinal disorders and incidence of type 2 diabetes: Evidence from the E3N-EPIC cohort study.	Fagherazzi G, Gusto G, Balkau B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Bonnet F.	2016	f
115.	Habitual coffee consumption and risk of type 2 diabetes, ischemic heart disease, depression and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study.	Kwok MK, Leung GM, Schooling CM.	2016	f
116.	Habitual coffee intake, genetic polymorphisms, and type 2 diabetes.	Lee JK, Kim K, Ahn Y, Yang M, Lee JE.	2015	
117.	Heme iron intake and risk of new-onset diabetes in a Mediterranean population at high risk of cardiovascular disease: an observational cohort analysis.	Fernandez-Cao JC, Arijia V, Aranda N, Bullo M, Basora J, Martínez-González MA, Díez-Espino J, Salas-Salvadó J.	2013	f
118.	How coffee affects metabolic syndrome and its components.	Baspinar B, Eskici G, Ozcelik AO.	2017	b

119.	Human clinical studies of tea polyphenols in allergy or life style-related diseases.	Maeda-Yamamoto M.	2013	f
120.	Hypothetical midlife interventions in women and risk of type 2 diabetes.	Danaei G, Pan A, Hu FB, Hernán MA.	2013	f
121.	The Impact of Coffee on Health.	Nieber K.	2017	f
122.	Impact of polyphenol-rich sources on acute postprandial glycaemia: a systematic review.	Coe S, Ryan L.	2016	f
123.	[Influence of Luxury Foodstuffs on Glaucoma].	Huber-van der Velden KK.	2017	f
124.	Ingestion of coffee polyphenols increases postprandial release of the active glucagon-like peptide-1 (GLP-1(7-36)) amide in C57BL/6J mice.	Fujii Y, Osaki N, Hase T, Shimotoyodome A.	2015	c
125.	Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence.	Inoue M, Tsugane S.	2010	f
126.	Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence.	Tsugane S, Inoue M.	2010	f
127.	Investigation of gene-diet interactions in the incretin system and risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study.	InterAct Consortium.	2016	f
128.	Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study.	van Waateringe RP, Slagter SN, van Klauw MM, van Vliet-Ostaptchouk JV, Graaff R, Paterson AD, Lutgers HL, Wolffenbuttel BH.	2016	f
129.	Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men.	de Koning L, Fung TT, Liao X, Chiuve SE, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Hu FB.	2011	f
130.	Low-energy diets differing in fibre, red meat and coffee intake equally improve insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomised feasibility trial.	Nowotny B, Zahiragic L, Bierwagen A, Kabisch S, Groener JB, Nowotny PJ, Fleitmann AK, Herder C, Pacini G, Erlund I, Landberg R, Haring HU, Pfeiffer AF, Nawroth PP, Roden M.	2015	f
131.	Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease.	Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Zhao	2015	f

		QF, Li JQ, Wang J, Yu JT.		
132.	Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial.	MacKenzie T, Comi R, Sluss P, Keisari R, Manwar S, Kim J, Larson R, Baron JA.	2007	f
133.	Metabolic factors and chronic hepatitis C: a complex interplay.	Macaluso FS, Maida M, Minissale MG, Li Vigni T, Attardo S, Orlando E, Petta S.	2013	f
134.	Methylxanthines and human health: epidemiological and experimental evidence.	Beaudoin MS, Graham TE.	2011	f
135.	Modulation of fibroblast growth factor 19 expression by bile acids, meal replacement and energy drinks, milk, and coffee.	Styer AM, Roesch SL, Argyropoulos G.	2014	f
136.	[The more cups of coffee, caffeinated or decaffeinated, the greater risk of type 2 diabetes].	Chanson P.	2014	a
137.	Nanomolar Caffeic Acid Decreases Glucose Uptake and the Effects of High Glucose in Endothelial Cells.	Natarelli L, Ranaldi G, Leoni G, Roselli M, Guantario B, Comitato R, Ambra R, Cimino F, Speciale A, Virgili F, Canali R.	2015	f
138.	The need to revisit ochratoxin A risk in light of diabetes, obesity, and chronic kidney disease prevalence.	Chen C, Wu F.	2017	f
139.	No effect modification of serum bilirubin or coffee consumption on the association of gamma-glutamyltransferase with glycated hemoglobin in a cross-sectional study of Japanese men and women.	Wang Z, McMonagle C, Yoshimitsu S, Budhathoki S, Morita M, Toyomura K, Ohnaka K, Takayanagi R, Kono S.	2012	f
140.	[Pharmacological bases of coffee nutrients for diabetes prevention].	Oka K.	2007	a
141.	The physical anthropometry, lifestyle habits and blood pressure of people presenting with a first clinical demyelinating event compared to controls: the Ausimmune study.	Ponsonby AL, Lucas RM, Dear K, van der Mei I, Taylor B, Chapman C, Coulthard A, Dwyer T, Kilpatrick TJ, McMichael AJ, Pender MP, Valery PC, Williams D.	2013	f
142.	Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US	Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D,	2016	f

	Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies.	Chiuve SE, Borgi L, Willett WC, Manson JE, Sun Q, Hu FB.		
143.	Plasma concentrations of coffee polyphenols and plasma biomarkers of diabetes risk in healthy Japanese women.	Lee AH, Tan L', Hiramatsu N, Ishisaka A, Alfonso H, Tanaka A, Uemura N, Fujiwara Y, Takechi R.	2016	
144.	Prevention of non-communicable diseases by balanced nutrition: population-specific effective public health approaches in developing countries.	Passi SJ.	2016	f
145.	Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages.	O'Connor L, Imamura F, Lentjes MA, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG.	2015	f
146.	Prospective study of coffee and tea consumption in relation to risk of type 2 diabetes mellitus among men and women: the Whitehall II study.	Hamer M, Witte DR, Mosdøl A, Marmot MG, Brunner EJ.	2008	f
147.	Protective effect of caffeine on streptozotocin-induced beta-cell damage in rats.	Kagami K, Morita H, Onda K, Hirano T, Oka K.	2008	c
148.	Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort.	Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S; JPHC Study Group.	2009	
149.	A randomized cross-over trial of the postprandial effects of three different diets in patients with type 2 diabetes.	Fernemark H, Jarredsson C, Bunjaku B, Rosenqvist U, Nystrom FH, Gulbrand H.	2013	f
150.	Relationship between long-term coffee consumption and components of the metabolic syndrome: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study.	Balk L, Hoekstra T, Twisk J.	2009	f
151.	[The relationship between selected fluid intake and the risk of diabetes].	Kotlowska J, Jeznach-Steinhagen A, Czerwono-grodzka-Senczyna A.	2015	a
152.	The relationship between usual coffee consumption and serum C-reactive protein level in a Japanese female population.	Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, Maekawa M, Fujiwara S, Hamada T, Sakane N.	2008	b

153.	Relationship of Caffeine with Adiponectin and Blood Sugar Levels in Subjects with and without Diabetes.	Bhaktha G, Nayak BS, Mayya S, Shantaram M.	2015	f
154.	Roasting intensity of naturally low-caffeine Laurina coffee modulates glucose metabolism and redox balance in humans.	Di Girolamo FG, Mazzucco S, Situlin R, Mohorko N, Jenko-Pražnikar Z, Petelin A, Tence M, Pišot R, Navarini L, Biolo G.	2016	f
155.	Role of coffee in modulation of diabetes risk.	Natella F, Scaccini C.	2012	b
156.	The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses.	Psaltopoulou T, Ilias I, Alevizaki M.	2010	f
157.	Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease.	Fan JG, Cao HX.	2013	f
158.	Role of hormonal and other factors in human prostate cancer.	Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME.	2008	f
159.	[Side effects of caffeine].	Dworzański W, Opielak G, Burdan F.	2009	a
160.	Sleep duration is a potential risk factor for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.	Chao CY, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Wang RH, Lu FH, Chang CJ.	2011	f
161.	Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study in European populations.	InterAct Consortium, Spijkerman AM, van der A DL, Nilsson PM, Ardanaz E, Gavrila D, Agudo A, Arriola L, Balkau B, Beulens JW, Boeing H, de Lauzon-Guilain B, Fagherazzi G, Feskens EJ, Franks PW, Grioni S, Huerta JM, Kaaks R, Key TJ, Overvad K, Palli D, Panico S, Redondo ML, Rolandsson O, Roswall N, Sacerdote C, Sánchez MJ, Schulze MB, Slimani N, Teucher	2014	f



		B, Tjonneland A, Tu- mino R, van der Schouw YT, Langenberg C, Sharp SJ, Forouhi NG, Riboli E, Ware- ham NJ.		
162.	Some risk factors for the develop- ment of type 2 diabetes in men and women of Belgrade population.	Maksimović J, Sipetić S, Djurić-Pe- jović B, Vlajinac H, Maksimović M, Rat- kov I, Dragičević S.	2010	f
163.	Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men.	de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Wil- lett WC, Hu FB.	2011	f
164.	Supplementation of a high-fat diet with chlorogenic acid is associated with insulin resistance and hepatic li- pid accumulation in mice.	Mubarak A, Hodg- son JM, Considine MJ, Croft KD, Mat- thews VB.	2013	f
165.	Variation of serum metabolites re- lated to habitual diet: a targeted metabolomic approach in EPIC-Pots- dam.	Floegel A, von Ru- esten A, Drogan D, Schulze MB, Prehn C, Adamski J, Pischon T, Boeing H.	2013	f
166.	What dietary modification best im- proves insulin sensitivity and why?	Weickert MO.	2012	f
167.	Whole food approach for type 2 dia- betes prevention.	Xi P, Liu RH.	2016	f

Gefundene Literatur in der Datenbank PubMed mit den Suchbegriffen: coffee; type 2 diabetes

#	Titel	Autor	Jahr	Limits
1.	Absorption and metabolism of chloro- genic acids in cultured gastric epithe- lial monolayers.	Farrell TL, Dew TP, Poquet L, Hanson P, Wil- liamson G.	2011	f
2.	Abstracts from the First Annual Scholarly Day.	No authors listed	2015	f
3.	Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for cor- onary heart disease.	Riksen NP, Ron- gen GA, Smits P.	2009	f
4.	Acute caffeine ingestion reduces in- sulin sensitivity in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis.	Shi X, Xue W, Liang S, Zhao J, Zhang X.	2016	f

5.	The acute effect of coffee on endothelial function and glucose metabolism following a glucose load in healthy human volunteers.	Boon EAJ, Croft KD, Shinde S, Hodgson JM, Ward NC.	2017	b
6.	Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance.	van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, Seebus E, Heine RJ, van Dam RM.	2009	f
7.	Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on incretin hormones.	Olthof MR, van Dijk AE, Deacon CF, Heine RJ, van Dam RM.	2011	f
8.	Acute effects of light and dark roasted coffee on glucose tolerance: a randomized, controlled crossover trial in healthy volunteers.	Rakvaag E, Dragsted LO.	2016	f
9.	Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease?	Fisman EZ, Tenenbaum A.	2014	e
10.	Age, body mass, usage of exogenous estrogen, and lifestyle factors in relation to circulating sex hormone-binding globulin concentrations in postmenopausal women.	Goto A, Chen BH, Song Y, Cauley J, Cummings SR, Farhat GN, Gunter M, Van Horn L, Howard BV, Jackson R, Lee J, Rexrode KM, Liu S.	2014	f
11.	Assessment of CYP1A2 enzyme activity in relation to type-2 diabetes and habitual caffeine intake.	Urry E, Jetter A, Landolt HP.	2016	f
12.	The association between caffeine and cognitive decline: examining alternative causal hypotheses.	Ritchie K, Ancelin ML, Amieva H, Rouaud O, Carrière I.	2014	f
13.	Association between habitual coffee consumption and normal or increased estimated glomerular filtration rate in apparently healthy adults.	Nakajima K, Hirose K, Ebata M, Morita K, Munakata H.	2010	f
14.	Association of a diabetes risk score with risk of myocardial infarction, stroke, specific types of cancer, and mortality: a prospective study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam cohort.	Heidemann C, Boeing H, Pischon T, Nöthlings U, Joost HG, Schulze MB.	2009	f
15.	Association of a Dietary Score with Incident Type 2 Diabetes: The Dietary-Based Diabetes-Risk Score (DDS).	Dominguez LJ, Bes-Rastrollo M, Basterra-Gortari	2015	f

		FJ, Gea A, Barbagallo M, Martínez-González MA.		
16.	Association of moderate coffee intake with self-reported diabetes among urban Brazilians.	Dominguez LJ, Bes-Rastrollo M, Basterra-Gortari FJ, Gea A, Barbagallo M, Martínez-González MA.	2011	
17.	Association of serum C-reactive protein level with sex-specific type 2 diabetes risk: a prospective finnish study.	Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J, Antikainen R, Sundvall J, Salomaa V.	2009	f
18.	Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function.	Loopstra-Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ.	2011	f
19.	Associations of coffee consumption with markers of liver injury in the insulin resistance atherosclerosis study.	Dickson JC, Liese AD, Lorenzo C, Haffner SM, Watkins SM, Hamren SJ, Stiles JK, Wagenknecht LE, Hanley AJ.	2015	f
20.	Boiled coffee intake and subsequent risk for type 2 diabetes.	Hjellvik V, Tverdal A, Strøm H.	2011	b
21.	Cafestol, a Bioactive Substance in Coffee, Has Antidiabetic Properties in KKAy Mice.	Mellbye FB, Jepsen PB, Shokouh P, Laustsen C, Hermansen K, Gregersen S.	2017	c
22.	Cafestol, a Bioactive Substance in Coffee, Stimulates Insulin Secretion and Increases Glucose Uptake in Muscle Cells: Studies in Vitro.	Mellbye FB, Jepsen PB, Hermansen K, Gregersen S.	2015	c
23.	Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes.	Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, Hu FB.	2013	d
24.	Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis.	Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB.	2014	d

25.	Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men.	Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE.	2008	f
26.	Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters.	Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E.	2010	f
27.	Caffeine and glucose homeostasis during rest and exercise in diabetes mellitus.	Zaharieva DP, Riddell MC.	2013	f
28.	Caffeine, diabetes, cognition, and dementia.	Biessels GJ.	2010	f
29.	Caffeine Impact on Metabolic Syndrome Components Is Modulated by a CYP1A2 Variant.	Platt DE, Ghassibe-Sabbagh M, Salameh P, Salloum AK, Haber M, Mouzaya F, Gauguier D, Al-Sarraj Y, El-Shanti H, Zalloua PA, Abchee AB.	2016	f
30.	Caffeine increases ambulatory glucose and postprandial responses in coffee drinkers with type 2 diabetes.	Lane JD, Feinglos MN, Surwit RS	2008	f
31.	The cardiovascular effects of methylxanthines.	Riksen NP, Smits P, Rongen GA.	2011	f
32.	A case-control field study on the relationships among type 2 diabetes, sleepiness and habitual caffeine intake.	Urry E, Jetter A, Holst SC, Berger W, Spinass GA, Langhans W, Landolt HP.	2017	f
33.	Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan.	Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study	2010	f
34.	Changes in coffee intake and subsequent risk of type 2 diabetes: three large cohorts of US men and women.	Bhupathiraju SN, Pan A, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, Hu FB.	2014	e

35.	Childhood and adult secondhand smoke and type 2 diabetes in women.	Lajous M, Tondeur L, Fagherazzi G, de Lauzon-Guillain B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.	2013	f
36.	Chlorogenic acid differentially affects postprandial glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide response in rats.	Tunncliffe JM, Eiler LK, Reimer RA, Hittel DS, Shearer J.	2011	c
37.	Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: a contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes.	Ong KW, Hsu A, Tan BK.	2012	c
38.	Chronic coffee consumption in the diet-induced obese rat: impact on gut microbiota and serum metabolomics.	Cowan TE, Palmnäs MS, Yang J, Bomhof MR, Ardell KL, Reimer RA, Vogel HJ, Shearer J.	2014	c
39.	[Clinical research on improvement of glucose metabolic marker level by coffee drinking-validity of saliva caffeine concentration measurement].	Okada T, Kobayashi D, Kono S, Shimazoe T.	2010	f
40.	Coffee: a connection to good health?	No authors listed	2008	b
41.	Coffee: A Dietary Intervention on Type 2 Diabetes?	Rebelo I, Casal S.	2017	
42.	Coffee: A Selected Overview of Beneficial or Harmful Effects on the Cardiovascular System?	Wayne TF Jr.	2015	f
43.	Coffee: A Selected Overview of Beneficial or Harmful Effects on the Cardiovascular System?	Wayne TF Jr.	2014	f
44.	Coffee and caffeine ameliorate hyperglycemia, fatty liver, and inflammatory adipocytokine expression in spontaneously diabetic KK-Ay mice.	Yamauchi R, Kobayashi M, Matsuda Y, Ojika M, Shigeoka S, Yamamoto Y, Tou Y, Inoue T, Katagiri T, Murai A, Horio F.	2010	c
45.	Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women.	Goto A, Song Y, Chen BH, Manson JE, Buring JE, Liu S.	2011	

46.	Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies.	Jiang X, Zhang D, Jiang W.	2014	b
47.	[Coffee and diabetes].	Kempf K, Martin S.	2010	b
48.	[Coffee and diabetes mellitus].	Riobó P, González E.	2008	a
49.	Coffee and green tea consumption is associated with insulin resistance in Japanese adults.	Pham NM, Nanri A, Kochi T, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kurotani K, Akter S, Kabe I, Sato M, Hayabuchi H, Mizoue T.	2014	f
50.	Coffee and health.	Bae JH, Park JH, Im SS, Song DK.	2014	f
51.	Coffee and health. The latest buzz.	No authors listed	2012	b
52.	Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes.	van Dieren S, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, van der A DL, Boer JM, Spijkerman A, Grobbee DE, Beulens JW	2009	f
53.	Coffee and tea consumption in relation to inflammation and basal glucose metabolism in a multi-ethnic Asian population: a cross-sectional study.	Rebello SA, Chen CH, Naidoo N, Xu W, Lee J, Chia KS, Tai ES, van Dam RM.	2011	
54.	[Coffee and the pancreas: a half life of medical truth].	Frossard JL, Moradpour D	2014	f
55.	Coffee: biochemistry and potential impact on health.	Ludwig IA, Clifford MN, Lean ME, Ashihara H, Crozier A.	2014	f
56.	Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review.	Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL.	2017	f
57.	[Coffee can protect against disease].	Hermansen K, Krogholm KS, Bech BH, Dragsted LO, Hyldstrup L, Jørgensen K, Larsen ML, Tjønneland AM.	2012	b
58.	Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects.	Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, Buscemi	2014	f

		S, Li Volti G, Galvano F, Grosso G.		
59.	Coffee components inhibit amyloid formation of human islet amyloid polypeptide in vitro: possible link between coffee consumption and diabetes mellitus.	Cheng B, Liu X, Gong H, Huang L, Chen H, Zhang X, Li C, Yang M, Ma B, Jiao L, Zheng L, Huang K.	2011	c
60.	Coffee Consumption and Disease Correlations.	Gokcen BB, Sallier N.	2017	f
61.	Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes.	Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM.	2009	f
62.	Coffee consumption and risk of cardiovascular events after acute myocardial infarction: results from the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico)-Prevenzione trial.	Silletta MG, Marfisi R, Levantesi G, Boccanelli A, Chieffo C, Franzosi M, Geraci E, Maggioni AP, Nicolosi G, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Marchioli R; GISSI-Prevenzione Investigators.	2007	f
63.	Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes.	Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM.	2009	f
64.	Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study.	Floegel A, Pischon T, Bergmann MM, Teucher B, Kaaks R, Boeing H.	2012	
65.	Coffee consumption and risk of chronic diseases: changing our views.	Lopez-Garcia E.	2012	b
66.	Coffee consumption and risk of stroke in women.	Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM.	2009	f
67.	Coffee consumption and risk of type 2 diabetes.	Palatini P.	2015	b
68.	Coffee consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer.	van Dam RM.	2008	d

69.	Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes in men and women with normal glucose tolerance: the Strong Heart Study.	Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, Fabnitz RR, Howard BV.	2011	e
70.	Coffee consumption and the risk of heart failure in Finnish men and women.	Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Antikainen R, Mähönen M, Männistö S, Katzmarzyk PT, Hu G.	2011	f
71.	Coffee consumption and the risk of latent autoimmune diabetes in adults—results from a Swedish case-control study.	Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, Dorkhan M, Groop L, Martinell M, Rasouli B, Storm P, Tuomi T, Carlsson S.	2014	f
72.	[Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus].	Radzeviciene L, Ostrauskas R.	2009	a
73.	Coffee consumption attenuates insulin resistance and glucose intolerance in rats fed on high-sucrose diet.	Morakinyo AO, Adekunbi DA, Dada KA, Adegoke OA.	2013	c
74.	Coffee consumption but not green tea consumption is associated with adiponectin levels in Japanese males.	Imatoh T, Tanihara S, Miyazaki M, Momose Y, Uryu Y, Une H.	2011	f
75.	Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis.	Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bass NM; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN).	2014	f
76.	Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study.	Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, van Dam RM, Blackburn GL, Hu FB, Mantzoros CS.	2008	
77.	Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: response to Williams et al.	Kotani K, Fujiwara S, Hamada T, Tsuzaki K, Sakane N.	2008	e



78.	Coffee consumption is inversely associated with depressive status in Japanese patients with type 2 diabetes.	Omagari K, Sakaki M, Tsujimoto Y, Shiogama Y, Iwanaga A, Ishimoto M, Yamaguchi A, Masuzumi M, Kawase M, Ichimura M, Yoshitake T, Miyahara Y.	2014	f
79.	Coffee consumption is inversely associated with type 2 diabetes in Chinese.	Lin WY, Xavier Pi-Sunyer F, Chen CC, Davidson LE, Liu CS, Li TC, Wu MF, Li CI, Chen W, Lin CC.	2011	e
80.	Coffee Consumption, Newly Diagnosed Diabetes, and Other Alterations in Glucose Homeostasis: A Cross-Sectional Analysis of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).	Yarmolinsky J, Mueller NT, Duncan BB, Bisi Molina Mdel C, Goullart AC, Schmidt MI.	2015	f
81.	Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: a mini-review.	Santos RM, Lima DR.	2016	b
82.	Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase and risk of type II diabetes.	Bidel S, Silventoinen K, Hu G, Lee DH, Kaprio J, Tuomilehto J.	2008	
83.	Coffee consumption, serum $\gamma$ -glutamyltransferase, and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men.	Hiramatsu T, Tajima O, Uezono K, Tabata S, Abe H, Ohnaka K, Kono S.	2013	f
84.	Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis.	Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M.	2009	d
85.	Coffee does not modify postprandial glycaemic and insulinaemic responses induced by carbohydrates.	Hätönen KA, Virtamo J, Eriksson JG, Sinkko HK, Erlund I, Jousilahti P, Leiviskä JM, Valsta LM.	2012	f
86.	[Coffee drinking and risk of type 2 diabetes mellitus. Optimistic scientific data].	Wierzejska R, Jarosz M.	2012	a
87.	Coffee: friend or foe for diabetes risk?	Hitman GA.	2014	b

88.	Coffee, glucose homeostasis, and insulin resistance: physiological mechanisms and mediators.	Tunnicliffe JM, Shearer J.	2008	f
89.	Coffee improves insulin-stimulated Akt phosphorylation in liver and skeletal muscle in diabetic KK-A(y) mice.	Kobayashi M, Matsuda Y, Iwai H, Hiramitsu M, Inoue T, Katagiri T, Yamashita Y, Ashida H, Murai A, Horio F.	2012	c
90.	Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis.	Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J.	2017	f
91.	Coffee Ingestion Suppresses Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice.	Kobayashi M, Kurata T, Hamana Y, Hiramitsu M, Inoue T, Murai A, Horio F.	2017	c
92.	Coffee inhibits adipocyte differentiation via inactivation of PPAR $\gamma$ .	Aoyagi R, Funakoshi-Tago M, Fujiwara Y, Tamura H.	2014	f
93.	Coffee intake and cardiovascular disease: virtue does not take center stage.	Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G	2012	f
94.	Coffee intake and glucose homeostasis: is there a role for body iron?	Tuomainen TP, Lagundoye A, Voutilainen S.	2010	f
95.	Coffee intake and risk of incident diabetes in Puerto Rican men: results from the Puerto Rico Heart Health Program.	Fuhrman BJ, Smit E, Crespo CJ, Garcia-Palmieri MR.	2009	d
96.	Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study.	Nordestgaard AT, Thomsen M, Nordestgaard BG.	2015	
97.	Coffee intake and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort.	Doo T, Morimoto Y, Steinbrecher A, Kolonel LN, Maskarinec G.	2014	
98.	Coffee intake mitigated inflammation and obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet-induced obese mice.	Jia H, Aw W, Egashira K, Takahashi S, Aoyama S, Saito K, Kishimoto Y, Kato H.	2014	c
99.	Coffee Intake, Recurrence, and Mortality in Stage III Colon Cancer: Results From CALGB 89803 (Alliance).	Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D, Ye X, Saltz LB,	2015	f

		Mayer RJ, Mowat RB, Whittom R, Hantel A, Benson A, Atienza D, Messino M, Kindler H, Venook A, Hu FB, Ogino S, Wu K, Willett WC, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Fuchs CS.		
100.	Coffee may help reduce type 2 diabetes risk, say Harvard researchers.	No authors listed	2014	b
101.	The coffee paradox in stroke: Increased consumption linked with fewer strokes.	Liebeskind DS, Sanossian N, Fu KA, Wang HJ, Arab L.	2016	f
102.	Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/6J mice.	Murase T, Misawa K, Minegishi Y, Aoki M, Ominami H, Suzuki Y, Shibuya Y, Hase T.	2011	c
103.	Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women.	Boggs DA, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR.	2010	
104.	Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study.	Odegaard AO, Pereira MA, Koh WP, Arakawa K, Lee HP, Yu MC.	2008	
105.	Coffee to reduce risk of type 2 diabetes?: a systematic review.	Muley A, Muley P, Shah M.	2012	b
106.	Contribution of chlorogenic acids to the inhibition of human hepatic glucose-6-phosphatase activity in vitro by Svetol, a standardized decaffeinated green coffee extract.	Henry-Vitrac C, Ibarra A, Roller M, Mérillon JM, Vitrac X.	2010	c
107.	A cross-over study of the acute effects of espresso coffee on glucose tolerance and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes mellitus.	Krebs JD, Parry-Strong A, Weatherall M, Carroll RW, Downie M.	2012	f
108.	Cross-sectional association of coffee and caffeine consumption with sex hormone-binding globulin in healthy nondiabetic women.	Pihan-Le Bars F, Gusto G, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Bonnet F.	2017	f
109.	Cuppa joe: friend or foe? Effects of chronic coffee consumption on cardiovascular and brain health.	Patil H, Lavie CJ, O'Keefe JH.	2011	f

110.	Decaffeinated coffee and glucose metabolism in young men.	Greenberg JA, Owen DR, Geliebter A.	2010	f
111.	Delayed effects of coffee, tea and sucrose on postprandial glycemia in lean, young, healthy adults.	Louie JC, Atkinson F, Petocz P, Brand-Miller JC.	2008	f
112.	Diabetes and risk of Parkinson's disease.	Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H.	2011	f
113.	[Diabetes and social deprivation].	Jaffiol C, Fontbonne A, Van- nereau D, Olive JP, Passeron S.	2012	f
114.	Diabetes: Drink coffee or tea to reduce risk of type 2 diabetes mellitus?	Mitchell F.	2013	b
115.	Diet and risk of chronic diseases: results from the first 8 years of follow-up in the EPIC-Potsdam study.	von Ruesten A, Feller S, Bergmann MM, Boeing H.	2013	f
116.	Diet, lifestyle, and genetic risk factors for type 2 diabetes: a review from the Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, and Health Professionals' Follow-up Study.	Ardisson Korat AV, Willett WC, Hu FB.	2014	f
117.	Dietary glycemic index, glycemic load and incidence of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study.	Oba S, Nanri A, Kurotani K, Goto A, Kato M, Mizoue T, Noda M, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.	2013	f
118.	Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).	Nettleton JA, Steffen LM, Ni H, Liu K, Jacobs DR Jr.	2008	f
119.	Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence.	Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvado J.	2017	b
120.	Dietary supplementation with decaffeinated green coffee improves diet-induced insulin resistance and brain energy metabolism in mice.	Ho L, Varghese M, Wang J, Zhao W, Chen F, Knable LA, Ferruzzi M, Pasinetti GM.	2012	c

121.	Dietary Treatment of Diabetes: A Systematic Review [Internet].	Swedish Council on Health Technology Assessment.	2010	f
122.	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.	Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Clavel-Chapelon F.	2010	
123.	Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk?	Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, Mota JF.	2009	
124.	Drink your prevention: beverages with cancer preventive phytochemicals.	Rossi T, Gallo C, Bassani B, Canali S, Albini A, Bruno A.	2014	f
125.	Effect of chronic coffee consumption on weight gain and glycaemia in a mouse model of obesity and type 2 diabetes.	Rustenbeck I, Lier-Glaubitz V, Willenborg M, Eggert F, Engelhardt U, Jörns A.	2014	c
126.	Effect of Coffee Consumption on the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus among Prediabetic Individuals.	Lee JH, Oh MK, Lim JT, Kim HG, Lee WJ.	2016	f
127.	Effect of diet and other factors on serum adiponectin concentrations in patients with type 2 diabetes.	Ostrowska L, Fiedorczuk J, Adamska E.	2013	f
128.	Effect of Low-Energy Diets Differing in Fiber, Red Meat, and Coffee Intake on Cardiac Autonomic Function in Obese Individuals With Type 2 Diabetes.	Ziegler D, Strom A, Nowotny B, Zahiragic L, Nowotny PJ, Carstensen-Kirberg M, Herder C, Roden M.	2015	f
129.	Effect of traditional Arabic coffee consumption on the glycemic index of Khalas dates tested in healthy and diabetic subjects.	Alkaabi J, Al-Dabbagh B, Saadi H, Gariballa S, Yasin J.	2013	f
130.	Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial.	Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, Okada T, Shimazoe T, Adachi M, Nomura M, Takayanagi R, Kono S.	2012	f

131.	Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial.	Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM.	2011	
132.	The effects of caffeinated and decaffeinated coffee on sex hormone-binding globulin and endogenous sex hormone levels: a randomized controlled trial.	Wedick NM, Mantzoros CS, Ding EL, Brennan AM, Rosner B, Rimm EB, Hu FB, van Dam RM.	2012	f
133.	Effects of coffee consumption on sub-clinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial.	Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, Kuha S, Tuomilehto J.	2010	
134.	Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus.	Akash MS, Rehman K, Chen S.	2014	b
135.	Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality.	O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolaantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ.	2013	f
136.	Effects of subacute ingestion of chlorogenic acids on sleep architecture and energy metabolism through activity of the autonomic nervous system: a randomised, placebo-controlled, double-blinded cross-over trial.	Park I, Ochiai R, Ogata H, Kayaba M, Hari S, Hibi M, Katsuragi Y, Satoh M, Tokuyama K.	2017	f
137.	Effects of tea and coffee on cardiovascular disease risk.	Bøhn SK, Ward NC, Hodgson JM, Croft KD.	2012	f
138.	Egg and cholesterol intake and incident type 2 diabetes among French women.	Lajous M, Bijon A, Fagherazzi G, Balkau B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.	2015	f
139.	Erratum to: Low-energy diets differing in fibre, red meat and coffee intake equally improve insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomised feasibility trial.	Nowotny B, Zahiragic L, Bierwagen A, Kabisch S, Groener JB, Nowotny PJ, Fleitmann AK, Firouzi P, Herder C, Pacini G, Erlund I, Landberg R, Hae-ring HU, Pfeiffer	2016	f

		AF, Nawroth PP, Roden M.		
140.	Estimation of the contribution of biomarkers of different metabolic pathways to risk of type 2 diabetes.	Montonen J, Drogan D, Joost HG, Boeing H, Fritsche A, Schleicher E, Schulze MB, Pischon T.	2011	a
141.	Evaluation of Automated Teleretinal Screening Program for Diabetic Retinopathy.	Walton OB 4th, Garoon RB, Weng CY, Gross J, Young AK, Camero KA, Jin H, Carvounis PE, CoffeeRE, Chu YI.	2016	f
142.	The evaluation of inflammatory and oxidative stress biomarkers on coffee-diabetes association: results from the 10-year follow-up of the ATTICA Study (2002-2012).	Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Laskaris A, Stefanadis C; ATTICA Study group.	2015	f
143.	Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between coffeeconsumption and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study.	Jacobs S, Kröger J, Floegel A, Boeing H, Drogan D, Pischon T, Fritsche A, Prehn C, Adamski J, Isermann B, Weikert C, Schulze MB.	2014	
144.	Factors determining normalization of glucose intolerance in middle-aged Swedish men and women: a 8-10-year follow-up.	Alvarsson M, Hilding A, Ostenson CG.	2009	f
145.	Ferulic acid-4-O-sulfate rather than ferulic acid relaxes arteries and lowers blood pressure in mice.	Van Rymenant E, Van Camp J, Pauwels B, Boydens C, Vanden Daele L, Beerens K, Brouckaert P, Smagghe G, Kerimi A, Williamson G, Grootaert C, Van de Voorde J.	2017	c

146.	First trimester coffee and tea intake and risk of gestational diabetes mellitus: a study within a national birth cohort.	Hinkle SN, Laughon SK, Cato JM, Olsen J, Bech BH.	2015	f
147.	Functional foods for dyslipidaemia and cardiovascular risk prevention.	Functional foods for dyslipidaemia and cardiovascular risk prevention.	2009	f
148.	Functional gastrointestinal disorders and incidence of type 2 diabetes: Evidence from the E3N-EPIC cohort study.	Fagherazzi G, Gusto G, Balkau B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Bonnet F.	2016	f
149.	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.	Gavrieli A, Fragopoulou E, Mantzoros CS, Yannakoulia M.	2013	b
150.	Green tea and type 2 diabetes.	Park JH, Bae JH, Im SS, Song DK.	2014	f
151.	Habitual coffee consumption and risk of type 2 diabetes, ischemic heart disease, depression and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study.	Kwok MK, Leung GM, Schooling CM.	2016	
152.	Habitual coffee intake, genetic polymorphisms, and type 2 diabetes.	Lee JK, Kim K, Ahn Y, Yang M, Lee JE.	2015	
153.	Heme iron intake and risk of new-onset diabetes in a Mediterranean population at high risk of cardiovascular disease: an observational cohort analysis.	Fernandez-Cao JC, Arija V, Aranda N, Bullo M, Basora J, Martínez-González MA, Díez-Espino J, Salas-Salvadó J.	2013	f
154.	Higher dietary flavone, flavonol, and catechin intakes are associated with less of an increase in BMI over time in women: a longitudinal analysis from the Netherlands Cohort Study.	Hughes LA, Arts IC, Ambergen T, Brants HA, Dagnelie PC, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Weijenberg MP; Netherlands Cohort Study.	2008	f
155.	[Hormonal-metabolic pattern of postmenopausal females with new onset of diabetes mellitus type 2: the role of	Bershtein LM, Vasil'ev DA, Po-	2013	f



	cancer and hereditary predisposition to diabetes].	roshina TE, Boiarkina MP, Tsyrlina EV.		
156.	How coffee affects metabolic syndrome and its components.	Baspinar B, Eskici G, Ozcelik AO.	2017	b
157.	How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes?	Abdali D, Samson SE, Grover AK.	2015	f
158.	Human clinical studies of tea polyphenols in allergy or life style-related diseases.	Maeda-Yamamoto M.	2013	f
159.	Hypoglycaemia: costs, insulins and prevention.	Holt RI.	2016	f
160.	Hypothetical midlife interventions in women and risk of type 2 diabetes.	Danaei G, Pan A, Hu FB, Hernán MA.	2013	f
161.	The Impact of Coffee on Health.	Nieber K.	2017	f
162.	Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism.	Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K.	2010	f
163.	Impact of polyphenol-rich sources on acute postprandial glycaemia: a systematic review.	Coe S, Ryan L.	2016	f
164.	In vitro colonic metabolism of coffee and chlorogenic acid results in selective changes in human faecal microbiota growth.	In vitro colonic metabolism of coffee and chlorogenic acid results in selective changes in human faecal microbiota growth.	2015	c
165.	Influence of coffee brew in metabolic syndrome and type 2 diabetes.	Abrahão SA, Pereira RG, de Sousa RV, Lima AR, Crema GP, Barros BS.	2013	c
166.	[Influence of Luxury Foodstuffs on Glaucoma].	Huber-van der Velden KK.	2017	f
167.	Influence of the Form of Administration of Chlorogenic Acids on Oxidative Stress Induced by High fat Diet in Rats.	Budryn G, Zaczyńska D, Żyżelewicz D, Grzelczyk J, Zduńczyk Z, Juśkiewicz J.	2017	c

168.	Ingestion of coffee polyphenols increases postprandial release of the active glucagon-like peptide-1 (GLP-1(7-36)) amide in C57BL/6J mice.	Fujii Y, Osaki N, Hase T, Shimotoyodome A.	2015	c
169.	Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence.	Inoue M, Tsugane S.	2010	f
170.	Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence.	Tsugane S, Inoue M.	2010	f
171.	An integrated multi-omics study revealed metabolic alterations underlying the effects of coffee consumption.	Takahashi S, Saito K, Jia H, Kato H.	2014	f
172.	Investigation of gene-diet interactions in the incretin system and risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study.	InterAct Consortium.	2016	f
173.	Kinetic analysis and mechanism on the inhibition of chlorogenic acid and its components against porcine pancreas alpha-amylase isozymes I and II.	Narita Y, Inouye K.	2009	f
174.	Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study.	van Waateringe RP, Slagter SN, van der Klauw MM, van Vliet-Ostaptchouk JV, Graaff R, Paterson AD, Lutgers HL, Wolffenbuttel BH.	2016	f
175.	Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men.	de Koning L, Fung TT, Liao X, Chiuve SE, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Hu FB.	2011	f
176.	Low-energy diets differing in fibre, red meat and coffee intake equally improve insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomised feasibility trial.	Nowotny B, Zahiragic L, Bierwagen A, Kabisch S, Groener JB, Nowotny PJ, Fleitmann AK, Herder C, Pacini G, Erlund I, Landberg R, Haering HU, Pfeiffer AF, Nawroth PP, Roden M.	2015	f
177.	Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease.	Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Zhao QF, Li JQ, Wang J, Yu JT.	2015	f

178.	Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial.	MacKenzie T, Comi R, Sluss P, Keisari R, Manwar S, Kim J, Larson R, Baron JA.	2007	f
179.	Metabolic factors and chronic hepatitis C: a complex interplay.	Macaluso FS, Maida M, Minisale MG, Li Vigni T, Attardo S, Orlando E, Petta S.	2013	f
180.	Methylxanthines and human health: epidemiological and experimental evidence.	Beaudoin MS, Graham TE.	2011	f
181.	Modulation of fibroblast growth factor 19 expression by bile acids, meal replacement and energy drinks, milk, and coffee.	Styer AM, Roesch SL, Argyropoulos G.	2014	f
182.	[The more cups of coffee, caffeinated or decaffeinated, the greater risk of type 2 diabetes].	Chanson P.	2014	a
183.	Nanomolar Caffeic Acid Decreases Glucose Uptake and the Effects of High Glucose in Endothelial Cells.	Natarelli L, Ranaldi G, Leoni G, Roselli M, Guantario B, Comitato R, Ambra R, Cimino F, Speciale A, Virgili F, Canali R.	2015	f
184.	Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.	Ríos JL, Francini F, Schinella GR.	2015	f
185.	The need to revisit ochratoxin A risk in light of diabetes, obesity, and chronic kidney disease prevalence.	Chen C, Wu F.	2017	f
186.	No effect modification of serum bilirubin or coffee consumption on the association of gamma-glutamyltransferase with glycated hemoglobin in a cross-sectional study of Japanese men and women.	Wang Z, McMonagle C, Yoshimitsu S, Budhathoki S, Morita M, Toyomura K, Ohnaka K, Takayanagi R, Kono S.	2012	f
187.	Novel methylxanthine derivative-mediated anti-inflammatory effects in inflammatory bowel disease.	Lee IA, Kamba A, Low D, Mizoguchi E.	2014	f
188.	[Pharmacological bases of coffee nutrients for diabetes prevention].	Oka K.	2007	a
189.	The physical anthropometry, lifestyle habits and blood pressure of people presenting with a first clinical demyelinating event compared to controls: the Ausimmune study.	Ponsonby AL, Lucas RM, Dear K, van der Mei I, Taylor B, Chapman C, Coulthard A,	2013	f

		Dwyer T, Kilpatrick TJ, McMichael AJ, Pender MP, Valery PC, Williams D.		
190.	Pilot Study of Caffeine Abstinence for Control of Chronic Glucose in Type 2 Diabetes.	Lane JD, Lane AJ, Surwit RS, Kuhn CM, Feinglos MN.	2012	f
191.	Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies.	Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D, Chiuve SE, Borgi L, Willett WC, Manson JE, Sun Q, Hu FB.	2016	f
192.	Plasma concentrations of coffee polyphenols and plasma biomarkers of diabetes risk in healthy Japanese women.	Lee AH, Tan L', Hiramatsu N, Ishisaka A, Alfonso H, Tanaka A, Uemura N, Fujiwara Y, Takechi R.	2016	
193.	Polyphenols and Glycemic Control.	Kim Y, Keogh JB, Clifton PM.	2016	f
194.	Polyphenols-rich natural products for treatment of diabetes.	Dragan S, Andrica F, Serban MC, Timar R.	2015	f
195.	Prevention of non-communicable diseases by balanced nutrition: population-specific effective public health approaches in developing countries.	Passi SJ.	2016	f
196.	Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies.	Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE.	2014	b
197.	Processed and unprocessed red meat consumption and incident type 2 diabetes among French women.	Lajous M, Tondeur L, Fagherazzi G, de Lauzon-Guillain B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.	2012	f
198.	Profile development of noncommunicable chronic diseases in a Brazilian rural town.	Di Pietro G, Cardoso DS, da Silva HM, Santos JC, Dos Santos JR, Simões RA.	2015	f
199.	Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages.	O'Connor L, Imamura F, Lentjes MA, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG.	2015	f

200.	Prospective study of coffee and tea consumption in relation to risk of type 2 diabetes mellitus among men and women: the Whitehall II study.	Hamer M, Witte DR, Mosdøl A, Marmot MG, Brunner EJ.	2008	f
201.	Protective effect of caffeine on streptozotocin-induced beta-cell damage in rats.	Kagami K, Morita H, Onda K, Hirano T, Oka K.	2008	f
202.	Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort.	Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S; JPHC Study Group.	2009	
203.	A randomized cross-over trial of the postprandial effects of three different diets in patients with type 2 diabetes.	Fernemark H, Jaredsson C, Bunjaku B, Rosenqvist U, Nystrom FH, Guldbbrand H.	2013	f
204.	Regional Differences in Sugar-Sweetened Beverage Intake among US Adults.	Park S, McGuire LC, Galuska DA.	2015	f
205.	Relationship between long-term coffee consumption and components of the metabolic syndrome: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study.	Balk L, Hoekstra T, Twisk J.	2009	f
206.	[The relationship between selected fluid intake and the risk of diabetes].	Kotowska J, Jeznach-Steinhagen A, Czerwono-grodzka-Senczyna A.	2015	a
207.	The relationship between usual coffee consumption and serum C-reactive protein level in a Japanese female population.	Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, Maekawa M, Fujiwara S, Hamada T, Sakane N.	2008	f
208.	Relationship of Caffeine with Adiponectin and Blood Sugar Levels in Subjects with and without Diabetes.	Bhaktha G, Nayak BS, Mayya S, Shantaram M.	2015	f
209.	Research continues to serve up heart perks for coffee drinkers.	No authors listed	2011	f
210.	Roasting intensity of naturally low-caffeine Laurina coffee modulates glucose metabolism and redox balance in humans.	Di Girolamo FG, Mazzucco S, Sitolin R, Mohorko N, Jenko-Pražnikar Z, Petelin A, Tence M, Pišot R, Navarini L, Biolo G.	2016	f
211.	Role of coffee in modulation of diabetes risk.	Natella F, Scaccini C.	2012	b

212.	The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses.	Psaltopoulou T, Ilias I, Alevizaki M.	2010	f
213.	Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease.	Fan JG, Cao HX.	2013	f
214.	Role of hormonal and other factors in human prostate cancer.	Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME.	2008	f
215.	Scopoletin protects against methylglyoxal-induced hyperglycemia and insulin resistance mediated by suppression of advanced glycation end-products (AGEs) generation and anti-glycation.	Chang WC, Wu SC, Xu KD, Liao BC, Wu JF, Cheng AS.	2015	f
216.	Serum sCD163 levels are associated with type 2 diabetes mellitus and are influenced by coffee and wine consumption: results of the Di@bet.es study.	Rojo-Martínez G, Maymó-Masip E, Rodríguez MM, Solano E, Goday A, Soriguer F, Valdés S, Chaves FJ, Delgado E, Colomo N, Hernández P, Vendrell J, Chacón MR.	2014	
217.	Short sleep in young adults: Insomnia or sleep debt? Prevalence and clinical description of short sleep in a representative sample of 1004 young adults from France.	Léger D, Roscoat Ed, Bayon V, Guignard R, Pâqueriau J, Beck F.	2011	f
218.	[Side effects of caffeine].	Dworzański W, Opielak G, Burdan F.	2009	a
219.	A single serving of caffeinated coffee impairs postprandial glucose metabolism in overweight men.	Robertson TM, Clifford MN, Pen-son S, Chope G, Robertson MD.	2015	
220.	Sleep duration is a potential risk factor for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.	Chao CY, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Wang RH, Lu FH, Chang CJ.	2011	f
221.	Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study in European populations.	InterAct Consortium, Spijkerman AM, van der A DL, Nilsson PM, Ardanaz E, Gavrila D, Agudo A, Arriola L, Balkau B, Beulens	2014	f

		JW, Boeing H, de Lauzon-Guillain B, Fagherazzi G, Feskens EJ, Franks PW, Grioni S, Huerta JM, Kaaks R, Key TJ, Overvad K, Palli D, Panico S, Redondo ML, Rolandsson O, Roswall N, Sacerdote C, Sánchez MJ, Schulze MB, Slimani N, Teucher B, Tjonneland A, Tumino R, van der Schouw YT, Langenberg C, Sharp SJ, Forouhi NG, Riboli E, Wareham NJ.		
222.	Some risk factors for the development of type 2 diabetes in men and women of Belgrade population.	Maksimović J, Sipetić S, Djurić-Peجویی B, Vlajinac H, Maksimović M, Ratkov I, Dragičević S.	2010	f
223.	Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men.	de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB.	2011	f
224.	Suggestion of suitable animal models for in vivo studies of protein tyrosine phosphatase 1b (PTP1B) inhibitors using computational approaches.	Nguyen XT, Le L.	2014	f
225.	Supplementation of a high-fat diet with chlorogenic acid is associated with insulin resistance and hepatic lipid accumulation in mice.	Mubarak A, Hodgson JM, Considine MJ, Croft KD, Matthews VB.	2013	f
226.	Toxicological effects of red wine, orange juice, and other dietary SULT1A inhibitors via excess catecholamines.	Eagle K.	2012	f
227.	Variation of serum metabolites related to habitual diet: a targeted metabolomic approach in EPIC-Potsdam.	Floegel A, von Rusten A, Drogan D, Schulze MB, Prehn C, Adamski J, Pischon T, Boeing H.	2013	f

228.	What dietary modification best improves insulin sensitivity and why?	Weickert MO.	2012	f
229.	Whole food approach for type 2 diabetes prevention.	Xi P, Liu RH.	2016	f